

Aus dem LVR-Klinikum Düsseldorf
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Ärztliche Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. E. Meisenzahl-Lechner

Serotonin-1a-Rezeptor-Genvarianten als Prädiktor für den
Therapieverlauf unter einjähriger 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
Nadine Heigl
2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Wolfgang Gaebel

Zweitgutachter: Prof. Dr. Harald Rieder

Zusammenfassung

Schizophrene Erkrankungen gehören auch heute noch, trotz jahrzehntelanger intensiver Forschung, zu den schwersten psychischen Erkrankungen (Mueser und McGurk, 2004; Lieberman und First, 2018), auch wenn sich, vor allem durch Einführung der Antipsychotika und verschiedener psychotherapeutischer Verfahren, die Lebensqualität und Perspektive der Betroffenen deutlich gebessert hat. Insbesondere bei fehlender konsequenter Behandlung kommt es oftmals zu psychosozialen Einschränkungen mit z.B. Erwerbsunfähigkeit, häufig schon in jungen Jahren, und daraus resultierenden schwerwiegenden Folgen für den Betroffenen selbst, die Angehörigen sowie die Gesellschaft allgemein. Bis heute sind weder die genauen ätiopathogenetischen Mechanismen für die Entstehung der Erkrankung ausreichend bekannt, noch gibt es im eigentlichen Sinne kurative Therapieansätze.

Allgemein gilt, dass genetische Ursachen zusammen mit Umwelteinflüssen für den Ausbruch und den Verlauf der Erkrankung mitverantwortlich sind und das „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell“ dieses Zusammenwirken immer noch am besten beschreibt (Zubin und Spring, 1977). Besonders in der initialen Phase der Erkrankung ist zum Erreichen der mittel- bis langfristigen Ziele, wie vollständige Symptomremission, Rückfallprophylaxe und funktionsbezogene „recovery“, eine kontinuierliche Medikamenteneinnahme von oberster Priorität. Die Adhärenz der Betroffenen ist jedoch u. a. aufgrund von Nebenwirkungen, sowie einer oftmals unzureichenden Wirkung der Antipsychotika, insbesondere auf die Negativsymptomatik, häufig problematisch. Um eine insgesamt effektivere Therapie zu erreichen, intensivierte sich über die Jahre die Erforschung u.a. auch der genetischen Ursachen (Kim und Yoon, 2011). In diesem Zusammenhang wurde eine große Anzahl beteiligter Gene entdeckt (Riley und Kendler, 2006; Schizophrenia Working Group, 2014; Avramopoulos, 2018). Dabei zeigte sich, dass neben dem dopaminergen Rezeptorsystem ebenso das serotonerge System sowie dieses beeinflussende genetische Faktoren eine große Rolle in der Entstehung und dem Behandlungsverlauf der Schizophrenie spielen.

Auch die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss von Serotonin-Rezeptor-Genvarianten auf den Behandlungsverlauf, insbesondere hinsichtlich einer differenziellen Wirksamkeit der sog. typischen versus atypischen Antipsychotika. Zu diesem Zweck wurden Daten ersterkrankter schizophrener Patienten, die im Rahmen des vom BMBF-geförderten "Kompetenznetz Schizophrenie" erhoben wurden, in Form einer post-hoc Analyse ausgewertet. Untersucht wurde der einjährige post-akute Behandlungsverlauf unter Erhaltungstherapie mit dem typischen Antipsychotikum Haloperidol oder dem atypischen Antipsychotikum Risperidon (randomisiertes, doppelblindes Design) unter Berücksichtigung der genetischen Varianten des 5-HTR1A-Rezeptors. Hierbei konnte ein differenzieller Therapieeffekt mit signifikant positiven Verlaufsergebnissen für die Träger des HTR1A-CC-Allels und Risperidon sowie des GG-Allels und Haloperidol in verschiedenen Outcome-Parametern festgestellt werden (stärkere Symptomreduktion, geringere Abbruchrate und deutlich längere Medikamentenadhärenz). In vorangegangenen Studien wurde vor allem für das CC-Allel und die Behandlung mit einem atypischen Antipsychotikum eine bessere Effektivität im Akutverlauf nachgewiesen (z. B. Reynolds et al., 2006). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen nun darauf hin, dass die Träger des GG-Allels unter einem typischen Antipsychotikum wie Haloperidol einen ähnlich positiven (Langzeit-) Behandlungsverlauf aufweisen. Sollten sich die hier beschriebenen Ergebnisse in weiteren, größer angelegten und auch prospektiv durchgeführten Studien bestätigen, könnte die Frage nach der Indikation eines typischen versus atypischen Antipsychotikums möglicherweise abhängig vom 5-HTR1A-Genotyp erfolgen. Dies könnte die Wahl des „richtigen“ Antipsychotikums für den „richtigen“ Patienten ermöglichen und somit den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität positiv beeinflussen.

Summary

Schizophrenia is still one of the most serious mental illnesses, despite decades of intensive research (Mueser and McGurk, 2004; Lieberman and First, 2018) and development of a broad range of treatment options, leading to improved quality of life and functioning mainly since the introduction of antipsychotics and psycho-social treatment options. Particularly non-adherence to sustained treatment leads to social and functional impairments e. g. occupational disability already in the early illness phase and hence results in intense burden for patients, relatives and the society in general. To date neither the exact aetiopathogenetic mechanisms for the genesis of the illness are known nor are there curative therapies in the classical meaning.

In general, it is essential that genetic together with environmental factors jointly contribute to illness development and course, as described still at its best by the "vulnerability-stress-coping-model" (Zubin und Spring, 1977). Especially in the initial illness stage, to achieve medium- and long-term aims like (sustained) symptom remission, relapse prevention and functional "recovery", continuous medication is first priority. Treatment adherence however prove often problematic among others due to occurring adverse effects or only partial efficacy especially regarding negative symptoms. To achieve an overall more effective therapy, research intensified over the years notably especially regarding genetic factors (Kim and Yoon, 2011). Accordingly, a large number of genes involved have been identified (Riley and Kendler, 2006; Schizophrenia Working Group, 2014, Avramopoulos, 2018). It was found that beside the dopaminergic receptor-system, the serotonergic-system and underlying genetic factors play a major role in the development and treatment course of schizophrenia.

The present work also deals with the influence of the serotonergic-receptor-gene-variants on the treatment course, particularly concerning a differential effect of the so-called typical versus atypical antipsychotics. For this purpose data of first-episode patients, which were collected in the scope of the "German Research Network on Schizophrenia", funded by the German Federal Ministry of Education and Research, were analyzed post-hoc. For the thesis here, the treatment course was examined regarding the first post-acute treatment year under maintenance treatment with the typical antipsychotic Haloperidol or the atypical antipsychotic Risperidon (randomized, double-blind design) considering differences between the genetic variants of the 5-HT_{1A}-receptor.

As to the results, a differential treatment effect in various outcome parameters evolved, with significant positive results for the combinations allelic group CC with Risperidon as well as allelic group GG and Haloperidol (more symptom reduction, lower deterioration rate and especially longer medication adherence). Preceding studies documented, especially for the combination allelic group CC and treatment with an atypical antipsychotic, a better efficacy in the acute treatment (for example Reynolds et al., 2006). Though results of the present study point out that allelic group GG can also improve significantly in the longer-term treatment namely under a typical antipsychotic like Haloperidol. If the described results can be replicated in further large-scaled and also prospective studies, indication of typical versus atypical antipsychotic could depend on the 5-HT_{1A}-genotype. This might enable a choose a priori regarding the "right" drug for the "right" patient depending on the genetic disposition with hence positive impact on illness course and quality of life.

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	Serotonin / 5-Hydroxytryptamin
5-HT1A-Rez.	Serotoninrezeptor 1A
5-HT2A-Rez.	Serotoninrezeptor 2A
AIMS	<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>
ANCOVA	<i>analysis of covariance</i>
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
ATP	<i>according-to-protocol-Analyse</i>
Bj.	Behandlungsjahr
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
bp	Basenpaare
C	Cytosin
CDSS	<i>Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia</i>
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
CRS	<i>Compliance Rating Scale</i>
D2-Rezeptor	Dopaminrezeptor 2
DAI	<i>Drug Attitude Inventory</i>
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DEAF1	<i>deformed epidermal autoregulatory factor 1</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EPMS	extrapyramidal-motorische Störungen
EPS	<i>Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects</i>
FAM™	<i>6-Carboxyfluorescein</i>
FGA	<i>first generation antipsychotics</i>
G	Guanin
GAF	<i>The Global Assessment of Functioning Scale</i>
GLM	<i>general linear model</i>
Hal	Haloperidol
HAM-D	<i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>
HAS	<i>Hillside Akathisie Scale</i>
HTR1A	Gen des 5-HT1A-Rezeptors
HWZ	Halbwertszeit
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
i.m.	intramuskulär
ITT	<i>intention-to-treat-Analyse</i>

KNS	Kompetenznetz Schizophrenie
LSD	<i>Lysergsäurediethylamid</i>
LOCF	<i>last observation carried forward</i>
L0	Beginn der Studie / Aufnahmetag in die Langzeitstudie
L1	Ende des ersten Behandlungsjahres
LZ-Studie	Langzeit-Studie
MGB	<i>minor groove binder</i>
MW	Mittelwert
N	absolute Häufigkeiten
NUDR	<i>nuclear DEAF-1-related</i>
p	Signifikanzniveau
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PE	Psychoedukation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PT-Studie	Psychotherapie-Studie
Risp	Risperidon
SANS	<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
SD	Standardabweichung
SERT	Serotonin-Transporter
SGA	<i>second generation antipsychotics</i>
SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i>
SOFAS	<i>Social and Occupational Functioning Assessment Scale</i>
SPSS	Statistik- und Analyse-Software der Softwarefirma IBM
UKU	<i>Udvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale</i>
VIC®	Fluoreszenzfarbstoff der Firma Applied Biosystems
VTA	Ventrales tegmentales Areal
VT	Verhaltenstherapie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Schizophrenie: allgemeine Einleitung	1
1.1.1	Überblick	1
1.1.2	Symptomatik	3
1.1.3	Diagnosestellung	4
1.1.4	Epidemiologie	6
1.1.5	Verlauf	6
1.1.6	Prognose	7
1.1.7	Ätiologie	8
1.1.7.1	Dopaminhypothese	9
1.2	Serotoninrezeptor	10
1.2.1	Geschichtlicher Hintergrund	10
1.2.2	Allgemeine Serotonin(-rezeptor)-beschreibung	10
1.2.3	Der 5-HT _{1A} -Rezeptor	11
1.2.4	Der rs6295 bzw. C(-1019)G-Polymorphismus	12
1.3	Antipsychotika	14
1.3.1	Erstgeneration Antipsychotika	14
1.3.2	Haloperidol	15
1.3.3	Zweitgeneration Antipsychotika	16
1.3.4	Risperidon	17
1.4	Aktuelle Aspekte der Schizophreniebehandlung	19
1.4.1	Kompetenznetz Schizophrenie	20
1.4.2	Differenzielle Wirkung von Antipsychotika in Abhängigkeit der 5-HTR _{1A} -Genexpression	20
1.4.3	Ziele der Arbeit und Fragestellungen	21
2	Material und Methoden	22
2.1	Studiendesign und zeitlicher Ablauf	22
2.2	Ablauf der Behandlung	24
2.3	Messinstrumente	24
2.4	Kriterien der Ergebnisbeurteilung	26
2.5	Patientenkollektiv	27
2.6	Genetik-Analysemethode	27
2.7	Statistische Auswertung	28
3	Ergebnisse	29

3.1	Allgemeine Stichprobenbeschreibung und Vergleich der Patienten mit versus ohne Genetik-Daten	29
3.2	Auswertung der Genotypen ohne Berücksichtigung der Studienmedikation	31
3.2.1	Eingangsunterschiede zwischen den Genotypen ohne Berücksichtigung der Studienmedikation.....	31
3.2.2	Unterschiede zwischen den Genotypen ohne Berücksichtigung der Studienmedikation im Verlauf und zum Ende des 1. Behandlungsjahres	33
3.3	Auswertung der Genotypen unter Berücksichtigung der jeweiligen Studienmedikationszuordnung	35
3.3.1	Randomisierung und Dosierung der Studienmedikation bei den Genotypen.....	35
3.3.2	Eingangsunterschiede zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der jeweiligen Studienmedikationszuordnung.....	36
3.3.3	Unterschiede zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation im Verlauf des 1. Behandlungsjahres	39
3.3.4	Unterschiede zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation zum Ende des 1. Behandlungsjahres	41
4	Diskussion.....	58
5	Schlussfolgerung.....	64
6	Literaturverzeichnis	65
7	Anhang	73
8	Danksagung.....	75

1 Einleitung

1.1 Schizophrenie: allgemeine Einleitung

1.1.1 Überblick

Rund 100 Jahre nach Ersteinführung des Begriffs „Schizophrenie“ durch Paul Eugen Bleuler (Bleuler et al., 1911, zitiert nach van Os und Kapur, 2009) zählt die Schizophrenie auch heute noch zu den komplexesten, therapieintensivsten und prognostisch schwerwiegendsten psychischen Erkrankungen. Für die Therapeuten stellt sie eine große Herausforderung dar, für die Betroffenen und Angehörigen eine enorme Belastung. Insgesamt gehören psychiatrische Krankheitsbilder zu den führenden Ursachen krankheitsbedingter Behinderungen, gemessen an den „*Disability Adjusted Life Years*“ (DALYs) (Murray und Lopez, 1996), und die Erkrankung Schizophrenie nimmt dabei mit 1,1 % einen oberen Platz ein (Rössler et al., 2005). Dies liegt u. a. daran, dass es trotz Jahrzehnten der Forschung weiterhin keine kurativen Behandlungsansätze gibt, wodurch lediglich auf symptomatische Therapien zurückgegriffen werden kann. Nur allmählich begreift man die im Detail zugrunde liegenden biologischen Mechanismen, sowie deren modulierende Einflussfaktoren, die zum Ausbruch der Erkrankung und deren Verlauf führen (van Os und Kapur, 2009). Die genauen ätiopathogenetischen Zusammenhänge sind bis dato weiter unklar (Gonçalves, 2017). Auch die Entwicklung einer langfristig effektiven Therapie ist bis heute nicht zufriedenstellend gelungen. Trotz medikamentöser, psychologischer und sozialer Interventionen entwickelt fast ein Drittel der Betroffenen eine schwere chronische Verlaufsform mit lebenslanger Folgeproblematik (Wang et al., 2008).

Im Mittelpunkt der Behandlung steht weiterhin die medikamentöse Therapie mit Antipsychotika, welche hauptsächlich die Effekte am gestörten Dopaminsystem blockieren (Carlsson, 1978). Da sich unter Einnahme der Antipsychotika der ersten Generation („*first generation antipsychotics*“/FGAs) zunehmend extrapyramidal-motorische Störungen zeigten (Carlsson, 1978), reduzierte sich deren Attraktivität im Verlauf deutlich. Große Hoffnungen setzte man in die Einführung der Antipsychotika der zweiten Generation („*second generation antipsychotics*“/SGAs), deren pharmakologische Aktivität sich vor allem aus dem kombinierten Antagonismus an den D2- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren ergibt (Freedman, 2003), wobei die 5-HT_{2A}-Rezeptorblockade in einer Dosierung erfolgt, die nur einen Teil der D2-Rezeptoren besetzt (Herdegen et al., 2008). Erst mit steigender Dosierung blockieren sie alle D2-Rezeptoren. Daher zeigen sich extrapyramidal-motorische Störungen schwächer und weniger häufig. Vor allem Spätdyskinesien treten wesentlich seltener auf (Herdegen et al., 2008). Man erhoffte sich durch die SGAs nicht nur eine Reduzierung der Positivsymptomatik, sondern auch eine Verbesserung der Negativsymptome sowie der kognitiven Defizite (van Os und Kapur, 2009). Daher war man zunächst von der Überlegenheit der Zweitgeneration

Antipsychotika überzeugt (Kane und Correll, 2010). Diese Erwartungen erfüllten sich jedoch nicht vollständig. Zum einen ist ihre Wirkung auf die Negativsymptome oftmals unzureichend, zum anderen traten unter ihnen kardiale und metabolische Nebenwirkungen auf (wie Gewichtszunahmen, Diabetes mellitus, erhöhte Triglyceride und Cholesterin), was die anfängliche Euphorie gegenüber den Zweitgeneration Antipsychotika wieder dämpfte (Kane und Correll, 2010).

Heute erfolgt die Wahl eines geeigneten Antipsychotikums möglichst individualisiert nach Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil auf den Betroffenen zugeschnitten und an die Bedürfnisse angepasst. Zentrales Ziel ist die Symptomreduktion bis hin zur (vollständigen) Remission und anschließend die Prophylaxe eines Rückfalls (Gaebel et al., 2006), insbesondere in der „kritischen Phase“ der Erkrankung, dem Zeitraum der akuten und post-akuten Ersterkrankung und den damit einhergehenden ersten Behandlungsschritten. Abgesehen von der Symptomverbesserung sind subjektives Wohlbefinden, Lebensqualität sowie die Verbesserung der psychosozialen Leistungsfähigkeit weitere wichtige Ziele in der Therapie der Schizophrenie (Kane und Correll, 2010). Gerade ersterkrankte schizophrene Patienten benötigen eine besonders intensive Behandlung. Sie sprechen zwar schon auf geringe Antipsychotika-Dosen an, zeigen allerdings auch mehr Nebenwirkungen bei insgesamt günstigerem Outcome als Langzeiterkrankte (Gaebel et al., 2006).

Hinsichtlich der Entstehungsbedingungen schizophrener Erkrankungen geht man von dem Zusammenwirken biologischer Faktoren sowie Umwelteinflüssen und individuellen Stressoren aus (Tsuang, 2000; Lieberman et al., 2001). Dabei gilt es schon lange als gesichert, dass die Erkrankung durch eine genetische Veranlagung mitbedingt wird (McGlashan, 1996; Tsuang, 2000; van Os und Kapur, 2009). Zahlreiche Zwillings- und Adoptionsstudien, ebenso wie Verwandtschaftsuntersuchungen, bestätigten, dass das Risiko in betroffenen Familien im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung erhöht ist (Tsuang, 2000; Gaebel und Wölwer, 2010). Das genaue Ausmaß der Vererbung sowie die damit verbundenen ätiopathologischen Mechanismen sind Gegenstand aktueller Forschungen.

Als ursächlicher Faktor gilt o. g. Dopaminüberfunktion in bestimmten Regionen des Gehirns, deren Blockade weiterhin der Hauptwirkmechanismus antipsychotischer Behandlung darstellt. Aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit, vor allem gegenüber Negativsymptomen und kognitiven Defiziten, vermutet man jedoch schon länger eine Beteiligung zusätzlicher Neurotransmitter, wie zum Beispiel des Serotonins (Woolley und Shaw, 1954). *Post mortem* Gehirne und *in vivo* PET Bilderstudien des 5-HT_{1A}-Rezeptors zeigten eine höhere 5-HT_{1A}-Rezeptorbindungsaffinität und veränderte Genexpression bei erkrankten Patienten (Sumiyoshi et al., 1996; Burnet et al., 1997; Tauscher et al., 2002), weshalb dieser Rezeptor zunehmend als ein weiterer Schlüsselfaktor in der Behandlung der Schizophrenie angesehen wird.

Auch die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Therapieverlauf von Patienten mit schizophrenen Ersterkrankungen in Abhängigkeit von der Genexpression, die maßgeblich den 5-HT_{1A}-Rezeptor beeinflusst. Die zugrunde liegenden Daten entstammen der sogenannten „Ersterkrankten-Studie“ (Gaebel et al., 2007, Möller et al., 2008), die im Rahmen des „Kompetenznetz Schizophrenie“ (KNS) (Wölwer et al., 2003) durchgeführt wurde und welche die Wirksamkeit eines FGAs im Vergleich zu einem SGA untersuchte (s. u.).

1.1.2 Symptomatik

Die Symptome der Schizophrenie betreffen verschiedene Bereiche des Verhaltens und Erlebens. Sie sind sehr vielfältig und komplex und äußern sich individuell unterschiedlich. Eugen Bleuler unterschied Anfang des Jahrhunderts zwischen Grund- und akzessorischen Symptomen (Bleuler et al., 1911; zitiert nach Bleuler, 2014). Zu den Grundsymptomen zählte er unter anderem Assoziationsstörungen wie Zerfahrenheit und Gedankenabreißen, Affektstörungen mit Ängsten, *Parathymie* und läppischer Stimmungslage sowie den Verlust der Beziehung zur Realität. Ähnlich den heutigen Positivsymptomen ordnete er unter den akzessorischen Symptomen die Halluzinationen, den Wahn, katatone Erregungszustände etc. ein. Diese Klassifizierung baute Kurt Schneider in den 1950er Jahren weiter aus und unterschied in Symptome ersten und zweiten Ranges. Erstrangsymptome waren dabei Wahnwahrnehmungen, Gedankeneingebung oder -entzug sowie leibliche Beeinflussungserlebnisse. Zu den Zweitrangsymptomen rechnete er die Halluzinationen, *Zönästhesien* sowie Denkstörungen (Schneider, 1959). Die Diagnose Schizophrenie konnte dann gestellt werden, wenn mindestens ein Symptom ersten oder zwei Symptome zweiten Ranges für einen Monat bestand(en). Erst 1980 unterteilte Crow die Symptome der Schizophrenie in die noch heute gültigen zwei (Haupt-)Gruppen: die positiven und die negativen Symptome (Crow, 1980). In der Akutphase der manifesten Erkrankung dominieren meist die sogenannten Positiv- oder Plus Symptome. „Plus“ in dem Sinne, dass zu den gewohnten Sinneseindrücken etwas hinzukommt. Die Betroffenen zeigen Auffälligkeiten wie Wahnvorstellungen, (vor allem akustische) Halluzinationen, Gedanken- und Bewegungsstörungen, mit dem Extremfall der *Katalepsie*. Nach Beginn der Behandlung führt die regelmäßige Antipsychotika-Einnahme in der Regel zu einem raschen Rückgang der Positivsymptome. In der darauf folgenden Krankheitsphase werden die Negativ- oder auch Minussymptome sichtbar. „Minus“ gemäß der Beschreibung, dass im Vergleich zum gesunden Menschen etwas fehlt. Dies entspricht Minderungen im Denken und des Affekts sowie reduzierte oder abgestumpfte emotionale Reaktionen. Es kommt zum Sprachmangel, zur Vernachlässigung des Äußeren, zum sozialen Rückzug und zum Interessensverlust (Newman-Tancredi und Kleven, 2011). Die charakteristischen positiven und negativen Symptome können entweder einmalig, episodisch

oder chronisch persistierend auftreten, gleichzeitig oder sich im Verlauf abwechselnd (Crow, 1980).

1.1.3 Diagnosestellung

Da es bis dato keine validen biologischen oder genetischen Marker oder objektiven Tests zur Diagnosestellung gibt (van Os und Kapur, 2009), erfolgt die Beurteilung der Erkrankung anhand von Schlüsselsymptomen und gleichzeitigem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen (Drogenabusus, andere neurologische oder metabolische Erkrankungen) (van Os und Kapur, 2009). Erschwert wird die Diagnosestellung dadurch, dass sich die Schizophrenie in einem symptomatisch oft sehr vielgestaltigen psychopathologischen Querschnittsbild zeigt, welches von Individuum zu Individuum unterschiedlich ausgeprägt ist und variable Verläufe zeigt (Lewis und Lieberman, 2000; Jobe und Harrow, 2005). Pathognomonische Symptome, die nur bei schizophrenen Erkrankungen vorkommen, gibt es nicht. Die häufigsten Merkmale bei der Erstdiagnose sind Halluzinationen oder Wahnvorstellungen, meist begleitet von Angst, sozialem Rückzug, Wutausbrüchen oder Suizidgedanken (Freedman, 2003).

Die Diagnose Schizophrenie wird anhand operationalisierter Kriterien gestellt. International anerkannte diagnostische Definitionen liegen in zwei Diagnosemanualen vor (DSM V und ICD-10). In Deutschland ist in der medizinischen Versorgung die ICD-10 verbindlich (Gaebel et al., 2006).

Die Leitsymptome nach ICD-10 für Schizophrenie sind in Tabelle 1 übersichtsartig dargestellt (Gaebel et al., 2006):

Tabelle 1: Leitsymptome der Schizophrenie nach ICD-10

1. Gedankenlautwerden, -eingebung, -entzug, -ausbreitung
2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn; Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen
4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn (bizarrer Wahn)
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität
6. Gedankenabreißen oder -einschiebungen in den Gedankenfluss
7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien, Negativismus oder Stupor
8. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt

Tabelle 1: Beschreibung der Leitsymptome der Schizophrenie nach ICD-10

Wie bei Gaebel et al. (2006) beschrieben, gelten dabei folgende Voraussetzungen: Erforderlich für die Diagnose Schizophrenie ist mindestens ein eindeutiges Symptom (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig) der Gruppen 1 bis 4 oder mindestens zwei Symptome der

Gruppen 5 bis 8. Diese Symptome müssen über den Zeitraum eines Monats oder länger deutlich vorhanden gewesen sein. Bei eindeutiger Gehirnerkrankung, während einer Intoxikation oder eines Entzuges sollte die Erkrankung Schizophrenie nicht diagnostiziert werden (Gaebel et al., 2006).

Schizophrene Erkrankungen werden nach ICD-10 (Kapitel V: Psychische- und Verhaltensstörungen) in dem Unterkapitel F2 (Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen) in verschiedene Untergruppen eingeteilt. F20.0 beschreibt die häufigste Form der Schizophrenie, die paranoide Schizophrenie. Diese ist durch beständige, häufig paranoide Wahnvorstellungen gekennzeichnet, oft begleitet von akustischen Halluzinationen und Wahrnehmungsstörungen. F20.1 bezeichnet die hebephrene Schizophrenie, bei welcher affektive Veränderungen mit Antriebsverlust und Affektverflachung im Vordergrund stehen. Betroffen sind Jugendliche und junge Erwachsene. Diese Form zeigt eine eher ungünstige Prognose, da sich hieraus schnell eine Negativsymptomatik entwickeln kann. Unter Punkt F20.2 wird die katatone Schizophrenie gelistet. Hier sind die psychomotorischen Störungen am auffälligsten. Dabei kann diese Form der Schizophrenie zwischen den Extremformen Erregung bis *Stupor* wechseln. Alle Formen, die zwar die diagnostischen Kriterien der Schizophrenie erfüllen, bei welchen jedoch eine eindeutige Zuordnung zu einer Untergruppe nicht möglich ist, werden mit dem Begriff undifferenzierte Schizophrenie (F20.3) beschrieben. Die postschizophrene Depression (F20.4) tritt als depressive Episode im Anschluss an eine schizophrene Erkrankung auf. Hierbei findet man noch einige positive und negative Symptome und das Suizidrisiko ist erhöht. Das chronische Stadium wird mit dem Begriff schizophreses Residuum (F20.5) bezeichnet. Dieses zeigt eine eindeutige Verschlechterung der Erkrankung und wird durch negative Symptome beherrscht. Unter F20.6 wird die Schizophrenia simplex genannt. Diese präsentiert sich durch eine schleichende Progredienz merkwürdigen Verhaltens, wobei die Fähigkeit eingeschränkt ist, gesellschaftliche Anforderungen zu erfüllen. Dabei geht, im Gegensatz zum schizophrenen Residuum, keine akute psychotische Phase voraus. Unter den sonstigen Schizophrenien (F20.8) werden schizophreniforme Psychosen und Störungen ohne nähere Angaben beschrieben, sowie die *zönästhetischen* Schizophrenien, also abnorme Wahrnehmungen des eigenen Körpers (Gaebel et al., 2006, Graubner, 2015).

Die folgende Tabelle 2 fasst die Diagnose-Subtypen zusammen:

Tabelle 2: Diagnose-Subtypen nach ICD-10

Schizophrenie F20.-	
F 20.0 Paranoide Schizophrenie	häufigste Form: Wahnvorstellungen, Halluzinationen
F 20.1 Hebephrene Schizophrenie	junge Menschen: affektive Veränderungen; Prognose: ungünstig
F 20.2 Katatone Schizophrenie	psychomotorische Störungen: Erregung bis Stupor
F 20.3 Undifferenzierte Schizophrenie	keine eindeutige Zuordnung zu einer Untergruppe möglich
F 20.4 Postschizophrene Depression	depressive Episode im Anschluss an eine schizophrene Erkrankung
F 20.5 Schizophrenes Residuum	chronisches Stadium, vor allem Negativsymptome
F 20.6 Schizophrenia simplex	schleichende Progredienz merkwürdigen Verhaltens ohne vorherige akute Phase
F 20.8 Sonstige Schizophrenien	Zusammenfassung: schizophreniforme Psychosen und Störungen, zönästhetische Schizophrenien
F 20.9 Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	

Tabelle 2: Beschreibung der Diagnose-Subtypen der Schizophrenie nach ICD-10

1.1.4 Epidemiologie

In der großen Übersichtsstudie von Goldner et al. 2002 wurde die Einjahresprävalenz auf 0,34 % geschätzt, das bedeutet 3 bis 4 von 1000 Menschen sind von der Erkrankung Schizophrenie betroffen (Goldner et al., 2002). Die Lebenszeitprävalenz, also das Risiko einer bestimmten Person im Laufe des Lebens mindestens einmal an Schizophrenie zu erkranken, liegt in der Altersgruppe der 15- bis 60-jährigen weltweit je nach Weite der Diagnosekriterien zwischen 0,5 und 1,6 % und wird durchschnittlich mit 1 % beziffert (Gaebel et al., 2006; Gaebel und Wölwer, 2010). Die Jahresinzidenz, also die Anzahl von Neuerkrankungen pro Jahr, liegt bei 0,01 bis 0,02 % (Saha et al., 2006). Diese ist in Städten höher als auf dem Land (McGrath et al., 2008) und variiert signifikant zwischen verschiedenen Ländern (Messias et al., 2007). Das Lebenszeitrisiko beider Geschlechter wird in den meisten Fällen als ausgeglichen angegeben (Saha et al., 2007). Erstmanifestationen sind zwischen dem ersten und siebten Lebensjahrzehnt möglich, mit einem Manifestationsgipfel zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr (Lewis und Lieberman, 2000). Erkrankungen nach dem 40. Lebensjahr werden als Spätschizophrenie beschrieben, Frauen erkranken im Schnitt etwa 2 bis 4 Jahre später als Männer (Lewis und Lieberman, 2000).

1.1.5 Verlauf

In den meisten Fällen beginnt die Erkrankung mit einer über mehrere Jahre dauernden Prodromalphase, welche zumeist nicht als (prä-)psychotisch erkannt wird (Lieberman et al., 2001). Dabei sind die ersten Symptome recht unspezifisch und präsentieren sich häufig in einer Verschlechterung von Kognition und Aufmerksamkeit (McGlashan, 1996; Lewis und Lieberman, 2000), bis hin zu psychosenahen Symptomen, welche aber insgesamt in Dauer und Intensität nicht überschwellig sind. Nur aufgrund von Prodromalsymptomen kann die

Erkrankung nicht sicher vorhergesagt werden (Fusar-Poli et al., 2012). Im Anschluss an die Prodromalphase folgt die Akutphase. Diese ist meist durch das Auftreten überschwelliger Positivsymptome gekennzeichnet. Problematisch ist, dass gerade in der sensiblen Zeitspanne nach dem ersten Erkrankungsbeginn den Betroffenen häufig die Krankheitseinsicht und in der Folge die Behandlungsadhärenz fehlt, mit anschließend negativem Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf (McGlashan, 1996). Nach Einsetzen der Behandlung kommt es oft zu einem raschen Abklingen der ersten psychotischen Episode und es schließt sich eine sogenannte Stabilisierungsphase an (Jobe und Harrow, 2005). In dieser Stabilisierungsphase dominieren in erster Linie die Negativsymptome, welche deutlich schlechter auf die antipsychotische Behandlung ansprechen. Das zeigt sich vor allem in einer zunehmenden Verschlechterung insbesondere der sozialen Funktionen.

Der weitere Verlauf ist von Individuum zu Individuum unterschiedlich. In Langzeitstudien zeigten 21 bis 57 % der Patienten ein gutes Ergebnis, abhängig davon, wie eng die Kriterien zur Diagnosestellung Schizophrenie gesetzt wurden (Jobe und Harrow, 2005). Ein Teil der Betroffenen entwickelt eine Restsymptomatik und bei ca. 30 % chronifiziert die Erkrankung trotz antipsychotischer Behandlung (Rössler et al., 1998; Wang et al., 2008). Dabei bleibt meist die Negativsymptomatik, zum Teil aber auch das Vollbild der Schizophrenie, bestehen (Wang et al., 2008). Wichtig ist während des gesamten Verlaufs die Medikamentenadhärenz. Fehlt diese, kommt es in 38 bis 68 % zu Rückfällen (Fenton et al., 1997; Freedman, 2003). Jedoch werden heutzutage, vermutlich aufgrund der Antipsychotika-Therapie, die noch Anfang des 20. Jahrhunderts häufig beobachteten schwersten Verlaufsformen der Schizophrenie (wie der katatone Rückzug) nur noch selten beobachtet (Freedman, 2003).

1.1.6 Prognose

Aufgrund des eher frühen Erkrankungsbeginns werden die Betroffenen oftmals schon in jungen Jahren aus ihrem sozialen und beruflichen Umfeld gerissen. Auch mit verschiedenen therapeutischen Langzeitinterventionen ist die funktionelle Erholung bei vielen Patienten nur mäßig gut (Jobe und Harrow, 2005; Wang et al., 2008; Newman-Tancredi und Kleven, 2011; Terzic et al., 2015). Daher ist es von äußerster Wichtigkeit frühzeitig therapeutisch einzugreifen, um die Langzeitprognose zu verbessern. Hinzu kommt, dass die Erkrankung nicht nur die mentale Gesundheit betrifft (Colton und Manderscheid, 2006). Durch die veränderten Lebensumstände besteht im Vergleich zur Normalbevölkerung auch ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko früher zu versterben (Saha et al., 2007; McGrath et al., 2008). Ursachen hierfür sind unter anderem, dass körperliche Erkrankungen bei Personen mit Schizophrenie häufig später diagnostiziert und nur unzureichend behandelt werden. Dazu kommt die Tendenz zu ungesunder Lebensweise mit schlechter Ernährung, mangelnder körperlicher

Bewegung etc. sowie die geringere Behandlungsadhärenz (Saha et al., 2007). Außerdem ist das Risiko für Suizide ca. zwölfmal höher als in der Normalbevölkerung (Saha et al., 2007). Indikatoren, die für eine günstige Prognose sprechen, sind u. a.: weibliches Geschlecht und Erkrankungsbeginn vor der Menopause, eine stabile Partnerschaft und ein gutes emotionales und intellektuelles Entwicklungsniveau, Behandlungsakzeptanz sowie fehlende psychiatrische Komorbiditäten (Gaebel und Wölwer, 2010). Aufgrund des frühen Erkrankungsalters, verbunden mit einem oft chronischen Verlauf, einem hohen Maß an psychischen Beeinträchtigungen, sowie vielschichtigen und aufwendigen Rehabilitierungsmaßnahmen, stellt die Erkrankung Schizophrenie auch unter ökonomischen Aspekten eine große Herausforderung für die Gesellschaft dar (Rössler et al., 1998; Salize, 2001).

1.1.7 Ätiologie

Das „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell“ (Zubin und Spring, 1977; Gaebel und Wölwer, 2010) ist z. Zt. das am weitesten akzeptierte ätiopathogenetische Modell (Gaebel et al., 2006). Es geht davon aus, dass auch im interepisodischen Intervall eine Vulnerabilität bzw. Verletzlichkeit im Sinne einer Disposition für die Manifestation der Schizophrenie vorhanden ist und diese in bestimmten Phasen, vor allem unter (hoher) Stressbelastung, ausbrechen kann. Bei unzureichenden Bewältigungsmöglichkeiten (Coping) auf endogene und exogene Stressoren kommt es zum Ausbruch der Erkrankung, was sich klinisch durch die akute psychotische Symptomatik äußert (Gaebel et al., 2006). Dabei gilt es als gesichert, dass die Erkrankung durch eine genetische Veranlagung mitbedingt wird. Entsprechend kann eine erhöhte Vulnerabilität gehäuft in Familien vorkommen. Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien zeigen, dass das Risiko an Schizophrenie zu erkranken für Angehörige Betroffener – abhängig vom Verwandtschaftsgrad – erhöht ist (Gaebel und Wölwer, 2010). Allerdings beträgt auch bei eineiigen Zwillingen das Erkrankungsrisiko nicht 100 %, weshalb weitere Einflussfaktoren beteiligt sein müssen (Gaebel und Wölwer, 2010). Welche genetischen Dispositionen letztendlich in welchem Ausmaß vererbt werden und welche weiteren Einflussfaktoren zum Ausbruch der Erkrankung führen (hier spielen auch (frühkindliche) Hirnschäden oder -erkrankungen sowie Substanzmissbrauch eine Rolle), ist weiterhin nicht gänzlich bekannt und Gegenstand aktueller Forschungen. Eine polygenetische multifaktorielle Vererbung erklärt die große Variationsbreite schizophrener Krankheitsbilder womöglich am besten (Tölle und Lempp, 1996). Dabei müssen psychologische und soziale Faktoren berücksichtigt werden.

1.1.7.1 Dopaminhypothese

Die Entdeckung des ersten Antipsychotikums, Chlorpromazin, geschah eher zufällig, als Personen mit der Erkrankung Schizophrenie dieses Medikament als Antihistaminikum erhielten und sich ihre Positivsymptome besserten (Goodman und Gilman, 1965, zitiert nach Freedman, 2003). Durch intensivere Forschungen stellte sich heraus, dass die Effektivität des zugrunde liegenden therapeutischen Mechanismus auf einer Blockade der Dopaminrezeptoren beruhten (Freedman, 2003), daher wurde die Dysfunktion der dopaminergen Neurotransmission als eine der (Haupt-)Ursachen der Schizophrenie gesehen (Newman-Tancredi und Kleven, 2011).

Auch heute basiert die klinische Behandlung der Schizophrenie auf Medikamenten, welche die D2-Rezeptoren blockieren, wobei diese „klassischen Antipsychotika“ hauptsächlich effektiv in Bezug auf die Positivsymptome sind, jedoch kaum Einfluss auf die Negativsymptome haben (Newman-Tancredi und Kleven, 2011). Dabei hatte sich gezeigt, dass sich die Dopamindysfunktion in verschiedenen Bereichen des Gehirns unterschiedlich darstellt. Das dopaminerge System stammt aus einer Gruppe von Zellen aus dem Mittelhirn. Neuronen von der Substantia nigra steigen zum Striatum über nigrostriatale Bahnen auf und sind vor allem in die Modulation des motorischen Verhaltens involviert, während Neuronen von dem ventralen tegmentalen Areal (VTA) des Mittelhirns in das limbische System (mesolimbische Projektion) und in kortikale Regionen (mesokortikale Regionen) projizieren und in die Kognition und Modulation von Motivation und Belohnung eingebunden sind (Le Moal und Simon, 1991; Kapur und Remington, 1996). Heutzutage vermutet man eine exzessive dopaminerge Aktivität im Nucleus accumbens bzw. im mesolimbischen System, wodurch die Positivsymptome entstehen und parallel dazu eine Hypoaktivität im Frontalkortex, was zu den Negativsymptomen und kognitiven Defiziten führt (Abi-Dargham, 2004).

Die Blockade der dopaminergen Transmission mildert die Symptome der Schizophrenie nicht komplett und misst man die Dopamin-Metaboliten und -rezeptoren vor und nach der Behandlung, sind diese weitestgehend normal (Farde et al., 1986, zitiert nach Freedman, 2003). Hinzu kommt, dass die Wirkung der antipsychotischen Therapie bei chronisch erkrankten Patienten limitiert ist (Crow, 1980). Daher vermutet man schon lange, dass weitere Neurotransmitter an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sein könnten. Aufgrund dessen weiteten sich über die Jahre die pathophysiologischen Erforschungen der Schizophrenie über die Dopaminhypothese hinaus aus. Hierbei fand man u. a. eine Interaktion zwischen dem dopaminergen und dem serotonergen System (Kapur und Remington, 1996), weshalb auch die Serotoninrezeptoren zunehmend in den Fokus der Forschung rückten.

1.2 Serotoninrezeptor

1.2.1 Geschichtlicher Hintergrund

Die Entdeckung von Serotonin bzw. 5-HT und seiner Beteiligung an psychiatrischen Erkrankungen hängt eng mit der Erforschung der Wirkung des Halluzinogens Lysergsäurediethylamid (LSD) zusammen (Woolley und Shaw, 1954). Das psychotische Stadium, welches durch das halbsynthetische Mutterkornalkaloid LSD induziert wird, konnte in den 1950ern schnell mit Aktionen am Serotoninrezeptor in Zusammenhang gebracht werden. Dies führte zu der Hypothese, dass auch anomale Serotoninfunktionen für psychiatrische Erkrankungen wie die Schizophrenie verantwortlich sein könnten (Geyer und Vollenweider, 2008).

1.2.2 Allgemeine Serotonin(-rezeptor)-beschreibung

Serotonin, auch 5-Hydroxytryptamin (5-HT) genannt, spielt eine große Rolle bei vielen psychophysiologischen Funktionen wie der Schmerzwahrnehmung, beim Ess- und Sexualverhalten sowie bei Aggressionen und Angst (Lucki, 1998; Ramboz et al., 1998). Man findet diesen Neurotransmitter, außer im zentralen Nervensystem, auch im neuronalen Gewebe des Darms, im kardiovaskulären System und in den Thrombozyten (Berger et al., 2009). Nach Beginn der Klassifizierung der Serotoninrezeptoren im Jahre 1957 durch Gaddum und Kollegen, wurden eine ganze Reihe von Rezeptortypen identifiziert (Hoyer et al., 1994). Heute weiß man von mindestens 14 Serotoninrezeptoren, welche abhängig von funktionellen und strukturellen Charakteristika in sieben Rezeptorklassen unterteilt werden: 5-HT₁ bis 5-HT₇ (Hoyer et al., 2002). Mit Ausnahme des 5-HT₃-Rezeptors, welcher ein ligandengeführter Ionenkanal ist, gehören die Serotoninrezeptoren alle zur G-Protein-gekoppelten Superfamilie (Hoyer et al., 1994). Nach seiner Freisetzung in den synaptischen Spalt wird Serotonin aktiv mit Hilfe des Serotonin-Transporters (SERT), einem Transportprotein, rückresorbiert und wiederverwertet (Gatt et al., 2015).

Vor allem die Erforschung des 5-HT_{1A}-Rezeptors gab Anlass zu der Vermutung, dass dieser in das pathologische Neurotransmitterungleichgewicht involviert ist, welches als eine Ursache der Schizophrenie gesehen wird (Drago et al., 2008). Wie oben erwähnt zeigten *post mortem* Gehirn- und *in vivo* PET Bilderstudien des 5-HT_{1A}-Rezeptors eine höhere 5-HT_{1A}-Rezeptorbindung und eine veränderte Genexpression bei schizophrenen Patienten, weshalb sich im Verlauf dessen Erforschung intensivierte. Der 5-HT_{1A}-Rezeptor ist auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit:

1.2.3 Der 5-HT_{1A}-Rezeptor

Der 5-HT_{1A}-Rezeptor ist einer der am häufigsten untersuchte und exprimierte 5-HT-Rezeptor-Subtyp des menschlichen Gehirns (Drago et al., 2008; Zhou et al., 2013). Das zugehörige Gen des humanen 5-HT_{1A}-Rezeptors heißt HTR1A und ist auf Chromosom 5 lokalisiert (5q11.2-q13) (Lesch und Gutknecht, 2004). Es ist intronlos, 2200 Basenpaare (bp) lang (codierende Sequenz 1200bp) und kodiert 422 Aminosäuren. Es hat sieben Transmembrandomänen und ist an ein Guaninnukleotid-bindendes Protein gebunden, welches die Adenylatcyclase inhibiert (Barnes und Sharp, 1999; Huang et al., 2004).

Im Gehirn sind die 5-HT_{1A}-Rezeptoren prä- und postsynaptisch lokalisiert (Drago et al., 2008). Präsynaptisch stammen sie aus den Neuronen der *Raphe nuclei* (Lesch und Gutknecht, 2004; Drago et al., 2008), wo sie als somatodendritische Autorezeptoren exprimiert werden. Von diesen Mittelhirnkernen steigen sie als Heterorezeptoren zu den postsynaptischen Projektionsgebieten serotonerger Neurone auf. Dabei projizieren die dorsalen *Raphe nuclei* zum Cortex und zu striatalen Regionen und die medianen *Raphe nuclei* in limbische Regionen, also in Gehirnbereiche, welche mit der Kontrolle von Stimmung, Kognition und Erinnerung in Zusammenhang gebracht werden (Barnes und Sharp, 1999; Lesch und Gutknecht, 2004; Takekita et al., 2015).

Somatodendritische, präsynaptische 5-HT_{1A}-Autorezeptoren liegen vor allem auf 5-HT-Neuronen und Dendriten des Hirnstamms im Bereich der *Raphe nuclei* (Lesch und Gutknecht, 2004). Durch ein autoinhibitorisches Feedback-System wird bei ihrer Aktivierung die 5-HT-Neurotransmission kontrolliert und reguliert (Lesch und Gutknecht, 2004). Die Aktivierung der präsynaptischen Autorezeptoren durch Serotonin-Agonisten führt durch eine negative Feedback-Schleife zu einer erniedrigten Ausschüttungsrate der serotonerger Neurone in den synaptischen Spalt und reduziert anschließend die Synthese, den Umsatz und die Freilassung von Serotonin in die Projektionsgebiete (Lesch und Gutknecht, 2004). Daraus schlussfolgernd wird durch eine erhöhte 5-HT_{1A}-Autorezeptorexpression die Serotonin-Übertragung gebremst (Diaz-Mataix et al., 2006; Bosia et al., 2011), das heißt die Aktivierung der Autorezeptoren hemmt die Aktivität des gesamten serotonergen Systems.

Postsynaptische 5-HT_{1A}-Rezeptoren sind in den Hirnregionen weit verbreitet und liegen hauptsächlich im Cortex, im Hippocampus, im Septum, der Amygdala und im Hypothalamus (Lesch und Gutknecht, 2004). Ihre Aktivierung wirkt auf die Dopaminrezeptoren und resultiert in einer erhöhten Freisetzung von Dopamin in diesen Bereichen, insbesondere im präfrontalen Cortex (Ichikawa et al., 2001), womit sich die negativen, kognitiven und affektiven Symptome der Schizophrenie bessern.

Damit sind die 5-HT_{1A}-Rezeptoren in die dopaminerge Aktivität involviert und haben einen direkten Einfluss auf die Dopaminfreisetzung im Frontalcortex (Rollema et al., 2000; Ichikawa et al., 2001; Terzic et al., 2015). Umgekehrt können insuffiziente 5-HT_{1A}-Rezeptoren im

präfrontalen Cortex eine Verschlechterung der Negativsymptome und kognitiven Defizite zur Folge haben (Newman-Tancredi und Kleven, 2011). Dabei scheint der Einfluss der 5-HT_{1A}-Rezeptoraktivierung auf die Dopaminfreisetzung regional selektiv zu sein, da ähnliche Erhöhungen der Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens oder Striatum nicht beobachtet werden (Ichikawa et al., 2001).

Eine Interaktion zwischen dem 5-HT_{1A}-Rezeptor und dopaminergen System besteht aber auch indirekt über den 5-HT_{2A}-Rezeptor (Kapur und Remington, 1996). In Experimenten konnte gezeigt werden, dass sich die kortikale Dopaminfreisetzung erhöht, wenn zusätzlich zu einem 5-HT_{2A}-Antagonisten ein 5-HT_{1A}-Rezeptor Agonist gegeben wurde (Kapur und Remington, 1996; Ichikawa et al., 2001). Das bedeutet, dass eine Blockade des 5-HT_{2A}-Rezeptors im Frontalhirn indirekt in einer Aktivierung des 5-HT_{1A}-Rezeptors resultiert, was zu einer Erhöhung der Dopaminfreisetzung im präfrontalen Cortex führt (Ichikawa et al., 2001; Newman-Tancredi und Kleven, 2011). Risperidon, ein häufig genutztes Medikament aus der Gruppe der atypischen Antipsychotika, welches potent den 5-HT_{2A}-Rezeptor antagonisiert, aber nicht direkt am 5-HT_{1A}-Rezeptor agiert, ruft damit indirekt im Frontalcortex eine Dopaminfreisetzung hervor (Newman-Tancredi und Kleven, 2011).

1.2.4 Der rs6295 bzw. C(-1019)G-Polymorphismus

Da Serotonin als Modulator in der Dopaminfreisetzung wirkt und ein Regulator in der Gehirnentwicklung ist, scheint es plausibel, dass ein Polymorphismus eines Serotoninrezeptorgens die Funktion des Neurotransmitters beeinflusst und möglicherweise mit den klinischen Eigenschaften einer psychischen Erkrankung wie der Schizophrenie assoziiert ist (Kim und Yoon, 2011; Zhou et al., 2013). Man vermutet, dass die serotonergen Genveränderungen nicht durch direkte Einflüsse, sondern über modulierende Effekte an dopaminergen Neuronen in die Schizophrenie verwickelt sind und möglicherweise einen Einfluss auf den therapeutischen Mechanismus von Antipsychotika haben (Kim und Yoon, 2011).

Durch intensivere molekulargenetische Untersuchungen des 5-HT_{1A}-Rezeptors wurden eine Reihe von Polymorphismen des menschlichen 5-HT_{1A}-Rezeptorgens mit mehr oder weniger starkem Einfluss auf die Rezeptorfunktion identifiziert (Kawanishi et al., 1998). 1999 berichteten Wu und Comings über einen häufig auftretenden C(-1018)G Polymorphismus in der Promoterregion des 5-HT_{1A}-Rezeptorgens, basierend auf der 5' Sequenz von Parks und Shenk 1996 (Wu und Comings, 1999; Huang et al., 2004). Dieser Ort wurde später als C(-1019)G Polymorphismus identifiziert, da hier ein zusätzliches Basenpaar in der humanen Genomsequenz vorhanden war. Heute ist C(-1019)G oder auch rs6295 der mit am intensivsten untersuchte Einzelnukleotid-Polymorphismus des 5-HT_{1A}-Rezeptors (Drago et al., 2008; Gu et al., 2013).

HTR1A C(-1019)G bzw. rs6295 liegt in der Promoterregion des 5-HT_{1A}-Rezeptorgens und

reguliert die Transkription von HTR1A, womit es die Expression des 5-HT1A-Rezeptors in spezifischen Gehirnregionen verändert (Newman-Tancredi und Kleven, 2011). Die Blockade der transkriptionalen Unterdrückung führt zu einer gesteigerten Genexpression, wodurch die oben beschriebene Autorezeptor-Expression in den *Raphe nuclei* steigt (Fakra et al., 2009). 2003 berichteten Lemonde et al. darüber, dass eine erhöhte 5-HT1A-Autorezeptorexpression in den dorsalen *Raphe nuclei* eine exzessive Inhibition der serotonergen Neurotransmission hervorruft, was zu depressiven Symptomen und Suizidverhalten führt (Lemonde et al., 2003). Andere Studien zeigten, dass dieser C/G-Polymorphismus zu einer Hypoaktivität der kortikalen 5-HT1A-Rezeptoren führt und daher mit Stimmungsdefiziten assoziiert ist (Szewczyk et al., 2009, zitiert nach Newman-Tancredi und Kleven, 2011). Wie vorbeschrieben scheinen Allel-Varianten der 5-HT1A-Rezeptorexpression eine kritische Rolle in der Pathophysiologie psychiatrischer Störungen, wie der Depression, der Psychose, dem Substanzmissbrauch, Angststörungen sowie suizidalem Verhalten zu spielen (Lemonde et al., 2003; Huang et al., 2004; Lesch und Gutknecht, 2004).

2004 wiesen Huang et al. auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem C/G-Polymorphismus und der Erkrankung Schizophrenie nach (Huang et al., 2004). Im Anschluss folgten weitere Studien, welche den Zusammenhang des C/G-Polymorphismus bei schizophrenen Patienten und deren Reaktion auf die Behandlung untersuchten und teilweise bestätigten (unter anderem: Reynolds et al., 2006; Wang et al., 2008; Sumiyoshi et al., 2010; Kim und Yoon, 2011; Takekita et al., 2015).

Interessant ist, dass die G-Variante des HTR1A C(-1019)G Polymorphismus eine erhöhte negative Rückkopplung zeigt, wodurch es zu einer erhöhten Autorezeptorexpression kommt, was letztendlich in einer reduzierten serotonergen Neurotransmission auf der postsynaptischen Seite resultiert (Lemonde et al., 2003; Fakra et al., 2009).

Eine Rolle spielt dabei der Transkriptionsfaktor DEAF1 (*deformed epidermal autoregulatory factor 1*) bzw. dessen menschliches Homolog oder Synonym NUDR (*nuclear deformed epidermal autoregulatory factor*) (Czesak et al., 2006). Auf präsynaptischer Seite unterdrückt dieser Transkriptionsfaktor die 5-HT1A-Autorezeptorexpression, postsynaptisch verstärkt er die 5-HT1A-Rezeptorexpression (Albert et al., 2011). Durch diese duale Aktivität wird der prä- und postsynaptische Rezeptorspiegel normalisiert und die serotonerge Neurotransmission steigt (Albert et al., 2011).

Das C-Allel ist Teil eines 26bp langen imperfekten Palindroms, welches den Transkriptionsfaktor NUDR bindet und somit zu bereits genannter verstärkter serotonerger Neurotransmission führt. Das rs6295 G-Allel scheint hingegen mit einer reduzierten Bindungsfähigkeit von NUDR/DEAF-1 assoziiert zu sein (Lemonde et al., 2003), womit die Unterdrückung der präsynaptischen Autorezeptorexpression aufgehoben (Albert et al., 2011) und die postsynaptische 5-HT1A-Rezeptorexpression reduziert wird (Czesak et al., 2006).

Dies resultiert letztendlich in einer Hemmung bzw. reduzierten serotonergen Übertragung. Daher wurde das G-Allel in mehreren Studien als Risikoallel beschrieben (Huang et al., 2004; Drago et al., 2008; Wang et al., 2008) und in anderen Studien bestätigt (Reynolds et al., 2006; Mössner et al., 2009).

Huang et al. wiesen zusätzlich das G-Allel bei Schizophrenie-Patienten häufiger nach (Huang et al., 2004). Interessanterweise scheinen gesunde Probanden, welche ebenfalls homozygot für den G/G-Genotyp sind, dies kompensieren zu können und erkranken nicht (Chipman et al., 2010).

Alles in allem scheint die Aktivierung des 5-HT_{1A}-Rezeptors ein entscheidendes Element im neurochemischen Mechanismus der Dopaminfreisetzung zu sein und unter anderem die Antwort auf (atypische) Antipsychotika zu modulieren (Newman-Tancredi und Kleven, 2011). Dies erfordert einen funktionell intakten 5-HT_{1A}-Rezeptor (Reynolds et al., 2006), d. h. genetische Unterschiede in Dichte und Funktion des 5-HT_{1A}-Rezeptors beeinflussen die kortikale Dopaminfreisetzung und dessen weitere Funktion als Neurotransmitter.

1.3 Antipsychotika

Die Behandlung der Schizophrenie erfordert eine individuell angepasste Therapie, bestehend aus medikamentöser Behandlung sowie psycho- und soziotherapeutischen Maßnahmen. Die medikamentöse Grundlage bilden dabei die Antipsychotika, welche das Ungleichgewicht der bei der Erkrankung gestörten Neurotransmitter ausgleichen und die Symptome mildern sollen.

1.3.1 Erstgeneration Antipsychotika

Als erstes antipsychotisches Medikament wurde Chlorpromazin in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt. Als man herausfand, dass die erfolgreiche Wirkung auf der Blockade der Dopaminrezeptoren basierte, entwickelten sich schnell deutlich potentere Dopaminantagonisten (Freedman, 2003).

Dabei zeigen „klassische“ oder „Erstgeneration Antipsychotika“ (FGA), wie die Leitsubstanz Chlorpromazin oder das Butyrophenon Haloperidol, im zentralen Nervensystem eine hohe Affinität zu postsynaptischen dopaminergen D₂-Rezeptoren, jedoch kaum bis gar keine Affinität zu den 5-HT_{1A}-Rezeptoren (Herdegen et al., 2008). Damit sind sie effektiv in der Kontrolle der Positivsymptome, allerdings weitgehend ineffektiv in Bezug auf die Negativsymptome. Daneben hemmen die klassischen Antipsychotika weitere Rezeptoren wie die m-cholinergen (muskarinerge), Histamin H₁- und α ₁-adrenerge Rezeptoren, was sich in vegetativen Nebenwirkungen äußert (Herdegen et al., 2008). Unter hochdosierter Akuttherapie können sich folgende weitere Nebenwirkungen offenbaren: verlangsamtes Denken, emotionale Verflachung und Apathie ebenso wie ängstlich-depressive Verstimmung (Herdegen et al., 2008). Da der D₂-Rezeptor eine wichtige Rolle bei der Initiierung und

Harmonisierung von Bewegungsabläufen spielt, begünstigen die klassischen Antipsychotika die Entwicklung motorischer Störungen (Akathisien, Frühdyskinesien, Parkinsonismus und tardive Dyskinesien), zusammengenommen als extrapyramidal-motorische Störungen bekannt (Scholz und Schwabe, 2005; Herdegen et al., 2008; van Os und Kapur, 2009; Newman-Tancredi und Kleven, 2011).

Der antipsychotische Effekt dieser Medikamente manifestiert sich in zwei Schritten. Zunächst resultiert die Gabe eines FGAs in einer sofortigen Blockade der D2-Rezeptoren und einem partiell antipsychotischen Effekt. Nach Minuten bis hin zu wenigen Stunden wirken sie dämpfend und aggressionslösend. Der komplette antipsychotische Effekt entwickelt sich danach über Tage bis (6 bis 8) Wochen, einer Zeitspanne, welche mit der verminderten Freisetzung von Dopamin aus der Präsynapse korreliert (Freedman, 2003).

1.3.2 Haloperidol

Das Butyrophenon Haloperidol wurde 1958 in Belgien entdeckt (Granger und Albu, 2005) und schon kurz danach in Deutschland zur Behandlung der Schizophrenie eingesetzt. Es leitet sich vom Opioid Pethidin ab und wirkt als hochpotentes Antipsychotikum ungefähr 50- bis 100-fach stärker als Chlorpromazin (Freedman, 2003; Herdegen et al., 2008). Haloperidol blockiert die Dopaminrezeptoren und reduziert damit die Übertragung von Dopamin als Neurotransmitter (Janssen-Cilag GmbH, 2018). Gegenüber den Phenothiazinen wie Chlorpromazin zeichnet sich Haloperidol durch eine geringere Sedation aus, was oft die zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen erfordert (Herdegen et al., 2008). Es hat weniger ausgeprägte anticholinerge und antiadrenerge Effekte, frühe extrapyramidal-motorische Störungen sind jedoch häufiger (Scholz und Schwabe, 2005). Die ausgeprägten Dyskinesien erfordern bei 20 bis 40 % der Patienten eine Komedikation mit Anticholinergika wie Biperiden (Herdegen et al., 2008). Haloperidol wird nach oraler Gabe gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und langsam eliminiert. Der First-Pass-Metabolismus führt jedoch zu einer Bioverfügbarkeit von nur 45 bis 75 %. Der maximale Effekt nach oraler Gabe zeigt sich nach ca. drei Stunden, die Halbwertszeit liegt bei 12 bis 38 Stunden. Aktive Metaboliten gibt es nicht (Scholz und Schwabe, 2005). Das Medikament wird neben den akuten und chronischen schizophrenen Syndromen bei organisch bedingten Psychosen, akuten manischen Syndromen sowie akuten psychomotorischen Erregungszuständen angewandt (Ratiopharm GmbH, 2017). Nicht verwendet werden sollte es vor allem bei Patienten, die an Morbus Parkinson leiden (Dopaminmangel), bei bekannten Allergien, Kindern unter 3 Jahren und bei anamnestisch bekanntem „*malignen Neuroleptika-Syndrom*“: Dies ist ein sehr seltener, jedoch schwerer Notfall, der meistens in den ersten beiden Wochen der Antipsychotika-Therapie auftritt (Herdegen et al., 2008). Neben EPMS und vegetativen Störungen kommt es zur metabolischen Azidose bis hin zu komatösen Zuständen. Die Diagnose wird durch die starke

Erhöhung der Kreatinkinase (CK) verifiziert (Herdegen et al., 2008). Die Intensivtherapie umfasst neben dem Absetzen des Antipsychotikums die Gabe von Benzodiazepinen und Dantrolen. Bis zu 20 % der Fälle verlaufen tödlich (Herdegen et al., 2008). Besondere Vorsicht ist bei Hirnschäden und der Neigung zu Krampfanfällen geboten. Vor einer Behandlung sollte das Blutbild (inklusive Differentialblutbild) kontrolliert werden. Bei abweichenden Werten darf eine Behandlung nur bei zwingender Notwendigkeit und unter häufigen Blutbildkontrollen erfolgen (Ratiopharm GmbH, 2017). Es wird empfohlen während der Behandlung auf Alkohol zu verzichten, da hierdurch die Wirkung von Haloperidol in nicht vorhersehbarer Weise verändert bzw. verstärkt werden kann (Ratiopharm GmbH, 2017). Außerdem sollten gerade zu Beginn der Therapie das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten unterlassen werden, da dieses Arzneimittel auch bei bestimmungsmäßigem Gebrauch das Reaktionsvermögen beeinträchtigen kann (Ratiopharm GmbH, 2017).

Über einer Dosis von 10 mg/d ist bei vergleichbarer Wirksamkeit das Risiko extrapyramidal-motorischer Störungen erhöht (Gaebel et al., 2006). Therapeutisch wird zunächst die niedrigste Dosierung gewählt und dann an die Bedürfnisse angepasst. Die Dosis ist abhängig vom Alter, der behandelten Erkrankung, möglichen Nieren- und Leberproblemen sowie gleichzeitig eingenommenen anderen Arzneimitteln (Janssen-Cilag GmbH, 2018). In Form des Decanoates liegt es auch als Depotpräparat vor und kann bei chronischen Schizophrenien ggf. alle vier Wochen i.m. tief intragluteal injiziert werden (Scholz und Schwabe, 2005).

1.3.3 Zweitgeneration Antipsychotika

Die neurologischen Nebenwirkungen wie die extrapyramidal-motorischen Störungen machten die klassischen oder Erstgeneration Antipsychotika zunehmend unattraktiv, so dass man in der Einführung des Zweitgeneration Antipsychotikums Clozapin in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts zunächst eine überlegene Alternative sah (Kane und Correll, 2010). Der therapeutische Effekt sollte verbessert, die Nebenwirkungen vermindert werden (Freedman, 2003).

Clozapin war das erste eingeführte atypische Antipsychotikum und zeigte einen besseren therapeutischen Effekt als die bekannten Erstgeneration Antipsychotika (Rollema et al., 2000). Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen (Todesfälle unter Granulozytopenie) (Lieberman et al., 1989; Freedman, 2003) musste Clozapin jedoch Mitte der 1970er zunächst wieder vom Markt genommen werden. In den 1990er Jahren wurde es unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen erneut eingeführt und wird heute unter regelmäßiger Leukozytenkontrolle vor allem bei therapieresistenten Schizophrenien eingesetzt (Freedman, 2003). In der Folge wurden weitere SGAs entwickelt, wie z. B. die ebenfalls den trizyklischen

Atypika zugeordneten Medikamente Olanzapin und Quetiapin, sowie das hier besprochene Benzisoxazol-Derivat Risperidon.

Die pharmakologische Aktivität der Zweitgeneration Antipsychotika ergibt sich meist aus dem kombinierten Antagonismus von D2- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren (Freedman, 2003; Newman-Tancredi und Kleven, 2011), jedoch erfolgt die 5-HT_{2A}-Rezeptorblockade in einer Dosierung, die nur einen Teil der D2-Rezeptoren besetzt. Damit zeigen sich extrapyramidale Störungen schwächer und weniger häufig, vor allem Spätdyskinesien treten wesentlich seltener auf (Herdegen et al., 2008). Andere Zweitgeneration Antipsychotika folgen einem anderen Wirkmechanismus (Freedman, 2003), wie z. B. Aripiprazol. Dieses Medikament wirkt am Dopamin-Rezeptor agonistisch, wenn Dopamin fehlt und antagonistisch, wenn dessen Aktivität stark erhöht ist (*Dopamin-Stabilizer-Konzept*) (Herdegen et al., 2008). Außerdem blockiert Aripiprazol den 5-HT_{2A}-Rezeptor und stimuliert den 5-HT_{1A}-Rezeptor, was eine anxiolytische Wirkung zur Folge hat (Herdegen et al., 2008).

Auch wenn einige Zweitgeneration Antipsychotika effektiv in der Behandlung der Positivsymptome sind und weniger bis kaum EPMS induzieren, bestätigte sich die versprochene Effektivität gegen negative und kognitive Symptome nicht wie erhofft (Leucht et al., 2009). Dafür offenbarten sich unter ihrer Einnahme zunehmend kardiometabolische Nebenwirkungen, womit die Diskussion der Vor- bzw. Nachteile der jeweiligen Antipsychotika (-klassen) begann, welche bis heute anhält (Leucht et al., 2009; Kane und Correll, 2010).

1.3.4 Risperidon

Risperidon ist eines der am häufigsten verschriebenen Antipsychotika und aus der Gruppe der Benzisoxazol-Derivate. Es zeigt eine sehr hohe Bindungsaffinität zum 5-HT₂-Rezeptor, sowie einen moderat potenten D2-Rezeptorantagonismus (Leysen et al., 1988). Daneben beobachtet man eine α -rezeptorblockierende und gering sedierende Wirkung (Scholz und Schwabe, 2005). Unter Einnahme kommt es häufig zu Hyperprolaktinämien und Gewichtsanstiegen, extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen treten im Allgemeinen erst ab einer Dosis über 6 mg pro Tag auf (Scholz und Schwabe, 2005), die maximal empfohlene Dosis liegt bei Ersterkrankten niedriger. Risperidon wird nach oraler Gabe fast vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit nach dem First-Pass-Metabolismus liegt bei 60 bis 80 %, die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten bei ca. 24 Stunden (Scholz und Schwabe, 2005). Das Zweitgeneration Antipsychotikum wird neben der Schizophrenie bei der Manie, als Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) bei langanhaltender Aggression von Personen mit Alzheimer-Demenz, sowie bei geistig behinderten Kindern ab 5 Jahren angewandt (Ratiopharm GmbH, 2012). Absolute Kontraindikation ist eine bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegen Bestandteile des Arzneimittels (Ratiopharm GmbH, 2012). Auch Risperidon sollte nur vorsichtig bei der Parkinson-Krankheit (Verschlechterung nicht

ausgeschlossen) oder Demenz angewandt werden, ebenso bei Epileptikern oder Diabetikern (Ratiopharm GmbH, 2012). Hier ist das „*maligne Neuroleptika-Syndrom*“ eine ebenso gefürchtete Nebenwirkung (Ratiopharm GmbH, 2012). Als sehr häufige Nebenwirkung wird unter Einnahme von Risperidon der Parkinsonismus angegeben. Diese Bezeichnung umfasst viele Symptome ähnlich der Erkrankung Morbus Parkinson, wie z. B. Anstieg der Speichelsekretion, Steifheit der Skelettmuskulatur, langsame, reduzierte Bewegungen, Ausdruckslosigkeit des Gesichts, kleine schlurfende Schritte, anhaltendes Blinzeln, etc. (Ratiopharm GmbH, 2012).

Die folgende Tabelle 3 stellt die beiden oben genannten Medikamente gegenüber:

Tabelle 3: Vergleich der Antipsychotika Haloperidol und Risperidon (nach Scholz und Schwabe, 2005; Herdegen et al., 2008; Lüllmann et al., 2010)

	Haloperidol	Risperidon
Substanzklasse	Butyrophenon, "typisches" Antipsychotikum	Benzisoxazol-Derivat, "atypisches" Antipsychotikum
Wirkmechanismus	Dopamin D2-Rezeptorblockade; Hemmung m-cholinerger, H1- und α 1-Rezeptoren	Blockade 5-HT ₂ -Serotoninrezeptoren und D2 Dopaminrezeptoren; α -Rezeptorblockade
Wirkpotenz	~ 50-100x stärker als Chlorpromazin	~ 50x stärker als Chlorpromazin
Wirkung	wirkt v. a. auf Positivsymptome; stark antipsychotisch bei nur geringer Sedation	wirkt auf Positiv- und Negativsymptome
Indikationen	akute Psychosen (v. a. Schizophrenie und Manie) und katatone Syndrome, Unruhezustände bei agitierten Depressionen, organische Psychosen	akute und chronische schizophrene Psychosen, schwere chronische Aggressivität, psychotische Symptome bei Demenz, Verhaltensstörungen bei Intelligenzminderung
Nebenwirkungen	EPMS; endokrine Störungen: Hyperprolaktinämie, Zyklusanomalien	EPMS ab 6 mg/d; häufig: Parkinsonismus, Hyperprolaktinämie, Gewichtsanstieg, Angstzustände, Schlaflosigkeit
Pharmakodynamik	gute orale Resorption	vollständig oral resorbiert
Bioverfügbarkeit nach First-Pass-Metabolismus	45 bis 75 %	60 bis 80 %
HWZ	12 bis 38h, keine aktiven Metabolite	ca. 3h, aktive Metabolite ca. 24h
Beachte	verstärkt u.a. die Wirkung von anderen zentral dämpfenden Pharmaka und Alkohol	bei ungenügender Sedierung nicht die Dosis erhöhen, sondern sedierende Begleitmedikation wählen
Kontraindikationen	Allergie, Morbus Parkinson, Krampfanfallneigung, u. a.; Gefahr: malignes Neuroleptika-Syndrom	Allergie, Hyperprolaktinämie, Kinder unter 5 Jahre, Stillzeit, u. a.; Cave: bei Morbus Parkinson, Demenz, Epilepsie; Gefahr: malignes

	Haloperidol	Risperidon
		Neuroleptika-Syndrom; QT-Zeit-Verlängerung
Wechselwirkungen	Verstärkung der Wirkung von anderen zentral dämpfenden Pharmaka und Alkohol, Antihypertonika, Anticholinergika, Dopaminantagonisten; abgeschwächte Wirksamkeit von Dopaminagonisten	bisher keine systematischen Erkenntnisse; Carbamazepin vermindert die antipsychotisch wirksamen Plasmaspiegel
Dosierung	Individuelle Dosierung; bei akuten Psychosen 0,5 - 2 mg oral (leichter Fall), 3 bis 5 mg (schwerer Fall)	initial 2 mg/d oral verteilt auf 1 bis 2 Einzeldosen, am 2. Tag auf 4 mg/d erhöhen, optimale Dosis 4 bis 6 mg/d
Depotpräparat	in Form des Decanoates alle 4 Wochen intramuskulär	Depotpräparat alle 2-4 Wochen; überlappend die ersten 3 Wochen orale Medikation weiterführen

Tabelle 3: Vergleich des „klassischen“ Antipsychotikums Haloperidol mit dem „atypischen“ Antipsychotikum Risperidon; zur Auflösung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

1.4 Aktuelle Aspekte der Schizophreniebehandlung

Heutzutage erfolgt die Behandlung mit Antipsychotika zunehmend differenzierter, da man erkannt hat, dass weder die Erst- noch die Zweitgeneration Antipsychotika homogene Klassen bezüglich ihrer Effektivität, ihres Wirkmechanismus sowie ihrer Nebenwirkungen sind (Leucht et al., 2009; Kane und Correll, 2010). Die Wahl eines geeigneten Antipsychotikums erfolgt individuell auf den Patienten zugeschnitten. Dies schließt die aktuelle Symptomatik, Komorbiditäten, vorangegangene Behandlungsverläufe und Nebenwirkungen sowie den Patientenwunsch und seine Erwartungen mit ein. Dabei empfehlen aktuelle Leitlinien zur Behandlung ein Phasenkonzept, um ein möglichst gutes soziales Funktionsniveau mit akzeptabler Lebensqualität zu erreichen. Zunächst sollte, unterstützt durch psychologische Mitbetreuung, die antipsychotische Behandlung optimalerweise früh nach Einsetzen der (Positiv-)Symptomatik beginnen und dann durchgehend für ein Jahr nach der ersten Episode erfolgen (Gaebel et al., 2006). Dadurch wird in der Regel während der Akutbehandlung eine rasche Suppression und Remission der schizophrenen Positivsymptomatik erzielt. In der sich anschließenden Langzeitbehandlung soll dies auf andere Symptombereiche (Negativsymptome, kognitive Funktionen) ausgeweitet werden. Die kurzfristige Wirksamkeit der Medikation wird anhand der Verbesserung der Psychopathologie (positive, negative, affektive, kognitive und allgemeine Symptome) im Rahmen einer 6- bis 12-wöchigen Medikationsphase beurteilt. Den langfristigen Erfolg bewertet man anhand der Rezidivrate, der Persistenz von Symptomen, der sozialen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität (Gaebel et al., 2006). Unter einer optimalen Therapie erlangt der Patient schnell Symptombefreiheit und es zeigen sich keine bis sehr geringe Nebenwirkungen (Gaebel et al., 2006).

1.4.1 Kompetenznetz Schizophrenie

Um langfristig eine Verbesserung der Behandlung vor allem bei ersterkrankten schizophrenen Patienten zu erreichen, wurde 1999 das „Kompetenznetz Schizophrenie“ (KNS) unter der Leitung von Professor Dr. W. Gaebel, Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, und Professor Dr. H.-J. Möller, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, initiiert. Dies ist ein Forschungsverbund mit den Zielen, die Lebensqualität von Menschen mit der Diagnose Schizophrenie durch optimale Vernetzung und gemeinsame innovative Forschung zu verbessern. Empirische Daten wurden im Rahmen von verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Fragestellungen und Behandlungsansätzen erhoben und ausgewertet. Dabei waren in Deutschland bis zu 19 psychiatrische Universitätskliniken, 14 Landes-, Bezirks- und Fachkrankenhäuser sowie sechs nervenärztliche und allgemeinmedizinische Praxisverbände beteiligt. Durch Verwendung der gleichen standardisierten Erhebungsinstrumente war eine Vergleichbarkeit der Studien gewährleistet (Wölwer et al., 2003). Im Rahmen des KNS wurde u. a. die sogenannte "Ersterkranktenstudie" zur Optimierung der Akut- und Langzeitbehandlung durchgeführt. Im Zuge einer multizentrischen klinischen Studie durchliefen ersterkrankte Patienten zunächst eine achtwöchige Akutbehandlung und erhielten dabei in einem randomisiert-doppelblinden Design entweder Haloperidol oder Risperidon (Möller et al., 2008). Anschließend wurde dieses Behandlungskonzept im Rahmen der einjährigen Erhaltungstherapie fortgeführt (Gaebel et al., 2007). Als zentrale Ergebnisse konnte in der Akutbehandlung ein leichter Vorteil für Risperidon in Bezug auf extrapyramidal-motorische Störungen aufgezeigt werden, bei einer insgesamt etwas geringeren Abbruchrate unter diesem SGA. Im weiteren einjährigen Verlauf zeigten sowohl das klassische als auch das atypische Antipsychotikum ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit (gemessen anhand der Rückfall- und Verschlechterungsrate, der Symptomreduktion, der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus und der Lebensqualität) sowie der Nebenwirkungen und der Adhärenz- und Abbruchraten.

1.4.2 Differenzielle Wirkung von Antipsychotika in Abhängigkeit der 5-HTR1A-Genexpression

Verschiedene Studien befassten sich im Vorfeld bereits mit der differenziellen Effektivität von FGAs und SGAs in Abhängigkeit von der HTR1A-Genexpression. Ebenfalls im Rahmen des „Kompetenznetz Schizophrenie“, allerdings innerhalb der zuvor durchgeführten achtwöchigen Akutbehandlung (Teilnehmer davon sind teilweise auch in der hier untersuchten Langzeit-Stichprobe enthalten), erforschten Mössner et al. die Reaktion der gleichen Genetik-Varianten auf Risperidon und Haloperidol. Dabei wurde nur eine Verbesserung der Negativsymptome bei Probanden mit C-Allel unter Risperidon beobachtet. Ein Vorteil der G-Allelträger fand sich

nicht (Mössner et al., 2009).

Ähnliche Studien, welche die Reaktion der verschiedenen Genotypen auf ein Antipsychotikum beschreiben, zeigten vergleichbare Ergebnisse. Wang et al. behandelten ihre Patienten acht Wochen mit Risperidon und stellten ebenso nur bei Trägern des homozygoten Genotyps CC eine wesentliche Besserung der Negativsymptome fest (Wang et al., 2008). Auch Reynolds wies in seiner Arbeit eine geringere Medikamentenresponse der G-Allelträger bezüglich FGAs versus SGAs nach (Reynolds et al., 2006).

Insgesamt fällt bei der Durchsicht der Fachliteratur bezüglich dieses Themas auf, dass fast ausnahmslos eine Verbesserung der C-Allelträger unter einem SGA beschrieben wird. Lediglich eine Studie berichtete von einer Besserung der Patienten mit Genotyp GG unter Clozapin, wobei es sich hier um behandlungsresistente schizophrene Patienten handelte (Bosia et al., 2015).

1.4.3 Ziele der Arbeit und Fragestellungen

Die Erkrankung Schizophrenie stellt auch heute noch eine große therapeutische Herausforderung dar. Selbst mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten und Therapiemöglichkeiten sind mangelnde Therapieresponse und/oder Rückfälle nicht selten. Schwierigkeiten bei Diagnosestellung und Therapie, Leidensdruck und Stigmatisierung (Gaebel et al., 2002) des Betroffenen und seiner Angehörigen sowie die Kostenproblematik zeigen die Notwendigkeit einer intensiveren Ursachenforschung im Rahmen der Schizophrenieerkrankung, um die Entstehung der Krankheit besser zu verstehen und die Therapie optimieren zu können.

Problematisch ist in Bezug auf die Behandlung nach wie vor die begrenzte Effektivität bezüglich der Negativsymptome. Die FGAs bessern durch Wirkung an den Dopamin-Rezeptoren die Positivsymptomatik, haben jedoch kaum Einfluss auf die Negativsymptome. Die Zweitgeneration Antipsychotika zeigen diesbezüglich etwas mehr Effektivität, trotzdem werden die Negativsymptome bis dato weiterhin nur unzureichend behandelt (Reynolds et al., 2006). Diese sind sehr prädiktiv und bedeutsam für den Langzeitverlauf der Erkrankung, vor allem in Bezug auf das soziale Funktionsniveau und die funktionsbezogene „Wiederherstellung“ („*recovery*“). Die Besserung der Negativsymptome unter SGAs lässt einen Zusammenhang mit den Serotoninrezeptoren vermuten, weshalb auf die Serotoninrezeptoren in dieser Studie besonderen Wert gelegt wurde:

Die vorliegende Arbeit vergleicht die im Rahmen des „Kompetenznetz Schizophrenie“ erhobenen Therapieverläufe ersterkrankter schizophrener Patienten im ersten Behandlungsjahr nach der Akutphase unter dem Aspekt der oben erwähnten 5-HT_{1A}-Rezeptor-Genvarianten in Bezug auf die Wirkung und Nebenwirkung durch das klassische Antipsychotikum Haloperidol bzw. das atypische Antipsychotikum Risperidon.

Neben allgemeinen Verlaufsunterschieden je nach Rezeptor-Genvariante (unabhängig von der jeweiligen Medikation), stellt sich insbesondere die Frage, ob es in Abhängigkeit der Genexpression für den 5-HT_{1A}-Rezeptor unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsverläufe unter beiden Medikamenten gibt, um im positiven Fall eine individuellere Medikamentenanpassung für den jeweiligen Patienten zu erreichen und den Betroffenen im Langzeitverlauf ein weitgehend symptomfreies Leben zu ermöglichen. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang die (differenzielle) Wirkung auf die Negativsymptomatik. Im Zuge der *post-hoc*-Analyse sollen aber auch Unterschiede hinsichtlich der Positiv- und Allgemeinsymptome, der Rückfall- und Verschlechterungsrate und der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus sowie den Nebenwirkungen und der Adhärenz- und Abbruchraten untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und zeitlicher Ablauf

Im Rahmen des oben erwähnten „Kompetenznetz Schizophrenie“ (KNS), einem deutschlandweiten Forschungsverbund, gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung „BMBF“ (Wölwer et al., 2003) wurde zwischen 2000 und 2005 eine multizentrische Studie mit ersterkrankten schizophrenen Patienten gemäß der Deklaration und den Vorgaben der GCP (*good clinical practice*) durchgeführt (Gaebel et al., 2007; Möller et al., 2008; Gaebel et al., 2011). Beteiligt an den einzelnen Forschungsprojekten waren 19 psychiatrische Universitätskliniken (unter anderem Aachen, Berlin, Bonn, Düsseldorf, Köln, Mannheim, München, Tübingen), 14 Landes-, Bezirks- und Fachkrankenhäuser sowie sechs nervenärztliche und allgemeinmedizinische Praxisverbände. Die Daten der vorliegenden Dissertation entstammen der sogenannten „Ersterkranktenstudie“ des „Kompetenznetz Schizophrenie“ (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 et al., 2007)). Vor Beginn der Studie wurde ein Ethik-Votum bei der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eingeholt (Ethik-Votum vom 05.01.2000; Studien-Nr. 1520) und die Studie durch das Ethik-Komitee der Düsseldorfer Heinrich-Heine-Universität und den lokalen Zentren genehmigt. Eine schriftliche Einwilligung der Patienten lag vor. Die Diagnosestellung erfolgte anhand der ICD-10 Kriterien für eine schizophrene Störung (F20.XX).

Die Patienten wurden nach Einschluss in die Studie 14-tägig gesehen, dabei erfolgte anhand verschiedener Erhebungsbögen die für die Studie relevante Datenauswertung (siehe

Messinstrumente unter Punkt 2.3). Durch das Koordinationszentrum erhielten sie in regelmäßigen Abständen die durch eine dreistellige Patientenummer verschlüsselten Medikamente.

An den beteiligten Zentren wurden zum Einschluss in die Ersterkranktenstudie insgesamt 1372 Patienten gescreent, davon erfüllten N = 302 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien. Diese wurden zunächst acht Wochen einer randomisierten, doppelblinden Akutstudie zugeführt, in welcher mit der niedrig dosierten Antipsychotika-Therapie Risperidon bzw. Haloperidol begonnen wurde (Möller et al., 2008). Daran schloss sich eine zweijährige Langzeit-Therapiephase an: im Anschluss an die acht Wochen Akutbehandlung folgte zunächst ein weiteres Behandlungsjahr, in welchem die zuvor begonnene, randomisiert zugewiesene antipsychotische Behandlung mit niedrig dosiertem Haloperidol versus Risperidon doppelblind fortgeführt wurde (Gaebel et al., 2007) (hierauf bezieht sich die vorliegende Arbeit). Nach diesem Jahr der durchgehenden Antipsychotika-Behandlung wurden stabile Patienten in einem randomisierten offenen Design im zweiten Jahr unterschiedlichen Weiterbehandlungen zugeführt: Entweder führte man die zuvor begonnene doppelblinde Behandlung aus dem ersten Behandlungsjahr weitere zwölf Monate mit Risperidon oder Haloperidol niedrigdosiert kontinuierlich fort oder es erfolgte eine intermittierende Behandlung nach schrittweisem absetzen der Medikation, jeweils mit prodromgestützter Frühintervention (Gaebel et al., 2011). Zur Kompensierung der relativ hohen *Dropout*-Rate bereits in der Akutstudie und um die vorher festgelegte Stichprobengröße zu erreichen, wurden einige Patienten nach festgelegten Kriterien (Abschluss der Akutbehandlung der ersten schizophrenen Episode mit einem Antipsychotikum außerhalb der Akutstudie) als Quereinsteiger ebenfalls in das erste Jahr der Langzeitstudie aufgenommen. Neben der pharmakologischen Fragestellung fand zudem im ersten Jahr der Langzeitstudie an vier der hier beteiligten Zentren eine psychotherapeutische Mitbehandlung in der sogenannten „Psychotherapie-Studie“ statt (zwölfwöchige Psychoedukation versus zwölfmonatige kognitiv-behaviorale Therapie).

Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation ausgewerteten Daten entstammen dem ersten Behandlungsjahr der Langzeitstudie, für die folgende Ein- und Ausschlusskriterien galten:

Tabelle 4: Einschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien
Erstmanifestation anhand ICD 10 F20.XX
Alter: 18-55 Jahre
ausreichende deutsche Sprachkenntnisse
Abschluss der Akutbehandlung bzw. Quereinsteiger
Vorliegen der Einwilligungserklärung

Tabelle 4: Beschreibung der Einschlusskriterien der Studie; zur Auflösung der Abkürzung s. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 5: Ausschlusskriterien der Studie

Ausschlusskriterien
Kontraindikationen für eine Antipsychotikabehandlung
Deutliche Intelligenzminderung
Hirnorganisch bedingte Beeinträchtigungen
Drogen-/Medikamentenmissbrauch
Suizidales Verhalten in der Vorgeschichte
Ernsthafte körperliche Erkrankung
Teilnahme an einer anderen inkompatiblen Studie

Tabelle 5: Beschreibung der Ausschlusskriterien der Studie

2.2 Ablauf der Behandlung

Die randomisierte doppelblinde typische versus atypische antipsychotische Behandlung mit Risperidon bzw. Haloperidol wurde nach Teilnahme an der Akutstudie in niedriger Dosierung (möglichst jeweils zwischen 2 und 4 mg) im ersten Behandlungsjahr weitergeführt. Nach Einschluss in die Langzeitstudie erhielten die Patienten die antipsychotische Medikation in identisch aussehenden Pillenformen, jede in einer Dosis von 2 mg. Die Dosis konnte in 1 mg Schritten gesteigert (bis zu einer Gesamtdosis von 8 mg pro Tag) bzw. gesenkt (bis 1 mg pro Tag) werden, abhängig von den Symptomen und Nebenwirkungen anhand der *Clinical Global Impression*-Skala (CGI) (s. Messinstrumente unter Punkt 2.3).

Dadurch war der behandelnde Arzt (welchem die jeweilige Medikamentengruppe ebenfalls nicht bekannt war) in der Lage, eine individuelle Dosierung für den Patienten zu wählen. Zusätzliche Medikamente waren erlaubt, außer weiteren Antipsychotika oder Stimmungsstabilisierern.

2.3 Messinstrumente

Die im Rahmen der Ersterkranktenstudie eingesetzten Messinstrumente werden in der nachfolgenden Tabelle 6 zusammengefasst.

Die Psychopathologie wurde mit der Positiv- und Negativ-Symptomatik-Skala (PANSS) gemessen, ergänzt durch den klinischen Gesamteindruck (CGI), der Skala für Negativsymptome (SANS), der Hamilton Depressionsskala (HAM-D) und der Calgary Depressionsskala (CDSS). Das Funktionsniveau erfragte man mit dem psychosozialen Funktionsniveau (GAF) und dem sozialen und beruflichen Funktionsniveau (SOFAS). Nebenwirkungen wurden durch die abnorme unwillkürliche Bewegungsskala (AIMS), extrapyramidale Nebenwirkungsskala (EPS), die Hillside Akathisie-Skala (HAS) und die Udvalg-Nebenwirkungsskala (UKU) getestet. Zuletzt aufgeführt sind die Compliance Rating Skala (CRS) und die Einstellung gegenüber den Medikamenten (DAI).

Tabelle 6: Erhebungsinstrumente der KNS-Ersterkrankten-Langzeitstudie

Instrument (Abkürzung)	Beschreibung	Autoren	
Psychopathologie			
PANSS	Bewertung positiver, negativer und genereller psychopathologischer Symptome		
	Positive and Negative Syndrome Scale	30 Items, auf Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem)	(Kay et al., 1987)
CGI	Bewertung Schweregrad, Zustandsänderung, Wirksamkeit und Nebenwirkungen antipsychotischer Therapie		
	Clinical Global Impression	Skala von 1 (nicht krank) bis 7 (extrem schwer krank)	(Guy W., 1976b)
SANS	Bewertung 5 Kategorien negativer Symptome		
	Scale for the Assessment of Negative Symptoms	24 Items, auf Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 5 (stark ausgeprägt)	(Andreasen, 1982)
HAM - D	Bewertung Depression und somatische Symptome bei depressiven Patienten		
	Hamilton Rating Scale for Depression	0 = normal bis ≥ 23 = sehr schwere Depression	(Hamilton M., 1960)
CDSS	Beurteilung Depressivität bei schizophrenen Patienten		
	Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia	9 Items, auf Skala von 0 = fehlend bis 3 = schwer	(Addington et al., 1993)
Funktionsniveau			
GAF	Verlaufsbeurteilung des allgemeinen Funktionsniveau (psychisch, sozial, beruflich)		
	The Global Assessment of Functioning Scale	0 (= krank) bis 100 (= gesund) Punkte	(Frances A., 1994)
SOFAS	Erfassung des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus		
	Social and Occupational Functioning Assessment Scale	1-10 = benötigt maximale Unterstützung bis 91-100 Punkte = hervorragende Funktionsleistung	(Goldman et al., 1992)
Nebenwirkungen			
AIMS	Messung der Spätdyskinesien		
	Abnormal Involuntary Movement Scale	0 = keine bis 4 Pkt. = schwere unwillkürliche Bewegungen	(Guy W., 1976a)
EPS	Beurteilung der extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen		
	Rating Scale für Extrapyramidal Side Effects	0 = Symptomatik fehlt bis 40 Punkte = ausgeprägtester Schweregrad	(Simpson und Angus, 1970)
HAS	Beurteilung der körperlichen Ruhelosigkeit (sitzend, stehend, liegend)		
	Hillside Akathisia Scale	0 = fehlt bis 4 Punkte = nicht kontrollierbar	(Fleischhacker et al., 1989)

Instrument (Abkürzung)	Beschreibung	Autoren	
UKU	Messung der Medikationsnebenwirkungen		
	Udvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale	vierstufige Skala (keine, leicht, mittel, schwer); 0 bis 156 Punkte	(Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations, 1987)
Medikamenten-Compliance			
CRS	Messung der Adhärenz bzgl. der Medikation		
	Compliance Rating Scale	1 = nicht compliant bis 7 = maximal compliant	(Kemp und David, 1996)
DAI	Fragebogen zur subjektiven Wirkung von Antipsychotika		
	Drug Attitude Inventory	Positive Gesamtpunktzahl = compliant; negative Gesamtpunktzahl = nicht compliant	(Hogan et al., 1983)

Tabelle 6: Beschreibung und Erklärung der verwendeten Erhebungsinstrumente

2.4 Kriterien der Ergebnisbeurteilung

Als Haupt-*Outcome*-Kriterium des ersten Behandlungsjahres der Ersterkranktenstudie wurde ein Rezidiv oder Rückfall festgelegt, welcher in Übereinstimmung mit dem vorherigen Forschungsprogramm (Gaebel et al., 2007) mit Hilfe der Erhebungsbögen jeweils zwischen 2 Visiten folgendermaßen definiert wurde:

Rezidiv

- Zunahme in den PANSS-Positivpunkten um mehr als 10 Punkte
- CGI-Änderungswert von 6 oder mehr Punkten
- Abnahme des GAF-Wertes um mehr als 20 Punkte

Es zeigte sich, dass ein Rezidiv nach o. g. Kriterien unter regulären Studienbedingungen (Einnahme der Studienmedikation) nicht auftrat, weshalb posthoc verschiedene „klinisch bedeutsame Verschlechterungen“ anhand unterschiedlicher Kriterien definiert wurden:

Verschlechterung 1:

Das Kriterium galt als erfüllt, wenn bei folgenden Erhebungsinstrumenten mit „++“ oder „+“, mindestens ein „++“ oder (mindestens) zwei „+“ gegeben war:

- ++: Zunahme PANSS-Positivpunkte > 10 Punkte
- +: Zunahme PANSS-Positivpunkte > 7 Punkte
- ++: CGI-Veränderung ≥ 6 Punkte
- ++: Abnahme GAF-Score > 20 Punkte, mindestens auf Niveau ≤ 50
- +: Abnahme GAF-Score > 15 Punkte, mindestens auf Niveau ≤ 50

Verschlechterung 2:

Mindestens eines der folgenden Kriterien sollte erfüllt sein:

- Zunahme PANSS-Positivpunkte ≥ 7 Punkte, mindestens auf Niveau ≥ 17 Punkte
- Zunahme PANSS-Positivpunkte ≥ 5 Punkte, mindestens auf Niveau ≥ 20 Punkte
- Mindestens ein PANSS-Positivpunkt auf ≥ 5 Punkte verschlechtert
- CGI-Schweregrad Zunahme um ≥ 1 auf Niveau ≥ 6 Punkte
- CGI-Schweregrad Zunahme um ≥ 2 auf Niveau ≥ 5 Punkte
- Abnahme GAF-Score ≥ 15 Punkte, mindestens auf Niveau ≤ 50 Punkte

Eine zusätzliche Methode zur Messung der Verschlechterung wurde in Anlehnung an Csernansky (Csernansky et al., 2002) übernommen und zwar als:

Verschlechterung nach Csernansky et al. (2002):

Mindestens eines der folgenden Kriterien sollte erfüllt sein:

- Anstieg der Summe von PANSS Positiv-, Negativ- und Allgemeinwerten um $\geq 25\%$ bzw. ≥ 10 Punkte (falls der Eingangswert bei ≤ 40 Punkten lag)
- Änderung des CGI – Wertes ≥ 6 Punkte

Weitere Ergebnisbeurteilungen, auch der hier vorliegenden Arbeit, bezogen sich auf zusätzliche Einschätzungen oder Skalen zur Psychopathologie, auf die Nebenwirkungen und die Adhärenz sowie auf die Abbruchrate.

2.5 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 302 Patienten in die Akutstudie eingeschlossen (Möller et al., 2008) und 159 Patienten in den pharmakologischen Teil der Langzeitstudie übernommen (Gaebel et al., 2007). Weiterhin nahmen 14 Patienten nur an der Psychotherapie-Studie teil.

Die „*according-to-protocol*“ (ATP)-Stichprobe bezog bei der Auswertung nur die Patienten mit ein, welche die verblindete Studienmedikation wie vorgesehen regulär bis zum Ende des ersten Behandlungsjahres einnahmen. Die „*intention-to-treat*“ (ITT)-Stichprobe umfasste alle randomisierten Patienten (s. Tabelle 7 im Ergebnisteil).

2.6 Genetik-Analysemethode

Die entsprechende genetische Analyse und Einteilung der Probanden erfolgte durch Auswertung der DNA mit Hilfe der *Polymerase-Ketten-Reaktion* (PCR) und Fluoreszenz durch die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn. Dabei wurde die DNA der

Teilnehmer zunächst aus dem EDTA-antikoagulierten Blut mit Hilfe des „*QIAGEN – Blood & Cell Culture DNA Maxi Kit*“ isoliert (QIAGEN, Hilden, Deutschland) und im Anschluss durch die PCR vervielfältigt. Wichtig waren die genetisch vererbaren Variationen einzelner Basenpaare der DNA, also die sogenannten „Einzelnukleotid-Polymorphismen“ bzw. englisch „*Single-Nucleotide-Polymorphisms*“ (SNP). Diese können zu einem Aminosäurewechsel an einem betroffenen Codon führen und damit Auswirkungen auf die Gen-Transkription haben (regulatorische SNPs). Mit Hilfe der PCR erfolgte im Anschluss die Vervielfältigung der relevanten SNPs. Dabei wurden für die PCR 12,5 ng DNA, der „*TaqMan® Universal PCR MasterMix, No AmpErase® UNG*“ und die „*TaqMan® SNP genotyping Assays*“ für jeden SNP verwendet (zur Verfügung gestellt durch „*Applied Biosystems, Foster City, California, USA*“). Diese Assays waren für eine allelische Unterscheidung spezifischer SNPs entwickelt worden. Jedes Assay bestand aus vorentworfenen, *FAM™* und *VIC®*-Farbstoff markierten, „*TaqMan® MGB (Minor Groove Binder)*“- Sonden- und Primersets.

Am Ende der PCR folgte die Untersuchung und Auswertung beider Allele durch Messung der Fluoreszenz mit Hilfe des „*Tecan Ultra 384 Microplate*“ Lesegeräts (Tecan, Crailsheim, Deutschland). Die Exzitations- und Emissions-Wellenlängen für die *FAM™*-markierten Muster lagen bei 485 und 535 nm, für die *VIC®*-markierten Proben bei 535 und 590 nm (Schuhmacher et al., 2009; Lennertz et al., 2010).

2.7 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS der Versionen 23 und 24, das Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,05$ festgelegt. In der deskriptiven Statistik wurden die stetigen Variablen als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt, kategoriale Variablen als absolute Häufigkeiten (N) und Prozent (%).

Hinsichtlich der interferenzstatistischen Prüfung erfolgte bei stetigen Variablen zunächst die Prüfung der jeweiligen Voraussetzungen (insbesondere Normalverteilung und Varianzhomogenität), im Anschluss wurden parametrische (T-Test, Varianz-Analyse/ANOVA, Kovarianz-Analyse/ANCOVA) oder non-parametrische (*Mann-Whitney-U-Test*) Verfahren angewandt. Kategoriale Daten wurden mit Hilfe von χ^2 -Tests auf Signifikanz geprüft. In die Auswertung gingen alle Patienten mit Genetik-Daten ein. Hinsichtlich der Endpunkt-Vergleiche (zum Ende des ersten Behandlungsjahres) wurde bei Patienten, die im Laufe des ersten Behandlungsjahres die Studie abbrechen, der letzte erhobene Wert verwendet (ITT-Analyse mit LOCF = "*last observation carried forward*"-Auswertung). Vorab wurde geprüft, ob sich die jeweiligen Gruppen bereits zu Beginn (Einschluss in die Langzeitstudie/L0) in wesentlichen Merkmalen (Alter, Geschlecht, Studienmedikation, Psychopathologie, soziales Funktionsniveau) signifikant unterschieden. Solche Unterschiede zeigten sich z. T. für das Alter, weshalb zusätzlich eine ANCOVA mit dem Alter als Kovariate durchgeführt wurde.

Zudem wurde, um weitere mögliche Eingangsunterschiede zu kontrollieren, ergänzend bei signifikanten Ergebnissen, die jeweiligen Skalen-Eingangswerte ebenfalls als Kovariate mit einbezogen. Zur Absicherung der Endpunktvergleiche wurden zusätzlich selektiv die Eingangs-Endwert-Differenzen auf signifikante Unterschiede geprüft, ebenfalls unter Berücksichtigung des Alters sowie der jeweiligen Eingangswerte als Kovariaten.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Stichprobenbeschreibung und Vergleich der Patienten mit versus ohne Genetik-Daten

Von den 173 Patienten, die im Rahmen der Ersterkrankten-Langzeitstudie behandelt wurden, lag bei 111 Patienten die Charakterisierung der Genetikmarker hinsichtlich des 5-HTR1A-Rezeptors vor. Der Vergleich der Patienten mit versus ohne Genetikmarker in Bezug auf verschiedene Eingangs- und Verlaufscharakteristika ergab dabei einzelne signifikante Unterschiede (vgl. Tabelle 7). So zeigte sich, bezogen auf den Zugang zur Langzeitstudie, dass bei den Patienten mit Genetikmarker verhältnismäßig mehr aus der Akutstudie übernommen wurden (80 versus 66 %; $p = 0,040$).

Weiterhin ergaben sich signifikante Eingangsunterschiede in der „PANSS: Positiv Skala“ und der „PANSS 5-Faktorenlösung“ nach Marder „Feindseligkeit/Erregung“. In beiden Bereichen fanden sich etwas niedrigere Werte bei den Patienten mit Genetikmarker (jeweils $p = 0,040$). Bezüglich des Vorkommens von Rezidiven und Verschlechterungen fielen bei den Patientengruppen mit bzw. ohne Genetik-Daten keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 7: Stichprobencharakteristika der Patienten mit versus ohne Genetik-Daten zu Beginn des 1. Behandlungsjahres (L0)

	HTR1A vorhanden			p*
	Nein N = 62	Ja N = 111	Gesamt N = 173	
Alter, Jahre \bar{x} (SD)	30,5 (10,4)	32 (9,9)	31,5 (10,1)	0,35
Geschlecht, N (%)				
Männlich	35 (56,5)	68 (61,3)	103 (59,5)	0,54
Weiblich	27 (43,5)	43 (38,7)	70 (40,5)	
Zugang zur Langzeitstudie, N (%)				
Aus Akutstudie	41 (66,1)	89 (80,2)	130 (75,1)	0,040
Quereinsteiger	21 (33,9)	22 (19,8)	43 (24,9)	
Studienmedikation, N (%)				
Keine ¹⁾	7 (11,3)	9 (8,1)	16 (9,2)	0,52
Risperidon	26 (41,9)	56 (50,5)	82 (47,4)	
Haloperidol	29 (46,8)	46 (41,4)	75 (43,4)	
Dosis Studienmedikation, (mg) MW(SD)	4,1 (2,4)	4,2 (2,1)	4,2 (2,2)	0,73

	HTR1A vorhanden			
	Nein N = 62	Ja N = 111	Gesamt N = 173	p*
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	
Psychopathologie				
PANSS				
Positiv-Skala	11,3 (5,0)	9,8 (3,4)	10,4 (4,1)	0,040
Negativ-Skala	15,4 (6,2)	14,7 (5,2)	15,0 (5,5)	0,45
Allgemein	27,4 (8,7)	26,2 (8,1)	26,6 (8,3)	0,34
Gesamt	54,1 (17,8)	50,7 (15,2)	52,0 (16,2)	0,19
PANSS 5-Faktorenlösung				
1: Positive Symptome	13,6 (5,8)	12,4 (4,4)	12,8 (5,0)	0,15
2: Negative Symptome	15,6 (6,2)	15,01 (5,5)	15,2 (5,8)	0,53
3: Denkstörungen	11,8 (4,4)	11,4 (3,9)	11,5 (4,1)	0,52
4: Feindseligkeit/Erregung	5,5 (2,3)	4,9 (1,5)	5,1 (1,9)	0,040
5: Angst/Depression	7,7 (2,9)	7,2 (2,5)	7,3 (2,7)	0,22
SANS				
Affektive Verflachung	1,4 (1,2)	1,5 (1,2)	1,5 (1,2)	0,74
Alogie	0,9 (1,0)	1,0 (1,0)	1,0 (1,0)	0,35
Apathie	1,6 (1,2)	1,5 (1,1)	1,5 (1,1)	0,55
Anhedonie	2,0 (1,2)	1,9 (1,3)	1,9 (1,2)	0,71
Aufmerksamkeit	1,4 (1,1)	1,2 (1,0)	1,3 (1,1)	0,18
Gesamt	21,7 (13,5)	22,6 (16,1)	22,3 (15,2)	0,69
Funktionsniveau				
GAF	61,4 (13,2)	64,6 (11,3)	63,4 (12,1)	0,11
SOFAS	60,5 (13,8)	62,5 (11,8)	61,8 (12,5)	0,35
Nebenwirkungen				
AIMS Gesamt	0,2 (0,4)	0,3 (1,3)	0,3 (1,1)	0,34
EPS Gesamt	1,6 (2,5)	1,7 (2,8)	1,6 (2,7)	0,80
HAS Gesamt	3,1 (6,1)	2,6 (5,9)	2,8 (6,0)	0,64
UKU Gesamt	5,6 (6,8)	4,1 (4,5)	4,6 (5,4)	0,14
Rezidiv/Verschlechterungen, N (%)				
Rezidiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0
Verschlechterung 1	14 (22,6)	24 (21,6)	38 (22,0)	0,88
Verschlechterung 2	7 (11,3)	15 (13,5)	22 (12,7)	0,67
Nach Csernansky	15 (24,2)	32 (28,8)	47 (27,2)	0,51

Tabelle 7: *Signifikanzniveau der univariaten, einfaktoriellen ANOVA für Unterschiede zwischen 5-HTR1A-Charakterisierung vorhanden ja versus nein; χ^2 -Test für kategoriale Daten; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen s. Tabelle 6, zur Auflösung der weiteren Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis; ¹⁾ Patienten, die ausschließlich an der Psychotherapie-Studie teilnahmen und offen mit (anderen) Antipsychotika behandelt wurden

3.2 Auswertung der Genotypen ohne Berücksichtigung der Studienmedikation

3.2.1 Eingangsunterschiede zwischen den Genotypen ohne Berücksichtigung der Studienmedikation

Hinsichtlich der Patienten mit Genetik-Daten bezüglich des 5-HT_{1A}-Rezeptors ergab sich folgende Charakterisierung: Von den 111 Patienten mit Genetikmarker zeigte sich bei 24 (21,6 %) Patienten das Basenpaar Cytosin/Cytosin, 60 (54,1 %) Teilnehmer hatten das Basenpaar Cytosin/Guanin und das Basenpaar Guanin/Guanin konnte 27 (24,3 %) Patienten zugeordnet werden. Die Patienten waren zwischen 18 und 55 Jahre alt, im Durchschnitt 32,0 Jahre (SD 9,9; vgl. Tabelle 8). Die Mehrheit (61,3 %) war männlich und wurde aus der Akutstudie übernommen (80,2 % versus 19,8 % Quereinsteiger). Nur 35,0 % beendeten das erste Jahr erfolgreich, deutlich mehr Patienten brachen das erste Behandlungsjahr vorzeitig ab.

Zum ersten Messzeitpunkt fanden sich bei der Auswertung der Erhebungsinstrumente keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Genotypen.

Tabelle 8 stellt die Eingangsdaten zum ersten Messzeitpunkt der drei Genotypen der *intention-to-treat*-Stichprobe, ohne Berücksichtigung der Medikation, dar. Dies entspricht dem Aufnahmetag in die Langzeitbehandlung "L0".

Tabelle 8: Eingangsunterschiede zwischen den Genotypen ohne Berücksichtigung der Studienmedikation zu Beginn des 1. Behandlungsjahres (L0)

L0	CC	CG	GG	Gesamt	p*
	N = 24	N = 60	N = 27	N = 111	
Alter, Jahre \bar{x} (SD)	32,4 (8,8)	33,1 (11,2)	29,3 (7,2)	32,0 (9,9)	0,25
Geschlecht, N (%)					
Männlich	15 (62,5)	37 (61,7)	16 (59,3)	68 (61,3)	0,97
Weiblich	9 (37,5)	23 (38,3)	11 (40,7)	43 (38,7)	
Zugang zur Langzeitstudie, N (%)					
Aus Akutstudie	20 (83,3)	47 (78,3)	22 (81,5)	89 (80,2)	0,86
Quereinsteiger	4 (16,7)	13 (21,7)	5 (18,5)	22 (19,8)	
Teilnahme Psychotherapie-Studie, N (%)					
keine	8 (33,3)	18 (30,0)	5 (18,5)	31 (27,9)	0,48
lang (12m VT**)	9 (37,5)	21 (35,0)	8 (29,6)	38 (34,2)	
kurz (12w PE***)	7 (29,2)	21 (35,0)	14 (51,9)	42 (37,8)	
Drop-out 1. Behandlungsjahr, N (%)					
Bj.1 erfolgreich beendet	8 (33,3)	16 (26,7)	12 (44,4)	36 (35,0)	0,41
Abbruch	14 (58,3)	38 (63,3)	15 (55,6)	67 (60,4)	
Nur PT-Studie*	2 (8,3)	6 (10,0)	0 (0,0)	8 (7,2)	

L0	CC	CG	GG	Gesamt	p*
	N = 24	N = 60	N = 27	N = 111	
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	
Psychopathologie					
PANSS					
Positiv-Skala	10,1 (4,0)	10,2 (4,0)	9,5 (2,7)	10,0 (3,7)	0,75
Negativ-Skala	15,1 (6,2)	14,5 (5,9)	15,3 (5,5)	14,8 (5,8)	0,80
Allgemein	25,8 (7,0)	26,5 (10,5)	26,2 (8,0)	26,3 (9,2)	0,95
Gesamt	51,0 (15,2)	51,3 (19,3)	50,9 (14,2)	51,2 (17,2)	0,99
PANSS 5-Faktorenlösung					
1: Positive Symptome	13,1 (5,1)	12,4 (4,9)	12,0 (4,2)	12,5 (4,7)	0,72
2: Negative Symptome	14,7 (6,4)	14,9 (6,2)	15,8 (5,8)	15,1 (6,1)	0,77
3: Denkstörungen	11,6 (4,2)	11,8 (5,0)	10,7 (3,9)	11,5 (4,6)	0,61
4: Feindseligkeit/Erregung	4,5 (1,1)	5,0 (1,9)	4,6 (0,9)	4,8 (1,5)	0,27
5: Angst/Depression	7,1 (2,7)	6,7 (3,2)	7,7 (3,0)	7,0 (3,0)	0,33
CGI					
Schweregrad	3,5 (1,4)	3,5 (1,0)	3,4 (0,9)	3,5 (1,0)	0,93
Zustandsänderung	2,1 (1,1)	2,1 (0,8)	1,9 (0,9)	2,0 (0,9)	0,79
SANS					
Affektive Verflachung	1,6 (1,3)	1,5 (1,4)	1,5 (1,2)	1,5 (1,3)	0,95
Alogie	1,0 (1,2)	1,0 (1,2)	0,9 (1,0)	1,0 (1,2)	0,90
Apathie	1,4 (1,2)	1,5 (1,3)	1,4 (1,2)	1,4 (1,3)	0,99
Anhedonie	1,8 (1,5)	1,8 (1,3)	1,5 (1,4)	1,7 (1,4)	0,56
Aufmerksamkeit	1,2 (1,2)	1,3 (1,2)	1,2 (1,0)	1,2 (1,2)	0,85
Gesamt	21,5 (18,9)	22,4 (18,1)	20,3 (14,4)	21,7 (17,4)	0,88
HAMD Gesamt	5,1 (5,1)	5,2 (6,1)	5,9 (4,7)	5,4 (5,5)	0,84
CDSS Gesamt	2,3 (3,4)	2,1 (3,0)	2,8 (3,3)	2,3 (3,2)	0,62
Funktionsniveau					
GAF	63,3 (14,5)	64,4 (11,7)	65,1 (11,7)	64,3 (12,2)	0,88
SOFAS	60,2 (14,7)	61,6 (12,0)	61,9 (14,1)	61,4 (13,0)	0,89
Nebenwirkungen					
AIMS Gesamt	0,2 (0,7)	0,2 (1,5)	0,4 (1,3)	0,3 (1,3)	0,84
EPS Gesamt	1,0 (2,9)	1,8 (3,4)	1,0 (1,7)	1,4 (3,0)	0,42
HAS Gesamt	1,9 (4,2)	3,0 (8,0)	3,3 (8,9)	2,8 (7,5)	0,79
UKU Gesamt	4,5 (6,2)	3,7 (4,0)	4,0 (4,9)	4,0 (4,8)	0,80
Medikamenten-Compliance					
Compliance-Skala	6,4 (0,7)	6,1 (1,0)	6,4 (0,9)	6,3 (0,9)	0,20
DAI Gesamt	21,9 (4,6)	21,6 (4,5)	23,1 (4,5)	22,1 (4,5)	0,59

Tabelle 8: *Signifikanzniveau der univariaten, einfaktoriellen ANOVA für Unterschiede zwischen den Genotypen; χ^2 -Test für kategoriale Daten; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen s. Tabelle 6, zur Auflösung der weiteren Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis; Psychotherapie-Studie: ** 12 Monate Verhaltenstherapie, *** 12 Wochen Psychoedukation

3.2.2 Unterschiede zwischen den Genotypen ohne Berücksichtigung der Studienmedikation im Verlauf und zum Ende des 1. Behandlungsjahres

Nach den vorab definierten Kriterien trat, wie bereits in der Hauptveröffentlichung bei Gaebel et al. 2007 beschrieben, im 1. Behandlungsjahr kein Rezidiv auf (Gaebel et al., 2007).

Hinsichtlich der „klinisch bedeutsamen Verschlechterungen“ unterhalb der Rezidiv-Kriterien, bezogen auf die Verschlechterung 1 (mindestens eines der drei Rezidiv-Kriterien erfüllt), Verschlechterung 2 (niederschwelligstes Verschlechterungskriterium zur Überprüfung der prädiktiven Validität der Prodrome) und eine Verschlechterung in Anlehnung an Csernansky et al. (vgl. Punkt 2.4: Kriterien der Ergebnisbeurteilung), erfüllten dagegen mehrere Patienten die entsprechenden Kriterien (s. Tabelle 9), wobei es keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede gab.

Tabelle 9: Rezidiv- bzw. Verschlechterungshäufigkeiten der Genotypen ohne Berücksichtigung der Studienmedikation zum Ende des 1. Behandlungsjahres (L1)

	CC	CG	GG	
L1	N = 24	N = 60	N = 27	p*
	N (%)	N (%)	N (%)	
Rezidiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Verschlechterung 1	4 (16,7)	16 (26,7)	4 (14,8)	0,37
Verschlechterung 2	5 (20,8)	7 (11,7)	3 (11,1)	0,49
Nach Csernansky	7 (29,2)	19 (31,7)	6 (22,2)	0,67

Tabelle 9: *Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen den Genotypen; *Chi*²-Test für kategoriale Daten; zur Definition Rezidiv/Verschlechterungen vgl. Punkt 2.4: Kriterien der Ergebnisbeurteilung; zur Auflösung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

Wie unter Punkt 3.2.1 und in Tabelle 8 bereits dargestellt, fanden sich auch keine signifikanten Unterschiede in der Abbruchrate zwischen den einzelnen Genotypen.

Hinsichtlich der ersten Hauptfragestellung (Unterschiede im Verlauf und zum Ende des 1. Behandlungsjahres zwischen den Genotypen ohne Berücksichtigung der Medikation) zeigten sich in keinem der untersuchten Skalen-Parameter signifikante Unterschiede (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Unterschiede zwischen den Genotypen ohne Berücksichtigung der Studienmedikation zum Ende des 1. Behandlungsjahres (L1)

	CC	CG	GG	Gesamt	
L1	N = 24	N = 60	N = 27	N = 111	p*
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	
Psychopathologie					
PANSS					
Positiv-Skala	8,7 (3,2)	8,9 (3,7)	8,6 (2,7)	8,8 (3,4)	0,92
Negativ-Skala	12,3 (5,8)	13,7 (6,2)	13,5 (6,5)	13,3 (6,2)	0,64
Allgemein	22,3 (7,4)	24,2 (10,7)	22,7 (9,0)	23,4 (9,6)	0,63
Gesamt	43,2 (14,4)	47,0 (19,7)	44,8 (16,9)	45,6 (17,9)	0,66
PANSS 5-Faktorenlösung					
1: Positive Symptome	10,5 (3,8)	11,1 (4,8)	10,8 (4,3)	10,9 (4,5)	0,87
2: Negative Symptome	12,3 (6,0)	13,9 (6,2)	13,9 (7,2)	13,5 (6,4)	0,58
3: Denkstörungen	9,5 (3,6)	10,5 (4,8)	9,3 (3,5)	10,0 (4,3)	0,38
4: Feindseligkeit/Erregung	4,9 (1,5)	4,9 (2,4)	4,6 (1,3)	4,8 (2,0)	0,86
5: Angst/Depression	6,0 (2,5)	6,3 (3,2)	6,2 (2,7)	6,2 (2,9)	0,95
CGI					
Schweregrad	2,9 (1,1)	3,1 (1,4)	3,1 (1,3)	3,0 (1,3)	0,86
Zustandsänderung	2,2 (1,3)	2,2 (1,2)	2,3 (1,2)	2,2 (1,2)	0,96
SANS					
Affektive Verflachung	1,0 (1,3)	1,3 (1,3)	1,1 (1,4)	1,2 (1,3)	0,72
Alogie	0,6 (1,0)	0,9 (1,2)	0,8 (1,2)	0,8 (1,1)	0,68
Apathie	1,1 (1,2)	1,4 (1,4)	1,0 (1,4)	1,2 (1,3)	0,47
Anhedonie	1,3 (1,4)	1,8 (1,4)	1,3 (1,6)	1,6 (1,4)	0,23
Aufmerksamkeit	0,5 (1,0)	0,9 (1,1)	0,7 (1,0)	0,8 (1,1)	0,39
Gesamt	15,1 (16,4)	20,4 (18,0)	16,0 (18,0)	18,2 (17,7)	0,35
HAMD Gesamt	4,3 (4,9)	5,1 (6,7)	4,5 (6,7)	4,8 (6,3)	0,84
CDSS Gesamt	1,8 (3,3)	2,4 (3,9)	2,0 (3,0)	2,2 (3,5)	0,75
Funktionsniveau					
GAF	70,1 (16,0)	68,7 (14,4)	67,5 (14,6)	68,7 (14,7)	0,82
SOFAS	68,5 (14,9)	68,0 (14,9)	66,2 (14,9)	67,7 (14,8)	0,83
Nebenwirkungen					
AIMS Gesamt	0,2 (0,6)	0,4 (1,8)	0,2 (0,5)	0,3 (1,4)	0,72
EPS Gesamt	1,8 (3,6)	1,5 (3,2)	0,4 (1,0)	1,3 (3,0)	0,19
HAS Gesamt	0,5 (1,6)	2,8 (7,4)	2,1 (6,9)	2,1 (6,5)	0,34
UKU Gesamt	3,0 (5,2)	3,2 (4,6)	2,3 (4,4)	2,9 (4,7)	0,69
Medikamenten-Compliance					
Compliance-Skala	6,0 (1,2)	5,8 (1,7)	6,2 (1,7)	6,0 (1,6)	0,56
DAI Gesamt	22,2 (5,7)	22,4 (4,7)	23,0 (4,6)	22,5 (4,9)	0,87

Tabelle 10: *Signifikanzniveau der univariaten, einfaktoriellen ANOVA für Unterschiede zwischen den Genotypen; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen s. Tabelle 6, zur Auflösung der weiteren Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

Insgesamt konnten somit in der Genotypenauswertung ohne Berücksichtigung der Medikation keine relevanten Auffälligkeiten oder signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Genvarianten gefunden werden.

3.3 Auswertung der Genotypen unter Berücksichtigung der jeweiligen Studienmedikationszuordnung

3.3.1 Randomisierung und Dosierung der Studienmedikation bei den Genotypen

In der folgenden Auswertung wurden nur noch Patienten berücksichtigt, welche die Studienmedikation erhielten. Patienten, die ausschließlich an der Psychotherapie-Studie teilnahmen, wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Dabei ergab sich folgende Verteilung der Studienmedikation („klassisches“ Antipsychotikum Haloperidol versus „atypisches“ Antipsychotikum Risperidon) auf die Genotypen:

Abb. 1: Randomisierung der Studienmedikation (Risperidon bzw. Haloperidol) zwischen den Genotypen

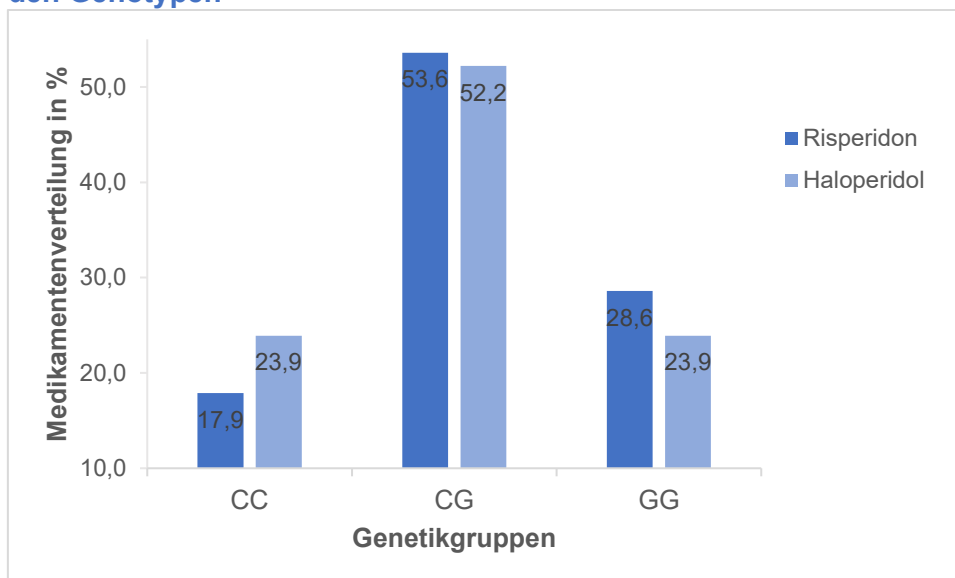


Abb. 1: Randomisierung der Studienmedikation (Risperidon bzw. Haloperidol) zwischen den Genotypen; $p = 0,72$ (nicht signifikant); C = Cytosin, G = Guanin

Die Medikamentenverteilung auf die homo- bzw. heterozygoten Genotypen war dabei nicht signifikant verschieden ($p = 0,72$).

Bei Eintritt der Teilnehmer in die Langzeitstudie lag die durchschnittliche Medikamentendosis in allen drei Gruppen im oberen Bereich der geplanten Zieldosis.

Signifikante Dosisunterschiede gab es zum Zeitpunkt L0 nicht.

Tabelle 11: Dosierung der Studienmedikation innerhalb der drei Genotypen zu Beginn des 1. Behandlungsjahres (L0)¹⁾

L0	CC	CG	GG	Gesamt	p*
	N = 20	N = 53	N = 26	N = 99	
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	
Risperidon	4,5 (2,8)	4,2 (1,7)	4,3 (2,5)	4,3 (2,2)	0,95
Haloperidol	4,3 (2,4)	4,3 (1,9)	3,5 (1,9)	4,1 (2,0)	0,49
Gesamt	4,4 (2,5)	4,3 (1,8)	3,9 (2,3)	4,2 (2,1)	0,89

Tabelle 11: *Signifikanzniveau der univariaten, einfaktoriellen ANOVA für Unterschiede zwischen den Genotypen und der Medikamenten-Dosis; Dosierung (in mg) zu L0; zur Auflösung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis; ¹⁾ 3 fehlende Werte

3.3.2 Eingangsunterschiede zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der jeweiligen Studienmedikationszuordnung

Bezüglich der Eingangsunterschiede fanden sich zum ersten Messzeitpunkt hinsichtlich Geschlecht, Zugang zur Langzeitstudie und Teilnahme an einer Psychotherapie-Studie keine relevanten Unterschiede (vgl. Tabelle 12), signifikante Werte fielen jedoch beim Alter und beim Verlauf des 1. Behandlungsjahres auf.

Tabelle 12: Eingangsunterschiede zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation zu Beginn des 1. Behandlungsjahres (L0)

L0	Risperidon			Haloperidol			p*
	CC	CG	GG	CC	CG	GG	
	N = 10	N = 30	N = 16	N = 11	N = 24	N = 11	
Alter, J. ø (SD)	27,8 (5,8)	34,8 (10,0)	27,7 (6,3)	38,1 (9,0)	32,4 (12,9)	31,6 (8,1)	0,048
Geschlecht, N (%)							
Männlich	6 (60,0)	22 (73,3)	8 (50,0)	6 (54,5)	10 (41,7)	8 (72,7)	0,22
Weiblich	4 (40,0)	8 (26,7)	8 (50,0)	5 (45,5)	14 (58,3)	3 (27,3)	
Zugang zur Langzeitstudie, N (%)							
Aus Akutstudie	10 (100,0)	26 (86,7)	13 (81,3)	9 (81,8)	21 (87,5)	9 (81,8)	0,80
Quereinsteiger	0 (0,0)	4 (13,3)	3 (18,8)	2 (18,2)	3 (12,5)	2 (18,2)	
Teilnahme Psychotherapie-Studie, N (%)							
keine	3 (30,0)	10 (33,3)	3 (18,8)	5 (45,5)	8 (33,3)	2 (18,2)	0,82
lang **	4 (40,0)	8 (26,7)	4 (25,0)	3 (27,3)	9 (37,5)	4 (36,4)	
kurz ***	3 (30,0)	12 (40,0)	9 (56,3)	3 (27,3)	7 (29,2)	5 (45,5)	
Drop-out 1. Behandlungsjahr, N (%)							
Erfolgreich	5 (50,0)	11 (36,7)	2 (12,5)	3 (27,3)	5 (20,8)	10 (90,9)	0,001
Abbruch	5 (50,0)	19 (63,3)	14 (87,5)	8 (72,7)	19 (79,2)	1 (9,1)	

Tabelle 12: *Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen den Genotypen in Abhängigkeit von der Medikation; *Chi*²-Test für kategoriale Daten; zur Auflösung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis; Psychotherapie-Studie: **12 Monate Verhaltenstherapie, ***12 Wochen Psychoedukation

Tabelle 12 zeigt, dass sich die einzelnen Gruppen in Abhängigkeit von den Medikamenten hinsichtlich des Alters signifikant unterschieden ($p = 0,048$ für den Gesamt-Gruppenvergleich). Ein Einzelvergleich der Gruppen ergab, dass es bei Trägern des CC-Allels signifikante Altersunterschiede zwischen der Haloperidol- und der Risperidon-Gruppe gab, wie in Tabelle 13 ersichtlich. In der Risperidon-Gruppe waren die Teilnehmer im Schnitt deutlich jünger als in der Haloperidol-Gruppe (27,8 Jahre versus 38,1 Jahre).

Tabelle 13: Darstellung des Alters der Medikamenten-Genotyp-Gruppen

Alter, Jahre	Risperidon	Haloperidol	p*
	N = 56	N = 46	
	MW (SD)	MW (SD)	
CC	27,8 (5,8)	38,1 (9,0)	0,006
CG	34,8 (10,0)	32,4 (12,9)	0,45
GG	27,7 (6,3)	31,6 (8,1)	0,18

Tabelle 13: *Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen den Genotypen; T-Test für stetige Daten; zur Auflösung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

Daher wurde in den weiteren Gruppenvergleichen der metrischen *Outcome*-Parameter das Alter als Kovariate berücksichtigt. Weitere signifikante Eingangsunterschiede zwischen den Genotyp-Medikamenten-Gruppen in den verschiedenen Psychopathologie- und Nebenwirkungsskalen gab es zum Zeitpunkt L0 nur bei der „PANSS 5-Faktorenlösung: Positive Symptome“. Hier hatten die Patienten unter Haloperidol in Gruppe GG die niedrigsten Ausgangswerte.

Tabelle 14: Erhebungsinstrumente-Unterschiede zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation zu Beginn des 1. Behandlungsjahres (L0)

L0	Risperidon			Haloperidol			p*
	CC	CG	GG	CC	CG	GG	
	N = 10	N = 30	N = 16	N = 11	N = 24	N = 11	
	MW (SD)			MW (SD)			
Psychopathologie							
PANSS							
Positiv-Skala	9,5 (3,0)	9,8 (3,2)	10,4 (2,9)	10,5 (5,1)	10,6 (4,8)	8,3 (2,0)	0,23
Negativ-Skala	13,8 (4,8)	13,9 (5,4)	17,3 (5,7)	15,3 (7,7)	14,8 (6,2)	12,5 (3,8)	0,07
Allgemein	25,7 (5,9)	26,2 (8,5)	28,3 (9,3)	25,5 (9,0)	26,6 (12,1)	23,3 (4,8)	0,49
Gesamt	49,0 (12,0)	50,0 (15,4)	56,0 (15,5)	51,3 (19,6)	52,3 (22,1)	44,0 (9,0)	0,19
PANSS 5-Faktorenlösung							
1: Pos. Sympt.	11,9 (4,5)	12,2 (3,9)	13,9 (4,5)	13,8 (6,0)	12,7 (5,5)	9,5 (1,9)	0,041
2: Neg. Sympt.	14,0 (5,4)	14,4 (5,6)	17,7 (6,0)	13,9 (7,4)	15,3 (6,6)	13,4 (4,8)	0,23
3: Denkst.	11,0 (4,2)	11,5 (4,1)	11,7 (4,7)	12,1 (4,5)	12,1 (5,7)	9,5 (2,0)	0,33
4: Feinds./Err.	5,0 (1,6)	5,1 (1,8)	4,7 (0,8)	4,1 (0,3)	4,9 (1,9)	4,5 (1,0)	0,79
5: Angst/Depr.	7,1 (2,2)	6,8 (2,8)	8,1 (2,9)	7,4 (3,4)	6,3 (3,3)	7,2 (3,1)	0,64
CGI							
Schweregrad	3,4 (1,0)	3,4 (0,9)	3,7 (0,8)	3,4 (1,7)	3,5 (1,0)	3,1 (1,0)	0,39
Zustandsänd.	1,8 (0,7)	2,1 (0,7)	2,1 (1,0)	2,3 (1,4)	2,0 (1,0)	1,6 (0,7)	0,13
SANS							
Aff. Verflachung	1,6 (1,3)	1,3 (1,3)	1,9 (1,3)	1,4 (1,4)	1,6 (1,6)	1,0 (0,9)	0,31
Alogie	0,8 (1,0)	0,9 (1,2)	1,0 (1,0)	1,1 (1,3)	1,0 (1,3)	0,7 (1,0)	0,55
Apathie	1,6 (1,3)	1,3 (1,3)	1,6 (1,3)	1,3 (1,3)	1,5 (1,4)	1,3 (1,2)	0,92
Anhedonie	1,4 (1,3)	1,8 (1,3)	1,8 (1,5)	1,8 (1,7)	1,9 (1,4)	1,1 (1,2)	0,37
Aufmerksamkeit	1,0 (1,2)	1,2 (1,2)	1,3 (0,9)	1,4 (1,4)	1,4 (1,3)	1,0 (1,2)	0,38
Gesamt	18,9 (16,7)	20,2 (16,1)	25,3 (15,4)	21,5 (22,4)	23,9 (19,2)	13,5 (9,9)	0,17
HAMD Gesamt	5,2 (4,5)	4,7 (4,0)	7,1 (5,2)	5,4 (6,4)	5,4 (6,8)	4,4 (3,7)	0,42
CDSS Gesamt	1,3 (2,3)	1,6 (2,2)	3,5 (4,0)	3,1 (4,5)	2,3 (3,1)	1,8 (1,9)	0,12
Funktionsniveau							
GAF	64,0 (12,4)	66,8 (10,0)	65,7 (10,0)	64,4 (19,0)	62,4 (12,9)	64,3 (14,2)	0,98
SOFAS	59,7 (10,7)	64,4 (10,9)	61,7 (15,0)	63,6 (19,9)	59,4 (12,8)	62,1 (13,6)	0,68
Nebenwirkungen							
AIMS Gesamt	0,2 (0,4)	0,0 (0,0)	0,4 (1,5)	0,3 (0,9)	0,5 (2,3)	0,4 (0,8)	0,61
EPS Gesamt	0,4 (0,8)	2,4 (4,3)	1,5 (2,1)	1,6 (4,2)	1,0 (1,9)	0,4 (0,7)	0,33
HAS Gesamt	1,4 (3,0)	3,0 (8,1)	1,7 (5,9)	2,5 (5,5)	3,1 (8,4)	5,5 (11,7)	0,56
UKU Gesamt	3,4 (4,4)	3,4 (3,5)	5,6 (5,8)	3,8 (7,5)	3,2 (3,6)	1,9 (2,2)	0,21
Medikamenten-Compliance							
Compliance-Sk.	6,4 (0,7)	6,1 (0,9)	6,3 (0,9)	6,5 (0,7)	6,2 (1,0)	6,6 (0,9)	0,68
DAI Gesamt	20,2 (4,3)	22,1 (4,5)	21,4 (5,2)	21,3 (4,6)	21,3 (5,2)	25,0 (2,7)	0,25

Tabelle 14: *Signifikanzniveau der univariaten, einfaktoriellen ANOVA für Unterschiede zwischen den Genotypen und der Medikation; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen s. Tabelle 6, zur Auflösung der weiteren Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

3.3.3 Unterschiede zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation im Verlauf des 1. Behandlungsjahres

Auch in der medikamentenabhängigen Auswertung fanden sich keine Rezidive nach den vorab definierten Kriterien (s. Kapitel 2.4). In der Haloperidol-Patientengruppe gab es dagegen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen hinsichtlich der Kriterien Verschlechterung 1 und nach Csernansky (s. Tabelle 15). Dabei fanden sich in der Gruppe mit dem CC-Allel signifikant mehr Verschlechterungen (nach den beiden Kriterien), als in den CG- und GG-Gruppen. Solche Unterschiede zeigten sich unter Risperidon nicht.

Tabelle 15: Rezidiv- bzw. Verschlechterungshäufigkeiten der Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation zum Ende des 1. Behandlungsjahres (L1)

L1		Verschlechterung 1		Verschlechterung 2		n. Csernansky	
		N (%)	p*	N (%)	p*	N (%)	p*
Risperidon	CC (N=10)	1 (10,0)	0,96	0 (0,0)	0,25	1 (10,0)	0,10
	CG (N=30)	4 (13,3)		7 (23,3)		11 (36,7)	
	GG (N=16)	2 (12,5)		3 (18,8)		2 (12,5)	
Haloperidol	CC (N=11)	3 (27,3)	0,006	3 (27,3)	0,20	5 (45,5)	0,041
	CG (N=24)	0 (0,0)		4 (16,7)		2 (8,3)	
	GG (N=11)	0 (0,0)		0 (0,0)		3 (27,3)	
Gesamt			0,15		0,30		<u>0,05</u>

Tabelle 15: *Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen den Genotypen; χ^2 -Test für kategoriale Daten; zur Definition Rezidiv/Verschlechterungen vgl. Punkt 2.4: Kriterien der Ergebnisbeurteilung; zur Auflösung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 16 listet die Dosis der Studienmedikation zum Ende des 1. Behandlungsjahres auf. Ein Vergleich mit Tabelle 11 (Dosis zu Beginn des Behandlungsjahres) zeigt, dass die Haloperidol-Dosis in Gruppe CC gleich blieb, in dieser Gruppe konnte die Risperidon-Dosis dagegen (tendenziell) reduziert werden. Umgekehrt war es in Gruppe GG: hier blieb die Risperidon-Dosis gleich, Haloperidol konnte (tendenziell) reduziert werden. Insgesamt waren die Dosis-Unterschiede in den einzelnen Gruppen zu Beginn und zum Ende des 1. Behandlungsjahres jedoch nicht signifikant.

Tabelle 16: Dosierung der Studienmedikation innerhalb der drei Genotypen zum Ende des 1. Behandlungsjahres (L1)²⁾

L1	CC	CG	GG	Gesamt	p *
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	
Risperidon	3,8 (2,4)	3,3 (2,1)	4,3 (2,9)	3,6 (2,4)	0,41
Haloperidol	4,3 (3,1)	3,2 (1,9)	2,9 (1,9)	3,4 (2,2)	0,30
Gesamt	4,0 (2,8)	3,3 (2,0)	3,7 (2,6)	3,5 (2,3)	0,47

Tabelle 16: *Signifikanzniveau der univariaten, einfaktoriellen ANOVA für Unterschiede zwischen den Genotypen und der Medikamenten-Dosis; Dosierung (in mg) zu L1; zur Auflösung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis; ²⁾ 2 fehlende Werte

Unter der eingangs zugewiesenen Studienmedikation beendeten 35,3 % der insgesamt 102 Patienten das erste Behandlungsjahr erfolgreich, bei über 60,0 % war ein *Drop-out* zu verzeichnen. Betrachtet man dagegen die Abbruchrate differenziert nach den Genotyp-Medikamenten-Gruppen (vgl. Tabelle 17), so zeigte sich, dass in der CC-Gruppe unter Risperidon 50,0 % das 1. Behandlungsjahr erfolgreich beendeten (gegenüber 36,7 % mit CG-Allel und 12,5 % mit dem GG-Allel), während in der Haloperidol-Gruppe 90,9 % der Patienten mit dem GG-Allel das erste Behandlungsjahr erfolgreich abschlossen (verglichen mit 20,8 % mit der heterozygoten Basenverteilung CG und 27,3 % der Patienten mit dem Genotyp CC).

Tabelle 17: *Drop-out* im 1. Behandlungsjahr

<i>Drop-out</i> Bj. 1	Risperidon			Haloperidol			p*
	CC	CG	GG	CC	CG	GG	
	N = 10	N = 30	N = 16	N = 11	N = 24	N = 11	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Nein	5 (50,0)	11 (36,7)	2 (12,5)	3 (27,3)	5 (20,8)	10 (90,9)	0,001
Ja	5 (50,0)	19 (63,3)	14 (87,5)	8 (72,7)	19 (79,2)	1 (9,1)	

Tabelle 17: *Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen den Genotypen und der Medikation; *Chi*²-Test für kategoriale Daten; zur Auflösung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

Auch die durchgeführte Überlebenszeit-Analyse nach Kaplan-Meier (s. Tabelle 18) zeigte signifikante Gruppenunterschiede mit den längsten Einnahmezeiten für die Kombinationen Risperidon/CC (im Mittel ca. 32 Wochen) und Haloperidol/GG (im Mittel ca. 49 Wochen) verglichen mit ca. 20 bis maximal 28 Wochen der anderen Kombinationen.

Tabelle 18: Überlebenszeit-Analyse nach Kaplan-Meier im 1. Behandlungsjahr

Dauer in Studie (ATP)	Ris-CC	Ris-CG	Ris-GG	Hal-CC	Hal-CG	Hal-GG	Gesamt
Wochen (Mittelwert)	31,8	27,7	20,6	21,1	22,0	48,6	27,2

Tabelle 18: *Log Rank* = 15,7; **p = 0,008**; ATP = *according to protocol*; zur Auflösung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

Die wichtigsten Ursachen für einen vorzeitigen Therapieabbruch lagen in den Nebenwirkungen der antipsychotischen Behandlung, mangelnder Adhärenz sowie auf einer unzureichenden *Response*. Untersucht man diese Gründe im Hinblick auf die verschiedenen Genetikmarker so fällt auf, dass diese unter den genannten Kombinationen mit geringerer Abbruchquote (Haloperidol/GG, Risperidon/CC) nahezu nicht vorkamen, wie Tabelle 19 zeigt:

Tabelle 19: Gründe für *Drop-out* im 1. Behandlungsjahr

Grund <i>Drop-out</i> 1. Bj	Risp.CC	Risp.CG	Risp.GG	Hal.CC	Hal.CG	Hal.GG	Gesamt
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Unzureichende <i>Response</i>	0 (0)	5 (26,4)	5 (35,7)	2 (25)	1 (5,3)	0 (0)	13 (19,7)
Nebenwirkungen	1 (20)	7 (36,9)	4 (28,5)	3 (37,5)	7 (36,9)	0 (0)	22 (33,3)
Mangelnde Adhärenz	3 (60)	3 (15,9)	4 (28,6)	3 (37,5)	8 (42,6)	1 (100)	22 (33,3)
Sonstige Gründe	1 (20)	4 (21,2)	1 (7,1)	0 (0)	3 (15,8)	0 (0)	9 (13,6)
Gesamt	5 (100)	19 (100)	14 (100)	8 (100)	19 (100)	1 (100)	66 (100)

Tabelle 19: Gründe für *Drop-out* im 1. Behandlungsjahr im Vergleich der Genotyp-Medikamenten-Gruppen; χ^2 -Test für kategoriale Daten; zur Auflösung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

3.3.4 Unterschiede zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation zum Ende des 1. Behandlungsjahres

Tabelle 20 stellt die Ergebnisse der Gruppenunterschiede in weiteren Ergebnisparametern zum Ende des 1. Behandlungsjahres dar. Die Signifikanzprüfung erfolgte dabei zusätzlich anhand einer Kovarianzanalyse mit der Variable „Alter“ als Kovariate, um die Altersunterschiede zu kontrollieren.

Tabelle 20: Unterschiede zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation zum Ende des 1. Behandlungsjahres (L1)

L1	Risperidon			Haloperidol			p*
	CC	CG	GG	CC	CG	GG	
	N = 10	N = 30	N = 16	N = 11	N = 24	N = 11	
	MW (SD)			MW (SD)			
Psychopathologie							
PANSS							
Positiv-Skala	7,9 (1,9)	9,4 (3,8)	9,6 (3,0)	11,6 (4,8)	8,8 (3,0)	7,5 (1,0)	0,004
Negativ-Skala	11,0 (4,0)	15,0 (6,6)	15,9 (4,9)	15,3 (7,3)	15,0 (7,6)	12,3 (5,5)	<u>0,09</u>
Allgemein	21,3 (5,8)	26,6 (10,9)	26,3 (7,9)	27,1 (9,9)	25,7 (10,8)	21,0 (5,3)	<u>0,10</u>
Gesamt	40,2 (10,7)	51,0 (19,9)	51,7 (13,9)	54,0 (20,3)	50,0 (20,2)	40,7 (10,9)	0,038
PANSS 5-Faktorenlösung							
1: Positive Sympt.	9,3 (2,5)	12,2 (5,2)	12,0 (3,6)	13,8 (6,7)	11,6 (4,8)	9,5 (1,6)	0,021
2: Negative Sympt.	11,4 (4,4)	15,4 (6,3)	16,3 (5,1)	15,0 (7,5)	15,2 (7,6)	13,1 (6,7)	0,18
3: Denkstörungen	9,2 (2,8)	11,2 (5,2)	11,2 (3,6)	11,5 (4,5)	10,6 (4,3)	8,4 (1,5)	<u>0,08</u>
4: Feinds./Erreg.	4,7 (1,3)	5,0 (2,8)	4,7 (0,9)	4,9 (1,6)	4,3 (0,7)	4,4 (0,7)	0,34
5: Angst/Depress.	5,6 (1,9)	7,2 (3,2)	7,6 (3,0)	8,8 (3,5)	7,2 (3,4)	5,5 (1,7)	0,013
CGI							
Schweregrad	2,8 (1,4)	3,3 (1,3)	3,8 (0,8)	3,7 (1,2)	3,4 (1,3)	2,4 (1,1)	0,004
Zustandsänderung	2,0 (0,9)	2,4 (1,4)	2,3 (0,8)	3,5 (1,9)	2,4 (1,3)	1,9 (1,2)	0,035
SANS							
Affekt. Verflachung	0,9 (1,4)	1,2 (1,3)	1,7 (1,3)	1,3 (1,3)	1,6 (1,5)	1,2 (1,4)	0,36
Alogie	0,4 (0,7)	0,8 (1,2)	1,0 (0,8)	0,8 (1,2)	1,3 (1,4)	0,5 (0,9)	0,25
Apathie	1,2 (1,3)	1,5 (1,2)	1,6 (1,1)	1,3 (1,3)	1,7 (1,6)	0,8 (1,5)	0,38
Anhedonie	0,9 (1,4)	1,9 (1,4)	2,0 (1,4)	2,2 (1,5)	2,1 (1,5)	1,2 (1,5)	0,047
Aufmerksamkeit	0,4 (0,7)	1,2 (1,2)	1,2 (1,0)	1,0 (1,4)	0,9 (1,1)	0,5 (0,8)	<u>0,10</u>
Gesamt	14,5 (19,1)	21,3 (19,1)	22,8 (13,2)	20,6 (19,1)	24,7 (19,3)	13,1 (15,7)	0,24
HAMD Gesamt	4,2 (6,4)	7,0 (7,1)	7,4 (7,1)	7,6 (5,8)	6,0 (6,3)	2,2 (3,0)	<u>0,10</u>
CDSS Gesamt	2,0 (4,6)	3,4 (4,4)	3,7 (4,1)	3,8 (3,7)	3,7 (3,9)	1,0 (1,9)	0,15
Funktionsniveau							
GAF	73,1 (18,6)	67,8 (14,8)	62,3 (12,0)	62,3 (15,5)	63,5 (12,4)	74,6 (12,9)	0,016
SOFAS	71,4 (17,7)	67,5 (14,1)	60,8 (12,1)	62,5 (15,4)	61,3 (15,3)	73,2 (13,8)	0,018
Nebenwirkungen							
AIMS Gesamt	0,1 (0,3)	0,2 (0,9)	0,4 (1,1)	0,6 (1,2)	0,8 (2,7)	0,2 (0,6)	0,43
EPS Gesamt	1,4 (3,1)	2,5 (4,4)	0,9 (1,7)	3,0 (4,6)	2,5 (3,0)	0,6 (1,3)	0,72
HAS Gesamt	1,5 (3,2)	7,0 (13,7)	3,4 (8,8)	2,0 (5,4)	4,5 (12,8)	0,9 (3,0)	0,93
UKU Gesamt	1,7 (2,3)	4,6 (4,5)	4,3 (5,3)	4,7 (6,9)	4,7 (4,8)	1,5 (2,0)	0,12
Medikamenten-Compliance							
Compliance-Skala	5,9 (1,3)	5,7 (1,8)	6,6 (0,6)	5,6 (1,4)	6,3 (1,2)	6,2 (1,8)	<u>0,07</u>
DAI Gesamt	20,9 (5,2)	21,6 (4,7)	22,7 (4,2)	20,7 (6,3)	23,3 (3,8)	23,4 (4,2)	0,93

Tabelle 20: *Signifikanzniveau der univariaten, einfaktoriellen ANCOVA mit Vergleich aller Einzelgruppen (alle Genotyp-Medikamenten-Kombinationen) unter Einbezug von "Alter" als Kovariate; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen s. Tabelle 6, zur Auflösung der weiteren Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 20 zeigt, dass nach Auswertung der zuvor aufgelisteten Erhebungsinstrumente bei neun Variablen signifikante Auffälligkeiten in der Genotyp-Medikamenten-Interaktion vorlagen:

- PANSS: Positiv Skala
- PANSS: Gesamt
- PANSS 5-Faktorenlösung: Positive Symptome
- PANSS 5-Faktorenlösung: Angst/Depression
- CGI: Schweregrad der Erkrankung
- CGI: Zustandsänderung
- SANS: Anhedonie/Ungeselligkeit
- GAF: psychosoziales Funktionsniveau
- SOFAS: soziales & berufliches Funktionsniveau

Diese signifikanten Endpunkt-Unterschiede bestätigten sich im Wesentlichen auch in der Analyse der Eingangs-Endpunkt-Differenzen sowie in einem zweifaktoriellen Design (d.h. keine signifikanten Haupteffekte für die Faktoren Medikament "Risperidon versus Haloperidol" sowie die Genotypen; jedoch signifikanter Interaktionseffekt für die Interaktion Medikament*Genotyp). Die jeweiligen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Überprüfung der Unterschiede zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation zum Ende des 1. Behandlungsjahres: Differenzwerte und Interaktionseffekt im zweifaktoriellen Design

	Risperidon			Haloperidol			p*
	CC	CG	GG	CC	CG	GG	
	N = 10	N = 30	N = 16	N = 11	N = 24	N = 11	
	MW (SD)			MW (SD)			
PANSS							
Positiv-Skala	-1,2 (1,5)	-0,3 (2,4)	-1,0 (2,2)	1,5 (4,5)	-1,4 (3,3)	-0,6 (1,5)	0,014
Gesamt	-8,1 (7,1)	-0,7 (12,2)	-4,2 (9,3)	5,9 (18,2)	-1,8 (16,3)	-2,5 (9,2)	<u>0,07</u>
PANSS 5-Faktorenlösung							
1: Positive Sympt.	-1,9 (2,2)	-0,4 (3,3)	-2,0 (3,0)	1,0 (5,9)	-0,8 (4,0)	0,1 (2,2)	<u>0,08</u>
5: Angst/Depress.	-1,6 (2,9)	0,0 (2,2)	-0,5 (2,4)	2,0 (3,7)	0,7 (3,1)	-1,6 (2,3)	0,007
CGI							
Schweregrad	-0,5 (1,5)	-0,2 (1,3)	-0,1 (0,5)	0,4 (1,6)	-0,1 (1,0)	-0,6 (1,2)	0,019
Zustandsänderung	-0,1 (0,8)	0,0 (1,1)	0,0 (1,1)	1,3 (2,3)	0,3 (1,3)	0,1 (1,2)	<u>0,06</u>
SANS							
Anhedonie	-0,5 (1,1)	-0,1 (1,2)	0,1 (1,1)	0,5 (1,4)	0,1 (1,5)	0,0 (1,4)	0,13
Funktionsniveau							
GAF	8,6 (15,5)	1,2 (12,6)	-1,3 (8,2)	-3,0 (10,5)	-0,7 (12,5)	9,1 (13,5)	0,006
SOFAS	10,5 (17,9)	2,3 (13,7)	-1,1 (10,7)	-1,4 (9,3)	-0,5 (15,0)	8,9 (15,3)	0,012

Tabelle 21: *Signifikanzniveau des Interaktionseffektes "Medikation * HTR1A-Genotyp" der zweifaktoriellen ANCOVA (Medikation und Genotyp als Faktoren; jeweilige Eingangswerte als Kovariate); die farbigen Markierungen verweisen auf relevante Interaktionseffekte; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen s. Tabelle 6, zur Auflösung der weiteren Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

Zu beachten ist, dass sich signifikante Eingangsunterschiede zwischen den Genotyp-Medikamenten-Gruppen lediglich im Alter fanden. Aber auch bei den Baseline-Werten anderer Parameter zeigten sich zum Teil deutliche Unterschiede, wobei nur die Skala „PANSS 5-Faktorenlösung: Positive Symptome“ das Signifikanz-Niveau erreichte (vgl. Tabellen 12 und 14). Die Endpunkt-Unterschiede der neun relevanten obigen Variablen wurden deshalb zusätzlich pro Genotyp auf Medikamentenunterschiede unter Einbezug der jeweiligen L0-Werte ("echte Ausgangslagenkorrektur") erneut auf Signifikanz geprüft, um den Einfluss möglicher Eingangsunterschiede zu kontrollieren.

Zunächst wurden die Ausgangsvoraussetzungen für die Kovarianzanalyse geprüft (ANCOVA mit der SPSS-Prozedur GLM mit vorhergehendem *Levene*-Test zur Prüfung auf Varianzhomogenität), die jedoch nicht immer gegeben waren. Da die Auswertung explorativ erfolgte, wurde trotzdem die ANCOVA angewandt, was bei der Interpretation zu berücksichtigen ist. Zur Absicherung erfolgte zudem der *Mann-Whitney-U*-Test und der Vergleich mit den Ergebnissen der ANCOVA. Die folgende Tabelle fasst die jeweiligen Ergebnisse zusammen.

Tabelle 22: Übersichtstabelle mit den jeweiligen Ergebnissen/Signifikanzen

			ANCOVA inkl. Alter	Mann- Whitney- Test	ANCOVA inkl. Alter und L0
Risperidon		Haloperidol	p*	p*	p*
MW (SD)	MW (SD)				
PANSS: Positiv Skala					
CC L0	9,5 (3,0)	10,5 (5,1)	0,010	0,025	0,045
CC L1	7,9 (1,9)	11,6 (4,8)			
CG L0	9,8 (3,2)	10,6 (4,8)	0,53	0,73	0,22
CG L1	9,4 (3,8)	8,8 (3,0)			
GG L0	10,4 (2,9)	8,3 (2,0)	<u>0,05</u>	0,024	0,64
GG L1	9,6 (3,0)	7,5 (1,0)			
PANSS: Gesamt					
CC L0	49,0 (12,0)	51,3 (19,6)	0,036	0,11	0,032
CC L1	40,2 (10,7)	54,0 (20,3)			
CG L0	50,0 (15,4)	52,3 (22,1)	0,77	0,8	0,79
CG L1	51,0 (19,9)	50,0 (20,2)			
GG L0	56,0 (15,5)	44,0 (9,0)	<u>0,05</u>	0,035	0,8
GG L1	51,7 (13,9)	40,7 (10,9)			
PANSS 5-Faktorenlösung: Positive Symptome					
CC L0	11,9 (4,5)	13,8 (6,0)	0,020	<u>0,06</u>	0,1
CC L1	9,3 (2,5)	13,8 (6,7)			
CG L0	12,2 (3,9)	12,7 (5,5)	0,62	0,74	0,63
CG L1	12,2 (5,2)	11,6 (4,8)			
GG L0	13,9 (4,5)	9,5 (1,9)	0,044	<u>0,08</u>	0,95
GG L1	12,0 (3,6)	9,5 (1,6)			
PANSS 5-Faktorenlösung: Angst/Depression					
CC L0	7,1 (2,2)	7,4 (3,4)	0,042	0,029	0,018
CC L1	5,6 (1,9)	8,8 (3,5)			
CG L0	6,8 (2,8)	6,3 (3,3)	0,92	0,92	0,47
CG L1	7,2 (3,2)	7,2 (3,4)			
GG L0	8,1 (2,9)	7,2 (3,1)	0,026	<u>0,05</u>	0,11
GG L1	7,6 (3,0)	5,5 (1,7)			
CGI: Schweregrad der Erkrankung					
CC L0	3,4 (1,0)	3,4 (1,7)	0,53	0,13	0,12
CC L1	2,8 (1,4)	3,7 (1,2)			
CG L0	3,4 (0,9)	3,5 (1,0)	0,75	0,73	0,87
CG L1	3,3 (1,3)	3,4 (1,3)			
GG L0	3,7 (0,8)	3,1 (1,0)	0,002	0,002	0,022
GG L1	3,8 (0,8)	2,4 (1,1)			

			ANCOVA inkl. Alter	Mann- Whitney- Test	ANCOVA inkl. Alter und L0
Risperidon	Haloperidol		p*	p*	p*
MW (SD)	MW (SD)				
CGI: Zustandsänderung					
CC L0	1,8 (0,7)	2,3 (1,4)	<u>0,05</u>	<u>0,06</u>	0,040
CC L1	2,0 (0,9)	3,5 (1,9)			
CG L0	2,1 (0,7)	2,0 (1,0)	0,96	0,93	0,56
CG L1	2,4 (1,4)	2,4 (1,3)			
GG L0	2,1 (1,0)	1,6 (0,7)	0,32	<u>0,10</u>	0,54
GG L1	2,3 (0,8)	1,9 (1,2)			
SANS: Anhedonie/Ungeselligkeit					
CC L0	1,4 (1,3)	1,8 (1,7)	0,14	0,049	0,044
CC L1	0,9 (1,4)	2,2 (1,5)			
CG L0	1,8 (1,3)	1,9 (1,4)	0,60	0,50	0,61
CG L1	1,9 (1,4)	2,1 (1,5)			
GG L0	1,8 (1,5)	1,1 (1,2)	0,24	0,14	0,57
GG L1	2,0 (1,4)	1,2 (1,5)			
GAF: psychosoziales Funktionsniveau					
CC L0	64,0 (12,4)	64,4 (19,0)	0,45	0,21	<u>0,07</u>
CC L1	73,1 (18,6)	62,3 (15,5)			
CG L0	66,8 (10,0)	62,4 (12,9)	0,29	0,13	0,39
CG L1	67,8 (14,8)	63,5 (12,4)			
GG L0	65,7 (10,0)	64,3 (14,2)	0,031	0,029	0,014
GG L1	62,3 (12,0)	74,6 (12,9)			
SOFAS: soziales & berufliches Funktionsniveau					
CC L0	59,7 (10,7)	63,6 (19,9)	0,43	0,27	<u>0,10</u>
CC L1	71,4 (17,7)	62,5 (15,4)			
CG L0	64,4 (10,9)	59,4 (12,8)	0,15	<u>0,09</u>	0,21
CG L1	67,5 (14,1)	61,3 (15,3)			
GG L0	61,7 (15,0)	62,1 (13,6)	0,042	0,020	0,024
GG L1	60,8 (12,1)	73,2 (13,8)			

Tabelle 22: *Signifikanzniveau der univariaten, einfaktoriellen ANCOVA unter Einbezug von "Alter" als Kovariate; zur Absicherung der *Mann-Whitney-U-Test* und der Vergleich mit der ANCOVA nach L0-Ausgangslagenkorrektur; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen s. Tabelle 6, zur Auflösung der weiteren Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

Die folgenden Grafiken verdeutlichen die Skalenwertedifferenzen der Erhebungsinstrumente vom ersten zum letzten Messzeitpunkt für die drei Genotypen, abhängig von der jeweiligen Medikation.

Abb. 2: Liniendiagramm der Variablen „PANSS: Positiv Skala“

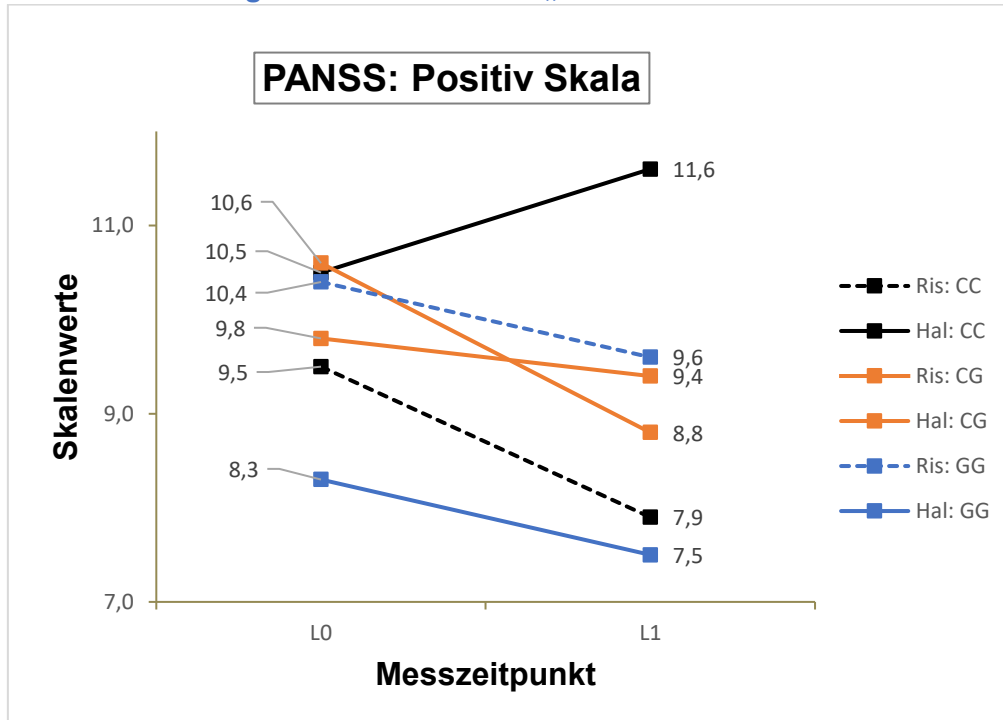


Abb. 2: Liniendiagramm der Variablen „PANSS: Positiv Skala“; L0 = Beginn der Behandlung, L1 = Ende der Behandlung; Ris = Risperidon, Hal = Haloperidol; C = Cytosin, G = Guanin; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen siehe Tabelle 6

Hinsichtlich der Unterschiede zwischen Risperidon und Haloperidol zeigte die homozygote Gruppe CC bei der Variablen „PANSS: Positiv Skala“ signifikante Werte für den Endpunkt-Vergleich mit dem Alter als Kovariate ($p = 0,010$), unter Berücksichtigung der L0-Ausgangswerte ($p = 0,045$) sowie im *Mann-Whitney-U-Test* ($p = 0,025$). Für Gruppe GG ergaben sich signifikante Werte im *Mann-Whitney-U-Test* mit $p = 0,024$, die übrigen Werte waren (knapp) nicht signifikant ($p = 0,05$ nach Alterskorrektur; $p = 0,64$ nach L0-Ausgangslagen-Korrektur).

Abb. 3: Liniendiagramm der Variablen „PANSS: Gesamt“

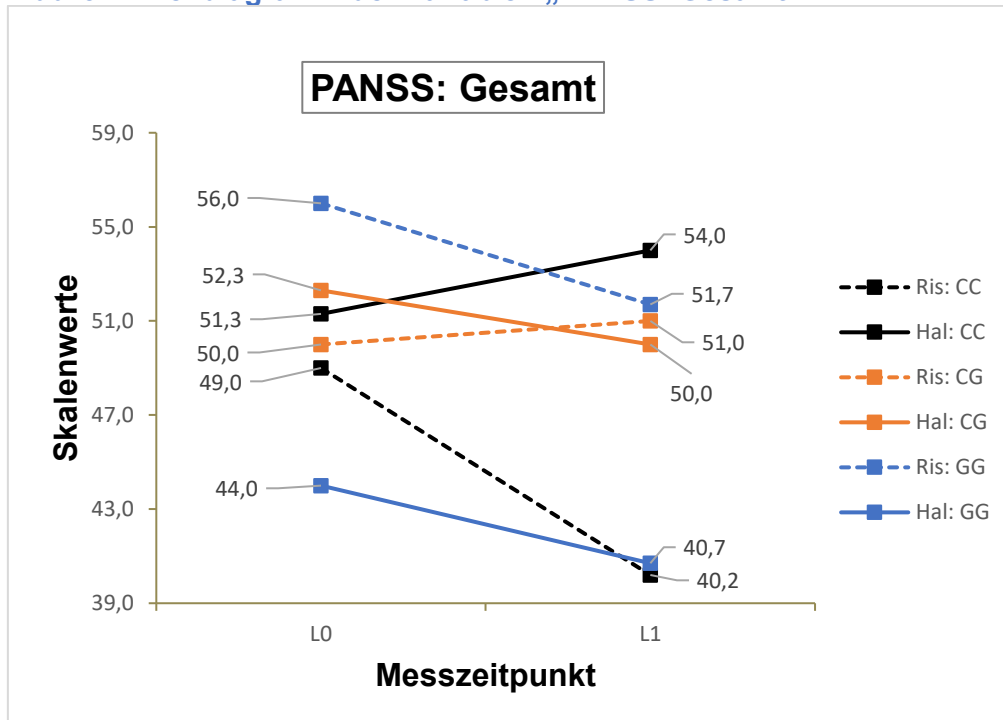


Abb. 3: Liniendiagramm der Variablen „PANSS: Gesamt“; L0 = Beginn der Behandlung, L1 = Ende der Behandlung; Ris = Risperidon, Hal = Haloperidol; C = Cytosin, G = Guanin; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen siehe Tabelle 6

Bei der Variablen „PANSS: Gesamt“ zeigten die Träger des HTR1A-CC-Polymorphismus mit $p = 0,036$ signifikante Werte für den Endpunkt-Vergleich (mit dem Alter als Kovariate) und unter Berücksichtigung der L0-Ausgangswerte ($p = 0,032$). Für Patienten mit dem homozygoten Genotyp GG war der *Mann-Whitney-U-Test* signifikant ($p = 0,035$), die übrigen Werte waren hier (knapp) nicht signifikant (p (inkl. Alter) = 0,05).

Abb. 4: Liniendiagramm der Variablen „PANSS 5-Faktorenlösung: Positive Symptome“

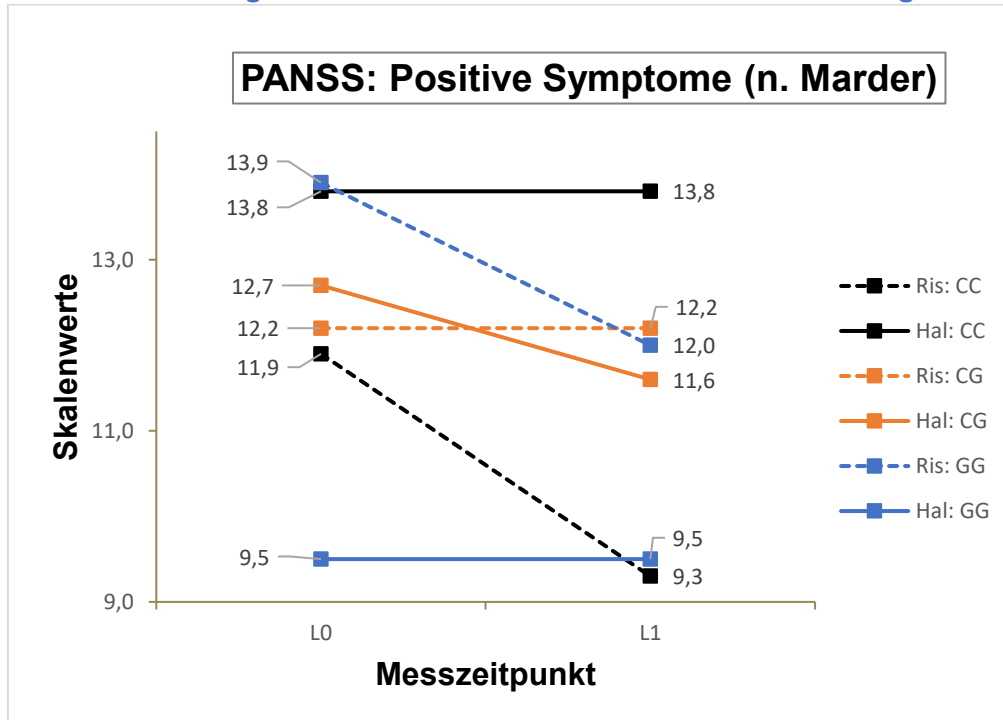


Abb. 4: Liniendiagramm der Variablen „PANSS 5-Faktorenlösung: Positive Symptome“; L0 = Beginn der Behandlung, L1 = Ende der Behandlung; Ris = Risperidon, Hal = Haloperidol; C = Cytosin, G = Guanin; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen siehe Tabelle 6

Variable „PANSS 5-Faktorenlösung: Positive Symptome“ präsentierte signifikante Werte für den Endpunkt-Vergleich mit dem Alter als Kovariate sowohl in Gruppe CC ($p = 0,020$), als auch in Gruppe GG ($p = 0,044$). Die übrigen Werte waren hier nicht signifikant.

Abb. 5: Liniendiagramm der Variablen „PANSS 5-Faktorenlösung: Angst/Depression“

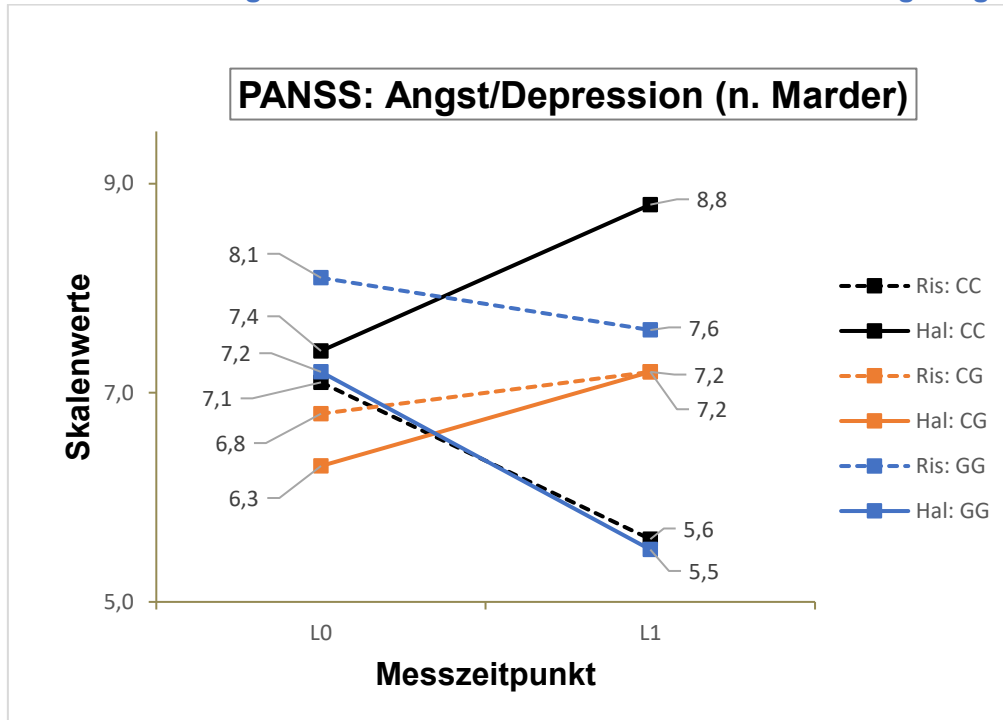


Abb. 5: Liniendiagramm der Variablen „PANSS 5-Faktorenlösung: Angst/Depression“; L0 = Beginn der Behandlung, L1 = Ende der Behandlung; Ris = Risperidon, Hal = Haloperidol; C = Cytosin, G = Guanin; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen siehe Tabelle 6

„PANSS 5-Faktorenlösung: Angst/Depression“ war in der homozygoten Gruppe CC in allen 3 Testverfahren signifikant: im Endpunkt-Vergleich mit dem Alter als Kovariate ($p = 0,042$), unter Berücksichtigung der L0-Ausgangswerte ($p = 0,018$) sowie im *Mann-Whitney-U-Test* ($p = 0,029$).

Die heterozygote Basenverteilung CG war unauffällig, die Gruppe mit dem GG-Allel zeigte lediglich im Endpunktvergleich mit dem Alter als Kovariate signifikante Werte ($p = 0,026$), der *Mann-Whitney-U-Test* war hier mit $p = 0,05$ (knapp) nicht signifikant.

Bei den Variablen des klinischen Gesamteindrucks (CGI = „*Clinical Global Impression*“) mit den Titeln „Schweregrad der Erkrankung“ und „Zustandsänderung“ ergaben sich auch nach Ausgangslagenkorrektur signifikante Werte:

Abb. 6: Liniendiagramm der Variablen „CGI: Schweregrad der Erkrankung“

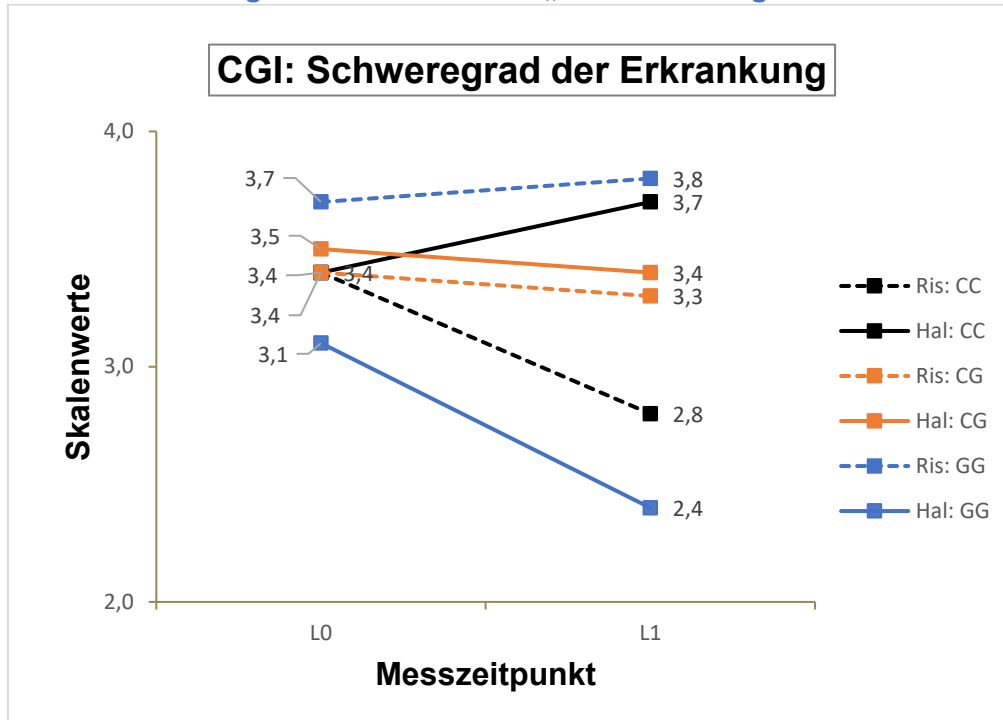


Abb. 6: Liniendiagramm der Variablen „CGI: Schweregrad der Erkrankung“; L0 = Beginn der Behandlung, L1 = Ende der Behandlung; Ris = Risperidon, Hal = Haloperidol; C = Cytosin, G = Guanin; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen siehe Tabelle 6

Patienten mit der homozygoten Basenverteilung CC hatten bei der Variablen „CGI: Schweregrad der Erkrankung“ bezüglich der Unterschiede zwischen Risperidon und Haloperidol keine signifikanten Werte, hier war jedoch Gruppe GG auffällig: sowohl im Endpunkt-Vergleich mit dem Alter als Kovariate war p mit 0,002 signifikant, als auch unter Berücksichtigung der L0-Ausgangswerte ($p = 0,022$) und im *Mann-Whitney-U-Test* ($p = 0,002$).

Abb. 7: Liniendiagramm der Variablen „CGI: Zustandsänderung“

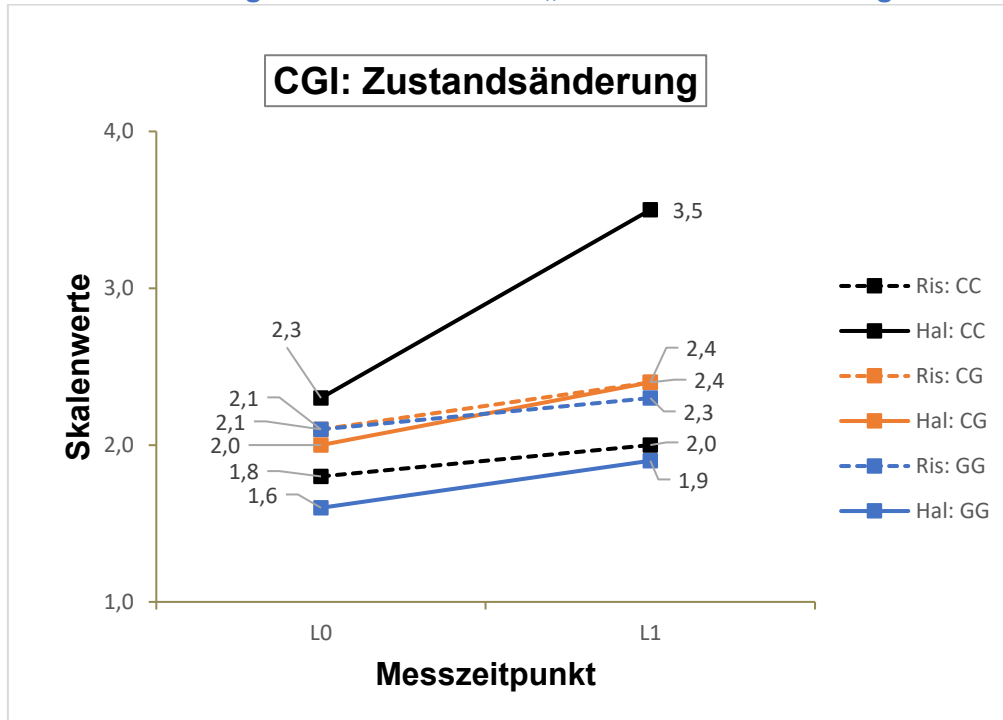


Abb. 7: Liniendiagramm der Variablen „CGI: Zustandsänderung“; L0 = Beginn der Behandlung, L1 = Ende der Behandlung; Ris = Risperidon, Hal = Haloperidol; C = Cytosin, G = Guanin; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen siehe Tabelle 6

In Gruppe CC war die Variable „CGI: Zustandsänderung“ unter Berücksichtigung der L0-Ausgangswerte signifikant ($p = 0,040$). Hier waren der Endpunkt-Vergleich mit dem Alter als Kovariate ($p = 0,05$) und der *Mann-Whitney-U-Test* ($p = 0,06$) (knapp) nicht signifikant. Basengruppe GG hatte keine signifikant auffälligen Werte.

Abb. 8: Liniendiagramm der Variablen „Sans: Anhedonie“

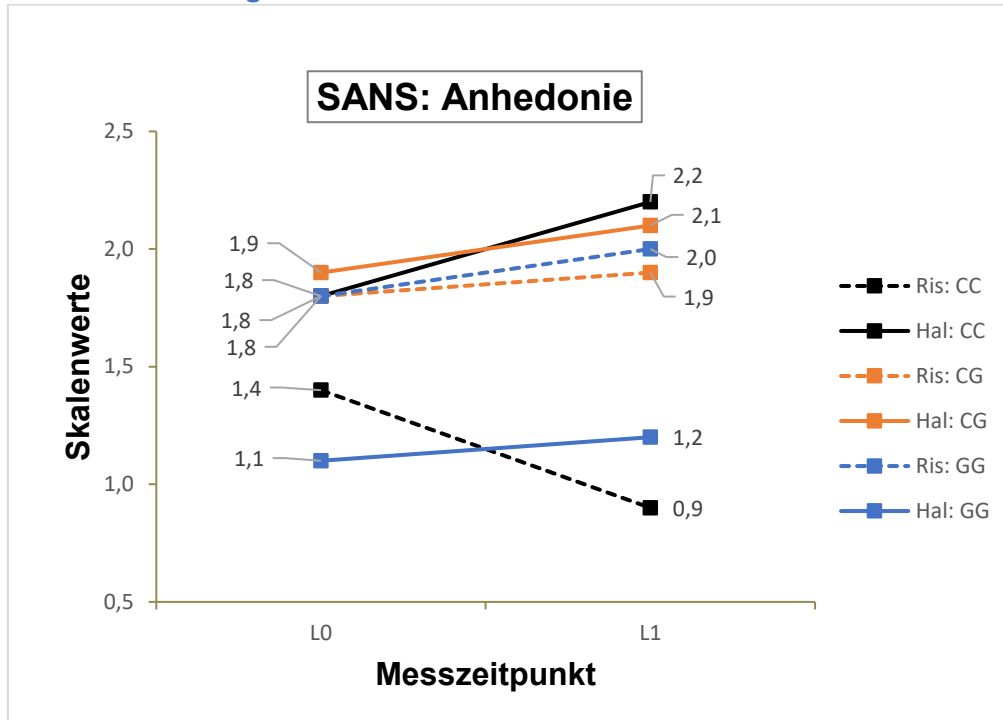


Abb. 8: Liniendiagramm der Variablen „SANS: Anhedonie“; L0 = Beginn der Behandlung, L1 = Ende der Behandlung; Ris = Risperidon, Hal = Haloperidol; C = Cytosin, G = Guanin; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen siehe Tabelle 6

Unter Punkt "Anhedonie" in der SANS Skala gab es in der homozygoten Gruppe CC keine signifikanten Werte im Endpunktvergleich mit dem Alter als Kovariate ($p = 0,14$), jedoch unter Berücksichtigung der L0-Ausgangswerte ($p = 0,044$) sowie im *Mann-Whitney-U-Test* ($p = 0,049$). Gruppen GG und CG zeigten keine signifikanten Werte.

Abb. 9: Liniendiagramm der Variablen „GAF: psychosoziales Funktionsniveau“

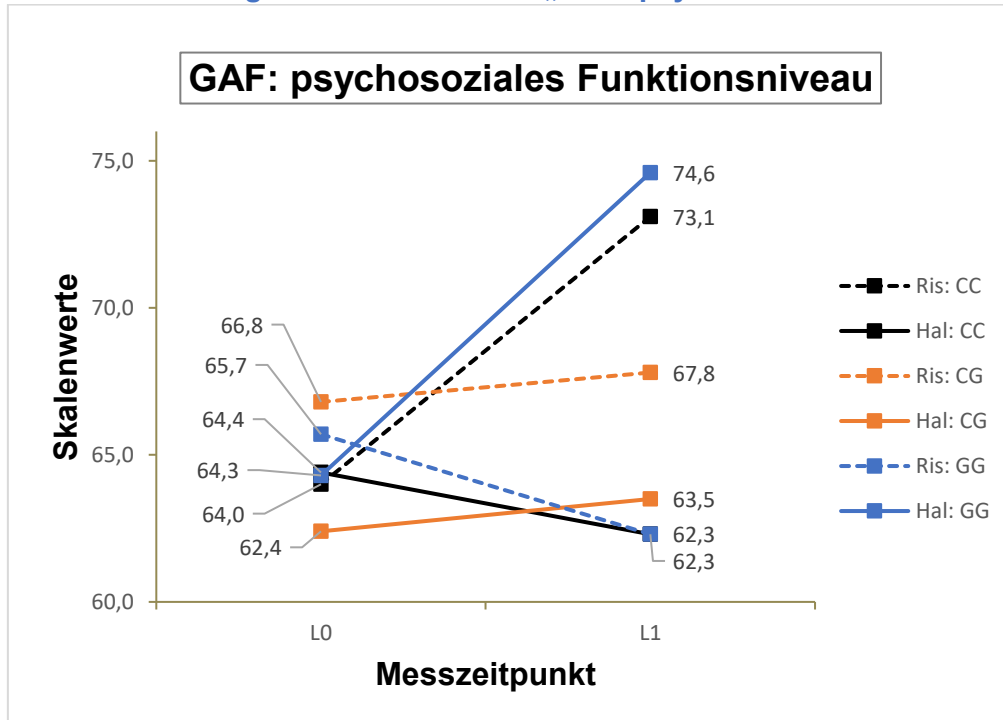


Abb. 9: Liniendiagramm der Variablen „GAF: psychosoziales Funktionsniveau“; L0 = Beginn der Behandlung, L1 = Ende der Behandlung; Ris = Risperidon, Hal = Haloperidol; C = Cytosin, G = Guanin; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen siehe Tabelle 6

Bei der Variablen „GAF: psychosoziales Funktionsniveau“ ist der differenzielle Medikamenten-Effekt gut zu erkennen. Bei den Trägern des HTR1A-CC-Allels gab es keine auffällig signifikanten Werte, jedoch war der homozygote Genotyp GG im Endpunkt-Vergleich mit dem Alter als Kovariate signifikant ($p = 0,031$), ebenso unter Berücksichtigung der L0-Ausgangswerte ($p = 0,014$) und im *Mann-Whitney-U-Test* ($p = 0,029$).

Abb. 10: Liniendiagramm der Variablen „SOFAS: soziales und berufliches Funktionsniveau“

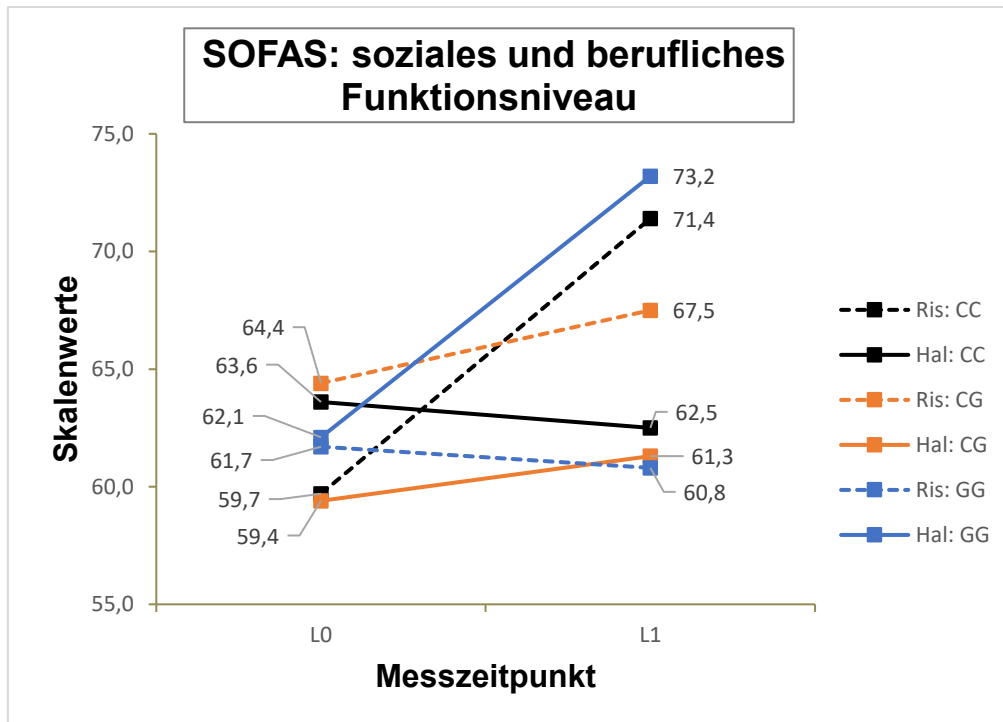


Abb. 10: Liniendiagramm der Variable „SOFAS: soziales und berufliches Funktionsniveau“; L0 = Beginn der Behandlung, L1 = Ende der Behandlung; Ris = Risperidon, Hal = Haloperidol; C = Cytosin, G = Guanin; zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen siehe Tabelle 6

Auch die letzte auffällige Variable „SOFAS: soziales und berufliches Funktionsniveau“ zeigte in Gruppe GG signifikante Werte: im Endpunktvergleich mit dem Alter als Kovariate ($p = 0,042$), unter Berücksichtigung der L0-Ausgangswerte ($p = 0,024$) und im *Mann-Whitney-U-Test* ($p = 0,020$).

Zur besseren Übersicht stellt die folgende Tabelle 22 noch einmal die wichtigsten Werte und deren Änderungen im Verlauf dar. Veränderungen nach oben/unten sind mit entsprechenden Pfeilen indiziert (\uparrow / \downarrow), starke (und signifikante) Veränderungen zusätzlich in Fett-Markierung, in etwa gleichbleibende Werte mit einem Strich (—). Bei Zahlenangaben wurden signifikante Werte ebenfalls fett markiert.

Tabelle 23: Übersichtstabelle zu Verlaufscharakteristika zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation im 1. Behandlungsjahr

	Risperidon			Haloperidol			p*
	CC	CG	GG	CC	CG	GG	
	N = 10	N = 30	N = 16	N = 11	N = 24	N = 11	
Dosis	↓	↓	—	—	↓	↓	
Psychopathologie							
PANSS							
Positiv-Skala	↓		↓	↑		—	0,004
Negativ-Skala							<u>0,09</u>
Allgemein							<u>0,10</u>
Gesamt	↓		↓	↑		↓	0,038
PANSS 5-Faktorenlösung							
1: Positive Symptome	↓		↓	↑		—	0,021
2: Negative Symptome							0,18
3: Denkstörungen							<u>0,08</u>
4: Feindseligkeit/Erregung							0,34
5: Angst/Depression	↓		—	↑		↓	0,013
CGI							
Schweregrad	↓		—	↑		↓	0,004
Zustandsänderung	↑		↑	—		↑	0,035
SANS							
Affektive Verflachung							0,36
Alogie							0,25
Apathie							0,38
Anhedonie	↓		—	↑		—	0,047
Aufmerksamkeit							<u>0,10</u>
Gesamt							0,24
HAMD Gesamt							<u>0,10</u>
CDSS Gesamt							0,15
Funktionsniveau							
GAF	↑		—	—		↑	0,016
SOFAS	↑		—	—		↑	0,018
Nebenwirkungen							
AIMS Gesamt							0,43
EPS Gesamt							0,72
HAS Gesamt							0,93
UKU Gesamt							0,12
Medikamenten-Compliance							
Compliance-Skala							<u>0,07</u>
DAI Gesamt							0,93
Verschlechterung (%)							
Verschlechterung 1	10	13	13	27	0	0	0,006
Verschlechterung 2	0	23	19	27	17	0	
Csernansky	10	37	13	46	8	27	0,041

	Risperidon			Haloperidol			p*
	CC	CG	GG	CC	CG	GG	
	N = 10	N = 30	N = 16	N = 11	N = 24	N = 11	
Drop-Out (%)	50	63	87	73	79	9↓	0,001
Dauer in Studie (Wochen)	31,8	27,7	20,6	21,1	22,0	48,6↑	0,008

Tabelle 23: * Signifikanzniveau der univariaten, einfaktoriellen ANCOVA mit Vergleich aller Einzelgruppen (alle Genotyp-Medikamenten-Kombinationen) unter Einbezug von "Alter" als Kovariate; Übersichtstabelle zu Verlaufscharakteristika im 1. Behandlungsjahr der Genotyp-Medikamenten-Gruppen. Veränderungen nach oben (= Zunahme) bzw. unten (= Abnahme) sind mit entsprechenden Pfeilen indiziert (↑ / ↓), starke (und signifikante) Veränderungen zusätzlich in Fett-Markierung, in etwa gleichbleibende Werte mit einem Strich (—). Bei Zahlenangaben wurden signifikante Werte ebenfalls fett markiert. Zur Auflösung der Erhebungsinstrumente-Abkürzungen s. Tabelle 6, zur Auflösung der weiteren Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

Die homozygote Gruppe CC zeigte unter Risperidon in sechs Psychopathologie-Skalenwerten eine durchgehende Verbesserung mit Reduzierung der Werte: „PANSS: Positiv-Skala“, „PANSS: Gesamt“, „PANSS 5-Faktorenlösung: Positive Symptome“ und „PANSS 5-Faktorenlösung: Angst/Depression“ sowie „CGI: Schweregrad der Erkrankung“ und „SANS: Anhedonie“. Zusätzliche positive Veränderungen fanden sich im Bereich der Funktionsniveau-Skalen „GAF“ und „SOFAS“. Dagegen erfuhr die gleiche Gruppe unter Haloperidol eine (signifikante) Verschlechterung in den gleichen sechs Psychopathologie-Skalen und keine Besserung in den Funktionsniveauskalen.

Bei den Trägern des HTR1A-GG-Polymorphismus besserten sich die Werte unter Haloperidol im Bereich der „PANSS-5-Faktorenlösung: Angst/Depression“ und im Bereich „CGI: Schweregrad der Erkrankung“ sowie in den beiden Funktionsskalen („GAF“ und „SOFAS“). Für diese Genotypen ließen sich auch drei (signifikante) Verbesserungen unter Risperidon in den Symptom-Skalen erkennen: „PANSS: Positiv-Skala“, „PANSS: Gesamt“ und „PANSS 5-Faktorenlösung: Positive Symptome“. Bei der heterozygoten Gruppe CG waren keine (signifikanten) Unterschiede in der Einjahresbehandlung mit Risperidon versus Haloperidol erkennbar.

Wirft man einen Blick auf den Zeitraum, wie lange ein Patient an dem Projekt teilnahm, also auf die Dauer in der Studie (*according-to-protocol/ATP*), als Indikator wie gut das Medikament vertragen wurde, so zeigten sich unter den Kombinationen Risperidon/CC und Haloperidol/GG die längsten Partizipationen (s. Tabelle 18). Dementsprechend geringer waren hier die *Drop-out*-Quoten.

Dies spiegelt sich auch in den Werten der Verschlechterungen wider. Den höchsten Anteil in Prozent pro Teilgruppe an der jeweiligen Verschlechterung hatte die Kombination Haloperidol/CC, mit signifikanten Ergebnissen in „Verschlechterung 1“ und „nach Csernansky“.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Therapieverlauf ersterkrankter schizophrener Patienten während des 1. postakuten Behandlungsjahres unter Berücksichtigung der den 5-HT_{1A}-Rezeptor beeinflussenden Genexpression. Sie greift auf Daten der sogenannten „Ersterkrankten-Langzeitstudie“ im Rahmen des „Kompetenznetz Schizophrenie“ zurück, in welcher die Unterschiede in der Behandlung mit einem Antipsychotikum der ersten Generation (Haloperidol; „*First Generation Antipsychotic*“/FGA) mit einem der zweiten Generation (Risperidon; „*Second Generation Antipsychotic*“/SGA) in der Akutphase (Möller et al., 2008) evaluiert wurden sowie - hier relevant - in der postakuten einjährigen Erhaltungstherapie (Gaebel et al., 2007). In der „Ersterkrankten-Langzeitstudie“ konnte keine spezifische Empfehlung bezüglich der Wahl des Antipsychotikums gegeben werden, da beide Medikamente in etwa gleich gut wirkten, wobei Haloperidol als FGA mehr extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen zeigte als Risperidon.

In der vorliegenden Arbeit wurden Verlaufsaspekte des 1. postakuten Behandlungsjahres wie Rückfallraten bzw. Verschlechterungen, Symptomatik, Funktionsniveau und Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom 5-HT_{1A}-Rezeptor-Polymorphismus (C(-1019)G bzw. rs6295) untersucht. Die dabei zugrunde liegenden zwei Hauptfragestellungen bezogen sich auf die Unterschiede im Verlauf und zum Ende des 1. Behandlungsjahres zwischen den drei Genotypen entsprechend der Expression des 5-HT_{1A}-Rezeptors, zunächst ohne Berücksichtigung und danach in Abhängigkeit der jeweiligen Medikation (FGA: Haloperidol versus SGA: Risperidon). Vergleichbar mit anderen Studien (Bosia et al., 2011; Chen und Shen, 2017) kam in diesem Studiensample die Kombination Cytosin/Guanin gemäß dem Hardy-Weinberg-Equilibrium am häufigsten vor.

In der Auswertung ohne Berücksichtigung der Medikation, lediglich differenziert nach den drei Genetik-Expressionen (CC, CG, GG), zeigten sich im Verlauf des 1. Behandlungsjahres keine signifikanten Auffälligkeiten in Bezug auf Symptom- und Nebenwirkungscharakteristika sowie hinsichtlich Verschlechterungen, Rezidiven und Abbruchraten. Der Verlauf der Gruppe CC entsprach in etwa dem der anderen Gruppen CG und GG.

Auch Kim und Yoon veröffentlichten 2011 eine Studie, in welcher u. a. oben genannter Polymorphismus anhand verschiedener Skalen bei schizophrenen Patienten mit nicht betroffenen Patienten verglichen wurde. In der Studie fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Genotypen, tendenziell schnitten jedoch die Patienten mit dem homozygoten Genmuster CC hinsichtlich der Negativsymptomatik etwas besser ab als G-Allelträger (Kim und Yoon, 2011).

Diese Tendenz bestätigte sich in weiteren Studien ohne differentiellen Medikamenteneffekt. So beobachteten Sumiyoshi et al. 2010 dreißig ersterkrankte Japaner über drei Monate unter

der Einnahme von atypischen Antipsychotika. Dabei wurden keine genetischen Unterschiede in puncto Positiv- und Negativsymptome gefunden, allerdings differierte die Aufmerksamkeit signifikant mit Vorteilen des CC-Genotyps gegenüber der kombinierten CG/GG Genotyp-Gruppe (Sumiyoshi et al., 2010).

Bosia et al. überprüften die Genotypen in Bezug auf Unterschiede im Bereich der sozial-kognitiven Leistung („*Theory of mind*“) und stellten fest, dass Träger des CC-Allels bezüglich sozial-kognitiver Prozesse signifikant bessere Ergebnisse zeigten (Bosia et al., 2011).

2013 verglich Gu die Entscheidungsfindung anhand der „*Iowa Gambling Task*“ zwischen schizophrenen Patienten unter atypischer Antipsychotika-Medikation mit gesunden Probanden. Hierbei reagierten die Patienten mit G-Allel weniger sensitiv auf die Behandlung mit atypischen Antipsychotika und schnitten insgesamt schlechter ab (Gu et al., 2013). In einer Metaanalyse beschrieben Takekita et al. den allgemeinen Effekt von Antipsychotika u. a. in Abhängigkeit des rs6295 Polymorphismus bei schizophrenen Patienten und stellten fest, dass es in den Studien hinsichtlich der Allgemein- und Positivsymptome keine wesentlichen Unterschiede gab. Eine signifikante Besserung der Negativsymptome stellte sich jedoch auch hier bei den C-Allelträgern gegenüber den G-Allelträgern heraus (Takekita et al., 2016). Im Unterschied zu oben genannten vergleichbaren Quellen konnte in der vorliegenden Arbeit keine Überlegenheit der CC-Allelträger innerhalb der Gruppen ohne Berücksichtigung der Medikation festgestellt werden, weder im Verlauf noch zum Ende des 1. Behandlungsjahres.

Die medikamentenabhängige Auswertung verglich die einzelnen Gruppen in Abhängigkeit von der Medikation und zwar sowohl mit einem konventionellen Antipsychotikum/FGA (Haloperidol), als auch mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation/SGA (Risperidon), um mögliche differenzielle Effekte zu identifizieren. Dabei stellten sich deutliche und statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Genotypen in Abhängigkeit von der antipsychotischen Medikation heraus. Hinsichtlich dieser zweiten Hauptfragestellung ergaben sich zum Ende des ersten Behandlungsjahres signifikante Unterschiede in neun Symptombereichen: „PANSS: Positiv Skala“, „PANSS: Gesamt“ (nach Kay et al., 1987), „PANSS 5-Faktorenlösung: Positive Symptome“ und „PANSS 5-Faktorenlösung: Angst/Depression“ (nach Marder et al., 1997), „CGI: Schweregrad der Erkrankung“ und „CGI: Zustandsänderung“ (nach Guy W., 1976b), „SANS Anhedonie/Ungeselligkeit“ (nach Andreasen, 1982), „GAF: psychosoziales Funktionsniveau“ (nach Frances et al., 1994) und „SOFAS: soziales und berufliches Funktionsniveau“ (nach Goldman et al., 1992). Wie der Übersichtstabelle (Tabelle 23) im Ergebnisteil zu entnehmen, schnitt in acht von neun Variablen die homozygote Gruppe CC unter Risperidon besser ab (Ausnahme: „CGI: Zustandsänderung“), während sich die gleiche Gruppe unter Haloperidol vor allem im Bereich der Psychopathologie verschlechterte. Entgegengesetzt verlief in der vorliegenden Studie der

einjährige Behandlungsverlauf für die Träger des HTR1A-GG-Polymorphismus unter Haloperidol: diese besserte sich im Bereich Psychopathologie „PANSS 5-Faktorenlösung: Angst/Depression“ und „CGI: Schweregrad der Erkrankung“ sowie in beiden Bereichen des Funktionsniveaus („GAF“ und „SOFAS“). Hier gilt allerdings anzumerken, dass sich in Gruppe GG auch unter Risperidon drei Werte besserten: „PANSS: Positiv-Skala“, „PANSS: Gesamt“ und „PANSS 5-Faktorenlösung: Positive Symptome“. Insgesamt verlief der Einjahresverlauf der CC-Allelträger unter Risperidon erfolgreicher, während Patienten mit dem Genotyp GG Haloperidol besser vertrugen. Die oben erwähnte Tendenz der Überlegenheit der Basenverteilung CC wurde in Abhängigkeit der (atypischen) antipsychotischen Medikation bereits in anderen Studien beschrieben: Mössner untersuchte an einem Ersterkrankten-Sample in einer vierwöchigen Phase der Akut-Behandlung (das auch Teile der hier untersuchten Stichprobe umfasste, ebenfalls im Rahmen des KNS), gleichermaßen die Reaktion auf Risperidon und Haloperidol. Dabei beeinflusste die Genvariante C(-1019)G nur die Antwort auf Risperidon: Unter diesem Medikament wurde eine Verbesserung der Negativsymptome für Träger des C-Allels verglichen mit dem GG-Genotyp beobachtet (Mössner et al., 2009). In einer zweiten unabhängigen Studie mit 130 Patienten, welche mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, bestätigte sich dieser Effekt (Mössner et al., 2009).

2008 wurden bei Wang et al. 130 schizophrene Patienten für acht Wochen mit Risperidon behandelt. Patienten mit dem Genmuster CC zeigten hinsichtlich der Negativsymptomatik eine wesentliche Besserung verglichen mit den CG- und GG-Genotypen. Hier war der Beobachtungszeitraum jedoch relativ kurz und es fand kein Vergleich mit einem weiteren Medikament statt (Wang et al., 2008). Bei Reynolds erhielten 63 ersterkrankte schizophrene Kaukasier spanischer Herkunft in der Mehrheit Risperidon und Olanzapin (zu einem geringeren Teil erhielten die Teilnehmer Quetiapin, Haloperidol, Ziprasidon, Amisulprid oder kein Antipsychotikum). Dabei fiel auf, dass Patienten mit dem G-Allel des C-1019G Polymorphismus im Vergleich zu Patienten mit dem CC-Genotyp kaum Verbesserungen negativer Symptome zeigte, depressive Symptome verschlechterten sich sogar (Reynolds et al., 2006). Mit Aripiprazol untersuchten Chen und Shen 2017 ein weiteres atypisches Antipsychotikum abhängig von den o. g. drei Genotypen, wobei auch hier die Träger des CC-Allels in den Erhebungsinstrumenten bessere Werte aufwiesen (Chen und Shen, 2017). Abgesehen von Bosia et al., welche 2015 günstigere Ergebnisse der homozygoten Gruppe GG unter Clozapin bei behandlungsresistenten schizophrenen Patienten in Bezug auf die Negativsymptome beschrieben (Bosia et al., 2015), finden sich in der Fachliteratur fast ausnahmslos Studien, welche die Überlegenheit der C-Allelträger im Hinblick auf die Behandlung mit einem SGA darstellen (z. B. auch bei (Drago et al., 2008)).

In der vorliegenden Studie zeigte sich ebenfalls eine Überlegenheit der Kombination atypisches Antipsychotikum und Patienten mit dem Basenmuster CC. Auffällig war hier jedoch, dass sich auch die Werte der Patienten mit dem homozygoten Genotyp GG unter dem typischen Antipsychotikum Haloperidol besserten. Umgekehrt kam es unter Haloperidol in Gruppe CC zu signifikant mehr klinisch bedeutsameren Verschlechterungen hinsichtlich der Kriterien „Verschlechterung 1“ und „nach Csernansky“ (Csernansky et al., 2002) (s. Kapitel 2.4 im Methodikteil bzw. Tabelle 15 im Ergebnisteil). Signifikante Genotyp-Medikamenten-Gruppenunterschiede wurden auch in den Abbruchraten ersichtlich. Die *Drop-Out-Quote* lag insgesamt bei ca. 65 %, was vergleichbar mit anderen Studien ist, welche sich mit der Behandlungadhärenz psychotischer Patienten befassen (Fenton et al., 1997; Coldham et al., 2002). Bemerkenswert an der vorliegenden Studie war jedoch, dass 50 % der Teilnehmer mit dem Genmuster CC unter Risperidon das Behandlungsjahr erfolgreich beendeten. Das waren deutlich mehr als in den beiden anderen Gruppen unter dem gleichen Medikament (CG = 37 % bzw. GG = 13 %). Unter Haloperidol war die homozygote Basengruppe GG am erfolgreichsten, hier schlossen sogar 90 % das erste Behandlungsjahr erfolgreich ab (CG = 21 % bzw. CC = 27 %) (Vergleiche Tabelle 17). Dieser Zusammenhang setzte sich in der Dosis der Studienmedikation fort. In den jeweils erfolgreichen Kombinationen waren die Medikamente wirksam, die Medikamentendosis konnte im Verlauf reduziert werden (Vergleiche Tabellen 11 und 16).

Auch die durchgeführte Überlebenszeit-Analyse nach Kaplan-Meier (s. Tabelle 18 im Ergebnisteil) zeigte signifikante Gruppenunterschiede mit den längsten Einnahmezeiten für die Kombinationen Risperidon/CC (im Mittel ca. 32 Wochen) und Haloperidol/GG (im Mittel ca. 49 Wochen), verglichen mit ca. 20 bis maximal 28 Wochen der anderen Kombinationen. Die wichtigsten Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch lagen vor allem in den Nebenwirkungen der antipsychotischen Behandlung, der mangelnden Adhärenz sowie in einer unzureichenden *Response*. Untersucht man diese Gründe (Nebenwirkungen, Adhärenz, *Response*) im Hinblick auf die verschiedenen Genetik-Marker, so fällt auf, dass diese unter den genannten Kombinationen (Haloperidol/GG bzw. Risperidon/CC) nahezu nicht vorkamen, wie Tabelle 19 im Ergebnisteil zeigt. Daraus lässt sich schließen, dass die jeweilige Genotyp-Medikamenten-Gruppenkombination in Verträglichkeit und Wirksamkeit (sehr) vorteilhaft zu sein scheint. Insgesamt bestätigte die vorliegende Studie die zuvor häufiger beschriebene Tendenz, dass unter atypischen Antipsychotika Träger des HTR1A-CC-Polymorphismus erfolgreichere Verläufe zeigten. Zusätzlich kristallisierte sich heraus, dass sich auch Patienten der homozygoten Gruppe GG unter dem konventionellen Antipsychotikum Haloperidol signifikant besserten und geringere Abbruchraten zeigten, was so eindeutig in der Literatur bisher nicht beschrieben wurde.

Es gilt jedoch zu beachten, dass die genannten Ergebnisse unter Berücksichtigung einiger Limitierungen zu betrachten sind: An erster Stelle sind die verschiedenen Selektionseffekte zu nennen, die das Ergebnis der Auswertungen beeinflusst haben könnten. Der überwiegende Teil der Patienten (80 %) wurde aus der vorausgegangenen achtwöchigen Akutstudie übernommen, in der bereits eine *Drop-out*-Rate von über 40 % zu verzeichnen war (Möller et al., 2008). Diese wirkte dabei wie ein Filter: es wurden hauptsächlich Patienten übernommen, die nicht wegen unzureichender *Response*, ausgeprägter Nebenwirkungen oder mangelnder Adhärenz ausgeschieden waren. Dadurch wurden zwangsläufig die Patienten in die Studie aufgenommen, die eine günstigere (spezifische) Medikamenten-Ansprechbarkeit sowie eine höhere Einnahmefähigkeit zeigten (Gaebel et al., 2007). Weiterhin wurden die Studienteilnehmer durch diverse Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Sie waren u. a. relativ jung, da ersterkrankt, ohne vorherigen übermäßigen Drogenabusus und überwiegend männlich. Gerade in den letzten Jahren wird eine geschlechtsspezifische, individuell maßgeschneiderte Behandlung der an Schizophrenie erkrankten Patienten immer häufiger empfohlen (Ceskova et al., 2015; Kelly et al., 2016; Petkari et al., 2017), da sich die Erkrankung bei Männern und Frauen unterschiedlich präsentiert (Cobo et al., 2016). Das (leichte) Überwiegen der männlichen Teilnehmer könnte auf die Ergebnisse somit ebenfalls einen Einfluss gehabt haben.

Darüber hinaus war die *Drop-out*-Rate der zugrundeliegenden Ersterkrankten-Langzeitstudie mit über 60 % recht hoch. Die Bereitschaft vieler (ersterkrankter) schizophrener Patienten eine Behandlung über längere Zeit aufrecht zu halten, scheint eingeschränkt zu sein. Daher wurde eine *intention-to-treat*-Auswertung aller eingangs einbezogenen Patienten durchgeführt, wobei der jeweilige Messwert des letzten Studienkontaktes (konservativ) als der Endwert nach einem Jahr angenommen und so in die Ergebnisauswertung mit einbezogen wurde (*last observation carried forward*/LOCF). Ein Verzerrungseffekt beider Sachverhalte ist dabei nicht auszuschließen. Hinzu kommt, dass die Träger des CC-Allels in der Haloperidolgruppe im Schnitt fast 10 Jahre älter waren, was sich akzidentiell ergeben hatte. Dieser potenzielle Einfluss wurde durch die weitere Auswertung mit dem Alter als Kovariate berücksichtigt und statistisch entsprechend adjustiert.

Bei der Interpretation und dem Vergleich mit anderen Studien sollte man auch die Ethnizität nicht außer Acht lassen. So erfolgte die Studie von Wang et al. ausschließlich an chinesischen Patienten (Wang et al., 2008), bei Kim und Yoon waren sie rein koreanischer Herkunft (Kim und Yoon, 2011) und bei der Auswertung von Chen und Shen wurden nur taiwanesischen Teilnehmer berücksichtigt (Chen und Shen, 2017).

Yoshikawa et al. überprüften in einer Meta-Analyse anhand des PANSS-Fragebogens die Besserung akut erkrankter schizophrener Patienten unter atypischen Antipsychotika (u.a. Lurasidon) in Abhängigkeit des rs6295-Polymorphismus. Hierbei stellten sich signifikante

Besserungen der europäischen Teilnehmer dar, die Patienten afrikanischer Herkunft oder die Placebogruppe zeigte keine signifikanten Auffälligkeiten (Yoshikawa et al. 2019). Inwieweit die unterschiedliche Herkunft eine Rolle spielt, muss noch geklärt werden.

Hinzu kommt, dass die Erkrankung Schizophrenie - wie schon in der Einleitung beschrieben - heterogen ist. Die Ursachen sind komplex und multifaktoriell. Die genetischen Faktoren sind dabei lediglich ein Teilaspekt, wobei nur unzureichend geklärt wurde, welches Ausmaß die Beteiligung des 5-HTR1A-Rezeptors mit seinem C(-1019)G Polymorphismus hat.

In der vorliegenden Studie wurde die Genexpression hinsichtlich des 5-HTR1A-Rezeptors bei ca. 65 % des Gesamt-Klientels der Langzeitstudie durchgeführt. Ein Vergleich der beiden Gruppen ergab zwar nur wenige signifikante Unterschiede in einzelnen Bereichen (etwas geringere Ausprägung bei den 5-HTR1A-Trägern auf der „PANSS: Positiv-Skala“ und der „PANSS 5-Faktorenlösung: Feindseligkeit/Erregung“, s. Tabelle 7 im Ergebnisteil), ein damit zusammenhängender *Bias* ist jedoch nicht auszuschließen.

Außerdem waren die ausgewerteten Patientengruppen, insbesondere in Bezug auf die Genotyp-Medikamenten-Kombination, teilweise sehr klein, wodurch die statistische Aussagekraft ebenfalls eingeschränkt ist.

Als weiterer wichtiger Limitierungsaspekt sind die *post-hoc*-Analysen mit einer Vielzahl durchgeführter Signifikanz-Prüfungen zu nennen, wodurch die Wahrscheinlichkeit eines Alpha-Fehlers deutlich zunimmt. Die Auswertungen und Ergebnisse kann man als explorativ ansehen, sie müssen sich in unabhängigen Stichproben mit möglichst randomisiertem Design noch bestätigen.

Insgesamt weisen die Ergebnisse der Studie darauf hin, dass das atypische Antipsychotikum Risperidon bei den Trägern des HTR1A-CC-Polymorphismus (bei niedriger Dosierung) Vorteile in der Wirksamkeit und Verträglichkeit hat und das typische Antipsychotikum Haloperidol bei Patienten mit dem homozygoten Genmuster GG erfolgreicher wirkt. Die zum Teil deutlich gegenläufigen Effekte unter den jeweils anderen Kombinationen spiegeln sich auch in den differenziellen Abbruchraten wider, mit (sehr) hohen Adhärenzraten unter den "günstigen" Kombinationen. Dieser ausgesprochen positive Verlauf zeigt sich dann auch z. B. in signifikant besseren Werten im sozialen und beruflichen Funktionsniveau.

5 Schlussfolgerung

Die im Rahmen des „Kompetenznetz Schizophrenie“ erhobenen Daten erkrankter schizophrener Patienten wurden in der vorliegenden Arbeit in Abhängigkeit ihres Genetikmarkers bezüglich des C(-1019)G-Polymorphismus zunächst ohne Berücksichtigung der Medikation und im Anschluss in Abhängigkeit von der typischen versus atypischen Antipsychotika-Therapie untersucht und ausgewertet. Die Auswertung ohne Berücksichtigung der Medikation ergab dabei keine signifikanten Auffälligkeiten. Bemerkenswert war jedoch, dass sich signifikante Unterschiede zwischen einem typischen versus atypischen Antipsychotikum und jeweils einer spezifischen Gen-Rezeptorvariante zeigte: Patienten mit dem homozygoten Genotyp CC ließen einen besseren Verlauf unter Risperidon erkennen, Teilnehmer mit dem GG-Genotyp wiesen unter Haloperidol positivere Ergebnisse auf. Diese signifikanten Zusammenhänge stellten sich nicht nur in den verschiedenen Erhebungsinstrumente-Skalen dar, sondern auch in deutlich geringeren Abbruchraten und einer längeren Medikamentenadhärenz unter den oben genannten günstigen Kombinationen. In vorangegangenen Studien anderer Forschergruppen wurde der signifikant positive Zusammenhang zwischen Genotyp CC und einem atypischen Antipsychotikum bereits mehrfach beschrieben, weshalb zeitweise der Eindruck entstand, dass diese Gruppe insgesamt deutlich besser auf eine antipsychotische Behandlung anspricht (z. B. bei Reynolds et al., 2006; Bosia et al., 2011; Gu et al., 2013; Chen und Shen, 2017).

Die vorliegende Arbeit weist nun auch bei einem typischen Antipsychotikum (Haloperidol) eine signifikante Besserung nach und zwar bei der oftmals als therapieresistent beschriebenen homozygoten Basenverteilung GG. Dieses differenziell positive Ergebnis legt die Vermutung nahe, dass der Zusammenhang Genotyp und Medikation komplexer zu sein scheint, als bislang angenommen. Sollten sich o. g. Ergebnisse in größer angelegten Studien bestätigen, ergäben sich in der Behandlung der Schizophrenie weitere, vielversprechende Therapiemöglichkeiten. Bei der Auswahl der Antipsychotika könnte z. B. die Genetik des Einzelnen eine viel größere Rolle spielen. Langfristig wäre damit eventuell eine differenziertere, individualisiertere Medikamentenzuordnung möglich, um die Behandlungsadhärenz und damit den weiteren Krankheitsverlauf der Betroffenen positiv zu beeinflussen.

6 Literaturverzeichnis

- Abi-Dargham, A. (2004) 'Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence', *The international journal of neuropsychopharmacology*, 7 Suppl 1, S1-5.
- Addington, D., Addington, J. and Maticka-Tyndale, E. (1993) 'Assessing depression in schizophrenia: The Calgary Depression Scale', *The British journal of psychiatry. Supplement*, no. 22, pp. 39–44.
- Albert, P. R., Le Francois, B. and Am Millar (2011) 'Transcriptional dysregulation of 5-HT1A autoreceptors in mental illness', *Molecular Brain*, vol. 4, p. 21.
- Andreasen, N. C. (1982) 'Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability', *Archives of general psychiatry*, vol. 39, no. 7, pp. 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, Californien, USA: Applied Biosystems.
- Avramopoulos, D. (2018) 'Recent Advances in the Genetics of Schizophrenia', *Molecular Neuropsychiatry*, no. 4, pp. 35–51.
- Barnes, N. M. and Sharp, T. (1999) 'A review of central 5-HT receptors and their function', *Neuropharmacology*, vol. 38, no. 8, pp. 1083–1152.
- Berger, M., Gray, J. A. and Roth, B. L. (2009) 'The expanded biology of serotonin', *Annual review of medicine*, vol. 60, pp. 355–366.
- Bleuler, E. (2014) 'Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien', 1911st edn, Gießen, Psychosozial-Verlag.
- Bleuler, E., Aschaffenburg, G. and Blum, K. (1911) 'Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien', Leipzig, Deuticke.
- Bosia, M., Anselmetti, S., Bechi, M., Lorenzi, C., Pirovano, A., Cocchi, F., Buonocore, M., Bramanti, P., Smeraldi, E. and Cavallaro, R. (2011) 'Effect of 5-HT1A-receptor functional polymorphism on Theory of Mind performances in schizophrenia', *Psychiatry Research*, vol. 188, no. 2, pp. 187–190.
- Bosia, M., Lorenzi, C., Pirovano, A., Guglielmino, C., Cocchi, F., Spangaro, M., Bramanti, P., Smeraldi, E. and Cavallaro, R. (2015) 'COMT Val158Met and 5-HT1A-R -1019 C/G polymorphisms: effects on the negative symptom response to clozapine', *Pharmacogenomics*, vol. 16, no. 1, pp. 35–44.
- Burnet, P. W., Eastwood, S. L. and Harrison, P. J. (1997) '3HWAY-100635 for 5-HT1A receptor autoradiography in human brain: A comparison with 3H8-OH-DPAT and demonstration of increased binding in the frontal cortex in schizophrenia', *Neurochemistry international*, vol. 30, no. 6, pp. 565–574.
- Carlsson, A. (1978) 'Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia', *The American journal of psychiatry*, vol. 135, no. 2, pp. 165–173.
- Ceskova, E., Prikryl, R., Libiger, J., Svancara, J. and Jarkovsky, J. (2015) 'Gender differences in the treatment of first-episode schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial', *Schizophrenia Research*, vol. 169, 1-3, pp. 303–307.
- Chen, S. F. and Shen, Y. C. (2017) '5-HT1A C-1019G (rs6295) Predicts Aripiprazole Treatment Response Specifically for Cognitive and Depressive Symptoms in Schizophrenia', *Journal of clinical psychopharmacology*, vol. 37, no. 1, pp. 114–118.
- Chipman, P., Jorm, A. F., Tan, X.-Y. and Easteal, S. (2010) 'No association between the serotonin-1A receptor gene single nucleotide polymorphism rs6295C/G and symptoms of anxiety or depression, and no interaction between the polymorphism and environmental stressors of childhood anxiety or recent stressful life events on anxiety or depression', *Psychiatric Genetics*, vol. 20, no. 1, pp. 8–13.

- Cobo, J., Nieto, L., Ochoa, S., Pousa, E., Usall, J., Banos, I., Gonzalez, B., Ruiz, I. and Ruiz, A. I. (2016) 'Insight and gender in schizophrenia and other psychoses', *Psychiatry Research*, vol. 243, pp. 268–277.
- Coldham, E. L., Addington, J. and Addington, D. (2002) 'Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis', *Acta psychiatrica Scandinavica*, vol. 106, no. 4, pp. 286–290.
- Colton, C. W. and Manderscheid, R. W. (2006) 'Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states', *Preventing chronic disease*, vol. 3, no. 2, A42.
- Crow, T. J. (1980) 'Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine', *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, vol. 137, pp. 383–386.
- Csernansky, J. G., Mahmoud, R. and Brenner, R. (2002) 'A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia', *The New England journal of medicine*, vol. 346, no. 1, pp. 16–22.
- Czesak, M., Lemonde, S., Peterson, E. A., Rogaeva, A. and Albert, P. R. (2006) 'Cell-specific repressor or enhancer activities of Deaf-1 at a serotonin 1A receptor gene polymorphism', *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, vol. 26, no. 6, pp. 1864–1871.
- Díaz-Mataix, L., Artigas, F. and Celada, P. (2006) 'Activation of pyramidal cells in rat medial prefrontal cortex projecting to ventral tegmental area by a 5-HT1A receptor agonist', *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, vol. 16, no. 4, pp. 288–296.
- Drago, A., Ronchi, D. D. and Serretti, A. (2008) '5-HT1A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPs for future studies', *International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 11, no. 5, pp. 701–721.
- Engel, G. L. (1981) 'The clinical application of the biopsychosocial model', in *Elderly patients and their doctors*, New York, New York, Springer; Springer Pub. Co, pp. 3–21.
- Fakra, E., Hyde, L. W., Gorka, A., Fisher, P. M., Munoz, K. E., Kimak, M., Halder, I., Ferrell, R. E., Manuck, S. B. and Hariri, A. R. (2009) 'Effects of HTR1A C(-1019)G on amygdala reactivity and trait anxiety', *Archives of general psychiatry*, vol. 66, no. 1, pp. 33–40.
- Farde, L., Hall, H., Ehrin, E. and Sedvall, G. (1986) 'Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET', *Science (New York, N.Y.)*, vol. 231, no. 4735, pp. 258–261.
- Fenton, W. S., Blyler, C. R. and Heinssen, R. K. (1997) 'Determinants of medication compliance in schizophrenia: Empirical and clinical findings', *Schizophrenia bulletin*, vol. 23, no. 4, pp. 637–651.
- Fleischhacker, W. W., Bergmann, K. J., Perovich, R., Pestreich, L. K., Borenstein, M., Lieberman, J. A. and Kane, J. M. (1989) 'The Hillside Akathisia Scale (HAS): A new rating instrument for neuroleptic-induced akathisia', *Psychopharmacology bulletin*, vol. 25, no. 2, pp. 222–226.
- Frances A., Pincus HA., First MB. (1994) 'The Global Assessment of Functioning Scale (GAF): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV.' (American Psychiatric Association), Washington D.C..
- Freedman, R. (2003) 'Schizophrenia', *New England Journal of Medicine*, vol. 349, no. 18, pp. 1738–1749.
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E. and McGuire, P. (2012) 'Predicting psychosis: Meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk', *Archives of general psychiatry*, vol. 69, no. 3, pp. 220–229.
- Gaebel, W., Baumann, A. and Witte, M. (2002) 'Einstellungen der Bevölkerung gegenüber schizophren Erkrankten in sechs bundesdeutschen Großstädten', *Der Nervenarzt*, vol. 73, no. 7, pp. 665–670.

- Gaebel, W., Falkai, P., Weinmann, S. and Wobrock, T. (2006) 'Behandlungsleitlinie Schizophrenie: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)' (Hrsg.) (S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie), Darmstadt, Steinkopff.
- Gaebel, W., Riesbeck, M., Wolwer, W., Klimke, A., Eickhoff, M., Wilmsdorff, M. von, Jockers-Scherubl, M. C., Kuhn, K. U., Lemke, M., Bechdorf, A., Bender, S., Degner, D., Schlosser, R., Schmidt, L. G., Schmitt, A., Jager, M., Buchkremer, G., Falkai, P., Klingberg, S., Kopcke, W., Maier, W., Hafner, H., Ohmann, C., Salize, H. J., Schneider, F., Moller, H. J. and German, S. G. o. F.-E. S. (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*, vol. 68, no. 11, pp. 1763–1774.
- Gaebel, W., Riesbeck, M., Wolwer, W., Klimke, A., Eickhoff, M., Wilmsdorff, M. von, Lemke, M., Heuser, I., Maier, W., Huff, W., Schmitt, A., Sauer, H., Riedel, M., Klingberg, S., Kopcke, W., Ohmann, C., Moller, H. J. and German, S. G. o. F.-E. S. (2011) 'Relapse prevention in first-episode schizophrenia--maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: Results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia', *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 72, no. 2, pp. 205–218.
- Gaebel, W. and Wölwer, W. (2010) 'Schizophrenie: Gesundheitsberichterstattung des Bundes' - Heft 50, Berlin, Robert-Koch-Institut.
- Gatt, J. M., Burton, K. L., Williams, L. M. and Schofield, P. R. (2015) 'Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies', *Journal of Psychiatric Research*, vol. 60, pp. 1–13.
- Geyer, M. A. and Vollenweider, F. X. (2008) 'Serotonin research: Contributions to understanding psychoses', *Trends in pharmacological sciences*, vol. 29, no. 9, pp. 445–453.
- Goldman Howard, Skodol Andrew, Lave Tamara (1992) 'Social and Occupational Functioning Assessment Scale', *Psychopathology*.
- Goldner, E. M., Hsu, L., Waraich, P. and Somers, J. M. (2002) 'Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: A systematic review of the literature', *Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie*, vol. 47, no. 9, pp. 833–843.
- Gonçalves, J. (2017) 'On understanding the self of the schizophrenics', *Journal of evaluation in clinical practice*, vol. 23, no. 5, pp. 1013–1019.
- Goodman, L. S. and Gilman, A., eds. (1965) *The pharmacological basis of therapeutics: A textbook of pharmacology, toxicology, and therapeutics for physicians and medical students*, 3rd edn, New York, Macmillan.
- Granger, B. and Albu, S. (2005) 'The haloperidol story', *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, vol. 17, no. 3, pp. 137–140.
- Graubner, B. (2015) 'Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme', 10. Revision - German Modification, 2015th edn, Köln, Deutscher Ärzte-Verlag.
- Gu, H., Liu, C., Chen, M., Zhang, Q., Zhai, J., Wang, K., Ji, F., Xu, Z., Shen, Q., Bao, X., Chen, X., Li, J., Dong, Q. and Chen, C. (2013) 'The combined effects of the 5-HTTLPR and HTR1A rs6295 polymorphisms modulate decision making in schizophrenia patients', *Genes, Brain, & Behavior*, vol. 12, no. 1, pp. 133–139.
- Guy W. (1976a) 'Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (revised edn.)', Washington D.C.: US Department of Health, Education and Welfare.
- Guy W. (1976b) 'Clinical Global Impression (CGI)-S: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (revised edn.)', Washington D.C.: US Department of Health, Education and Welfare.
- Hamilton M. (1960) 'A rating scale for depression', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 23, 56-62.

- Herdegen, T., Böhm, R., Cimin-Brede, N., Culman, J., Gohlke, P., Ley, L., Luippold, G., Ufer, M. and Wätzig, V. (2008) 'Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie', Stuttgart, Thieme.
- Hogan, T. P., Awad, A. G. and Eastwood, R. (1983) 'A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: Reliability and discriminative validity' (DAI), *Psychological medicine*, vol. 13, no. 1, pp. 177–183.
- Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R. and Humphrey, P. P. (1994) 'International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin)', *Pharmacological reviews*, vol. 46, no. 2, pp. 157–203.
- Hoyer, D., Hannon, J. P. and Martin, G. R. (2002) 'Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors', *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, vol. 71, no. 4, pp. 533–554.
- Huang, Y. Y., Battistuzzi, C., Oquendo, M. A., Harkavy-Friedman, J., Greenhill, L., Zalsman, G., Brodsky, B., Arango, V., Brent, D. A. and Mann, J. J. (2004) 'Human 5-HT_{1A} receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology', *International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 7, no. 4, pp. 441–451.
- Ichikawa, J., Ishii, H., Bonaccorso, S., Fowler, W. L., O'Laughlin, I. A. and Meltzer, H. Y. (2001) '5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation: A possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release', *Journal of neurochemistry*, vol. 76, no. 5, pp. 1521–1531.
- Janssen-Cilag GmbH (2018) 'Haloperidol: Haldol®-Janssen' Injektionslösung 5 mg/ml (Fachinformation), Neuss, NRW, Deutschland, Rote Liste Service GmbH.
- Jobe, T. H. and Harrow, M. (2005) 'Long-term outcome of patients with schizophrenia: A review', *Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie*, vol. 50, no. 14, pp. 892–900.
- Kane, J. M. and Correll, C. U. (2010) 'Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia', *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 71, no. 9, pp. 1115–1124.
- Kapur, S. and Remington, G. (1996) 'Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia', *The American journal of psychiatry*, vol. 153, no. 4, pp. 466–476.
- Kawanishi, Y., Harada, S., Tachikawa, H., Okubo, T. and Shiraishi, H. (1998) 'Novel mutations in the promoter and coding region of the human 5-HT_{1A} receptor gene and association analysis in schizophrenia', *American journal of medical genetics*, vol. 81, no. 5, pp. 434–439.
- Kay, S. R., Fiszbein, A. and Opler, L. A. (1987) 'The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia', *Schizophrenia bulletin*, vol. 13, no. 2, pp. 261–276.
- Kelly, D. L., Rowland, L. M., Patchan, K. M., Sullivan, K., Earl, A., Raley, H., Liu, F., Feldman, S. and McMahon, R. P. (2016) 'Schizophrenia clinical symptom differences in women versus men with and without a history of childhood physical abuse', *Child and adolescent psychiatry and mental health*, vol. 10, p. 5.
- Kemp, R. and David, A. (1996) 'Psychological predictors of insight and compliance in psychotic patients' (CRS), *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, vol. 169, no. 4, pp. 444–450.
- Kim, Y.-K. and Yoon, H.-K. (2011) 'Effect of serotonin-related gene polymorphisms on pathogenesis and treatment response in Korean schizophrenic patients', *Behavior genetics*, vol. 41, no. 5, pp. 709–715.
- Le Moal, M. and Simon, H. (1991) 'Mesocorticolimbic dopaminergic network: Functional and regulatory roles', *Physiological reviews*, vol. 71, no. 1, pp. 155–234.
- Lemondé, S., Turecki, G., Bakish, D., Du, L., Hrdina, P. D., Bown, C. D., Sequeira, A., Kushwaha, N., Morris, S. J., Basak, A., Ou, X.-M. and Albert, P. R. (2003) 'Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide', *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, vol. 23, no. 25, pp. 8788–8799.
- Lennertz, L., Wagner, M., Frommann, I., Schulze-Rauschenbach, S., Schuhmacher, A., Kuhn, K. U., Pukrop, R., Klosterkotter, J., Wolwer, W., Gaebel, W., Rietschel, M., Hafner, H., Maier, W. and

- Mossner, R. (2010) 'A coding variant of the novel serotonin receptor subunit 5-HT_{3E} influences sustained attention in schizophrenia patients', *European Neuropsychopharmacology*, vol. 20, no. 6, pp. 414–420.
- Lesch, K. P. and Gutknecht, L. (2004) 'Focus on the 5-HT_{1A} receptor: Emerging role of a gene regulatory variant in psychopathology and pharmacogenetics', *The international journal of neuropsychopharmacology*, vol. 7, no. 4, pp. 381–385.
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C. and Davis, J. M. (2009) 'Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis', *Lancet (London, England)*, vol. 373, no. 9657, pp. 31–41.
- Lewis, D. A. and Lieberman, J. A. (2000) 'Catching up on schizophrenia: Natural history and neurobiology', *Neuron*, vol. 28, no. 2, pp. 325–334.
- Leysen, J. E., Gommeren, W., Eens, A., Chaffoy Courcelles, D. de, Stoof, J. C. and Janssen, P. A. (1988) 'Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic', *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, vol. 247, no. 2, pp. 661–670.
- Lieberman, J. A. and First, M. B. (2018) 'Psychotic Disorders', *The New England journal of medicine*, vol. 379, no. 3, pp. 270–280.
- Lieberman, J. A., Kane, J. M. and Johns, C. A. (1989) 'Clozapine: Guidelines for clinical management', *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 50, no. 9, pp. 329–338.
- Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K. and Gilmore, J. (2001) 'The early stages of schizophrenia: Speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches', *Biological Psychiatry*, vol. 50, no. 11, pp. 884–897.
- Lucki, I. (1998) 'The spectrum of behaviors influenced by serotonin', *Biological Psychiatry*, vol. 44, no. 3, pp. 151–162.
- Lüllmann, H., Mohr, K. and Hein, L. (2010) 'Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen', 17th edn, Stuttgart, New York, NY, Thieme.
- Marder, S. R., Davis, J. M. and 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*, vol. 58, no. 12, pp. 538–546.
- McGlashan, T. H. (1996) 'Early detection and intervention in schizophrenia: Research', *Schizophrenia bulletin*, vol. 22, no. 2, pp. 327–345.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D. and Welham, J. (2008) 'Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality', *Epidemiologic reviews*, vol. 30, pp. 67–76.
- Messias, E. L., Chen, C. Y. and Eaton, W. W. (2007) 'Epidemiology of schizophrenia: Review of findings and myths', *Psychiatric Clinics of North America*, vol. 30, no. 3, pp. 323–338.
- Möller, H. J., Riedel, M., Jager, M., Wickelmaier, F., Maier, W., Kuhn, K. U., Buchkremer, G., Heuser, I., Klosterkotter, J., Gastpar, M., Braus, D. F., Schlosser, R., Schneider, F., Ohmann, C., Riesbeck, M. and Gaebel, W. (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*, vol. 11, no. 7, pp. 985–997.
- Mössner, R., Schuhmacher, A., Kuhn, K. U., Cvetanovska, G., Rujescu, D., Zill, P., Quednow, B. B., Rietschel, M., Wolwer, W., Gaebel, W., Wagner, M. and Maier, W. (2009) 'Functional serotonin 1A receptor variant influences treatment response to atypical antipsychotics in schizophrenia', *Pharmacogenetics and genomics*, vol. 19, no. 1, pp. 91–94.
- Mueser, K. T. and McGurk, S. R. (2004) 'Schizophrenia', *Lancet (London, England)*, vol. 363, no. 9426, pp. 2063–2072.
- Murray, C. J. L. and Lopez, A. D. (1996) 'The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2000', Cambridge, Harvard Univ. Press.

- Newman-Tancredi, A. and Kleven, M. S. (2011) 'Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptor properties', *Psychopharmacology*, vol. 216, no. 4, pp. 451–473.
- Petkari, E., Mayoral, F. and Moreno-Kustner, B. (2017) 'Gender matters in schizophrenia-spectrum disorders: Results from a healthcare users epidemiological study in Malaga, Spain', *Comprehensive Psychiatry*, vol. 72, pp. 136–143.
- Qiagen (2003-2011) QIAGEN abgerufen November 2018 von Blood and Cell Culture DNA Maxi Kit:
<https://www.qiagen.com/de/products/discovery-and-translational-research/dna-rna-purification/dna-purification/genomic-dna/blood-and-cell-culture-dna-maxi-kit>
- Qiagen (2003-2012) QIAGEN Genomic-tip 500/G abgerufen November 2018 von QIAGEN-Sample & Assay Technologies:
<https://www.qiagen.com/de/products/discovery-and-translational-research/dna-rna-purification/dna-purification/genomic-dna/qiagen-genomic-tip-500g>
- Ramboz, S., Oosting, R., Amara, D. A., Kung, H. F., Blier, P., Mendelsohn, M., Mann, J. J., Brunner, D. and Hen, R. (1998) 'Serotonin receptor 1A knockout: An animal model of anxiety-related disorder', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 95, no. 24, pp. 14476–14481.
- Ratiopharm Arzneimittel GmbH (2012) 'Risperidon-ratiopharm® 0,5mg Filmtabletten (Fachinformation), Ulm, Deutschland.
- Ratiopharm Arzneimittel GmbH (2017) 'Haloperidol-Ratiopharm® 5mg Filmtabletten, (Fachinformation), Ulm, Deutschland.
- Reynolds, G. P., Arranz, B., La Templeman, Fertuzinhos, S. and San, L. (2006) 'Effect of 5-HT1A receptor gene polymorphism on negative and depressive symptom response to antipsychotic treatment of drug-naive psychotic patients', *American Journal of Psychiatry*, vol. 163, no. 10, pp. 1826–1829.
- Riley, B. and Kendler, K. S. (2006) 'Molecular genetic studies of schizophrenia', *European journal of human genetics: EJHG*, vol. 14, no. 6, pp. 669–680.
- Rollema, H., Lu, Y., Schmidt, A. W., Sprouse, J. S. and Zorn, S. H. (2000) '5-HT(1A) receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex', *Biological Psychiatry*, vol. 48, no. 3, pp. 229–237.
- Rössler, W., Salize, H. J., van Os, J. and Riecher-Rössler, A. (2005) 'Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders', *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, vol. 15, no. 4, pp. 399–409.
- Rössler, W., Salize, J. and Knapp, M. (1998) 'Die Kosten der Schizophrenie', *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, vol. 66, no. 11, pp. 496–504.
- Saha, S., Chant, D. and McGrath, J. (2007) 'A systematic review of mortality in schizophrenia: Is the differential mortality gap worsening over time?', *Archives of general psychiatry*, vol. 64, no. 10, pp. 1123–1131.
- Saha, S., Welham, J., Chant, D. and McGrath, J. (2006) 'Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country: Evidence from a systematic review', *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, vol. 41, no. 5, pp. 338–340.
- Salize, H. J. (2001) 'Die Kosten der Schizophrenie - was wissen wir (nicht)?', *Psychiatrische Praxis*, 28 Suppl 1, S21-8.
- 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 Psychiatr. Scand.*, 76 (334, suppl).
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014) 'Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci', *Nature*, vol. 511, no. 7510, pp. 421–427.
- Schneider, K. (1959) 'Klinische Psychopathologie', 5th edn, Stuttgart, Thieme.

- Scholz, H. and Schwabe, U., eds. (2005) 'Taschenbuch der Arzneibehandlung: Angewandte Pharmakologie', 13th edn, Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
- Schuhmacher, A., Mössner, R., Quednow, B. B., Kühn, K.-U., Wagner, M., Cvetanovska, G., Rujescu, D., Zill, P., Möller, H.-J., Rietschel, M., Franke, P., Wölwer, W., Gaebel, W. and Maier, W. (2009) 'Influence of 5-HT₃ receptor subunit genes HTR3A, HTR3B, HTR3C, HTR3D and HTR3E on treatment response to antipsychotics in schizophrenia', *Pharmacogenetics and genomics*, vol. 19, no. 11, pp. 843–851.
- Simpson, G. M. and Angus, J. W. (1970) 'A rating scale for extrapyramidal side effects', *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, vol. 212, pp. 11–19.
- Sumiyoshi, T., Stockmeier, C. A., Overholser, J. C., Dilley, G. E. and Meltzer, H. Y. (1996) 'Serotonin_{1A} receptors are increased in postmortem prefrontal cortex in schizophrenia', *Brain research*, vol. 708, 1-2, pp. 209–214.
- Sumiyoshi, T., Tsunoda, M., Higuchi, Y., Itoh, T., Seo, T., Itoh, H., Suzuki, M. and Kurachi, M. (2010) 'Serotonin-1A receptor gene polymorphism and the ability of antipsychotic drugs to improve attention in schizophrenia', *Advances in therapy*, vol. 27, no. 5, pp. 307–313.
- Szewczyk, B., Albert, P. R., Burns, A. M., Czesak, M., Overholser, J. C., Jurjus, G. J., Meltzer, H. Y., Konick, L. C., Dieter, L., Herbst, N., May, W., Rajkowska, G., Stockmeier, C. A. and Austin, M. C. (2009) 'Gender-specific decrease in NUDR and 5-HT_{1A} receptor proteins in the prefrontal cortex of subjects with major depressive disorder', *The international journal of neuropsychopharmacology*, vol. 12, no. 2, pp. 155–168.
- Takekita, Y., Fabbri, C., Kato, M., Koshikawa, Y., Tajika, A., Kinoshita, T. and Serretti, A. (2016) 'HTR1A Polymorphisms and Clinical Efficacy of Antipsychotic Drug Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis', *The international journal of neuropsychopharmacology*, vol. 19, no. 5.
- Takekita, Y., Fabbri, C., Kato, M., Nonen, S., Sakai, S., Sunada, N., Koshikawa, Y., Wakeno, M., Okugawa, G., Kinoshita, T. and Serretti, A. (2015) 'HTR1A Gene Polymorphisms and 5-HT_{1A} Receptor Partial Agonist Antipsychotics Efficacy in Schizophrenia', *Journal of clinical psychopharmacology*, vol. 35, no. 3, pp. 220–227.
- Tauscher, J., Kapur, S., Verhoeff, N. P. L. G., Hussey, D. F., Daskalakis, Z. J., Tauscher-Wisniewski, S., Wilson, A. A., Houle, S., Kasper, S. and Zipursky, R. B. (2002) 'Brain serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in schizophrenia measured by positron emission tomography and 11CWAY-100635', *Archives of general psychiatry*, vol. 59, no. 6, pp. 514–520.
- Terzic, T., Kastelic, M., Dolzan, V. and Plesnicar, B. K. (2015) 'Influence of 5-HT_{1A} and 5-HTTLPR genetic variants on the schizophrenia symptoms and occurrence of treatment-resistant schizophrenia', *Neuropsychiatric disease and treatment*, vol. 11, pp. 453–459.
- Tölle, R., Lempp, R. (1996) 'Psychiatrie' Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, vol. 11, p. 210
- Tsuang, M. (2000) 'Schizophrenia: genes and environment', *Biological Psychiatry*, vol. 47, no. 3, pp. 210–220.
- van Os, J. and Kapur, S. (2009) 'Schizophrenia', *Lancet* (London, England), vol. 374, no. 9690, pp. 635–645.
- Wang, L., Fang, C., Zhang, A., Du, J., Yu, L., Ma, J., Feng, G., Xing, Q. and He, L. (2008) 'The --1019 C/G polymorphism of the 5-HT_{1A} receptor gene is associated with negative symptom response to risperidone treatment in schizophrenia patients', *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), vol. 22, no. 8, pp. 904–909.
- Wölwer, W., Buchkremer, G., Häfner, H., Klosterkötter, J., Maier, W., Möller, H.-J. and Gaebel, W. (2003) 'German research network on schizophrenia-bridging the gap between research and care', *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, vol. 253, no. 6, pp. 321–329.
- Woolley, D. W. and 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*, vol. 40, no. 4, pp. 228–231.
- Wu, S. and Comings, D. E. (1999) 'A common C-1018G polymorphism in the human 5-HT_{1A} receptor gene', *Psychiatric Genetics*, vol. 9, no. 2, pp. 105–106.

- Yoshikawa, A., Li, J. and Meltzer, H. Y. (2019) 'A functional HTR1A polymorphism, rs6295, predicts short-term response to lurasidone: Confirmation with meta-analysis of other antipsychotic drugs', *The pharmacogenomics journal*.
- Zhou, X., Ding, M., Ding, C., Yao, J., Pang, H., Xing, J., Xuan, J. and Wang, B. (2013) 'Relationship between genetic polymorphisms in the HTR1A gene and paranoid schizophrenia in a northern Han Chinese population', *Journal of molecular neuroscience: MN*, vol. 49, no. 3, pp. 625–631.
- Zubin, J. and Spring, B. (1977) 'Vulnerability--a new view of schizophrenia', *Journal of abnormal psychology*, vol. 86, no. 2, pp. 103–126.

7 Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Randomisierung der Studienmedikation (Risperidon bzw. Haloperidol) zwischen den Genotypen	35
Abb. 2: Liniendiagramm der Variablen „PANSS: Positiv Skala“	47
Abb. 3: Liniendiagramm der Variablen „PANSS: Gesamt“	48
Abb. 4: Liniendiagramm der Variablen „PANSS 5-Faktorenlösung: Positive Symptome“	49
Abb. 5: Liniendiagramm der Variablen „PANSS 5-Faktorenlösung: Angst/Depression“	50
Abb. 6: Liniendiagramm der Variablen „CGI: Schweregrad der Erkrankung“	51
Abb. 7: Liniendiagramm der Variablen „CGI: Zustandsänderung“	52
Abb. 8: Liniendiagramm der Variablen „SANS: Anhedonie“	53
Abb. 9: Liniendiagramm der Variablen „GAF: psychosoziales Funktionsniveau“	54
Abb. 10: Liniendiagramm der Variablen „SOFAS: soziales und berufliches Funktionsniveau“	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Leitsymptome der Schizophrenie nach ICD-10	4
Tabelle 2: Diagnose-Subtypen nach ICD-10	6
Tabelle 3: Vergleich der Antipsychotika Haloperidol und Risperidon	18
Tabelle 4: Einschlusskriterien der Studie	23
Tabelle 5: Ausschlusskriterien der Studie	24
Tabelle 6: Erhebungsinstrumente der KNS-Ersterkrankten-Langzeitstudie	25
Tabelle 7: Stichprobencharakteristika der Patienten mit versus ohne Genetik-Daten zu Beginn des 1. Behandlungsjahres (L0)	29
Tabelle 8: Eingangsunterschiede zwischen den Genotypen ohne Berücksichtigung der Studienmedikation zu Beginn des 1. Behandlungsjahres (L0)	31
Tabelle 9: Rezidiv- bzw. Verschlechterungshäufigkeiten der Genotypen ohne Berücksichtigung der Studienmedikation zum Ende des 1. Behandlungsjahres (L1)	33
Tabelle 10: Unterschiede zwischen den Genotypen ohne Berücksichtigung der Studienmedikation zum Ende des 1. Behandlungsjahres (L1)	34
Tabelle 11: Dosierung der Studienmedikation innerhalb der drei Genotypen zu Beginn des 1. Behandlungsjahres (L0)	36
Tabelle 12: Eingangsunterschiede zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation zu Beginn des 1. Behandlungsjahres (L0)	36
Tabelle 13: Darstellung des Alters der Medikamenten-Genotyp-Gruppen	37
Tabelle 14: Erhebungsinstrumente-Unterschiede zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation zu Beginn des 1. Behandlungsjahres (L0)	38

Tabelle 15: Rezidiv- bzw. Verschlechterungshäufigkeiten der Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation zum Ende des 1. Behandlungsjahres (L1).....	39
Tabelle 16: Dosierung der Studienmedikation innerhalb der drei Genotypen zum Ende des 1. Behandlungsjahres (L1)	40
Tabelle 17: <i>Drop-out</i> im 1. Behandlungsjahr	40
Tabelle 18: Überlebenszeit-Analyse nach Kaplan-Meier im 1. Behandlungsjahr	41
Tabelle 19: Gründe für <i>Drop-out</i> im 1. Behandlungsjahr.....	41
Tabelle 20: Unterschiede zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation zum Ende des 1. Behandlungsjahres (L1)	42
Tabelle 21: Überprüfung der Unterschiede zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation zum Ende des 1. Behandlungsjahres: Differenzwerte und Interaktionseffekt im zweifaktoriellen Design.....	44
Tabelle 22: Übersichtstabelle mit den jeweiligen Ergebnissen/Signifikanzen	45
Tabelle 23: Übersichtstabelle zu Verlaufscharakteristika zwischen den Genotypen unter Berücksichtigung der Studienmedikation im 1. Behandlungsjahr	56

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mir mit Ihrer Unterstützung geholfen haben, mein Medizinstudium und meine Dissertation zu vollenden.

Herrn Professor Dr. Gaebel gilt mein Dank für die Bereitstellung des Themas meiner Dissertation und die freundliche Unterstützung während der Zeit der Erarbeitung und Erstellung.

Herrn Dipl.-Psych. Mathias Riesbeck möchte ich meinen Dank für seine freundliche und kontinuierliche Betreuung aussprechen. Seine Anregungen und konstruktive Kritik haben mir stets sehr geholfen.

Die Unterstützung meines Partners, Christian Lutter, der mir während der gesamten Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand, hat mich immer vorangebracht und dafür danke ich ihm sehr herzlich.

Meinen Eltern danke ich für ihren festen Glauben an mich.