

Aus dem CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie – Campus Mitte
Direktor: Professor Dr. med. Andreas Heinz

Habilitationsschrift

Genetische Faktoren in der pharmakologischen Behandlung der Schizophrenie

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Daniel Josef Müller
geboren in Bonn

Eingereicht: April 2007
Dekan: Prof. Dr. med. M. Paul
1. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Deckert
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. J. Möller

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
2. Formal- und molekulargenetische Untersuchungen der Spätdyskinesien	8
2.1 Familienstudien zu Spätdyskinesien	8
2.2 CYP2D6 Polymorphismen und Spätdyskinesien bei Schizophrenie	14
2.3 Dopamin D3 Rezeptorvarianten und Spätdyskinesien	21
2.4 Assoziationsstudien und Haplotypenanalysen zwischen 12 DRD2-Rezeptorvarianten und Spätdyskinesien bei Schizophrenie	27
2.5 Genetische Analysen zum Pro197Leu Polymorphismus des Gluthation-Peroxidase Gen (GPX1) bei Spätdyskinesien	41
3. Molekulargenetische Analysen zur Neuroleptika induzierten Gewichtszunahme.	48
3.1 Meta-Analyse zum 5-HT2C Gen und der Neuroleptika induzierten Gewichtszunahme.....	48
3.2 Assoziation zwischen dem SNAP-25 Gen und der Wirksamkeit sowie dem Auftreten von Gewichtszunahme durch Neuroleptika bei Schizophrenie.....	57
3.3 Familien- und Fall-Kontrollstudien des Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) mit Schizophrenie und Response mit Neuroleptika	67
4. Molekulargenetische Analysen zur therapeutischen Wirksamkeit von Neuroleptika.....	80
4.1 Assoziation zwischen dem C825T Polymorphismus der G Protein β 3 Untereinheit (GNB3) und klinischer Symptombesserung unter Neuroleptika bei Schizophrenie ...	80
5. Diskussion.....	88
6. Zusammenfassung.....	95
7. Literatur	96
8. Danksagung.....	100
9. Eidesstattliche Erklärung	101

1. Einleitung

“If it were not for the great variability among individuals, medicine might be a science, not an art” (Sir William Osler, 1849 – 1919. *The principles and practice of medicine*, 1892).

Schizophrenie ist mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 1% eine relativ häufige Erkrankung, die meistens in der Adoleszenz bzw. im jungen Erwachsenenalter erstmalig auftritt. Eine kurative Therapie steht nicht zur Verfügung und die meisten Patienten benötigen eine jahre- oder jahrzehntelange Behandlung. Neuroleptika sind Mittel der ersten Wahl in der symptomatischen Behandlung der Schizophrenien, doch können diese in aller Regel nur bestimmte Symptombereiche lindern und häufig müssen Präparate wegen Nebenwirkungen abgesetzt bzw. ausgetauscht werden. Trotz Behandlung sind ca. 70 - 80% der Patienten dauerhaft erwerbsunfähig (Marwaha und Johnson 2004). Die direkten Behandlungskosten sowie die indirekten Kosten durch den Arbeitsausfall machen die Schizophrenie zur teuersten psychiatrischen Erkrankung in Deutschland (Rossler und Theodoridou 2006). Obwohl heute eine Vielzahl verschiedener Neuroleptika zur Verfügung stehen ist die Suche nach der optimalen Dosierung des am besten wirksamen und nebenwirkungsärmsten Präparats mit optimaler Dosierung oftmals ein langwieriges Unterfangen. In dieser Zeit leiden die Patienten weiterhin an Symptomen und sind unter Umständen über einen längeren Zeitraum akut eigen- oder fremdgefährdend.

Nach längerer Applikation können insbesondere klassische (oder ältere) Neuroleptika z.T. irreversible Spätdyskinesien verursachen. Spätdyskinesien sind durch unwillkürliche und hyperkinetische Bewegungsmuster charakterisiert, die primär an der orofazialen Muskulatur auftreten, aber auch die Muskulatur des Rumpfes sowie die Muskulatur der oberen und unteren Extremitäten betreffen können. Atypische (oder neuere) Neuroleptika können zum Teil erhebliche Gewichtszunahmen induzieren, die zu pathologischem Übergewicht (Adipositas) führen können und somit das Risiko zahlreicher Sekundärerkrankungen signifikant erhöhen (Müller und Kennedy 2006). Zur Klassifizierung von Unter-, Normal- und Übergewicht wird der *Body-Mass-Index* (BMI) bestimmt, der sich durch eine einfache Formel (Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch Körperlänge in Metern zum Quadrat) errechnen lässt. Ohne eine Korrektur für Alter und Geschlecht ist Normalgewicht bei 20 – 25 kg/m² definiert. Niedrigere Werte sprechen für Untergewicht, höhere Werte für Übergewicht, wobei Adipositas bei einem BMI größer als 30 kg/m² vorliegt.

Zum Begriff der Pharmakogenetik

In der Antike beschrieb Pythagoras (ca. 500 v. Chr.) eine Gruppe von Individuen, die nach dem Genuss von Fava-Bohnen lebensbedrohliche Hämolysen entwickelten. Dieser Beobachtung der interindividuellen Variabilität bei der Verträglichkeit von Nahrungsmitteln

folgte in der Neuzeit das Konzept der interindividuellen Variabilität bei der Einnahme von Heil- bzw. Arzneimitteln. So wurde beobachtet, dass identische oder ähnliche Arzneimittel unter Verwandten ähnliche Reaktionen hervorrufen können. Im 20. Jahrhundert konnten schließlich zahlreiche unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf genetische Faktoren zurückgeführt werden, die 1957 erstmals zusammengefasst wurden (Motulsky 1957). 1959 wurde der Begriff Pharmakogenetik geprägt (Vogel 1959), der in der internationalen Fachwelt aufgegriffen und fortan verwendet wurde (Kalow 1962). Nach Entdeckung bzw. Weiterentwicklung neuer und genomweiter Analyseverfahren in der Molekulargenetik wurde in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts der Begriff Pharmakogenomik geprägt. Eine konzeptionelle Abgrenzung zur Pharmakogenetik wurde damit jedoch nicht begründet und beide Begriffe werden häufig synonym verwendet.

Formal- und Molekulargenetische Untersuchungsmethoden

Bei der Untersuchung genetischer Faktoren für einen krankheitsassoziierten Phänotyp werden allgemein formalgenetische und molekulargenetische Untersuchungsmethoden differenziert. Formalgenetische Untersuchungen untersuchen den Vererbungsmodus einer genetischen Eigenschaft. Die grundlegenden Daten werden durch Familien-, Zwillings-, und Adoptionsstudien gewonnen. Anhand von Stammbäumen, Anamnesen (z.B. bei Adoption oder getrennt aufgewachsenen Zwillingen) und klinischer Beschreibung des Phänotyps können Aussagen über die Anzahl der involvierten Genloci (monogen vs. oligo-/polygen), der chromosomalen Lokalisation (autosomal vs. gonosomal), dem Vererbungsmodus (dominant vs. rezessiv) sowie über die Expressivität und die Heritabilität eines Merkmals bzw. einer Erkrankung getroffen werden. Formalgenetische Untersuchungen sind somit bedeutsam, um genetisch bedingte Faktoren in der Ätiologie einer Erkrankung zu determinieren. Sie bilden die Grundlage für weiterführende molekulargenetische Untersuchungen.

Mit molekulargenetischen Analysen können Variationen (oder Mutationen, die bei Allelfrequenzen von über 1% Polymorphismen genannt werden) der DNA-Sequenz einzelner Individuen untersucht und verglichen werden, um krankheitsassoziierte Genvarianten aufzudecken. Die Auswahl der zu untersuchenden DNA-Abschnitte erfolgt üblicherweise durch Kopplungs- und Assoziationsstudien. Zur Durchführung von Kopplungsstudien, bei denen mit der Erkrankung „gekoppelte“ chromosomale Lokalisationen identifiziert werden sollen, wird eine große Anzahl von Familien benötigt, bei denen mindestens bei einem Mitglied pro Familie ein identischer krankheitsassoziiertes Phänotyp vorliegt (z.B. Schizophrenie). Für pharmakogenetische Untersuchungen müssen die Individuen neben der gleichen Eingangsdiagnose zusätzlich eine vergleichbare medikamentöse Behandlung über einen ähnlichen Zeitraum erhalten haben. Außerdem

müssen für den entsprechenden Phänotyp identische Untersuchungsmethoden vorgelegen haben (z.B. die Erfassung der therapeutischen Wirksamkeit (Response) mit Neuroleptika über 6 Wochen bei Schizophrenie). Da sich in der Praxis Konstellationen dieser Art selten finden lassen oder die Erstellung solcher Kollektive extrem aufwändig ist, spielen Kopplungsuntersuchungen in der Pharmakogenetik nur eine untergeordnete Rolle.

Die meisten Studien in der Pharmakogenetik folgen daher dem Modell der Assoziationsstudien. Hierbei erfolgt die Auswahl der zu untersuchenden DNA-Abschnitte in der Regel nach dem Prinzip der „Kandidatengen“-Bestimmung, wonach bekannte Wirkmechanismen eines Medikamentes genutzt werden. Diese betreffen z.B. bei Neuroleptika Gene, die für Metabolisierungsenzyme von Neuroleptika kodieren (Pharmakokinetik), oder Gene, die für Dopaminrezeptoren oder für die intrazelluläre Signaltransduktion kodieren (Pharmakodynamik). Die Genvarianten werden häufig nach einer (potentiellen) funktionellen Relevanz ausgesucht, nachdem zum Beispiel funktionelle Studien belegt haben, dass ein bestimmter Polymorphismus die Expression eines Gens beeinflusst. Dies können zum Beispiel Polymorphismen sein, die im Promotorbereich des Gens liegen, das *Splicing* der Intronabschnitte beeinflussen oder die posttranskriptionelle Stabilität („Halbwertszeit“) der m-RNA variieren. Bei der statistischen Berechnung wird ein Allel- oder ein Genotyp bezüglich signifikanter Assoziationen mit einem Merkmal untersucht. Hierbei kann nach den Prinzipien einer Fall-Kontroll-Studie eine Kategorisierung der Merkmale getroffen werden (z.B. Spätdyskinesien vorhanden/nicht vorhanden), bei denen üblicherweise einfache Chi-Quadrat Berechnungen zur Anwendung kommen. Bei Einsatz quantitativer Merkmalsausprägungen (z.B. Schweregrad unwillkürlicher Bewegungen bei Spätdyskinesien oder bei Neuroleptika induzierter Gewichtszunahme) können mit Hilfe von Varianzanalysen (ANOVA-, bzw. mit Kovariablen durch ein ANCOVA-Modell) Aussagen über genetisch bedingte Einflussfaktoren getroffen werden. Quantitative Analysen gelten aus statistischer Sicht als aussagekräftiger. Neben einer höheren statistischer *Power* wird auf einen meist willkürlich gelegten Schwellen (bzw. „cut-off“-) Wert verzichtet. Außerdem bleibt somit die bestehende dimensionale Verteilung der meisten Merkmalsausprägungen (im Sinne der Gaußschen Normalverteilung) berücksichtigt (Streiner 2002).

Durch Arzneimitteleinwirkung genetisch modulierte Merkmale stellen einen „einfacheren“ komplexen Phänotyp dar

In den meisten Fällen werden die durch Arzneimittelwirkungen genetisch modulierten Merkmalsausprägungen (Response und Nebenwirkungen) auf eine oligo- oder polygene Genese zurückgeführt. Neben diesen genetisch modulierten Eigenschaften bestimmter Merkmale sind auch nicht-genetische Faktoren wie demographische oder klinische Variablen von Bedeutung (Nnadi et al. 2005). Die Charakteristika eines pharmakologisch

induzierten Phänotyps unterliegen somit einer multifaktoriellen Genese, und entsprechen der von komplex vererbten Phänotypen. Im Unterschied zu komplex vererbten Erkrankungen mit wenig sichergestellter molekularer Pathogenese lassen sich in der Pharmakogenetik durch die leichter zu erforschenden pharmakologischen Eigenschaften eines Präparates (oder einer bestimmten Medikamentengruppe) häufiger mit größerer Wahrscheinlichkeit kausal beteiligte Kandidatengene zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bestimmen. In der Gruppe der Neuroleptika sind die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Präparate gut bekannt. Auch viele der aktivierten bzw. beeinflussten Enzym-, Rezeptor- und Neurotransmittersysteme sind durch eine Reihe verschiedener Untersuchungen gut belegt. Insbesondere bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen erscheint die Suche nach kausalen Kandidatengenen einfacher zu gelingen. Dies beruht im Wesentlichen auf folgenden Eigenschaften:

- Nebenwirkungen sind häufig dosisabhängig und können direkt mit inzwischen einfach zu bestimmenden pharmakokinetischen Einflussfaktoren, wie dem CYP450-System, unterliegen. Nach Bestimmung des Metabolisierungs-Status eines Individuums (in *slow*, *extensive*, *rapid*, und *ultra-rapid* Metabolisierer) kann eine individuelle Dosisanpassung schon vor Einsatz eines Neuroleptikums erfolgen. Zur Pharmakokinetik sind bereits Studien durchgeführt worden, die entsprechende genotyp-spezifische Empfehlungen beinhalten (Kirchheiner et al. 2004). Der auf Biochip-Basis hergestellte „AmpliChip CYP450“ von der Firma Roche identifiziert eine Vielzahl von Varianten der CYP4502D6 und 2C19-Gene, die eine rasche und genaue Einteilung in langsame bis sehr schnelle Metabolisierer erlauben.
- Neuroleptikainduzierte Nebenwirkungen sind häufig auf bestimmte Rezeptoreigenschaften zurückzuführen (zum Beispiel eine Sedierung bei Neuroleptika mit Histaminrezeptorbindung), was die Suche nach kausal beteiligten Kandidatengenen vereinfacht.
- Nebenwirkungen sind häufig durch unmittelbar auftretende und gut quantifizierbare Parameter gekennzeichnet (zum Beispiel eine Gewichtszunahme oder ein Prolaktinanstieg nach Neuroleptika-Einnahme). Damit kann eine im Vergleich zu unschärferen Bestimmungen (wie die des Therapieerfolges anhand von Interview-Punktwerten) höhere Reliabilität gewährleistet werden.

Zielstellung - Klinischer Nutzen pharmakogenetischer Untersuchungen in der Behandlung der Schizophrenie

Bei der heute noch üblichen „Versuch-und-Irrtum“-Methode dauert es häufig sehr lange, bis das am besten wirksame und das bestverträgliche Präparat für ein an Schizophrenie erkranktes Individuum gefunden wird.

Ergebnisse pharmakogenetischer Studien versprechen in Zukunft eine Möglichkeit der individualisierten Therapie, die in signifikanter Weise anhand genetischer Marker die wirksamste und nebenwirkungsärmste Therapie bereits im Vorfeld der Behandlung bestimmen lässt. Die in den folgenden Kapiteln beschriebenen Ergebnisse eigener Studien sollen das skizzierte Zielvorhaben nachhaltig unterstützen.

2. Formal- und molekulargenetische Untersuchungen der Spätdyskinesien

2.1 Familienstudien zu Spätdyskinesien

Müller DJ, Schulze TG, Knapp M, Held T, Krauss H, Weber T, Ahle G, Maroldt A, Alfter D, Maier W, Nöthen MM, Rietschel M. Familial occurrence of tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand.* 2001; 104(5):375-379.

Frühere Studien berichten über eine signifikante Konkordanz zwischen dem Auftreten (bzw. Nicht-Auftreten) von Spätdyskinesien bei Verwandten ersten Grades (Waddington und Youssef 1988, Weinhold et al. 1981, Yassa und Ananth 1981, Youssef et al. 1989). Die Rekrutierung von (Index-)Patienten mit Verwandten ersten Grades, die im ähnlichem Maße an Schizophrenie erkrankt sind und über einen vergleichbaren Zeitraum Neuroleptika erhalten haben, stellt einen besonderen Aufwand dar. Deswegen sind die Fallzahlen der ersten Studien mit maximal elf Paaren (Patient und Verwandter ersten Grades) relativ klein (Youssef et al. 1989). In unsere Studien konnten insgesamt 18 Patienten mit jeweils mindestens einem Verwandten ersten Grades eingeschlossen werden. Alle Individuen wurden wegen einer schizophrenen Psychose über einen längeren Zeitraum mit Neuroleptika behandelt und in Hinblick auf das Auftreten von Spätdyskinesien (SD+) bzw. der Abwesenheit von Spätdyskinesien (SD-) untersucht. Zur Diagnosestellung von Spätdyskinesien wurden die *Research Diagnostic-Criteria (RDC)* angewendet (Schooler und Kane 1982), wobei nur die Patienten in dieser Studie eingeschlossen wurden, die zu allen Untersuchungszeitpunkten persistente Spätdyskinesien aufwiesen. Ein besonderes Merkmal dieser Studie liegt darin, dass alle Patienten in einem Zeitraum von drei Monaten mindestens zweimal unter gleichen Bedingungen untersucht worden sind. Spätdyskinesien zeigen häufig einen fluktuierenden Verlauf. Durch die wiederholten Untersuchungen konnte somit die diagnostische Unsicherheit minimiert werden. Die Patienten und Verwandte ersten Grades unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters (SD+: Mittel = 38.6+/-12.9 Jahre; SD-: 41.6+/-14.8 Jahre; p=0.68), der Gesamtdosis der Neuroleptika, die in Chlorpromazin-Einheiten (CPZ-E) umgerechnet wurde (SD+: 2.2×10^6 +/- 2.0×10^6 CPZ-E; SD-: 7.1×10^5 +/- 7.8×10^5 CPZ-E; p=0.17) oder der Neuroleptika-Dosis zum Zeitpunkt der Untersuchungen (SD+: 430.4+/-350.5 CPZ-E; SD-: 248.6+/-225.7 CPZ-E; p=0.26). Von den 18 Paaren waren 12 Paare konkordant für SD- und drei für SD+. Nur drei Paare waren diskordant für das Auftreten von Spätdyskinesien. Dieser Befund zeigt eine statistische Signifikanz (*Fisher's exact test*: p=0.04) und legt nahe, dass genetische Faktoren an der Entwicklung von Spätdyskinesien beteiligt sind. Somit konnten wir mit unseren formalgenetischen Untersuchungen Befunde aus früheren Studien - die zum Teil mit erheblich kleineren Fallzahlen durchgeführt worden sind - in einem größeren Kollektiv bestätigen.

2.2 CYP2D6 Polymorphismen und Spätdyskinesien bei Schizophrenie

Lohmann PL, Bagli M, Krauss H, Müller DJ, Schulze TG, Fangerau H, Ludwig M, Barkow K, Held T, Heun R, Maier W, Rietschel M, Rao ML. CYP2D6 polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36(2):73-8.

Die Studien zum Cytochrom P450 System folgen der Hypothese, dass durch unterschiedliche hepatische Metabolisierungsraten der Neuroleptika verschieden hohe Serumspiegel aufgebaut werden, die im Falle einer niedrigen Metabolisierungsrate zu höheren Serumspiegeln der Wirkstoffe führen und somit die Entstehung von Spätdyskinesien fördern. Alternativ hierzu ist auch diskutiert worden, ob eine hohe Metabolisierungsrate eine höhere Rate toxischer Metabolite hervorbringt, die dann über eine einhergehende neuronale Schädigung (z.B. im Striatum) unwillkürliche Bewegungsmuster hervorruft. Das Auftreten von Spätdyskinesien könnte somit durch Abweichungen von der normalen Metabolisierungsrate des CYP2D6-Gens erklärt werden. Der Normal- bzw. „Wildtyp“ wird durch das Vorhandensein von zwei 1-Allelen definiert (Genotyp: *1/*1). In manchen Studien zeigten Patienten mit Abweichungen des *1/*1-Genotyps signifikant häufiger den Spätdyskinesien zugerechnete Bewegungsstörungen (Ellingrod et al. 2002, Fu et al. 2006, Kapitany et al. 1998, Lam et al. 2001). In dem von uns untersuchten Kollektiv wurden - neben dem Allel *1 - die am häufigsten vorkommenden Varianten *3, *4, *5 und *6 sowie Gen-Duplikationen bei 109 Patienten untersucht, die mindestens 5 Jahre lang Neuroleptika erhielten. Die Träger der Allele *3, *4, *5 und *6 weisen im Vergleich zu Trägern mit dem *1-Allel eine eingeschränkte Funktion des CYP2D6 Enzyms auf. Insgesamt fanden sich 7 homozygote Träger und 34 heterozygote Träger mit eingeschränkter CYP2D6 Aktivität. Bei diesen Patienten wurde eine ausführliche Medikamenten-Anamnese erhoben und alle zur Verfügung stehenden schriftlichen Aufzeichnungen ausgewertet. Die Neuroleptika wurden schließlich nach Äquivalenztabelle in Chlorpromazin-Einheiten (CPZ-E) umgerechnet. Dieses Verfahren ermöglicht es, die Menge verabreichter Neuroleptika in die Berechnungen mit einzubeziehen. Patienten die an Spätdyskinesien litten hatten signifikant mehr Neuroleptika erhalten (CPZ-E) als Patienten ohne Spätdyskinesien ($t = -2.347$, $df = 107$, $p = .01$). Logistische Regressionsanalysen zeigten einen signifikanten Einfluss der Lebenszeitdosis von Neuroleptika (Chi-Quadrat = 5.121, $df = 1$, $p = 0.024$). Es konnte jedoch kein signifikanter Einfluss des CYP2D6-Genotyps, des Geschlechts, des Lebensalters, des Ersterkrankungsalters oder der Erkrankungsdauer mit dem Auftreten von Spätdyskinesien eruiert werden. Bemerkenswert ist, dass drei von sieben Patienten mit einer CYP2D6-Duplikation Spätdyskinesien entwickelten. Dies könnte für eine neurotoxische Genese der Spätdyskinesien sprechen.

2.3 Dopamin D3 Rezeptorvarianten und Spätdyskinesien

Rietschel M, Krauss H, Müller DJ, Schulze TG, Knapp M, Marwinski K, Maroldt AO, Paus S, Grunhage F, Propping P, Maier W, Held T, Nöthen MM. Dopamine D3 receptor variant and tardive dyskinesia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000; 250(1):31-35.

Knock-out Mäuse für das Dopaminrezeptor D3 (DRD3)-Gen zeigen eine gesteigerte motorische Aktivität (Accili et al. 1996), welche auf eine Beteiligung der Dopamin D3 Rezeptoren bei der Kontrolle motorischer Bewegungen schließen lässt. Durch die antagonistische Wirkung der Neuroleptika am DRD3 wurde diesem Rezeptor eine Rolle bei der Entstehung von Spätdyskinesien zugeschrieben. Im DRD3-Gen wurde ein Polymorphismus identifiziert, bei dem es zu einem Basenaustausch im neunten Codon kommt (Ser9Gly) und bei dem eine höhere Dopaminaffinität in homozygoten Gly/Gly Zelllinien im Vergleich zu heterozygoten Ser/Gly bzw. homozygoten Ser/Ser Zelllinien gefunden wurde (Lundstrom und Turpin 1996). Mindestens drei Studien berichteten von signifikanten Assoziationen mit dem Gly-Allel bzw. des Gly/Gly-Genotyps und Spätdyskinesien. Dies suggeriert eine Prädisposition für Spätdyskinesien bei höherer Dopaminaffinität des DRD3 (Basile et al. 1999, Segman et al. 1999, Steen et al. 1997). Unsere Untersuchungen schlossen 157 Patienten ein, von denen anhand der RDC-Kriterien 79 Spätdyskinesien und 78 keine Spätdyskinesien hatten. Zusätzlich wurden Subgruppen von Patienten gebildet, die eine 10, 15 oder 20 jährige Erkrankungsdauer aufwiesen um mögliche Artefakte zu minimieren. Außerdem wurden „Extremgruppen“ gebildet (Alter über 50 Jahre ohne Spätdyskinesien versus Alter unter 35 Jahren mit Spätdyskinesien). Die statistische Auswertung erbrachte jedoch trotz einer geringen Überzahl von Ser/Gly oder Gly/Gly Trägern in den Gruppen mit Spätdyskinesien keine signifikanten Assoziationen zwischen dem Ser9Gly-Polymorphismus und Spätdyskinesien. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz der Befunde ist nicht durch mangelnde statistische *Power* gegeben, sondern basierte möglicherweise auf der heterogenen Struktur der Kollektive zum Beispiel bezüglich des Alters, der Erkrankungsdauer, der Dauer der Neuroleptika-Exposition und der Erhebung der Spätdyskinesien.

2.4 Assoziationsstudien und Haplotypanalysen zwischen 12 DRD2-Rezeptorvarianten und Spätdyskinesien bei Schizophrenie

Zai CC, Hwang RW, De Luca V, Müller DJ, King N, Zai GC, Remington G, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Kennedy JL. Association study of tardive dyskinesia and twelve DRD2 polymorphisms in schizophrenia patients. 2007; 10(5):639-651.

In den bisherigen Untersuchungen zum Dopaminrezeptor (DRD2)-Gen wurde in keiner Studie über eine signifikante Assoziation zwischen dem C957T-Polymorphismus des DRD2-Gens mit Spätdyskinesien berichtet, gleichwohl dem T-Allel eine verminderte DRD2-mRNA-Stabilität *in vitro* und eine verminderte DRD2 Konzentration *in vivo* im Striatum zugeschrieben werden konnte (Duan et al. 2003, Hirvonen et al. 2004). Wir führten in einem Kollektiv aus Kanada und den USA (n = 232, davon 202 Kaukasier und 30 Afro-Amerikaner) eine umfassende Assoziationsstudie zwischen dem DRD2-Gen und Spätdyskinesien durch, bei dem neben dem C957T-Polymorphismus noch elf weitere Polymorphismen untersucht wurden. Neben der nach den *Research Diagnostic Criteria* (RDC) erhobenen dichotomen Einteilung von Spätdyskinesien wurde anhand der *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS) auch der Schweregrad der Spätdyskinesien in quantitativer Form in die Berechnungen mit einbezogen. Sowohl in der Genotyp- als auch in der Allelotyp-Analyse fanden sich die interessantesten Befunde beim C939T- und dem C957T- Polymorphismus ($p < .05$). Der C939T- und der C957T- Polymorphismus standen im hohen Kopplungsungleichgewicht ($D' = 0.98$), sodass ähnliche Resultate in den Analysen zu erwarten gewesen sind. In den Haplotyp-Analysen fanden sich die signifikantesten Befunde mit diesen beiden Polymorphismen und mit den jeweils davon benachbarten Polymorphismen TaqID (5' aufwärts) und rs2242591 (3' abwärts). Für das Haplotyp-Paar TaqID – C939T fanden sich Werte von $p = 0.05$ (SD+ vs. SD-), $p = 0.006$ (AIMS-Werte) und für den Haplotyp C939T – C957T $p = 0.02$ (SD+ vs. SD-) bzw. $p = 0.008$ (AIMS-Werte). Da die Ergebnisse durch potentielle Stratifikationseffekte aufgrund unterschiedlicher Ethnizitäten verursacht worden sind, führten wir in beiden ethnischen Gruppen getrennte Analysen durch. Hierbei fand sich trotz der geringen Fallzahl der Afro-Amerikaner (n = 30) in der Allelotyp-Analyse ebenfalls eine signifikante Assoziation mit dem C957T-Polymorphismus. Zusammenfassend suggerieren die Befunde, dass die durch das T-Allel des C957T-Polymorphismus verursachte verminderte Expression des DRD2-Proteins mit einem protektiven Effekt gegenüber der Induktion von Spätdyskinesien assoziiert ist.

2.5 Genetische Analysen zum Pro197Leu Polymorphismus des Gluthation-Peroxidase Gen (GPX1) bei Spätdyskinesien

Shinkai T, Müller DJ, De Luca V, Shaikh S, Matsumoto C, Hwang R, King N, Trakalo J, Potapova N, Zai G, Hori H, Ohmori O, Meltzer HY, Nakamura J, Kennedy JL.

Genetic association analysis of the glutathione peroxidase (GPX1) gene polymorphism (Pro197Leu) with tardive dyskinesia. *Psychiatry Res.* 2006; 141(2):123-128.

In einer weiteren Pilotstudie wurde das Gluthation-Peroxidase Gen (GPX1) in einem aus den USA stammenden Kollektiv (n=68) untersucht. Das GPX1-Gen ist ubiquitär vorhanden und codiert für das Selenium-abhängige GPX1-Enzym, das eine wichtige Rolle bei der Entgiftung freier Radikale spielt. Basierend auf der oxidativen Stress-Theorie, bei der durch Neuroleptika indirekt nervenzellschädigende und in der Pathogenese von Spätdyskinesien beteiligte freie Radikale gebildet werden, stellt das GPX-1 ein interessantes Kandidatengen dar. Im GPX-1 Gen kann im Nukleotid 593 eine Substitution von C zu T erfolgen, die zu einer Codon-Veränderung mit nachfolgendem Aminosäureaustausch von Prolin (Pro) zu Leucin (Leu) führt, weswegen der Polymorphismus Pro197Leu benannt wird. In einer funktionellen Studie mit transfizierten humanen Zelllinien wurde nachgewiesen, dass Zellen mit dem Leu-Allel eine geringere Enzymaktivität (bzw. bei steigender Seleniumkonzentration eine geringere Anregung) aufwiesen als Zellen mit dem Pro-Allel (Hu und Diamond 2003). Dies würde hypothetisch eine höhere Inzidenz von Spätdyskinesien in Leu-Allelträgern vermuten lassen. In den Analysen lies sich allerdings kein solcher Trend bestätigen und die Ergebnisse erwiesen sich als nicht signifikant. Dies galt sowohl in der dichotomen Untersuchungsmethode (SD+ vs. SD-) als auch in der quantitativen Analyse anhand der *AIMS*-Werte. Neben der kleinen Fallzahl als mögliche Erklärung für die negativen Befunde, kann sowohl die heterogene Ethnizität als auch der signifikante Altersunterschied zwischen der SD+ Gruppe (36,6 +/- 10,8 Jahre) und SD- Gruppe (29,8 +/- 7,9 Jahre) herangezogen werden ($p = 0.02$). Bei letzterem wäre es denkbar, dass das höhere Alter als Risikofaktor für Spätdyskinesien bei einigen Individuen zu dem SD+ Status geführt hat und somit die genetisch basierten Untersuchungen beeinflusst hat. Unsere Studie kann somit nur begrenzte Aussagen hinsichtlich des Einflusses des GPX-1 Gens bei Spätdyskinesien treffen. Aufgrund unserer negativen Ergebnisse mit kleinen Fallzahlen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass das GPX-1 Gen eine größere Effektstärke in der Ätiologie von Spätdyskinesien aufweist.

3. Molekulargenetische Analysen zur Neuroleptika induzierten Gewichtszunahme

3.1. Meta-Analyse zum 5-HT_{2C} Gen und der Neuroleptika induzierten Gewichtszunahme

De Luca V, Müller DJ, de Bartolomeis A, Kennedy JL. Association of the HTR_{2C} gene and antipsychotic induced weight gain: A meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007; 22(7):463-467.

Die Hoffnung auf eine signifikante Prädiktion der Neuroleptika induzierten Gewichtszunahme beruht im Wesentlichen auf genetische Faktoren, nachdem in formalgenetischen Zwillingsstudien die Bedeutsamkeit genetischer Faktoren erwiesen wurden (Theisen et al. 2001, Theisen et al. 2005, Wehmeier et al. 2005). Dabei wurde u. a. über eine signifikante Assoziation einer Gewichtszunahme bei verschiedenen Neuroleptika mit dem -759C/T Polymorphismus des X-chromosomalen 5-HT_{2C} Gens berichtet (Reynolds et al. 2002). Bemerkenswerterweise konnte dieser Befund trotz einiger nicht-signifikanter Studien in fünf weiteren Studien repliziert werden (Müller und Kennedy 2006). Patienten mit dem T-Allel wiesen hierbei eine signifikant geringere Gewichtszunahme auf als Patienten mit dem C-Allel. Um die Relevanz des -759C/T Polymorphismus näher zu beleuchten, führten wir eine Meta-Analyse mit allen bisher veröffentlichten Studien durch und ergänzten die Untersuchungen mit bis dahin noch unveröffentlichten Ergebnissen aus eigenen Untersuchungen. Aus insgesamt acht vorliegenden Studien konnte eine signifikante Assoziation zwischen einer geringeren Gewichtszunahme und dem T-Allel des -759C/T Polymorphismus aufgedeckt werden ($z = 3.62$, $p < 0.00$, $OR = 2.278$, $95\% \text{ KI} = 1,459 - 3,558$). Allerdings bestand auch eine signifikante Heterogenität der Studien untereinander ($p = 0.009$), sowie ein leicht signifikanter Publikations-Bias ($p = 0.04$) zugunsten signifikanter Studien mit kleineren Fallzahlen gegenüber nicht-signifikanter Studien mit kleineren Fallzahlen. Die Heterogenität der Studien ist in nicht-signifikanter Weise auf die verschiedenen untersuchten Ethnien zurückzuführen gewesen, sondern resultierte am ehesten aus den unterschiedlichen Fallzahlen, den verschiedenen eingesetzten Neuroleptika und den unterschiedlichen statistischen Verfahrensweisen. Weitere Studien sind erforderlich, die diese Einschränkungen zukünftig mit berücksichtigen.

3.2 Assoziation zwischen dem SNAP-25 Gen und der Wirksamkeit sowie dem Auftreten von Gewichtszunahme durch Neuroleptika bei Schizophrenie

Müller DJ, Klempan T, De Luca V, Volavka J, Czobor P, Sheitman BB, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Lieberman JA, Kennedy L. The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neurosci Lett* 2005; 379: 81-89.

Die Ätiologie der Schizophrenie wird häufig mit einer Störung der synaptischen Übertragung in Verbindung gebracht; ein Konzept welches auch durch molekulargenetische Untersuchungen gestützt wird (Harrison und Weinberger 2005). Das *synaptosomal-associated protein of 25kDa* (SNAP-25) bildet als Protein der präsynaptischen Plasmamembran eine integrale Komponente bei der Anbindung (docking) und Fusion der Neurotransmitter enthaltenden Vesikel mit der Plasmamembran. Nach Fusion der Vesikel mit der Membran erfolgt die Entleerung der Botenstoffe in den synaptischen Spalt. Polymorphismen des SNAP-25 Gens könnten somit zu einer Modulation der Neurotransmitter-Sekretion führen, die einerseits in der Ätiologie der Schizophrenie und andererseits bezüglich der Wirkungen und Nebenwirkungen von Neuroleptika von Bedeutung sein könnten. Wir untersuchten 59 Patienten aus den USA, die bis zu 14 Wochen mit vier verschiedenen Neuroleptika behandelt worden sind und in diesem Zeitraum eine deutliche Gewichtszunahme aufwiesen (Olanzapin +6.5kg (± 7.4), Clozapin +5.4kg (± 4.8), Risperidon +2.2kg (± 3.4) und Haloperidol +1.1kg (± 6.4). Es wurden drei Polymorphismen des SNAP-25 Gens untersucht (Ddel, MnlI, Tail), die sich jeweils im 3' Ende des SNAP25-Gens befinden. Zeitgleich wurde auch die Response auf die Neuroleptika mittels Werten der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) gemessen. Die MnlI und Tail Polymorphismen sind signifikant bezüglich der Response (ANOVA: $F[2,53] = 4.57$, $p = 0.01$; und $F[2,52] = 3.53$, $p = 0.03$) und einer Gewichtszunahme assoziiert gewesen ($F[2,52] = 4.28$, $P = 0.01$ and $F[2,51] = 3.38$, $p = 0.04$). Unter Hinzunahmen von signifikanten Kovariablen wie Geschlecht, Alter, Behandlungsdauer, Ethnizität, Art des Neuroleptikums und Ausgangswerten (PANSS, Kilogramm bzw. BMI) zeigte sich noch eine signifikante Assoziation der Response für den MnlI Polymorphismus, jedoch keine signifikante Assoziation für eine Gewichtszunahme. Dieser Effekt ist am ehesten auf die kleine Fallzahl zurück zu führen gewesen. Replikationsstudien in größeren Kollektiven sind somit indiziert und erscheinen vielversprechend.

3.3 Familien- und Fall-Kontrollstudien des Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) mit Schizophrenie und Response mit Neuroleptika

Zai G*, Müller DJ*, Volavka J, Czobor P, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL (*geteilte Erstautorenschaft). Family and case-control association study of the Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) gene with schizophrenia and response to antipsychotic medication. *Psychopharmacology* 2006; 188:171-182.

Eine Dysregulation des Immunsystems ist als Ursache der Schizophrenie diskutiert worden. Konsistent zu dieser Hypothese induzieren Neuroleptika die Expression von Zytokinen. Durch diese modulierenden Effekte des Immunsystems wird möglicherweise einen Teil der therapeutischen Wirksamkeit entfaltet. Dem Zytokin Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) wird eine besondere Rolle bei einer Gewichtszunahme durch Neuroleptika zugeschrieben, da der Serumspiegel von TNF- α unter einer Therapie mit Gewichts-induzierenden Psychopharmaka signifikant ansteigt (Pollmächer et al. 2001).

Bei dem funktionell relevanten G-308A Promotorpolymorphismus des TNF-alpha-Gens ist das A-Allel mit einer erhöhten Expression des Proteins assoziiert (Wilson et al. 1997). Das Protein ist am Glukose und Lipidmetabolismus beteiligt. Eine Überproduktion von TNF-alpha wurde bei adipösen Patienten berichtet (Hauer et al. 1998). Überdies ist ein Anstieg des TNF-alpha mit der Einnahme von Neuroleptika assoziiert (Kraus et al. 2001), sodass ein Zusammenhang zwischen dem Promotorpolymorphismus und einer Neuroleptika induzierten Gewichtszunahme hypothetisiert wurde (Basile et al. 2001, Müller et al. 2004a). In unserer Studie wurde ein Kollektiv bestehend aus insgesamt 247 schizophrenen US-Patienten untersucht, bei denen zu 130 Patienten Angaben zur Gewichtszunahme nach 6 Wochen Therapie mit Neuroleptika vorlagen. Es war ein Trend zu erkennen, wonach Patienten mit mindestens einem G-Allel eine höhere Gewichtszunahme aufwiesen ($F [2,128] = 1.702, p = 0.09$). Demnach ist eine niedrigere Expression des TNF-alpha Enzyms mit einer höheren Gewichtszunahme assoziiert, sofern sich dieser Trend auch in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen in signifikanter Weise replizieren lässt. Interessanterweise zeigte das A-Allel eine knapp signifikante Assoziation mit einer besseren therapeutischen Wirksamkeit nach 12 Wochen ($n = 81$) gemessen anhand der Punktwerte der *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS; $t[79 \text{ df}] = 2.00, p = 0.049$). Nach 6 Monaten Behandlungsdauer zeigte sich ebenfalls eine signifikante Assoziation des A-Allels mit der Response ($t[84 \text{ df}] = 2.481, p = .01$) sowie ein Trend des A/A Genotyps unter Berücksichtigung der signifikanten Kovariablen ($F[2\text{df}] = 2.834, p = 0.065$). Die Befunde legen nahe, dass das TNF-alpha-Gen und die Response auf Neuroleptika assoziiert sind. Diese Assoziation gilt möglicherweise auch für die Neuroleptika induzierte Gewichtszunahme.

4. Molekulargenetische Analysen zur therapeutischen Wirksamkeit von Neuroleptika

4.1 Assoziation zwischen dem C825T Polymorphismus der G Protein β Untereinheit (GNB3) mit klinischer Symptombesserung unter Neuroleptika bei Schizophrenie

Müller DJ, De Luca V, Sicard T, King N, Hwang R, Volavka J, Czobor P, Sheitman BB, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Meltzer HY, Kennedy JL. Suggestive association between the C825T polymorphism of the G protein β subunit gene (GNB3) and clinical improvement with antipsychotics in schizophrenia. *Eur J Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 525-531.

Durch Signalübertragungsprozesse an Zellrezeptoren werden intrazelluläre *second-messenger* System aktiviert, die zu kaskadenartigen Prozessen führen. Die G-Proteine sind an dieser rezeptorgebundenen intrazellulären Signalübertragung beteiligt. Sie sind aus verschiedenen Untereinheiten aufgebaut (alpha, beta und gamma), die ihrerseits aus verschiedenen Proteinen zusammengesetzt sind. Die beta 3 Untereinheit wird vom GNB3-Gen kodiert, welches einen gut untersuchten funktionell relevanten Polymorphismus (C825T) aufweist. Das T-Allel führt dabei zu einer verstärkten Signaltransduktion. Unter anderem wurde in verschiedenen Studien von einer Assoziation des T-Allels des C825T-Polymorphismus mit einer besseren Response auf Antidepressiva berichtet (Serretti und Artioli 2004). Das in unserer Studie verwendete US-Kollektiv, bestehend aus 145 an chronischer Schizophrenie erkrankten Patienten, wurde bis zu sechs Monaten überwiegend mit Clozapin behandelt. Die Response wurde anhand der *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)* evaluiert und es zeigte sich eine signifikante Assoziation mit dem C/C Genotyp nach 6 und 12 Wochen ($p < .01$ bzw. $p = .03$). Da die Frequenz des C-Allels in der Gruppe der Afro-Amerikaner ($n = 57$) wesentlich geringer ist als in der Gruppe der Patienten europäischer Herkunft (Kaukasier, $n = 77$), wurden beide Gruppen getrennt untersucht. Hierbei fand sich ein stärkerer Effekt der Assoziation bei Kaukasiern ($p = 0.006$). Dies würde eine unterschiedliche Wirkungsweise der Neuroleptika bei Patienten verschiedener Ethnizität bestätigen, die auch anderweitig beschrieben wurde (Emsley et al. 2002). Ebenfalls bemerkenswert sind die unterschiedlichen Befunde bezüglich der Allel/Genotypen zwischen Antidepressiva und Neuroleptika: Das T-Allel führt zu einer stärkeren Signaltransduktion und somit eventuell zu einer besseren Ausnutzung von rezeptormodulierenden Neurotransmittern wie z.B. Serotonin; ein Effekt, der bei Antidepressiva erwünscht ist. Umgekehrt kann die verminderte Signaltransduktion des C/C Genotyps vorteilhaft bei der Behandlung mit Neuroleptika sein, da Neuroleptika über eine Antagonisierung von dopaminergen und serotonergen Rezeptoren einen wichtigen therapeutischen Effekt erzielen.

5. Diskussion

Bei der medikamentösen Behandlung der Schizophrenie sind Ärzte in ihrer täglichen Praxis stets mit dem gleichen Dilemma konfrontiert: Welche Dosis und welches Medikament ist für den Patienten am besten geeignet? Welche Nebenwirkungen sind bei diesem Patient zu erwarten? Trotz hoher klinischer Ausbildungsstandards, die durch den Erkenntnisgewinn klinischer Studien laufend verbessert werden, basiert die Entscheidung bei Verordnungen häufig überwiegend auf individuelle Erfahrungswerte. Zudem steht häufig nur ein limitiertes Wissen über bestimmte Einflussfaktoren zur Verfügung (wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen usw.), die nur zu einem geringen Maß das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil in der Therapie vorherbestimmen lassen. Ein Ausweg aus diesem Dilemma kann über zusätzliches Wissen erlangt werden, welches die Variabilität in Hinblick auf die Response und die zu erwartenden Nebenwirkungen erklären kann. Pharmakogenetische Untersuchungen bieten hier die erfolgversprechendsten Aussichten diese Ziele in naher Zukunft zu erreichen.

Durch genetische Bestimmungen innerhalb des CYP450-Systems ist es heute schon möglich, individuelle Aussagen zum Metabolisierungs-Status einzelner Patienten zu treffen und ggf. erforderliche Dosisanpassungen vor dem Verabreichen von Neuroleptika vorzunehmen. Eine Dosisanpassung kann einerseits gewährleisten, dass langsame Metabolisierer durch Reduktion keine Folgen einer Überdosierung erleiden müssen und andererseits schnelle Metabolisierer durch Erhöhung des Arzneimittels einen therapeutisch wirksamen Serumspiegel aufbauen können. In der aktuellen Praxis finden meist erst nach der Applikation von Arzneimitteln Untersuchungen zur Pharmakokinetik durch Serumspiegel-Bestimmungen statt. Hier stellen pharmakogenetische Analysen eine viel schnellere und sichere Form der Dosisadaptierung dar, die zudem immer kostengünstiger werden. Darüber hinaus kann die gewonnene Information lebenslang genutzt werden. Molekulargenetische Untersuchungen zur Pharmakokinetik können ein erster Schritt auf dem Weg zu einer individualisierten Therapie auf dem Boden pharmakogenetischer Untersuchungen sein. Trotz dieser pharmakogenetisch basierten Behandlungsoptimierung bleibt der Großteil der interindividuellen Variabilität jedoch auch nach Dosisanpassung erhalten. Dies gründet unter anderem auch darauf, dass die Kinetik eines Medikamentes noch durch weitere komplexe und genetisch determinierte Vorgänge beeinflusst wird (zum Beispiel der Aufnahme im Magen-Darm-Trakt, Degradation in aktive Metaboliten, Passieren der Blut-Hirn-Schranke usw.). Des Weiteren ist die therapeutische Wirksamkeit und das Auftreten von Nebenwirkungen an genetisch determinierte pharmakodynamische Prozesse gekoppelt (zum Beispiel Interaktion mit Zellrezeptoren, Induktion von Proteinexpression usw.).

Zusammenfassend sind zum Ermöglichen einer verlässlichen und umfassenden Prädiktion von Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Neuroleptika weiterführende Untersuchungen in Form formalgenetischer und molekulargenetischer Untersuchungen notwendig.

Formalgenetische Analysen haben einen signifikanten Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren und der therapeutischen Wirksamkeit von Neuroleptika aufgedeckt [zusammengefasst in (Malhotra et al. 2004)]. Im Hinblick auf Spätdyskinesien wurde in einer unserer Studien (mit bislang größter Patienten-Fallzahl) ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Spätdyskinesien nach langjähriger Applikation von Neuroleptika bei Verwandten ersten Grades bestätigt. Bezüglich der Neuroleptika induzierten Gewichtszunahme wurden ebenfalls eine Reihe von Untersuchungen veröffentlicht, die einen starken genetischen Einfluss suggerieren (Theisen et al. 2001, Theisen et al. 2005, Wehmeier et al. 2005).

Kritisch sollte bei formalgenetischen Untersuchungen in der psychiatrischen Pharmakogenetik jedoch angemerkt werden, dass die Fallzahlen aller Studien relativ klein gewesen sind und sich in aller Regel nur auf Zwillings- und Geschwisterpaare oder Verwandte ersten Grades beziehen. Umfangreiche Familien-, Zwillings-, und/oder Adoptionsstudien (wie z. B. zur Schizophrenie) sind nicht ausreichend systematisch untersucht worden, was auf die Komplexität des Phänotyps in pharmakogenetischen Untersuchungen zurückzuführen ist. Eine exakte Bestimmung des Heritabilitätswertes ist zurzeit nicht möglich, und auch der Einfluss nicht-genetischer (Umgebungs-) Faktoren muss noch näher determiniert werden. Die umfangreichste Zwillings- und Familienstudie wurde zur Neuroleptika induzierten Gewichtszunahme durchgeführt (Theisen et al. 2005). Hierbei wurden fünf monozygote Zwillinge und sieben gleichgeschlechtliche Geschwisterpaare untersucht, die alle wegen einer psychotischen Störung mindestens sechs Monate lang mit Clozapin behandelt wurden. Es fand sich ein hoher Heritabilitätswert von $h^2 = 0.8$ für die unter der Behandlung mit Neuroleptika beobachteten Gewichts- bzw. BMI-Veränderungen. Gleichwohl die Autoren auf die kleine Fallzahl und die dadurch begrenzte Aussagekraft hinweisen, würde die Erstellung größerer Kollektive einen sehr hohen Aufwand erfordern, der kaum in einer relevanten Relation zum wissenschaftlichen Nutzen stehen dürfte. Auf indirektem Wege kann ein Nachweis zur Einschätzung der Heritabilität auch durch signifikante und replizierbare Befunde in molekulargenetischen Untersuchungen gewonnen werden. Im Allgemeinen wird genetischen Faktoren inzwischen zunehmend (auch ohne Vorliegen aussagekräftiger Studien zur Heritabilität) eine tragende Rolle in Bezug auf die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Neuroleptika zugesprochen (Prathikanti und Weinberger 2005). Auf dieser Erkenntnisgrundlage ist die pharmazeutische/biotechnologische Industrie inzwischen dazu übergegangen, pharmakogenetische Konzepte und

Untersuchungsmethoden in größerem Umfang bei der Entwicklung neuer Arzneimittel zu nutzen (Roses et al. 2007). Neben den Tests zur Einteilung der verschiedenen Metabolisierungstypen (anhand von CYP2D6 und CYP2C19 Genotypen) sind erste genetische Tests auch zum Screening von Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Clozapin-induzierte Agranulozytose und zur prädiktiven Bestimmung der Wirksamkeit von Clozapin erhältlich (Müller und Kennedy 2006).

In unseren molekulargenetischen Analysen fokussierten wir uns auf Neuroleptika induzierte Spätdyskinesien und Gewichtszunahme sowie auf die therapeutische Wirksamkeit.

Spätdyskinesien sind potentiell irreversible Bewegungsstörungen, die bei der Verrichtung alltäglicher Aufgaben sehr beeinträchtigend sein können. Die Beeinträchtigungen können einen beruflichen Wiedereinstieg verhindern und eine zusätzliche Stigmatisierung erzeugen. Trotz der Entwicklung wesentlich weniger Spätdyskinesien induzierender neuerer („atypischer“) Neuroleptika (Correll et al. 2004, Remington 2007), ist der Einsatz älterer („typischer“) Neuroleptika auch heute noch häufig indiziert: Zum einen haben auch neuere Präparate häufig nicht die erwünschte Wirksamkeit (Lieberman et al. 2005), zum anderen existieren kaum Alternativen in Bezug auf intramuskulär verabreichte Depotformen, die bei schweren Krankheitsverläufen zum Einsatz kommen. Schließlich sind typische Neuroleptika in aller Regel auch kostengünstiger, was insbesondere in ärmeren Regionen der Welt die Anwendung älterer Präparate nachhaltig bedingt

Bei der Auswahl der Kandidatengene für unsere Studien sind wir bemüht gewesen, sowohl Vorbefunde zu replizieren (z.B. CYP2D6, DRD3 und DRD2) als auch noch nicht untersuchte Gene bzw. noch nicht untersuchte Polymorphismen zu untersuchen (GPX1 bzw. DRD2). Die Studien zum CYP2D6- und den DRD2-Gen umfassen ein systematisch erstelltes Kollektiv an Schizophrenie erkrankter Patienten, die in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Bonn sowie in den Rheinischen Kliniken stationär behandelt wurden. Die Besonderheit des Kollektivs bestand im zweizeitigen Untersuchungsansatz zur Steigerung der diagnostischen Validität von Spätdyskinesien, sowie in der genauen Erfassung der in Chlorpromazin-Einheiten umgerechneten neuroleptischen Medikation. Diese Berechnungen wurden jeweils zum Untersuchungstag sowie für die kumulative Gesamt-(Lebenszeit-)dosis vorgenommen.

Die Negativebefunde mit den 109 Patienten bei denen die untersuchten Allele des CYP2D6-Gens untersucht wurden sind konsistent zu den meisten Befunden aus der Literatur, sowie auch zu einer vergleichbaren deutschen Studie, die an einem größeren Kollektiv (n = 172) durchgeführt wurde (Brockmöller et al. 2002). Einschränkend sollte berücksichtigt werden, dass die Patienten unserer Studie überwiegend verschiedene Neuroleptika erhalten haben,

die in unterschiedlichem Ausmaß durch das CYP2D6-Enzym metabolisiert werden und eine Ursache für die negativen Ergebnisse sein können. Insgesamt erscheint es jedoch unwahrscheinlich, dass die CYP2D6-Genpolymorphismen einen großen Einfluss auf das Auftreten von Spätdyskinesien haben. Unklar bleibt auch, ob ein höherer oder ein niedrigerer Neuroleptika-Serumspiegel einen Risikofaktor darstellt. Unsere Befunde lassen durch das Auftreten von Spätdyskinesien bei CYP2D6-Genduplikationsträger nicht darauf schließen, dass sich eine schnelle Metabolisierung (bzw. ein zu erwartender niedrigerer Serumspiegel) protektiv auszuwirken vermag. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig, in denen neben dem CYP2D6-Gen auch weitere am Metabolismus von Neuroleptika beteiligte Gene untersucht werden sollten.

Vorbefunde bezüglich einer Assoziation mit dem Ser9Gly Polymorphismus des DRD3-Gens konnten wir in dem Kollektiv aus Bonn nicht replizieren. In einer nachfolgenden Studie des inzwischen vergrößerten Kollektivs aus Bonn konnte dennoch ein Trend zugunsten des Gly-Allels bei der Inzidenz von Spätdyskinesien beobachtet werden (Lerer et al. 2002). Zusammen mit Kollektiven aus anderen Zentren mit insgesamt 780 Patienten konnte eine signifikante Assoziation von Spätdyskinesien und höheren Werten der *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS) mit dem Gly-Allel bzw. dem Gly/Gly-Genotyp nachgewiesen werden. In einer Meta-Analyse wurde ein *odds ratio* von 1.33 (95% KI 1.04 – 1.70) für Gly-Allel-Träger ermittelt. Zusammenfassend ergab sich, dass der Ser/Gly-Polymorphismus des DRD3-Gens mit Spätdyskinesien assoziiert ist, gleichwohl die Effektstärke relativ klein ist (Lerer et al. 2002). Die geringe Effektstärke steht jedoch in Einklang mit den multifaktoriell bzw. komplex vererbten klinischen Phänotypen (Lohmueller et al. 2003).

Die Studien zum DRD2- und GPX-1-Gen stammen aus einem Kollektiv, das in den USA und Kanada zusammengestellt wurde, wodurch eine relativ große Fallzahl von $n = 232$ erzeugt werden konnte. Beim DRD2-Gen wurden relativ wenige Studien mit überwiegend negativen Befunden publiziert (Müller et al. 2004b). Unserer Studie stellt mit zwölf untersuchten Polymorphismen die bisher umfangreichste Studie des DRD2-Gens dar. Bei den 232 US-Patienten konnten verschiedene negative Befunde anderer Studien bestätigt werden. Interessanterweise zeigten die bislang kaum untersuchten Polymorphismen C939T und C957T in unserer Studie signifikante Assoziationen, die sich mit Haplotyp-Analysen in ihrer Signifikanz noch steigern ließen. Der Dopamin D2-Rezeptor wird von allen Neuroleptika antagonisiert (Kapur und Mamo 2003), und die Langzeitwirkung der Neuroleptika an DRD2 im Striatum wird für das Auftreten von Spätdyskinesien ätiologisch in Betracht gezogen. Besonders wichtig ist die funktionelle Relevanz des C957T Polymorphismus, die in zwei unabhängigen Studien gefunden wurde (Duan et al. 2003, Hirvonen et al. 2004), wodurch die Aussagekraft unserer Studie noch gesteigert wird. Demnach bildet eine genetisch bedingte niedrigere Expression des DRD2 im Striatum einen Schutz vor Spätdyskinesien. Dieser

Befund würde mit der Hypothese der postsynaptischen Dopaminhypersensitivität in Einklang stehen (Margolese et al. 2005). Aus der Hypothese lässt sich herleiten, dass eine geringere Anzahl von DRD2 durch eine reduzierte dopaminerge Signaltransduktion einen protektiven Effekt haben könnte, was erklären würde, weshalb sich Spätdyskinesien unter der Gabe von Neuroleptika auch bessern können.

Schließlich führten wir - basierend auf der oxidativen Stresstheorie in der Ätiologie der Spätdyskinesien - eine Pilotstudie zum Gluthation-Peroxidase (GPX1)-Gen durch. Der Basenaustausch von C zu T an Position 593 führt zu einem Aminosäureaustausch von Prolin zu Leucin. Dabei scheint das Leu -Allel zu einer reduzierten Aktivierbarkeit des GPX-1-Enzyms zu führen (Hu und Diamond 2003), weswegen es zu einer höheren neuronalen Schädigung kommen könnte. Aus funktioneller Sicht wäre eine höhere Inzidenz von Spätdyskinesien in Trägern des Leu-Allels zu erwarten. Dies bestätigte sich jedoch nicht. Die negativen Befunde sind am ehesten auf die relativ kleine Fallzahl (n = 68) in Verbindung mit der niedrigen Frequenz des Leu/Leu Genotyps (n = 2) zurückzuführen.

Die Neuroleptika induzierte Gewichtszunahme ist in den letzten Jahren zunehmend in das Blickfeld der Wissenschaft geraten, denn die induzierte Gewichtszunahme führt in vielen Fällen zu Adipositas. Adipositas wiederum prädisponiert u. a. zu Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Gefäßerkrankungen und fördert außerdem die weitere Stigmatisierung schizophrener Erkrankter, sodass häufig Compliance-Probleme auftreten. Innerhalb der Gruppe der Neuroleptika existieren große Unterschiede in Hinblick auf das Risiko, Gewichtszunahmen zu induzieren, wobei Clozapin und Olanzapin im Durchschnitt mit der höchsten Gewichtszunahme einhergehen (Allison et al. 1999, Newcomer 2005). Im Vergleich zur standardisierten Erhebung von Spätdyskinesien ist die Ermittlung des Körpergewichts eine einfach zu bestimmende Größe. Diese Ermittlung über einen Zeitraum von mehreren Wochen durchzuführen kann in der Praxis schwierig sein und ist oftmals in anderen Studien auch nur retrospektiv mit schwankenden Beobachtungszeiträumen durchgeführt worden. Außerdem haben die meisten Studien Kofaktoren, die bei einer Gewichtszunahme ebenfalls einen Einfluss haben können, zu wenig berücksichtigt (wie zum Beispiel Komedikation, Komorbiditäten, Rauchen, Essgewohnheiten, Bewegungsprogramme in den Kliniken etc.). Nach heutigen Erkenntnissen sistiert die Neuroleptika induzierte Gewichtszunahme nach einer bestimmten Zeit und es kommt zu einem veränderten Gewichtsplateau (Wirshing et al. 1999). Somit sind die Studien am aussagekräftigsten, die möglichst Neuroleptika-unbehandelte Patienten untersuchen. In dieser Hinsicht ist die erste Studie zum -759C/T Polymorphismus bemerkenswert, da sich die 123 untersuchten Patienten in der ersten Episode einer schizophrenen Erkrankung befanden. Das T-Allel ging hier mit einer signifikant geringeren Gewichtszunahme einher. Trotz drei Studien mit Negativbefunden konnte dieser

Befund in fünf weiteren unabhängigen Studien repliziert werden (Müller und Kennedy 2006). Aufgrund der unterschiedlichen Resultate führten wir eine Meta-Analyse durch und konnten hier einen signifikanten Effekt über alle Studien hinweg identifizieren, gleichwohl die Studien eine ausgeprägte Heterogenität aufwiesen. Neben den bereits erwähnten Kofaktoren, unterschieden sich die Studien auch in ihren Fallzahlen, den angewandten statistischen Berechnungen und den untersuchten ethnischen Gruppen. Zusammenfassend ist aufgrund der unabhängigen Replikationsstudien und unseren Ergebnissen aus der Metaanalyse abzuleiten, dass die Ergebnisse zum Promotorpolymorphismus -759C/T eine echte Assoziation darstellen. Diese Befunde deuten auch auf eine relativ große Effektstärke, die zum Beispiel in einer Studie mit 18% berechnet worden ist (Reynolds et al. 2003). Schließlich gewinnen die Ergebnisse auch durch funktionelle Studien an Plausibilität. Demnach führt das C-Allel zu einer geringeren Expression des 5-HT_{2C} Rezeptors (Buckland et al. 2005), die dann zu einer höheren Gewichtszunahme unter Einnahme bestimmter Neuroleptika zu führen scheint.

Unsere molekulargenetischen Studien zum SNAP-25 und TNF-alpha Gen sind bislang noch nicht an anderen Kollektiven untersucht worden und sollten aufgrund der interessanten Ergebnisse als Stimulus zur Erstellung unabhängiger Replikationsstudien dienen. Einschränkend sollte erwähnt werden, dass in der Studie zum SNAP-25 Gen die Fallzahl relativ klein ist und Stratifikationseffekte wegen unterschiedlicher ethnischer Herkunft der Patienten nicht auszuschließen sind. Außerdem sollten (wie im Falle des von uns untersuchten DRD2 Gens bei Spätdyskinesien) zusätzliche, die Haplotyp-Blöcke abdeckende Polymorphismen (sog. *tagging SNPs*) untersucht werden.

Zur therapeutischen Wirksamkeit von Neuroleptika sind zahlreiche molekulargenetische Studien publiziert worden. Die Studienlage deutet auf konsistente Befunde mit einigen Polymorphismen des DRD2- und dem 5-HT_{2A}-Gens hin, doch die Effektstärken sind klein und zurzeit für sich genommen noch nicht von ausreichender klinischer Bedeutung (Bondy und Spellmann 2007, Müller et al. 2003). Die therapeutische Wirksamkeit unterliegt allgemein jedoch einer unscharfen Definition, was sich einschränkend auf die Auswertbarkeit und Standardisierbarkeit der Studien auswirkt. Ferner sind die klinischen Symptome bei Schizophrenie sehr heterogen, sodass die Vergleichbarkeit aufgrund einer unterschiedlichen Ausgangslage psychopathologischer Symptome erschwert ist. Außerdem lassen sich manche Symptome durch Neuroleptika besser lindern als andere, sodass eine vergleichende Untersuchung nur dann sinnvoll scheint, wenn der Heterogenität durch Bildung von Untergruppen Rechnung getragen wird. Zusätzlich besteht eine relative Unsicherheit bei der Erfassung der Symptome, da manche Symptome (wie zum Beispiel Halluzinationen, Wahngedanken etc.) sehr vom subjektiven Erleben und Berichten des Patienten abhängen.

Schließlich ist, wie auch bei allgemeinen Studien zur therapeutischen Wirksamkeit beschrieben, deren Übertragung auf den klinischen Alltag kritisch zu bewerten (Leucht et al. 2007). Leidet ein Patient zum Beispiel sehr stark an positiven oder negativen Symptomen, so kann eine minimale Besserung (aus Sicht des Patienten) unter Umständen sehr befreiend sein, wobei aus der Sicht des Klinikers eine relevante Besserung jedoch kaum erkennbar ist. Umgekehrt mag ein Kliniker die Besserung einer Symptomatik bemerken, die jedoch für den Patienten subjektiv betrachtet keinen Gewinn in Bezug auf die Lebensqualität oder eine Steigerung des sozialen Funktionsniveaus bedeutet. All diese genannten Faktoren führen insgesamt zu einer eingeschränkten Validität und Vergleichbarkeit der Studien.

In den meisten Studien – wie auch in unseren Assoziationsstudien zwischen dem Responseprofil und dem SNAP25, GNB3 sowie dem TNF-alpha-Gen - wurden zur Erhebung der psychopathologischen Symptome die Werte der PANSS (oder der kürzeren BPRS) benutzt. Unter Berücksichtigung der oben erwähnten Einschränkungen wurden in unseren Studien keine cut-off Werte für Responder und Nicht-Responder festgelegt, sondern Varianzanalysen mit den PANSS bzw. BPRS-Werten durchgeführt. Des Weiteren gingen wir der Frage nach, welche Symptome/Symptomkomplexe signifikant mit den Polymorphismen des SNAP-25 GNB3 und dem TNF-alpha Gen assoziiert sind. In der Studie zum SNAP-25 Gen konnten wir heraus arbeiten, dass die allgemeinen (d. h. nicht schizophrentypischen) Symptome der PANSS mit den M11 und Tail Genotypen assoziiert sind. Dies betraf insbesondere die depressive Symptomatik der Patienten. In der Studie zum GNB3-Gen ist insbesondere die Besserung der positiven Symptomatik mit dem C/C-Genotyp assoziiert. Dieser Befund passt zu einer anderen Studie, wonach die positiven Symptome mit dem Taq1A Polymorphismus des DRD2-Gen assoziiert gewesen sind (Schäfer et al. 2001). Auch der DRD2-Rezeptor ist wie das GNB3-Protein an der Aktivierung von intrazellulären Prozessen beteiligt, die bei der Positivsymptomatik überreguliert sein könnten. Bezüglich des Polymorphismus des TNF-alpha-Gens ließ sich in unserer Studie keine Signifikanz zu einer bestimmten Symptomatik finden. Zukünftige Studien sollten idealerweise mit größeren Kollektiven durchgeführt werden, die ohne einen erheblichen Verlust an statistischer Power eine homogene Untergruppierung nach klinischen Symptomen, ethnischer Herkunft und der Art des Neuroleptikums zulassen, damit sich gerade im Hinblick auf die Genetik zur Response aussagekräftigere Ergebnisse erzielen lassen.

6. Zusammenfassung

Mit Hilfe der vorliegenden Arbeiten sind neue Aspekte und Erkenntnisse auf dem Weg zur pharmakogenetisch geleiteten individualisierten Therapie der Schizophrenie mit Neuroleptika erbracht worden. Hierbei standen Untersuchungen zu Spätdyskinesien, Gewichtsveränderungen und therapeutischer Wirksamkeit (Response) im Vordergrund.

Anhand einer formalgenetischen Studie konnte der Einfluss genetischer Faktoren bei der Inzidenz von Spätdyskinesien nachgewiesen werden. Mit molekulargenetischen Untersuchungen ließen sich unter Berücksichtigung verschiedenener Kofaktoren keine signifikanten Assoziationen mit Polymorphismen des CYP2D6-Gens und Spätdyskinesien nachweisen. In unseren Studien zum DRD2- und DRD3-Gen wurden verschiedene Polymorphismen erstmalig in Hinblick auf das Auftreten von Spätdyskinesien untersucht. Ein signifikanter Befund konnte in Bezug auf den funktionell relevanten 759 C/T Polymorphismus des DRD2-Gens beobachtet werden. In einer Pilotstudie zum Pro179Leu Polymorphismus des GPX1-Gens wurden keine signifikanten Assoziationen nachgewiesen.

Zur Neuroleptika induzierten Gewichtszunahme wurde der Einfluss des -957C/T Promotorpolymorphismus erstmalig studienübergreifend in einer Metaanalyse untersucht. Trotz einer beobachteten signifikanten Heterogenität der publizierten Studien konnte ein signifikanter Einfluss des Polymorphismus bei Gewichtszunahme bestätigt werden. Das SNAP-25-Gen wurde erstmalig hinsichtlich Gewichtsveränderungen untersucht. Zwei Polymorphismen (MnII, Tail) sind mit einer Gewichtszunahme und mit Response assoziiert gewesen, gleichwohl auch ein signifikanter Einfluss von Kofaktoren beobachtet werden konnte. Zu dem G-308A Polymorphismus des TNF-alpha Gens konnte ein nicht-signifikanter Trend bezüglich der Gewichtszunahme beobachtet werden.

Zur Response untersuchten wir den Einfluss der Polymorphismen des SNAP-25, des TNF-alpha- und des GNB3-Gens und fokussierten uns dabei auf symptombezogene Analysen. Hierbei fand sich unter anderem ein signifikanter Befund des 825C/T Polymorphismus des GNB3-Gens, der insbesondere mit Besserung positiver Symptome assoziiert gewesen ist.

Die hier vorgelegten Arbeiten sind als Stimulus für Replikationsstudien geeignet, die bei komplex vererbten Phänotypen von essentieller Bedeutung sind. Des Weiteren dienen die Studien dazu, wichtige methodologische Prinzipien der Pharmakogenetik aufzuzeigen um die gewonnenen Erkenntnisse in zukünftige Studien einfließen lassen zu können.

Durch die zurzeit auch in unserer Klinik laufenden Erstellung größerer und prospektiv erfasster Kollektive sind weiterführende und wichtige Ergebnisse zu erwarten.

Durch Berücksichtigung genetischer Faktoren ist der Weg zu einer wirkungsvolleren und nebenwirkungsärmeren Therapie inzwischen gebahnt worden. Die Fiktion einer individualisierten Therapie kann in naher Zukunft zur Realität werden und Pharmakogenetik ein fester Bestandteil der klinischen Praxis sein.

7. Literatur

Accili D, Fishburn CS, Drago J, Steiner H, Lachowicz JE, Park BH, Gauda EB, Lee EJ, Cool MH, Sibley DR, Gerfen CR, Westphal H, Fuchs S (1996) A targeted mutation of the D3 dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93: 1945-1949.

Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ (1999) Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, 156: 1686-1696.

Basile VS, Masellis M, Badri F, Paterson AD, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Macciardi F, Kennedy JL (1999) Association of the MscI polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 21: 17-27.

Basile VS, Masellis M, McIntyre RS, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL (2001) Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 23: 45-66.

Bondy B, Spellmann I (2007) Pharmacogenetics of antipsychotics: useful for the clinician? *Curr Opin Psychiatry*, 20: 126-130.

Brockmüller J, Kirchheiner J, Schmider J, Walter S, Sachse C, Müller-Oerlinghausen B, Roots I (2002) The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther*, 72: 438-452.

Buckland PR, Hoogendoorn B, Guy CA, Smith SK, Coleman SL, O'Donovan MC (2005) Low gene expression conferred by association of an allele of the 5-HT2C receptor gene with antipsychotic-induced weight gain. *Am J Psychiatry*, 162: 613-615.

Correll CU, Leucht S, Kane JM (2004) Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry*, 161: 414-425.

Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J, Gejman PV (2003) Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet*, 12: 205-216.

Ellingrod VL, Schultz SK, Arndt S (2002) Abnormal movements and tardive dyskinesia in smokers and nonsmokers with schizophrenia genotyped for cytochrome P450 2D6. *Pharmacotherapy*, 22: 1416-1419.

Emsley RA, Roberts MC, Rataemane S, Pretorius J, Oosthuizen PP, Turner J, Niehaus DJ, Keyter N, Stein DJ (2002) Ethnicity and treatment response in schizophrenia: a comparison of 3 ethnic groups. *J Clin Psychiatry*, 63: 9-14.

Fu Y, Fan CH, Deng HH, Hu SH, Lv DP, Li LH, Wang JJ, Lu XQ (2006) Association of CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Acta Pharmacol Sin*, 27: 328-332.

Harrison PJ, Weinberger DR (2005) Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*, 10: 40-68; image 45.

Hauer H, Bender M, Haastert B, Hube F (1998) Plasma concentrations of soluble TNF-alpha receptors in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22: 1239-1243.

- Hirvonen M, Laakso A, Nagren K, Rinne JO, Pohjalainen T, Hietala J (2004) C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo. *Mol Psychiatry*, 9: 1060-1061.
- Hu YJ, Diamond AM (2003) Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium. *Cancer Res*, 63: 3347-3351.
- Kalow W (1962) *Pharmacogenetics. Heredity and the response to drugs.* Saunders, Philadelphia-London.
- Kapitany T, Meszaros K, Lenzinger E, Schindler SD, Barnas C, Fuchs K, Sieghart W, Aschauer HN, Kasper S (1998) Genetic polymorphisms for drug metabolism (CYP2D6) and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Schizophr Res*, 32: 101-106.
- Kapur S, Mamo D (2003) Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27: 1081-1090.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmüller J (2004) Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*, 9: 442-473.
- Kraus T, Zimmermann U, Schuld A, Haack M, Hinze-Selch D, Pollmächer T (2001) [The physiopathology of weight regulation during treatment with psychotropic drugs]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 69: 116-137.
- Lam LC, Garcia-Barcelo MM, Ungvari GS, Tang WK, Lam VK, Kwong SL, Lau BS, Kwong PP, Waye MM, Chiu HF (2001) Cytochrome P450 2D6 genotyping and association with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry*, 34: 238-241.
- Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R, Aschauer HN, McCreadie RG, Ohlraun S, Ferrier N, Masellis M, Verga M, Scharfetter J, Rietschel M, Lovlie R, Levy UH, Meltzer HY, Kennedy JL, Steen VM, Macciardi F (2002) Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology*, 27: 105-119.
- Leucht S, Davis JM, Engel RR, Kane JM, Wagenpfeil S (2007) Defining 'Response' in Antipsychotic Drug Trials: Recommendations for the Use of Scale-Derived Cutoffs. *Neuropsychopharmacology*.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353: 1209-1223.
- Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN (2003) Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet*, 33: 177-182.
- Lundstrom K, Turpin MP (1996) Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system. *Biochem Biophys Res Commun*, 225: 1068-1072.
- Malhotra AK, Murphy GM, Jr., Kennedy JL (2004) Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry*, 161: 780-796.

Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, Beauclair L, Miller R (2005) Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction. *Can J Psychiatry*, 50: 541-547.

Marwaha S, Johnson S (2004) Schizophrenia and employment - a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 39: 337-349.

Motulsky AG (1957) Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc*, 165: 835-837.

Müller DJ, De Luca V, Kennedy JL (2003) Overview: Towards individualized treatment in schizophrenia. *Drug Dev Res*, 60: 75-94.

Müller DJ, Kennedy JL (2006) Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia. *Pharmacogenomics*, 7: 863-887.

Müller DJ, Muglia P, Fortune T, Kennedy JL (2004a) Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacol Res*, 49: 309-329.

Müller DJ, Shinkai T, De Luca V, Kennedy JL (2004b) Clinical implications of pharmacogenomics for tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J*, 4: 77-87.

Newcomer JW (2005) Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*, 19 Suppl 1: 1-93.

Nnadi CU, Goldberg JF, Malhotra AK (2005) Genetics and psychopharmacology: prospects for individualized treatment. *Essent Psychopharmacol*, 6: 193-208.

Pollmächer T, Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D (2001) [On the clinical relevance of clozapine-triggered release of cytokines and soluble cytokine-receptors]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 69 Suppl 2: S65-74.

Prathikanti S, Weinberger DR (2005) Psychiatric genetics--the new era: genetic research and some clinical implications. *Br Med Bull*, 73-74: 107-122.

Remington G (2007) Tardive dyskinesia: eliminated, forgotten, or overshadowed? *Curr Opin Psychiatry*, 20: 131-137.

Reynolds GP, Zhang Z, Zhang X (2003) Polymorphism of the Promoter Region of the Serotonin 5-HT_{2C} Receptor Gene and Clozapine-Induced Weight Gain. *Am J Psychiatry*, 160: 677-679.

Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB (2002) Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet*, 359: 2086-2087.

Roses AD, Saunders AM, Huang Y, Strum J, Weisgraber KH, Mahley RW (2007) Complex disease-associated pharmacogenetics: drug efficacy, drug safety, and confirmation of a pathogenetic hypothesis (Alzheimer's disease). *Pharmacogenomics J*, 7: 10-28.

Rosler W, Theodoridou A (2006) [Innovative care models for treating psychosis.]. *Nervenarzt*, 77 Suppl 3: S111-120.

Schäfer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B, Möller HJ (2001) Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D₂ receptor gene. *Am J Psychiatry*, 158: 802-804.

Schooler NR, Kane JM (1982) Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*, 39: 486-487.

Segman R, Neeman T, Heresco-Levy U, Finkel B, Karagichev L, Schlafman M, Dorevitch A, Yakir A, Lerner A, Shelevoy A, Lerer B (1999) Genotypic association between the dopamine D3 receptor and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 4: 247-253.

Serretti A, Artioli P (2004) The pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacogenomics J*, 4: 233-244.

Steen VM, Lovlie R, MacEwan T, McCreadie RG (1997) Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Mol Psychiatry*, 2: 139-145.

Streiner DL (2002) Breaking up is hard to do: the heartbreak of dichotomizing continuous data. *Can J Psychiatry*, 47: 262-266.

Theisen FM, Cichon S, Linden A, Martin M, Remschmidt H, Hebebrand J (2001) Clozapine and weight gain. *Am J Psychiatry*, 158: 816.

Theisen FM, Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Wehmeier PM, Krieg JC, Kuhnau W, Schmidtke J, Remschmidt H, Hebebrand J (2005) Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs. *Psychiatr Genet*, 15: 285-289.

Vogel F (1959) Moderne Probleme der Humangenetik. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk*, 12: 52-125.

Waddington JL, Youssef HA (1988) The expression of schizophrenia, affective disorder and vulnerability to tardive dyskinesia in an extensive pedigree. *Br J Psychiatry*, 153: 376-381.

Wehmeier PM, Gebhardt S, Schmidtke J, Remschmidt H, Hebebrand J, Theisen FM (2005) Clozapine: weight gain in a pair of monozygotic twins concordant for schizophrenia and mild mental retardation. *Psychiatry Res*, 133: 273-276.

Weinhold P, Wegner JT, Kane JM (1981) Familial occurrence of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry*, 42: 165-166.

Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, H.O. M, G.W. D (1997) Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94: 3195-3199.

Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR (1999) Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*, 60: 358-363.

Yassa R, Ananth J (1981) Familial tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*, 138: 1618-1619.

Youssef H, Lyster G, Youssef F (1989) Familial psychosis and vulnerability to tardive dyskinesia. *Int Clin Psychopharmacol*, 4: 323-328.

8. Danksagung

Prof. Dr. Andreas Heinz, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Berlin (Charité Campus Mitte), möchte ich sehr herzlich für die wohlwollende Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeiten danken.

Aufrichtig danken möchte ich insbesondere auch folgenden Kollegen und Mitarbeitern, die mich seit der Promotionsarbeit an folgenden Stätten in dem weiteren wissenschaftlichen Werdegang unterstützt und gefördert haben:

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn:

Prof. Dr. Wolfgang Maier, Prof. Dr. Marcella Rietschel,
Prof. Dr. Peter Falkai und Prof. Dr. Reinhard Heun

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn:

Prof. Dr. Peter Propping, Prof. Dr. Markus M. Nöthen, PD Dr. Sven Cichon,
Dr. Dieter Wildenauer und Dr. Sibylle Schwab

Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Universität Bonn:

PD Dr. Michael Knapp und Prof. Dr. Thomas F. Wienker

Rheinische Kliniken Bonn:

Prof. Dr. Matthias R. Lemke, Prof. Dr. Tilo Held und Dr. Phillip Massing.

Centre for Addiction and Mental Health, University of Toronto, Kanada:

Prof. James L. Kennedy, Dr. Vincenzo De Luca, Dr. Pierandrea Muglia,
Clement Zai, Nicole King, Tricia Sicard, Subi Tharmalingam,
Gwyneth Zai und Dr. John Strauss

Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig Krankenhaus, Berlin:

Dr. Dieter Kunz, PD Dr. Jürgen Gallinat, PD Dr. Peter Kalus

Klinik für Neurologie, Charité Campus Rudolf-Virchow Klinikum, Berlin:

PD Dr. Thomas Meyer

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte, Berlin:

Prof. Dr. Michael Bauer

Den ärztlichen Kollegen sowie den medizinischen Doktoranden an der Charité Campus Mitte und am St. Hedwig Krankenhaus in Berlin möchte ich für die Unterstützung der laufenden Studien herzlich danken

Herzlich danken möchte ich auch den Kollegen und Freunden für die Zeiten außerhalb der Arbeitswelt, ohne die das Gelingen der Arbeit auch nicht möglich gewesen wäre.

Ein Dank von besonderer Art gilt meiner Familie für die liebevolle Verbundenheit. Ihr möchte ich diese Arbeit widmen.

9. Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 23. April 2007

Dr. Daniel J. Müller