

Aus dem LVR-Klinikum Düsseldorf

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Gaebel

Serotonin-2a-Rezeptor-Gen-Varianten als Prädiktor für den Therapieverlauf unter 1-jähriger Erhaltungstherapie mit Risperidon oder Haloperidol bei ersterkrankten schizophrenen Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Meike Hüging

2015

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|--------|--|----|
| 1 | Einleitung..... | 7 |
| 1.1 | Schizophrenie: allgemeine Einführung..... | 7 |
| 1.1.1 | Historische Entwicklung der Klassifizierung der Schizophrenie | 7 |
| 1.1.2 | Epidemiologie | 9 |
| 1.1.3 | Ätiopathogenese | 10 |
| 1.1.4 | Verlauf und Prognose | 11 |
| 1.1.5 | Symptome | 12 |
| 1.1.6 | Klassifikation..... | 13 |
| 1.2 | Stand der Forschung..... | 14 |
| 1.2.1 | Grundlagen der Therapie | 14 |
| 1.2.2 | Genetische Grundlagen..... | 29 |
| 1.2.3 | Differenzielle Therapieeffekte in Abhängigkeit von der Genexpression | 31 |
| 1.3 | Kompetenznetz Schizophrenie..... | 33 |
| 1.4 | Design der Ersterkrankenstudie und zentrale Ergebnisse | 35 |
| 1.5 | Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit | 38 |
| 2 | Methodik | 39 |
| 2.1 | Stichprobe | 39 |
| 2.2 | Antipsychotische Behandlung..... | 41 |
| 2.3 | Erhebungsinstrumente..... | 42 |
| 2.3.1 | Clinical Global Impression (CGI) | 42 |
| 2.3.2 | Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)..... | 42 |
| 2.3.3 | Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) | 44 |
| 2.3.4 | Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia (CDSS)..... | 44 |
| 2.3.5 | Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)..... | 44 |
| 2.3.6 | Extrapyramidal Side Effects scale (EPS)..... | 45 |
| 2.3.7 | Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)..... | 45 |
| 2.3.8 | Udvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale (UKU)..... | 46 |
| 2.3.9 | Hillside Akathisia Scale (HAS) | 46 |
| 2.3.10 | Global Assessment of Functioning (GAF) | 46 |
| 2.3.11 | Compliance Rating Scale (CRS) | 46 |
| 2.3.12 | Drug Attitude Inventory (DAI) | 47 |
| 2.3.13 | Lancashire Quality of Life Profile (LQoLP) | 47 |
| 2.3.14 | Subjective Well-Being Under Neuroleptics scale (SWN)..... | 47 |
| 2.4 | Genanalysen | 47 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 2.4.1 | DNA-Extraktion..... | 47 |
| 2.4.2 | Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)..... | 48 |
| 2.5 | Statistik..... | 52 |
| 3 | Ergebnisse..... | 54 |
| 3.1 | Stichprobencharakteristika | 54 |
| 3.2 | Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2a-rs6311..... | 55 |
| 3.3 | Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2a-rs6313..... | 65 |
| 3.4 | Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2a-rs6314..... | 70 |
| 3.5 | Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2a-rs1928040..... | 71 |
| 3.6 | Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2a-rs7997012..... | 74 |
| 3.7 | Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Genabschnitten | 82 |
| 3.8 | Differenzielle Effekte der antipsychotischen Medikation in Abhängigkeit der jeweiligen Genvarianten..... | 83 |
| 3.9 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 97 |
| 3.9.1 | Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2A-rs6311 | 97 |
| 3.9.2 | Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2A-rs6313 | 97 |
| 3.9.3 | Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2A-rs6314 | 97 |
| 3.9.4 | Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2A-rs1928040 | 98 |
| 3.9.5 | Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2A-rs7997012 | 98 |
| 3.9.6 | Differenzielle Effekte der antipsychotischen Medikation in Abhängigkeit der jeweiligen Genvarianten..... | 98 |
| 4 | Diskussion | 98 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 104 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 107 |
| 7 | Abbildungsverzeichnis | 123 |
| 8 | Tabellenverzeichnis | 124 |
| 9 | Eidesstattliche Versicherung | 125 |
| 10 | Lebenslauf..... | 126 |
| 11 | Danksagung | 127 |

1 Einleitung

1.1 Schizophrenie: allgemeine Einführung

1.1.1 Historische Entwicklung der Klassifizierung der Schizophrenie

In der frühen Geschichte, von der Antike bis zum 19. Jahrhundert, wurden psychische Krankheiten als Ausdruck des Beseeltseins von übernatürlichen Kräften interpretiert. Diese wurden entweder als göttliche Bestrafung oder Besessenheit vom Teufel gedeutet, was schließlich im Mittelalter in der Hexenverbrennungen solcher psychisch Kranker gipfelte (Deister & Möller, 1998).

Benedict Augustin Morel war der Erste, der den Begriff „Dementia praecox“ verwandte. Er beschrieb damit einen Jugendlichen, der sich immer mehr zurückzog, homozide Gedanken gegenüber seinem Vater äußerte und „in einem Zustand einer Demenz degenerierte“. Der „Dementia praecox“, die in einem späteren Lebensalter auftritt und potenziell reversibel sei, stellte er die „Idiotie“ gegenüber, die in einem frühen Alter vorkomme. Er postulierte, dass einige Formen erblich seien (Morel, 1890, zitiert nach Kyziridis, 2005).

Weitere psychische Symptomenkomplexe wurden differenziert. 1764 unterteilte der deutsche Arzt Vogel wahnhafte und paranoide Zustände. Hecker beschrieb 1871 ein Krankheitsbild, welches mit einem verrückten, undisziplinierten Geist einhergeht, als Hebephrenie, das er nach der Göttin für Jugend und Frivolität Hebe benannte (Kyziridis, 2005). Kahlbaum führte 1874 den Begriff der Katatonie für eine Form psychischer Erkrankungen mit einem zyklisch wechselndem Verlauf ein, die in der Regel einen phasenhaften Verlauf, beginnend mit der sogenannten Initial-Melancholie über mehr oder weniger stark ausgeprägte Manie zu Atonität, welche heutzutage mit dem Begriff Stupor charakterisiert ist, aufweist. Bei ungünstigem Ausgang käme es zu Verwirrtheit und schließlich zum Terminal-Blödsinn mit Auftreten motorischer Krampf- und Hemmungserscheinungen. Ebenso griff er den Begriff der Paranoia wieder auf (Kahlbaum, 1874).

Kraepelin (Kraepelin, 1899) fasste eine Reihe von vormals einzeln aufgeführten Krankheitsbildern unter dem Begriff „Dementia praecox“ zusammen. Er unterteilte die Dementia praecox nach klinischem Standpunkt in drei Subgruppen - hebephrene, katatonische und paranoide Form - mit fließendem Übergang. Mehr als 60% der Erkrankungen träten vor dem 25. Lebensjahr auf. Männer und Frauen seien gleichhäufig betroffen, wobei die Katatonie und Paranoia bei Frauen etwas häufiger und die Hebephrenie bei Männern öfter aufträten. Erkrankung in jungen Jahren führe zu einfacher allmählicher Verblödung, bei älteren Patienten träten vornehmlich ausgeprägte Wahnbilder auf und bei Patienten, die zwischen diesen beiden Gruppen lägen, käme es zu einem akuten bis subakuten Auftreten der Katatonie.

Die Hebephrenie sei eine allmähliche oder akut bis subakut auftretende Geistesstörung, die zu einem mehr oder weniger ausgeprägten geistigen Schwächezustand führe. Kennzeichnend seien früh eintretende Sinnestäuschungen, Gedankenausbreitung, Wahnvorstellungen mit Größenwahn, Stumpfheit und Gleichgültigkeit, sowie Erregungszustände bei erhaltener Merkfähigkeit.

Im Gegensatz zu Kahlbaum charakterisierte Kraepelin die Katatonie als in Schwachsinn endende Zustände von Stupor oder Erregung mit Negativismus, Stereotypie und Suggestibilität in Ausdrucksbewegungen und Handlungen. Die Katatonie sei ein phasenhaftes Krankheitsgeschehen, das mit leicht-

ten bis schweren Depressionen beginne, gefolgt von Sinnestäuschungen und Wahnvorstellung. Hierzu zählten Größenwahn, Gedankenausbreitung, Zerfahrenheit der Gedanken und getrübtetes Bewusstsein bei unbeeinträchtigtem Gedächtnis. Schließlich würde ein Zustand erreicht, bei dem es zum raschen Wechsel zwischen katatonischem Stupor und katatonischer Erregung komme. Dieser Wechsel sei charakteristisch für die Katatonie. Der katatonische Stupor sei gekennzeichnet durch Negativismus, Befehlsautomatie, Mutismus, psychomotorische Starre, Katalepsie und Echolalie oder Echopraxie. In der katatonischen Erregung zeigten die Patienten Triebhandlungen und Bewegungsstereotypen ähnlich einer hysterischen Störung. Auch käme es bei der Katatonie zu Sprachverwirrtheit mit Neologismen, Zerfahrenheit der Sprache, Verbigeration und zum Teil Paragrammatismus. Da die Katatonie im Gegensatz zur Hebephrenie einen akutereren Beginn habe, habe diese Form auch eine bessere Prognose.

Die paranoide Form unterteilte Kraepelin in zwei Subgruppen. Die Dementia paranoides und eine weitere Form, die er nicht benannte, da er nicht mit Sicherheit sagen konnte, ob diese letzte Form nicht auch zur Dementia praecox, das heißt der Hebephrenie, zuzuordnen sei. Kennzeichnend für die Paranoia seien Wahnvorstellungen und Sinnestäuschungen. Die Dementia paranoides gehe mit Größen- und Vefolungsideen, akustischen, seltener visuellen Halluzinationen, Personenverkenning, Neologismen und gehobener Stimmung einher. Die Patienten hätten weder Rededrang noch Ideenflucht und ein erhaltenes oder getrübtetes Bewusstsein. Diese Form ende in schwachsinniger Verwirrtheit. Die zweite Gruppe weise abenteuerliche Wahnvorstellungen auf, die verschwänden oder noch verworrener würden. Hierzu zählten depressive Wahnvorstellungen, Größenwahn, akustische, gustatorische, olfaktorische und taktile Halluzinationen, körperliche Beeinflussungserlebnisse ("physikalischer Verfolgungswahn"), Beeinflussungswahn, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung und Gedankeneingebung. Die Stimmung sei erst getrübt, danach gehoben. Auch diese Form verlaufe phasenhaft und ende in psychischer Schwäche (Kraepelin, 1899).

Der Begriff Schizophrenie wurde von Paul Eugen Bleuler 1908 eingeführt. Er stammt aus dem Altgriechischen und ist aus den Worten σχιζειν schizein „abspalten“ und φρήν phrēn „Zwerchfell, Seele“ zusammengesetzt. Er hob hervor, dass es sich bei dieser Krankheit weder notwendigerweise um eine Dementia noch eine Praecoxitas handele. Vielmehr sei es eine Zerreiβung oder Spaltung psychischer Funktionen. Zudem betonte er mit seinem Begriff den Verlauf der Krankheit. Er postulierte, dass Prognose und Verlauf der Erkrankung nicht vorhersehbar wären und folglich nicht jeder Patient zwingend eine Verblödung entwickeln müsse und somit der Begriff der „Dementia praecox“ für diese Krankheit nicht angebracht sei. Kraepelin indes ging von einem statischen Krankheitsbild aus (Bleuler, 1908).

Bleuler unterschied zwischen Grundsymptomen und akzessorischen Symptomen. Zu den Grundsymptomen rechnete er die Störung des Denkens mit Zerfahrenheit, Gedankenabreiβen, Begriffszerfall, Denkdissoziation, Kontaminationen, Konkretismus, Symbolismus, Neologismen und Manieriertheit sowie Störungen der Affektivität mit inadäquater und läppischer Affektivität, Parathymie, Angst, Ambivalenz, Autismus, Stimmungsschwankungen und Instabilität der Stimmungslage. Wahn, Halluzinationen, vor allem akustische, seltener optische, olfaktorische, taktile und gustatorische, halluzinatorische Körpermissempfindungen und katatone Störungen wie Stupor, Mutismus, Katalepsie, Flexibilitas cerea, Bewegungsstereotypen, psychomotorische Unruhe und katatone Erregungszustände zählte er zu den akzessorischen Symptomen (Bleuler, 1911).

Kurt Schneider verfolgte die Klassifizierung beziehungsweise Wertung weiter und unterschied zwischen Symptomen ersten und zweiten Ranges. Hören von Stimmen in Rede und Gegenrede (sogenannte dialogische oder kommentierende Stimmen), Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Wahnwahrnehmung und das Lautwerden von Gedanken zählen demnach zu den Symptomen ersten Ranges. Symptome des zweiten Ranges sind vielmehr akustische, optische, olfaktorische oder gustatorische Halluzinationen, Zönästhesien, Denkstörungen, katatone Störungen und Affektstörungen. Die Diagnose der Schizophrenie könne nach Schneider dann gestellt werden, wenn mindestens ein Symptom ersten oder mindestens zwei Symptome zweiten Ranges für mehr als einen Monat vorlägen (Schneider, 1959). Da diese Klassifizierung zu unspezifisch war, wurde sie nicht beibehalten.

Um eine, auch internationale, Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurde ein formalisiertes Klassifizierungssystem entwickelt, das sowohl Ein- als auch Ausschlusskriterien beinhaltet. Dabei galt es eine konsensfähige Integration aus klinischer Tradition, gesichertem klinischem Wissen und aktuellen Forschungsansätzen zu finden (Sass, 1990). Hieraus ergaben sich die auch heute noch gebräuchlichen Einteilungen zum einen der Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung, die seit 1952 verschiedene Fassungen des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM, aktuell seit 2000 DSM-IV TR) erarbeitet (American Psychiatric Association (APA), 2000) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die die seit 1893 bestehende internationale Liste der Todesursachen zur „International Classification of Diseases“ (ICD, aktuell seit 2011 ICD-10) ausbaute (Graubner, 2011).

1980 schließlich unterteilte Timothy Crow die Symptome in zwei Gruppen, die Plus- oder Positiv- sowie die Minus- oder Negativ-Symptomatik. Zu den Plus- oder Positivsymptomen, auch positive oder produktive Symptome genannt, rechnete er Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen und psychomotorische Symptome. Die Minus- oder Negativsymptome umfassen Apathie, Aufmerksamkeitsstörung, Affektverflachung, Alogie, Anhedonie und Asozialität. Anfangs stehen vor allem die positiven Symptome im Vordergrund, wohingegen die Negativsymptome bei der chronischen Erkrankung vorherrschen (Crow, 1980).

1.1.2 Epidemiologie

Die nachfolgenden Ausführungen sind angelehnt an die „S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie – Band 1 Behandlungsleitlinie Schizophrenie“ der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Gaebel & Falkai, 2006).

Die Prävalenz liegt weltweit zwischen 1,4 und 6,4 Betroffenen pro 1000 Einwohnern. Die Lebenszeitprävalenz zwischen 0,5 bis 1,6%. Diese ist neben der Lebenserwartung der Bevölkerung auch davon abhängig, wie weit die Definition der Schizophrenie gestellt wird. Die Inzidenz, also die Anzahl von Neuerkrankungen pro Jahr, liegt bei 0,1 pro 1000 Einwohnern. Das Risiko zu erkranken ist in städtischen Regionen höher als auf dem Land.

Die Schizophrenie hat einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr, wobei 65% der Erkrankungen vor dem 30. Lebensjahr auftreten. Seltener tritt die Krankheit schon vor dem 12. oder erst nach dem 40. Lebensjahr auf. Im letzteren Fall spricht man von einer Spätschizophrenie.

Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen. Bei Männern treten die Symptome jedoch im Durchschnitt drei bis vier Jahre früher auf. Einen zweiten kleineren Häufigkeitsgipfel gibt es für Frauen in der frühen Menopause.

Die Schizophrenie ist häufiger bei Menschen mit niedrigem sozioökonomischen Status zu finden als in höheren sozialen Schichten. Offen bleibt jedoch, ob diese Häufung begünstigt durch den sozialen Einfluss auftritt oder ob die Stigmatisierung zu einem sozialen Abstieg der Betroffenen führt (social selection versus social drift).

Die Lebenserwartung von Patienten mit Schizophrenie ist etwa 15 Jahre geringer als die der normalen Bevölkerung. Gründe hierfür sind neben einer deutlich erhöhten Selbstmordrate auch das vermehrte Auftreten von natürlichen Todesfällen, z.B. auf Grund von kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen. Ungesunder Lebensstil, vor allem massives Rauchen, fehlendes Erkennen und Behandeln der Krankheiten und fehlende oder ungenügende Compliance führen zu diesem Anstieg der natürlichen Todesursachen (Brown, Barraclough, & Inskip, 2000).

1.1.3 Ätiopathogenese

Obwohl die Ätiologie der Erkrankung bis heute nicht vollständig aufgeklärt ist, geht man davon aus, dass die Entwicklung der Schizophrenie mit Störungen in verschiedenen Bereichen einhergeht. Vor diesem Hintergrund hat sich das sogenannte „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell“ durchgesetzt. Es berücksichtigt neurobiologische, psychologische und soziale Faktoren (Engel, 1981).

Grundlage des Modells ist eine - selbst im symptomfreien Intervall vorhandene - psychophysiologische und neuropsychologische Disposition, d.h. Vulnerabilität zur Manifestation der Erkrankung. Ursachen sind genetische und/oder nicht-genetische Faktoren, wie z.B. Geburtskomplikationen. Kommt es nun durch endogene oder exogene Stressoren biologischer oder psychosozialer Natur zur Interaktion des in seiner Verarbeitungskapazität reduzierten Systems, kann es bei verminderten Bewältigungsmöglichkeiten (Coping) zur Auslösung einer akuten psychotischen Episode kommen (Nuechterlein & Dawson, 1984). Neurobiochemisches Korrelat ist unter anderem eine Überaktivität des mesolimbischen dopaminergen Systems.

In Zwillings-, Familien- und Adoptionsstudien konnte gezeigt werden, dass das Risiko, eine Schizophrenie zu entwickeln, bis zu 50% genetisch bedingt sein kann, im Sinne eines polygenen Erbgangs. Das Erkrankungsrisiko monozygoter Zwillinge liegt bei 45-50%. Das Risiko, für einen Angehörigen eines Patienten selber an Schizophrenie zu erkranken, ist abhängig vom Verwandtschaftsgrad gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (s. Tabelle 1). Es konnten bereits einige Risikogene identifiziert werden, die in Entwicklungs- und Regulationsprozesse des Gehirns eingreifen.

Tabelle 1: Schizophrenie-Risiko (Lebenszeitrisiko) der Angehörigen (Gottesman & Shields, 1982)

| Verwandtschaftsgrad | Morbiditätsrisiko (%) |
|--|-----------------------|
| Angehörige ersten Grades | |
| Eltern | 5,6 |
| Geschwister | 10,1 |
| Geschwister & ein betroffenes Elternteil | 16,7 |
| Kinder | 12,9 |
| Kinder bei zwei betroffenen Elternteilen | 46,3 |
| Angehörige zweiten Grades | |
| Halbgeschwister | 4,2 |
| Onkel/ Tanten | 2,4 |
| Neffen/ Nichten | 3,0 |
| Enkel | 3,7 |
| Angehörige dritten Grades | |
| Cousins | 2,4 |

Umweltbedingte Faktoren wie Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Geburtsort, Geburtsmonat, Drogenkonsum und Virusinfektion der Mutter sowie psychosoziale Faktoren erklären in etwa die Hälfte der Vulnerabilität. Morphologisches Korrelat sind vermutlich strukturelle Veränderungen des Gehirns (Schultz & Andreasen, 1999). Dies resultiert funktionell in einer verminderten Informationsverarbeitungskapazität. Diese strukturellen Veränderungen konnten sowohl histologisch als auch mittels bildgebender Verfahren, wie z.B. MRT und PET, nachgewiesen werden. So wurden Hirnsubstanzminderungen, vor allem in den frontotemporalen Regionen mit Erweiterung der Ventrikelräume und funktionelle Dysregulationen in spezifischen Regionen des Gehirns identifiziert (Harrison & Lewis, 2003).

Zu den Vulnerabilitätsfaktoren gehören vor allem dopaminerge Dysfunktionen, aber auch andere Funktionsstörungen der Neurotransmission (serotonerges, noradrenerges und cholinerges System, Glutamat, Neuropeptide und neurohormonelle Systeme), funktionelle Folgen struktureller Veränderungen, vor allem der limbischen Strukturen, gestörte Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung durch verminderte Verarbeitungskapazität, schizotype Persönlichkeitsmerkmale und emotional-behaviorale Defizite bei Hochrisikokindern.

Kritikbetontes oder überemotionales Familienklima, überstimulierende soziale Umgebung, Cannabis-Konsum und belastenden Lebensereignisse zählen zu den Stressoren.

Zu den protektiven Faktoren werden antipsychotische Medikation, sinnvolle Copingstrategien, adäquates Problemlösungsverhalten und supportive psychosoziale Interventionen gerechnet (Gaebel & Falkai, 2006).

1.1.4 Verlauf und Prognose

Die Erkrankung beginnt meistens in der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter. Der Erkrankungsbeginn kann sowohl plötzlich als auch schleichend sein.

Bei fast 75% der Fälle kommt es vor dem eigentlichen Beginn zu einer initialen Prodromalphase. Diese ist gekennzeichnet durch zunehmende charakteristische Störungen der Kognition, des Affektes und der sozialen Fähigkeiten. Oft sind bereits in diesem Stadium ein Rückzug aus dem sozialen Leben,

eine Beeinträchtigung der Kommunikation sowie der Rollenfunktion und die Entwicklung von ungewöhnlichen Ideen erkennbar. Weiterhin können Interessensverarmung und eine Verringerung von Eigeninitiative und Energie auftreten. Die Dauer dieser Phase schwankt interindividuell sehr stark.

Nach akutem Krankheitsbeginn mit Auftreten psychotischer Symptome klingt diese erste Krankheitsepisode durch eine antipsychotische Therapie in der Regel ab. Im Langzeitverlauf kommt es bei Personen mit mehrfachen Erkrankungsphasen in 20% der Fälle zu einer vollständigen Wiederherstellung der psychischen Gesundheit. Bei den restlichen 80% zeigen sich rezidivierende Verläufe mit temporärer Symptombefreiheit, zum Teil mit stark ausgeprägten Residuen und erheblicher Beeinträchtigung von kognitiven und sozialen Fähigkeiten. In fünf bis zehn Prozent der Fälle treten trotz der heute üblichen Therapieverfahren schwere, progrediente Verläufe auf.

Prognostische Faktoren, die den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen sind (Gaebel & Falkai, 2006):

- Familiäre Vorbelastung (psychische Erkrankungen in der Familie) (Fowler, McCabe, Cadoret, & Winokur, 1972), (Kendler & Tsuang, 1988)
- Männliches Geschlecht
- Lange Prodromalphase bzw. verzögerter Krankheitsbeginn
- Kognitive Dysfunktion, niedrige prämorbid Intelligenz (IQ) und Negativsymptome (Goldman, Axelrod, Tandon, Ribeiro, Craig, & Berent, 1993)
- Prämorbid soziale Fehlanpassung, fehlende stabile Partnerschaft (Ciompi, 1980)
- Psychosozialer Stress und ein belastendes familiäres Klima (High-Expressed Emotions / EE) (Bebbington, et al., 1993)
- Emotionales Überengagement und/oder vermehrte Kritik und Feindseligkeit gegenüber dem Erkrankten (High-EE) führt zu erhöhter Rückfallhäufigkeit
- Geburtskomplikationen und
- Ethnischer Minderheitsstatus oder –ursprung (McKenzie, et al., 1995)

1.1.5 Symptome

Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch ein heterogenes Muster von Defekten, die verschiedene Bereiche der Psyche betreffen. Die Störungen beeinflussen Konzentration, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Denken, Ichfunktion, Affektivität, Antrieb, Intentionalität und Psychomotorik. Das Bewusstsein und die Orientierung sind in aller Regel nicht gestört. Allgemein kann man die Krankheitszeichen in zwei Untergruppen einteilen, die positiven und negativen Symptome. Zu den Positiven zählen der Wahn als inhaltliche Denkstörung, Halluzinationen, formale Denkstörungen, wie z.B. Zerfahrenheit und psychomotorische Zeichen. Apathie, Aufmerksamkeitsstörungen, Affektverflachung, Alogie, Anhedonie und Asozialität kennzeichnen die Negativen (Gaebel & Falkai, 2006).

Leitsymptome der Schizophrenie sind Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Wahnwahrnehmung, Kontrollwahn, Beeinflussungswahn oder das Gefühl des Gemachten, Stimmen, die den Patienten kommentieren oder über ihn sprechen, Halluzinationen, Gedankenabreißen oder Gedankeneinschiebung, katatone Störungen und Negativsymptome (Graubner, 2011).

1.1.6 Klassifikation

Die Schizophrenie wird nach ICD-10 in verschiedene Gruppen unterteilt (s. Tabelle 2). Die paranoide Schizophrenie ist durch stetige Wahnvorstellung definiert, meistens in Kombination mit akustischen Halluzinationen und Wahrnehmungsstörungen. Diese Form macht ca. 65% der Fälle aus. Bei Patienten mit einer hebephrenen Schizophrenie stehen die negativen Symptome im Vordergrund. Kennzeichnend sind die Affektverflachung und der Antriebsverlust. Diese Form der Krankheit kommt nur bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor und hat eine eher ungünstige Prognose. Treten psychomotorische Störungen in den Vordergrund, die teilweise auch zwischen zwei Extremen schwanken können, so liegt eine katatone Schizophrenie vor. Wenn Kriterien einer Schizophrenie vorliegen, die Symptome aber nicht eindeutig einer Gruppe zuzuordnen sind oder wenn die Zeichen mehrerer Untergruppen vorliegen, dann spricht man von undifferenzierter Schizophrenie. Im Anschluss an eine schizophrene Episode kann es zur sogenannten postschizophrenen Depression kommen, bei der noch positive oder negative Symptome vorhanden sind; das Suizidrisiko ist erhöht. Das schizophrene Residuum ist ein chronisches Stadium der Erkrankung, welches mit einer Verschlechterung der Krankheitszeichen und persistierenden negativen Symptomen einhergeht. Die Schizophrenia simplex ist mit einer schleichenden Progredienz von eigenartigem Verhalten und einer Verschlechterung der sozialen Fähigkeiten verbunden. Im Gegensatz zum schizophrenen Residuum geht keine akut psychotische Phase voraus. Zu den sonstigen Schizophrenien zählen schizophrenieforme Störungen und Psychosen ohne nähere Angaben sowie die zönästhetischen Schizophrenien (Graubner, 2011), (Gaebel & Falkai, 2006).

Tabelle 2: ICD-10-Einteilung

| Schizophrenie F20.- | |
|----------------------------|--|
| F20.0 | Paranoide Schizophrenie |
| F20.1 | Hebephrene Schizophrenie |
| F20.2 | Katatone Schizophrenie |
| F20.3 | Undifferenzierte Schizophrenie |
| F20.4 | Postschizophrene Depression |
| F20.5 | Schizophrenes Residuum |
| F20.6 | Schizophrenia simplex |
| F20.8 | Sonstige Schizophrenien |
| F20.9 | Schizophrenie, nicht näher bezeichnet |

1.2 Stand der Forschung

1.2.1 Grundlagen der Therapie

1.2.1.1 Allgemeine Therapiegrundlagen

Die folgenden Ausführungen orientieren sich im Wesentlichen an den Darstellungen der „Behandlungsleitlinie Schizophrenie“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Gaebel & Falkai, 2006).

Das grundsätzliche Behandlungsziel ist ein von Krankheitssymptomen möglichst freier Patient, der zu einem selbstbestimmten Leben fähig ist. Dies wird durch eine multidimensionale Therapie, die biologisch-somatische, psychologisch-psychotherapeutische und soziotherapeutische-rehabilitative Aspekte berücksichtigt, ermöglicht.

Die Therapie orientiert sich an den unterschiedlichen Krankheitsstadien. Diese sind die Akutphase, die Wochen bis Monate dauern kann, die postakute Stabilisierungsphase, drei bis sechs Monate, und die stabile bzw. partielle Remissionsphase, Monate bis Jahre. Je nach Stadium sind Akuttherapie, Langzeitbehandlung einschließlich Rückfallprophylaxe oder tertiäre Präventions- bzw. Rehabilitationsmaßnahmen indiziert. Grundpfeiler der Akutbehandlung ist die Pharmakotherapie, in den späteren Krankheitsphasen treten unter anderem psychoedukative, psychotherapeutische, supportive, rehabilitative und familientherapeutische Behandlungen mehr in den Vordergrund (Gaebel & Falkai, 2006).

1.2.1.2 Phasenspezifische Pharmakotherapie

1.2.1.2.1 Akuttherapie – Erstmanifestation

Patienten, die zum ersten Mal schizophrene Symptome zeigen, unterscheiden sich von Patienten, die mehrfache Episoden der Erkrankung haben (Lieberman, 1996). Sie zeigen höhere Ansprechraten auf die antipsychotische Pharmakotherapie (Lieberman, et al., 1993), (Robinson, et al., 1999), niedrigere Rückfallraten während der Erhaltungstherapie, Ansprechen bereits auf niedrigere Dosen von Antipsychotika, sowie eine höhere Sensibilität gegenüber unerwünschten Arzneimittelwirkungen, vor allem für extrapyramidal-motorische Störungen (Gaebel & Falkai, 2006).

Laut der aktuellen Leitlinie „Schizophrenie“ sollten bei schizophrener Ersterkrankung atypische Antipsychotika präferiert werden (Salimi, Jarskog, & Lieberman, 2009). Grund dafür ist die gegenüber typischen Antipsychotika vergleichbare Wirkung auf die Positiv-Symptome bei überlegener Wirkung auf die Negativ-Symptomatik und geringeren dosisabhängigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bezogen auf extrapyramidal-motorische Störungen. Die Dosierung sollte möglichst niedrig gehalten werden, da es unter geringer Dosierung zu weniger Nebenwirkungen kommt und die erkrankten Patienten, wie oben beschrieben, bereits auf niedrigere Dosen besser ansprechen (Gaebel & Falkai, 2006).

1.2.1.2.2 Akuttherapie – Wiedererkrankung

Bei Auftreten eines akuten Rezidivs sollte zuerst nach den potenziellen Auslösern gesucht werden. Diese können unter anderem eine eigenständige Beendigung der medikamentösen Therapie, Drogenkonsum oder Auftreten von Stressoren in der Umgebung des Patienten sein. Ist davon auszugehen, dass die akute psychotische Phase durch die Beendigung des Drogenkonsums oder Problemlösung im sozialen Umfeld durchbrochen werden kann und sich kein Anhalt für Eigen- oder Fremdgefährdung ergibt, kann mit der medikamentösen Behandlung zugewartet werden. In allen anderen

Fällen sollte so schnell wie möglich die medikamentöse Therapie intensiviert oder wiederaufgenommen werden.

Atypische Antipsychotika sind auch hier die Behandlung der Wahl. Falls der Patient konventionelle Antipsychotika bevorzugt und er mit diesen bereits eine Remission in früheren Episoden erreichte, können diese ebenfalls verwendet werden. Bei innerer Unruhe, Angstzuständen und krankhafter Erregung ist die kurzfristige Kombination mit Benzodiazepinen zu erwägen.

Eine Umstellung der Medikamente aufgrund von Therapieresistenz sollte erst nach genügend langer Behandlungsdauer (in etwa vier Wochen), ausreichend hoher Dosis, befriedigender Compliance und einer Kontrolle des Plasmaspiegels erfolgen (Gaebel & Falkai, 2006).

Atypische Antipsychotika sind die Medikamente der ersten Wahl bei vorherrschender Negativsymptomatik sowie bei katatoner Verlaufsform in Kombination mit Benzodiazepinen (Gaebel & Falkai, 2006). Sie sind ebenfalls in der Behandlung kognitiver Störungen zu präferieren.

1.2.1.2.3 Langzeitbehandlung/ Rezidivprophylaxe

Da nur ca. 20% der Erkrankten nach einer ersten psychotischen Phase keine weiteren psychotischen Symptome aufweisen, ist eine Langzeitbehandlung bzw. eine Rezidivprophylaxe indiziert (Gaebel & Falkai, 2006). Es wurde gezeigt, dass typische Antipsychotika im Gegensatz zur Placebo-Therapie rezidiv-prophylaktisch wirksam sind (Davis & Andriukaitis, 1986). Bei 70% der Patienten, die keine Rezidivprophylaxe erhielten, kam es im ersten Jahr zu einem Rückfall. Demgegenüber traten nur in 30% der Fälle erneute psychotische Symptomen bei Patienten auf, bei denen eine Erhaltungstherapie mit konventionellen Antipsychotika durchgeführt wurde (Seeman, Lee, Chau-Wong, & Wong, 1976). Nach zwei Jahren hatten knapp 80% der unbehandelten Patienten und 50% der Patienten, die eine Langzeittherapie erhielten, ein Rezidiv (Hogarty, Goldberg, Schooler, & Ulrich, 1974).

Die neueren atypischen Antipsychotika sind den konventionellen Antipsychotika in der Rezidivprophylaxe überlegen. Die Behandlung führt neben geringeren Rückfallquoten auch zu weniger Studienabbrüchen (Leucht, Barnes, Kissling, Engel, Correll, & Kane, 2003). Zudem ist das Risiko für die Entwicklung von Spätdyskinesien bei einer Langzeitbehandlung niedriger (Casey, 1999), (Naber & Lambert, 2009) und die meisten atypischen Antipsychotika wirken besser auf die Negativsymptomatik (Leucht, Pitschel-Walz, Abraham, & Kissling, 1999).

Aus neueren Studien geht hervor, dass bei Patienten mit einer chronischen Schizophrenie eine niedrig dosierte Gabe einiger typischer Antipsychotika der Therapie mit atypischen Antipsychotika im Hinblick auf die Effektivität ebenbürtig ist und dass die Wahl des richtigen Medikamentes individualisiert werden sollte (Jakovljević, 2009).

Die medikamentöse Rezidivprophylaxe sollte bei Erstmanifestation für mindestens zwölf Monate fortgeführt werden. Nach dem ersten Rezidiv sollten die Medikamente für zwei bis fünf Jahre, bei mehrfachen Rezidiven gegebenenfalls lebenslang eingenommen werden (Gaebel & Falkai, 2006).

In Studien zeigte sich, dass die Reduktion der Erhaltungsdosis auf ein niedriges Niveau zu einer besseren Compliance und geringeren Nebenwirkungen bei zugleich äquivalenter oder nur gering erhöhter Rückfallrate führte (Hogarty, et al., 1988). Hingegen ist bei Patienten mit einer Erstmanifestation die intermittierende, prodrombasierten Intervention gleichwertig oder etwas überlegener als die niedrig dosierte kontinuierliche Erhaltungstherapie (Gaebel W. , et al., 2002).

In der vorliegenden Studie wurden die beiden Medikamente Haloperidol, als typisches Antipsychotikum, und Risperidon, als Vertreter der atypischen Antipsychotika verwendet. Im Folgenden werden zunächst die Grundgedanken der medikamentösen Therapie mittels der Dopamin- und Serotoninhypothese aufgezeigt, anschließend werden die verwendeten Arzneimittel näher beschrieben.

1.2.1.3 Grundlagen der Antipsychotika-Therapie

Im Laufe der Zeit wurden zahlreiche Hypothesen zu neurophysiologischen Ursachen der Schizophrenie entwickelt. Lediglich zwei haben sich bis heute behauptet und bilden die Basis der gegenwärtigen Therapie. Dies sind die Dopamin- und die Serotonin-Hypothese (Shin, Malone, Crosby, & Capuano, 2011).

1.2.1.3.1 Dopamin-Hypothese

Die erste Version wurde von van Rossum 1966 aufgestellt. Er ging davon aus, dass Schizophrenien durch eine Überaktivität bestimmter dopaminerger Bereiche des menschlichen Gehirns verursacht sein könnten (van Rossum, 1966, zitiert nach Seemann, 1987). 1971 untersuchten Horn und Snyder in einer Studie die Wirkweise von Chlorpromazin (Horn & Snyder, 1971). Chlorpromazin, als Wirkstoff aus der Klasse der Phenothiazine, blockiert die Signalübertragung in dopaminergen Synapsen. Sie folgerten daraus, dass die Blockade der Dopamin-Rezeptoren eine antipsychotische Wirkung bei der Behandlung der Schizophrenien hat. 1987 wurde die Hypothese durch das Review mehrerer Studien untermauert, bei denen Versuchspersonen mit Psychostimulantien behandelt wurden. Verabreicht wurden sowohl Amphetamine, die zur Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin führen, und Nicht-Amphetamine wie zum Beispiel Methylphenidat, welches ein Dopamin-Wiederaufnahmehemmer ist. Die Testpersonen entwickelten daraufhin typische schizophrene Symptome (Lieberman, Kane, & Alvir, 1987). Da es unter der Behandlung mit den typischen Antipsychotika lediglich zu einer Verbesserung der Positivsymptome, nicht jedoch der Negativsymptome, kam, wurde die Hypothese, die von einem allgemeinen Dopamin-Überschuss ausging, überarbeitet. So folgerten 1991 schließlich Davis et al., dass Schizophrenien durch anormal niedrige Dopamin-Aktivitäten im präfrontalen Cortex, die die Negativsymptome verursachten, bei gleichzeitiger Dopamin-Erhöhung im Bereich der mesolimbischen Neuronen, wodurch die Positivsymptome hervorgerufen würden, charakterisiert seien (Davis, Kahn, Ko, & Davidson, 1991).

In einer Studie aus dem Jahr 2007 wird die Dopamin-Hypothese erneut bestätigt, in der ein Zusammenhang von Positivsymptomen mit dem Vorhandensein von Homovanillinsäure, einem Metaboliten des Dopamins, nachgewiesen wurde.

Bei den Minussymptomen gibt es mindestens zwei Gruppen. Die klinische Entwicklung der ersten Klasse verläuft parallel zur der von positiven Symptomen. Eine klinische Besserung korreliert mit reduzierter Dopamin-Aktivität. Im Gegensatz dazu führt in der zweiten Klasse eine reduzierte dopaminerge Aktivität zu einer weiteren Verschlechterung negativer Symptome (Dávila, Zumárraga, Basterreche, Arrúe, & Anguiano, 2007).

1.2.1.3.2 Serotonin-Hypothese

Auch Serotonin spielt in der Pathogenese der Schizophrenie eine wichtige Rolle. 1954 stellten Woolley und Shaw in einer Versuchsreihe fest, dass Medikamente, die zu einem Mangel an Serotonin führten, schizophrenie-ähnliche Symptome auslösten (Woolley & Shaw, 1954). In den folgenden Jahren trat die Serotonin-Hypothese zunächst etwas in den Hintergrund. Erst als verschiedene Rezeptorsubtypen des Serotonins entdeckt wurden und die Wirkung des atypischen Antipsychotikums Clozapin mit einer Blockade des 5-HT_{2a}-Rezeptors in Zusammenhang gebracht wurde, rückte sie

wieder in den Vordergrund (Remschmidt & Theisen, 2011). Grundlage der Serotonin-Hypothese sind verschiedene Erkenntnisse (Bleich, Brown, Kahn, & van Praag, 1988 und Roth & Meltzer, 1995, zitiert nach Remschmidt & Theisen, 2011). Werden psychisch gesunden Personen Halluzinogene (zum Beispiel LSD), die am Serotoninrezeptor wirken, verabreicht, so lösen diese psychotische Zustände aus. Grund dafür ist eine Erhöhung von Serotonin im synaptischen Spalt. Serotoninagonisten, wie zum Beispiel Fenfluramin, können bei Schizophrenie-Erkrankten zu einer Verschlechterung der Symptome führen. Der Wirkmechanismus einiger atypischer Antipsychotika, wie zum Beispiel Clozapin, beruht auf einer Senkung des Serotoninspiegels im synaptischen Spalt. Bei Patienten mit Schizophrenie wurde eine verminderte Dichte von Serotoninrezeptoren (5-HT_{2a} und 5-HT_{1a}) im Cortex gefunden. Und schließlich zeigt eine Variation des Serotonin-5-HT_{2a}-Rezeptor-Gens (C-Allel der T₁₀₂C-Variante) eine Assoziation mit Schizophrenie (Abdolmaleky, Faraone, Glatt, & Tsuang, 2004).

Traditionell waren die Serotonin-Rezeptoren in drei Gruppen unterteilt. Dies sind der 5-HT₁-, 5-HT₂- und schließlich der 5-HT₃-Rezeptor (Bradley, et al., 1986). Sie unterscheiden sich in ihrer Struktur und in ihrer Signaltransduktion. 5-HT₁-Rezeptoren hemmen die Adenylatzyklase, 5-HT₂-Rezeptoren stimulieren das Phosphoinositolsystem, und 5-HT₃-Rezeptoren sind an einen Ionenkanal gekoppelt. Durch die Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten sind noch weitere Rezeptoren mit zum Teil noch unbekanntem Wirkmechanismen entdeckt worden (Frazer & Hensler, 1999).

Der G-Protein-gekoppelte 5-HT_{2a}-Rezeptor ist in der postsynaptischen Membran lokalisiert. Er führt zu Aktivierung der Phospholipase C und zur Depolarisierung der Membran durch das Schließen von Calciumkanälen. Er ist vor allem an Pyramidenzellen und Astrozyten in den Schichten III (Stratum pyramidale externum) und V (Stratum pyramidale internum) des Cortex gelegen (Xu & Pandey, 2000). Geringere Konzentrationen können in der Amygdala, dem Claustrum und anderen kortikalen Schichten nachgewiesen werden. Im Kleinhirn finden sich nur sehr niedrige Konzentrationen (Pazos, Probst, & Palacios, 1987).

1.2.1.4 Haloperidol

1.2.1.4.1 Pharmakokinetik

Die nachfolgenden Darstellungen beruhen auf Informationen aus den Beipackzetteln der Hersteller (JANSSEN-CILAG GmbH, 1999), (ratiopharm GmbH, 2007).

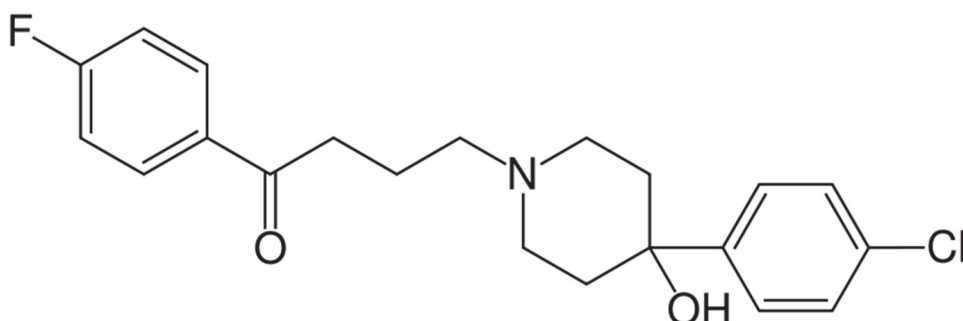


Abbildung 1: Haloperidol (<http://www.arzneistoffe.net>, [Arzneistoffe von A-Z - Alles zu Wirkstoffen](#))

Haloperidol wird nach oraler Gabe schnell im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Resorption ist nach drei Stunden abgeschlossen. Aufgrund des hohen First-pass-Effektes beträgt die orale Bioverfügbarkeit nur 60 bis 70%. Die maximale Plasmakonzentration wird nach drei bis sechs Stunden erreicht.

Therapeutische Plasmaspiegel sind im Allgemeinen 2 bis 10 ng Haloperidol/ml, können jedoch auch deutlich höher liegen.

Das Verteilungsvolumen beträgt 15 bis 35 l/kg Körpergewicht. Haloperidol ist liquorgängig und überwindet die Blut-Hirn-Schranke, ebenso passiert es die Blut-Plazenta-Schranke und geht in die Muttermilch über. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 92%.

Haloperidol wird fast vollständig hepatisch metabolisiert. Hauptabbauweg ist die Spaltung der stickstoffhaltigen Seitenkette durch oxidative Entalkylierung und anschließende β -Oxidation der carboxylierten Seitenkette. Im Urin können deswegen 4-Fluorbenzoylpropionsäure und 4-Fluorphenylessigsäure als inaktive Metaboliten nachgewiesen werden. Zudem wurde ein an der Ketogruppe reduziertes Haloperidol im Urin und Serum gefunden, das eine schwache antipsychotische Wirkung hat.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt nach oraler Gabe 24 ± 9 Stunden. Der Verlauf der Plasmaspiegel deutet auf eine multiphasische Elimination hin. Die Eliminationsgeschwindigkeit ist nachts verringert.

Durch enzyminduzierende Substanzen, wie zum Beispiel Phenobarbital, Phenytoin oder Carbamazepin, wird der Metabolismus von Haloperidol beschleunigt (JANSSEN-CILAG GmbH, 1999).

1.2.1.4.2 Pharmakologische Eigenschaften

Haloperidol ist ein stark wirksames Antipsychotikum aus der Gruppe der Butyrophenone. Es führt zu einer Blockade der Dopamin-Rezeptoren und verringert somit die Wirkung von Dopamin als Überträgerstoff. Es hat eine hohe Affinität zu D_2 -Rezeptoren. Bei langandauernder Gabe kann es zur Überempfindlichkeit der Dopaminrezeptoren in bestimmten Regionen kommen, sogenannte „*super-sensitivity*“ oder „*up-regulation*“. Weniger ausgeprägt ist die Wirkung auf Serotoninrezeptoren und Alphaadrenorezeptoren. In sehr hohen Dosen wirkt Haloperidol zusätzlich anticholinerg und antihistaminerg.

Das klinische Wirkprofil ist durch die antipsychotische Wirkung definiert. Haloperidol führt zu einer Reduktion von Wahn, Halluzinationen, Ich- und Denkstörungen, dämpft psychomotorische und katonale Erregung, affektive Gespanntheit sowie manische Verstimmung und steigert den Antrieb. Zudem wirkt Haloperidol sedierend, therapeutisch günstig bei einigen hyper- und dyskinetischen Syndromen, und es hat einen antiemetischen Effekt (JANSSEN-CILAG GmbH, 1999).

1.2.1.4.3 Nebenwirkungen

Bei Dosierung von 1 bis 2 mg täglich treten Nebenwirkungen relativ selten auf, sind gering ausgeprägt und vorübergehend.

Extrapyramidalmotorische Symptome. Eine häufige Nebenwirkung von Haloperidol ist das Auftreten von Frühdyskinesien, die schon Tage bis einige Wochen nach Behandlungsbeginn in Erscheinung treten können. Weiterhin kann es zum Auftreten eines Parkinsonoids und Akathasie kommen. Die Behandlung der Wahl von Frühdyskinesien oder Parkinsonoid ist in der Regel die Dosisreduktion oder Therapie mit anticholinergen Antiparkinson-Medikamenten. Diese Medikamente sollten jedoch nur im Bedarfsfall und nicht routinemäßig zur Behandlung eingesetzt werden, da sie unter anderem bei Kombination mit Haloperidol den Augeninnendruck erhöhen können.

Die Behandlung von Akathasie hingegen ist schwierig. Wenn eine Dosisreduktion nicht erfolgreich ist, können Sedativa, Hypnotika oder Betablocker versucht werden.

Bei langandauernder und hochdosierter Therapie mit Haloperidol oder Abbruch der Behandlung können Spätdyskinesien auftreten. Dies sind athetoide und ballistische Bewegungen der Extremitäten, sowie anhaltende, meistens irreversible hyperkinetische Syndrome mit anormalen unwillkürlichen Bewegungen, die vor allem den Kiefer- und Gesichtsbereich betreffen. Derzeit gibt es keine gesicherte Therapie dieser Nebenwirkung. Bei ersten Anzeichen von Dyskinesien, vor allem im Bereich der Zunge und der Finger, ist ein Abbruch der Antipsychotika-Therapie zu erwägen. Bei langandauernder Therapie mit Haloperidol können die Zeichen einer Spätdyskinesie maskiert werden und erst nach Absetzen in den Vordergrund treten.

Malignes neuroleptisches Syndrom. Der Symptomkomplex des malignen neuroleptischen Syndroms umfasst Fieber über 40°C, Rigor der Muskulatur, vegetative Entgleisung mit Tachykardie und Hypertonie und Bewusstseinsintrübung bis Koma. Es handelt sich um ein potenziell lebensbedrohliches Krankheitsbild, das ein sofortiges Absetzen des Medikamentes und eine intensivmedizinische Behandlung indizieren. Insgesamt tritt das maligne neuroleptische Syndrom aber nur sehr selten unter der Behandlung mit Haloperidol auf.

Andere ZNS-Effekte. Vor allem zu Beginn der Behandlung kann es zu Müdigkeit kommen. Seltener treten Unruhe, Erregung, Benommenheit, depressive Verstimmung (vor allem bei Langzeitbehandlung), Lethargie, Schwindel und Kopfschmerzen auf. Weiterhin kann es selten zu deliranten Symptomen, insbesondere in der Kombination mit anticholinergen Substanzen, zerebralen Krampfanfällen, Körpertemperaturregulationsstörungen, sowie Sprach-, Gedächtnis- und Schlafstörungen kommen.

Kardiovaskuläres System. Zu Beginn der Behandlung treten gelegentlich Hypotonien mit orthostatischen Dysregulationen und reaktiver Tachykardie auf. Sehr selten findet man QT-Verlängerungen oder ventrikuläre Arrhythmien, vor allem bei parenteraler Gabe von Haloperidol. Aus diesem Grund sollte die Indikation bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für QT-Verlängerung haben, zum Beispiel Long-QT-Syndrom, Hypokaliämie und gleichzeitige Einnahme anderer QT-verlängernder Substanzen, streng gestellt werden. Ventrikuläre Arrhythmien treten häufiger bei hohen Dosen und prädisponierten Patienten auf.

Gastrointestinaltrakt. Selten beklagen die Patienten Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetitverlust, Sodbrennen und Dysphagie. Sehr selten tritt ein potenziell lebensbedrohlicher paralytischer Ileus auf.

Leber- und Gallenwege. Selten wurden reversible Erhöhungen der Leberenzymaktivitäten berichtet, in Einzelfällen sogar von einer, meist cholestatischen, Hepatitis.

Vegetatives Nervensystem. Unter hoher Dosis erscheinen selten Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Erhöhung des Augeninnendrucks, Obstipation und Miktionsstörungen.

Endokriniem. Vereinzelt wurden Menstruationsstörungen, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, sexuelle Funktionsstörungen und Gewichtszunahme, sowie Störungen des Glukosestoffwechsels und der ADH-Sekretion (Schwartz-Barrter-Syndrom) beobachtet.

Blut und Blutgefäße. Diverse Blutbildungsstörungen, wie Leukopenie, Thrombopenie, Eosinophilie und Panzytopenie sind sehr selten. In Ausnahmefällen auch Agranulozytose. In Einzelfällen können Becken- und Beinvenenthrombosen auftreten.

Augen. Pigmenteinlagerungen in Kornea und Linse sind seltene Nebenwirkungen.

Überempfindlichkeitsreaktionen. Selten kommt es zu allergischen Hautsymptomen und Juckreiz.

Sonstige Nebenwirkungen. Gelegentlich treten periphere und Gesichtsoedeme, Hyponatriämie, Priapismus und erektile Dysfunktion auf.

Zudem wurden Haarausfall, Störungen des Atemrhythmus, Dyspnoe und Bronchopneumonien beobachtet.

1.2.1.4.4 Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen sind eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Butyrophenone oder sonstige Bestandteile des Medikamentes sowie komatöse Zustände.

Relative Kontraindikationen sind akute Intoxikationen mit Alkohol, Opioiden, zentral dämpfenden Medikamenten oder Hypnotika, Leber- und Niereninsuffizienz, kardiale Vorerkrankungen, prolaktinabhängige Tumore, schwere Hypotonie oder orthostatische Dysregulation, Morbus Parkinson, endogene Depressionen, hämatopoetische Erkrankungen, malignes neuroleptisches Syndrom in der Vorgeschichte, hirnanorganische Erkrankungen, Epilepsien und Hyperthyreose.

Vor Beginn einer Behandlung sollte eine Kontrolle des Blutbildes, inklusive Differentialblutbild und Thrombozytenzahl, erfolgen. Ergeben sich Abweichungen von der Norm, sollte Haloperidol nur bei strenger Indikation und regelmäßigen Blutbildkontrollen verabreicht werden.

Da die Krampfschwelle durch die Therapie gesenkt wird und somit Grand-mal-Anfälle auftreten können, sollten Epileptiker nur bei gleichzeitiger Einnahme von Antikonvulsiva mit Haloperidol behandelt werden. Bei Patienten mit neurologisch erkennbaren subkortikalen Hirnschäden und einer Neigung zu Krampfanfällen ist besondere Vorsicht geboten.

Kommt es unter der Therapie mit Haloperidol zu einer Verschlechterung der Symptome bei gleichzeitig vorhandener Stammganglienerkrankung, ist es ratsam, die Medikamente abzusetzen.

Bei schweren Depressionen wird die Einnahme von Haloperidol nicht empfohlen. Liegt neben der Psychose eine Depression vor, ist die zusätzliche Therapie mit einem Antidepressivum sinnvoll.

Die Nebenwirkungsrate von Haloperidol kann durch Thyroxin erhöht werden, deswegen ist bei Patienten mit einer Hyperthyreose die gleichzeitige adäquate thyreostatische Therapie indiziert.

Eine Schwangerschaft sollte unter der Behandlung vermieden werden, da in tierexperimentellen Studien Hinweise für Fruchtschädigungen, wie Missbildungen und biochemische Hirnveränderungen, nachgewiesen wurden. Nach den bisherigen Erkenntnissen führt eine niedrig dosierte Haloperidoltherapie mit 1,2 mg pro Tag nicht zu Missbildungen des Kindes. Da Haloperidol in die Muttermilch übergeht und beim Säugling extrapyramidale Symptome hervorruft, ist die Einnahme während der Stillzeit nicht empfehlenswert.

1.2.1.4.5 Wechselwirkungen

Bei parallelem Genuss von Alkohol kann die Alkoholwirkung verstärkt und der Blutdruck gesenkt werden.

Werden zusätzlich zentral dämpfende Medikamente, wie zum Beispiel Schlafmittel, Schmerzmittel, andere Psychopharmaka oder Antihistaminika eingenommen, kann es zu einer Sedierung bis hin zur Atemdepression kommen.

Eine Atemdepression, die durch Polypeptid-Antibiotika hervorgerufen wurde, kann durch Haloperidol verstärkt werden.

Die gleichzeitige Gabe von trizyklischen Antidepressiva erhöht die Plasmaspiegel dieser Medikamente. Ob und in welchem Umfang dies eine Bedeutung hat, ist derzeit nicht beurteilbar. Eine gesteigerte Toxizität, mit anticholinergen Nebenwirkungen, kardiovaskulärer Toxizität und Senken der Krampfschwelle, könnte unterstellt werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Medikamenten, die ebenfalls die QT-Zeit verlängern (z.B. Antiarrhythmika IA oder III, Makrolidantibiotika, Antihistaminika), zu einer Hypokaliämie führen (z.B. Diuretika), oder den hepatischen Abbau von Haloperidol vermindern (z.B. Cimetidin, Fluoxetin) ist zu vermeiden.

Die kombinierte Gabe von Chinidin, Buspiron oder Fluoxetin und Haloperidol erhöhen den Haloperidolspiegel. Es können Dosisanpassungen von Haloperidol notwendig werden.

Aufgrund der Wirkung von Haloperidol an den Alphaadrenorezeptoren ergeben sich verschiedene Wechselwirkungen. So können die stimulierende Wirkung von Amphetaminen und die antipsychotische Wirkung von Haloperidol vermindert sein. Bei der kombinierten Gabe von Epinephrin kann es zu paradoxen Hypotensionen und Tachykardien kommen. Die Wirkungen von Phenylephrin und Guanethidin werden abgeschwächt. Durch Haloperidol werden die periphere Vasodilatation bzw. Vasokonstriktion von höheren Dopamindosen antagonisiert.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Wirkung einiger Antihypertensiva sowie der zentralnervösen Effekte von Methyldopa erhöht werden.

Durch Enzyminduktion aufgrund von Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder Phenytoin sowie durch Rauchen kann der Plasmaspiegel von Haloperidol gesenkt werden. Unbekannt ist jedoch, ob diese Senkung zu einer bedeutenden Abschwächung der Wirkung führt.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium treten in seltenen Fällen neurotoxischen Symptomen mit Bewusstseinsstörung und Körpertemperaturerhöhung auf. Zudem kann die kombinierte Therapie mit Lithium zu EEG-Veränderungen, vermehrten extrapyramidal-motorischen Störungen, Müdigkeit, Zittern und Mundtrockenheit führen. Unklar ist, ob diese Erscheinungen ein eigenständiges Krankheitsbild darstellen oder aufgrund eines malignen neuroleptischen Syndroms bzw. der Lithium-Neurotoxizität auftreten. Kommt es zur Neurotoxizität, sollte Lithium abgesetzt werden.

Die Wirkungen von Levodopa oder Dopaminagonisten werden abgeschwächt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Dopaminantagonisten kommt es jedoch zu einer Verstärkung der extrapyramidal-motorischen Wirkung.

Wenn zusätzlich Medikamente mit einer anticholinergen Wirkung, wie zum Beispiel Atropin, eingenommen werden, kann deren Wirkung verstärkt werden. Folgen sind die Erhöhung des Augeninnendrucks, Sehstörungen, Mundtrockenheit, Tachykardie, Obstipation, Beschwerden beim Wasserlassen,

Störungen der Speichelsekretion, Sprechblockade, Gedächtnisstörungen oder vermindertes Schwitzen.

Bei der Behandlung von Kokain-Intoxikierten mit Haloperidol wurde eine Zunahme der extrapyramidal-motorische Wirkung nachgewiesen.

Die Wirkung von Disulfiram wird durch zusätzlichen Alkoholgenuss vermindert.

Aufgrund von Wechselwirkungen mit Antikoagulantien sollten Gerinnungskontrollen in kürzeren Abständen erfolgen.

Durch den Genuss von Kaffee oder Tee wird Haloperidol in seiner Wirkung vermindert.

Da Haloperidol den Prolaktinspiegel erhöht, wird das Ansprechen von Gonadorelin abgeschwächt.

1.2.1.4.6 Dosierung

Die psychomotorisch dämpfende Wirkung tritt sofort ein, während die antipsychotische Wirkung ihr Maximum teilweise erst nach ein bis drei Wochen erreicht.

Für den ambulanten Bereich ist eine langsame Erhöhung der Dosis empfohlen, wohingegen eine schnelle Aufdosierung unter stationären Bedingungen zu einer schnelleren Wirkung führt. Abrupte Änderungen der Dosis erhöhen das Risiko für Nebenwirkungen. Nach einer längerfristigen Therapie muss Haloperidol langsam ausgeschlichen werden.

Bei akuten psychotischen Syndromen und psychomotorischer Erregung sollte mit 5 bis 10 mg Haloperidol begonnen werden und auf maximal 60 bzw. 100 mg gesteigert werden. Nach Abklingen der akuten psychotischen Symptome beträgt die Erhaltungsdosis im Allgemeinen 3 bis 15 mg pro Tag, bei therapieresistenten Patienten auch mehr. Bei akuten deliranten und exogen-psychotischen Syndromen sollte mit 1 bis 2 mg pro Tag begonnen werden, bis zu einem Maximum von 100 mg pro Tag. Bei chronisch verlaufenden endogenen oder exogenen psychotischen Syndromen zur Symptomsuppression und Rezidivprophylaxe beträgt die Dosis zu Beginn der Therapie 1,5 bis 4,5 mg, kann auf 3 bis 15 mg pro Tag gesteigert werden, bei therapieresistente Fällen auch mehr.

Anfangs ist es möglich, das Medikament parenteral zu applizieren. Die Gesamtdosis sollte auf ein bis drei Einzeldosen aufgeteilt werden. Es ist die niedrigste notwendige Erhaltungsdosis anzustreben.

1.2.1.5 Risperidon

Sofern nicht anderweitig gekennzeichnet, beruhen die nachfolgenden Darstellungen auf Informationen aus dem Beipackzettel der Hersteller (Basics GmbH, 2010), (ratiopharm Arzneimittel, 2009).

1.2.1.5.1 Pharmakokinetik

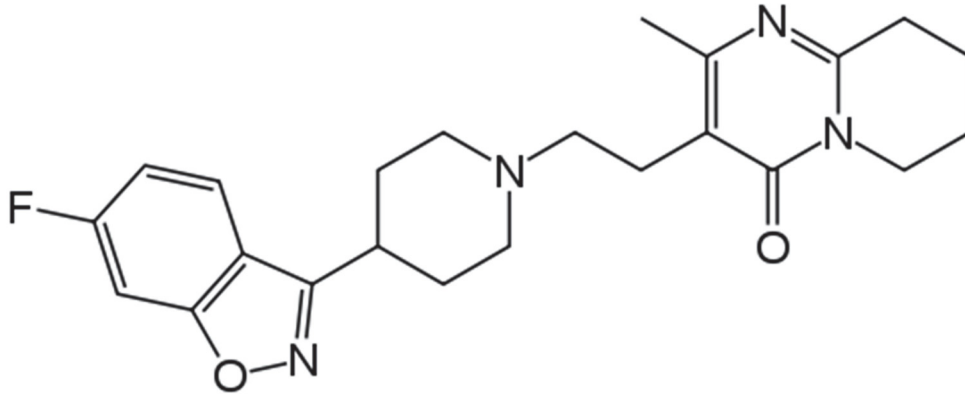


Abbildung 2: Risperidon (<http://www.arzneistoffe.net>, [Arzneistoffe von A-Z - Alles zu Wirkstoffen](#))

Risperidon wird vollständig resorbiert und innerhalb von ein bis zwei Stunden liegen Plasmaspitzenkonzentrationen vor. Die absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 70% und wird nicht durch die Nahrung beeinflusst. Der steady state wird in der Regel nach einem Tag erreicht.

Das Verteilungsvolumen von 1 bis 2 l pro kg Körpergewicht tritt schnell ein. Im Plasma wird Risperidon an Albumin und α 1-saures Glykoprotein gebunden. Die Plasmaproteinbindung von Risperidon beträgt etwa 90%, beim aktiven Metaboliten 9-Hydroxy-Risperidon ca. 77%.

Der bedeutendste Abbauweg ist die Hydroxylierung durch Cytochrom CYP2D6 zu 9-Hydroxy-Risperidon. Dieser Metabolit besitzt ähnliche pharmakologische Eigenschaften und bildet zusammen mit Risperidon die aktive antipsychotische Fraktion.

CYP2D6 unterliegt einem genetischen Polymorphismus. Extensive CYP2D6-Metabolisierer verstoffwechseln Risperidon schneller zu 9-Hydroxy-Risperidon als schlechte CYP2D6-Metabolisierer. Deswegen weisen schnelle Metabolisierer höhere Konzentrationen an 9-Hydroxy-Risperidon und niedrigere Konzentrationen an Risperidon auf. Trotzdem ist die Pharmakokinetik von Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon zusammen nach Einmal- und Mehrfachgabe bei extensiven und schlechten Metabolisierern vergleichbar.

Ein weiterer Stoffwechselweg von Risperidon ist die N-Dealkylierung.

Nach der Einnahme beträgt die Eliminationshalbwertszeit der aktiven antipsychotischen Fraktion 24 Stunden.

Eine Woche nach Risperidon-Gabe sind 70% der Dosis mit dem Urin und 14% mit dem Stuhl ausgeschieden. Im Urin entspricht 9-Hydroxy-Risperidon 35 bis 45% der Dosis, den Rest bilden inaktive Metaboliten.

Die Risperidon-Plasmakonzentrationen sind proportional zur Dosis im therapeutischen Bereich.

1.2.1.5.2 Pharmakologische Eigenschaften

Risperidon ist ein neueres Antipsychotikum aus der Gruppe der Benzisoxazol-Derivate. Es ist ein selektiver, monoaminerg Antagonist mit hoher Affinität sowohl zu serotonergen 5-HT₂- als auch zu dopaminergen D₂-Rezeptoren. Ebenso bindet es an α -1-adrenerge Rezeptoren und mit geringerer Affinität an histaminerge H-1- und α -2-adrenerge Rezeptoren. Zu cholinergen Rezeptoren hat Risperidon keine Affinität. Obwohl Risperidon durch seine potente D₂-Antagonisierung die schizophrenen Positivsymptome verbessert, verursacht es eine geringere Dämpfung der motorischen Aktivität und Induktion von Katalapsie als klassische Antipsychotika. Aufgrund des ausgewogenen Serotonin- und Dopamin-Antagonismus kann die Neigung zur extrapyramidalen Nebenwirkungen verringert und die therapeutische Wirksamkeit gegenüber den negativen und affektiven Symptomen der Schizophrenie vergrößert werden.

1.2.1.5.3 Nebenwirkungen

Psyche. Häufig, das heißt in einem von 100 bis unter einem von zehn Fällen, kann es zu Angst und Ruhelosigkeit kommen.

Nervensystem. Sehr häufig, entsprechend mehr als einem von zehn Fällen, entsteht ein Parkinsonoid. Ebenfalls häufig sind Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Lethargie und Sedierung, die eher leicht und vorübergehend ist.

Gelegentlich (in einem von 1.000 bis unter einem von 100 Fällen) treten Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwindel, Hypästhesie, fehlender Stimulusresponse, Bewusstseinsverlust, Dysarthrie, Gleichgewichtsstörungen, anormale Koordination, beeinträchtigte Konzentration und extrapyramidale Symptome auf. Zu letzteren gehören Tremor, Rigor, Hypersalivation, Bradykinesien, Akathasie und akute Dystonie. Die Häufigkeit und der Schweregrad sind signifikant geringer als unter der Behandlung mit Haloperidol. Normalerweise sind diese Symptome durch eine Reduktion der Dosis und/oder eine Behandlung mit Antiparkinson-Medikamenten leicht und reversibel. Selten kommt es zu einem malignen neuroleptischen Syndrom und Bewegungsstörungen.

Augen. Gelegentlich bis häufig wurde über verschwommenes Sehen berichtet. Konjunktivitis, okuläre Hyperämie, Augenausfluss, geschwollene Augen, trockene Augen, vermehrte Tränensekretion und Photophobie kommen nur gelegentlich vor. Selten werden verminderter Visus, Augenrollen und Glaukom beobachtet.

Ohren. Gelegentlich klagen die Patienten über Ohrenschmerzen und Tinnitus.

Blut- und Lymphsystem. Gelegentlich werden Eosinophilie, Anämie und Erhöhung der Serumkreatininphosphokinase beobachtet. Selten - bei mehr als einem von 10.000 bis unter einem von 1.000 Fällen - kommt es zu einer Granulozytopenie. Sehr selten (weniger als einer von 10.000 Behandelten) kommt es zu Thrombopenie und Leukopenie. Weiterhin wurden Thromboembolien, einschließlich Lungenembolie und tiefe Venenthrombose sowie Agranulozytose beobachtet.

Kardiovaskuläres System. Ebenso treten orthostatischer Schwindel, Hypotonie, Tachykardie inklusive Reflextachykardie und Hypertonie nur gelegentlich auf. Atrioventrikulärer Block, Schenkelblock, Vorhofflimmern, Sinusbradykardie und Palpitationen sowie eine Verlängerung des QT-Intervalls und ein anormales EKG kommen ebenfalls gelegentlich vor.

Zerebrovaskuläres System. Unter der Behandlung mit Risperidon wurden Apoplexe inklusive transitorischen ischämischen Attacken (TIA) beschrieben.

Respirationstrakt. Häufig klagen die Patienten über Dyspnoe, Epistaxis, Husten und pharyngolaryngealem Schmerz. Rhinitis, Keuchen, Aspirationspneumonie, Lungenstauung, respiratorische Störungen, Rasselgeräusche, Atemwegsobstruktion und Dysphonie sind Nebenwirkungen, die gelegentlich beobachtet werden. Selten finden sich Schlafapnoe und Hyperventilation.

Gastrointestinaltrakt. Gewichtszunahme, gesteigerter oder verminderter Appetit wird häufig beschrieben. Gelegentlich bis häufig berichteten die Patienten von Obstipationen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, trockenem Mund, Magenschmerzen und Dyspepsie. Anorexie, Dysphagie, Gastritis, Stuhlinkontinenz und Faekulom werden gelegentlich beobachtet. Selten kommt es zu intestinaler Obstruktion, Pankreatitis, LippenSchwellung und Cheilitis.

Leber- und Gallenwege. Selten tritt ein Ikterus auf. Zu einem Anstieg der Leberenzyme kommt es sehr selten.

Niere und Harnwege. Häufig berichten die Patienten von einer Enuresis. Gelegentlich kommt es zu Harninkontinenz, Dysurie und Pollakisurie.

Geschlechtsorgane. Die Patienten klagen gelegentlich über Priapismus, erektile Dysfunktion, Ejakulations- und Orgasmusstörungen.

Endokrinium. Dosisabhängig kann Risperidon zu einer Hyperprolaktinämie führen. Mögliche Konsequenzen sind Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Störungen des Menstruationszyklus und Amenorrhoe. Selten kommt es zu Wasserintoxikation mit Hyponatriämie aufgrund von Polydipsie oder aufgrund des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (Schwartz-Barrter-Syndrom). Ebenso selten treten Spätdyskinesien, Dysregulationen der Körpertemperatur und Krampfanfälle auf.

Stoffwechsel und Ernährung. Selten kommt es zu einem diabetischen Koma. Hyperglykämien, ketoazidotisches Koma und Exazerbation eines Diabetes mellitus sind Nebenwirkungen, die ebenfalls sehr selten auftreten.

Haut und Unterhaut. Allergische Hautreaktionen oder Hautausschlag werden gelegentlich bis häufig beobachtet. Gelegentlich kommt es zu Angioödem, Hautläsion, Hauterkrankungen, Pruritis, Akne, Hautverfärbung, Alopezie, seborrhoischer Dermatitis, trockener Haut und Hyperkeratose. Selten fallen Schuppen und sehr selten Ödeme auf.

Skelettmuskulatur, Bindegewebe, Knochen. Häufig kommt es zu Arthralgie, Rücken- und Gliederschmerzen. Muskelschwäche, Myalgie, Nackenschmerzen, Anschwellen der Gelenke, anormale Haltung, Gliedersteifigkeit und muskuloskeletaler Brustschmerz sind Nebenwirkungen, die gelegentlich auftreten. Rhabdomyolysen beobachtet man selten.

1.2.1.5.4 Kontraindikationen

Die nachfolgende Darstellung beruht auf Informationen aus den Beipackzetteln der Hersteller (Basics GmbH, 2010), (JANSSEN-CILAG GmbH, 2007).

Absolute Kontraindikation zur Verwendung von Risperidon ist eine bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegen den Wirkstoff oder andere Bestandteile des Arzneimittels, sowie eine Hyperprolaktinämie, die nicht durch Medikamente verursacht wurde.

Relative Kontraindikationen sind Leber- und Niereninsuffizienz, Morbus Parkinson, da eine Verschlechterung nicht ausgeschlossen ist, bekannte Epilepsie, Prolaktin-abhängige Tumore, schwere

Herz-Kreislaufkrankungen und pathologische Veränderungen des Blutbildes. Vorsicht ist ebenfalls bei Dehydratation geboten, da die Mortalitätsinzidenz steigen kann.

Die Sterblichkeit bei älteren Patienten mit Demenz, die Risperidon einnehmen ist, aufgrund von unerwünschten zerebrovaskulären Wirkungen, wie Apoplex oder transitorisch ischämische Attacke, erhöht. Die Mortalitätsinzidenz erhöht sich noch weiter, wenn die Patienten zusätzlich Furosemid erhalten. Andere Diuretika weisen keine erhöhten Sterberaten bei gleichzeitiger Therapie mit Risperidon von Demenz-Erkrankten auf.

Auftreten von extrapyramidal-motorischen Symptomen ist ein Risiko für die Entwicklung von Spätdyskinesien. Da Risperidon ein niedrigeres Potenzial für die Entwicklung von extrapyramidal-motorischen Symptomen aufweist, ist das Risiko für Spätdyskinesien im Vergleich zu typischen Antipsychotika geringer. Kommt es zu diesen Symptomen, ist ein Absetzen aller antipsychotisch wirksamen Medikamente in Betracht zu ziehen.

Auch Risperidon kann zu einem malignen neuroleptischen Syndrom führen und sollte zum Absetzen aller Antipsychotika führen.

Bei Patienten mit Lewy-Body-Demenz oder Morbus Parkinson sollte erhöhte Vorsicht bei der Therapie mit Antipsychotika, einschließlich Risperidon geboten sein, da das Risiko für ein malignes neuroleptisches Syndrom erhöht ist und eine gesteigerte Sensitivität gegenüber Antipsychotika besteht. Diese erhöhte Sensitivität äußert sich in Verwirrtheit, Abstumpfung, orthostatische Dysregulation mit häufigen Stürzen und extrapyramidal-motorischen Symptomen.

Da Risperidon zur Erhöhung der Serumglukose und Verschlechterung eines Diabetes mellitus bis hin zum ketoazidotischen Koma führen kann, sollten die Serumglukose-Werte streng kontrolliert werden.

Risperidon kann, vor allem zu Beginn, aufgrund seiner α -blockierenden Aktivität, zu orthostatischen Dysregulationen führen. Deswegen sollte Risperidon bei Patienten mit bekannten Herz-Kreislaufkrankungen, wie Zustand nach Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen, Dehydratation, Hypovolämie oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, nur unter besonderer Vorsicht zur Anwendung kommen. Da Risperidon die QT-Zeit verlängern kann, sind besondere Kontrollen bei Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen, vor allem Long-QT-Syndrom, Bradykardie und Elektrolytstörungen, insbesondere Hypomagnesiämie und Hypokaliämie, indiziert. Vorsicht ist geboten bei der Kombination mit Arzneimitteln, die ebenfalls zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen.

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung von Risperidon nachgewiesen. Werden Psychopharmaka im letzten Trimenon der Schwangerschaft angewendet, zeigen sich langfristige, jedoch reversibel neurologische, das heißt extrapyramidale Störungen und Abhängigkeitssymptome beim Kind. Deswegen sollten die Risiken und der Nutzen einer Therapie mit Risperidon während der Schwangerschaft abgewogen werden. Weil Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon in die Muttermilch übergehen, sollten Frauen, die Risperidon einnehmen, nicht stillen.

1.2.1.5.5 Wechselwirkungen

Die nachfolgende Darstellung beruht auf Informationen aus den Beipackzetteln der Hersteller (Basics GmbH, 2010), (JANSSEN-CILAG GmbH, 2007), (ratiopharm Arzneimittel, 2009).

Da die Wechselwirkungen von Risperidon und anderen Medikamenten nicht systematisch untersucht wurden, sind definitive Aussagen nicht in allen Fällen möglich. Aufgrund des Wirkprofils von Risperidon ist aber besondere Vorsicht bei anderen zentral wirksamen Substanzen, einschließlich Alkohol, geboten.

In Kombination mit Dopaminagonisten, zum Beispiel Levodopa, kann deren Wirkung herabgesetzt sein.

Wird gleichzeitig Carbamazepin verabreicht, kann der Spiegel der antipsychotischen Fraktion aufgrund hepatischer Enzyminduktion verringert werden. Ähnliche Wirkungen sind bei anderen Medikamenten zu erwarten, die ebenfalls zu einer Enzyminduktion in der Leber führen. Hierzu zählen zum Beispiel Rifampicin, Phenytoin und Phenobarbital, die sowohl CYP3A4 als auch P-Glykoproteine induzieren.

Durch trizyklische Antidepressiva, Phenothiazine und einige Betablocker kann es durch gleichzeitigen Metabolismus an Cytochrom-P450 zu einer erhöhten Risperidon-Plasmakonzentration kommen. Da durch den verminderten Metabolismus aber weniger 9-Hydroxy-Risperidon entsteht, wird die antipsychotische Fraktion nicht verändert. Amitryptilin beeinflusst die Spiegel der antipsychotischen Fraktion nicht. Die CYP2D6-Inhibitoren Fluoxetin und Paroxetin erhöhen die Plasmakonzentration von Risperidon und in geringem Maße auch die der antipsychotischen Fraktion. Die Bioverfügbarkeit von Risperidon wird durch Cimetidin und Ranitidin erhöht, die der antipsychotischen Fraktion nur in geringem Maße. Die Cholinesterasehemmer Galantamin und Donepezil haben keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik. Ebenso wenig hat der CYP3A4-Inhibitor Erythromycin einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Risperidon oder der aktiven antipsychotischen Fraktion. Verapamil, ebenfalls ein CYP3A4- und P-gp-Inhibitor hingegen erhöht die Plasmakonzentration von Risperidon.

Wird Risperidon mit anderen Medikamenten verabreicht, die ebenfalls eine hohe Plasmaeiweißbindung aufweisen, kommt es nicht zu einer Verdrängung aus der Proteinbindung.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die die QT-Zeit verlängern, wie zum Beispiel Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Makrolid-Antibiotika, Antimalariamittel, Antihistaminika, Antidepressiva und Antipsychotika, oder zu einer Elektrolytstörung im Sinne einer Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie führen, ist besondere Vorsicht geboten, da hierdurch Herzrhythmusstörungen auftreten können.

Risperidon zeigt keine klinisch relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Valproat, Lithium, Digoxin oder Topiramate.

Wird gleichzeitig eine medikamentöse hypertensive Behandlung durchgeführt, kann es zu klinisch signifikanten Hypotonien kommen.

1.2.1.5.6 Dosierung

Die nachfolgende Darstellung beruht auf Informationen unter anderem aus den Beipackzetteln der Hersteller (Basics GmbH, 2010), (ratiopharm Arzneimittel, 2009), (Li, Xia, & Wang, 2009).

Die Dosis kann auf eine oder zwei Teildosen pro Tag verteilt werden.

Es sollte mit 2 mg Risperidon täglich begonnen werden. Am zweiten Tag kann bereits auf 4 mg erhöht werden. Bei Patienten, die einen ersten Krankheitsschub erleiden und noch keine antipsychotische

Medikation erhalten haben, kann die Dosis auch in kleineren Schritten gesteigert werden. Für die meisten Patienten liegt die optimale Dosis zwischen 4 und 6 mg täglich. Einige Patienten sprechen auch schon auf niedrigere Dosen optimal an.

Dosen größer 10 mg pro Tagen haben generell keine verbesserte Wirksamkeit, können aber bei einigen Patienten indiziert sein. Das Risiko für extrapyramidal-motorische Symptome steigt mit der Dosishöhe. Die Sicherheit bei Dosen über 16 mg ist nicht ausreichend untersucht worden und sollte deswegen unterbleiben.

Bei älteren Patienten oder Patienten mit Nieren- und Lebererkrankungen sollten die Anfangsdosis und die weiteren Dosen halbiert werden.

1.2.1.6 Psychotherapeutische Interventionen

1.2.1.6.1 Grundlagen der psychotherapeutischen Therapien

Ziele der psychologischen Therapie sind, angelehnt an das Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell, Verminderung der individuellen Vulnerabilität, Verringerung von Einflüssen äußerer Stressoren, Steigerung der Lebensqualität, Reduktion von Krankheitssymptomen sowie Verbesserung von individuellen Bewältigungsstrategien und Kommunikationsfähigkeiten.

Die psychotherapeutische Behandlung ist in jeder Krankheitsphase indiziert. Bereits in der Akuttherapie ist eine Identifizierung und Reduktion möglicher Stressoren sinnvoll. In der Stabilisierungsphase sollte die Auseinandersetzung mit der Erkrankung und ihren Folgen begonnen werden sowie Bewältigungsstrategien für die Phase der sozialen Reintegration erarbeitet werden (Gaebel & Falkai, 2006).

1.2.1.6.2 Formen der Psychotherapie

Als wirksam für die Behandlung schizophrener Erkrankungen haben sich folgende psychotherapeutische Interventionen erwiesen (Gaebel & Falkai, 2006).

Die Psychoedukation, als eine Art Informationsangebot für Erkrankte und deren Angehörige, hat eine gesteigerte Compliance in der Pharmakotherapie, einen verbesserten Umgang mit Krisen und eine adäquate Nutzung der unterschiedlichen Behandlungsangebote zum Ziel (Bäumel & Pitschel-Walz, 2003), (Gaebel & Falkai, 2006). In Studien konnten eine Reduktion der Rezidivrate, eine verbesserte Adhärenz in der Medikamenteneinnahme und eine Verkürzung des stationären Aufenthaltes gezeigt werden (Pekkala & Merinder, 2002), (Xia, Merinder, & Belgamwar, 2011).

Die kognitive Verhaltenstherapie stellt eine Beziehung zwischen Gefühlen, Gedanken und Handlungen her. Des Weiteren wird eine Korrektur von Wahrnehmungsstörungen, irrationaler Überzeugungen, vernunftwidriger Vorstellungen und Voreingenommenheit angestrebt (Wiedemann & Klingberg, 2003). Sie sollte zusätzlich zu einer ausreichenden medikamentösen Therapie zur Senkung des Rückfallrisikos eingesetzt werden (Gaebel & Falkai, 2006) und stellt eine effektive Behandlung der Schizophrenie dar (Smits & van der Gaag, 2010).

Ziele der Familienintervention sind eine Wissenszunahme und eine emotionale Entlastung durch Gespräche mit anderen Betroffenen und Therapeuten (Gaebel & Falkai, 2006). Sie erniedrigen die Rückfallrate sowie die Wiederaufnahmerate in die stationäre Behandlung. Weiterhin werden die Compliance zur Medikamenteneinnahme erhöht (Pilling, et al., 2002), die allgemeine soziale Beeinträchtigung gesenkt und der Level der *expressed emotions* positiv beeinflusst (Pharoah, Mari, Rathbone, & Wong, 2010).

Für das Training sozialer Fähigkeiten, die Rehabilitation kognitiver Funktionsdefizite durch neuropsychologisches Funktionstraining (Pilling, et al., 2002), psychodynamische oder psychoanalytische Therapien und klientenzentrierte Gesprächspsychotherapien (Gaebel & Falkai, 2006) konnten in Studien kein Nutzen in der Behandlung der Schizophrenie nachgewiesen werden.

1.2.2 Genetische Grundlagen

Schon Kraepelin postulierte 1899, dass "sich erbliche Veranlagung zur Geistesstörungen in etwa 70% derjenigen Fälle fand, in denen über diesen Punkt verwerthbare Angaben vorlagen" (Kraepelin, 1899). Inzwischen geht man davon aus, dass bis zu 80% der Variation der schizophrenen Symptome genetisch bedingt sind (Sullivan, Kendler, & Neale, 2003).

Das Grundprinzip bei der Suche nach Genassoziationen der Schizophrenie sind genetisch-epidemiologische Studien, das heißt Familien- Adoptions- oder Zwillingsstudien (Sullivan, Kendler, & Neale, 2003), (Sullivan, 2005). Diese Studien legen nahe, dass die Schizophrenie familiär bedingt ist und dass genetische Effekte die prädominanten Komponenten dieses familiären Verteilungsmusters sind. Die Erbllichkeit für Schizophrenie ist hoch, verglichen mit anderen Erkrankungen (Plomin, DeFries, Craig, & McGuffin, 2003). Der Erbgang ist komplex und folgt nicht den typischen Methoden der Vererbung. Diese Erkenntnisse stammen jedoch lediglich aus quasi-experimentellen Studien und liefern somit keinen eindeutigen Beweis, dass die Beteiligung von genetischen Variationen den Grund für die Entstehung einer Schizophrenie darstellt. Die genaue Lokalisation der relevanten Genomregionen ist unklar, ebenso wenig deren Funktion oder der Mechanismus, der zum Auftreten der Erkrankung führt (Sullivan, 2008).

Bis 2007 gab es zwei Strategien um genetische Variationen zu lokalisieren zum einen die Kandidaten-Gen-Assoziation und zum anderen genomweite Bindungsstudien.

Kandidaten-Gen-Studien vergleichen genotypische Frequenzen für bestimmte genetische Marker bei Patienten mit Schizophrenie und bei gesunden Kontrollprobanden. Die Auswahl der genetischen Marker basiert dabei auf dem vorhandenen Wissen über die Ätiopathologie. Die meisten Kandidaten-Gen-Studien zur Schizophrenie beschäftigen sich mit Dopamin-assoziierten Genen. Insgesamt gab es bis Oktober 2007 1240 Studien über 649 Kandidaten-Gene, vor allem über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Die Ergebnisse zeigen jedoch keine replizierbare Assoziation von Schizophrenie mit Kandidaten-Genen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei anderen komplexen Merkmalen gefunden (Lohmueller, Pearce, Pike, Lander, & Hirschhorn, 2003), (Ioannidis, 2006).

Die Grundlage der genomweiten Bindungsstudien ist komplexer und basiert auf der Korrelation von Genotypen und dem Auftreten von Schizophrenie in Familien. Diese Studien untersuchen vor allem Familien, in denen viele Mitglieder betroffen sind. Die genetischen Marker für diese Studien werden so gewählt, dass sie relativ gleichmäßig über das Genom verteilt sind. Die Studien basieren nicht auf dem bekannten Wissen zur Pathophysiologie, können aber neue Erkenntnisse zur Lokalisation von Genen beitragen, die protektiv oder prädisponierend für die Entwicklung einer Schizophrenie sein können (Sullivan, 2008).

Die Ergebnisse dieser Studien scheinen nicht zu konvergieren, so wurde keine genomische Region von mehr als ein paar Studien identifiziert. Eine Metaanalyse erbrachte, dass genomische Regionen, die zuvor mit einer genomweite Signifikanz beurteilt wurden, nicht so eindrücklich und ebenfalls nicht signifikant sind (Lewis, et al., 2003).

Es wurden bis jetzt keine genetischen Varianten mit einer überzeugenden Replikation gefunden, die für die Schizophrenie prädisponieren oder protektiv wirken. Die Evidenz für einige hoch plausible Kandidaten-Gene, wie zum Beispiel Neuregulin-1 (NRG-1) (Stefansson, et al., 2002), (Li, Collier, & He, 2006), Disrupted-In-Schizophrenia-1 (DISC-1) (Millar, et al., 2000) und Dysbindin (DTNBP-1) (Straub, et al., 2002), (Mutsuddi, Morris, Waggoner, Daly, Scolnick, & Sklar, 2006), ist zwar andeutungsweise vorhanden, jedoch ergebnislos und verschieden zu den Mustern von hoch konsistenten und überzeugenden Replikationen, die für andere komplexe Merkmale gefunden wurden. Grund für dieses ernüchternde Ergebnis ist unter anderem, dass die Stichproben nicht groß genug waren (Sullivan, 2008).

Obwohl sich auf dem Gebiet der Genetik der Schizophrenie viel verändert, gibt es weiterhin einige Einschränkungen und das Verständnis für die Pathogenese der Erkrankung ist weiterhin nicht zufriedenstellend. Obgleich bereits viele schizophrenie-assoziierte Kandidaten-Gene gefunden wurden, erklären die meisten nicht die große Anzahl an verschiedenen Variationen des klinischen Erscheinungsbildes (Riley & Kendler, 2006), (Shi, et al., 2009), (Stefansson, et al., 2009). Eine Erklärung dafür ist die Heterogenität des schizophrenen Phänotyps. Um dieser Begrenzung gerecht zu werden, wurde vorgeschlagen, für genetische Studien, intermediäre Phänotypen, die sogenannten Endophänotypen zu verwenden (Leboyer, Bellivier, Nosten-Bertrand, Jouvent, Pauls, & Mallet, 1998). Endophänotypen sind quantitative, erbliche, Charakter bezogene Defizite, die typischerweise anhand laborbasierter Methoden anstatt durch klinische Beobachtung erhoben werden. In der Literatur werden einige vielversprechende Ansätze beschrieben, die eine Verbindung zwischen Genotyp und dem klinischen Phänotyp herstellen könnten (Braff, Freedman, Schork, & Gottesman, 2007), (Gur, et al., 2007), (Turetsky, Calkins, Light, Olincy, Radant, & Swerdlow, 2007). Obschon die Endophänotypen nicht das gesamte Bild der Schizophrenie erklären können, wird angenommen, dass sie die neurophysiologischen und neuropsychologischen Faktoren der Erkrankung widerspiegeln (Gottesman & Gould, 2003). Allen Endophänotypen gemeinsam ist, dass sie in hohem Maße erblich sind und dass sie eine treffende Unterscheidung zwischen betroffenen und nicht betroffenen Individuen ermöglichen.

Neben anderen wurde die kognitive Leistung intensiv als Endophänotyp der Genetik der Schizophrenie erforscht. Schizophrene zeigen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung kognitive Defizite im Bereich von Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Führungsaufgaben (Heinrichs & Zakzanis, 1998). In Studien konnten Defizite in neuropsychologischen Test bei Eltern, Geschwistern und Kindern von Schizophrenen nachgewiesen werden, was die Rolle der kognitiven Leistung als Endophänotyp einer Schizophrenie betont (Sitskoorn, Aleman, Ebisch, Appels, & Kahn, 2004).

Bei der Suche nach schizophrenie-bezogenen genetischen Varianten wurde eine große Anzahl von Genen entdeckt (Riley & Kendler, 2006). Neben anderen wurden Marker, die eine Wirkung auf das serotonerge System haben, extensiv erforscht, seitdem die pharmakologische Beeinflussung am 5-HT-Rezeptor durch atypische Antipsychotika mehr Anwendung findet.

In der vorliegenden Studie lag der Fokus auf genetischen Varianten des 5-HT_{2a}-Rezeptors. Die Interpretation des 5-HT_{2a}-Genotyps ist beim Menschen schwierig, da die Transkription sowohl mono- als auch biallel erfolgen kann, abhängig vom Individuum (Bunzel, et al., 1998). Dies erschwert die Auswertung von genetischen Studien, da der Genotyp nicht das genetische Expressionsprofil reflektiert (Blanc, Brousse, Meary, Leboyer, & Llorca, 2010).

Der 5-HT_{2a}-Rezeptor wird durch das HTR2a-Gen kodiert, das auf dem langen Arm des Chromosoms 13 lokalisiert ist (Saltzman, Morse, Whitman, Ivanshchenko, Jaye, & Felder, 1991), (Stam, et al.,

1992). Die Sequenzierung dieses Gens hat zur Identifikation verschiedener Single-Nucleotide-Polymorphismen (SNPs) geführt. Besonders hervorzuheben sind der T102C- und der A1438G-Polymorphismus, bei denen man davon ausgeht, dass sie das Suszeptibilitätsrisiko für eine Schizophrenie bei homozygoten Trägern dieser Mutation erhöhen (Abdolmaleky, Faraone, Glatt, & Tsuang, 2004), (Erdmann, et al., 1996), (Spurlock, et al., 1998), (Williams, et al., 1996), sowie einen entscheidenden Einfluss auf den Behandlungserfolg mit atypischen Antipsychotika wie zum Beispiel Clozapin haben (Arranz M. , et al., 1995), (Arranz, Lin, Powell, Kerwin, & Collier, 1996), (Arranz M. J., et al., 1998).

1.2.3 Differenzielle Therapieeffekte in Abhängigkeit von der Genexpression

Vor allem zwei Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNP) (His452Tyr (rs6314) und T102C (rs6313)) des serotonergen 5-HT_{2a}-Rezeptors waren Grundlagen von Assoziationsstudien, die sich mit der Wirksamkeit von Clozapin und anderen Antipsychotika beschäftigten (Blanc, Brousse, Meary, Leboyer, & Llorca, 2010).

Der SNP T102C (rs6313) beeinflusst nicht die Substitution von Aminosäuren, weswegen er keine Konsequenz für die Funktion hat. Es konnte aber nachgewiesen werden, dass es einen Zusammenhang zwischen C/C-Homozygoten für den T102C-SNP (rs6313) und einem verminderten Ansprechen auf Clozapin gibt (Arranz, et al., 1995). Dieses Ergebnis konnte jedoch von anderen Studien nicht bestätigt werden (Nöthen, et al., 1995), (Masellis, Paterson, Lieberman, Meltzer, Cavazzoni, & Kennedy, 1995), (Masellis, et al., 1998), (Lin, et al., 1999). Eine Meta-Analyse fand dennoch eine Verbindung zwischen dem C-Allel und dem Ansprechen auf Clozapin (Arranz M. J., et al., 1998). Weitere Studien mit anderen Antipsychotika konnten keinen Zusammenhang mit dem T102C-SNP (rs6313) nachweisen (Nimgaonkar, Zhang, Brar, DeLeo, & Ganguli, 1996), (Joober, et al., 1999), (Jönsson, Nöthen, Bunzel, Propping, & Sedvall, 1996).

Der C/C-Genotyp des 5HT_{2a}-(T102C)-Polymorphismus (rs6313) ist assoziiert mit einem verbesserten Ansprechen von Risperidon auf die Negativsymptome (Lane, Chang, Chiu, Chen, Hsieh, & Chang, 2002).

Der T102C-SNP (rs6313) führt zu einem Bindungsungleichgewicht mit dem -1438A/G SNP (rs6311), der in der Promoterregion für das 5-HT_{2a}-Rezeptor-Gen lokalisiert ist. Das A-Allel erhöht in vitro die Aktivität des Promoters (Parsons, D'Souza, Arranz, Kerwin, & Makoff, 2004). Für G/G-Homozygote wurde eine verminderte Resonanz auf Clozapin nachgewiesen (Arranz M. J., et al., 1998). Es zeigte sich, dass das Vorkommen des A/A-Genotyps zu einer verbesserten Wirkung von Olanzapin (Ellingrod, et al., 2003) und Risperidon (Herken, Erdal, Esgi, Virit, & Aynacioglu, 2003) auf Negativsymptome führt. In einer retrospektiven Studie konnte dagegen keine Beziehung zwischen der Therapieresponse und dem Polymorphismus während einer Therapie mit einem Zweitgenerations-Antipsychotikum nachgewiesen werden (Hamdani, Bonnière, Adès, Hamon, Boni, & Gorwood, 2005). Bei einer Untergruppe von Patienten, die gut auf ein Erstgenerations-Antipsychotikum (vor allem Haloperidol) ansprachen, wurde eine Überexpression des G-Allels nachgewiesen (Benmessaoud, et al., 2008).

Der His452Tyr-SNP (rs6314) führt zu einer funktionellen Modifikation am Rezeptor. Die Tyrosin-Variante vermindert die Fähigkeit des Rezeptors die Phospholipasen C und D zu aktivieren (Hazelwood & Sanders-Bush, 2004). Das Tyr-Allel führt zu einem verminderten Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie mit Clozapin (Arranz M. J., et al., 1998), (Arranz M. J., et al., 1996). Bei Non-Respondern einer Clozapin-Therapie fand sich eine Tendenz zur Überexpression des Tyr-Allels

(Malhotra, Goldman, Ozaki, Breier, Buchanan, & Pickar, 1996), (Nöthen, et al., 1995). Eine Meta-Analyse dieser Ergebnisse kam zu dem Schluss, dass es eine Verbindung zwischen dem Vorhandensein des Tyr-Allels und dem Nicht-Ansprechen auf eine Clozapin-Therapie gibt (Arranz M. J., et al., 1998). Auch nach diesen Studien wurde bestätigt, dass es bei Patienten, die wenig auf Clozapin reagieren, eine Prävalenz des Tyr-Allels gibt (Masellis M., et al., 1998).

Kein Haplotyp, der die drei vorgenannten SNPs (rs6311, rs6313 und rs6314) berücksichtigt, wurde mit einer veränderten Reaktion auf Clozapin in Verbindung gebracht (Masellis M., et al., 1998). Arranz et al. bestätigten die gefundenen Resultate für die Rezeptoren rs6313 und rs6314 (Arranz M. J., et al., 1998).

Der 5-HT_{2c}-Rezeptor scheint wichtig für den Effekt der Antipsychotika auf Negativsymptome und kognitive Dysfunktionen zu sein (Lieberman, et al., 1998). Das Gen, das für diesen Rezeptor codiert, hat einen Polymorphismus in seiner Codierungsregion: Cys23ser (Lappalainen, et al., 1995). Aufgrund stark differenter Studienergebnisse, wurde eine Meta-Analyse durchgeführt um bessere Aussagen treffen zu können. Sie kommt zu dem Schluss, dass es eine Verbindung zwischen dem 23ser-Allel und dem Ansprechen auf Clozapin gibt (Veenstra-VanderWeele, Anderson, & Cook, 2000). Die Analyse von -330-GT/-244-CT, einem Repeat-Polymorphismus, und Cys23ser-Haplotypen könnte sich jedoch als ein guter prädiktiver Indikator für das Ansprechen auf Clozapin erweisen (Arranz M. J., et al., 2000). Bei Kombination der beiden Polymorphismen Cys23ser und -330-GT/-244-CT, könnte eine Verbindung mit dem Ansprechen auf Olanzapin bestehen (Mata-Pastor, Arranz-Calderón, Bepere-Urmeneta, Pérez-Nievas, Sham, & Kerwin, 2002).

Clozapin und andere atypische Antipsychotika sind Antagonisten am 5-HT_{1a}-Rezeptor. Deren Wirkmechanismus am Rezeptor ist aber bis heute noch nicht klar. Das Gen verfügt über einen 1019G/C SNP. Das G-Allel führt über einen Anstieg der Expression von 5-HT_{1a}-Autorezeptoren zu einem Abfall der Serotonin-Freisetzung durch negatives Feedback (Blanc, Brousse, Meary, Leboyer, & Llorca, 2010). Eine Studie beschreibt eine Verbindung mit dem G-Allel des 1019G/C SNP und einem schlechteren Ansprechen der Negativsymptome und einer fehlenden Verbesserung von Depressionen durch Antipsychotika (Reynolds, Arranz, Templeman, Fertuzinhos, & San, 2006).

Die SNPs C178T und A1596G des Coding-Genes für den 5-HT_{3a}-Rezeptor, der Repeat-Polymorphismus des C-A-Motives des 5-HT_{3b}-Rezeptor-Genes und die SNPs G-19C und A12T des 5-HT_{5a}-Rezeptor-Genes wurden auf ihre Beziehung in Hinblick auf das Ansprechen von Clozapin untersucht. Es fand sich kein Zusammenhang (Gutiérrez, et al., 2002), (Birkett, Arranz, Munro, Osbourn, Kerwin, & Collier, 2000).

Der 5-HT₆-Rezeptor scheint wichtig für die antipsychotische Wirkung der Antipsychotika zu sein (Zhukovskaya & Neumaier, 2000). Das Gen hat einen 267-T/C-Polymorphismus. Eine Studie zeigte, dass der T/T-Genotyp mit einem besseren Ansprechen auf Clozapin einhergeht (Yu, Lin, Hsu, Yang, & Hong, 1999). Hingegen konnten Maselli et al., die ein aussagekräftigeres, aber ethnisch deutlich heterogenes Kollektiv wählten, diesen Zusammenhang nicht darstellen (Masellis M., et al., 2001). Bei einer Studiengruppe mit asiatischen Patienten, wurde eine Beziehung zwischen dem T/T-Genotyp und einer Verbesserung im PANSS-Positiv- und PANSS-Allgemeine Krankheitszeichen-Score nachgewiesen (Lane, Lee, Chang, Lu, Huang, & Chang, 2004). Alle diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass es ein Bindungsungleichgewicht bei der asiatischen Bevölkerung geben könnte, das zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen führt (Blanc, Brousse, Meary, Leboyer, & Llorca, 2010).

Das Gen des Serotonin-Transporters (5-HTT) hat zwei funktionell bedeutende Polymorphismen. Zum einen eine Veränderung vom Insertions-/ Deletions-Typ in der Promoter-Region des 5-HTT-Gens. Das Genprodukt wird auch oft 5-HTTLPR L/S genannt. Das S-Allel führt zu einer geringeren Aktivität des Promoters verglichen mit dem L-Allel (Heils, et al., 1996). Die zweite Variante ist ein VNTR Polymorphismus, VNTR-2 oder Stin2 genannt (Lesch, et al., 1994). Dieser hat ebenfalls eine Regulation der Transkription zur Folge, jedoch sind die funktionellen Auswirkungen nicht eindeutig (Hranilovic, et al., 2004). Die kurzen Allele wurden mit einem schlechteren Ansprechen auf Clozapin (Arranz M. J., et al., 2000) und Risperidon (Dolzan, Serretti, Mandelli, Koprivsek, Kastelic, & Plesnicar, 2008) in Verbindung gebracht. Das Vorhandensein des 5-HTTLPR-L-Allels geht mit einer signifikant besseren Resonanz auf eine Risperidon-Behandlung einher (Wang, et al., 2007). Beim Stin2-Allel kommt es bei einigen Unterpunkten des PANSS zu einer Verbesserung (Bozina, Medved, Kuzman, Sain, & Sertic, 2007).

1.3 Kompetenznetz Schizophrenie

Das Kompetenznetz Schizophrenie (KNS) wurde 1999 als eines von mehreren Kompetenznetzen, die durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gefördert wurden, gegründet. Federführend hierbei waren Prof. Dr. W. Gaebel, Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, und Prof. Dr. H.-J. Möller, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Grundgedanke ist es die Forschungseinrichtungen stärker untereinander (horizontale Vernetzung) sowie mit Versorgungseinrichtungen (vertikale Vernetzung) zu verbinden. Es waren bis zu 19 Psychiatrische Universitätskliniken, 14 Landes-, Bezirks- und Fachkrankenhäuser sowie sechs nervenärztliche und allgemeinmedizinische Praxisverbände an den einzelnen Forschungsprojekten beteiligt (Abbildung 3).



Abbildung 3: Teilnehmer KNS (<http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de>, 2009)

Ziel des KNS ist die Verbesserung von Präventionsstrategien, der Akut- und Langzeitbehandlung sowie der Rehabilitation von Patienten mit Schizophrenie bzw. erhöhtem Erkrankungsrisiko. Zurzeit ist die Versorgung der Patienten unzureichend und muss verbessert werden. Zudem erreicht die Forschung nicht ihr volles Potenzial, da Forschung und Versorgung getrennt sind und ungenügend miteinander kooperieren. Dies führt zu einem mangelnden Wissenstransfer zwischen Forschern und Therapeuten und darüber hinaus zu einem unzureichendem Erkennen von Alltagsproblemen in der

Versorgung, die wissenschaftlich analysiert werden sollten. Aus diesen Gründen ist es das erklärte Ziel des KNS die Kommunikation zwischen Wissenschaftlern, Therapeuten, Betroffenen und der Öffentlichkeit nachhaltig zu verbessern. Grundlage dafür sind Forschungsprojekte, die die Zusammenarbeit zwischen den Wissenschaftlern untereinander sowie mit den Therapeuten verbessern und somit die Versorgung der Patienten optimieren.

Das KNS ist in zwei Projektverbünde (PV) untergliedert. PV I befasst sich mit der frühen Diagnostik und Frühintervention und PV II mit der Optimierung der Akut- und Langzeittherapie, vor allem bei Ersterkrankten. Zusätzlich gibt es spezielle Projektverbünde und verbundübergreifende Projekte, die sich mit Molekular- und Pharmakogenetik, Gesundheitsökonomie, Öffentlichkeitsarbeit, Qualitätsmanagement, Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie Dokumentation und Methodik beschäftigen.

PV I behandelt die Detektion, Erkennung und Frühintervention von Prodromalstadien und Frühstadien der Ersterkrankung. Basis hierfür sind ein Zwei-Stufen-Erkennungsprogramm sowie psychologische und pharmakologische Behandlungsstrategien. PV II ist in drei Teilverbünde (TV 1-3) untergliedert. TV 1 beschäftigt sich mit der Akuttherapie, TV 2 mit der Langzeittherapie und TV 3 mit der Rehabilitation von residualen Zuständen, vor allem bei Patienten mit Erstmanifestation (Abbildung 4).

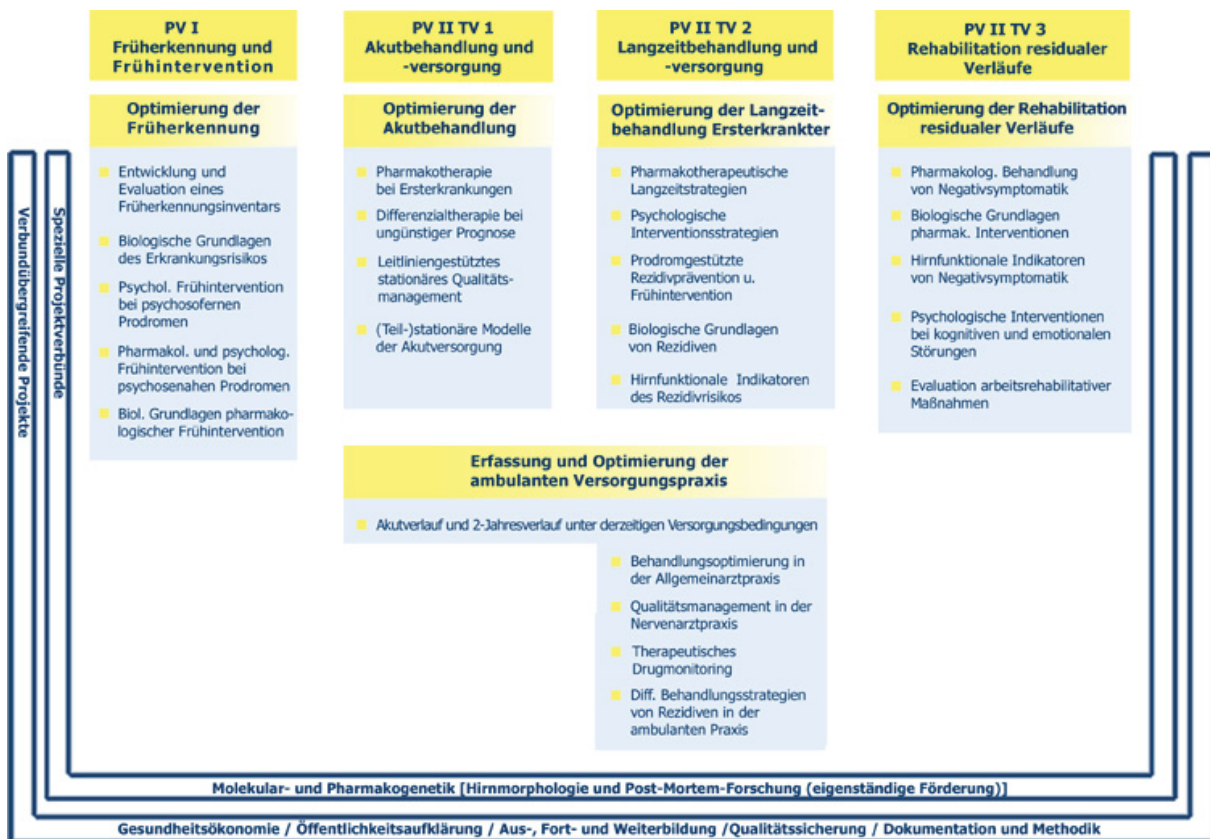


Abbildung 4: Projektübersicht (<http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de>, 2009)

Die verschiedenen Studien in den einzelnen Projekten verwenden die gleichen, standardisierten Instrumente, um den klinischen und neuropsychologischen Status zu erheben, um eine Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten. Nahezu alle Studien sind Multicenter-Untersuchungen. Vorteile dieser Organisationsform sind, dass Patienten von der Frühintervention in Ersterkranktenstudien übernommen werden können, die Bezahlung des Personals wird erleichtert beziehungsweise ermöglicht, da diese an verschiedenen Projekten im gleichen Center teilnehmen und es schafft gemeinsames Engagement zwischen den Instituten, was dazu beiträgt, dass die Registrierung von Patienten in

den Centern hoch bleibt und hilft den Grundgedanken des Netzwerkes zu unterstützen. All dies bildet die Grundlage des horizontalen Netzwerkes.

Das vertikale Netzwerk fördert die Zusammenarbeit zwischen den Forschern und den Therapeuten. Beispielsweise ist die Früherkennung von Schizophrenie nur durch intensive Zusammenarbeit zwischen Forschungseinrichtungen, die validierte Instrumente zur Erkennung entwickeln und nutzen, und vielen Behandlungszentren, die Risikopersonen zu solchen spezialisierten Diagnostikzentren überweisen, möglich (Wölwer, Buchkremer, Häfner, & al., 2003).

Die Leitung, wissenschaftliche Koordinierung und Zukunftsentwicklung des KNS erfolgt durch den Vorstand. Dieser wird durch die Netzwerkzentrale, die administrative Tätigkeiten übernimmt, in seinen Aufgaben unterstützt (Wölwer, Buchkremer, Häfner, & al., 2003), (Toeller, 2009).

Das KNS wird durch verschiedene Organisationen und Verbände sowohl finanziell als auch strukturell unterstützt. Hierzu zählen auch Partner der Pharmaindustrie, die für die Medikamentenstudien ihre Medikamente kostenfrei zu Verfügung stellen, ohne jedoch Anteil am Studiendesign oder der Auswertung zu haben (<http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de>, 2009).

1.4 Design der Ersterkranktenstudie und zentrale Ergebnisse

Die Daten für die vorliegende Arbeit basieren auf der sogenannten „Ersterkrankten-(Langzeit-) Studie“ im KNS, die beschrieben ist in der Originalpublikation „Maintenance Treatment With Risperidone or Low-Dose Haloperidol in First-Episode Schizophrenia: 1-Year Results of a Randomized Controlled Trial Within the German Research Network on Schizophrenia“ (Gaebel, Riesbeck, Wölwer, & al., 2007). Vor Beginn der Studie wurde ein Ethik-Votum bei der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Ethik-Votum vom 05.01.2000; Studien-Nr. 1520) eingeholt. Die Studie versuchte die Frage zu klären, ob Antipsychotika der zweiten Generation, wie z.B. Risperidon, den Antipsychotika der ersten Generation in niedriger Dosierung, wie z.B. Haloperidol, ebenfalls bei Patienten mit einer Erstmanifestation der Schizophrenie (in der Erhaltungstherapie) überlegen sind. Dieser Zusammenhang wurde bereits für einige Präparate der zweiten Generation bei Patienten mit mehreren Episoden nachgewiesen (Leucht, Corves, Arbter, & al., 2009).

Die gesamte Ersterkranktenstudie gliederte sich in eine Akut- und eine Langzeit-Phase. Zuerst erfolgte eine acht wöchige Therapie der Akut-Phase der Erkrankung (sogenannte Akut-Studie; randomisierte Zuteilung von Risperidon oder Haloperidol; doppelblindes Design) (Möller, et al., 2008). Die Patienten, die in die Hauptuntersuchung der Langzeitstudie aufgenommen wurden, erhielten weiter das gleiche Medikament, entweder Risperidon oder Haloperidol (weiterhin doppelblindes Design). Zusätzlich wurden einige Probanden, deren akute Krankheitsphase außerhalb der Akut-Studie (erfolgreich) behandelt wurde, über einen Seiteinstieg in die Studie aufgenommen, um die hohe Drop-out-Rate bereits in der Akut-Studie zu kompensieren. Diesen Patienten wurde bei Einschluss in die Langzeitstudie Haloperidol oder Risperidon randomisiert zugewiesen und ebenfalls doppelblind verabreicht. Die Patienten wurden alle zwei Wochen von einem Arzt gesehen, dieser passte die Dosis der Symptom-Intensität an. Die Zieldosis im ersten Jahr der Langzeitstudie („Erhaltungstherapie“) betrug 2-4 mg/d. Anhand der vorliegenden Symptome konnte der behandelnde Arzt die Dosis weiter auf maximal 8 mg/d steigern oder auf minimal 1 mg/d senken. Andere Medikamente, außer Stimmungsaufhellern, waren ausgeschlossen (Gaebel, Riesbeck, Wölwer, & al., 2007).

Die Patienten für die (Langzeit-) Studie wurden im Rahmen des stationären Aufenthaltes in einem der teilnehmenden Krankenhäuser ausgewählt. Einschlusskriterien waren erfolgreicher Abschluss der

Akut-Therapie in der ersten Krankheitsphase einer neu diagnostizierten Schizophrenie, Alter zwischen 18 und 55 Jahren, ausreichende Deutschkenntnisse, keine Zwangsbehandlung im Krankenhaus und schriftliche Einverständniserklärung. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, Kontraindikationen für die Behandlung mit Antipsychotika, mentale Retardierung, organische Gehirnerkrankung, Substanzmissbrauch, suizidales Verhalten in der Vorgeschichte, schwere körperliche Erkrankungen und Teilnahme an anderen inkompatiblen Studien. Insgesamt wurden 1372 Patienten als mögliche Kandidaten in die Vorauswahl der Akut-Studie aufgenommen, 302 (22%) wurden eingeschlossen (Möller, et al., 2008).

Von den Patienten, die an der Akut-Studie teilnahmen, wurden 170 (56,3%) nicht in die Langzeitstudie übernommen. Gründe dafür waren Nebenwirkungen, Non-Compliance, Rückzug des Einverständnisses, ungenügende Wirkung der Medikamente, Änderung der Diagnose, Suizidalität oder Depression, Einrichtung einer Vormundschaft, körperliche Erkrankung oder andere Gründe (Änderung der Diagnose oder des Wohnortes). Am Ende der akuten Therapie wiesen die Patienten kaum noch positive Symptome auf, die negativen und generellen Symptome waren im Durchschnitt noch mäßig bis moderat ausgeprägt.

Insgesamt nahmen 170 Patienten am ersten Jahr der Langzeitstudie teil, wovon 151 in die Hauptauswertung zur pharmakologischen Fragestellung eingeschlossen werden konnten (Gaebel, Riesbeck, Wölwer, & al., 2007), (Möller, et al., 2008). Die Haloperidol-Gruppe bestand aus 74 Patienten (49%) und die Risperidon-Gruppe aus 77 Personen (51%).

Der Verlauf der Teilnehmer im ersten Behandlungsjahr wurde anhand mehrerer standardisierter Instrumente eingeschätzt. Diese umfassten die Psychopathologie (Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS] (Kay, Opler, & Fiszbein, 1987), Clinical Global Impressions [CGI] (Guy, 1976), Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Andreasen, 1982), Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton, 1960), Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia (Addington, Addington, & Schissel, 1990), (Müller, Marx-Dannigkeit, Schlösser, Wetzel, Addington, & Benkert, 1999)), den Grad der Funktionsfähigkeit (Global Assessment of Functioning [GAF] (Frances, Pincus, & First, 1994)), die Nebenwirkungen (Extrapyramidal Side Effects scale (Simpson & Angus, 1970), Uvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale (Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations [UKU], 1987), Hillside Akathisia Scale (Fleischhacker, Bergmann, & Perovich, 1989), Abnormal Involuntary Movement Scale [AIMS] (Guy, 1976)), die Compliance (Compliance Rating Scale (Kemp & David, 1996)), die Einstellung zu den Medikamenten (Drug Attitude Inventory [DAI] (Hogan, Awad, & Eastwood, 1983)), die Lebensqualität (Lancashire Quality of Life Profile (Oliver, 1991)) und das subjektive Wohlbefinden (Subjective Well-Being Under Neuroleptics scale (Naber, 1995)).

Das Durchschnittsalter der untersuchten 151 Patienten lag bei 31,6 Jahren. Der Anteil der Männer betrug 58,3%.

In der Risperidon-Gruppe lag das Durchschnittsalter bei 30,9 Jahren (9,6 Jahre Standardabweichung), 68,8% waren männlich, die Medikamentendosis betrug 4,2 mg pro Tag.

In der Haloperidol-Gruppe lag das Durchschnittsalter bei 32,2 Jahren (10,5 Jahre Standardabweichung), 47,3% waren Männer, die Medikamentendosis lag bei 4,1 mg pro Tag (Gaebel, Riesbeck, Wölwer, & al., 2007).

Während der einjährigen Erhaltungstherapie, die sich an die Akut-Phase anschloss, kam es in beiden Gruppen zu einem weiteren Rückgang der positiven Symptome (vgl. Gaebel, Riesbeck, Wölwer, & al., 2007), worauf sich auch die Darstellung der nachfolgenden Ergebnisse bezieht. Die Nebenwirkungen änderten sich im Vergleich zum Beginn der einjährigen Langzeitphase nicht, das milde soziale Defizit, das die Patienten aufwiesen, blieb bestehen und die Compliance ging marginal aber signifikant zurück. Die mittlere Medikamentendosis blieb niedrig und konnte im Verlauf weiter signifikant reduziert werden. Die Patienten erhielten im Durchschnitt 3,9 mg Risperidon (mit einer Standardabweichung von 2,0 mg/Tag) oder 3,6 mg Haloperidol (mit einer Standardabweichung von 1,8 mg/Tag).

Primäres Outcome-Kriterium der Langzeitstudie war Rückfall, definiert als Anstieg des PANSS-Positiv-Wertes um mehr als zehn Punkte, Anstieg des CGI-Change-Wertes auf sechs oder mehr und Rückgang im GAF-Wert größer 20 zwischen zwei Visiten. Da es zu keinem Rückfall (anhand dieser Kriterien) kam, wurden post-hoc weitere übergeordnete Outcome-Maße eingeführt, verschiedene sogenannte „klinisch-bedeutsame Verschlechterungen unterhalb der Rezidivkriterien“. Diese definierten „Verschlechterung (1)“ als das Eintreten von einem der oben genannten Werte oder die Erhöhung des PANSS-Positiv-Wertes um sieben oder mehr Punkte mit Abfall des GAF-Wertes auf größer 15. „Verschlechterung (2)“ ist definiert als die Zunahme des PANSS-Positiv-Score größer/gleich sieben Punkte mindestens auf ein Niveau von größer/gleich 17, die Zunahme des PANSS-Positiv-Score von größer/gleich fünf Punkten auf ein Mindestniveau von größer/gleich 20, die Verschlechterung von mindestens einem PANSS-Positiv-Item auf größer/gleich fünf Punkte, die Zunahme des CGI-Schweregrades um größer/gleich eins auf ein Niveau von größer/gleich sechs, die Zunahme des CGI-Schweregrades um größer/gleich zwei auf ein Niveau von größer/gleich fünf oder die Abnahme des GAF-Score um größer/gleich 15 Punkte mindestens auf ein Niveau von kleiner/gleich 50.

Ein weiteres Verschlechterungsmaß nach Csernansky et al. (Csernansky, Mahmoud, & Brenner, 2002) wurde hinzugenommen, das sich auf die Eingangswerte der Patienten bezog, die sich in der Langzeitstudie befanden. Ein Anstieg des PANSS-Positiv- oder PANSS-Negativ-Wertes größer/gleich 25% oder größer/gleich zehn Punkte, falls der Eingangswert kleiner/gleich 40 war, oder ein Anstieg im CGI-Veränderungs-Wert von sechs oder größer, zeigte eine Verschlechterung nach Csernansky et al. an. Weitere sekundäre Outcome-Kriterien waren Dropout, Veränderung der Psychopathologie, Nebenwirkungen, Lebensqualität, soziale Fähigkeiten, Compliance und die Einstellung zu den Medikamenten.

Nach der primären Definition von Rückfall, trat bei keiner Gruppe ein solches Ereignis ein. Unter Berücksichtigung der „klinisch-bedeutsamen Verschlechterung unterhalb der Rezidivkriterien“ zeigte sich in der Risperidon-Gruppe bei 9,2% eine Verschlechterung (1), in der Haloperidol-Gruppe bei 8,1%, nach den Kriterien von Csernansky et al. kam es in der Risperidon-Gruppe in 23,4% und in der Haloperidol-Gruppe bei 21,6% zu einem solchen Ereignis. Diese Unterschiede waren beide nicht signifikant. Insgesamt 68,2% brachen die Studie ab, jedoch gab es auch hier zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

Bei der Therapie mit Haloperidol traten mehr extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen auf. In beiden Gruppen konnte über die Zeit die Dosierung reduziert werden. Ebenso kam es zur Verbesserung der positiven und negativen Symptome sowie der Lebensqualität, aber auch zum Anstieg extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen und zu einer Abnahme der Compliance. In der Haloperidol-Gruppe hatten mehr Patienten „Beeinträchtigungen“ nach einem AIMS-Skalenwert sowie insgesamt eine bessere Compliance. Bei der Auswertung unter Einbeziehung des Geschlechterverhältnisses

(wegen signifikanter Baseline-Unterschiede) konnte dieser Compliance-Unterschied aber nicht mehr nachgewiesen werden.

Spätdyskinesien traten ebenfalls bei Haloperidol vermehrt auf, es bestand aber kein signifikanter Unterschied zu Risperidon. Neu aufgetretene Spätdyskinesien, die bei mindestens zwei Visiten zu beobachten waren, kamen bei Patienten in der Haloperidol-Gruppe bei 4,5% vor, in der Risperidon-Gruppe bei keinem. Die Inzidenz von mindestens einmalig vorhandener Spätdyskinesie lag bei Haloperidol bei 12,3% und bei Risperidon bei 4,4%. Durchschnittlich wurden bei Risperidon nach 49,5 Wochen und bei Haloperidol nach 45,2 Wochen Spätdyskinesien beobachtet.

Sieben Patienten wurden erneut stationär aufgenommen, in der Risperidon-Gruppe waren dies 9,1% und in der Haloperidol-Gruppe 9,4%. Bei sieben Patienten kam es zu „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“ (sogenannte SAE's) - entsprechend 3,9% in der Risperidon-Gruppe und 5,4% in der Haloperidol-Gruppe - dies waren zwei Suizidversuche, zwei Rückfälle mit stationärer Behandlung, zwei ernsthafte Nebenwirkungen (Depressionen und Tremor) bei Haloperidol und eine Überdosierung von Risperidon.

Jeweils 24 Patienten beendeten das erste Behandlungsjahr erfolgreich, dies entspricht 31,2% der Patienten, die mit Risperidon behandelt wurden und 32,4% der Haloperidol-Gruppe.

Fazit der Studie ist, dass eine Erhaltungstherapie nach der ersten Episode einer Schizophrenie sowohl mit atypischen (Risperidon) als auch niedrig dosierten typischen (Haloperidol) Antipsychotika bzgl. der Verhinderung von Rückfällen und der Symptomreduktion effektiv sind. Nebenwirkungen treten bei beiden Medikamenten nur in geringem Maße auf, wobei extrapyramidale Nebenwirkungen und Spätdyskinesien bei Haloperidol häufiger vorkommen. Aufgrund der hohen Abbruchraten ist es wichtig, institutionalisierte Programme zu entwickeln, um Patienten in der kritischen Phase der Erkrankung einer effektiven Behandlung zuzuführen. Weiterhin würden genetische Marker bei der Auswahl der Medikamente helfen und somit die Therapie optimieren, was zu einer besseren Akzeptanz führen könnte.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

„Die Schizophrenie ist die teuerste psychiatrische Erkrankung in Deutschland“ (Gaebel & Falkai, 2006). Die durchschnittlichen direkten Gesamtkosten für die Behandlung der Schizophrenie lagen in den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts bei 14 000 Euro pro Jahr (Salize & Rössler, 1996). Die Kosten für die Versorgung von Patienten in stationären Einrichtungen und in der Arbeitsrehabilitation sind dabei am höchsten. Bei ambulant behandelten Patienten machen die Arzt- und Medikamentenkosten nur 4,7% aus, wohingegen der Anteil der indirekten Kosten bei 87% liegt. Die Gesamtkosten der Behandlung einer Schizophrenie können nur annähernd überschlagen werden. Eine konservative Schätzung im oben genannten Zeitraum ergab Kosten zwischen vier und neun Millionen Euro pro Jahr (Kissling, et al., 1999).

Schizophrenie steht auf Platz 14 der „Prevalence of moderate and severe disability“ der Weltgesundheitsorganisation und ist somit die psychiatrische Erkrankung, die auch weltweit am häufigsten zu einer Behinderung führt (World Health Organisation, 2011).

In vielen Studien zur Therapie der Schizophrenie treten immer wieder hohe Abbrecherquoten auf (Wahlbeck, Tuunainen, Ahokas, & al., 2001). Dies zeigt unter anderem, dass die vorhandenen Thera-

pieoptionen nicht befriedigend sind, vor allem in Hinblick auf Nebenwirkungen und die Akzeptanz der Therapie.

Selbst mit den heutigen Möglichkeiten der Therapie kommt es bei der Ersterkrankung nur in 20% der Fälle zu einer vollständigen Wiederherstellung der psychischen Gesundheit (Gaebel & Falkai, 2006). Die Rezidivrate von Patienten, die zum ersten Mal an einer Schizophrenie erkranken, liegt innerhalb der ersten fünf Jahre bei bis zu 82% (Robinson D., et al., 1999). Zudem sprechen 40 bis 50% der Patienten nur insuffizient auf die derzeit vorhandenen Medikamente an (Lacro, Dolder, Leckband, & Jeste, 2002).

Aus diesen Gründen sind neue Therapiestrategien notwendig, um die immer noch schlechte Prognose der Erkrankung zu verbessern. Eine Überlegung dabei ist, die Therapie anhand von genetischen Markern, wie zum Beispiel Serotonin-Rezeptor-Gen-Varianten weiter zu individualisieren. Erster Ansatz um eine genetisch bedingte Therapieresistenz zu untersuchen, waren Clozapin-resistente Patienten, die abhängig von genetischen Varianten, ein verändertes Ansprechen auf Clozapin in Hinblick auf die Wirksamkeit und die Entwicklung von Nebenwirkungen zeigten (Blanc, Brousse, Meary, Leboyer, & Llorca, 2010). Bei der Untersuchung genetischer Varianten des HTR1a-C-1019G als Prädiktoren für den Therapieerfolg einer vier-wöchigen Behandlung mit Risperidon und Haloperidol fanden Mössner et al. heraus, dass die negativen Symptome von Patienten, die einen GG-Genotyp hatten, signifikant schlechter durch Haloperidol beeinflusst wurden (Mössner, et al., 2009).

Das Ziel dieser Arbeit ist es zu überprüfen, ob es neben den oben erwähnten Rezeptorgenvarianten des HTR1a, auch andere Serotoninrezeptorgenvarianten gibt, die einen Einfluss auf das Outcome in der Ein-jährigen Erhaltungstherapie haben. Insbesondere ist zu untersuchen, ob es Unterschiede in der Effektivität oder den Nebenwirkungen in der Behandlung mit typischen (Haloperidol) oder atypischen (Risperidon) Antipsychotika in Abhängigkeit von der Genvariation bei erstmalig an Schizophrenie-erkrankten Patienten gibt. Die hier vorliegende Arbeit untersucht dabei verschiedene Genabschnitte, die den HT2a-Rezeptor beeinflussen: HTR2a-rs6311, HTR2a-rs6313, HTR2a-rs6314, HTR2a-rs1928040 und HTR2a-rs7997012.

2 Methodik

2.1 Stichprobe

Wie bereits in Kapitel 1.4 erwähnt, entstammen die Daten der vorliegenden Arbeit der sogenannten „Ersterkrankten-Studie“ im KNS, die beschrieben ist in der Originalpublikation „Maintenance Treatment With Risperidone or Low-Dose Haloperidol in First-Episode Schizophrenia: 1-Year Results of a Randomized Controlled Trial Within the German Research Network on Schizophrenia“ (Gaebel, Riesbeck, Wölwer, & al., 2007). Für diese Arbeit liegen ein Ethik-Votum und schriftlich informierte Einwilligungen der Patienten vor. Es gibt jedoch nur für einen Teil der Patienten Differenzierungen der genetischen Merkmale der verschiedenen Serotoninrezeptor-Varianten.

Der Auswertung dieser Arbeit liegen die Daten von 92 Patienten mit vorhandenen Genetik-Untersuchungen zum HT2a-Rezeptor zu Grunde. Davon nahmen 10 Patienten nicht an der medikamentösen Langzeitstudie teil, sondern waren ausschließlich Teilnehmer der Psychotherapie-Studie (wurden aber offen mit einem frei wählbaren Antipsychotikum behandelt).

Die Gruppe, die Risperidon erhielt, bestand aus 47 Patienten (57,3%). In der Haloperidol-Gruppe waren 35 Personen (42,7%). 42 Teilnehmer, der Risperidon-Gruppe nahmen zu Beginn der Erkrankung an der Akut-Studie teil, fünf wurden als Quereinsteiger eingeschlossen. Bei den Personen der Haloperidol-Gruppe waren es 29 Teilnehmer aus der Akutstudie und sechs über den Seiteneinstieg.

Das Durchschnittsalter der Patienten, die mit Risperidon therapiert wurden lag bei 30,9 Jahren (8,3 Jahre Standardabweichung), 68,1% waren männlich, die durchschnittliche Medikamentendosis bei Beginn der Langzeitstudie betrug 4,2 mg.

Die Teilnehmer der Haloperidol-Gruppe waren durchschnittlich 34,4 Jahre (11,9 Jahre Standardabweichung) alt, 51,4% Männer, durchschnittliche Medikamentendosis 4 mg (bei Beginn der Langzeitstudie, s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Kennzeichen und Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen zu Beginn der Langzeitstudie - Genetik

| Kennzeichen | Insgesamt | Risperidon | Haloperidol |
|---|------------------|-------------------|--------------------|
| Alter, Jahre (Mittel, Standardabweichung [SD]) | 31,9 (9,5) | 30,9 (8,3) | 34,4 (11,9) |
| Männliches Geschlecht, Anzahl (%) | 59 (64,1) | 32 (68,1) | 18 (51,4) |
| Einstieg, Anzahl (%) | | | |
| Aus Akutstudie | 69 (75,0) | 42 (89,4) | 29 (82,9) |
| Quereinstieg | 11 (12,0) | 5 (10,6) | 6 (17,1) |
| Medikamentendosis, Mittel (SD), mg/d | 4,0 (2,9) | 4,2 (2,2) | 4,0 (2,1) |
| PANSS, Mittel (SD) | | | |
| Positiv-Score | 10,6 (3,9) | 10,5 (3,0) | 10,7 (4,9) |
| Negativ-Score | 15,5 (5,8) | 15,5 (5,4) | 14,8 (6,0) |
| Allgemein-Score | 27,5 (9,4) | 27,8 (8,4) | 26,9 (10,4) |

Die Stichprobe, die für die vorliegende Arbeit analysiert wurde, wurde mit den Teilnehmern aus der Original-Publikation, für die es keine Daten zur Genetik gab, verglichen. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede, insbesondere trifft dies für die Haupt-Outcome-Kriterien der Originalarbeit „Verschlechterung (1)“, „Verschlechterung (2)“, sowie das Verschlechterungsmaß nach Csernansky et al. zu. Diese Ergebnisse, sowie die Resultate einiger ausgewählter Items finden sich in der nachfolgenden Tabelle (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Vergleich Patienten mit und ohne Genetik-Daten

| Variable | Fehlende Genetik N = 78 | Serotonin-Rezeptor-Gen-Varianten N = 92 | p (T-Test/ Chi ²) |
|--|----------------------------|--|----------------------------------|
| Alter, Mittel (SD), a | 30,5 (10,4) | 31,9 (9,5) | 0,341 |
| Medikamentendosis, Mittel (SD), mg/d | 4,2 (2,3) | 4,0 (2,3) | 0,594 |
| Verschlechterung (1), N (%) ¹ | 11 (14,1) | 10 (10,9) | 0,523 |
| Verschlechterung (2), N (%) ² | 17 (21,8) | 21 (22,8) | 0,872 |
| Verschlechterung Csernansky et al., N (%) ³ | 20 (25,6) | 26 (28,3) | 0,702 |
| PANSS, Mittel (SD) | | | |
| Positiv-Score | 11,4 (6,3) | 10,5 (4,1) | 0,262 |
| Negativ-Score | 14,8 (6,8) | 15,3 (6,9) | 0,712 |
| Allgemein-Score | 26,2 (10,1) | 27,1 (9,8) | 0,543 |
| Gesamt | 52,4 (20,9) | 52,8 (18,2) | 0,906 |
| Positiv – Marder et al. | 13,3 (6,9) | 13,2 (5,2) | 0,905 |
| Negativ – Marder et al. | 14,9 (6,7) | 15,6 (6,3) | 0,478 |
| Gedanken | 11,5 (4,9) | 12,0 (5,0) | 0,524 |
| Erregung | 5,5 (2,8) | 4,9 (1,7) | 0,128 |
| Angst | 7,3 (3,3) | 7,1 (3,2) | 0,733 |
| SANS, Mittel (SD) | | | |
| Affekt | 1,3 (1,3) | 1,6 (1,3) | 0,141 |
| Alogie | 0,9 (1,1) | 1,0 (1,1) | 0,578 |
| Apathie | 1,5 (1,4) | 1,5 (1,3) | 0,988 |
| Anhedonie | 1,9 (1,4) | 1,8 (1,4) | 0,473 |
| Aufmerksamkeit | 1,4 (1,3) | 1,2 (1,1) | 0,254 |
| Gesamt | 21,8 (16,7) | 23,0 (17,4) | 0,659 |
| Nebenwirkungen, Mittel (SD) | | | |
| EPS | 1,5 (3,0) | 1,4 (3,0) | 0,689 |
| AIMS | 0,3 (1,3) | 0,1 (0,7) | 0,319 |
| UKU – Gesamt | 4,9 (7,3) | 4,4 (4,9) | 0,641 |
| HAS | 2,2 (5,6) | 2,8 (7,2) | 0,591 |
| GAF, Mittel (SD) | 61,3 (15,1) | 64,3 (12,9) | 0,188 |
| SOFAS, Mittel (SD) | 60,0 (15,7) | 61,3 (13,6) | 0,574 |

2.2 Antipsychotische Behandlung

Es wurden das Erst-Generations-Antipsychotikum (typisches Antipsychotikum) Haloperidol und das Zweit-Generations-Antipsychotikum (atypisches Antipsychotikum) Risperidon verwandt. Die Medikamente wurden als gleich aussehende Tabletten, die jeweils 2 mg des Wirkstoffes enthielten, ausgegeben. Somit war eine Dosierung in 1-mg-Schritten durch Halbierung der Tabletten bis zu einer angestrebten Gesamtdosis von 2 bis 4 mg pro Tag möglich. Die Medikamentendosis konnte anhand der Symptome und der Nebenwirkungen erhöht (Maximum 8 mg pro Tag) oder verringert (Minimum 1 mg pro Tag) werden, je nach Indikation anhand der CGI-Skala (Gaebel, Riesbeck, Wölwer, & al., 2007). Eine genaue Beschreibung der verwendeten Antipsychotika findet sich in den Kapitel 1.2.1.4 und 1.2.1.5.

¹ Berücksichtigung finden alle Verschlechterungen, auch die, die in der Nachbeobachtungsphase auftraten.

² s.o.

³ s.o.

2.3 Erhebungsinstrumente

Anhand von Fragebögen wurden verschiedenen Qualitäten bewertet. Diese umfassten Psychopathologie, Grad der Fähigkeiten, Nebenwirkungen, Compliance, Einstellung zu den Medikamenten, Lebensqualität und subjektives Wohlbefinden (Gaebel, Riesbeck, Wölwer, & al., 2007).

2.3.1 Clinical Global Impression (CGI)

Die „Clinical Global Impressions Scale“ (Guy, 1976) ist ein Testverfahren, das 1970 durch Guy und Bonate eingeführt wurde um den Schweregrad, die Veränderung des Zustandes und die Wirksamkeit einer antipsychotischen Therapie inklusive des Auftretens von unerwünschten Wirkungen der Arzneimittel zu beurteilen. Da es ein Fremdbeurteilungsverfahren ist, ist die Aussagekraft sehr untersucherabhängig und basiert stark auf den Erfahrung des Therapeuten.

Es werden drei Punkte abgefragt, der erste Teil befasst sich mit dem Schweregrad der Krankheit („Clinical Global Impression-Severity“ = CGI-S), der zweite mit der Veränderung des Zustandes („Clinical Global Impression-Improvement“ = CGI-I) und zuletzt wird der Wirksamkeitsindex bestimmt. Dieser ist in zwei Unterpunkte gegliedert, therapeutische Wirksamkeit (gewünschte Arzneiwirkung) und unerwünschte Wirkungen (Therapie-Risiken).

2.3.2 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Die Daten für die Bewertung werden durch ein Gespräch eruiert. Der Fragebogen besteht aus 30 Positionen mit einem Sieben-Punkte-Bewertungssystem. Von diesen 30 Bereichen sind 18 aus der „Brief Psychiatric Rating Skale“ (BPRS) und zwölf aus dem „Psychopathology Rating Schedule“ (PRS) überarbeitet worden. Jeder Punkt und jeder Ausprägungsgrad sind dabei genau definiert (Kay, Opler, & Fiszbein, 1987).

Aus den 30 Bereichen befassen sich jeweils sieben mit den positiven (P-Skala) und den negativen Symptomen (N-Skala), die letzten 16 umfassen eine generelle psychopathologische Skala (G-Skala).

Die P-Skala enthält

- Wahnideen (P1),
- formale Denkstörungen (P2),
- Halluzinationen (P3),
- Erregung (P4),
- Größenideen (P5),
- Misstrauen, Verfolgungsideen (P6) und
- Feindseligkeit (P7).

Zu den negativen Symptomen gehören

- Affektverflachung (N1),
- emotionaler Rückzug (N2),
- mangelnder affektiver Rapport (N3),
- soziale Passivität, Apathie (N4),
- Schwierigkeiten beim abstrakten Denken (N5),
- Mangel an Spontaneität, gestörter Gesprächsfluss (N6) und
- stereotype Gedanken (N7).

Und schließlich zählen zu den Unterpunkten der generellen psychopathologischen Skala

- Sorge um Gesundheit (G1),
- Angst (G2),
- Schuldgefühle (G3),
- Anspannung (G4),
- Manierismen, unnatürliche Körperhaltung (G5),
- Depression (G6),
- motorische Verlangsamung (G7),
- unkooperatives Verhalten (G8),
- ungewöhnliche Denkinhalte (G9),
- Desorientiertheit (G10),
- mangelnde Aufmerksamkeit (G11),
- Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht (G12),
- Willensschwäche (G13),
- mangelnde Impulskontrolle (G14),
- Selbstbezogenheit (G15) und
- aktives soziales Vermeidungsverhalten (G16) .

Der PANSS-Wert wird durch das Zusammenzählen der Punkte der verschiedenen Skalen errechnet. Für die positiven und negativen Symptomskalen können Werte von 7 bis 49 erreicht werden, bei der generellen psychopathologische Skala 16 bis 112.

Neben den klassischen Skalen wurden fünf weitere Sub-Skalen in Anlehnung an Marder et al. (Marder, Davis, & Chouinard, 1997) ausgewertet.

Dabei fassten sie folgende Items zu den Negativen Symptomen zusammen:

- Affektverflachung (N1),
- Emotionaler Rückzug (N2),
- Mangelnder affektiver Rapport (N3),
- Soziale Passivität, Apathie (N4),
- Mangel an Spontanität (N6),
- Motorische Verlangsamung (G7) und
- Aktives soziales Vermeidungsverhalten (G16).

Zu den positiven Items gehören demnach:

- Wahnideen (P1),
- Halluzinationen (P3),
- Größenideen (P5),
- Misstrauen, Verfolgungsideen (P6),
- Stereotype Gedanken (N7),
- Sorge um Gesundheit (G1),
- Ungewöhnliche Denkinhalte (G9) und
- Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht (G12).

Eine weitere Kategorie bilden die „unorganisierten Gedanken“:

- formale Denkstörungen (P2),
- Schwierigkeiten beim abstrakten Denken (N5),

- Manierismen, unnatürliche Körperhaltung (G5),
- mangelnde Aufmerksamkeit (G11),
- Selbstbezogenheit (G15) und
- Desorientiertheit (G10).

Der Begriff unkontrollierte Aggressivität/ Erregung beinhaltet folgende Unterpunkte:

- Erregung (P4),
- Feindseligkeit (P7),
- unkooperatives Verhalten (G8) und
- mangelnde Impulskontrolle (G14).

Als letzten Punkt nahmen sie „Angst/ Depression“ in ihre Skalenbildung mit auf:

- Angst (G2),
- Schuldgefühle (G3),
- Anspannung (G4) und
- Depression (G6).

2.3.3 Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)

Die „Scale for the Assessment of Negative Symptoms“ (SANS) (Andreasen, 1982) ist die älteste Messskala für die Beurteilung negativer Symptome. Sie wurde als Ergänzung zur „Brief Psychiatric Rating Scale“ (BPRS) eingeführt, die die negativen Symptome nicht berücksichtigt.

Beurteilt werden fünf Kategorien von Negativsymptomen, die in insgesamt 24 Symptome untergliedert sind. Dies sind Affektverflachung, Verarmung von Sprache und Denken (Alogie), Antriebsmangel (Apathie), Unfähigkeit, Freude zu empfinden (Anhedonie) und Aufmerksamkeit.

Die Punkte werden auf einer sechsstufigen Skala abgebildet (0 = nicht vorhanden bis 5 = stark ausgeprägt). Somit ergibt sich ein theoretisches Minimum von 0 Punkten und eine Maximum von 120 Punkten.

2.3.4 Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia (CDSS)

Die „Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia“ (CDSS) (Addington, Addington, & Schissel, 1990), (Müller, Marx-Dannigkeit, Schlösser, Wetzell, Addington, & Benkert, 1999) wurde von Addington und Addington 1990 eingeführt. Sie dient speziell der Bewertung des Ausmaßes an Depressivität bei schizophrenen Patienten, unabhängig von anderen Krankheitszeichen wie positiven oder negativen Symptomen sowie extrapyramidal-motorischen Störungen. Die CDSS wurde auf Grundlage der „Hamilton Depression Rating Scale“ und der „Present State Examination“ weiterentwickelt. Im Gegensatz zur „Hamilton Depression Rating Scale“ gibt es weniger Überschneidungen mit positiven und negativen Symptomen.

Die Skala ist in neun Kategorien gegliedert. Die Bewertung erfolgt anhand einer vierstufigen Skala (0 = fehlend bis 3 = schwer). Die theoretische Mindestpunktzahl sind demnach 0 Punkte, maximal sind 27 Punkte erreichbar.

2.3.5 Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)

Die „Hamilton Rating Scale for Depression“ (Hamilton, 1960) sollte nur bei Patienten angewendet werden, die bereits die Diagnose einer affektiven Störung oder einer depressiven Erkrankung haben.

Sie wird verwendet um Ergebnisse eines Gesprächs zu quantifizieren. Das Resultat ist stark untersucherabhängig.

Der Bogen besteht aus 17 Items. Die Stärke der Ausprägung wird entweder auf einer Drei- oder einer Fünf-Punkte-Skala gemessen. Je nachdem, in welchen Bereichen die Patienten eine hohe Punktzahl erreichen, kann man vier Faktoren abgrenzen.

Faktor Eins, auch als „retardierte Depression“ bezeichnet, erzielt viele Punkte in folgenden Kategorien in absteigender Sortierung: depressive Verstimmung, Schuldgefühle, Retardierung, Verlust von Einsicht sowie Arbeit und Interesse, Suizid, genitale Symptome (Libidoverlust), Angst (somatisch), Angst (psychisch), Gewichtsabnahme und späte Durchschlafstörungen. Häufig wird dieser Faktor bei der endogenen Depression gefunden.

Faktor Zwei weist hohe Punktzahlen bei somatischen Symptomen (gastrointestinal), Einschlafstörungen, Agitation, Gewichtsverlust, Retardierung, Durchschlafstörungen (spät und früh), Hypochondrie, Angst (psychisch) und Suizid auf. Insgesamt finden sich hier viele somatische Zeichen, außerdem besteht eine gewisse Ähnlichkeit zur agitierten bzw. reaktiven Depression.

Eine Art „ängstlicher Reaktion“ kennzeichnet Faktor Drei. Hier finden sich hohe Werte bei Angst (psychisch), Agitation, Angst (somatisch), genitale Symptome (Libidoverlust), gastrointestinale Symptome, generell somatische Symptome, Schuldgefühle und späte Durchschlafstörungen.

Faktor Vier schließlich erzielt viele Punkte bei frühen Durchschlafstörungen, generellen somatischen Symptomen, Angst (somatisch) und späten Durchschlafstörungen.

2.3.6 Extrapyramidal Side Effects scale (EPS)

Die „Extrapyramidal Side Effects Scale“ von Angus und Simpson (EPS) (Simpson & Angus, 1970) ist ein Fremdbeurteilungsverfahren, um Parkinsonoid und andere extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen der Antipsychotika zu quantifizieren.

Sie ist ein zehn Items umfassendes Instrument, das verwendet wird, um das Vorhandensein und die Schwere eines Parkinsonoids zu bewerten. Die zehn Punkte konzentrieren sich mehr auf Rigidität als auf Bradykinesien. Die Bewertung des Schweregrades erfolgt anhand einer fünfstufigen Skala, bei der die Ausprägungen genau definiert sind. Das Gesamtergebnis wird errechnet durch die Addition der jeweiligen Punkte der Items dividiert durch zehn. Werte von bis zu 0,3 liegen im Rahmen des Normalen.

2.3.7 Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)

Die „Abnormal Involuntary Movement Scale“ (AIMS) (Guy, 1976) wurde 1976 entwickelt, um ungewollte Bewegungen, auch als Spätdyskinesien bezeichnet, zu messen. Diese Spätdyskinesien können als Nebenwirkung einer Langzeittherapie mit Antipsychotika auftreten.

Spätdyskinesien sind ungewollte Bewegungen von Gesicht, Mund, Rumpf oder Extremitäten, die bei 20 bis 30% der Patienten auftreten, die über Monate bis Jahre mit Antipsychotika behandelt wurden. Das Risiko für das Auftreten dieser Störung ist bei älteren Patienten, starken Rauchern und Diabetikern erhöht.

Der Test besteht aus insgesamt zwölf Items, die sich mit ungewollten Bewegungen unterschiedlicher Körperteile befassen. Die Bewertung erfolgt anhand einer fünfstufigen Skala (0 = keine bis 4 = schwe-

re). Zwei der Punkte beziehen sich auf die Zahnheilkunde, sie werden durch Ja-Nein-Fragen abgebildet.

Hinweis für die Entwicklung einer Spätdyskinesie sind zwei oder mehr Punkte in einem Item. Die Diagnose Spätdyskinesie sollte dann gestellt werden, wenn der Patient eine milde Spätdyskinesie in zwei Gebieten oder eine moderate Spätdyskinesie in einem Bereich aufweist.

2.3.8 Udvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale (UKU)

Die „Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale“ (Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations (UKU), 1987) wurde eingeführt, um das Vorhandensein von unerwünschten Wirkungen und deren Zusammenhang mit der pharmakologischen Therapie zu bewerten.

Beurteilt werden insgesamt zwölf mögliche Krankheitszeichen auf einer vierstufigen Skala (keine, leicht, mittel und schwer). Anschließend wird für jedes vorhandene Symptom ein möglicher Zusammenhang mit der pharmakologischen Therapie untersucht. Hierbei soll der Therapeut zwischen unwahrscheinlicher, möglicher und wahrscheinlicher Kausalität unterscheiden.

2.3.9 Hillside Akathisia Scale (HAS)

Akathisie setzt sich normalerweise aus zwei Komponenten zusammen, zum einem die subjektive Ruhelosigkeit und zum anderen objektive, typische Bewegungen, wie zum Beispiel die Gewichtsverlagerung von einem auf das andere Bein, ruheloses Schwingen der Beine und schaukelnde Bewegungen des Rumpfes.

Die HAS besteht aus zwei subjektiven und drei objektiven Items mit festgelegten Beurteilungspunkten. Die Bewertung der subjektiven Elemente erfolgt anhand einer fünfstufigen Skala (0 = nicht vorhanden bis 4 = vorhanden und nicht kontrollierbar), ebenso wie die der objektiven Items (0 = nicht vorhanden bis 4 = weit ausholende Bewegungen während der ganzen Zeit). Die Anzeichen werden in drei Positionen bestimmt (sitzend, stehend, liegend) zuletzt erfolgt die Addition der Ergebnisse (Fleischhacker, Bergmann, & Perovich, 1989).

2.3.10 Global Assessment of Functioning (GAF)

Die „Global Assessment of Functioning“ (GAF) (Frances, Pincus, & First, 1994) ist eine Skala, mit der das allgemeine Funktionsniveau eines Menschen erfasst wird. Die GAF findet Anwendung zur Beurteilung der Achse V des DSM. Mit Hilfe der GAF kann die Veränderung des Patienten im Verlauf der Therapie durch nur eine Maßzahl kontrolliert werden. In die Beurteilung fließen nur die psychischen, sozialen und beruflichen Aspekte mit ein. Funktionsbeeinträchtigungen aufgrund von körperlichen und/oder umgebungsbedingten Faktoren sind nicht Bestandteil der Bewertung.

Die Skala reicht von 0 bis 100 und soll ein hypothetisches Kontinuum zwischen seelischer Krankheit und Gesundheit darstellen.

2.3.11 Compliance Rating Scale (CRS)

Die „Compliance Rating Scale“ (CRS) (Kemp & David, 1996) misst den Grad der Compliance in Bezug auf die medikamentöse Therapie. Hierbei soll der Untersucher anhand einer siebenstufigen Skala (1 = lehnt Medikation vollständig ab bis 7 = zeigt aktive Mitarbeit, akzeptiert die Medikation bereitwillig, zeigt Verantwortlichkeit für die Einnahme) die Akzeptanz des Patienten in Bezug auf die medikamentöse Behandlung bewerten.

2.3.12 Drug Attitude Inventory (DAI)

Der „Drug Attitude Inventory“ (DAI) (Hogan, Awad, & Eastwood, 1983) ist ein 30 Punkte umfassender Fragebogen zur Selbstauskunft, der auf die subjektive Wirkung von Antipsychotika bei schizophrenen Patienten abzielt. Die Skala wurde eingeführt, um das subjektive Ansprechen auf die Medikation zu ermitteln und damit ein besseres Verständnis für Faktoren zu bekommen, die die Compliance beeinflussen.

Für die Auswertung gibt es einen „Lösungsschlüssel“, anhand dessen die Antworten abgeglichen werden. Für jede übereinstimmende Antwort wird ein Punkt vergeben. Für jede nicht übereinstimmende Antwort erhält der Patient einen Minuspunkt. Am Ende werden die Punkte zusammengesamt. Ein negatives Gesamtergebnis weist auf eine Non-Compliance des Patienten hin, ein Positives hingegen, dass der Erkrankte compliant ist.

2.3.13 Lancashire Quality of Life Profile (LQoLP)

Das „Lancashire Quality of Life Profile“ (LQoLP) basiert auf dem „Quality of Life Interview“ von Lehman (Lehman, 1983). Im LQoLP sind einige weitere Items und ein sogenannter „minimalistischer Ansatz“ dem Fragenpool hinzugefügt worden. Das bedeutet, dass nur Fragen übernommen wurden, die signifikant mit der Lebensqualität der Patienten korrelierten. Grund dafür war, dass die Originalversion von Lehman mit 105 Fragen zu lang war (Oliver, 1991).

Der Fragebogen umfasst sowohl objektive Indikatoren wie auch subjektive Bewertungen der Lebensqualität. Die Fragen, die die Bewertung der subjektiven Lebensqualität betreffen, werden anhand einer siebenstufigen Skala beurteilt (1 = „völlig unzufrieden“ bis 7 = „völlig zufrieden“). Die Summe bildet den 27 Item umfassenden „wahrgenommenen Lebensqualitäts-Index“.

2.3.14 Subjective Well-Being Under Neuroleptics scale (SWN)

Die „Subjective Well-Being Under Neuroleptics scale“ (SWN) (Naber, 1995) wurde eingeführt, um das subjektive Wohlbefinden von Patienten zu untersuchen, die eine Therapie mit Antipsychotika erhielten, da dieses eine entscheidende Rolle für die Compliance hat.

Die Originalversion enthält 38 Items mit fünf Unterpunkten. Diese fünf Untergruppen umfassen mentale Funktion (8 Items), soziale Integration (8 Items), emotionale Regulation (8 Items), physisches Wohlbefinden (7 Items) und Selbstkontrolle (6 Items). Aufgrund der verbreiteten Verwendung wurde eine überarbeitete Kurzversion mit 20 Items eingeführt, bei der jeweils vier Items die fünf verschiedenen Dimensionen abbilden. Die Punkte werden anhand einer sechsstufigen Skala bewertet (0 = „überhaupt nicht“ bis 5 = „sehr stark“).

2.4 Genanalysen

Zunächst wird aus dem Blut der Patienten die DNA extrahiert. Die anschließende Polymerase-Kettenreaktion (PCR) dient der Vervielfältigung der gesuchten SNPs, um so eine Analyse durchführen zu können. Das verwendete „QIAGEN – Blood & Cell Culture DNA Maxi Kit“ hat die DNA-Extraktion zum Ziel. Die PCR wird mit dem „TaqMan® Universal PCR MasterMix, No AmpErase® UNG“ und den „TaqMan® SNP genotyping Assays“ durchgeführt. Letztlich erfolgt die Messung der Fluoreszenz mit Hilfe des „Tecan Ultra 384 Microplate Reader“.

2.4.1 DNA-Extraktion

Für die Genanalyse werden sogenannte Einzelnukleotid-Polymorphismen, oder Single-Nucleotide-Polymorphism (SNP), untersucht. Dies sind Variationen einzelner Basenpaare in der DNA. Das bedeu-

tet, dass an einer Stelle des Genoms mindestens zwei verschiedene Basenkonstellationen vorkommen können.

Grundlage für die Extraktion des Erbgutes ist Blut, das durch Zugabe von Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) an der Gerinnung gehemmt wurde. Das „QIAGEN – Blood & Cell Culture DNA Maxi Kit“ sorgt für eine Isolierung der DNA. Die Probe wird hierbei zuerst lysiert und gleichzeitig werden die Proteine durch die Zugabe des Lyse-Puffers denaturiert. Anschließend wird „QIAGEN Proteinase K“ oder Protease zugeführt und nach einer entsprechenden Inkubationszeit bilden das Lysat und die „QIAGEN Genomic-tip“ eine Einheit. Dabei bindet sich die Desoxyribonukleinsäure an eine Säule, während die anderen Zellbestandteile hindurch strömen. Im nächsten Schritt erfolgt eine Waschung, wodurch die letzten Verunreinigungen entfernt werden. Zurück bleibt reine DNA mit hohem Molekulargewicht, die mit Isopropanol ausgefällt wird (Abbildung 5).

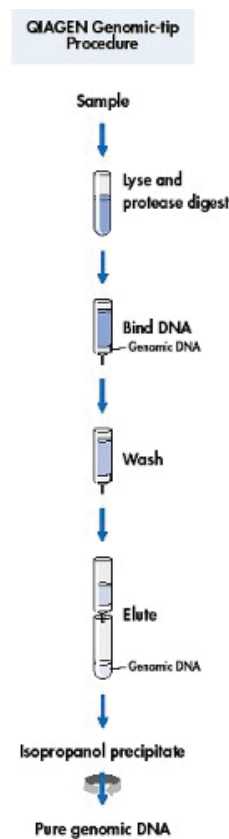


Abbildung 5: QIAGEN Genomic-tip Ablauf (QIAGEN, 2003-2012)

2.4.2 Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)

Die nachfolgenden Informationen sind aus Unterlagen des Herstellers entnommen (Applied Biosystems, 2010a), (Applied Biosystems, 2010b).

Für die PCR werden 12,5ng DNA, der „TaqMan® Universal PCR MasterMix, No AmpErase® UNG“ und die „TaqMan® SNP genotyping Assays“ für jeden SNP verwendet. Jedes Assay besteht aus vorentworfenen, FAM™- und VIC®-Farbstoff markierten „TaqMan® MGB (Minor Groove Binder)“ – Sonden- und Primersets. Diese Assays sind für eine allelische Diskriminierung von spezifischen SNPs entwickelt. Die Messung der Fluoreszenz am Ende der PCR dient der Untersuchung beider Allele eines Wells. Diese Messung erfolgt durch einen „Tecan Ultra 384 Microplate Reader“. Die Exzitations- und Emissions-Wellenlängen für die FAM™-markierten Proben sind 485 und 535nm und für die VIC®-markierten Muster 535 und 590nm.

Die PCR-Reaktion nutzt die 5' Nuclease-Aktivität der „AmpliTaQ Gold®-DNA-Polymerase“, um die „TaqMan®-Sonde“ während der PCR zu spalten. Die „TaqMan®-Sonde“ besteht aus einem Oligonukleotid mit einem Reporter-Farbstoff (Fluorophor) am 5'-Ende und einem Quencher-Farbstoff (Chromophor) am 3'-Ende der Sonde. Ein fluoreszierender Reporter-Farbstoff, wie etwa FAM™-Farbstoff für das Allel 1, ist kovalent mit dem 5'-Ende des Oligonukleotids verbunden. Für das Allel 2 wird der VIC®-Farbstoff als Reporter verwendet. Jeder dieser Reporter ist mit einem TAMRA™-Farbstoff oder einem nicht fluoreszierenden Farbstoff am 3'-Ende als Quencher verbunden. Kommt es zu einem erheblichen Anstieg der Fluoreszenz nur des FAM™-Farbstoffes, so liegt eine Homozygotie für Allel 1 vor. Ein Anstieg von VIC® bedeutet dementsprechend eine Reinerbigkeit für Allel 2 und bei einem Anstieg der Fluoreszenz beider Farbstoffe liegt eine Heterozygotie vor.

Die Verwendung von einem „Minor Groove Binder (MGB)“ hat eine Erhöhung der Schmelztemperatur der Sonden zur Folge, dadurch können diese kürzer konzipiert werden. Dies führt dazu, dass die Sonden, die perfekt zur Zielsequenz passen, einen größeren Unterschied in der Schmelztemperatur im Vergleich zu Sonden, die nicht passen, haben. Diese größeren Differenzen resultieren letztlich in einer genaueren Genotypisierung.

Während der Reaktion führt die Spaltung der Sonde zur Separation des Reporter- vom Quencher-Farbstoff, was in einer Erhöhung der Fluoreszenz des Reporters mündet (Abbildung 6). Die Akkumulation der Produkte wird durch ein Ansteigen der Fluoreszenz des Reporters am Ende der PCR gemessen.

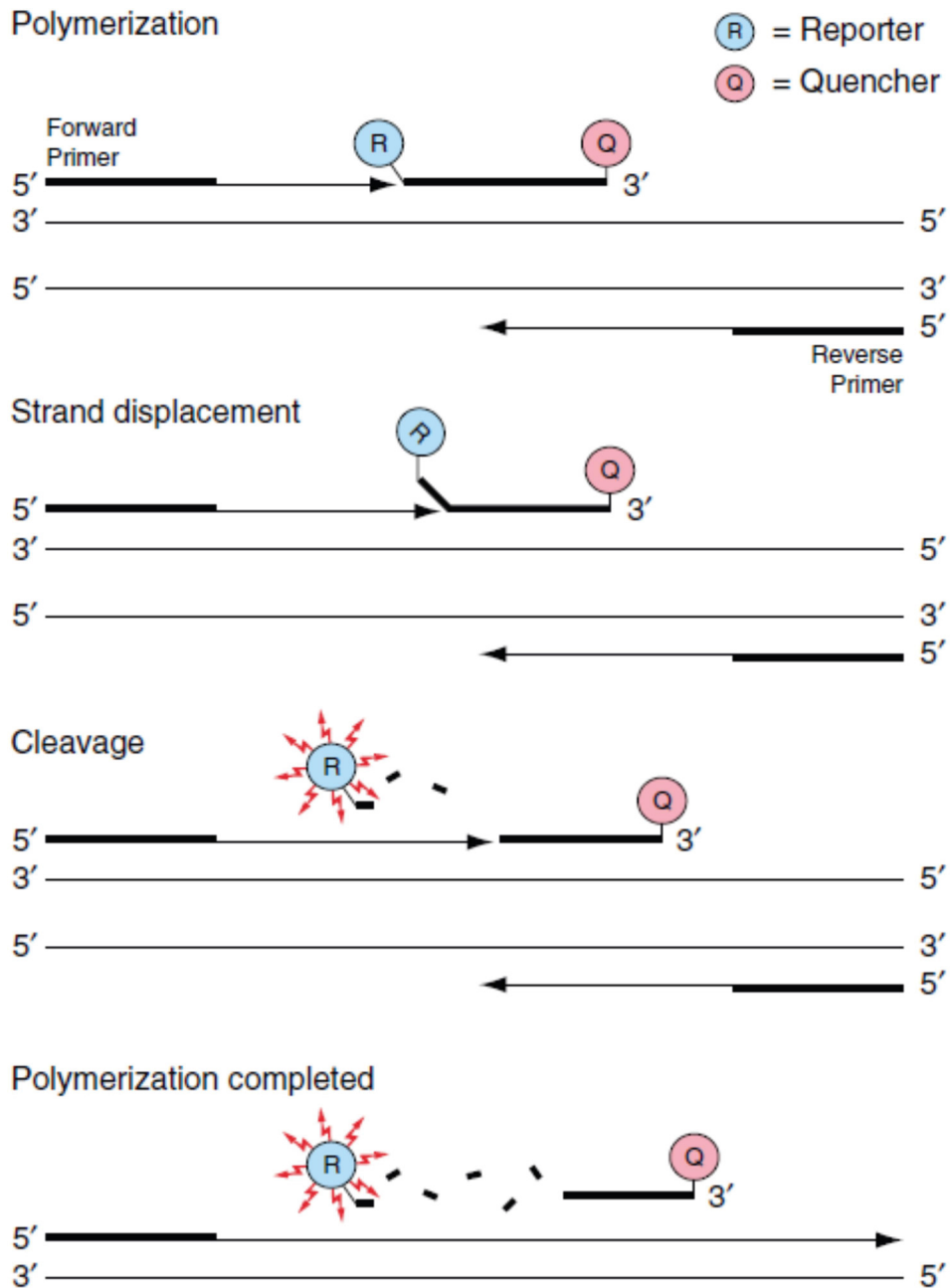


Abbildung 6: Funktionsweise der Reporter-Fluoreszenz (Applied Biosystems, 2010)

Wenn die Sonde intakt ist, wird die von außen zugeführte Energie vom angeregten Reporter zum Quencher übertragen, so dass dabei keine Strahlung abgegeben wird. Dies geschieht durch die Nähe des Reporter- zum Quencher-Farbstoff. Dabei wird die Fluoreszenz-Energie des Reporter-Farbstoffes durch den sog. Fluoreszenz-Resonanz-Energietransfer (Förster, 1948), (Lakowicz, 1983) supprimiert.

Während der PCR bindet die Sonde an die Zielsequenz zwischen dem Forward- und Reverse-Primer. Diese wird bei der Synthese des Komplementärstranges durch die „AmpliAq Gold® DNA Polymerase“ abgebaut. Dadurch werden Reporter und Quencher räumlich voneinander getrennt, so dass der von außen angeregte Reporter ein detektierbares Signal aussendet. Bindet jedoch eine nicht passende Sonde an die Zielsequenz, so kann diese nicht durch das Enzym gespalten werden. Zudem erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass die Sonde durch die „AmpliAq Gold® DNA-Polymerase“

verdrängt und nicht gespalten wird. Somit kommt es hierbei nicht zu einem Anstieg der Fluoreszenz, da die Sonde intakt bleibt (Abbildung 7).

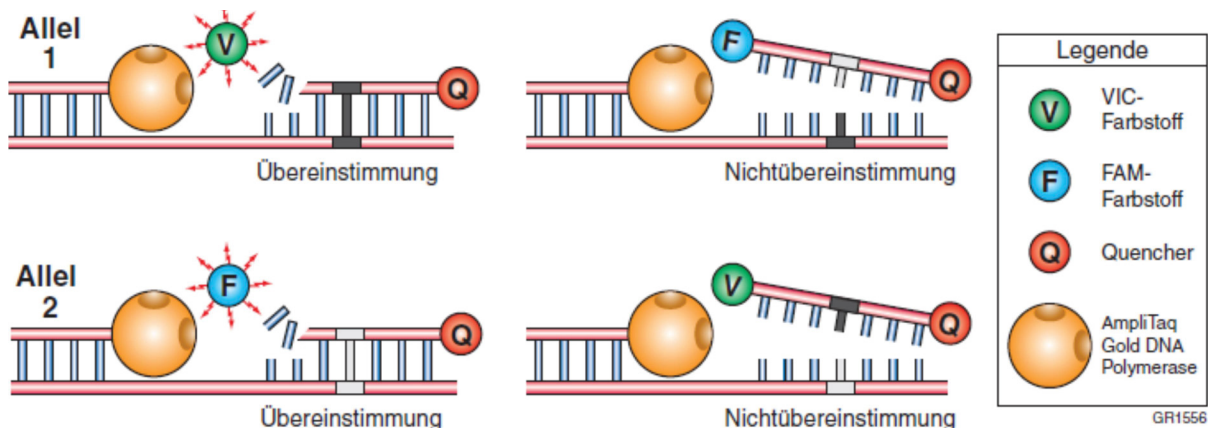


Abbildung 7: Perfekte und fehlerhafte Übereinstimmung zwischen Ziel- und Sondensequenz (Applied Biosystems, 2010)

Das „AmpliTaQ Gold®“-Enzym ist eine thermostabile DNA-Polymerase. Das Enzym hat eine 5′ -3′-Exonuklease-Aktivität ohne 3′ -5′-Exonuklease-Aktivität (Innis, Myambo, Gelfand, & Brow, 1988) , (Holland, Abramson, Watson, & Gelfand, 1991).

Die Verwendung der „AmpErase® Uracil-N-Glycosylase (UNG)“ - einer Komponente des „TaqMan® Universal PCR Master Mix“ - kann eine Reamplifikation von bereits verwendeten PCR-Produkten verhindern, indem es Einzel- oder Doppelstrang-DNA abbaut, in denen dUTP statt dTTP gebunden ist (Longo, Berninger, & Hartley, 1990).

Der „TaqMan® Universal PCR MasterMix, No AmpErase® UNG“ besteht aus „AmpliTaQ® Gold Polymerase, No AmpErase® UNG“, dNTPs mit dUTP statt dTTP, einer passiven Referenz und optimierten Pufferkomponenten.

Für den Reaktionsansatz werden 12,5ng DNA in 5µl verwendet, außerdem 25µl „TaqMan® Universal PCR Master Mix, No AmpErase®“, 15µl „TaqMan® SNP genotyping Assays“, bestehend aus jeweils 5µl Forward- und Reverse-Primer und 5µl „TaqMan® Sonden“, und 5µl Nuklease-freies Wasser. Diese 50µl werden in ein Well gegeben, mit selbstklebender Folie (optical adhesive covers) verschlossen und kurz zentrifugiert. Anschließend erfolgt die PCR unter den nachfolgenden Bedingungen (Abbildung 8).

| Step | UNG Incubation | AmpliTaQ Gold Activation | PCR | |
|-------------|-------------------|--------------------------|-------------------|---------------|
| | HOLD ^a | HOLD | CYCLE (40 cycles) | |
| | | | Denature | Anneal/Extend |
| Temperature | 50 °C | 95 °C | 95 °C | 60 °C |
| Time | 2 min | 10 min | 15 sec | 1 min |

Abbildung 8: PCR (Applied Biosystems, 2010)

Am Ende der PCR wurden die Exzitations- und Emissions-Wellenlängen für die FAMTM-markierten Proben bei 485 und 535nm und für die VIC[®]-markierten Muster bei 535 und 590nm mit Hilfe des „Tecan Ultra 384 Microplate Reader“ ausgewertet.

2.5 Statistik

Zur Auswertung der statistischen Daten wurden die Versionen 19 und 20 des Programms *SPSS Statistics* der Firma IBM verwendet.

Zunächst wurde eine Analyse bezüglich bestehender Unterschiede zwischen den verschiedenen Genotypen zum Ende des 1. Behandlungsjahres durchgeführt. In einem weiteren Schritt wurden diese Gruppen dann nach Medikamentengruppen weiter untergliedert, um festzustellen, ob es hierbei Abweichungen gibt, die auf ein besseres Ansprechen auf ein Arzneimittel in Abhängigkeit vom Genotyp schließen lassen.

Um fehlende Werte zum Ende des 1. Behandlungsjahres auszugleichen, wurden die zuletzt dokumentierten Ergebnisse bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt fortgeschrieben („last observation carried forward“ (LOCF)).

Für die deskriptive Statistik wurde bei metrischen Daten/Skalen der Mittelwert, die Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum verwendet. Bei kategorialen Daten Häufigkeit und Prozent.

Die kategorialen Merkmale, wie die verschiedenen Ausprägungen der Verschlechterung und Rezidiv, wurden zunächst mithilfe einer Kreuztabelle aufgelistet. Bei den Medikamenten-unabhängigen Vergleichen wurde kein Wert auf die Unterscheidung zwischen regulären Studienbedingungen und Nachbeobachtungsphase gelegt, hier war lediglich entscheidend, ob eine Verschlechterung/ein Rezidiv auftrat. Bei der Differenzierung der beiden Medikamente wurden nur die Rezidive/Verschlechterungen berücksichtigt, die unter regulären Studienbedingungen (unter Einnahme der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt eines möglichen Drop-outs) auftraten. So ergaben sich bei der Auswertung jeweils 2 (ja/ nein) x 3 (verschiedene Genotypen)-Kreuz-Tabellen. Im nächsten Schritt wurde dann die Signifikanz mittels des Chi-Quadrat-Tests überprüft. Werte mit einem p-Wert <0,05 wurden als signifikant interpretiert.

Zur weiteren Analytik wurden die intervallskalierten Variablen auf ihre Varianzhomogenität überprüft. Hierzu wurde der Levene-Test (Levene, 1960) verwendet. Dieser Signifikanztest prüft die Nullhypothese daraufhin, ob die Varianzen von zwei oder mehr Gruppen „gleich“ (d.h. nur zufällig verschieden) sind.

Werte mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ wurden hierbei als überzufällig angesehen und somit angenommen, dass sie nicht varianzhomogen waren.

Als nächstes wurde die Normalverteilung über den Kolmogorow-Smirnow-Test (Massey Jr., 1951) überprüft. Hier wird die Nullhypothese daraufhin überprüft, ob die Verteilung der Zufallsvariable X (F_x) einer Normalverteilung entspricht.

Wie auch beim Levene-Test wurden Werte $p < 0,05$ als signifikant betrachtet, somit die Nullhypothese verworfen und keine Normalverteilung angenommen.

Waren die Variablen weder normalverteilt, noch varianzhomogen, so wurden nicht-parametrische Testverfahren verwendet. Lag entweder eine Normalverteilung und/oder eine Varianzhomogenität vor, so kamen parametrische Auswertungen zur Anwendung.

Da mehr als zwei Gruppen miteinander verglichen wurden, kam als nicht-parametrische Prüfung bei metrischen Daten der Kruskal-Wallis-Test (Kruskal & Wallis, 1952) zum Einsatz. Er dient der Prüfung von Mittelwertunterschieden und analysiert, ob unabhängige Stichproben bezüglich ordinalskalierten Variablen Teil einer Grundgesamtheit sind. Es werden Ränge zu Analysezwecken gebildet. Die Nullhypothese, dass es keine Unterschiede zwischen den Gruppen gibt, wird überprüft. Die Prüfgröße H wird mit einem theoretischen Wert aus der Chi-Quadrat-Verteilung verglichen. Ist das errechnete Ergebnis größer, so wird die Nullhypothese verworfen, es besteht ein signifikanter Unterschied.

Als parametrisches Testverfahren fand die Varianzanalyse (Fahrmeir, Künstler, Pigeot, & Tutz, 2007) Anwendung. Diese prüft, ob sich die Mittelwerte der abhängigen Variablen in den verschiedenen Gruppen unterscheiden. Zunächst erfolgte die Durchführung einer einfaktoriellen ANOVA (engl. *analysis of variance*) um den Einfluss des Genotyps auf die verschiedenen Faktoren zu überprüfen. In einem zweiten Schritt wurden die Medikamente miteinbezogen (zweifaktorielle ANOVA) und geprüft, ob der Interaktionseffekt „Medikament-Genotyp“ das Signifikanzniveau erreicht.

Bei der einfaktoriellen ANOVA wird der Einfluss einer unabhängigen Variable mit k verschiedenen Abstufungen auf die abhängige Variable überprüft. Die Varianz der k Mittelwerte wird zwischen den Gruppen mit der Varianz dieser innerhalb der Gruppen verglichen. Als signifikant wurden p -Werte $< 0,05$ gewertet.

Da anhand der Varianzanalysen nicht festgestellt werden kann, auf welche Gruppenunterschiede genau die Signifikanz zurückzuführen ist, wurde anschließend mittels eines Post-hoc-Testverfahrens überprüft, welche Differenzen zwischen den Gruppen, zu diesem Ergebnis führten. Verwendet wurde der Scheffé-Test (Rasch, Friese, Hofmann, & Naumann, 2004), der speziell für unbalancierte Fälle, das heißt ungleich große Gruppen, entwickelt wurde. Mittels sogenannter Kontraste, auch Einzelvergleiche, wird die Nullhypothese – es gibt keine Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Gruppen – überprüft. Der resultierende F -Wert wird mit einem kritischen F -Wert, der sich durch die Multiplikation des F -Werts der Varianzanalyse mit der Anzahl der Zählerfreiheitsgrade errechnet, verglichen. Daraus lässt sich ablesen, ob und zwischen welchen Gruppen es signifikante Unterschiede gibt. Der Scheffé-Test gilt insgesamt als sehr konservativer Test, das heißt, dass er eher die Nullhypothese bestätigt und es kann sein, dass signifikante Unterschiede nicht angezeigt werden.

Aus diesem Grund, wurde als weiterer Post-hoc-Test der Tukey-HSD-Test (Rasch, Friese, Hofmann, & Naumann, 2006) verwendet. HSD steht hierbei für *honestly significant difference* (ehrlich signifikante Differenz). Dieser Test wurde eigentlich für die Überprüfung balancierter Fälle – entsprechend gleich große Gruppen – entwickelt. Bei ungleichen Kohorten gibt er nur Näherungswerte an. Da er aber weniger konservativ als der Scheffé-Test ist, wurde dieser ebenfalls durchgeführt, um mögliche Signifikanzen aufzuzeigen (Janssen & Laatz, 2007). In die Berechnung geht r als Stichprobenumfang ein. Hier wurde für r jedoch das harmonische Mittel (Weisstein, 1999–2012) verwendet, da es sich um unbalancierte Fälle handelt.

Wie auch bei allen anderen Verfahren zur Bewertung von Differenzen wurde das Signifikanzniveau bei den Post-Hoc-Tests mit $p < 0,05$ angegeben.

Um zu prüfen, ob bereits bei Einschluss in die Langzeitstudie Eingangsunterschiede zwischen den Genotyp-Gruppen vorlagen, wurden vorab bei den Gruppen überprüft, ob mögliche signifikante Unterschiede, schon zu Beginn der Untersuchung bestanden. Da dies nicht der Fall war, wurde auf die Durchführung von Kovarianzanalysen, bei denen solche Eingangsunterschiede berücksichtigt werden, verzichtet.

3 Ergebnisse

Sofern nicht anders bezeichnet beziehen sich alle angegebenen Werte auf die Abschlussuntersuchung am Ende des ersten Behandlungsjahres.

3.1 Stichprobencharakteristika

Für insgesamt 92 Patienten aus der Originalstudie wurden die Genotypen von fünf Genabschnitten des Serotonin-Rezeptors HTR2a analysiert.

Die nachfolgende Tabelle verdeutlicht die Genmuster-Verteilung auch unter Berücksichtigung des Geschlechtsverhältnisses (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Genotypen-Verteilung - Gesamtkohorte

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | % ⁴ | Männer | % ⁵ | Frauen | % ⁶ |
|-----------------------|---------------|----------------|--------|----------------|--------|----------------|
| rs6311 | | | | | | |
| G-G | 29 | 31,5 | 18 | 32,7 | 11 | 34,4 |
| G-A | 40 | 43,5 | 21 | 38,2 | 15 | 46,9 |
| A-A | 23 | 25,0 | 16 | 29,1 | 6 | 18,8 |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6313 | | | | | | |
| C-C | 29 | 31,5 | 19 | 34,5 | 10 | 32,3 |
| C-T | 39 | 42,4 | 20 | 36,4 | 15 | 48,4 |
| T-T | 23 | 25,0 | 16 | 29,1 | 6 | 19,4 |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| | 1 | 1,1 | | | | |
| rs6314 | | | | | | |
| C-C | 72 | 78,3 | 43 | 78,2 | 25 | 78,1 |
| C-T | 19 | 20,7 | 12 | 21,8 | 6 | 18,8 |
| T-T | 1 | 1,1 | | | 1 | 3,1 |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs1928040 | | | | | | |
| C-C | 37 | 40,2 | 22 | 40,7 | 12 | 37,5 |
| C-T | 38 | 41,3 | 24 | 44,4 | 13 | 40,6 |
| T-T | 16 | 17,4 | 8 | 14,8 | 7 | 21,9 |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| | 1 | 1,1 | | | | |
| rs7997012 | | | | | | |
| C-C | 25 | 27,2 | 17 | 30,9 | 8 | 25,0 |
| C-T | 42 | 45,7 | 19 | 34,5 | 19 | 59,4 |
| T-T | 25 | 27,2 | 19 | 34,5 | 5 | 15,6 |
| Fehlende Werte | | | | | | |

⁴ Jeweils % pro Patienten, ohne fehlende Werte

⁵ Spaltenprozentage, d.h. alle Männer ergeben 100%

⁶ Spaltenprozentage, d.h. alle Frauen ergeben 100%

Bis auf den Genabschnitt rs6314 war die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Genotypen zufriedenstellend. Da bei rs6314 der Typus T-T nur einmal vorkam, wurde diese Kombination bei den weiteren Auswertungen bezüglich Gruppenunterschieden ausgeschlossen.

3.2 Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2a-rs6311

Die folgende Tabelle stellt die Ergebnisse übersichtlich dar. Signifikante Resultate werden mit einem (*) gekennzeichnet und in Fettschrift hervorgehoben (s. Tabelle 6). Die Post-hoc-Analysen für signifikante Werte finden sich darunter (s. Tabelle 7). Anschließend wird auf die signifikanten Ergebnisse näher eingegangen.

Tabelle 6: Ergebnisse HTR2a-rs6311

| Variable | G-G N = 29 | G-A N = 40 | A-A N = 23 | p (ANOVA/ Kruskal-Wallis/ Chi ²) |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| Alter, Mittel (SD), a | 33,1 (9,9) | 32,2 (9,4) | 30,6 (9,7) | 0,675 |
| Verschlechterung (1), N (%) ⁷ | 2 (6,9) | 6 (15) | 2 (8,7) | 0,525 |
| Verschlechterung (2), N (%) ⁸ | 4 (13,8) | 12 (30,0) | 5 (21,7) | 0,283 |
| Verschlechterung Csernansky et al., N (%) ⁹ | 7 (24,1) | 14 (35,0) | 5 (21,7) | 0,444 |
| CGI-Schweregrad, Mittel (SD) | 3,0 (1,3) | 3,3 (1,1) | 2,7 (1,4) | 0,222 |
| CGI-Veränderung, Mittel (SD) | <u>1,9 (1,2)</u> | <u>2,3 (1,1)</u> | <u>1,7 (0,8)</u> | <u>0,086</u> ¹⁰ |
| PANSS, Mittel (SD) | | | | |
| Positiv-Score | 8,8 (3,7) | 9,9 (4,1) | 8,2 (2,4) | 0,299 |
| Negativ-Score | 12,2 (6,4) * | 15,8 (6,6) * | 12,1 (5,3) * | 0,025 |
| Allgemein-Score | 21,8 (9,3) * | 27,7 (11,6) * | 21,4 (6,3) * | 0,011 |
| Gesamt | 42,8 (18,0) * | 53,4 (20,6) * | 41,7 (21,4) * | 0,039 |
| Positiv – Marder et al. | 10,4 (5,0) * | 12,8 (5,4) * | 9,8 (2,7) * | 0,003 |
| Negativ – Marder et al. | 12,4 (6,2) * | 16,1 (7,2) * | 12,4 (5,7) * | 0,029 |
| Gedanken | 9,4 (4,1) * | 11,7 (5,2) * | 9,4 (3,4) * | 0,014 |
| Erregung | 4,7 (2,4) | 5,5 (2,4) | 4,4 (0,8) | 0,156 |
| Angst | 5,8 (2,8) * | 7,3 (3,4) * | 5,7 (2,1) * | 0,035 |
| SANS, Mittel (SD) | | | | |
| Affekt | 1,0 (1,3) | 1,4 (1,4) | 0,9 (1,1) | 0,239 |
| Alogie | 0,8 (1,2) | 1,1 (1,2) | 0,6 (0,9) | 0,314 |
| Apathie | 0,7 (1,2) * | 1,5 (1,4) * | 1,1 (1,3) * | 0,039 |
| Anhedonie | <u>1,1 (1,4)</u> | <u>1,9 (1,4)</u> | <u>1,5 (1,5)</u> | <u>0,074</u> |
| SANS, Mittel (SD) | | | | |
| Aufmerksamkeit | <u>0,3 (0,7)</u> | <u>0,9 (1,1)</u> | <u>0,7 (1,1)</u> | <u>0,093</u> |
| Gesamt | <u>13,3 (16,2)</u> | <u>22,1 (18,0)</u> | <u>15,1 (17,0)</u> | <u>0,089</u> |
| CDSS, Mittel (SD) | 1,9 (3,8) | 2,7 (3,7) | 1,2 (2,2) | 0,258 |
| HAM, Mittel (SD) | 4,3 (7,1) | 5,5 (6,3) | 3,0 (4,6) | 0,287 |
| Nebenwirkungen, Mittel (SD) | | | | |
| EPS | 1,0 (2,1) | 1,0 (2,4) | 0,8 (3,0) | 0,957 |
| AIMS | 0,1 (0,5) * | 0,0 (0,0) * | 0,5 (1,3) * | 0,028 |
| UKU – Gesamt | 1,9 (3,2) | 3,4 (4,7) | 3,6 (6,3) | 0,359 |
| HAS | 0,8 (2,1) | 2,4 (7,5) | 2,5 (6,0) | 0,556 |
| GAF, Mittel (SD) | <u>73,6 (15,3)</u> | <u>65,6 (13,4)</u> | <u>70,5 (15,8)</u> | <u>0,083</u> |
| SOFAS, Mittel (SD) | 71,7 (16,6) | 65,1 (13,7) | 69,3 (15,4) | 0,199 |
| Compliance (CRS), Mittel (SD) | 6,1 (1,7) | 5,8 (1,8) | 5,1 (1,7) | 0,628 |
| SWN, Mittel (SD) | 92,3 (16,3) | 85,9 (17,8) | 93,8 (15,6) | 0,163 |

⁷ Berücksichtigung finden alle Verschlechterungen, auch die, die in der Nachbeobachtungsphase auftraten.

⁸ s.o.

⁹ s.o.

¹⁰ Werte knapp über der Signifikanzgrenze $0,05 < p \leq 0,1$ werden durch Unterstreichung hervorgehoben.

Tabelle 7: Post-hoc HTR2a-rs6311

| Variable | Genotyp | Post-hoc ¹¹ |
|-------------------------------|-------------|------------------------|
| PANSS-Negativ-Score | G-G vs. G-A | 0,054 (0,068) |
| | G-A vs. A-A | 0,066 (0,082) |
| | A-A vs. G-G | 0,997 (0,998) |
| PANSS-Allgemein-Score | G-G vs. G-A | 0,007 |
| | G-A vs. A-A | 0,027 |
| | A-A vs. G-G | 0,623 |
| PANSS-Gesamt | G-G vs. G-A | 0,012 |
| | G-A vs. A-A | 0,022 |
| | A-A vs. G-G | 0,568 |
| PANSS-Positiv – Marder et al. | G-G vs. G-A | 0,003 |
| | G-A vs. A-A | 0,010 |
| | A-A vs. G-G | 0,498 |
| PANSS-Negativ – Marder et al. | G-G vs. G-A | 0,054 (0,068) |
| | G-A vs. A-A | 0,084 (0,103) |
| | A-A vs. G-G | 0,999 (1,000) |
| PANSS-Gedanken | G-G vs. G-A | 0,017 |
| | G-A vs. A-A | 0,086 |
| | A-A vs. G-G | 0,453 |
| PANSS-Angst | G-G vs. G-A | 0,025 |
| | G-A vs. A-A | 0,056 |
| | A-A vs. G-G | 0,692 |
| SANS-Apathie | G-G vs. G-A | 0,030 (0,040) |
| | G-A vs. A-A | 0,492 (0,524) |
| | A-A vs. G-G | 0,462 (0,495) |
| AIMS | G-G vs. G-A | 0,098 |
| | G-A vs. A-A | 0,008 |
| | A-A vs. G-G | 0,219 |

Am Ende des ersten Behandlungsjahres zeigten die Teilnehmer im Mittel eher gering ausgeprägte negative Symptome (PANSS: G-G: 12,2 Punkte, SD 6,4 Punkte; G-A: 15,8 Punkte, SD 6,6; A-A: 12,1 Punkte, SD 6,3). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen waren jedoch signifikant (ANOVA; $p=0,025$). In den Post-hoc-Tests lagen die entsprechenden Einzelvergleiche knapp über dem Signifikanz-Niveau: G-A vs. G-G: $p=0,054$ auf der Basis von Tukey-HSD- bzw. $p=0,068$ für den Scheffé-Test; G-A vs. A-A: $p=0,066$ in der Tukey-HSD- bzw. $p=0,082$ in der Scheffé-Post-hoc-Analyse) (s. Abbildung 9).

¹¹ Die erste Zahl entspricht den Signifikanzen des Tukey-HSD- und die Zweite denen des Scheffé-Post-hoc-Tests. Falls nur eine Zahl vorhanden ist, dann ist diese das Ergebnis des Mann-Whitney-Tests.

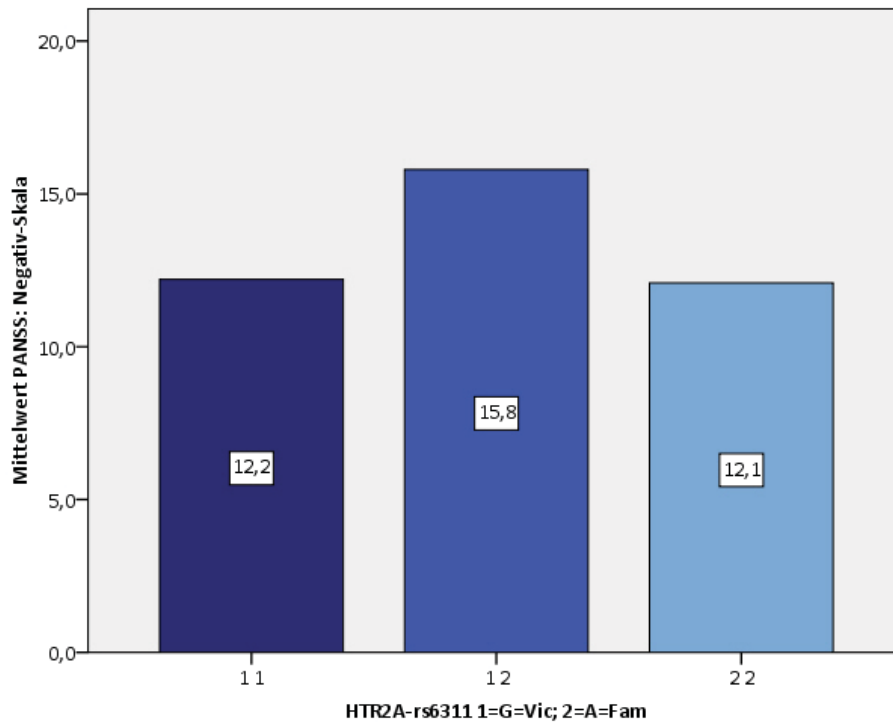


Abbildung 9: rs6311 – Negative Symptome

In der Allgemeinen-Symptom-Skala (PANSS) zeigten die Probanden im Mittel ebenfalls eher wenig Krankheitszeichen, wobei sich im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Gruppenunterschied ergab (Kruskal-Wallis; $p=0,011$). Diejenigen, die einen homozygoten Genotyp hatten, waren etwa gleich stark erkrankt (G-G: 21,8 Punkte, SD 9,3; A-A: 21,4 Punkte, SD 6,3) und diejenigen, die eine G-A-Verteilung hatten, zeigten signifikant mehr Symptome (27,7 Punkte, SD 11,6; Mann-Whitney-Test: G-G vs. G-A: $p=0,007$ bzw. G-A vs. A-A: $p=0,027$) (s. Abbildung 10).

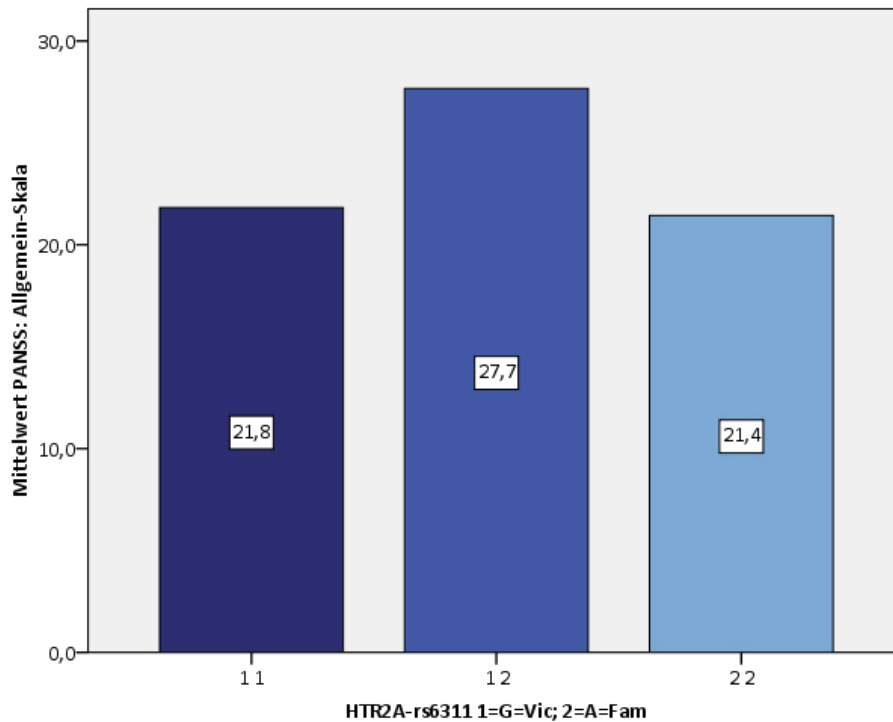


Abbildung 10: rs6311 - PANSS-Allgemeine Symptom-Skala

Es lässt sich eine Rangfolge bei der Auswertung der Version für produktive Symptome (in der Skaleneildung der PANSS nach Marder et al.) erstellen (A-A: 9,8 Punkte, SD 2,7; G-G: 10,4 Punkte, SD 5,0; G-A: 12,8 Punkte, SD 5,4). Hier konnten signifikante Unterschiede beobachtet werden (Kruskal-Wallis; $p=0,003$), die durch das durchschnittlich schlechter Abschneiden der Patienten mit einem heterozygoten Genotyp bedingt waren (Mann-Whitney-Test: G-G vs. G-A: $p=0,003$ bzw. G-A vs. A-A: $p=0,010$) (s. Abbildung 11).

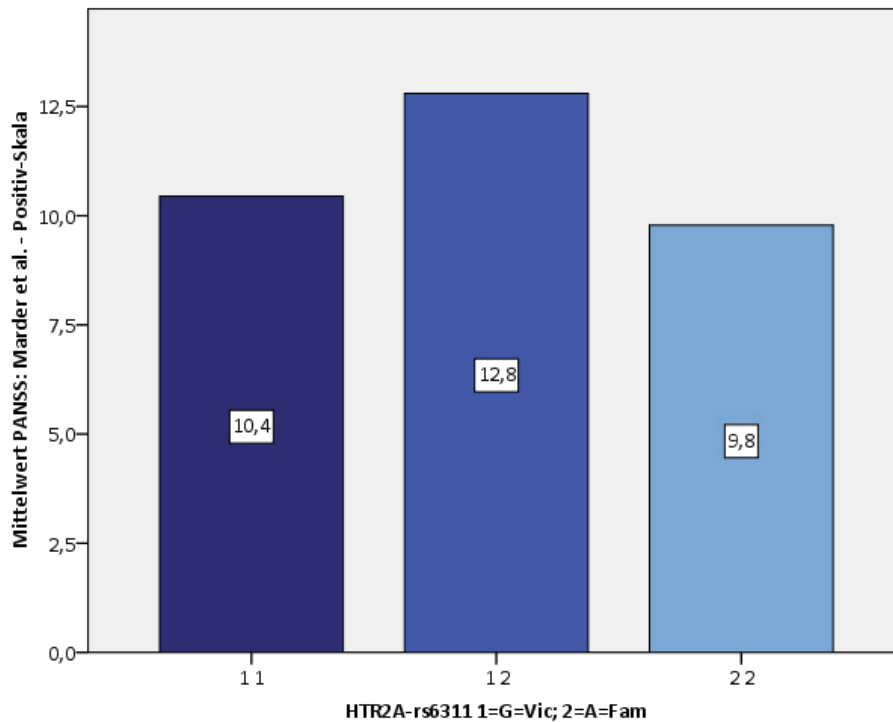


Abbildung 11: rs6311 - Positive Symptome – Marder et al.

Wenn man die Skalenbildung der PANSS nach Marder et al. als Grundlage für die Bewertung der negativen Symptome nimmt, so zeichnet sich ein ähnliches Bild ab (G-G: 12,4 Punkte, SD 6,2; G-A: 16,1 Punkte, SD 7,2; A-A: 12,4 Punkte, SD 5,7). Auch hier sind die Unterschiede signifikant (ANOVA; $p=0,029$). Wie auch oben beschrieben, lässt sich die Signifikanz in den Post-hoc-Analysen nicht mehr eindeutig nachweisen, beruht aber wohl auf der Diskrepanz der Werte der zweiten zur ersten Gruppe (G-A vs. G-G: $p=0,054$ in der Tukey-HSD- bzw. $p=0,068$ in der Scheffé-Post-hoc-Analyse) (s. Abbildung 12).

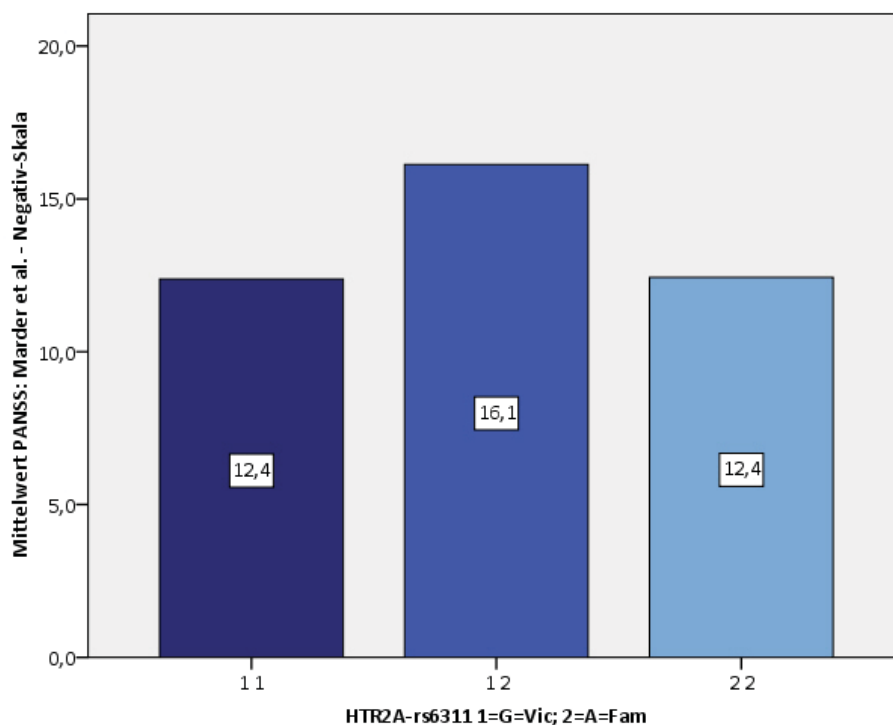


Abbildung 12: rs6311 - Negative Symptome – Marder et al.

Die Teilnehmer beklagten im Mittel nur geringfügig ausgeprägte desorganisierte Denkvorgänge (in der Skalenbildung der PANSS nach Marder et al.). Diejenigen, die einen homozygoten Genotyp hatten, wiesen dabei geringere Anzeichen auf (G-G: 9,4 Punkte, SD 4,1; A-A: 9,4 Punkte, SD 3,4; G-A: 11,7 Punkte, SD 5,2). Die Resultate unterschieden sich signifikant voneinander (Kruskal-Wallis; $p=0,014$). Grund dafür war, dass Probanden mit einem heterozygoten Genmuster schlechter als diejenigen aus der ersten Gruppe abschnitten (Mann-Whitney-Test: G-G vs. G-A: $p=0,017$) (s. Abbildung 13).

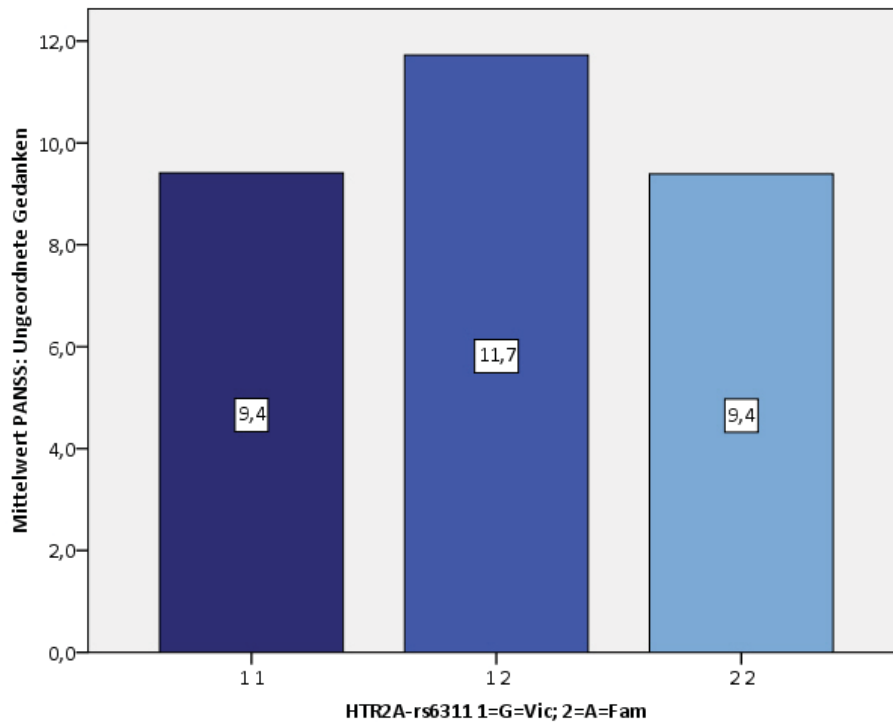


Abbildung 13: rs6311 - Desorganisiertes Denken

Die Probanden waren im Durchschnitt nur minimal ängstlich bzw. depressiv (in der Skalenbildung der PANSS nach Marder et al.). Auch hier war die Ausprägung bei der ersten und dritten Kohorte etwas geringer (G-G: 5,8 Punkte, SD 2,8; G-A: 7,3 Punkte, SD 3,4; A-A: 5,7 Punkte, SD 2,1). Es lag eine Signifikanz der Ergebnisse vor (Kruskal-Wallis; $p=0,035$), die, wie auch bei den Gedanken, durch im Mittel stärker ausgeprägte Symptome bei den Patienten mit einem G-A- gegenüber denjenigen mit einem G-G-Genmuster bedingt waren (Mann-Whitney-Test: G-G vs. G-A: $p=0,025$) (s. Abbildung 14).

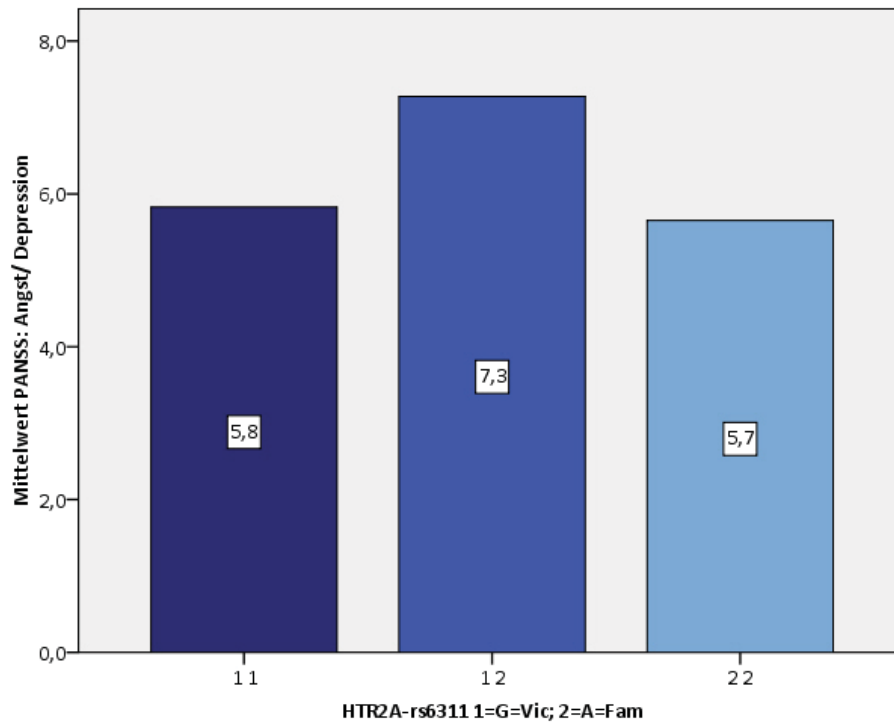


Abbildung 14: rs6311 - Angst/ Depression

Der vorbeschriebene Kontrast zwischen den Parteien mit einem homozygoten Genmuster und denjenigen mit der heterozygoten Basenverteilung, ist auch bei dem PANSS-Gesamt-Score vorhanden (G-G: 42,8 Punkte, SD 18,0; G-A: 53,4 Punkte, SD 20,6; A-A: 41,7 Punkte, SD 12,4). Insgesamt gilt die Ausprägung der Krankheitszeichen aber als minimal. Auch hier sind die Resultate signifikant verschieden (Kruskal-Wallis; $p=0,039$), was ebenfalls an den unterschiedlichen Ergebnissen der zweiten zu den anderen beiden Kohorten liegt (Mann-Whitney-Test: G-G vs. G-A: $p=0,012$ bzw. G-A vs. A-A: $p=0,022$) (s. Abbildung 15).

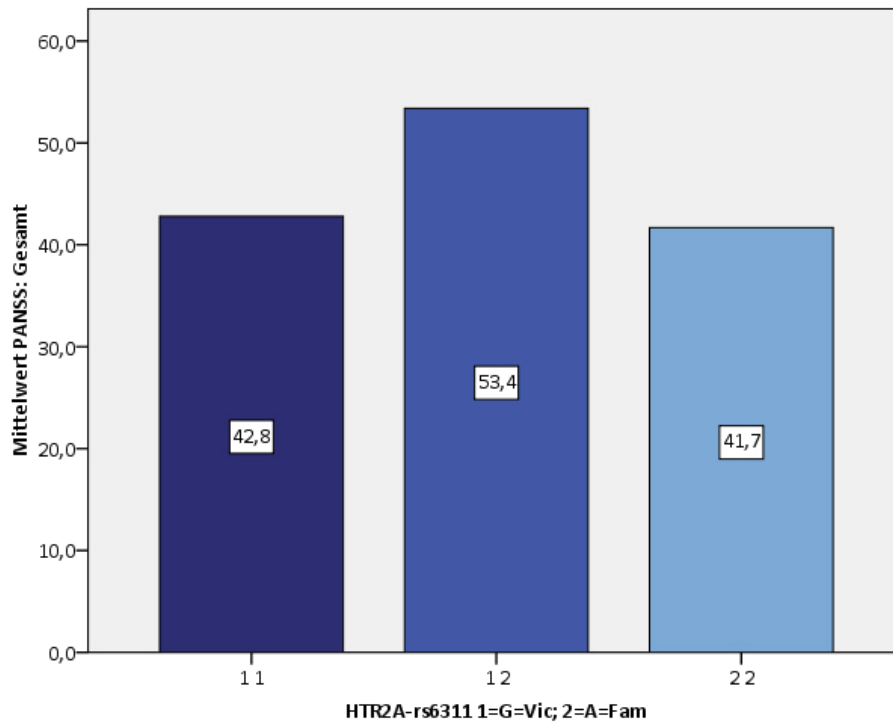


Abbildung 15: rs6311 - PANSS-Gesamt-Score

Die weitere Differenzierung der Unterpunkte der SANS ergab eine überzufällige Ausprägung der Apathie bei Patienten mit einem G-A-Genmuster gegenüber denjenigen mit einer G-G-Verteilung (G-G: 0,7 Punkte, SD 1,2; G-A: 1,5 Punkte, SD 1,4; A-A: 1,1 Punkte, SD 1,3; ANOVA; $p=0,039$; G-G vs. G-A $p=0,030$ in der Tukey-HSD- bzw. $p=0,040$ in der Scheffé-Post-hoc-Analyse) (s. Abbildung 16).

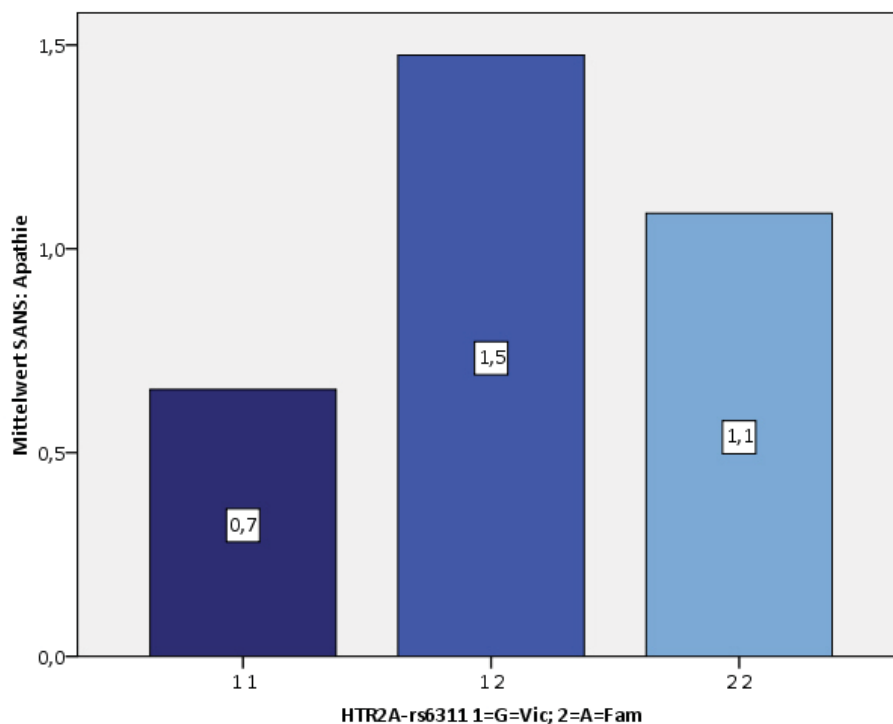


Abbildung 16: rs6311 - SANS Apathie

Bei der Auswertung der AIMS fällt auf, dass die Teilnehmer durchschnittlich zwar keine Anzeichen für ungewollte Bewegungen zeigten (G-G: 0,1 Punkte, SD 0,5; G-A: 0,0 Punkte, SD 0,0; A-A: 0,5 Punkte, SD 1,3), es jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gab (Kruskal-Wallis; $p=0,028$). Diese sind bedingt durch die schlechteren Resultate der letzten gegenüber der zweiten Kohorte (Mann-Whitney-Test: G-A vs. A-A: $p=0,008$) (s. Abbildung 17).

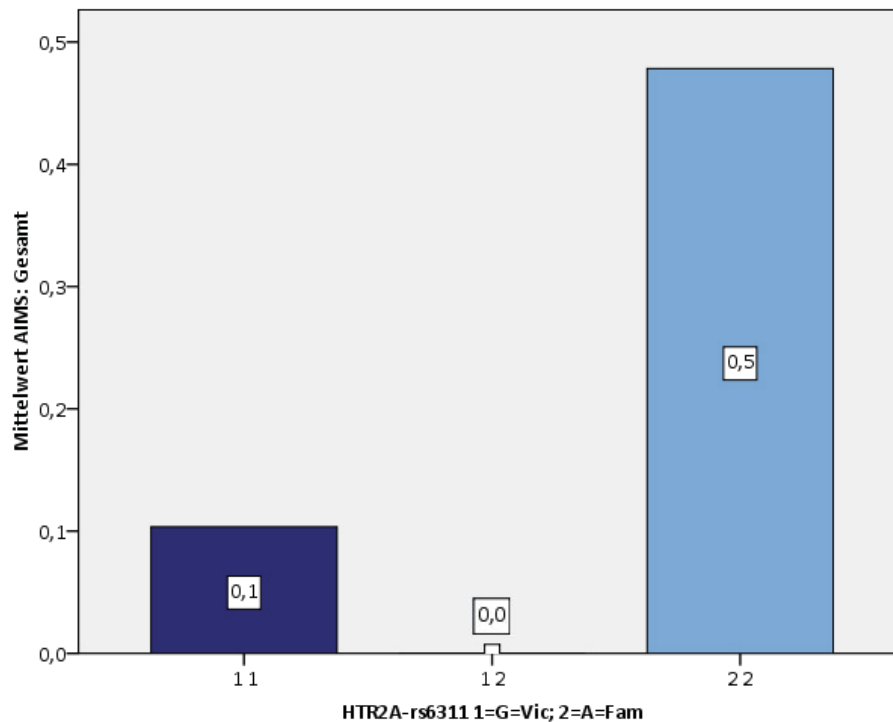


Abbildung 17: rs6311 - AIMS

3.3 Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2a-rs6313

Auch hier werden die Ergebnisse zunächst übersichtlich in einer Tabelle dargestellt. Dabei sind signifikante Resultate erneut durch ein Sternchen (*) und durch Fettschrift gekennzeichnet (s. Tabelle 8). Nachfolgend findet sich die Auswertung der Post-hoc-Tests (s. Tabelle 9) und schließlich wird auf signifikante Resultat näher eingegangen.

Tabelle 8: Ergebnisse HTR2a-rs6313

| Variable | C-C N = 29 | C-T N = 39 | T-T N = 23 | p (ANOVA/ Kruskal-Wallis/ Chi ²) |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| Alter, Mittel (SD), a | 32,5 (9,7) | 32,3 (9,5) | 30,6 (7,7) | 0,757 |
| Verschlechterung (1), N (%) ¹² | 2 (6,9) | 6 (15,4) | 2 (8,7) | 0,499 |
| Verschlechterung (2), N (%) ¹³ | 4 (13,8) | 12 (30,8) | 5 (21,7) | 0,255 |
| Verschlechterung Csernansky et al., N (%) ¹⁴ | 8 (27,6) | 13 (33,3) | 5 (21,7) | 0,615 |
| CGI-Schweregrad, Mittel (SD) | 3,0 (1,3) | 3,2 (1,1) | 2,7 (1,4) | 0,263 |
| CGI-Veränderung, Mittel (SD) | 1,9 (1,2) | 2,3 (1,1) | 1,7 (0,8) | 0,118 |
| PANSS, Mittel (SD) | | | | |
| Positiv-Score | 8,8 (3,7) | 10,0 (4,1) | 8,2 (2,4) | 0,251 |
| Negativ-Score | <u>12,8 (6,7)</u> | <u>15,6 (6,6)</u> | <u>12,1 (5,3)</u> | <u>0,063</u> ¹⁵ |
| Allgemein-Score | 22,3 (9,3) * | 27,6 (11,7) * | 21,4 (2,3) * | 0,027 |
| Gesamt | 43,8 (18,1) * | 53,2 (20,9) * | 41,7 (12,4) * | 0,033 |
| Positiv – Marder et al. | 10,6 (5,0) * | 12,8 (5,4) * | 9,8 (2,7) * | 0,008 |
| Negativ – Marder et al. | <u>13,0 (6,6)</u> | <u>15,9 (7,0)</u> | <u>12,4 (5,7)</u> | <u>0,087</u> |
| Gedanken | <u>9,6 (4,1)</u> | <u>11,7 (5,3)</u> | <u>9,4 (3,4)</u> | <u>0,066</u> |
| Erregung | 4,8 (2,4) | 5,5 (2,4) | 4,4 (0,8) | 0,250 |
| Angst | <u>5,9 (2,8)</u> | <u>7,3 (3,4)</u> | <u>5,7 (2,1)</u> | <u>0,056</u> |
| SANS, Mittel (SD) | | | | |
| Affekt | 1,1 (1,3) | 1,4 (1,4) | 0,9 (1,1) | 0,311 |
| Alogie | 0,8 (1,3) | 1,0 (1,2) | 0,6 (0,9) | 0,398 |
| Apathie | 0,8 (1,3) | 1,4 (1,3) | 1,1 (1,3) | 0,167 |
| Anhedonie | 1,2 (1,5) | 1,8 (1,3) | 1,5 (1,5) | 0,228 |
| Aufmerksamkeit | <u>0,3 (0,7)</u> | <u>0,9 (1,1)</u> | <u>0,7 (1,1)</u> | <u>0,078</u> |
| Gesamt | 14,9 (17,0) | 21,5 (17,8) | 15,1 (17,0) | 0,218 |
| CDSS, Mittel (SD) | 1,9 (3,8) | 2,7 (3,7) | 1,2 (2,2) | 0,245 |
| HAM, Mittel (SD) | 4,5 (7,1) | 5,6 (6,4) | 3,0 (4,6) | 0,294 |
| Nebenwirkungen, Mittel (SD) | | | | |
| EPS | 1,1 (2,1) | 1,0 (2,4) | 0,8 (3,0) | 0,931 |
| AIMS | 0,1 (0,5) * | 0,0 (0,0) * | 0,5 (1,3) * | 0,030 |
| UKU – Gesamt | 2,1 (3,2) | 3,4 (4,8) | 3,6 (6,3) | 0,488 |
| HAS | 1,2 (2,9) | 2,1 (7,5) | 2,5 (6,0) | 0,775 |
| GAF, Mittel (SD) | 72,3 (15,3) | 65,9 (13,4) | 70,5 (15,8) | 0,183 |
| SOFAS, Mittel (SD) | 70,3 (16,7) | 65,5 (13,7) | 69,3 (15,4) | 0,388 |
| Compliance (CRS), Mittel (SD) | 6,1 (1,7) | 5,7 (1,8) | 6,1 (1,5) | 0,656 |
| SWN, Mittel (SD) | 93,5 (16,4) | 85,6 (18,0) | 93,8 (15,6) | 0,141 |

¹² Berücksichtigung finden alle Verschlechterungen, auch die, die in der Nachbeobachtungsphase auftraten.¹³ s.o.¹⁴ s.o.¹⁵ Werte knapp über der Signifikanzgrenze 0,05<p<=0,1 werden durch Unterstreichung hervorgehoben.

Tabelle 9: Post-hoc HTR2a-rs6313

| Variable | Genotyp | Post-hoc ¹⁶ |
|-------------------------------|-------------|------------------------|
| PANSS-Allgemein-Score | C-C vs. C-T | 0,019 |
| | C-T vs. T-T | 0,034 |
| | T-T vs. C-C | 0,858 |
| PANSS-Gesamt | C-C vs. C-T | 0,030 |
| | C-T vs. T-T | 0,028 |
| | T-T vs. C-C | 0,816 |
| PANSS-Positiv – Marder et al. | C-C vs. C-T | 0,009 |
| | C-T vs. T-T | 0,013 |
| | T-T vs. C-C | 0,707 |
| AIMS | C-C vs. C-T | 0,103 |
| | C-T vs. T-T | 0,008 |
| | T-T vs. C-C | 0,219 |

Bei der Auswertung der PANSS-Skalen der verschiedenen Gruppen des HTR2a-rs6313 ergeben sich ähnliche Ergebnisse wie die des HTR2a-rs6311, da sich die Aufteilung der Patienten in die Gruppen gleicht.

Allgemeine psychopathologische Symptome (nach der PANSS) sind nur gering vorhanden, jedoch finden sich bei den Teilnehmern mit einem heterozygoten Genotyp stärkere Ausprägungen (C-C: 22,3 Punkte, SD 9,3; T-T: 21,4 Punkte, SD 6,3; C-T: 27,6 Punkte, SD 11,7). Hier bestehen signifikante Unterschiede (Kruskal-Wallis; $p=0,027$), die durch die Diskrepanz der Ergebnisse der zweiten mit den beiden anderen Gruppen zu erklären ist (Mann-Whitney-Test: C-C vs. C-T: $p=0,019$ bzw. C-T vs. T-T: $p=0,034$) (s. Abbildung 18).

¹⁶ Die angegebene Signifikanz entspricht dem Ergebnis des Mann-Whitney-Tests.

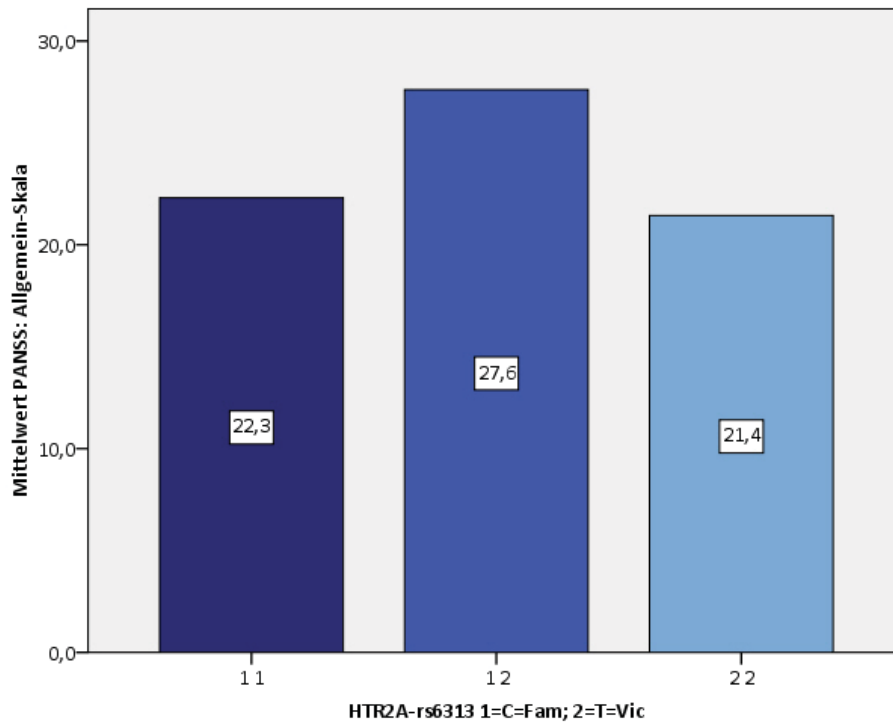


Abbildung 18: rs6313 - PANSS-Allgemeine Symptom-Skala

Die Ergebnisse der positiven Krankheitszeichen (in der Skalenbildung der PANSS nach Marder et al.) sind etwas weiter gestreut (C-C: 10,6 Punkte, SD 5,0; C-T: 12,8 Punkte, SD 5,4; T-T: 9,8 Punkte, SD 2,7). Hier zeigen sich signifikante Unterschiede (Kruskal-Wallis; $p=0,008$). Diese sind, wie oben beschrieben, ebenfalls durch das durchschnittlich schlechtere Abschneiden der Patienten mit einem heterozygoten Genotyp bedingt (Mann-Whitney-Test: C-C vs. C-T: $p=0,009$ bzw. C-T vs. T-T: $p=0,013$) (s. Abbildung 19).

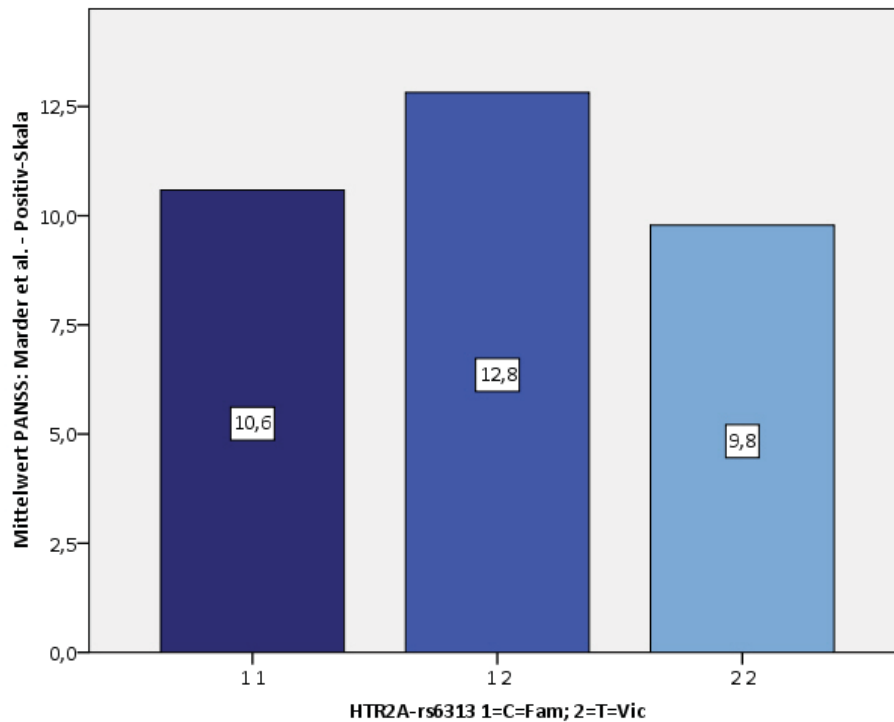


Abbildung 19: rs6313 - Positive Symptome – Marder et al.

Bei der Aufrechnung aller PANSS-Werte resultieren für die Gesamtheit der Patienten gering ausgeprägte Symptome, mit deutlichen Unterschieden zwischen der zweiten und den beiden anderen Kohorten (C-C: 42,8 Punkte, SD 18,1; T-T: 41,7 Punkte, SD 12,4; C-T: 53,2 Punkte, SD 20,9). Diese Resultate sind signifikant verschieden (Kruskal-Wallis; $p=0,033$; Mann-Whitney-Test: C-C vs. C-T: $p=0,030$ bzw. C-T vs. T-T: $p=0,028$) (s. Abbildung 20).

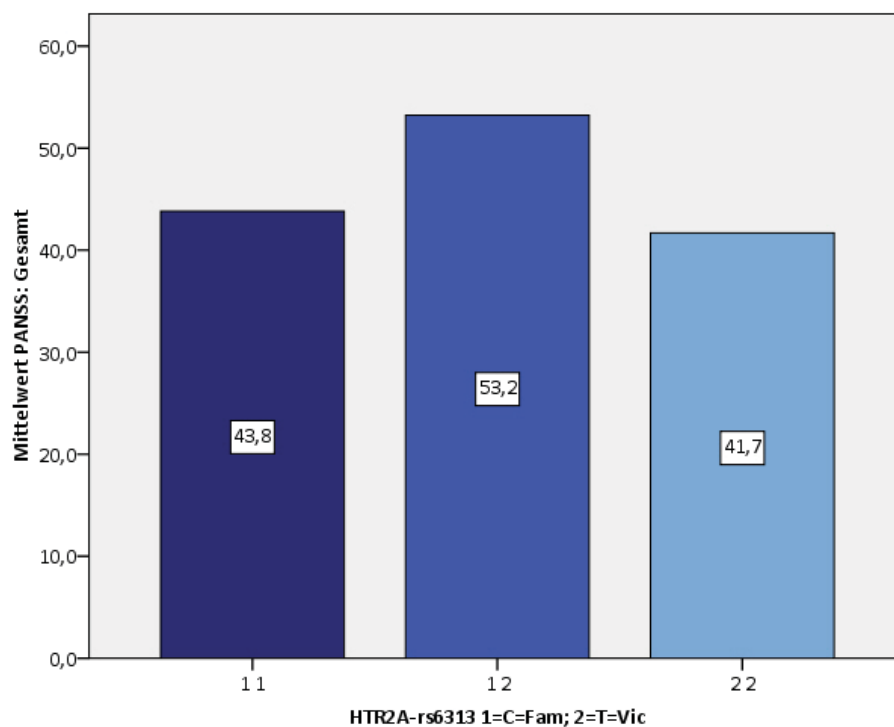


Abbildung 20: rs6313 - PANSS-Gesamt-Score

Die Auswertung der AIMS zeigte für die Teilnehmer im Mittel nur schwach ausgeprägte Symptome (C-C: 0,1 Punkte, SD 0,5; C-T: 0,0 Punkte, SD 0,0; T-T: 0,5 Punkte, SD 1,3), die sich jedoch signifikant unterschieden (Kruskal-Wallis; $p=0,030$). Grund dafür sind die im Schnitt schlechteren Resultate der Patienten mit einem T-T- gegenüber denjenigen mit einem heterozygoten Genmuster (Mann-Whitney-Test: $p=0,008$) (s. Abbildung 21).

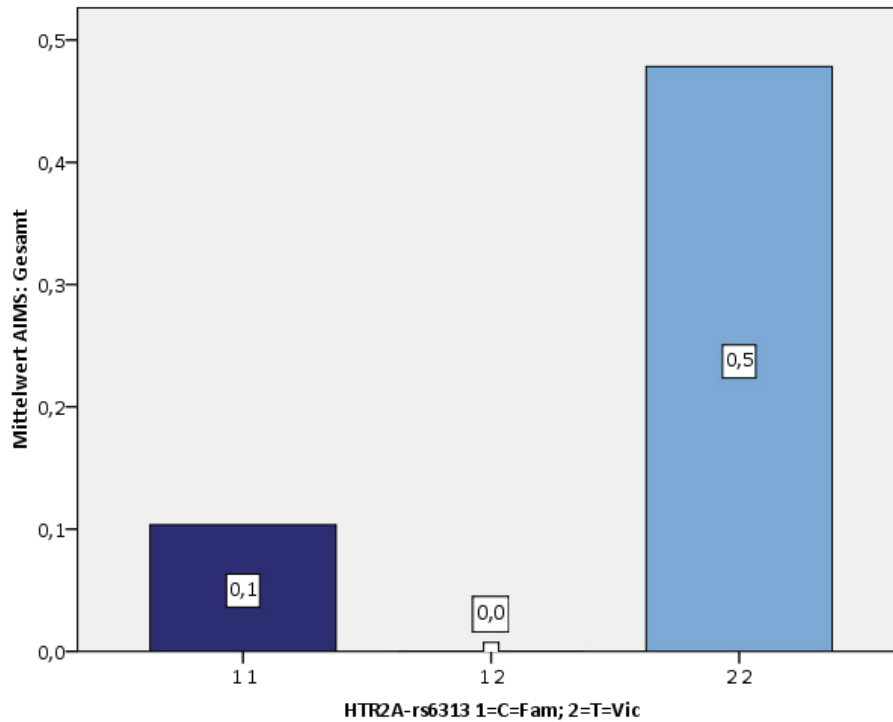


Abbildung 21: rs6313 - AIMS

3.4 Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2a-rs6314

Da es nur eine Patientin gab, die einen T-T-Genotypen hatte, werden diese Ergebnisse hier nicht dargestellt. Die Auswertung der anderen Teilnehmer zeigte keine signifikanten Ergebnisse, deswegen folgt hier nur die Tabelle der Resultate (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Ergebnisse HTR2a-rs6314

| Variable | C-C N = 72 | C-T N = 19 | p (ANOVA/ Kruskal-Wallis/ Chi ²) |
|--|--------------------|--------------------|--|
| Alter, Mittel (SD), a | 32,3 (10,1) | 31,1 (7,6) | 0,528 |
| Verschlechterung (1), N (%) ¹⁷ | 8 (11,1) | 2 (10,5) | 0,942 |
| Verschlechterung (2), N (%) ¹⁸ | 15 (20,8) | 6 (31,6) | 0,323 |
| Verschlechterung Csernansky et al., N (%) ¹⁹ | 18 (25,0) | 8 (42,1) | 0,142 |
| CGI-Schweregrad, Mittel (SD) | 3,1 (1,2) | 2,8 (1,4) | 0,435 |
| CGI-Veränderung, Mittel (SD) | 2,0 (1,0) | 2,2 (1,3) | 0,612 |
| PANSS, Mittel (SD) | | | |
| Positiv-Score | 9,2 (3,7) | 8,8 (3,4) | 0,667 |
| PANSS, Mittel (SD) | | | |
| Negativ-Score | 13,8 (6,1) | 13,7 (7,8) | 0,877 |
| Allgemein-Score | 24,2 (9,8) | 24,8 (11,7) | 0,853 |
| Gesamt | 47,3 (18,2) | 47,4 (21,2) | 0,970 |
| Positiv – Marder et al. | 11,2 (4,6) | 11,7 (5,9) | 0,720 |
| Negativ – Marder et al. | 14,3 (6,5) | 13,5 (7,6) | 0,609 |
| Gedanken | 10,4 (4,7) | 10,5 (4,4) | 0,987 |
| Erregung | 5,0 (2,1) | 4,8 (2,2) | 0,722 |
| Angst | 6,3 (2,9) | 6,8 (3,4) | 0,540 |
| SANS, Mittel (SD) | | | |
| Affekt | 1,2 (1,3) | 0,9 (1,4) | 0,422 |
| Alogie | 0,9 (1,1) | 0,7 (1,3) | 0,617 |
| Apathie | 1,1 (1,3) | 1,3 (1,5) | 0,503 |
| Anhedonie | 1,6 (1,5) | 1,6 (1,4) | 0,839 |
| Aufmerksamkeit | 0,8 (1,1) | 0,4 (0,5) | 0,618 |
| Gesamt | 18,0 (17,5) | 16,9 (17,7) | 0,677 |
| CDSS, Mittel (SD) | 2,0 (3,4) | 2,3 (3,6) | 0,806 |
| HAM, Mittel (SD) | 4,6 (6,3) | 4,3 (6,2) | 0,796 |
| Nebenwirkungen, Mittel (SD) | | | |
| EPS | 1,1 (2,6) | 0,7 (2,2) | 0,444 |
| AIMS | 0,2 (0,8) | 0,1 (0,5) | 0,713 |
| UKU – Gesamt | 3,3 (5,1) | 2,1 (3,6) | 0,238 |
| HAS | 2,5 (6,8) | 0,2 (0,7) | 0,133 |
| GAF, Mittel (SD) | 68,4 (14,7) | 73,1 (15,9) | 0,196 |
| SOFAS, Mittel (SD) | 67,5 (15,1) | 71,1 (16,1) | 0,322 |
| Compliance (CRS), Mittel (SD) | 5,9 (1,7) | 6,2 (1,6) | 0,520 |
| SWN, Mittel (SD) | <u>87,7 (16,6)</u> | <u>96,6 (17,1)</u> | <u>0,055</u> ²⁰ |

3.5 Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2a-rs1928040

Zunächst die Tabellen zu den Ergebnissen (s. Tabelle 11) und den Post-hoc-Tests (s. Tabelle 12), anschließend eine nähere Betrachtung der signifikanten Resultate (in der Tabelle durch ein Sternchen (*) gekennzeichnet sowie in Fettschrift hervorgehoben).

¹⁷ Berücksichtigung finden alle Verschlechterungen, auch die, die in der Nachbeobachtungsphase auftraten.

¹⁸ s.o.

¹⁹ s.o.

²⁰ Werte knapp über der Signifikanzgrenze $0,05 < p \leq 0,1$ werden durch Unterstreichung hervorgehoben.

Tabelle 11: Ergebnisse HTR2a-rs1928040

| Variable | C-C N = 37 | C-T N = 38 | T-T N = 16 | p (ANOVA/ Kruskal-Wallis/ Chi ²) |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--|
| Alter, Mittel (SD), a | 31,0 (9,2) | 33,3 (10,2) | 31,1 (8,9) | 0,569 |
| Verschlechterung (1), N (%) ²¹ | 4 (11,1) | 5 (13,2) | 1 (6,3) | 0,879 |
| Verschlechterung (2), N (%) ²² | <u>7 (19,4)</u> | <u>12 (31,6)</u> | <u>1 (6,3)</u> | <u>0,053</u> ²³ |
| Verschlechterung Csernansky et al., N (%) ²⁴ | 10 (27,8) | 12 (31,6) | 4 (25,0) | 0,878 |
| CGI-Schweregrad, Mittel (SD) | 3,0 (1,3) | 3,1 (1,2) | 2,8 (1,0) | 0,799 |
| CGI-Veränderung, Mittel (SD) | 2,0 (1,1) | 2,2 (1,2) | 1,6 (0,6) | 0,244 |
| PANSS, Mittel (SD) | | | | |
| Positiv-Score | 9,5 (4,4) | 9,0 (3,3) | 8,1 (2,2) | 0,630 |
| Negativ-Score | 15,0 (6,3) | 13,3 (6,9) | 11,1 (3,9) | 0,107 |
| Allgemein-Score | 25,5 (11,4) | 23,6 (9,5) | 22,0 (7,8) | 0,461 |
| Gesamt | 50,1 (20,2) | 45,9 (18,3) | 41,2 (13,3) | 0,258 |
| Positiv – Marder et al. | 11,7 (5,4) | 11,3 (4,8) | 10,0 (3,4) | 0,502 |
| Negativ – Marder et al. | 15,4 (6,8) | 13,4 (6,9) | 11,5 (4,3) | 0,128 |
| Gedanken | 11,0 (5,1) | 10,2 (4,3) | 8,9 (3,1) | 0,285 |
| Erregung | 5,4 (2,9) | 4,8 (1,6) | 4,7 (1,1) | 0,415 |
| Angst | 6,7 (3,3) | 6,2 (2,8) | 6,1 (2,7) | 0,727 |
| SANS, Mittel (SD) | | | | |
| Affekt | 1,2 (1,3) | 1,2 (1,4) | 0,9 (1,2) | 0,665 |
| Alogie | 1,0 (1,3) | 0,9 (1,2) | 0,3 (0,7) | 0,110 |
| Apathie | 1,3 (1,4) | 1,1 (1,4) | 0,5 (1,0) | 0,112 |
| Anhedonie | <u>1,9 (1,5)</u> | <u>1,5 (1,4)</u> | <u>0,9 (1,1)</u> | <u>0,063</u> |
| Aufmerksamkeit | 0,9 (1,1) * | 0,5 (1,0) * | 0,3 (0,6) * | 0,020 |
| Gesamt | 19,9 (16,9) | 17,9 (18,6) | 8,9 (10,7) | 0,073 |
| CDSS, Mittel (SD) | 2,2 (3,6) | 2,1 (3,5) | 1,4 (2,9) | 0,742 |
| HAM, Mittel (SD) | 5,5 (7,0) | 4,4 (6,4) | 2,6 (3,7) | 0,318 |
| Nebenwirkungen, Mittel (SD) | | | | |
| EPS | 0,3 (0,8) | 1,5 (2,8) | 0,3 (1,1) | 0,296 |
| AIMS | 0,2 (1,0) | 0,1 (0,4) | 0,0 (0,0) | 0,511 |
| UKU – Gesamt | 3,9 (5,4) | 2,2 (3,4) | 1,5 (2,1) | 0,107 |
| HAS | 1,7 (4,1) | 1,6 (6,5) | 3,1 (8,0) | 0,695 |
| GAF, Mittel (SD) | 69,5 (16,24) | 68,7 (14,2) | 72,7 (11,0) | 0,658 |
| SOFAS, Mittel (SD) | 67,3 (17,0) | 67,8 (14,3) | 73,9 (9,7) | 0,302 |
| Compliance (CRS), Mittel (SD) | 5,8 (1,8) | 6,2 (1,5) | 5,9 (2,0) | 0,596 |
| SWN, Mittel (SD) | 92,4 (17,7) | 88,0 (17,7) | 90,0 (15,4) | 0,618 |

Tabelle 12: Post-hoc HTR2a-rs1928040

| Variable | Genotyp | Post-hoc ²⁵ |
|---------------------|-------------|------------------------|
| SANS-Aufmerksamkeit | C-C vs. C-T | 0,040 |
| | C-T vs. T-T | 0,375 |
| | T-T vs. C-C | 0,015 |

²¹ Berücksichtigung finden alle Verschlechterungen, auch die, die in der Nachbeobachtungsphase auftraten.

²² s.o.

²³ Werte knapp über der Signifikanzgrenze $0,05 < p \leq 0,1$ werden durch Unterstreichung hervorgehoben.

²⁴ s.o.

²⁵ Die angegebene Signifikanz entspricht dem Ergebnis des Mann-Whitney-Tests.

Bei der Differenzierung der Unterpunkte des SANS schnitten Patienten mit einem C-C-Genotyp bei der Aufmerksamkeit überzufällig schlechter ab (C-C: 0,9 Punkte, SD 1,1; C-T: 0,5 Punkte, SD 1,0; T-T: 0,3 Punkte, SD 0,6; Kruskal-Wallis; $p=0,020$; Mann-Whitney-Test: C-C vs. C-T: $p=0,040$ bzw. T-T vs. C-C: $p=0,015$) (s. Abbildung 22).

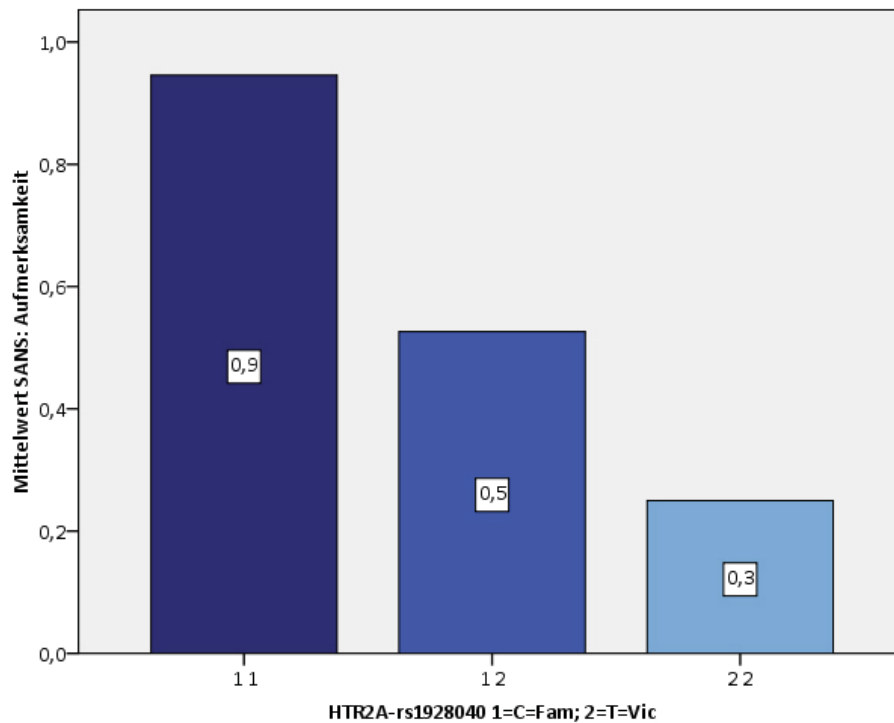


Abbildung 22: rs1928040 - SANS - Aufmerksamkeit

Hinsichtlich der Nebenwirkungen, zeigten sich in der UKU-Sub-Skala „psychische Symptome“ signifikante Unterschiede (C-C: 2,6 Punkte, SD 3,4; C-T: 0,9 Punkte, SD 2,0; T-T: 0,8 Punkte, SD 1,3; Kruskal-Wallis; $p=0,010$). Diese waren durch das durchschnittlich schlechtere Abschneiden der ersten gegenüber den beiden anderen Gruppen begründet (Mann-Whitney-Test: C-C vs. C-T: $p=0,005$ bzw. T-T vs. C-C: $p=0,045$) (s. Abbildung 23).

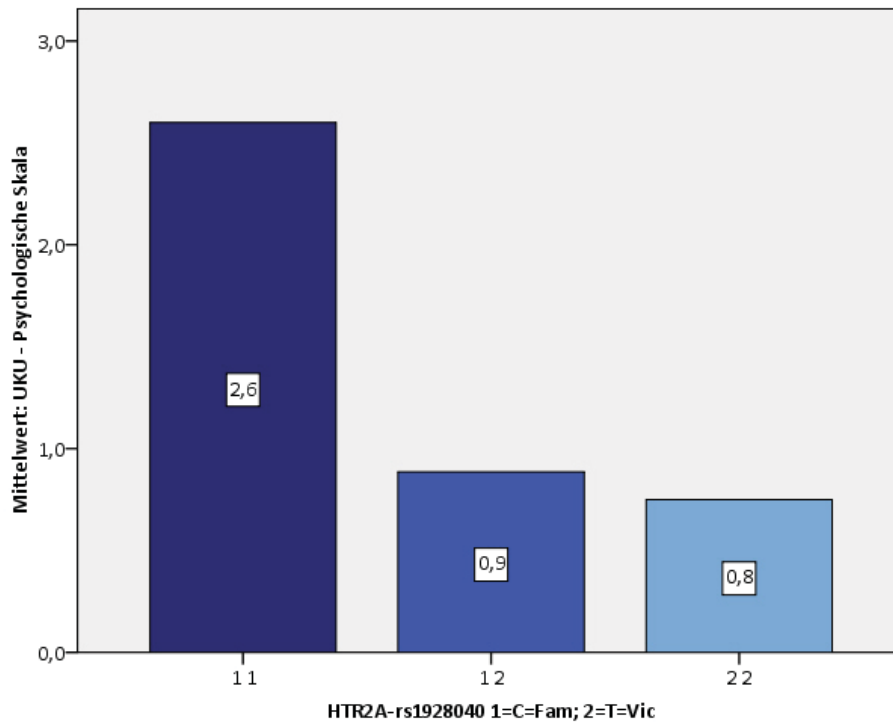


Abbildung 23: rs1928040 - UKU - Psychische Symptome

3.6 Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2a-rs7997012

Auch die Ergebnisse des letzten Genotyps werden zunächst übersichtlich tabellarisch dargestellt (s. Tabelle 13 und Tabelle 14), um anschließend auf die signifikanten Resultate einzugehen.

Tabelle 13: Ergebnisse HTR2a-rs7997012

| Variable | C-C N = 25 | C-T N = 42 | T-T N = 25 | p (ANOVA/ Kruskal-Wallis/ Chi ²) |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| Alter, Mittel (SD), a | 33,7 (10,2) | 32,6 (9,2) | 29,8 (9,6) | 0,350 |
| Verschlechterung (1), N (%) ²⁶ | 2 (8,0) | 5 (11,9) | 3 (12,0) | 0,864 |
| Verschlechterung (2), N (%) ²⁷ | 4 (16,0) | 11 (26,2) | 6 (24,0) | 0,622 |
| Verschlechterung Csernansky et al., N (%) ²⁸ | 5 (20,0) | 16 (38,1) | 5 (20,0) | 0,158 |
| CGI-Schweregrad, Mittel (SD) | 3,0 (1,3) | 3,1 (1,1) | 2,8 (1,4) | 0,627 |
| CGI-Veränderung, Mittel (SD) | 1,8 (1,1) | 2,2 (1,2) | 1,8 (0,8) | 0,165 |
| PANSS, Mittel (SD) | | | | |
| Positiv-Score | 8,7 (3,8) | 9,9 (4,1) | 8,2 (2,3) | 0,355 |
| Negativ-Score | 11,4 (4,7) * | 15,7 (7,1) * | 12,8 (6,0) * | 0,020 |
| Allgemein-Score | 21,6 (9,6) * | 27,4 (11,5) * | 21,6 (6,2) * | 0,022 |
| Gesamt | 41,8 (17,6) * | 53,0 (20,9) * | 42,6 (12,6) * | 0,024 |
| Positiv – Marder et al. | 10,4 (5,2) * | 12,8 (5,3) * | 9,8 (2,6) * | 0,005 |
| Negativ – Marder et al. | 11,6 (4,6) * | 15,9 (7,3) * | 13,3 (6,8) * | 0,036 |
| Gedanken | 9,1 (4,0) * | 11,8 (5,2) * | 9,4 (3,4) * | 0,022 |
| Erregung | 4,8 (2,6) | 5,4 (2,3) | 4,4 (0,8) | 0,137 |
| Angst | <u>5,8 (2,9)</u> | <u>7,1 (3,3)</u> | <u>5,8 (2,1)</u> | <u>0,097</u> ²⁹ |
| SANS, Mittel (SD) | | | | |
| Affekt | 0,8 (1,2) | 1,4 (1,4) | 1,1 (1,3) | 0,220 |
| Alogie | 0,7 (1,1) | 1,0 (1,2) | 0,8 (1,2) | 0,508 |
| Apathie | 0,6 (1,1) * | 1,5 (1,4) * | 1,0 (1,2) * | 0,032 |
| Anhedonie | 1,0 (1,3) * | 1,9 (1,4) * | 1,6 (1,5) * | 0,032 |
| Aufmerksamkeit | <u>0,3 (0,7)</u> | <u>0,8 (1,0)</u> | <u>0,8 (1,1)</u> | <u>0,087</u> |
| Gesamt | <u>11,6 (14,4)</u> | <u>21,7 (18,2)</u> | <u>16,6 (17,7)</u> | <u>0,069</u> |
| CDSS, Mittel (SD) | 1,9 (4,0) | 2,4 (3,7) | 1,6 (2,2) | 0,579 |
| HAM, Mittel (SD) | 4,4 (7,5) | 5,3 (6,3) | 3,3 (4,6) | 0,449 |
| Nebenwirkungen, Mittel (SD) | | | | |
| EPS | 0,8 (1,5) | 1,3 (2,6) | 0,7 (2,8) | 0,669 |
| AIMS | 0,1 (0,2) | 0,1 (0,3) | 0,5 (1,3) | 0,112 |
| UKU – Gesamt | 1,3 (1,5) | 3,6 (5,0) | 3,7 (6,2) | 0,389 |
| HAS | 0,6 (1,8) | 2,5 (7,4) | 2,2 (5,7) | 0,526 |
| GAF, Mittel (SD) | 74,1 (15,6) | 66,9 (13,7) | 68,8 (15,4) | 0,156 |
| SOFAS, Mittel (SD) | 73,1 (16,3) | 66,2 (14,1) | 66,9 (15,4) | 0,173 |
| Compliance (CRS), Mittel (SD) | 6,2 (1,5) | 5,8 (1,9) | 6,0 (1,5) | 0,584 |
| SWN, Mittel (SD) | 92,7 (16,9) | 87,4 (17,9) | 92,2 (16,0) | 0,455 |

²⁶ Berücksichtigung finden alle Verschlechterungen, auch die, die in der Nachbeobachtungsphase auftraten.²⁷ s.o.²⁸ s.o.²⁹ Werte knapp über der Signifikanzgrenze 0,05<p<=0,1 werden durch Unterstreichung hervorgehoben.

Tabelle 14: Post-hoc-Test HTR2a-rs7997012

| Variable | Genotyp | Post-hoc ³⁰ |
|--------------------------------------|-------------|------------------------|
| PANSS-Negativ-Score | C-C vs. C-T | 0,021 (0,029) |
| | C-T vs. T-T | 0,165 (0,192) |
| | T-T vs. C-C | 0,709 (0,731) |
| PANSS-Allgemein-Score | C-C vs. C-T | 0,013 |
| | C-T vs. T-T | 0,050 |
| | T-T vs. C-C | 0,399 |
| PANSS-Gesamt | C-C vs. C-T | 0,015 |
| | C-T vs. T-T | 0,052 |
| | T-T vs. C-C | 0,371 |
| PANSS-Positiv – Marder et al. | C-C vs. C-T | 0,006 |
| | C-T vs. T-T | 0,013 |
| | T-T vs. C-C | 0,454 |
| PANSS-Negativ – Marder et al. | C-C vs. C-T | 0,033 (0,043) |
| | C-T vs. T-T | 0,280 (0,313) |
| | T-T vs. C-C | 0,637 (0,664) |
| PANSS-Gedanken | C-C vs. C-T | 0,011 |
| | C-T vs. T-T | 0,074 |
| | T-T vs. C-C | 0,329 |
| SANS-Apathie | C-C vs. C-T | 0,009 |
| | C-T vs. T-T | 0,246 |
| | T-T vs. C-C | 0,183 |
| SANS-Anhedonie | C-C vs. C-T | 0,024 (0,032) |
| | C-T vs. T-T | 0,595 (0,624) |
| | T-T vs. C-C | 0,289 (0,323) |

Die PANSS-Negativ-Symptome waren bei den Teilnehmern, die einen homozygoten Genotyp hatten, im Mittel etwa gleich stark ausgeprägt (C-C: 11,4 Punkte, SD 4,7; T-T: 12,8 Punkte, SD 6,0). Patienten mit einem heterozygoten Genmuster waren durchschnittlich etwas stärker betroffen (C-T: 15,7 Punkte, SD 7,1). Diese Differenz war signifikant (ANOVA; $p=0,020$). Grund hierfür sind die unterschiedlichen Ergebnisse der ersten und zweiten Gruppe (C-C vs. C-T: $p=0,021$ in der Tukey-HSD- bzw. $p=0,029$ in der Scheffé-Post-hoc-Analyse) (s. Abbildung 24).

³⁰ Die erste Zahl entspricht den Signifikanzen des Tukey-HSD- und die Zweite denen des Scheffé-Post-hoc-Tests. Falls nur eine Zahl vorhanden ist, dann ist diese das Ergebnis des Mann-Whitney-Tests.

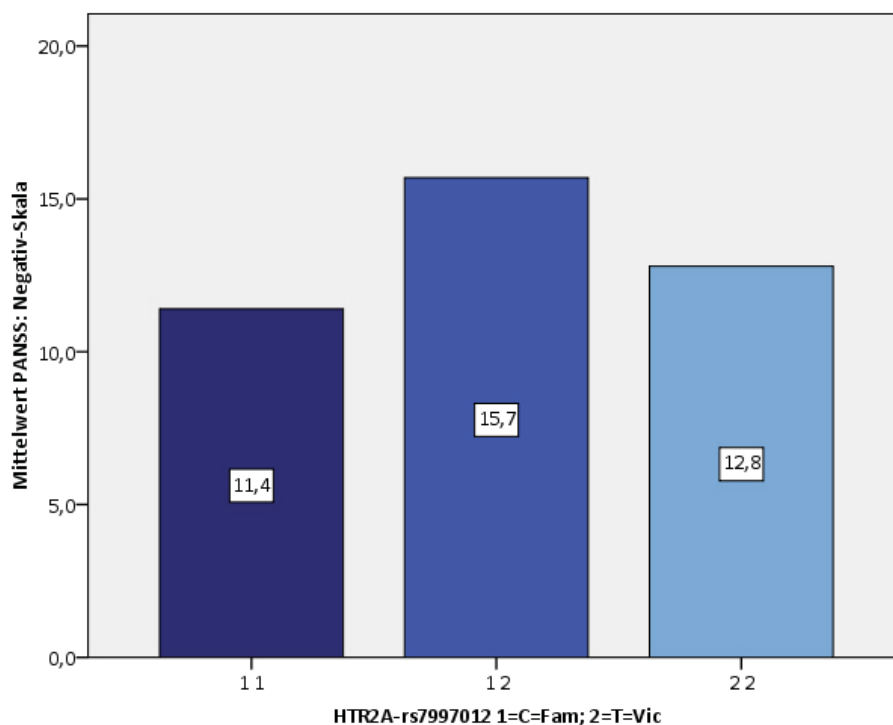


Abbildung 24: rs7997012 - Negative Symptome

Patienten mit einem homozygoten Genotyp wiesen im Mittel gleich starke allgemeine psychopathologische Symptome (PANSS) auf (C-C: 21,6 Punkte, SD 9,6; T-T: 21,6 Punkte, SD 6,2). Diejenigen, die ein C-T-Muster hatten, waren durchschnittlich stärker betroffen (27,4 Punkte, SD 11,5). Dies spiegelt sich in der vorhandenen Signifikanz der Resultate wider (Kruskal-Wallis; $p=0,022$). Zurückzuführen ist dies aufgrund der unterschiedlichen Resultate der zweiten zu den beiden anderen Gruppen (Mann-Whitney-Test: C-C vs. C-T: $p=0,013$ bzw. C-T vs. T-T: $p=0,050$) (s. Abbildung 25).

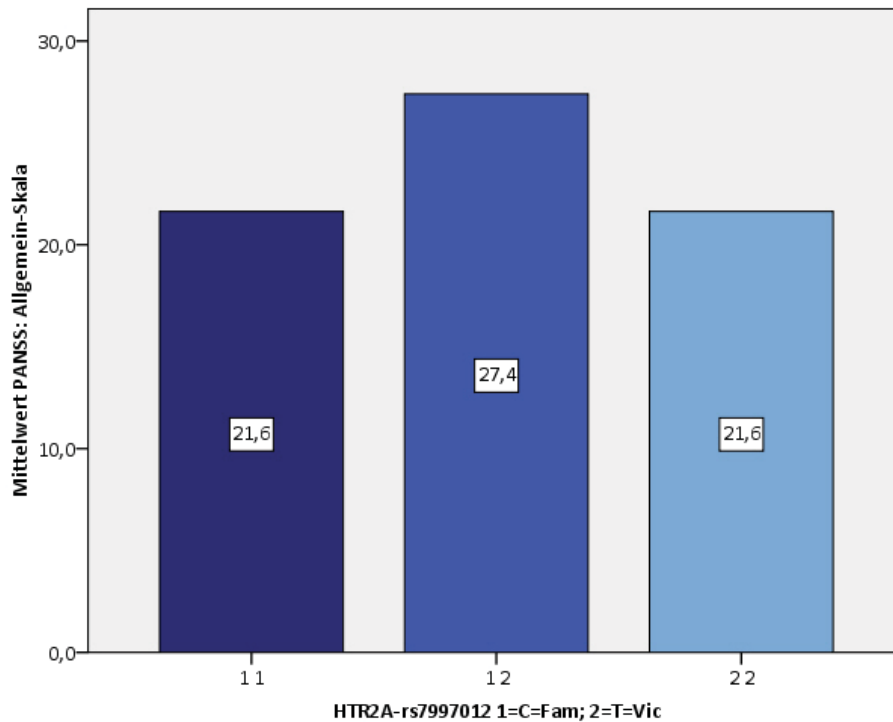


Abbildung 25: rs7997012 - PANSS-Allgemeine Symptom-Skala

Werden die Positiv-Symptome in der Skalenbildung der PANSS nach Marder et al. zugrunde gelegt, so ergeben sich signifikante Unterschiede (Kruskal-Wallis; $p=0,005$). Die Patienten wiesen danach im Schnitt stärkere Symptome auf als bei der Gesamtheit der Positiv-Skala (C-C: 10,4 Punkte, SD 5,2; C-T: 12,8 Punkte, SD 5,3; T-T: 9,8 Punkte, SD 2,6). Teilnehmer mit einem heterozygoten Genotyp hatten dabei im Schnitt signifikant stärker ausgeprägte Krankheitszeichen (Mann-Whitney-Test: C-C vs. C-T: $p=0,006$ bzw. C-T vs. T-T: $p=0,013$) (s. Abbildung 26).

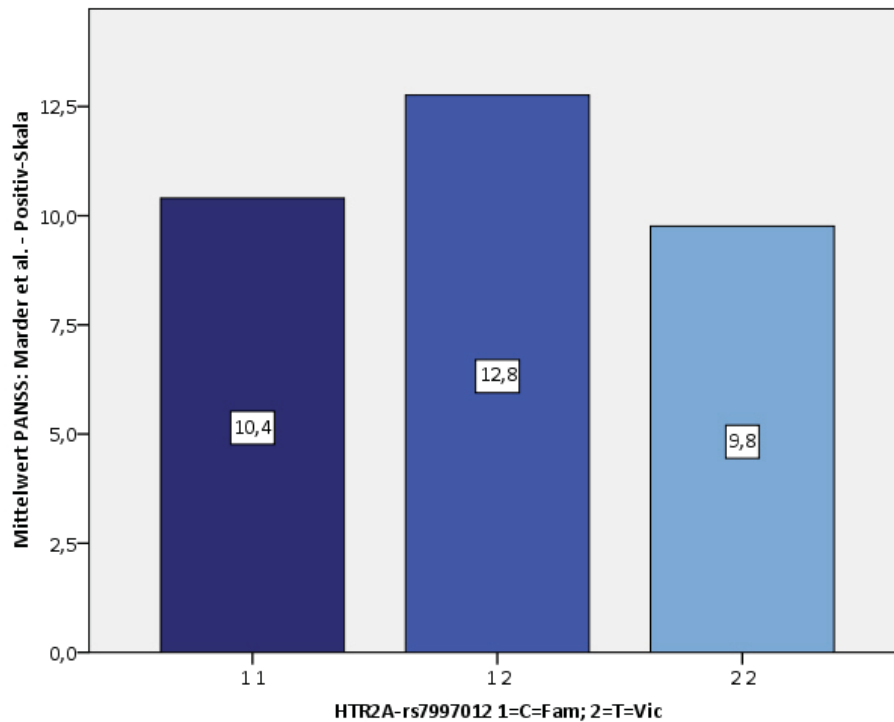


Abbildung 26: rs7997012 - Positive Symptome – Marder et al.

Ähnliche Resultate erbrachte die Auswertung der Negativ-Version (in der Skalenbildung der PANSS nach Marder et al.; C-C: 11,6 Punkte, SD 4,6; C-T: 15,9 Punkte, SD 7,3; T-T: 13,3 Punkte, SD 6,8). Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede (ANOVA; $p=0,036$), die auf die verschiedenen Ergebnisse der ersten und zweiten Kohorte beruhen ($p=0,033$ in der Tukey-HSD- bzw. $p=0,043$ in der Scheffé-Post-hoc-Analyse) (s. Abbildung 27).

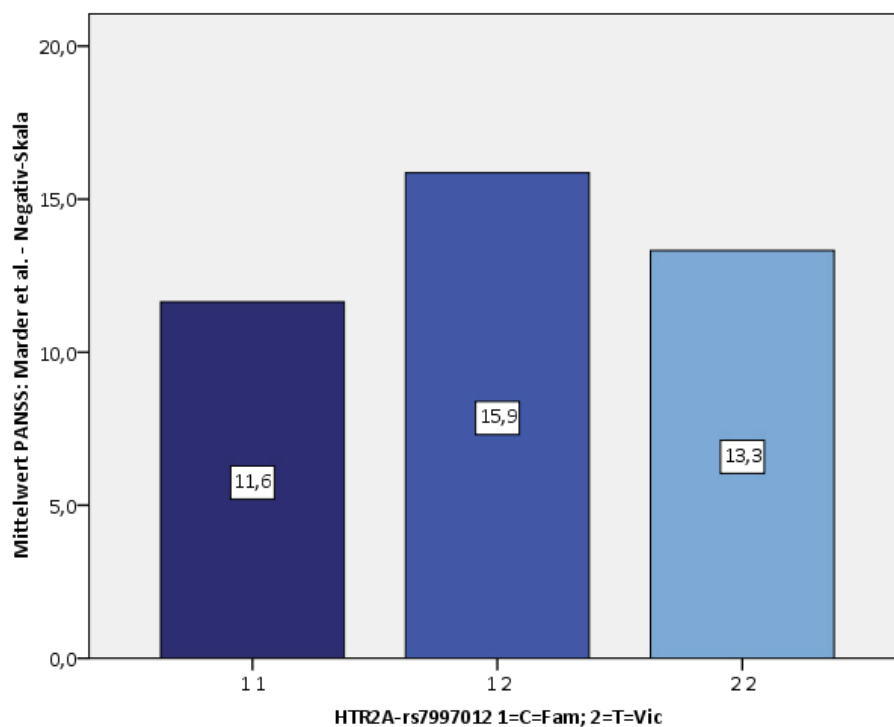


Abbildung 27: rs7997012 - Negative Symptome – Marder et al.

Auch die Auswertung der Stärke ungeordneter Gedanken (in der Skalenbildung der PANSS nach Marder et al.) zeigte signifikante Differenzen (Kruskal-Wallis; $p=0,022$). Dabei waren diese in der ersten und letzten Gruppe durchschnittlich etwa gleich stark ausgeprägt (C-C: 9,1 Punkte, SD 4,0; T-T: 9,4 Punkte, SD 3,4) und bei den Teilnehmern mit einem heterozygoten Genotyp im Schnitt etwas prominenter (11,8 Punkte, SD 5,2). Insgesamt waren diese aber bei allen nur minimal vorhanden. Grund für die signifikanten Ergebnisse waren die schlechteren Ergebnisse der zweiten gegenüber der ersten Gruppe (Mann-Whitney-Test: C-C vs. C-T: $p=0,011$) (s. Abbildung 28).

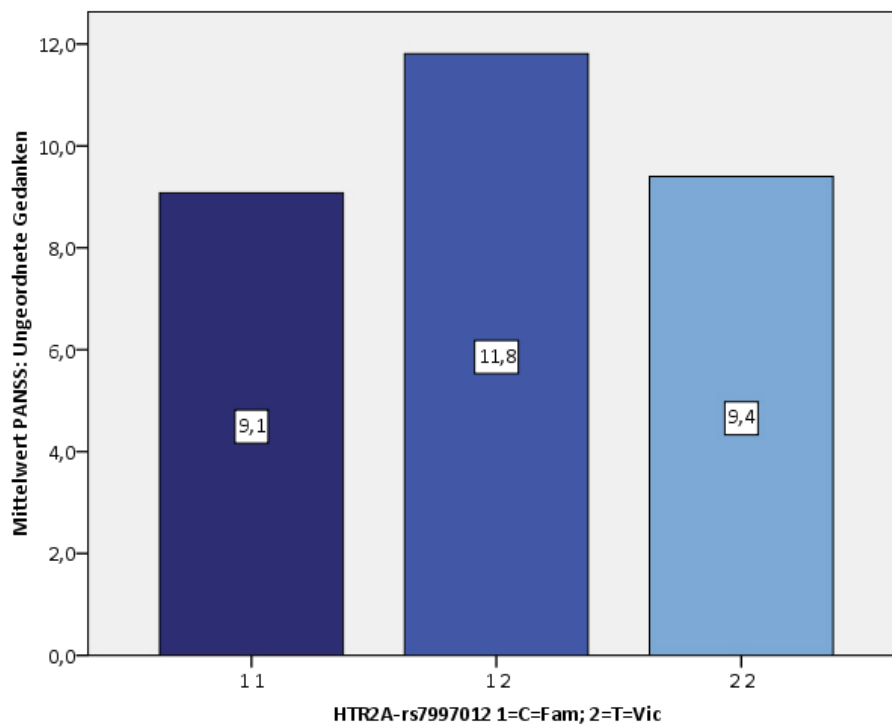


Abbildung 28: rs7997012 - Desorganisiertes Denken

Auch bei der Auswertung der Gesamtpunkte des PANSS zeigt sich, dass die Probanden mit der homozygoten Merkmalsausprägung im Mittel in etwa gleich stark betroffen waren (C-C: 41,8 Punkte, SD 17,6; T-T: 42,6 Punkte, SD 12,6) und die zweite Gruppe durchschnittlich stärkere Symptome zeigte (C-T: 53,0 Punkte, SD 20,9). Ebenfalls finden sich signifikante Unterschiede (Kruskal-Wallis; $p=0,024$), die durch die Differenz der ersten zur zweiten Kohorte begründet werden ($p=0,015$ im Mann-Whitney-Test) (s. Abbildung 29).

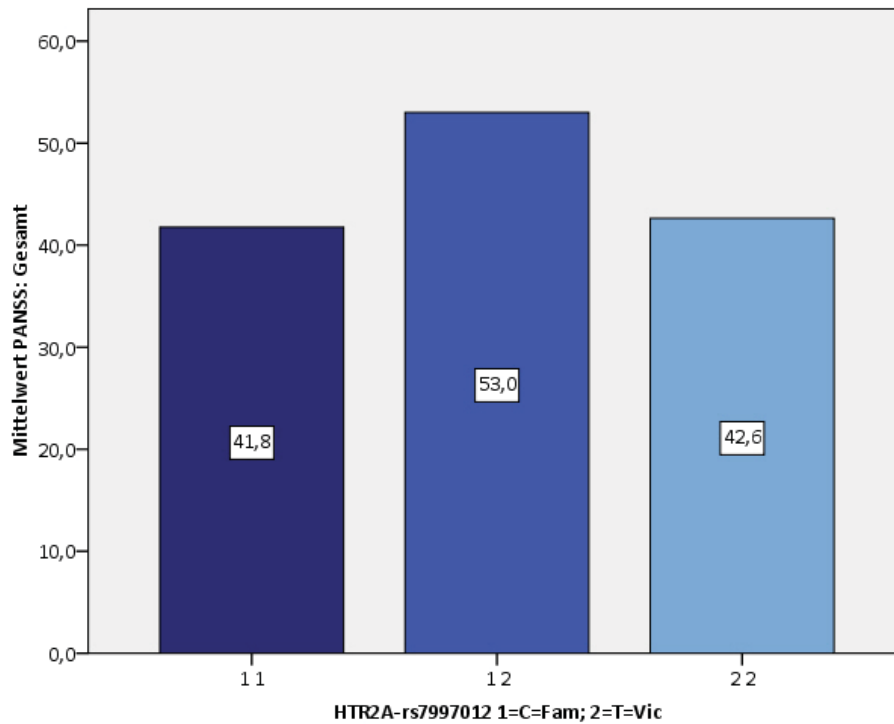


Abbildung 29: rs7997012 - PANSS-Gesamt-Score

Patienten mit einem heterozygoten Genmuster zeigten im Mittel signifikant schlechtere Resultate in der Bewertung der SANS-Skala Apathie (C-C: 0,6 Punkte, SD 1,1; C-T: 1,5 Punkte, SD 1,4; T-T: 1,0 Punkte, SD 1,2; Kruskal-Wallis; $p=0,032$). Hier waren die unterschiedlichen Ergebnisse der ersten zur zweiten Kohorte ausschlaggebend (Mann-Whitney-Test: $p=0,009$) (s. Abbildung 30).

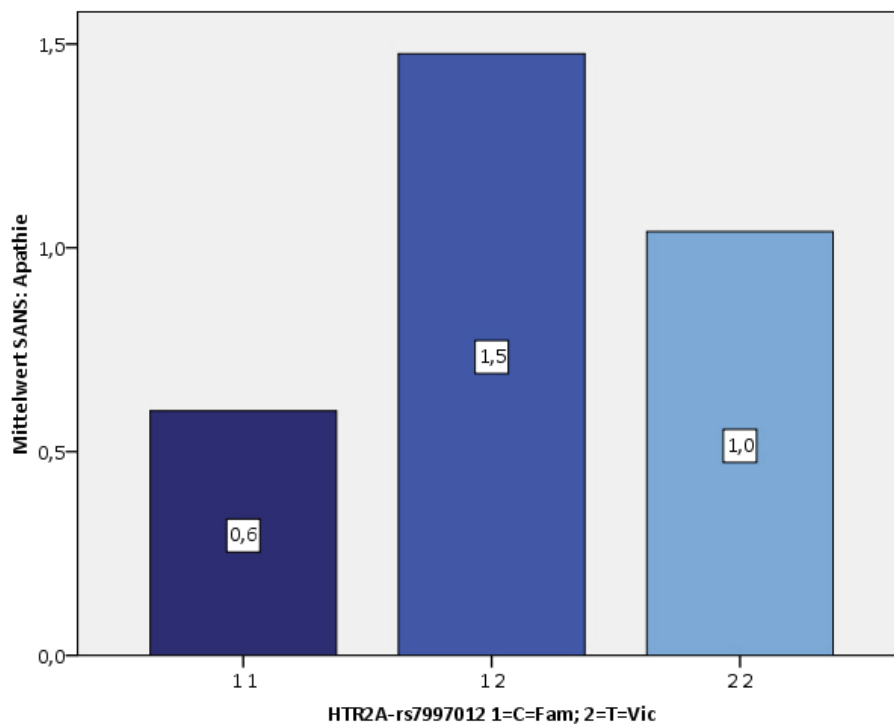


Abbildung 30: rs7997012 - SANS Apathie

Gleiches gilt für die Untergliederung der SANS-Skala Anhedonie (C-C: 1,0 Punkte, SD 1,3; C-T: 1,9 Punkte, SD 1,4; T-T: 1,6 Punkte, SD 1,5; ANOVA; $p=0,032$; C-C vs. C-T: $p=0,024$ in der Tukey-HSD- bzw. $p=0,032$ in der Scheffé-Post-hoc-Analyse) (s. Abbildung 31).

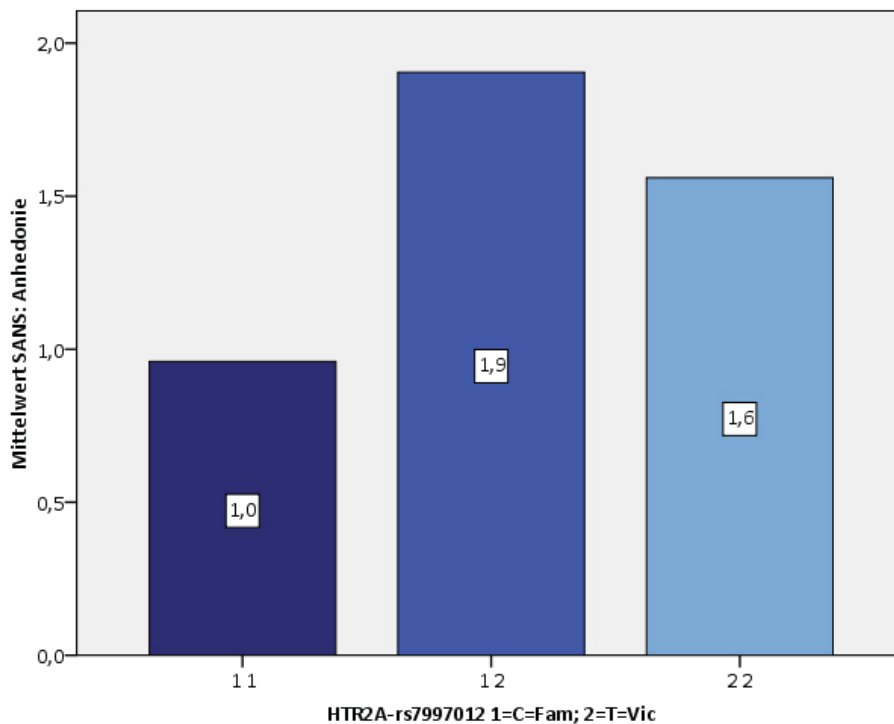


Abbildung 31: rs7997012 - SANS Anhedonie

3.7 Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Genabschnitten

Betrachtet man die Ergebnisse über die verschiedenen Genabschnitte hinweg, fallen einige Überschneidungen bzw. sich wiederholende Muster auf. Dies betrifft vor allem Patienten mit homozygoten Genmustern im Vergleich zu Heterozygoten der Genabschnitte rs6311 und rs7997012, zum Teil auch rs6313. Augenscheinlich wird dies in den verschiedenen psychopathologischen Skalen, vor allem der PANSS. Aus diesem Grund wurde überprüft, ob und inwieweit Überschneidungen in den verschiedenen Genabschnitten vorliegen, das heißt eine bestimmte Gen-Konstellation in einem Abschnitt mit einer Gen-Konstellation in einem anderen Abschnitt einhergeht. Die nachfolgende Tabelle (s. Tabelle 15) gibt die entsprechenden Häufigkeiten der verschiedenen Genmuster von rs6311, rs6313 und rs7997012 in der jeweiligen Kombination wieder.

Tabelle 15: Häufigkeiten und Kombination der Genmuster rs6311, rs6313 und rs7997012

| HTR2A-rs6311 1=C, 2=T | HTR2A-rs6313 1=G, 2=A | HTR2A-rs7997012 1=G, 2=A | N | % |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------|-------------|
| 1 1 | 1 1 | 1 1 | 23 | 25,0 |
| 1 1 | 1 1 | 1 2 | 5 | 5,4 |
| 1 1 | X X ³¹ | 1 1 | 1 | 1,1 |
| 1 2 | 1 1 | 1 2 | 1 | 1,1 |
| 1 2 | 1 2 | 1 1 | 1 | 1,1 |
| 1 2 | 1 2 | 1 2 | 34 | 37,0 |
| 1 2 | 1 2 | 2 2 | 4 | 4,3 |
| 2 2 | 2 2 | 1 2 | 2 | 2,2 |
| 2 2 | 2 2 | 2 2 | 21 | 22,8 |
| Gesamt | | | 92 | 100,0 |

Die Tabelle zeigt, dass knapp 85% der Patienten in allen drei Genabschnitten übereinstimmen. Betrachtet man nur rs6311 und rs6313 beträgt die Rate sogar 98%. Daraus ergibt sich, dass die tendenziell ähnlichen Ergebnisse, wie sie der Tabelle 6, Tabelle 8 und Tabelle 13 zu entnehmen sind, also aufgrund großer Überschneidungen der jeweiligen Patienten-Subgruppen entstehen.

3.8 Differenzielle Effekte der antipsychotischen Medikation in Abhängigkeit der jeweiligen Genvarianten

Da in der Gruppe mit den verschiedenen Genmustern des HTR2a-rs6314, lediglich ein Teilnehmer eine T-T-Verteilung aufwies, wurden die Daten dahingehend ausgewertet, dass diese Person ausgeschlossen wurde.

Nachfolgende Tabelle (s. Tabelle 16) stellt die verschiedenen Medikamentengruppen dar. Grund für die hohe Anzahl der fehlenden Werte ist, dass schon zehn Personen nicht an der Pharmako-Studie (Vergleich Risperidon mit Haloperidol) teilnahmen, sondern ausschließlich an der Psychotherapie-Studie (offene Behandlung mit frei wählbarem atypischen Antipsychotikum). Auch diese 10 Patienten wurden bei den medikamentenbezogenen Auswertungen ausgeschlossen.

³¹ Hierbei handelt es sich um fehlende Werte

Tabelle 16: Medikamenten- und Genotypenverteilung

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | % ³² | Risperidon | % ³³ | Haloperidol | % ³⁴ |
|------------------|---------------|-----------------|------------|-----------------|-------------|-----------------|
| rs6311 | | | | | | |
| G-G | 26 | 31,7 | 13 | 27,7 | 13 | 37,1 |
| G-A | 35 | 42,7 | 20 | 42,6 | 15 | 42,9 |
| A-A | 21 | 25,6 | 14 | 29,8 | 7 | 20,0 |
| Fehlende Werte | 10 | | | | | |
| rs6313 | | | | | | |
| C-C | 26 | 32,1 | 12 | 26,1 | 14 | 40,0 |
| C-T | 34 | 42,0 | 20 | 43,5 | 14 | 40,0 |
| T-T | 21 | 25,9 | 14 | 30,4 | 7 | 20,0 |
| Fehlende Werte | 11 | | | | | |
| rs6314 | | | | | | |
| C-C | 64 | 78,0 | 36 | 76,6 | 28 | 80,0 |
| C-T | 17 | 20,7 | 10 | 21,3 | 7 | 20,0 |
| T-T | 1 | 1,2 | 1 | 2,1 | | |
| Fehlende Werte | 10 | | | | | |
| rs1928040 | | | | | | |
| C-C | 31 | 38,3 | 22 | 46,8 | 9 | 26,5 |
| C-T | 36 | 44,4 | 16 | 34,0 | 20 | 58,8 |
| T-T | 14 | 17,3 | 9 | 19,1 | 5 | 14,7 |
| Fehlende Werte | 11 | | | | | |
| rs7997012 | | | | | | |
| C-C | 23 | 28,0 | 12 | 25,5 | 11 | 30,6 |
| C-T | 38 | 46,3 | 21 | 44,7 | 17 | 47,2 |
| T-T | 21 | 25,6 | 14 | 29,8 | 7 | 19,4 |
| Fehlende Werte | 10 | | | | | |

Hinsichtlich Eingangsgruppenunterschieden in soziodemografischen Variablen oder den untersuchten Skalenwerten bestand lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen des HTR2a-rs6314, wenn das Alter in Abhängigkeit vom Genotyp betrachtet wurde (ANOVA; $p=0,049$). In der Risperidon-Gruppe waren die Patienten, die einen C-C-Genotyp hatten, im Schnitt jünger (29,9 Jahre, SD 8,4) als diejenigen, die Haloperidol erhielten (35,8 Jahre, SD 11,5). Bei den Teilnehmern, die die heterozygote Basenverteilung C-T aufwiesen war das Verhältnis umgekehrt (Ris 33,5 Jahre, SD 7,8 vs. Hal 28,9 Jahre, SD 7,3). Die Probandin, die eine T-T-Verteilung hatte und mit Risperidon behandelt wurde, war 38 Jahre alt (s. Abbildung 32). Wurde hingegen die Patientin, die als einzige ein T-T-Genmuster hatte, nicht in die Auswertungen mit einbezogen, so konnte diese Differenz nicht mehr nachgewiesen werden ($p=0,054$). Darüber hinaus zeigten sich zwischen den jeweiligen Untergruppen keine signifikanten Eingangsunterschiede.

³² Jeweils % pro Patienten, ohne fehlende Werte

³³ Spaltenprozentage, d.h. alle Teilnehmer, die Risperidon erhalten ergeben 100%

³⁴ Spaltenprozentage, d.h. alle Teilnehmer, die Haloperidol erhalten ergeben 100%

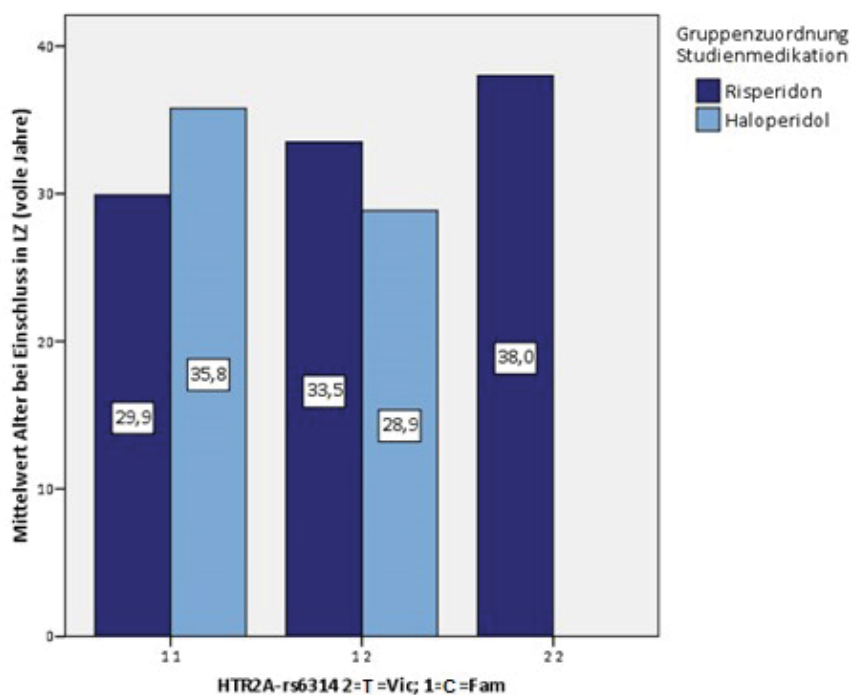


Abbildung 32: rs6314 - Altersverteilung Genotyp

Die nachfolgende Tabelle veranschaulicht die Ergebnisse der Analyse der verschiedenen Genmuster des HTR2a-rs6311 in Abhängigkeit von dem eingenommenen Medikament (s. Tabelle 17). Es konnten keine signifikanten Differenzen hinsichtlich einer Interaktion Medikamenten-Gruppe - Genotyp gefunden werden. Die letzte Spalte gibt jeweils das Signifikanz-Niveau des Interaktionseffektes einer zwei-faktoriellen Varianzanalyse an bezüglich der Auswertung metrischer Daten.

Tabelle 17: Ergebnisse HTR2a-rs6311 - Medikamente

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | | Haloperidol | | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) |
|---------------|------------------------------------|------------|----|-------------|----|--|
| rs6311 | Medikamentendosis, mg/d | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,154 |
| | G-G | 3,2 (3,0) | 13 | 2,3 (1,8) | 12 | |
| | G-A | 2,3 (1,9) | 20 | 2,9 (1,7) | 15 | |
| | A-A | 3,0 (2,7) | 14 | 2,3 (3,0) | 7 | |
| | Fehlende Werte | | | | 1 | |
| rs6311 | Verschlechterung (1) | % | N | % | N | 0,338 |
| | G-G | 15,4 | 2 | 0,0 | 0 | |
| | G-A | 5,0 | 1 | 0,0 | 0 | |
| | A-A | 7,1 | 1 | 14,3 | 1 | |
| | Fehlende Werte | | | | | |
| rs6311 | Verschlechterung (2) | % | N | % | N | 0,338 |
| | G-G | 23,1 | 3 | 7,7 | 1 | |
| | G-A | 15,0 | 3 | 13,3 | 2 | |
| | A-A | 14,3 | 2 | 42,9 | 3 | |
| | Fehlende Werte | | | | | |
| rs6311 | Verschlechterung Csernansky et al. | % | N | % | N | 0,734 |

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | | Haloperidol | | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) |
|-----------------------|--------------------------------|-------------|----|-------------|----|--|
| G-G | | 38,5 | 5 | 7,7 | 1 | |
| G-A | | 20,0 | 4 | 26,7 | 4 | |
| A-A | | 14,3 | 2 | 28,6 | 2 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | CGI-Schweregrad | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,824 |
| G-G | | 3,2 (1,4) | 13 | 2,8 (1,2) | 13 | |
| G-A | | 3,3 (1,2) | 20 | 3,2 (1,0) | 15 | |
| A-A | | 2,7 (1,3) | 14 | 2,4 (1,8) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | CGI-Veränderung | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,930 |
| G-G | | 2,1 (1,3) | 13 | 1,9 (1,2) | 13 | |
| G-A | | 2,4 (1,1) | 20 | 2,2 (1,2) | 15 | |
| A-A | | 1,6 (0,7) | 14 | 1,5 (0,8) | 6 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | PANSS-Positiv-Score, MW (SD) | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,504 |
| G-G | | 9,7 (4,3) | 13 | 8,2 (3,3) | 13 | |
| G-A | | 9,4 (3,6) | 20 | 9,8 (4,0) | 15 | |
| A-A | | 8,1 (2,7) | 14 | 8,6 (2,1) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | PANSS-Negativ-Score, MW (SD) | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,918 |
| G-G | | 12,8 (6,0) | 13 | 12,2 (7,5) | 13 | |
| G-A | | 15,5 (6,8) | 20 | 15,7 (6,3) | 15 | |
| A-A | | 10,9 (3,1) | 14 | 11,9 (7,1) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | PANSS-Allgemein-Score, MW (SD) | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,625 |
| G-G | | 24,2 (12,2) | 13 | 20,5 (6,1) | 13 | |
| G-A | | 26,5 (11,1) | 20 | 27,5 (11,3) | 15 | |
| A-A | | 20,8 (4,7) | 14 | 21,4 (8,9) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | PANSS-Gesamt, MW (SD) | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,678 |
| G-G | | 46,7 (21,9) | 13 | 40,9 (15,2) | 13 | |
| G-A | | 51,3 (19,9) | 20 | 52,9 (19,3) | 15 | |
| A-A | | 39,9 (9,0) | 14 | 41,9 (18,1) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | SANS Comp. | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,946 |
| G-G | | 12,5 (15,5) | 13 | 14,2 (16,8) | 13 | |
| G-A | | 20 (19,4) | 20 | 24,5 (17,8) | 15 | |
| A-A | | 12,5 (14,2) | 14 | 14,5 (21,2) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | CDSS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,529 |
| G-G | | 2,7 (5,2) | 13 | 1,5 (2,3) | 13 | |
| G-A | | 2,1 (3,4) | 20 | 2,8 (3,2) | 14 | |
| A-A | | 1,1 (2,4) | 14 | 0,9 (1,5) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| | | | | | 1 | |

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | | Haloperidol | | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) |
|-----------------------|------------------|-------------|----|-------------|----|--|
| Nebenwirkungen | | | | | | |
| rs6311 | EPS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,575 |
| | G-G | 0,8 (1,5) | 13 | 1,4 (2,5) | 13 | |
| | G-A | 0,4 (1,2) | 20 | 2,3 (3,2) | 15 | |
| | A-A | 0,6 (1,3) | 14 | 1,9 (4,9) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | AIMS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,096 |
| | G-G | 0,0 (0,0) | 13 | 0,2 (0,6) | 13 | |
| | G-A | 0,0 (0,0) | 20 | 0,0 (0,0) | 15 | |
| | A-A | 0,6 (1,4) | 14 | 0,4 (1,1) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | UKU – Gesamt | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,971 |
| | G-G | 2,4 (2,6) | 13 | 2,2 (3,9) | 13 | |
| | G-A | 3,1 (5,6) | 20 | 3,1 (3,4) | 15 | |
| | A-A | 3,2 (5,4) | 14 | 3,7 (9,0) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | HAS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,853 |
| | G-G | 3,9 (9,4) | 13 | 0,3 (1,1) | 13 | |
| | G-A | 3,0 (9,3) | 20 | 1,4 (3,5) | 15 | |
| | A-A | 3,1 (6,9) | 14 | 0,6 (1,5) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | GAF | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,646 |
| | G-G | 73,5 (17,8) | 13 | 72,8 (13,8) | 13 | |
| | G-A | 68,0 (14,1) | 20 | 63,9 (11,5) | 15 | |
| | A-A | 70,2 (14,9) | 14 | 74,1 (19,3) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | SOFAS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,618 |
| | G-G | 71,8 (18,8) | 13 | 70,8 (16,0) | 13 | |
| | G-A | 68,2 (13,6) | 20 | 63,3 (12,9) | 15 | |
| | A-A | 69,1 (14,3) | 14 | 72,9 (19,3) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | Compliance (CRS) | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,712 |
| | G-G | 5,8 (1,9) | 13 | 6,8 (0,6) | 12 | |
| | G-A | 6,0 (1,8) | 20 | 6,1 (1,4) | 15 | |
| | A-A | 6,1 (1,8) | 14 | 6,3 (1,0) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6311 | SWN | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,458 |
| | G-G | 91,0 (15,1) | 11 | 94,9 (19,0) | 9 | |
| | G-A | 88,1 (19,9) | 17 | 82,6 (17,1) | 12 | |
| | A-A | 91,2 (15,5) | 11 | 98,7 (18,7) | 6 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| | | | 8 | | 8 | |

Die verschiedenen Resultate der Gruppen, die anhand des HTR2a-rs6313 untergliedert wurden, verdeutlicht die folgende Tabelle. Wie auch bei den vorangegangenen Ergebnissen traten keine signifikanten Unterschiede auf (s. Tabelle 18). Auch hier gibt die letzte Spalte das Signifikanz-Niveau des Interaktionseffektes einer zwei-faktoriellen Varianzanalyse an (Auswertung metrischer Daten).

Tabelle 18: Ergebnisse HTR2a-rs6313 - Medikamente

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | | Haloperidol | | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) |
|-----------------------|---|-------------|----|-------------|----|--|
| rs6313 | Medikamentendosis, mg/d | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,337 |
| C-C | | 3,3 (3,1) | 12 | 2,3 (1,7) | 13 | |
| C-T | | 2,3 (1,9) | 20 | 3,0 (1,7) | 14 | |
| T-T | | 3,0 (2,7) | 14 | 2,3 (3,0) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | 1 |
| rs6313 | Verschlechterung (1) | % | N | % | N | 0,317 |
| C-C | | 16,7 | 2 | 0,0 | 0 | |
| C-T | | 5,0 | 1 | 0,0 | 0 | |
| T-T | | 7,1 | 1 | 14,3 | 1 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6313 | Verschlechterung (2) | % | N | % | N | 0,322 |
| C-C | | 25,0 | 3 | 7,1 | 1 | |
| C-T | | 15,0 | 3 | 14,3 | 2 | |
| T-T | | 14,3 | 2 | 42,9 | 3 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6313 | Verschlechterung Csernan- sky et al. | % | N | % | N | 0,811 |
| C-C | | 41,7 | 5 | 14,3 | 2 | |
| C-T | | 20,0 | 4 | 21,4 | 3 | |
| T-T | | 14,3 | 2 | 28,6 | 2 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6313 | CGI-Schweregrad | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,913 |
| C-C | | 3,3 (1,5) | 12 | 2,9 (1,2) | 14 | |
| C-T | | 3,3 (1,2) | 20 | 3,1 (1,0) | 14 | |
| T-T | | 2,7 (1,3) | 14 | 2,4 (1,8) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6313 | CGI-Veränderung | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,911 |
| C-C | | 2,1 (1,4) | 12 | 2,0 (1,2) | 14 | |
| C-T | | 2,4 (1,1) | 20 | 2,1 (1,2) | 14 | |
| T-T | | 1,6 (0,7) | 14 | 1,7 (1,0) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6313 | PANSS-Positiv-Score | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,364 |
| C-C | | 9,9 (4,4) | 12 | 8,1 (3,2) | 14 | |
| C-T | | 9,4 (3,6) | 20 | 10,0 (4,1) | 14 | |
| T-T | | 8,1 (2,7) | 14 | 8,6 (2,1) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6313 | PANSS-Negativ-Score | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,933 |
| C-C | | 13,3 (6,0) | 12 | 13,0 (7,7) | 14 | |
| C-T | | 15,5 (6,8) | 20 | 15,1 (6,2) | 14 | |
| T-T | | 10,9 (3,1) | 14 | 11,9 (7,1) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6313 | PANSS-Allgemein-Score | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,648 |
| C-C | | 24,8 (12,5) | 12 | 21,2 (6,4) | 14 | |
| C-T | | 26,5 (11,1) | 20 | 27,3 (11,7) | 14 | |
| T-T | | 20,8 (4,7) | 14 | 21,4 (8,9) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | Haloperidol | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) | | |
|-----------------------|------------------|-------------|-------------|--|----|-------|
| rs6313 | PANSS-Gesamt | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,703 |
| C-C | | 48,1 (22,2) | 12 | 42,3 (15,5) | 14 | |
| C-T | | 51,3 (19,9) | 20 | 52,4 (20,0) | 14 | |
| T-T | | 39,9 (9,0) | 14 | 41,9 (18,1) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6313 | SANS Comp. | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,994 |
| C-C | | 13,5 (15,8) | 12 | 16,5 (18,1) | 14 | |
| C-T | | 20,0 (19,4) | 20 | 23,0 (17,4) | 14 | |
| T-T | | 12,5 (14,2) | 14 | 14,5 (21,2) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6313 | CDSS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,409 |
| C-C | | 2,9 (5,3) | 12 | 1,4 (2,2) | 14 | |
| C-T | | 2,1 (3,4) | 20 | 2,9 (3,3) | 13 | |
| T-T | | 1,1 (2,4) | 14 | 0,9 (1,5) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | 1 |
| Nebenwirkungen | | | | | | |
| rs6313 | EPS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,567 |
| C-C | | 0,8 (1,5) | 12 | 1,4 (2,4) | 14 | |
| C-T | | 0,4 (1,2) | 20 | 2,3 (3,4) | 13 | |
| T-T | | 0,6 (1,3) | 14 | 1,9 (4,9) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | 1 |
| rs6313 | AIMS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,250 |
| C-C | | 0,0 (0,0) | 12 | 0,2 (0,6) | 14 | |
| C-T | | 0,0 (0,0) | 20 | 0,0 (0,0) | 13 | |
| T-T | | 0,6 (1,4) | 14 | 0,4 (1,1) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | 1 |
| rs6313 | UKU – Gesamt | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,972 |
| C-C | | 2,6 (2,6) | 12 | 2,4 (3,9) | 14 | |
| C-T | | 3,1 (5,6) | 20 | 2,9 (3,4) | 13 | |
| T-T | | 3,2 (5,4) | 14 | 3,7 (9,0) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | 1 |
| rs6313 | HAS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,963 |
| C-C | | 4,3 (9,8) | 12 | 1,0 (2,8) | 14 | |
| C-T | | 3,0 (9,3) | 20 | 0,7 (2,5) | 13 | |
| T-T | | 3,1 (6,9) | 14 | 0,6 (1,5) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | 1 |
| rs6313 | GAF | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,698 |
| C-C | | 72,2 (17,9) | 12 | 71,6 (14,1) | 14 | |
| C-T | | 68,0 (14,1) | 20 | 64,6 (11,7) | 14 | |
| T-T | | 70,2 (14,9) | 14 | 74,1 (19,3) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6313 | SOFAS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,685 |
| C-C | | 70,3 (18,8) | 12 | 69,4 (16,3) | 14 | |
| C-T | | 68,2 (13,6) | 20 | 64,1 (13,0) | 14 | |
| T-T | | 69,1 (14,3) | 14 | 72,9 (19,3) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs6313 | Compliance (CRS) | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,695 |
| C-C | | 5,7 (1,9) | 12 | 6,7 (0,6) | 13 | |

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | Haloperidol | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) |
|-----------------------|---------------|----------------|----------------|--|
| C-T | | 6,0 (1,8) 20 | 6,1 (1,4) 14 | |
| T-T | | 6,1 (1,8) 14 | 6,3 (1,0) 7 | |
| Fehlende Werte | | | | 1 |
| rs6313 | SWN | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,394 |
| C-C | | 90,9 (15,9) 10 | 95,0 (17,9) 10 | |
| C-T | | 88,1 (19,9) 17 | 81,4 (17,4) 11 | |
| T-T | | 91,2 (15,5) 11 | 98,7 (18,7) 6 | |
| Fehlende Werte | | 8 | 8 | |

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der dritten Kohorte (HTR2a-rs6314) gibt nachfolgende Tabelle (s. Tabelle 19). Kein Resultat war signifikant (letzte Spalte wiederum Signifikanz-Niveau des Interaktionseffektes einer zwei-faktoriellen Varianzanalyse bezüglich Auswertung metrischer Daten).

Tabelle 19: Ergebnisse HTR2a-rs6314 - Medikamente

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | Haloperidol | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) |
|-----------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--|
| rs6314 | Medikamentendosis, mg/d | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,244 |
| C-C | | 3,1 (2,6) 36 | 2,4 (2,1) 27 | |
| C-T | | 1,7 (1,6) 10 | 3,3 (1,3) 7 | |
| Fehlende Werte | | | | 1 |
| rs6314 | Verschlechterung (1) | % N | % N | 0,862 |
| C-C | | 8,3 3 | 3,6 1 | |
| C-T | | 10,0 1 | 0,0 0 | |
| Fehlende Werte | | | | |
| rs6314 | Verschlechterung (2) | % N | % N | 0,853 |
| C-C | | 13,9 5 | 17,9 5 | |
| C-T | | 30,0 3 | 14,3 1 | |
| Fehlende Werte | | | | |
| rs6314 | Verschlechterung Csernansky et al. | % N | % N | 0,728 |
| C-C | | 19,4 7 | 17,9 5 | |
| C-T | | 40,0 4 | 28,6 2 | |
| Fehlende Werte | | | | |
| rs6314 | CGI-Schweregrad | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,641 |
| C-C | | 3,2 (1,2) 36 | 2,9 (1,2) 28 | |
| C-T | | 2,7 (1,5) 10 | 3,0 (1,5) 7 | |
| Fehlende Werte | | | | |
| rs6314 | CGI-Veränderung | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,944 |
| C-C | | 2,0 (1,0) 36 | 2,0 (1,1) 28 | |
| C-T | | 2,2 (1,5) 10 | 2,1 (1,3) 7 | |
| Fehlende Werte | | | | |
| rs6314 | PANSS-Positiv-Score | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,801 |
| C-C | | 9,4 (3,8) 35 | 9,1 (3,7) 28 | |
| C-T | | 8,4 (2,5) 10 | 8,3 (2,6) 7 | |
| Fehlende Werte | | 1 | | |

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | Haloperidol | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) | |
|-----------------------|-----------------------|----------------|----------------|--|--|
| rs6314 | PANSS-Negativ-Score | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,962 | |
| C-C | | 13,6 (5,6) 36 | 13,4 (6,4) 28 | | |
| C-T | | 13,1 (7,0) 10 | 14,6 (9,4) 7 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| rs6314 | PANSS-Allgemein-Score | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,987 | |
| C-C | | 24,3 (9,7) 36 | 23,7 (9,9) 28 | | |
| C-T | | 24,2 (12,2) 10 | 23,6 (8,6) 7 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| rs6314 | PANSS-Gesamt | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,982 | |
| C-C | | 47,3 (17,7) 36 | 46,2 (18,4) 28 | | |
| C-T | | 45,7 (21,5) 10 | 46,4 (18,2) 7 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| rs6314 | SANS Comp. | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,630 | |
| C-C | | 17,0 (17,3) 36 | 17,4 (18,0) 28 | | |
| C-T | | 12,3 (16,4) 10 | 23,7 (20,2) 7 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| rs6314 | CDSS | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,406 | |
| C-C | | 2,2 (3,8) 36 | 1,4 (2,1) 27 | | |
| C-T | | 1,3 (3,5) 10 | 3,6 (3,9) 7 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| 1 | | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| rs6314 | EPS | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,155 | |
| C-C | | 0,6 (1,3) 36 | 2,0 (3,4) 27 | | |
| C-T | | 0,5 (1,6) 10 | 1,1 (3,0) 7 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| 1 | | | | | |
| rs6314 | AIMS | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,817 | |
| C-C | | 0,2 (0,9) 36 | 0,1 (0,6) 27 | | |
| C-T | | 0,0 (0,0) 10 | 0,3 (0,8) 7 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| 1 | | | | | |
| rs6314 | UKU – Gesamt | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,498 | |
| C-C | | 3,5 (5,3) 36 | 2,9 (5,1) 27 | | |
| C-T | | 0,9 (1,4) 10 | 2,9 (5,0) 7 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| 1 | | | | | |
| rs6314 | HAS | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,133 | |
| C-C | | 4,2 (9,5) 36 | 1,0 (2,7) 27 | | |
| C-T | | 0,3 (0,9) 10 | 0,0 (0,0) 7 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| 1 | | | | | |
| rs6314 | GAF | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,653 | |
| C-C | | 68,9 (15,0) 36 | 69,0 (14,0) 28 | | |
| C-T | | 75,0 (16,9) 10 | 70,3 (17,5) 7 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| 1 | | | | | |
| rs6314 | SOFAS | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,675 | |
| C-C | | 68,1 (15,4) 36 | 68,2 (14,7) 28 | | |
| C-T | | 74,1 (14,9) 10 | 67,1 (20,2) 7 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| 1 | | | | | |
| rs6314 | Compliance (CRS) | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,630 | |
| C-C | | 5,9 (1,9) 36 | 6,3 (1,0) 27 | | |
| C-T | | 6,1 (1,7) 10 | 6,4 (1,5) 7 | | |

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | | Haloperidol | | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) |
|-----------------------|---------------|-------------|----|--------------|----|--|
| Fehlende Werte | | | | | | 1 |
| rs6314 | SWN | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,253 |
| C-C | | 88,2 (16,7) | 29 | 86,5 (18,1) | 20 | |
| C-T | | 93,2 (19,0) | 9 | 101,1 (17,4) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | 8 | | 8 | |

Die folgende Tabelle ist eine Kurzfassung der Ergebnisse der Analyse des HTR2a-rs1928040 (s. Tabelle 20). Signifikante Ergebnisse können nicht verzeichnet werden (letzte Spalte gibt das Signifikanz-Niveau des Interaktionseffektes einer zwei-faktoriellen Varianzanalyse wiederbezüglich Auswertung metrischer Daten).

Tabelle 20: Ergebnisse HTR2a-rs1928040 - Medikamente

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | | Haloperidol | | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) |
|-----------------------|------------------------------------|------------|----|-------------|---|--|
| rs1928040 | Medikamentendosis, mg/d | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,900 |
| C-C | | 3,2 (3,2) | 22 | 2,8 (2,2) | 9 | |
| C-T | | 2,3 (1,3) | 16 | 2,4 (1,8) | 1 | |
| T-T | | 2,4 (1,8) | 9 | 2,3 (2,3) | 5 | |
| Fehlende Werte | | | | | | 1 |
| rs1928040 | Verschlechterung (1) | % | N | % | N | 0,223 |
| C-C | | 13,6 | 3 | 0,0 | 0 | |
| C-T | | 0,0 | 0 | 5,0 | 1 | |
| T-T | | 11,1 | 1 | 0,0 | 0 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs1928040 | Verschlechterung (2) | % | N | % | N | 0,181 |
| C-C | | 22,7 | 5 | 0,0 | 0 | |
| C-T | | 12,5 | 2 | 25,0 | 5 | |
| T-T | | 11,1 | 1 | 0,0 | 0 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs1928040 | Verschlechterung Csernansky et al. | % | N | % | N | 0,962 |
| C-C | | 22,7 | 5 | 22,2 | 2 | |
| C-T | | 25,0 | 4 | 20,0 | 4 | |
| T-T | | 22,2 | 2 | 20,0 | 1 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs1928040 | CGI-Schweregrad | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,814 |
| C-C | | 3,0 (1,4) | 22 | 2,8 (1,6) | 9 | |
| C-T | | 3,1 (1,3) | 16 | 3,0 (1,2) | 2 | |
| T-T | | 3,1 (1,2) | 9 | 2,4 (0,5) | 5 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs1928040 | CGI-Veränderung | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,776 |
| C-C | | 2,0 (1,2) | 22 | 2,0 (1,1) | 9 | |

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | Haloperidol | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) | |
|-----------------------|-----------------------|----------------|---------------|--|-------|
| C-T | | 2,3 (1,1) 16 | 2,1 (1,3) 2 | | 0 |
| T-T | | 1,9 (0,6) 9 | 1,4 (0,5) 5 | | 5 |
| Fehlende Werte | | | | | |
| rs1928040 | PANSS-Positiv-Score | MW (SD) N | MW (SD) N | | 0,694 |
| C-C | | 9,5 (4,4) 22 | 9,6 (4,6) 9 | | |
| C-T | | 8,7 (2,5) 16 | 8,9 (3,3) 2 | | 0 |
| T-T | | 8,9 (2,8) 9 | 7,2 (0,4) 5 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| rs1928040 | PANSS-Negativ-Score | MW (SD) N | MW (SD) N | | 0,857 |
| C-C | | 14,0 (5,9) 22 | 15,1 (7,6) 9 | | |
| C-T | | 13,3 (6,6) 16 | 13,0 (7,0) 2 | | 0 |
| T-T | | 12,0 (4,8) 9 | 11,0 (1,6) 5 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| rs1928040 | PANSS-Allgemein-Score | MW (SD) N | MW (SD) N | | 0,244 |
| C-C | | 23,5 (10,4) 22 | 28,1 (13,9) 9 | | |
| C-T | | 24,6 (10,6) 16 | 21,9 (6,9) 2 | | 0 |
| T-T | | 24,7 (9,4) 9 | 19,6 (3,2) 5 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| rs1928040 | PANSS-Gesamt | MW (SD) N | MW (SD) N | | 0,491 |
| C-C | | 47,0 (19,2) 22 | 52,8 (24,3) 9 | | |
| C-T | | 46,6 (19,2) 16 | 43,8 (15,2) 2 | | 0 |
| T-T | | 45,6 (16,3) 9 | 37,8 (3,8) 5 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| rs1928040 | SANS Comp. | MW (SD) N | MW (SD) N | | 0,990 |
| C-C | | 18,3 (17,1) 22 | 19,7 (22,9) 9 | | |
| C-T | | 15,6 (19,1) 16 | 18,3 (16,7) 2 | | 0 |
| T-T | | 9,6 (12,4) 9 | 11,4 (8,4) 5 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| rs1928040 | CDSS | MW (SD) N | MW (SD) N | | 0,600 |
| C-C | | 2,1 (4,2) 22 | 2,0 (2,7) 8 | | |
| C-T | | 1,5 (3,1) 16 | 2,1 (2,9) 2 | | 0 |
| T-T | | 2,2 (3,6) 9 | 0,6 (1,3) 5 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| rs1928040 | EPS | MW (SD) N | MW (SD) N | | 0,285 |
| C-C | | 0,6 (1,2) 22 | 0,4 (0,7) 8 | | |
| C-T | | 0,8 (1,7) 16 | 2,0 (3,2) 2 | | 0 |
| T-T | | 0,0 (0,0) 9 | 1,6 (2,2) 5 | | |
| Fehlende Werte | | | | | |
| rs1928040 | AIMS | MW (SD) N | MW (SD) N | | 0,338 |

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | | Haloperidol | | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) |
|-----------------------|------------------|-------------|----|--------------|---|--|
| C-C | | 0,4 (1,1) | 22 | 0,0 (0,0) | 8 | |
| C-T | | 0,0 (0,0) | 16 | 0,2 (0,5) | 2 | |
| | | | | | 0 | |
| T-T | | 0,0 (0,0) | 9 | 0,0 (0,0) | 5 | |
| Fehlende Werte | | | | | 1 | |
| rs1928040 | UKU – Gesamt | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,284 |
| C-C | | 4,3 (6,4) | 22 | 1,9 (2,5) | 8 | |
| C-T | | 1,5 (2,3) | 16 | 2,7 (4,0) | 2 | |
| | | | | | 0 | |
| T-T | | 2,0 (2,4) | 9 | 1,2 (1,6) | 5 | |
| Fehlende Werte | | | | | 1 | |
| rs1928040 | HAS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,254 |
| C-C | | 1,7 (4,3) | 22 | 1,3 (3,5) | 8 | |
| C-T | | 2,4 (8,7) | 16 | 0,5 (2,0) | 2 | |
| | | | | | 0 | |
| T-T | | 8,7 (13,5) | 9 | 0,8 (1,8) | 5 | |
| Fehlende Werte | | | | | 1 | |
| rs1928040 | GAF | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 1,000 |
| C-C | | 70,8 (17,7) | 22 | 71,3 (16,1) | 9 | |
| C-T | | 69,0 (13,7) | 16 | 69,6 (13,8) | 2 | |
| | | | | | 0 | |
| T-T | | 70,8 (12,4) | 9 | 71,2 (7,9) | 5 | |
| Fehlende Werte | | | | | 1 | |
| rs1928040 | SOFAS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,898 |
| C-C | | 68,5 (18,3) | 22 | 69,0 (17,9) | 9 | |
| C-T | | 68,1 (12,4) | 16 | 68,7 (15,1) | 2 | |
| | | | | | 0 | |
| T-T | | 74,0 (10,9) | 9 | 70,2 (7,6) | 5 | |
| Fehlende Werte | | | | | 1 | |
| rs1928040 | Compliance (CRS) | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,863 |
| C-C | | 5,8 (1,8) | 22 | 6,4 (0,9) | 9 | |
| C-T | | 6,0 (1,8) | 16 | 6,4 (1,3) | 1 | |
| | | | | | 9 | |
| T-T | | 6,1 (2,0) | 9 | 6,4 (0,9) | 5 | |
| Fehlende Werte | | | | | 1 | |
| rs1928040 | SWN | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,488 |
| C-C | | 91,2 (18,0) | 18 | 100,7 (21,3) | 6 | |
| C-T | | 87,1 (17,7) | 13 | 88,0 (18,7) | 1 | |
| | | | | | 6 | |
| T-T | | 90,9 (15,6) | 8 | 84,0 (16,0) | 4 | |
| Fehlende Werte | | | 8 | | 8 | |

Und schließlich findet sich in der letzten Tabelle ein Überblick über die wichtigsten Ergebnisse der Auswertungen des HTR2a-rs7997012 (s. Tabelle 21). Wie auch bei den vorangegangenen Auswertungen finden sich keine signifikanten Unterschiede (letzte Spalte wiederum Signifikanz-Niveau des Interaktionseffektes einer zwei-faktoriellen Varianzanalyse bezüglich Auswertung metrischer Daten).

Tabelle 21: Ergebnisse HTR2a-rs7997012 - Medikamente

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | Haloperidol | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) | | |
|-----------------------|------------------------------------|-------------|-------------|--|----|-------|
| rs7997012 | Medikamentendosis, mg/d | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,712 |
| C-C | | 3,1 (3,1) | 12 | 2,4 (1,7) | 10 | |
| C-T | | 2,5 (1,8) | 21 | 2,8 (1,8) | 17 | |
| T-T | | 2,8 (2,8) | 14 | 2,3 (3,0) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | 1 |
| rs7997012 | Verschlechterung (1) | % | N | % | N | 0,356 |
| C-C | | 16,7 | 2 | 0,0 | 0 | |
| C-T | | 4,8 | 1 | 0,0 | 0 | |
| T-T | | 7,1 | 1 | 14,3 | 1 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | Verschlechterung (2) | % | N | % | N | 0,384 |
| C-C | | 25,0 | 3 | 9,1 | 1 | |
| C-T | | 14,3 | 3 | 11,8 | 2 | |
| T-T | | 14,3 | 2 | 42,9 | 3 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | Verschlechterung Csernansky et al. | % | N | % | N | 0,154 |
| C-C | | 41,7 | 5 | 0,0 | 0 | |
| C-T | | 23,8 | 5 | 29,4 | 5 | |
| T-T | | 7,1 | 1 | 28,6 | 2 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | CGI-Schweregrad | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,597 |
| C-C | | 3,3 (1,4) | 12 | 2,7 (1,3) | 11 | |
| C-T | | 3,1 (1,3) | 21 | 3,2 (1,0) | 17 | |
| T-T | | 2,9 (1,3) | 14 | 2,4 (1,8) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | CGI-Veränderung | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,783 |
| C-C | | 2,1 (1,4) | 12 | 1,7 (0,8) | 11 | |
| C-T | | 2,2 (1,1) | 21 | 2,3 (1,4) | 17 | |
| T-T | | 1,8 (0,8) | 14 | 1,7 (1,0) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | PANSS-Positiv-Score | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,714 |
| C-C | | 9,4 (4,4) | 12 | 8,2 (3,6) | 11 | |
| C-T | | 9,4 (3,6) | 21 | 9,6 (3,8) | 17 | |
| T-T | | 8,4 (2,6) | 14 | 8,6 (2,1) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | PANSS-Negativ-Score | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,366 |
| C-C | | 12,6 (5,5) | 12 | 10,3 (3,9) | 11 | |
| C-T | | 14,3 (6,5) | 21 | 16,5 (7,5) | 17 | |
| T-T | | 12,6 (5,5) | 14 | 11,9 (7,1) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | PANSS-Allgemein-Score | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,624 |
| C-C | | 23,8 (12,6) | 12 | 19,9 (5,9) | 11 | |
| C-T | | 26,0 (11,0) | 21 | 27,1 (10,8) | 17 | |
| T-T | | 21,6 (4,9) | 14 | 21,4 (8,9) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | PANSS-Gesamt | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,519 |

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | | Haloperidol | | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) |
|-----------------------|------------------|-------------|----|-------------|----|--|
| C-C | | 45,8 (21,9) | 12 | 38,4 (12,9) | 11 | |
| C-T | | 49,7 (20,3) | 21 | 53,2 (19,2) | 17 | |
| T-T | | 42,6 (10,4) | 14 | 41,9 (18,1) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | SANS Comp. | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,512 |
| C-C | | 11,8 (14,8) | 12 | 10,1 (12,8) | 11 | |
| C-T | | 18,3 (18,4) | 21 | 26,0 (18,0) | 17 | |
| T-T | | 15,2 (17,1) | 14 | 14,5 (21,2) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | CDSS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,281 |
| C-C | | 2,8 (5,4) | 12 | 1,2 (2,0) | 11 | |
| C-T | | 1,7 (3,3) | 21 | 2,8 (3,1) | 16 | |
| T-T | | 1,5 (2,5) | 14 | 0,9 (1,5) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | | |
| rs7997012 | EPS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,303 |
| C-C | | 0,8 (1,5) | 12 | 0,9 (1,6) | 11 | |
| C-T | | 0,4 (1,2) | 21 | 2,5 (3,4) | 16 | |
| T-T | | 0,6 (1,3) | 14 | 1,9 (4,9) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | AIMS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,205 |
| C-C | | 0,0 (0,0) | 12 | 0,1 (0,3) | 11 | |
| C-T | | 0,0 (0,0) | 21 | 0,1 (0,5) | 16 | |
| T-T | | 0,6 (1,4) | 14 | 0,4 (1,1) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | UKU – Gesamt | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,902 |
| C-C | | 1,8 (1,7) | 12 | 1,3 (1,7) | 11 | |
| C-T | | 3,0 (5,5) | 21 | 3,6 (4,3) | 16 | |
| T-T | | 3,7 (5,5) | 14 | 3,7 (9,0) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | HAS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,934 |
| C-C | | 3,7 (9,8) | 12 | 0,4 (1,2) | 11 | |
| C-T | | 3,1 (9,1) | 21 | 1,2 (3,3) | 16 | |
| T-T | | 3,1 (9,6) | 14 | 0,6 (1,5) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | GAF | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,358 |
| C-C | | 74,2 (18,1) | 12 | 74,3 (14,0) | 11 | |
| C-T | | 69,6 (14,2) | 21 | 64,1 (11,3) | 17 | |
| T-T | | 67,7 (14,6) | 14 | 74,1 (19,3) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | SOFAS | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,238 |
| C-C | | 73,1 (18,5) | 12 | 73,3 (15,3) | 11 | |
| C-T | | 69,8 (13,7) | 21 | 62,6 (13,0) | 17 | |
| T-T | | 65,7 (14,3) | 14 | 72,9 (19,3) | 7 | |
| Fehlende Werte | | | | | | |
| rs7997012 | Compliance (CRS) | MW (SD) | N | MW (SD) | N | 0,764 |
| C-C | | 5,7 (1,9) | 12 | 6,7 (0,7) | 10 | |

| Genabschnitt | Gesamt (N=92) | Risperidon | Haloperidol | p (ANOVA/ Kruskal- Wallis/ Chi ²) |
|-----------------------|---------------|----------------|----------------|--|
| C-T | | 6,1 (1,8) 21 | 6,2 (1,3) 17 | |
| T-T | | 6,0 (1,8) 14 | 6,3 (1,0) 7 | |
| Fehlende Werte | | | | |
| rs7997012 | SWN | MW (SD) N | MW (SD) N | 0,510 |
| C-C | | 92,7 (15,4) 10 | 93,7 (21,0) 7 | |
| C-T | | 88,4 (19,0) 17 | 85,0 (17,3) 14 | |
| T-T | | 89,3 (16,6) 12 | 98,7 (18,7) 6 | |
| Fehlende Werte | | 8 | 8 | |

3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

3.9.1 Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2A-rs6311

Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Auswertung der PANSS-Negativ (ANOVA; $p=0,025$), PANSS-Allgemein-Skala (Kruskal-Wallis; $p=0,011$), PANSS-Gesamt (Kruskal-Wallis; $p=0,039$), sowie der Skalenbildung in Anlehnung an Marder et al. von PANSS-Positiv (Kruskal-Wallis; $p=0,003$) und PANSS-Negativ (ANOVA; $p=0,029$), bei PANSS-Desorganisiertes Denken (Kruskal-Wallis; $p=0,014$), PANSS-Angst/Depression (Kruskal-Wallis; $p=0,035$) und SANS Apathie (ANOVA; $p=0,039$). Grund hierfür war jeweils das durchschnittlich schlechtere Abschneiden von Patienten mit einem G-A-Genotyp. Auch waren die Unterschiede der Ergebnisse des AIMS überzufällig (Kruskal-Wallis; $p=0,028$). Hier erreichten die zuvor genannten Personen im Schnitt jedoch die besseren Ergebnisse.

Grenzwertig signifikant, das heißt mit einer Signifikanz knapp über dem Signifikanzniveau ($0,05 < p \leq 0,1$) waren CGI-Veränderung, SANS-Anhedonie und SANS-Aufmerksamkeit. Diese Ergebnisse legen tendenzielle Unterschiede mit etwas schlechterem Abschneiden der heterozygoten Gruppe nahe.

3.9.2 Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2A-rs6313

Signifikante Resultate ergaben die Analysen der PANSS-Allgemein-Skala (Kruskal-Wallis; $p=0,027$), PANSS-Gesamt (Kruskal-Wallis; $p=0,033$), PANSS-Skalenbildung in Anlehnung an Marder et al. Positiv-Symptome (Kruskal-Wallis; $p=0,008$) und des AIMS (Kruskal-Wallis; $p=0,030$). Dieses lag ebenfalls an dem durchschnittlich schlechteren Endergebnis der C-T-Gruppe (PANSS) bzw. an den besseren Werten dieser beim AIMS.

In dieser Kohorte waren die Resultate der PANSS-Negativ, PANSS-Negativ Marder et al., PANSS-ungeordnete Gedanken, PANSS-Angst und SANS-Aufmerksamkeit grenzwertig signifikant. Auch hier zeigten sich tendenziell schlechtere Ergebnisse bei den Patienten mit heterozygotem Genmuster.

3.9.3 Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2A-rs6314

Es ergaben sich keine signifikanten Differenzen in den verschiedenen psychopathologischen oder nebenwirkungsspezifischen Skalen.

Grenzwertig signifikant waren die Ergebnisse des SWN. Hier zeigten Teilnehmer mit einer heterozygoten Basen-Verteilung insgesamt bessere Ergebnisse.

3.9.4 Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2A-rs1928040

Abweichungen bei der psychologischen Sub-Skala der UKU (Kruskal-Wallis; $p=0,010$) und Aufmerksamkeit der SANS (Kruskal-Wallis; $p=0,020$) waren überzufällig, was durch im Mittel schlechtere Resultate der ersten Gruppe (C-C) begründet ist.

Grenzwertig signifikant waren Verschlechterung (2), SANS-Anhedonie und SANS-Gesamt. Diese Ergebnisse legen tendenzielle Unterschiede mit schlechteren Ergebnissen der Teilnehmer mit einem heterozygoten Genmuster (Verschlechterung (2)) bzw. schlechteren Resultaten derjenigen mit einem C-C-Genotyp nahe.

3.9.5 Unterschiede der Genvarianten des Genabschnittes HTR2A-rs7997012

Hier zeigten sich signifikante Resultate bei PANSS-Negativ (ANOVA; $p=0,020$), PANSS-Allgemein-Skala (Kruskal-Wallis; $p=0,022$), PANSS-Gesamt (Kruskal-Wallis; $p=0,024$), PANSS-Skalenbildung in Anlehnung an Marder et al. Positiv-Symptome (Kruskal-Wallis; $p=0,005$) und Negativ-Symptome (ANOVA; $p=0,036$), PANSS-Desorganisiertes Denken (Kruskal-Wallis; $p=0,022$), SANS Apathie (Kruskal-Wallis; $p=0,032$) sowie Anhedonie (ANOVA; $p=0,032$). Wie auch bei den ersten beiden Kohorten waren diese Ergebnisse aufgrund der durchschnittlich stärkeren Symptome der Teilnehmer mit einem C-T-Muster entstanden.

Schließlich waren die Ergebnisse der Patienten mit einer heterozygoten Basenverteilung bei den Skalen von PANSS-Angst, SANS-Aufmerksamkeit und SANS-Gesamt grenzwertig signifikant schlechter.

3.9.6 Differenzielle Effekte der antipsychotischen Medikation in Abhängigkeit der jeweiligen Genvarianten

Bei der Auswertung anhand der Kriterien Medikamente und Genotyp fand sich lediglich in der dritten Kohorte bei der Analyse des Alters ein signifikanter Unterschied (ANOVA; $p=0,049$), der auf dem „hohen“ Alter der Probandin mit der T-T-Basenverteilung beruhte; folglich war dieser nicht mehr vorhanden, wenn diese Patientin aus der Betrachtung herausgenommen wurde (ANOVA; $p=0,054$). Darüber hinaus zeigten sich keinerlei differenzielle Effekte der Medikationsgruppen in den verschiedenen Genotypen.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit basiert auf den Daten der sogenannten „Ersterkrankten-Langzeit-Studie“ im KNS, die beschrieben ist in der Originalpublikation „Maintenance Treatment With Risperidon or Low-Dose Haloperidol in First Episode Schizophrenia: 1-Year Results of a Randomized Controlled Trial Within the German Research Network on Schizophrenia“ (Gaebel, Riesbeck, Wölwer, & al., 2007). Dort wurde in der Hauptfragestellung versucht zu klären, ob für ersterkrankte Patienten eine Therapie-Empfehlung in Hinblick auf die Wahl des Antipsychotikums – atypisch vs. typisch – gegeben werden kann. Zusammenfassend gilt zu sagen, dass eine spezifische Präferenz letztlich nicht ausgesprochen werden kann, da beide Medikamente in etwa gleich gut wirken. Der einzige Unterschied ist, dass Haloperidol, als Vertreter der typischen Antipsychotika, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen einhergeht als Risperidon. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob eine spezifische Therapie in Abhängigkeit von genetischen Varianten verschiedener Abschnitte des HT2a-Rezeptors erfolgen sollte.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten signifikante Unterschiede zwischen den HT2a-Rezeptor-Genotypen nach einem Jahr Erhaltungstherapie in der Negativ-Symptomatik und bei dem Auftreten

von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen. Unterschiede zwischen den Medikamenten in Kombination mit den Genmustern ließen sich allerdings nicht finden. Dagegen zeigen sich in der Originalpublikation weniger extrapyramidale Nebenwirkungen bei Risperidon im Vergleich zu Haloperidol unabhängig vom HTR2a-Genotyp (Gaebel, Riesbeck, Wölwer, & al., 2007).

Im Folgenden wird deswegen auf negative und extrapyramidal-motorische Symptome sowie auf die verschiedenen Wirkungen der Medikamente (Haloperidol und Risperidon) in Abhängigkeit von HTR2a-Genotypen eingegangen.

In der untersuchten Stichprobe zeigten Patienten mit heterozygoten Genotypen der Rezeptorabschnitte HTR2a-rs6311, -rs6313 und -rs7997012 signifikant schlechtere Ergebnisse im Bereich der PANSS-Negativ-Symptomatik am Ende der Studie. Eine Differenzierung der SANS zeigte bei Teilnehmern mit eben einem solch heterozygoten Genmuster des HTR2a-rs6311 stärkere Anzeichen von Apathie und bei denjenigen mit dieser Verteilung des -rs7997012 bei Anhedonie und Apathie. Des Weiteren erzielten Patienten mit einem C-C-Genmuster des HTR2a-rs1928040 schlechtere Ergebnisse bei der SANS-Aufmerksamkeits-Skala.

In einigen Studien wurden ähnliche Ergebnisse erbracht. Ellingrod et al. untersuchten die Wirkweise von Olanzapin, einem atypischen Antipsychotikum, auf die Negativ-Symptomatik (Ellingrod, et al., 2003). Sie konnten nachweisen, dass ein A-A-Genotyp des HTR2a-rs6311, zu besseren Ergebnissen hinsichtlich der Symptomreduktion führt. Grundlage für diese Studie waren 41 Patienten, die an Schizophrenie erkrankt waren und mindestens sechs Wochen mit Olanzapin behandelt wurden. In einer anderen Untersuchung konnten Ellingrod et al. zeigen, dass es bei Patienten mit einem T-T-Genmuster des -rs6313 durch eine Therapie mit Olanzapin zu einer signifikanten Reduktion der Negativ-Symptomatik kam (Ellingrod, et al., 2002).

Es gibt jedoch auch andere Studien, die differente Resultate hervorbrachten. Hamdani et al. (Hamdani, Bonnière, Adès, Hamon, Boni, & Gorwood, 2005) untersuchten eine Gruppe von 116 französischen Patienten, die an Schizophrenie erkrankt waren. Diese Personen erhielten für mindestens einen Monat ein atypisches Antipsychotikum. Die Response wurde anhand der „May and Dencker Scale“ analysiert. Zwar zeigt sich kein Unterschied in der Response in Abhängigkeit vom HTR2a-rs6311-Genotyp, allerdings hatten Patienten mit einem A-A-Genmuster signifikant höhere SANS-Werte, die wiederum prädiktiv für (Non-)Response waren. Die Autoren nehmen deswegen eine Konfundierung zwischen Negativ-Symptomatik und Genotyp an. In dieser Untersuchung wurden Patienten mit Rezidiven ausgewählt, des Weiteren wurde die Response anhand anderer Skalen beurteilt und schließlich handelte es sich hier nicht um eine Langzeitbehandlung, was die abweichenden Ergebnisse erklären könnte.

Golimbet et al. (Golimbet, et al., 2002) untersuchten 375 Teilnehmer mit einer Schizophrenie oder affektiven Störungen, 104 gesunde erstgradig Verwandte und 175 Kontroll-Personen. Analysiert wurden klinische und psychologische Parameter. Positiv-, Negativ- und Allgemeine psychopathologische Symptomatik waren bei Patienten mit einem homozygoten T-T-Genotyp höher als bei Patienten mit anderen Genmustern des HTR2a-rs6313. In dieser Untersuchung wurden auch Teilnehmer eingeschlossen, die eine andere Diagnose als Schizophrenie hatten. Ebenso wie bei der vorangegangenen Studie wurden hier Teilnehmer selektiert, die bereits mehrfache Episoden der Krankheit hinter sich hatten. Dies alles können Gründe dafür sein, dass hier nicht Patienten mit einem heterozygoten

Genmuster vermehrt Krankheitszeichen zeigten, sondern solche mit einer T-T-Verteilung und damit für die abweichenden Ergebnisse.

Eine andere Untersuchung, in der 106 Patienten und 109 gesunde Kontroll-Teilnehmer beobachtet wurden, konnte jedoch keinen Zusammenhang mit dem HTR2a-rs6313 und Negativ-Symptomatik herstellen (Shinkai, Ohmori, Kojima, Terao, Suzuki, & Abe, 1998). Ein Grund für die unterschiedlichen Resultate könnte sein, dass das Kollektiv aus Japan stammte und somit aus einer anderen ethnischen Gruppe. Zudem handelte es sich hier ebenfalls nicht um Ersterkrankte.

Wieder andere Studien untersuchten die Korrelationen dieser Krankheitszeichen mit Variationen des 5-HT1a-Rezeptors. Im Speziellen wurde hier der C-1019G-Polymorphismus analysiert. Kim und Yoon stellten dabei fest, dass diejenigen Teilnehmer, die ein C-Allel hatten, weniger Negativ-Symptomatik zeigten (Kim & Yoon, 2011). Mössner et al. konnten nachweisen, dass eine Behandlung mit Risperidon bei Probanden mit einem C-Allel zu besseren Ergebnissen in der PANSS-Negativ-Skala führten (Mössner, et al., 2009).

Schließlich konnte Reynolds belegen, dass eine Verbesserung der Negativ-Symptomatik durch Polymorphismen von Genen, die an der Serotonin-Neurotransmission beteiligt sind, beeinflusst wird. Im Besonderen betrifft dies Abschnitte der Rezeptoren 5-HT1a, hier vor allem die Promotor-Region, sowie 5-HT2a, aber auch Gene, die für den Serotonin-Transporter codieren (Reynolds, 2012).

Bei Patienten mit heterozygoten Genotypen der Rezeptorvarianten des HTR2a-rs6311 und –rs6313 traten auf der AIMS-Skala weniger extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen auf als bei den anderen Gruppen. Dieses Ergebnis war unabhängig von der medikamentösen Therapie.

In der Literatur gibt es dazu widersprüchliche Angaben. Es finden sich einige Studien, die die gefundenen Ergebnisse bestätigen. Segman et al. untersuchten 2001 die Varianten HTR2a-rs6311, -rs6313 und –rs6314. Sie fanden bei Patienten mit einem C-C-Genotyp des HTR2a-rs6313 oder einem G-G-Genmuster des –rs6311, erhöhte AIMS-Werte, wohingegen kein signifikanter Unterschied bei –rs6314 bestand (Segman, et al., 2001). Auch Boke et al. zeigten, dass Teilnehmer mit einer homozygoten Genvariante des –rs6311 ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Spätdyskinesien hatten (Boke, et al., 2007). Untersuchungsgegenstand von Al Hadithy et al. war ebenfalls der –rs6311-Genabschnitt. Sie wiesen nach, dass ein homozygotes Verteilungsmuster nicht mit orofaciallingualen Nebenwirkungen und Spätdyskinesien, die den Rumpf und die Extremitäten betreffen, assoziiert war (Al Hadithy, et al., 2009). Einen Zusammenhang des C-Allels des –rs6313 mit extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen konnten Gunes et al. nachweisen (Gunes, Scordo, Jaanson, & Dahl, 2007). Eine Metaanalyse, die die Ergebnisse von insgesamt 635 Patienten bewertete, fand heraus, dass Erkrankte, die das C-Allel des –rs6313 trugen, signifikant stärker ausgeprägte extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen entwickelte (Lerer, et al., 2005). Wieder andere lieferten abweichende Resultate. So konnten Basile et al. keine Assoziation zwischen Polymorphismen des HTR2a und dem Risiko für das Auftreten von Spätdyskinesien feststellen (Basile, et al., 2001). Ein Grund für dieses Ergebnis könnte sein, dass sie nur Patienten einschlossen, die auf typische Antipsychotika nicht ansprachen. Ebenso wenig fanden Güzey et al. signifikanten Unterschiede zwischen Allel-Frequenzen unter anderem des –rs6313 und –rs6314 und dem Auftreten dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Güzey, Scordo, Spina, Landsem, & Spigset, 2007). Insgesamt zeichnet sich hier aber ein sehr heterogenes Bild ab, welches keine genauen Schlüsse zulässt.

Eine Vielzahl von Studien beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob vermehrt extrapyramidale Störungen bei typischen Antipsychotika, wie zum Beispiel Haloperidol, im Gegensatz zu den Atypika, wie etwa Risperidon, auftreten, wie es auch aus den Leitlinien der DGPPN hervorgeht (Gaebel & Falkai, 2006). Gothelf et al. beobachteten, dass bei einer Therapie mit Haloperidol die Frequenz schwerer extrapyramidaler Symptome höher war als zum Beispiel bei der Einnahme von Risperidon (Gothelf, et al., 2003). Auch Simpson beschrieb eine geringe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten extrapyramidaler Störungen bei der Einnahme von atypischen Antipsychotika (Simpson, 2005).

Des Weiteren findet sich eine Reihe von Untersuchungen, die die Nebenwirkungs- und Wirkungsprofile von typischen und atypischen Antipsychotika vergleichen. Miyamoto wies eine bessere Wirkung der Zweit-Generations-Antipsychotika auf negative Symptome bei gleichzeitig weniger extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen nach (Miyamoto, 2006). Alao et al. bestätigten diese Erkenntnisse (Alao, Malhotra, & Dewan, 2002). Die Wirkweise von Risperidon wurde von Love und Nelson untersucht. Sie stellten fest, dass das Medikament eine höhere Effektivität auf negative und positive Symptome hat, die extrapyramidalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen in einer dosisabhängigen Weise verursacht werden und diese ebenfalls weniger stark auftraten als bei den typischen Antipsychotika (Love & Nelson, 2000). Als Grund für das bessere Abschneiden der atypischen Antipsychotika im Hinblick auf motorische Nebenwirkungen konnten Meltzer und Massey deren Effekte auf die Serotoninrezeptoren aufzeigen (Meltzer & Massey, 2011).

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit war zu überprüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen der therapeutischen Wirksamkeit von Risperidon oder Haloperidol und Serotonin-Rezeptor-Gen-Varianten bei erkrankten Patienten mit Schizophrenie gibt. Die vorliegenden Ergebnisse konnten keine unterschiedliche Wirkweise in Abhängigkeit vom Genotyp nachweisen. Auch die Grundlage dieser Studie, die Ersterkrankten-Studie aus dem KNS (Gaebel, Riesbeck, Wölwer, & al., 2007), konnte keine Unterschiede der Effekte zwischen den beiden Medikamenten feststellen. Was jedoch auffiel, war, dass Haloperidol im Vergleich zu Risperidon generell (unabhängig vom Genotyp) vermehrt extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen aufwies.

Es finden sich einige Studien, die eine unterschiedliche Wirksamkeit der Arzneimittel in Abhängigkeit von den genetischen Markern aufzeigen. So konnten Lane et al. nachweisen, dass Patienten mit einem C-C-Genotyp des HTR2a-rs6313 signifikant bessere Ergebnisse durch eine Therapie mit Risperidon bei allgemeinen und Negativ-Symptomatik und in der PANSS-Gesamt-Skala erreichten (Lane, Chang, Chiu, Chen, Hsieh, & Chang, 2002). In einer türkischen Untersuchung kam es zu einem besseren Ansprechen auf Risperidon bei Teilnehmern, die ein T-T-Genmuster des HTR2a-rs6313 bzw. eine A-A-Verteilung des –rs6311 hatten (Herken, Erdal, Esgi, Virit, & Aynacioglu, 2003). Eine Analyse, die in Korea durchgeführt wurde, zeigte davon abweichend ein schlechteres Abschneiden von Probanden mit einer T-T-Kombination des HTR2a-rs6313 (Kim, Choi, Kim, Song, & Joo, 2008). In einer späteren Studie, die Lane et al. durchführten, wurde festgestellt, dass Polymorphismen des HTR2a-rs6313 und des –rs6311 die therapeutische Response einer Behandlung mit Risperidon oder Olanzapin, einem weiteren atypischen Antipsychotikum, in Hinblick auf negative Symptome beeinflussen können. Sie konnten zeigen, dass die Krankheitszeichen vermindert wurden (Lane, Lee, Liu, & Chang, 2005). Benmessaoud et al. wiesen nach, dass Patienten mit einem G-Allel des HTR2a-rs6311 sowohl gut auf typische wie atypische Antipsychotika ansprachen. Sie zeigten sowohl signifikant bessere Werte bei Positiv- und Negativ-Symptomatik als auch bei extrapyramidal-motorischen Störungen

(Benmessaoud, et al., 2008). Eine Arbeit, die in Japan durchgeführt wurde, kam zu dem Schluss, dass die Varianten -rs6311, -rs6313 und -rs6314 des HTR2a keinen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit von Risperidon haben (Yamanouchi, Iwata, Suzuki, Kitajima, Ikeda, & Ozaki, 2003). Eine neuere Untersuchung zu unterschiedlichen therapeutischen Effekten bei der Behandlung mit atypischen Antipsychotika bestärkte die Vermutung, dass funktionelle Einzelnukleotid-Polymorphismen des 5-HT_{2a}-Rezeptors für interindividuelles Ansprechen verantwortlich sein können. Dabei konnten in vitro schwankende Rezeptor-Affinitäten atypischer Antipsychotika für die SNPs Ile197Val, Ala447Val und His452Tyr gezeigt werden (Davies, Conley, & Roth, 2011). Insgesamt zeichnet sich hier kein einheitliches Bild ab.

Weitere Studien beschäftigen sich mit den Wirkungen anderer atypischer Antipsychotika. Masellis et al. untersuchten die Wirksamkeit von Clozapin bei Patienten mit verschiedenen Ausprägungen des HT_{2a}- und HT_{2c}-Rezeptors (Masellis, et al., 1998). Sie schlossen insgesamt 185 Patienten ein. Einschlusskriterium war, dass die Teilnehmer zuvor ein typisches Antipsychotikum erhielten, auf das sie nicht oder nur schlecht reagierten. Vor Therapiebeginn unterlief jeder Teilnehmer eine zwei- bis vierwöchige „Auswaschphase“. Anschließend wurde Clozapin für mindestens 6 Monate eingenommen. Die Wirksamkeit wurde anhand des BPRS und des CGI ermittelt. Einzig Patienten mit einem homozygoten Genmuster des Tyr452 oder einer heterozygoten Verteilung dieser Rezeptorvariante zählten signifikant häufiger zu den Non-Respondern. Chen et al. untersuchten die Wirksamkeit von Aripiprazol in Abhängigkeit der HTR_{2a}-Varianten -rs6311 bzw. -rs6313. Insgesamt wurden 128 Patienten in die Studie eingeschlossen (Chen, Shen, & Chen, 2009). Es war eine heterogene Gruppe aus Patienten, die bisher keinerlei antipsychotische Therapie erhielten und solchen, die bereits mehrfach behandelt wurden. Sie gehörten der ethnischen Gruppe der Han-Chinesen an. Ergebnis war, dass das Vorliegen eines G-G-Genotyps des -rs6311 bzw. eines C-C-Genmusters des -rs6313 mit einer schlechteren Wirksamkeit assoziiert war. Gründe für die differenten Resultate können sein, dass eine andere ethnische Gruppe untersucht wurde, ein anderes Medikament verwendet wurde und dass die Kohorte heterogen in Bezug auf die Erkrankungsdauer und die Vorbehandlung war. Arranz et al. konnten nachweisen, dass Patienten mit einem homozygoten Tyr452-Genotyp des HTR_{2a}-rs6314 eher zu den Non-Respondern einer Therapie mit Clozapin zählten (Arranz M. J., et al., 1996). Dafür wurden 153 Patienten mit 178 gesunden Kontroll-Teilnehmern verglichen. Die Patienten, die ausgewählt wurden, hatten bereits vor Einschluss in die Studie zwei andere Antipsychotika für mindestens 6 Wochen ohne Therapieerfolg erhalten. Die Ergebnisse beruhen auf insgesamt vier Patienten mit einem homozygoten Tyr452-Genmuster. Drei von ihnen waren Non-Responder und einer zählte zu den Respondern. Diese Person hatte aber gleichzeitig auch ein Ser23-Allel des HT_{2c}-Rezeptors, das bei den anderen drei Patienten nicht vorhanden war. Die geringe Anzahl von Patienten und das zusätzlich vorhandene Allel eines anderen Serotonin-Rezeptors können unter anderem Gründe für die abweichenden Ergebnisse sein. Auch untersuchten Arranz et al. die Wirkweise von Clozapin in Bezug auf SNPs des HTR_{2a}-rs6313 (Arranz M. , et al., 1995). Voraussetzung für die Aufnahme war die gleiche wie für die voran genannte. Eingeschlossen wurden 149 Patienten, die mit 99 gesunden Kontroll-Teilnehmern verglichen wurden. Hier waren in der Gruppe, die einen homozygoten C102-Genotyp hatten, signifikant mehr Teilnehmer, die zu den Non-Respondern zählten. Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Studie jedoch nicht sicher auf die vorliegende Arbeit anzuwenden, da erstens ein anderes Antipsychotikum verwendet wurde, zweitens handelt es sich hier nicht um Ersterkrankte und zum anderen nur solche Personen ausgewählt wurden, die zuvor schon mit mindestens zwei anderen Psychopharmaka behandelt wurden und auf diese Therapie nicht ansprachen. Diese Ergebnisse wurden durch eine Metaanalyse bestätigt (Arranz M. , et al., 1998). Es gibt jedoch auch eine Reihe von

Untersuchungen, die diese Ergebnisse nicht bestätigen können (Nöthen, et al., 1995), (Masellis M. , et al., 1995), (Lin, et al., 1999), (Malhotra, Goldman, Ozaki, Breier, Buchanan, & Pickar, 1996). Gründe hierfür können sein, dass die Teilnehmer aus anderen ethnischen Gruppen stammen, dass andere Skalen für die Bewertung zu Grunde lagen oder dass es auch Teilnehmer gab, die chronisch erkrankt waren. Insgesamt zeichnet sich hier jedoch ein sehr heterogenes Bild ab.

In der Literatur finden sich ebenfalls Analysen, die die Wirkung von Risperidon auf weitere Serotoninrezeptoren prüfen. So konnten Gu et al. nachweisen, dass der g.14396A>G-Polymorphismus des 5-HT3a-Rezeptors mit einer besseren Wirkung von Risperidon auf negative und generelle psychopathologische Symptome assoziiert ist. Ein weiterer Haplotyp, C-A-G, zeigte ebenfalls ein gutes Ansprechen bei generellen Krankheitszeichen (Gu, et al., 2008). Bei Vorliegen eines -1019 C/G Polymorphismus des 5-HT1a-Rezeptors schnitten Patienten im Bereich der Negativ-Symptomatik besser ab (Wang, et al., 2008). Bei einer Risperidon-Therapie bei Teilnehmern, die ein T-T-Genmuster des T-C 267 Polymorphismus des 5-HT6-Rezeptors hatten, kamen weniger stark ausgeprägte positive und generell psychopathologische Symptome vor, wohingegen diese Genvariante auf negative Krankheitszeichen keinen Einfluss hatte (Lane, Lin, Huang, Chang, Hsu, & Chang, 2004).

Hinsichtlich der Interpretation der erhobenen Befunde dieser Arbeit ist zu berücksichtigen, dass die vorliegenden Daten einer starken Selektion unterlagen. Zum einen wurden nur diejenigen Patienten in die Langzeitstudie übernommen, die schon in der Akut-Studie gut auf die Medikamente reagierten. Möglicherweise führte diese Selektion dazu, dass keine Medikamenten-Genotyp-Interaktion mehr feststellbar war. Weiterhin sind die Fallzahlen begrenzt, was sich ebenfalls vor allem auf die Testung dieses Interaktionseffektes negativ auswirken kann. Denn die Fallzahlen in den spezifischen Medikamenten-Genotyp-Kombinationen sind eher niedrig, was die Power reduziert und mögliche (Populations-) Unterschiede nicht mehr signifikant werden lässt. Des Weiteren reagieren vor allem Ersterkrankte Patienten besser auf die Therapie mit Antipsychotika und entwickeln im Allgemeinen weniger stark ausgeprägte Nebenwirkungen. Eine Studie mit Teilnehmern, die bereits mehrfache Rezidive gehabt hätte, käme somit vielleicht zu anderen Ergebnissen.

Weiterhin sind die hohen Drop-out-Raten kritisch zu bewerten. Diese sind, wie schon in der Einleitung beschrieben, ein häufig beobachtetes Phänomen bei Patienten, die an Schizophrenie erkrankt sind. Es wurde zwar versucht diesem entgegenzuwirken, indem die Teilnehmer, die aus der Studie ausstiegen noch weiter beobachtet wurden und an Nachbeobachtungstreffen teilnahmen, jedoch erfüllten diese die Studienbedingungen nicht mehr.

Die Originalarbeit beruht auf einem randomisierten, doppel-blindem Design. Die vorliegenden Daten wurden jedoch nicht randomisiert, da die Medikamenten-Verteilung unabhängig von der Genotypisierung der Patienten stattfand.

Da anhand der vorliegenden Daten mehrere Hypothesen überprüft wurden, können, bedingt durch das multiple Testen, "Zufalls-Signifikanzen" nicht ausgeschlossen werden. Es handelt sich hier um eine explorative Arbeit und die Ergebnisse sind in anderen Studien zu replizieren.

Des Weiteren ist festzuhalten, dass sich die Ergebnisse einzelner Genabschnitte hinsichtlich signifikanter Unterschiede vor allem in der PANSS-Skala zum Ende des ersten Behandlungsjahres tendenzi-

ell ähneln. Dies betrifft vor allem die Abschnitte rs6311 und rs7999012, aber auch zum Teil rs6313. Grund hierfür sind die Überschneidungen der Gen-Expressionen der verschiedenen Genmuster, da knapp 85% der Patienten in allen drei Genabschnitten gleiche Basenpaarungen haben und somit konkordant sind. Inwieweit dies über die Genabschnitte hinweg regelhaft ist oder einen Stichprobeneffekt darstellt, kann durch die vorliegende Arbeit nicht beantwortet werden. Ebenso wenig die Frage, ob die Unterschiede durch einzelne Genabschnitte oder gerade durch die Häufung oder die Kombination dieser bedingt sind. Hierzu bedarf es weiterer Untersuchungen.

Die vorliegende Untersuchung konnte keine Unterschiede in der therapeutischen Wirksamkeit der verwendeten Medikamente bei verschiedenen HTR2a-relevanten Genotypen nachweisen. Wie oben erwähnt, finden sich in der Literatur auch nur wenige Studien, die eine mögliche Differenz fanden. Unstrittig scheint eine Überlegenheit von Risperidon gegenüber Haloperidol beim Auftreten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen zu sein.

Da es jedoch einige Daten gibt, die in Abhängigkeit genetischer Marker ein bestimmtes Medikament empfehlen können, sollten weitere Arbeiten, (vor allem im europäischen Raum) in verschiedenen ethnischen Gruppen, zur Klärung des Sachverhaltes durchgeführt werden. Insbesondere ist dabei zu beachten, dass eine möglichst große Kohorte ausgewählt wird um verlässliche Ergebnisse zu generieren.

5 Zusammenfassung

Der Begriff Schizophrenie stammt aus dem Altgriechischen und setzt sich aus den beiden Worten σχίζειν schizein „abspalten“ und φρήν phrēn „Zwerchfell, Seele“ zusammen. Zuerst wurde er von Bleuler 1908 verwendet, der mit der Wortwahl vor allem den Verlauf der Erkrankung betonte. Des Weiteren führte er die Klassifizierung, die schon von Kraepelin begonnen wurde weiter. Er unterschied Grundsymptome von akzessorischen Symptomen (Bleuler, 1908). 1980 schließlich wurde die Untergliederung der Symptome von Crow in die heute gebräuchlichen Plus- bzw. Positiv- und die Minus- bzw. Negativ-Symptome fortgesetzt (Crow, 1980).

Um eine, auch internationale, Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurde ein formalisiertes Klassifizierungssystem entwickelt, das sowohl Ein- als auch Ausschlusskriterien beinhaltete (Sass, 1990). Hieraus ergaben sich die auch heute noch gebräuchlichen Einteilungen zum einen der Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung, die seit 1952 verschiedene Fassungen des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM, aktuell seit 2000 DSM-IV TR) erarbeitet (American Psychiatric Association (APA), 2000) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die die seit 1893 bestehende internationale Liste der Todesursachen zur „International Classification of Diseases“ (ICD, aktuell seit 2011 ICD-10) ausbaute (Graubner, 2011).

Obwohl die Ätiologie der Erkrankung bis heute nicht vollständig aufgeklärt ist, geht man davon aus, dass die Entwicklung der Schizophrenie mit Störungen in verschiedenen Bereichen einhergeht. Vor diesem Hintergrund hat sich das sogenannte „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell“ durchgesetzt. Es berücksichtigt neurobiologische, psychologische und soziale Faktoren (Engel, 1981).

Bei der Suche nach Schizophrenie-bezogenen genetischen Varianten wurde eine große Anzahl von Genen entdeckt (Riley & Kendler, 2006). Neben anderen wurden Marker, die eine Wirkung auf das

serotonerge System haben, extensiv erforscht, seitdem die pharmakologische Beeinflussung am 5-HT-Rezeptor durch atypische Antipsychotika mehr Anwendung findet.

In der medikamentösen Therapie werden vornehmlich atypische Antipsychotika verwendet, da sie ein gutes Ansprechen sowohl auf Positiv- wie auch Negativ-Symptome haben, bei gleichzeitig geringerem Risiko für die Entwicklung von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen (Salimi, Jarskog, & Lieberman, 2009).

Um die immer noch schlechte Prognose der Erkrankung zu verbessern, sind neue Therapiestrategien notwendig. Eine Überlegung dabei ist, die Therapie anhand von genetischen Grundlagen, wie zum Beispiel Serotonin-Rezeptor-Gen-Varianten weiter zu individualisieren.

Das Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob es Serotoninrezeptorgenvarianten gibt, die einen Einfluss auf das Outcome in der ein-jährigen Erhaltungstherapie haben. Insbesondere ist untersucht worden, ob es Unterschiede in der Effektivität oder den Nebenwirkungen in der Behandlung mit typischen (Haloperidol) oder atypischen (Risperidon) Antipsychotika in Abhängigkeit von der Genvariante bei erstmalig an Schizophrenie erkrankten Patienten gibt. Die hier vorliegende Arbeit untersuchte dabei verschiedene Genabschnitte, die den HT2a-Rezeptor beeinflussen.

Grundlage waren Daten aus der sogenannten „Ersterkrankten-Studie“ im KNS (Gaebel, Riesbeck, Wölwer, & al., 2007). In der Originalarbeit wurde versucht zu klären, ob für Ersterkrankte Patienten eine Therapie-Empfehlung in Hinblick auf die Wahl des Antipsychotikums – atypisch vs. typisch – gegeben werden kann. Zusammenfassend gilt zu sagen, dass eine spezifische Präferenz letztlich nicht ausgesprochen werden kann, da beide Medikamente gleich gut wirken. Der einzige Unterschied ist, dass Haloperidol, als Vertreter der typischen Antipsychotika, stärkere (extrapyramidale) Nebenwirkungen verursachen kann als Risperidon.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten signifikante Unterschiede zwischen den HT2a-Rezeptor-Genotypen nach einem Jahr Erhaltungstherapie in der Negativ-Symptomatik und bei dem Auftreten von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen. Unterschiede zwischen den Medikamenten in Kombination mit den Genmustern ließen sich dagegen nicht finden.

In der untersuchten Stichprobe zeigten Patienten mit heterozygoten Genotypen der Rezeptorabschnitte HTR2a-rs6311, -rs6313 und -rs7997012 signifikante schlechtere Ergebnisse im Bereich der Negativ-Symptome am Ende der Studie. Eine Differenzierung der SANS zeigte bei Teilnehmern mit eben einem solch heterozygoten Genmuster des HTR2a-rs6311 stärkere Anzeichen von Apathie und bei denjenigen mit dieser Verteilung des -rs7997012 bei der Anhedonie.

Ein ähnlicher Trend konnte in anderen Studien nachgewiesen werden. Ellingrod et al. zum Beispiel konnten eine signifikante Reduktion von Negativ-Symptomen bei Patienten mit einem A-A-Genotyp des HT2a-rs6311, die mit Olanzapin behandelt wurden, nachweisen (Ellingrod, et al., 2003).

Bei Patienten mit heterozygoten Genotypen der Rezeptorvarianten des HTR2a-rs6311 und -rs6313 traten in der vorliegenden Arbeit weniger extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen auf als bei den anderen Gruppen. Dieses Ergebnis war unabhängig von der medikamentösen Therapie.

In der Literatur gibt es dazu widersprüchliche Angaben. Einige Studien bestätigen die gefundenen Ergebnisse. Segman et al. fanden bei Patienten mit einem C-C-Genotyp des HTR2a-rs6313 oder einem G-G-Genmuster des -rs6311, erhöhte AIMS-Werte, wohingegen kein signifikanter Unterschied

bei –rs6314 bestand (Segman, et al., 2001). Auch Boke et al. zeigten, dass Teilnehmer mit einer homozygoten Genvariante des –rs6311 ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Spätdyskinesien hatten (Boke, et al., 2007). Einen Zusammenhang des C-Allels des –rs6313 mit extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen konnten Gunes et al. nachweisen (Gunes, Scordo, Jaanson, & Dahl, 2007). Wieder andere lieferten abweichende Resultate. So konnten Basile et al. keine Assoziation zwischen Polymorphismen des HTR2a und dem Risiko für das Auftreten von Spätdyskinesien feststellen (Basile, et al., 2001).

Eine weitere Fragstellung dieser Arbeit war zu überprüfen, ob es einen Unterschied in der therapeutischen Wirksamkeit von Risperidon oder Haloperidol je nach Serotonin-Rezeptor-Gen-Varianten bei Ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie gibt. Die vorliegenden Ergebnisse konnten keine unterschiedliche Wirkung in Abhängigkeit vom Genotyp nachweisen. Auch die Grundlage dieser Studie, die Ersterkrankten-Studie aus dem KNS (Gaebel, Riesbeck, Wölwer, & al., 2007), konnte keine Differenz der Effekte zwischen den beiden Medikamenten feststellen. Was jedoch auffiel, war, dass Haloperidol im Vergleich zu Risperidon generell (unabhängig vom Genotyp) vermehrt extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen aufwies.

Es finden sich einige Studien, die eine unterschiedliche Wirksamkeit der Arzneimittel in Abhängigkeit von den genetischen Markern aufzeigen, insgesamt zeichnet sich hier jedoch kein einheitliches Bild ab.

Die vorliegende Untersuchung konnte keine Unterschiede in der therapeutischen Wirkung der verwendeten Medikamente bei verschiedenen HT2a-relevanten Genotypen nachweisen. Unstrittig scheint auch in der Literatur eine Überlegenheit von Risperidon gegenüber Haloperidol im Auftreten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen zu sein.

Da es jedoch einige Daten gibt, die in Abhängigkeit der genetischen Marker ein bestimmtes Medikament empfehlen können, sollten weitere Arbeiten, in verschiedenen ethnischen Gruppen, zur Klärung des Sachverhaltes durchgeführt werden.

6 Literaturverzeichnis

- Abdolmaleky, H. M., Faraone, S. V., Glatt, S. J., & Tsuang, M. T. (2004). Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophrenia research*, 67(1), 53-62.
- Addington, D., & Addington, J. *The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*. Abgerufen am 27. Juli 2011 von About the Scale: <http://www.ucalgary.ca/cdss/>
- Addington, D., Addington, J., & Schissel, B. (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 3, 247-251.
- Al Hadithy, A. F., Ivanova, S. A., Pechlivanoglou, P., Semke, A., Fedorenko, O., Kornetova, E., et al. (2009). Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 33(3), 475-481.
- Alao, A. O., Malhotra, K., & Dewan, M. J. (2002). Comparing the side effect profile of the atypical antipsychotics. *West African journal of medicine*, 21(4), 313-315.
- American Psychiatric Association (APA). (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV-TR*. Washington, DC: APA, American Psychiatric Association.
- Andreasen, N. C. (1982). Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Archives of general psychiatry*, 39, 784-788.
- Applied Biosystems. (2010). *Applied Biosystems StepOne™ Real-Time PCR System - Reagenzienhandbuch*. Foster City, Californien, USA: Applied Biosystems.
- Applied Biosystems. (2010). *TaqMan® Universal PCR Master Mix - Protocol*. Foster City: Applied Biosystems.
- Arranz, M. J., Collier, D. A., Munro, J., Sham, P., Kirov, G., Sodhi, M., et al. (1996). Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT2A receptor and clinical response to clozapine. *Neuroscience letters*, 217(2-3), 177-178.
- Arranz, M., Collier, D., Sodhi, M., Ball, D., Roberts, G., Price, J., et al. (1995). Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet*, 346(8970), 281-282.
- Arranz, M. J., Lin, M. W., Powell, J., Kerwin, R., & Collier, D. (1996). 5HT 2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *Lancet*, 347(9018), 1831-1832.
- Arranz, M. J., Munro, J., Birkett, J., Bolonna, A., Mancama, D., Sodhi, M., et al. (2000). Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet*, 355(9215), 1615-1616.
- Arranz, M. J., Munro, J., Owen, M. J., Spurlock, G., Sham, P. C., Zhao, J., et al. (1998). Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT2A receptor gene and response to clozapine. *Molecular psychiatry*, 3(1), 61-66.
- Arranz, M. J., Munro, J., Sham, P., Kirov, G., Murray, R. M., Collier, D. A., et al. (1998). Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophrenia research*, 32(2), 93-99.

- Basics GmbH. (2010). Risperidon Basics Schmelztabletten. *Fachinformation*. Leverkusen, NRW, Deutschland: Basics GmbH.
- Basile, V. S., Masellis, M., Meltzer, H. Y., Lieberman, J. A., Potkin, S. G., Macciardi, F. M., et al. (2001). Lack of association between serotonin-2A receptor gene (HTR2A) polymorphisms and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Molecular psychiatry*, *6*(2), 230-234.
- Bäumli, J., & Pitschel-Walz, G. (2003). *Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen. Konsensuspapier der Arbeitsgruppe "Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen"*. Stuttgart: Schattauer.
- Bebbington, P., Wilkins, S., Jones, P., Foersters, A., Murray, R., Toone, B., et al. (1993). Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *The british journal of psychiatry : the journal of mental science*, *162*, 72-79.
- Benmessaoud, D., Hamdani, N., Boni, C., Ramoz, N., Hamon, M., Kacha, F., et al. (2008). Excess of transmission of the G allele of the -1438A/G polymorphism of the 5-HT2A receptor gene in patients with schizophrenia responsive to antipsychotics. *BMC psychiatry*, *8*, 40.
- Birkett, J. T., Arranz, M. J., Munro, J., Osbourn, S., Kerwin, R. W., & Collier, D. A. (2000). Association analysis of the 5-HT5A gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *Neuroreport*, *11*(9), 2017-2020.
- Blanc, O., Brousse, G., Meary, A., Leboyer, M., & Llorca, P. M. (2010). Pharmacogenetic of response efficacy to antipsychotics in schizophrenia: pharmacodynamic aspects. Review and implications for clinical research. *Fundamental & clinical pharmacology*, *24*(2), 139-160.
- Bleich, A., Brown, S. L., Kahn, R., & van Praag, H. M. (1988). The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *14*(2), 297-315.
- Bleuler, E. (1908). Die Prognose der Dementia praecox (Schizophreniegruppe). *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychischgerichtliche Medizin*, *65*, 436-464.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Wien, Österreich: Deuticke.
- Boke, O., Gunes, S., Kara, N., Aker, S., Sahin, A. R., Basar, Y., et al. (2007). Association of serotonin 2A receptor and lack of association of CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in a Turkish population. *DNA and cell biology*, *26*(8), 527-531.
- Bozina, N., Medved, V., Kuzman, M. R., Sain, I., & Sertic, J. (2007). Association study of olanzapine-induced weight gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *21*(7), 728-734.
- Bradley, P. B., Engel, G., Feniuk, W., Fozard, J. R., Humphrey, P. P., Middlemiss, D. N., et al. (1986). Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology*, *25*(6), 563-576.
- Braff, D. L., Freedman, R., Schork, N. J., & Gottesman, I. I. (2007). Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia bulletin*, *33*(1), 21-32.

- Brown, S., Barraclough, B., & Inskip, H. (2000). Causes of the excess mortality of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 177(3), 212-217.
- Bunzel, R., Blümcke, I., Cichon, S., Normann, S., Schramm, J., Propping, P., et al. (1998). Polymorphic imprinting of the serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor gene in human adult brain. *Brain research. Molecular brain research.*, 59(1), 90-92.
- Casey, D. E. (1999). Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs. *Schizophrenia research*, 35 Suppl, S61-S66.
- Chen, S. F., Shen, Y. C., & Chen, C. H. (2009). HTR2A A-1438G/T102C polymorphisms predict negative symptoms performance upon aripiprazole treatment in schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, 205(2), 285-292.
- Ciampi, L. (1980). Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophrenia bulletin*, 6(4), 606-618.
- Crow, T. (1980). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 137, 383-386.
- Csernansky, J. G., Mahmoud, R., & Brenner, R. (2002). A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 346, 16-22.
- Davies, M. A., Conley, Y., & Roth, B. L. (2011). Functional SNPs in genes encoding the 5-HT_{2A} receptor modify the affinity and potency of several atypical antipsychotic drugs. *Biological research for nursing*, 13(1), 55-60.
- Dávila, R., Zumárraga, M., Basterreche, N., Arrúe, A., & Anguiano, J. B. (2007). Plasma homovanillic acid levels in schizophrenic patients: correlation with negative symptoms. *Psychiatry research*, 151(1-2), 163-168.
- Davis, J. M., & Andriukaitis, S. (1986). The natural course of schizophrenia and effective maintenance drug treatment. *Journal of clinical psychopharmacology*, 6(1), 2S-10S.
- Davis, K., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *The American journal of psychiatry*, 148(11), 1474-1486.
- Deister, A., & Möller, H. J. (1998). *Schizophrenie und verwandte Psychosen*. Stuttgart: WVG, Wiss. Verl.-Ges.
- Dolzan, V., Serretti, A., Mandelli, L., Koprivsek, J., Kastelic, M., & Plesnicar, B. K. (2008). Acute antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia: association with serotonin transporter promoter genotypes. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 32(6), 1562-1566.
- Ellingrod, V. L., Lund, B. C., Miller, D., Fleming, F., Perry, P., Holman, T. L., et al. (2003). 5-HT_{2A} receptor promoter polymorphism, -1438G/A and negative symptom response to olanzapine in schizophrenia. *Psychopharmacology bulletin*, 37(2), 109-112.

- Ellingrod, V. L., Perry, P. J., Lund, B. C., Bever-Stille, K., Fleming, F., Holman, T. L., et al. (2002). 5HT_{2A} and 5HT_{2C} receptor polymorphisms and predicting clinical response to olanzapine in schizophrenia. *Journal of psychopharmacology*, 22(6), 622-624.
- Engel, G. L. (1981). The clinical application of the biopsychosocial model. *The Journal of medicine and philosophy*, 6(2), 101-123.
- Erdmann, J., Shimron-Abarbanell, D., Rietschel, M., Albus, M., Maier, W., Körner, J., et al. (1996). Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Human genetics*, 97(5), 614-619.
- Fahrmeir, L., Künstler, R., Pigeot, I., & Tutz, G. (2007). *Statistik: Der Weg zur Datenanalyse* (6. überarbeitete Auflage Ausg.). Berlin Heidelberg New York: Springer.
- Fleischhacker, W., Bergmann, K., & Perovich, R. (1989). The Hillside Akathisia Scale (HAS): a new rating instrument for neuroleptic-induced akathisia. *Psychopharmakology Bulletin*, 25, 222-226.
- Förster, T. (1948). Zwischenmolekulare Energiewanderung und Fluoreszenz. *Annalen der Physik*, 437(1), 55-75.
- Fowler, R. C., McCabe, M. S., Cadoret, R. J., & Winokur, G. (1972). The validity of good prognosis schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 26(2), 182-185.
- Frances, A., Pincus, H. A., & First, M. B. (1994). The Global Assessment of Functioning Scale (GAF). In *Diagnosics and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition* (32). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Frazer, A., & Hensler, J. G. (1999). Serotonin. In G. J. Siegel, B. W. Agranoff, R. W. Albers, S. K. Fisher, & M. Uhler, *Basic Neurochemistry* (263-292). Philadelphia PA: Lippincott-Raven.
- Gaebel, W., & Falkai, P. (2006). *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. (P. u. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Hrsg.) Steinkopff.
- Gaebel, W., Jänner, M., Frommann, N., Pietzcker, A., Köpcke, W., Linden, M., et al. (2002). First vs multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophrenia research*, 53(1-2), 145-159.
- Gaebel, W., Riesbeck, M., Wölwer, W., et al. (2007). Maintenance Treatment With Risperidone or Low-Dose Haloperidol in First-Episode Schizophrenia: 1-Year Results of a Randomized Controlled Trial Within the German Research Network on Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 1763-1774.
- Goldman, R. S., Axelrod, B. N., Tandon, R., Ribeiro, S. C., Craig, K., & Berent, S. (1993). Neuropsychological prediction of treatment efficacy and one-year outcome in schizophrenia. *Psychopathology*, 26(3-4), 122-126.
- Golimbet, V. E., Alfimova, M. V., Manandyan, K. K., Mitushina, N. G., Abramova, L. I., Kaleda, V. G., et al. (2002). 5HT_{2A} gene polymorphism and personality traits in patients with major

- psychoses. *European psychiatry: the journal of the Association of the European Psychiatrists*, 17(1), 24-28.
- Gothelf, D., Apter, A., Reidman, J., Brand-Gothelf, A., Bloch, Y., Gal, G., et al. (2003). Olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of adolescent patients with schizophrenia. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 110(5), 545-560.
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American journal of psychiatry*, 160(4), 636-645.
- Gottesman, I. I., & Shields, J. (1982). *Schizophrenia, the epigenetic puzzle*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Graubner, B. (2011). *ICD-10-GM Version 2011 Systematisches Verzeichnis*. Deutscher Ärzteverlag.
- Gu, B., Wang, L., Zhang, A. P., Ma, G., Zhao, X. Z., Li, H. F., et al. (2008). Association between a polymorphism of the HTR3A gene and therapeutic response to risperidone treatment in drug-naive Chinese schizophrenia patients. *Pharmacogenetics and genomics*, 18(8), 721-727.
- Gunes, A., Scordo, M. G., Jaanson, P., & Dahl, M. L. (2007). Serotonin and dopamine receptor gene polymorphisms and the risk of extrapyramidal side effects in perphenazine-treated schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, 190(4), 479-484.
- Gur, R. E., Calkins, M. E., Gur, R. C., Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Seidman, L. J., et al. (2007). The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia bulletin*, 33(1), 49-68.
- Gutiérrez, B., Arranz, M. J., Huezco-Díaz, P., Dempster, D., Matthiasson, P., Travis, M., et al. (2002). Novel mutations in 5-HT3A and 5-HT3B receptor genes not associated with clozapine response. *Schizophrenia research*, 58(1), 93-97.
- Guy, W. (1976). Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). In *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised* (534-537). Washington, DC: US Dept Health.
- Guy, W. (1976). Clinical Global Impressions (CGI)-Scale. In *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology* (218-222). Washington, DC: US Dept Health, Education, and Welfare.
- Güzey, C., Scordo, M. G., Spina, E., Landsem, V. M., & Spigset, O. (2007). Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *European journal of clinical pharmacology*, 63(3), 233-241.
- Hamdani, N., Bonnière, M., Adès, J., Hamon, M., Boni, C., & Gorwood, P. (2005). Negative symptoms of schizophrenia could explain discrepant data on the association between the 5-HT2A receptor gene and response to antipsychotics. *Neuroscience letters*, 377(1), 69-74.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal for Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.
- Harrison, P. J., & Lewis, D. A. (2003). Neuropathology of schizophrenia. In S. R. Hirsch, & D. R. Weinberger, *Schizophrenia* (310-320). Oxford, England: Blackwell Science.

- Hazelwood, L. A., & Sanders-Bush, E. (2004). His452Tyr polymorphism in the human 5-HT_{2A} receptor destabilizes the signaling conformation. *Molecular pharmacology*, *66*(5), 1293-1300.
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stöber, G., Riederer, P., Bengel, D., et al. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of neurochemistry*, *66*(6), 2621-2624.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, *12*(3), 426-445.
- Herken, H., Erdal, M. E., Esgi, K., Virit, O., & Aynacıoğlu, A. Ş. (2003). The Relationship Between the Response to Risperidone Treatment and 5-HT_{2A} Receptor Gene (T102C and 1438G/A) Polymorphism in Schizophrenia. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, *13*, 161-166.
- Hogan, T. P., Awad, A. G., & Eastwood, R. A. (1983). Self-report predictive of drug compliance in schizophrenia: reliability and discriminative ability. *Psychological Medicine*, *13*, 177-183.
- Hogarty, G. E., Goldberg, S. C., Schooler, N. R., & Ulrich, R. F. (1974). Drug and psychotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. II. Two-year relapse rates. *Archives of general psychiatry*, *31*(5), 603-608.
- Hogarty, G. E., McEvoy, M. P., Munez, M., DiBarry, A. L., Bartone, P., Cather, R., et al. (1988). Dose of fluphenazine, familial expressed emotion, and outcome in schizophrenia. Results of a two-year controlled study. *Archives of general psychiatry*, *45*(9), 797-805.
- Holland, P. M., Abramson, R. D., Watson, R., & Gelfand, D. H. (1991). Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'----3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *88*(16), 7276-7280.
- Horn, A. S., & Snyder, S. H. (1971). Chlorpromazine and dopamine: conformational similarities that correlate with the antischizophrenic activity of phenothiazine drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *68*(10), 2325-2328.
- Hranilovic, D., Stefulj, J., Schwab, S., Borrmann-Hassenbach, M., Albus, M., Jernej, B., et al. (2004). Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression. *Biological psychiatry*, *55*(11), 1090-1094.
- <http://www.arzneistoffe.net>. *Arzneistoffe von A-Z - Alles zu Wirkstoffen*. Abgerufen am 22. Mai 2011 von Haloperidol: <http://www.arzneistoffe.net/Haloperidol.html>
- <http://www.arzneistoffe.net>. *Arzneistoffe von A-Z - Alles zu Wirkstoffen*. Abgerufen am 22. Mai 2011 von Risperidon: <http://www.arzneistoffe.net/Risperidon.html>
- <http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de>. (21. November 2009). *Kompetenznetz Schizophrenie (KNS) - Vernetzte Forschung für den Menschen*. Abgerufen am 30. März 2011 von KNS Organisation- Kooperationen, Sponsoren und Förderer: <http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de/rdkns/index.htm>
- <http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de>. (21. November 2009). *Kompetenznetz Schizophrenie (KNS) - Vernetzte Forschung für den Menschen*. Abgerufen am 29. März 2011 von KNS

Organisation - Struktur des KNS: <http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de/rdkns/index.htm>

<http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de>. (21. November 2009). *Kompetenznetz Schizophrenie (KNS) - Vernetzte Forschung für den Menschen*. Abgerufen am 29. März 2011 von KNS Organisation - Startseite: <http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de/rdkns/index.htm>

Innis, M. A., Myambo, K. B., Gelfand, D. H., & Brow, M. A. (1988). DNA sequencing with *Thermus aquaticus* DNA polymerase and direct sequencing of polymerase chain reaction-amplified DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *85*(24), 9436-9440.

Ioannidis, J. P. (2006). Commentary: grading the credibility of molecular evidence for complex diseases. *International journal of epidemiology*, *35*(3), 572-578.

Jakovljević, M. (2009). New generation vs. first generation antipsychotics debate: pragmatic clinical trials and practice-based evidence. *Psychiatria Danubina*, *21*(4), 446-452.

Janssen, J., & Laatz, W. (2007). *Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows* (6. Auflage Ausg.). Berlin Heidelberg New York: Springer.

JANSSEN-CILAG GmbH. (1999). Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml. *Fachinformation*. Neuss, NRW, Deutschland: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

JANSSEN-CILAG GmbH. (2007). RISPERIDAL CONSTA. *Fachinformation*. Neuss, NRW, Deutschland: Rote Liste Service GmbH.

Jönsson, E., Nöthen, M. M., Bunzel, R., Propping, P., & Sedvall, G. (1996). 5HT_{2a} receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *Lancet*, *347*(9018), 1831.

Joober, R., Benkelfat, C., Brisebois, K., Toulouse, A., Turecki, G., Lal, S., et al. (1999). T102C polymorphism in the 5HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, *24*(2), 141-146.

Kahlbaum, K. L. (1874). *Die Katatonie oder das Spannungsirresein*. Berlin: A. Hirschwald.

Kay, S. R., Opler, L. A., & Fiszbein, A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*, 261-276.

Kemp, R., & David, A. (1996). Psychological predictors of insight and compliance in psychotic patients. *The British Journal of Psychiatry*, *169*, 444-450.

Kendler, K. S., & Tsuang, M. T. (1988). Outcome and familial psychopathology in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *45*(4), 338-346.

Kim, B., Choi, E. Y., Kim, C. Y., Song, K., & Joo, Y. H. (2008). Could HTR_{2A} T102C and DRD₃ Ser9Gly predict clinical improvement in patients with acutely exacerbated schizophrenia? Results from treatment responses to risperidone in a naturalistic setting. *Human psychopharmacology*, *23*(1), 61-67.

- Kim, Y.-K., & Yoon, H.-K. (2011). Effect of Serotonin-Related Gene Polymorphisms on Pathogenesis and Treatment Response in Korean Schizophrenic Patients. *Behavior Genetics*, *41*(5), 709-715.
- Kissling, W., Höffler, J., Seemann, U., Müller, P., Rütger, E., Trenckmann, U., et al. (1999). Direct and indirect costs of schizophrenia. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, *67*(1), 29-36.
- Kraepelin, E. (1899). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte* (Bd. II). Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth.
- Kruskal, W. H., & Wallis, W. A. (1952). Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. (A. S. Association, Hrsg.) *Journal of the American Statistical Association*, *47*(260), 583-621.
- Kyziridis, T. C. (2005). Notes on the History of Schizophrenia. *German Journal of Psychiatry*, *8*, 42-48.
- Lacro, J. P., B., D. L., Dolder, C. R., Leckband, S. G., & Jeste, D. V. (2002). Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *The Journal of clinical psychiatry*, *63*(10), 892-909.
- Lakowicz, J. R. (1983). *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. New York, USA: Plenum Press.
- Lane, H. Y., Chang, Y. C., Chiu, C. C., Chen, M. L., Hsieh, M. H., & Chang, W. H. (2002). Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *The American journal of psychiatry*, *159*(9), 1593-1595.
- Lane, H. Y., Lee, C. C., Chang, Y. C., Lu, C. T., Huang, C. H., & Chang, W. H. (2004). Effects of dopamine D2 receptor Ser311Cys polymorphism and clinical factors on risperidone efficacy for positive and negative symptoms and social function. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, *7*(4), 461-470.
- Lane, H. Y., Lee, C. C., Liu, Y. C., & Chang, W. H. (2005). Pharmacogenetic studies of response to risperidone and other newer atypical antipsychotics. *Pharmacogenomics*, *6*(2), 139-149.
- Lane, H. Y., Lin, C. C., Huang, C. H., Chang, Y. C., Hsu, S. K., & Chang, W. H. (2004). Risperidone response and 5-HT6 receptor gene variance: genetic association analysis with adjustment for nongenetic confounders. *Schizophrenia research*, *67*(1), 63-70.
- Lappalainen, J., Zhang, L., Dean, M., Oz, M., Ozaki, N., Yu, D. H., et al. (1995). Identification, expression, and pharmacology of a Cys23-Ser23 substitution in the human 5-HT2c receptor gene (HTR2C). *Genomics*, *27*(2), 274-279.
- Leboyer, M., Bellivier, F., Nosten-Bertrand, M., Jouvent, R., Pauls, D., & Mallet, J. (1998). Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends in Neuroscience*, *21*(3), 102-105.
- Lehman, A. F. (1983). The well-being of chronic mental patients. *Archives of general psychiatry*, *40*(4), 369-373.
- Lerer, B., Segman, R. H., Tan, E. C., Basile, V. S., Cavallaro, R., Aschauer, H. N., et al. (2005). Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor

- gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 8(3), 411-425.
- Lesch, K. P., Balling, U., Gross, J., Strauss, K., Wolozin, B. L., Murphy, D. L., et al. (1994). Organization of the human serotonin transporter gene. *Journal of neural transmission. General section*, 95(2), 157-162.
- Leucht, S., Barnes, T. R., Kissling, W., Engel, R. R., Correll, C., & Kane, J. M. (2003). Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *The American journal of psychiatry*, 160(7), 1209-1222.
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., et al. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373(3), 31-41.
- Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D., & Kissling, W. (1999). Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia research*, 35(1), 51-68.
- Levene, H. (1960). Robust tests for equality of variances. In I. Olkin, H. Hotelling, et al., *Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling*. (278-292). Stanford, California, USA: Stanford University Press.
- Lewis, C. M., Levinson, D. F., Wise, L. H., DeLisi, L. E., Straub, R., Hovatta, I., et al. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *American journal of human genetics*, 73(1), 34-48.
- Li, C., Xia, J., & Wang, J. (2009). Risperidone dose for schizophrenia. 4(CD007474). Cochrane database for systemic reviews (Online).
- Li, D., Collier, D. A., & He, L. (2006). Meta-analysis shows strong positive association of the neuregulin 1 (NRG1) gene with schizophrenia. *Human molecular genetics*, 15(12), 1995-2002.
- Lieberman, J. A. (1996). Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. *The Journal of clinical psychiatry*, 57(11), 68-71.
- Lieberman, J. A., Jody, D., Geisler, S., Alvir, J., Loebel, A., Szymanski, S., et al. (1993). Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 50(5), 369-376.
- Lieberman, J. A., Kane, J. M., & Alvir, J. (1987). Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 91(4), 415-433.
- Lin, C. H., Tsai, S. J., Yu, Y. W., Song, H. L., Tu, P. C., Sim, C. B., et al. (1999). No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population. *Neuroreport*, 10(1), 57-60.

- Lohmueller, K. E., Pearce, C. L., Pike, M., Lander, E. S., & Hirschhorn, J. N. (2003). Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nature genetics*, *33*(2), 177-182.
- Longo, M. C., Berninger, M. S., & Hartley, J. L. (1990). Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*, *93*(1), 125-128.
- Love, R. C., & Nelson, M. W. (2000). Pharmacology and clinical experience with risperidone. *Expert opinion on pharmacotherapy*, *1*(7), 1441-1453.
- Malhotra, A. K., Goldman, D., Ozaki, N., Breier, A., Buchanan, R., & Pickar, D. (1996). Lack of association between polymorphisms in the 5-HT_{2A} receptor gene and the antipsychotic response to clozapine. *The American journal of psychiatry*, *153*(8), 1092-1094.
- Marder, S. R., Davis, J. M., & Chouinard, G. (1997). The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *The journal of clinical psychiatry*, *58*(12), 538-546.
- Masellis, M., Basile, V. S., Meltzer, H. Y., Lieberman, J. A., Sevy, S., Goldman, D. A., et al. (2001). Lack of association between the T→C 267 serotonin 5-HT₆ receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *47*(1), 49-58.
- Masellis, M., Basile, V., Meltzer, H. Y., Lieberman, J. A., Sevy, S., Macciardi, F. M., et al. (1998). Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Psychopharmacology*, *19*(2), 123-132.
- Masellis, M., Paterson, A. D., Badri, F., Lieberman, J. A., Meltzer, H. Y., Cavazzoni, P., et al. (1995). Genetic variation of 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine. *Lancet*, *346*(8982), 1108.
- Massey Jr., F. J. (1951). The Kolmogorov-Smirnov Test for Goodness of Fit. *Journal of the American Statistical Association*, *46*(253), 68-78.
- Mata-Pastor, I., Arranz-Calderón, M. J., Bepere-Urmeneta, M., Pérez-Nievas, F., Sham, P., & Kerwin, R. (2002). Influence of serotonergic transmission on response to olanzapine. *Actas españolas de psiquiatría*, *30*(5), 265-271.
- McKenzie, K., van Oz, J., Fahy, T., Jones, P., Harvey, I., Toone, B., et al. (1995). Psychosis with good prognosis in Afro-Caribbean people now living in the United Kingdom. *British Medical Journal*, *311*(7016), 1325-1328.
- Meltzer, H. Y., & Massey, B. W. (2011). The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Current opinion in pharmacology*, *11*(1), S. 59-67.
- Millar, J. K., Wilson-Annan, J. C., Anderson, S., Christie, S., Taylor, M. S., Semple, C. A., et al. (2000). Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Human molecular genetics*, *9*(9), 1415-1423.

- Miyamoto, S. (2006). Critical review of mechanisms of action of second-generation antipsychotic drugs. *Japanese journal of psychopharmacology*, 26(5-6), 199-208.
- Möller, H. J., Riedel, M., Jäger, M., Wickelmaier, F., Maier, W., Kühn, K. U., et al. (2008). Short-term treatment with risperidone or haloperidol in first-episode schizophrenia: 8-week results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *The international journal of neuropsychopharmacology/ official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 11(7), 985-997.
- Morel, B. A. (1890). *Traite des maladies mentales*. Paris: Masson.
- Mössner, R., Schuhmacher, A., Kühn, K. U., Cvetanovska, G., Rujescu, D., Zill, P., et al. (2009). Functional serotonin 1A receptor variant influences treatment response to atypical antipsychotics in schizophrenia. *Pharmacogenetics and genomics*, 19(1), 91-94.
- Müller, M. J., Marx-Dannigkeit, P., Schlösser, R., Wetzell, H., Addington, D., & Benkert, O. (1999). The Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia: development and interrater reliability of a German version (CDSS-G). *Journal of Psychiatric Research*, 33, 433-443.
- Mutsatsa, S. H., Joyce, E. M., Hutton, S. B., et al. (2003). Clinical correlates of early medication adherence: West London first episode schizophrenia study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 439-446.
- Mutsuddi, M., Morris, D. W., Waggoner, S. G., Daly, M. J., Scolnick, E. M., & Sklar, P. (2006). Analysis of high-resolution HapMap of DTNBP1 (Dysbindin) suggests no consistency between reported common variant associations and schizophrenia. *American journal of human genetics*, 79(5), 903-909.
- Naber, D. (1995). A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of live, compliance and other clinical variables. *International Clinical Psychopharmacology*, 10(3), 133-138.
- Naber, D., & Lambert, M. (2009). The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS drugs*, 23(8), 649-659.
- Nimgaonkar, V. L., Zhang, X. R., Brar, J. S., DeLeo, M., & Ganguli, R. (1996). 5-HT₂ receptor gene locus: association with schizophrenia or treatment response not detected. *Psychiatric genetics*, 6(1), 23-27.
- Nöthen, M. M., Rietschel, M., Erdmann, J., Oberländer, H., Möller, H. J., Naber, D., et al. (1995). Genetic variation of the 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine. *Lancet*, 346(8979), 908-909.
- Nuechterlein, K. H., & Dawson, M. E. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia bulletin*, 10(2), 300-312.
- Oliver, J. (1991). The social care directive: development of a quality of life profile for use in community services for the mentally ill. *Social Work and Social Sciences Review*, 3, 5-45.

- Parsons, M. J., D'Souza, U. M., Arranz, M. J., Kerwin, R. W., & Makoff, A. J. (2004). The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biological psychiatry*, *56*(6), 406-410.
- Pazos, A., Probst, A., & Palacios, J. M. (1987). Serotonin receptors in the human brain--IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience*, *21*(1), 123-139.
- Pekkala, E., & Merinder, L. (2002). Psychoeducation for schizophrenia. (2). Porvoo, Finland.
- Pharoah, F., Mari, J., Rathbone, J., & Wong, W. (2010). Family intervention for schizophrenia. High Wycombe, Buckinghamshire, United Kingdom: Cochrane database of systemic reviews.
- Pilling, S., Bebbington, P., Kuipers, E., Garety, P., Geddes, J., Martindale, B., et al. (2002). Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychological medicine*, *32*(5), 783-791.
- Pilling, S., Bebbington, P., Kuipers, E., Garety, P., Geddes, J., Orbach, G., et al. (2002). Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychological medicine*, *32*(5), 763-782.
- Plomin, R., DeFries, J. C., Craig, I. W., & McGuffin, P. (2003). *Behavioral genetics in the postgenomic era* (3. Edition Ausg.). Washington, DC: APA Books.
- QIAGEN. (2003-2011). *QIAGEN*. Abgerufen am 12. August 2011 von Blood & Cell Culture DNA Maxi Kit:
<http://www.qiagen.com/products/genomicdnastabilizationpurification/qiagengenomictipsystem/bloodandcellculturednamaxikit.aspx#Tabs=t1>
- QIAGEN. (2003-2012). *QIAGEN Genomic-tip 500/G*. (QIAGEN) Abgerufen am 14. Januar 2012 von QIAGEN - Sample & Assay Technologies:
<http://www.qiagen.com/products/genomicdnastabilizationpurification/qiagengenomictipsystem/qiagengenomic-tip500g.aspx#Tabs=t1>
- Rasch, B., Friese, M., Hofmann, W. J., & Naumann, E. (2006). *Quantitative Methoden 2* (2. Auflage Ausg.). Berlin Heidelberg: Springer.
- Rasch, B., Friese, M., Hofmann, W., & Naumann, E. (2004). *Quantitative Methoden* (1. Auflage Ausg., Bd. 2). Berlin Heidelberg: Springer.
- ratiopharm Arzneimittel. (2009). Risperidon "ratiopharm" 0,5 mg Filmtabletten. *Fachinformation*. Wien, Österreich: ratiopharm Arzneimittel.
- ratiopharm GmbH. (2007). Haloperidol-ratiopharm Tabletten. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)*. Ulm, Deutschland: ratiopharm GmbH.
- Remschmidt, H., & Theisen, F. (2011). *Schizophrenie: Manuale psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen*. Berlin: Springer.
- Reynolds, G. P. (2012). The Pharmacogenetics of Symptom Response to Antipsychotic Drugs. *Psychiatric Investigation*, *9*(1), 1-7.

- Reynolds, G. P., Arranz, B., Templeman, L. A., Fertuzinhos, S., & San, L. (2006). Effect of 5-HT_{1A} receptor gene polymorphism on negative and depressive symptom response to antipsychotic treatment of drug-naïve psychotic patients. *The American journal of psychiatry*, *163*(10), 1826-1829.
- Riley, B., & Kendler, K. S. (2006). Molecular genetic studies of schizophrenia. *European Journal of Human Genetics*, *14*(6), 669-680.
- Robinson, D. G., Woerner, M. G., Alvir, J. M., et al. (2002). Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, *57*, 209-219.
- Robinson, D. G., Woerner, M. G., Alvir, J. M., Geisler, S., Koreen, A., Sheitman, B., et al. (1999). Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *The American journal of psychiatry*, *156*(4), 544-549.
- Robinson, D., Woerner, M. G., Alvir, J. M., Bilder, R., Goldman, R., Geisler, S., et al. (1999). Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of general psychiatry*, *56*(3), 241-247.
- Roth, B. L., & Meltzer, H. Y. (1995). The role of serotonin in schizophrenia. In F. E. Bloom, & D. J. Kupfer, *Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress*. New York: Raven.
- Salimi, K., Jarskog, L. F., & Lieberman, J. A. (2009). Antipsychotic drugs for first-episode schizophrenia: a comparative review. (doi: 10.2165/11314280-000000000-00000), 837-855. Chapel Hill, North Carolina, USA: CNS drugs.
- Salize, H. J., & Rössler, W. (1996). The cost of comprehensive care of people with schizophrenia living in the community. A cost evaluation from a German catchment area. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *169*(1), 42-48.
- Saltzman, A. G., Morse, B., Whitman, M. M., Ivanshchenko, Y., Jaye, M., & Felder, S. (1991). Cloning of the human serotonin 5-HT₂ and 5-HT_{1C} receptor subtypes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *181*(3), 1469-1478.
- Sass, H. (1990). Operationale Diagnostik in der Psychiatrie. *Nervenarzt*, *61*, 255-258.
- Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations (UKU). (1987). The UKU Side Effect Rating Scale: scale for the registration of unwanted effects of psychotropics. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *76*, 81-94.
- Schneider, K. (1959). *Klinische Psychopathologie* (5. neu bearbeitete Auflage Ausg.). Stuttgart: Thieme.
- Schultz, S. K., & Andreasen, N. C. (1999). Schizophrenia. *Lancet*, *353*(9162), 1425-1430.
- Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., & Wong, K. (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, *261*(5562), 717-719.
- Seemann, P. (1987). Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse*, *1*(2), 133-152.

- Segman, R. H., Heresco-Levy, U., Finkel, B., Goltser, T., Shalem, R., Schlafman, M., et al. (2001). Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Molecular psychiatry*, *6*(2), 225-229.
- Shi, J., Levinson, D. F., Duan, J., Sanders, A. R., Zheng, Y., Pe'er, I., et al. (2009). Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*, *460*(7256), 753-756.
- Shin, J. K., Malone, D. T., Crosby, I. T., & Capuano, B. (2011). Schizophrenia: a systematic review of the disease state, current therapeutics and their molecular mechanisms of action. *Current medicinal chemistry*, *18*(9), 1380-1404.
- Shinkai, T., Ohmori, O., Kojima, H., Terao, T., Suzuki, T., & Abe, K. (1998). Negative association between T102C polymorphism of the 5-HT_{2a} receptor gene and schizophrenia in Japan. *Human heredity*, *48*(4), 212-215.
- Simpson, G. M. (2005). Atypical antipsychotics and the burden of disease. *The American journal of managed care*, *11*(8), S235-S241.
- Simpson, G. M., & Angus, J. W. (1970). A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum.*, *212*, 11-19.
- Sitskoorn, M. M., Aleman, A., Ebisch, S. J., Appels, M. C., & Kahn, R. S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, *71*(2-3), 285-295.
- Smits, C., & van der Gaag, M. (2010). Cognitive behavioural therapy for schizophrenia. *Tijdschrift voor psychiatrie*, *52*(2), 99-109.
- Spurlock, G., Heils, A., Holmans, P., Williams, J., D'Souza, U. M., Cardno, A., et al. (1998). A family based association study of T102C polymorphism in 5HT_{2A} and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. *Molecular psychiatry*, *3*(1), 42-49.
- Stam, N. J., Van Huizen, F., Van Alebeek, C., Brands, J., Dijkema, R., Tonnaer, J. A., et al. (1992). Genomic organization, coding sequence and functional expression of human 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptor genes. *European journal of pharmacology*, *227*(2), 153-162.
- Stefansson, H., Ophoff, R., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., et al. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, *460*(7256), 744-747.
- Stefansson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundsson, T., Ghosh, S., et al. (2002). Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *American journal of human genetics*, *71*(4), 877-892.
- Straub, R. E., Jiang, Y., MacLean, C. J., Ma, Y., Webb, B. T., Myakishev, M. V., et al. (2002). Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *American journal of human genetics*, *71*(2), 337-348.
- Sullivan, P. F. (2005). The genetics of schizophrenia. *PLoS medicine*, *2*(7), e212.
- Sullivan, P. F. (2008). Schizophrenia genetics: the search for a hard lead. *Current Opinion in Psychiatry*, *21*(2), 157-160.

- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin-studies. *Archives of General Psychiatry*, *60*(12), 1187-1192.
- Toeller, V. (2009). *Kompetenznetz Schizophrenie (KNS) - Vernetzte Forschung für den Menschen*. Abgerufen am 30. März 2011 von KNS Organisation - Who is Who: <http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de/rdkns/index.htm>
- Turetsky, B. I., Calkins, M. E., Light, G. A., Olincy, A., Radant, A. D., & Swerdlow, N. R. (2007). Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophrenia bulletin*, *33*(1), 69-94.
- van der Gaag, M., Kern, R. S., van den Bosch, R. J., & Liberman, R. P. (2002). A controlled trial of cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *28*(1), 167-176.
- van Rossum, J. M. (1966). The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, *160*(2), 492-494.
- Veenstra-VanderWeele, J., Anderson, G. M., & Cook, E. H. (2000). Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions. *European journal of pharmacology*, *410*(2-3), 165-181.
- Wahlbeck, K., Tuunainen, A., Ahokas, A., et al. (2001). Dropout rates in randomized antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology*, *108*, 230-233.
- Wang, L., Fang, C., Zhang, A., Du, J., Yu, L., Ma, J., et al. (2008). The --1019 C/G polymorphism of the 5-HT(1)A receptor gene is associated with negative symptom response to risperidone treatment in schizophrenia patients. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *22*(8), 904-909.
- Wang, L., Yu, L., He, G., Zhang, J., Zhang, A. P., Du, J., et al. (2007). Response of risperidone treatment may be associated with polymorphisms of HTT gene in Chinese schizophrenia patients. *Neuroscience letters*, *414*(1), 1-4.
- Weisstein, E. W. (1999-2012). *Harmonic mean*. (Wolfram Research) Abgerufen am 13. Dezember 2012 von Wolfram Mathworld: <http://mathworld.wolfram.com/HarmonicMean.html>
- Wiedemann, G., & Klingberg, S. (2003). Psychotherapie produktiver Symptomatik bei Patienten mit schizophrener Psychose. *Der Nervenarzt*, *74*(1), 76-84.
- Williams, J., Spurlock, G., McGuffin, P., Mallet, J., Nöthen, M. M., Gill, M., et al. (1996). Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. European Multicentre Association Study of Schizophrenia (EMASS) Group. *Lancet*, *347*(9011), 1294-1296.
- Wölwer, W., Buchkremer, G., Häfner, H., et al. (2003). German research network on schizophrenia Bridging the gap between research and care. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *253*, 321-329.

- Woolley, D. W., & Shaw, E. (1954). A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 40(4), 228-231.
- World Health Organisation. (2011). *World report on disability*. Malta: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
- Xia, J., Merinder, L. B., & Belgamwar, M. R. (2011). Psychoeducation for schizophrenia. (6). Nottingham, United Kingdom.
- Xu, T., & Pandey, S. C. (2000). Cellular localization of serotonin(2A) (5HT(2A)) receptors in the rat brain. *Brain research bulletin*, 51(6), 499-505.
- Yamanouchi, Y., Iwata, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Ikeda, M., & Ozaki, N. (2003). Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone. *The pharmacogenomics journal*, 3(6), 356-361.
- Yu, Y. W., Lin, C. H., Hsu, C. P., Yang, K. H., & Hong, C. J. (1999). Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine. *Neuroreport*, 10(6), 1231-1233.
- Zhukovskaya, N. L., & Neumaier, J. F. (2000). Clozapine downregulates 5-hydroxytryptamine6 (5-HT6) and upregulates 5-HT7 receptors in HeLa cells. *Neuroscience letters*, 288(3), 236-240.

7 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Haloperidol (http://www.arzneistoffe.net , Arzneistoffe von A-Z - Alles zu Wirkstoffen) | 17 |
| Abbildung 2: Risperidon (http://www.arzneistoffe.net , Arzneistoffe von A-Z - Alles zu Wirkstoffen) | 23 |
| Abbildung 3: Teilnehmer KNS (http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de , 2009) | 33 |
| Abbildung 4: Projektübersicht (http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de , 2009) | 34 |
| Abbildung 5: QIAGEN Genomic-tip Ablauf (QIAGEN, 2003-2012) | 48 |
| Abbildung 6: Funktionsweise der Reporter-Fluoreszenz (Applied Biosystems, 2010) | 50 |
| Abbildung 7: Perfekte und fehlerhafte Übereinstimmung zwischen Ziel- und Sondensequenz (Applied Biosystems, 2010) | 51 |
| Abbildung 8: PCR (Applied Biosystems, 2010) | 51 |
| Abbildung 9: rs6311 – Negative Symptome | 58 |
| Abbildung 10: rs6311 - PANSS-Allgemeine Symptom-Skala | 59 |
| Abbildung 11: rs6311 - Positive Symptome – Marder et al. | 60 |
| Abbildung 12: rs6311 - Negative Symptome – Marder et al. | 61 |
| Abbildung 13: rs6311 - Desorganisiertes Denken | 62 |
| Abbildung 14: rs6311 - Angst/ Depression | 63 |
| Abbildung 15: rs6311 - PANSS-Gesamt-Score | 64 |
| Abbildung 16: rs6311 - SANS Apathie | 64 |
| Abbildung 17: rs6311 - AIMS | 65 |
| Abbildung 18: rs6313 - PANSS-Allgemeine Symptom-Skala | 68 |
| Abbildung 19: rs6313 - Positive Symptome – Marder et al. | 69 |
| Abbildung 20: rs6313 - PANSS-Gesamt-Score | 69 |
| Abbildung 21: rs6313 - AIMS | 70 |
| Abbildung 22: rs1928040 - SANS - Aufmerksamkeit | 73 |
| Abbildung 23: rs1928040 - UKU - Psychische Symptome | 74 |
| Abbildung 24: rs7997012 - Negative Symptome | 77 |
| Abbildung 25: rs7997012 - PANSS-Allgemeine Symptom-Skala | 78 |
| Abbildung 26: rs7997012 - Positive Symptome – Marder et al. | 79 |
| Abbildung 27: rs7997012 - Negative Symptome – Marder et al. | 79 |
| Abbildung 28: rs7997012 - Desorganisiertes Denken | 80 |
| Abbildung 29: rs7997012 - PANSS-Gesamt-Score | 81 |
| Abbildung 30: rs7997012 - SANS Apathie | 81 |
| Abbildung 31: rs7997012 - SANS Anhedonie | 82 |
| Abbildung 32: rs6314 - Altersverteilung Genotyp | 85 |

8 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| <i>Tabelle 1: Schizophrenie-Risiko (Lebenszeitrisiko) der Angehörigen (Gottesman & Shields, 1982)</i> | 11 |
| <i>Tabelle 2: ICD-10-Einteilung</i> | 13 |
| <i>Tabelle 3: Kennzeichen und Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen zu Beginn der Langzeitstudie - Genetik</i> | 40 |
| <i>Tabelle 4: Vergleich Patienten mit und ohne Genetik-Daten</i> | 41 |
| <i>Tabelle 5: Genotypen-Verteilung - Gesamtkohorte</i> | 54 |
| <i>Tabelle 6: Ergebnisse HTR2a-rs6311</i> | 56 |
| <i>Tabelle 7: Post-hoc HTR2a-rs6311</i> | 57 |
| <i>Tabelle 8: Ergebnisse HTR2a-rs6313</i> | 66 |
| <i>Tabelle 9: Post-hoc HTR2a-rs6313</i> | 67 |
| <i>Tabelle 10: Ergebnisse HTR2a-rs6314</i> | 71 |
| <i>Tabelle 11: Ergebnisse HTR2a-rs1928040</i> | 72 |
| <i>Tabelle 12: Post-hoc HTR2a-rs1928040</i> | 72 |
| <i>Tabelle 13: Ergebnisse HTR2a-rs7997012</i> | 75 |
| <i>Tabelle 14: Post-hoc-Test HTR2a-rs7997012</i> | 76 |
| <i>Tabelle 15: Häufigkeiten und Kombination der Genmuster rs6311, rs6313 und rs7997012</i> | 83 |
| <i>Tabelle 16: Medikamenten- und Genotypenverteilung</i> | 84 |
| <i>Tabelle 17: Ergebnisse HTR2a-rs6311 - Medikamente</i> | 85 |
| <i>Tabelle 18: Ergebnisse HTR2a-rs6313 - Medikamente</i> | 88 |
| <i>Tabelle 19: Ergebnisse HTR2a-rs6314 - Medikamente</i> | 90 |
| <i>Tabelle 20: Ergebnisse HTR2a-rs1928040 - Medikamente</i> | 92 |
| <i>Tabelle 21: Ergebnisse HTR2a-rs7997012 - Medikamente</i> | 95 |

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Leverkusen, den 09. April 2015 Meike Hüging

10 Lebenslauf**MEIKE HÜGING, GEB. ERRENS****PERSÖNLICHE INFORMATIONEN**

Geburtsdatum: 06. Juni 1983
 Nationalität: deutsch
 Geburtsort: Würselen
 Familienstand: verheiratet

AUSBILDUNG

| | | |
|-----------|---|------------|
| 1989–1993 | Grundschule „In der Wasserkul“ | Leverkusen |
| 1993–2002 | Freiherr-vom-Stein-Gymnasium Abschluss: Allgemeine Hochschulreife | Leverkusen |
| 2004–2010 | Studium der Humanmedizin | |
| 2004–2006 | Philipps-Universität Abschluss: Ärztliche Vorprüfung | Marburg |
| 2006–2009 | Heinrich-Heine-Universität | Düsseldorf |
| 2009–2010 | Universität zu Köln Praktisches Jahr am Klinikum Leverkusen gGmbH Abschluss: Ärztliche Prüfung | Köln |

BERUFSERFAHRUNG

| | | |
|-----------|--|------------|
| 2002–2003 | Facharztpraxis für Orthopädie Dr. Lampe Praxishilfe | Köln |
| Seit 2011 | Klinikum Leverkusen gGmbH Klinik für Orthopädie, Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie Assistenzärztin | Leverkusen |

11 Danksagung

Vielen Dank an Prof. Dr. Wolfgang Gaebel für die Überlassung des Themas und die gute Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt Mathias Riesbeck für die stets sehr gute Betreuung, anregende Diskussionen, konstruktive Kritik und die hilfreiche Unterstützung.

Meinem Mann, Christian Hüging, danke ich für seine unermüdliche Geduld in Fragen zur Gestaltung, Verwendung von Materialien und Computerprogrammen.

Auch meinen Eltern, Karl-Josef Errens und Edith English-Errens, möchte ich herzlichst danken für die steten Ermutigungen und nützlichen Tipps.

Und schließlich ein großes Dankeschön an meinen Arbeitgeber, Prof. Dr. Leonard Bastian, der es mir durch den Einsatz in den verschiedenen Abteilungen erst ermöglichte die nötige Zeit für meine Dissertation zu finden.