

Aus der Abteilung Klinische Pharmakologie  
(Prof. Dr. med. J. Brockmöller)  
im Zentrum Pharmakologie und Toxikologie  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Bedeutung genetischer Polymorphismen  
in den Genen des Transportproteins SLC6A14,  
des Leptinrezeptors, des Adiponektins und des  
Adiponektin-Rezeptors für das Risiko,  
unter Antipsychotikatherapie Übergewicht zu erleiden

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Ernst-Christian Torno

aus Seesen

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Brockmüller

II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. T. G. Schulze

III Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. M. Oppermann (Promotor)

Tag der mündlichen Prüfung: 13. März 2012

---

## Abkürzungsverzeichnis

$\alpha$ -MSH	$\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon
A	Adenin
Abb.	Abbildung
AS	Aminosäuren
BMI	Body Mass Index
bp	Basenpaare
C	Cytosin
°C	Grad Celsius
cDNA	komplementäre oder copy DNA
DALYs	Disability-Adjusted Life Years, (entspricht verlorenen gesunden Lebensjahren)
dd H <sub>2</sub> O	doppelt destilliertes Wasser
ddNTP	Didesoxynukleosidtriphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>desoxyribonucleic acid</i> )
dNTP	Desoxynukleosidtriphosphat
dsDNA	doppelsträngige DNA
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure ( <i>ethylen diamin tetra acetic acid</i> )
et al.	et alii, und andere
EtBr	Ethidiumbromid
FAM	6-Carboxyfluorescein
$\gamma$	Gamma
g	x-fache Erdbeschleunigung (9,81 m/s <sup>2</sup> )
G	Guanin
h	Stunde(n)
JT-Test	Jonckheere-Terpstra-Trend-Test
kb	Kilobasenpaare
kDa	Kilodalton
kV	Kilovolt
$\mu$	mikro

---

M	mol/l
mA	Milliampere
MgCl <sub>2</sub>	Magnesiumchlorid
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mRNA	messenger RNA, Boten-RNA
MWU-Test	Mann-Whitney-U-Test
NaCl	Natriumchlorid
NFQ	nicht-fluoreszierender Quencher
nm	Nanometer
NTC	Nullprobe (non-template control)
p	Signifikanzniveau
PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung
PCR	Polymerasekettenreaktion
POMC	Proopiomelanocortin
Primer-F	Vorwärts-Primer
Primer-R	Rückwärts-Primer
RNA	ribonucleic acid, Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
s	Sekunde(n)
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
SNP	single nucleotide polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismus
T	Thymin
TE	Tris/EDTA-Puffer
Tris	Tris-hydroxymethyl-aminomethan
U	Einheiten (Units), Einheit für Enzymaktivität
V	Volt
v/v	Volumen pro Volumen
VIC	6-Carboxyrhodamin
w/v	Gewicht pro Volumen
WT	Wildtyp

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>5</b>
1.1    Bedeutung der Pharmakogenetik .....	5
1.2    Grundbegriffe der Genetik und genetischen Epidemiologie.....	6
1.3    Pharmakotherapie psychiatrischer Krankheiten.....	7
1.4    Schizophrenie.....	8
1.5    Schizoaffective Störungen .....	14
1.6    Übergewicht, Adipositas und metabolisches Syndrom .....	14
1.7    In dieser Arbeit untersuchte molekulare Strukturen.....	26
1.8    Psychosoziale Aspekte von deutlichem Übergewicht.....	30
1.9    Aufgabenstellung.....	32
<b>2 Material.....</b>	<b>34</b>
2.1    Verbrauchsmaterialien .....	34
2.2    Allgemeine Chemikalien .....	34
2.3    Hergestellte Standard-Lösungen.....	35
2.4    Spezielle Chemikalien.....	36
2.5    Primer und Sonden .....	36
2.6    Geräte.....	38
2.7    Software .....	38
<b>3 Methoden .....</b>	<b>40</b>
3.1    Studiendesign und klinische Datenerfassung.....	40
3.2    DNA-Standardmethoden.....	42
3.3    Genotypische Analyse der Polymorphismen .....	46
3.4    Statistische Analyse .....	55
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>57</b>
4.1    Demographische Daten der untersuchten Patienten.....	57
4.2    Psychiatrische Erkrankungen der untersuchten Patienten.....	61

---

4.3	Medikation der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten .....	63
4.4	Häufigkeit der untersuchten Genvarianten.....	65
4.5	Körpergewicht bei Aufnahme in Relation zu den Genvarianten .....	68
4.6	Allgemeine Betrachtungen der BMI-Änderungen über die Studiendauer.....	73
4.7	BMI-Änderung unter Therapie ohne Berücksichtigung der Genotypen.....	76
4.8	BMI-Änderung unter Therapie mit Antipsychotika in Relation zu den Genotypen .....	79
4.9	Signifikante Ergebnisse aus der induktiven Statistik .....	93
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>95</b>
5.1	Einfluss der Genvarianten auf das Körpergewicht bei Aufnahme.....	95
5.2	BMI-Änderung ohne Berücksichtigung der Genotypen.....	98
5.3	BMI-Änderung unter Therapie mit Antipsychotika in Relation zu den Genotypen .....	100
5.4	Kritische Bewertung .....	104
5.5	Ausblick .....	105
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>108</b>
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>110</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>112</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>113</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Bedeutung der Pharmakogenetik

Nicht jeder Patient reagiert in gleicher Weise auf ein verabreichtes Medikament. Dies kann sich sehr vielfältig äußern, so kann ein Medikament wirkungslos bleiben oder es treten ernste Komplikationen bis hin zum Tod auf. Die Gründe dafür sind z. B. Pathogenese und Grad der Erkrankung, Begleiterkrankungen, Medikamenteninteraktionen, Patientenalter, Allgemein- und Ernährungszustand, Nieren und Leberfunktion, um nur einige gut untersuchte Einflussfaktoren zu nennen (Gerloff und Roots 2005). Mittlerweile ist klar, dass genetische Faktoren auch eine bedeutende und entscheidende Rolle für die unterschiedliche Wirkung und Wirksamkeit vieler Medikamente spielen. Die Pharmakogenetik, als Teildisziplin der klinischen Pharmakologie, hat sich zur Aufgabe gemacht, den Einfluss von Genetik auf die Wirkung von Medikamenten zu untersuchen. Dabei stehen sogenannte genetische Polymorphismen im besonderen Fokus (Gerloff und Roots 2005). Diese sind definitionsgemäß Variationen von Genen bzw. Allelen, die in der allgemeinen Bevölkerung mit einer geringen, aber konstanten Frequenz erscheinen und vererbt werden. Abgegrenzt werden müssen sie von spontan vorkommenden Mutationen. Die DNA-Variationen können auf verschiedenen Ebenen ausgemacht werden. Manchmal kommt es zu umfassenden Veränderungen wie Insertion, Deletion, Duplikation oder Transpositionen, die DNA-Abschnitte von mehreren Kilobasen betreffen. Meistens handelt es sich aber um so genannte Single Nucleotide Polymorphismen (SNP), die nur einzelne Nucleotide in Bezug auf Substitution, Insertion oder Deletion betreffen. Die Polymorphismen entfalten ihre Wirkung durch Veränderung von medikamentenmetabolisierenden Enzymen, von molekularen bzw. zellulären Transportsystemen oder das Pharmakon betreffenden Zielsystemen, wie z. B. Rezeptoren (Gerloff und Roots 2005; Kirchheiner et al. 2005).

In der Zukunft ist denkbar, dass in verstärktem Maß Genotypisierungen vor Therapiebeginn bei Patienten vorgenommen werden, um das für den Patienten bestmöglich geeignete Medikament und seine Dosierung auswählen zu können oder rechtzeitig auf zu erwartende Risiken und Nebenwirkungen reagieren zu können (Gerloff und Roots 2005).

Diese Doktorarbeit untersucht die Abhängigkeit von Polymorphismen in vier ausgewählten Kandidatengenen zu der bekannten Nebenwirkung von atypischen Antipsychotika, Adipositas oder ein metabolisches Syndrom auszulösen.

## 1.2 Grundbegriffe der Genetik und genetischen Epidemiologie

Da es für das Verständnis der vorliegenden Arbeit wesentlich ist, soll anfangs auf einige allgemeine Grundbegriffe der Humangenetik und der molekulargenetisch-epidemiologischen Forschung eingegangen werden.

Ein Polymorphismus ist im Zusammenhang mit vorliegender Thematik eine erbliche Variation in der DNA an einer definierten Stelle des Genoms, die mindestens mit einer solchen Häufigkeit vorliegt, dass sie nicht als Folge einer wiederholten Mutation betrachtet werden muss (Murken 2006). Die Größenordnung der Häufigkeit beträgt wenigstens ungefähr 1-2 %. Bei deutlich geringerem Vorkommen als 1-2 % spricht man von seltenen genetischen Varianten (Buselmaier und Tariverdian 2007). Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei Einzelnucleotidpolymorphismen (SNP von *single-nucleotide-polymorphism*) um Variationen am Locus eines einzelnen Nucleotids.

Dabei bezeichnen die Allele die Ausprägungsformen des Polymorphismus auf einem Chromosom, wobei die meisten Einzelnucleotidpolymorphismen (SNP) zwei Ausprägungsformen haben (biallelisch), während komplexere Polymorphismen wie die *variable-number-of-tandem-repeat*-Polymorphismen (VNTR) auch multiallelisch sein können. Grundsätzlich beschreibt ein Allel eine mögliche Ausprägungsform eines Gens oder speziell eines Locus im Genom. „Allele: Alternative Form von Genen, die denselben Locus im Chromosom einnehmen. Die verschiedenen Allele unterscheiden sich voneinander durch ein oder mehrere mutative Veränderungen. Allele sind also Mutanten eines Gens.“ (Buselmaier und Tariverdian 2007, S. 388).

Alle Allele einer Population an sämtlichen Loci zu einem bestimmten Zeitpunkt bezeichnet man als Genpool der Population (Campbell und Reece 2009). Bei einem diploiden Organismus existiert jeder autosomale Genort zwei Mal pro Individuum. Auch die X-Chromosomen bei Frauen sind diploid. Dagegen kommen Y-Chromosomen nur bei männlichen Individuen vor und sind dort haploid. Eine Population von N diploiden Individuen besitzt also für ein autosomales Allel 2N mögliche Loci (ebenso verhält es sich bei den Gonosomen der Frau). Die Häufigkeit, mit der ein Allel in einer Population vorkommt, wird Allelfrequenz genannt. Die Allelfrequenz eines diploiden Organismus ist der Quotient aus der Anzahl aller Kopien eines bestimmten Allels in der Population, geteilt durch die doppelte Anzahl der Individuen der Population (Campbell und Reece 2009).

Die Kombination von zwei Allelen bei autosomal oder bei Frauen x-chromosomal lokalisierten Allelen bezeichnet man als Genotyp. Bei Männern mit x- oder y-chromosomalen Polymorphismen sind dort Allel- und Genotyp identisch.

In den letzten 10 Jahren wird darüber hinaus vielfach der Begriff Haplotyp verwendet. Dieses bezeichnet auf einem Chromosom die Kombination von Allelen, die gemeinsam vererbt werden bzw. die im *linkage-disequilibrium* liegen. Die Stärke des *linkage-disequilibrium* wird durch  $r^2$  oder D'-Werte angegeben. Dabei hat sich gezeigt, dass es auf den Chromosomen so genannte Haplotyp-Blöcke gibt, innerhalb derer viele Genvarianten im linkage disequilibrium liegen, während zwischen Polymorphismen in unterschiedlichen Haplotyp-Blöcken seltener ein linkage disequilibrium besteht. In vielen insbesondere älteren Publikationen werden die Begriffe Haplotyp und Allel synonym verwendet.

In diesem Themenbereich stellt die Assoziation einen weiteren wichtigen Begriff dar, der oft verwendet wird. Die Assoziation ist deutlich von der Kopplung abzugrenzen. Die Assoziation ist eine Beziehung zwischen Allelen, während die Kopplung die Beziehung zwischen Genloci darstellt. Kopplung beschreibt die räumliche Nähe von Loci auf einem Chromosom. Je näher zwei Loci auf einem Chromosom beieinander liegen, desto seltener werden sie durch Crossing-over in der Meiose getrennt und folglich gemeinsam, also gekoppelt vererbt. Im Gegensatz dazu ist die Assoziation nicht speziell ein genetisches Phänomen, sondern eine statistische Feststellung über das gemeinsame Auftreten von Allelen oder Phänotypen. Allel A ist mit einem Phänotyp P assoziiert, wenn Individuen, die den Phänotyp P tragen, auch das Allel A signifikant öfter (oder weniger oft) besitzen, als aufgrund der Häufigkeiten von P und A in der Population zu erwarten wäre (Strachan und Read 2005); oder allein auf Allele bezogen würde es bedeuten, dass ein Individuum einer Population, das an einem Genlocus ein bestimmtes Allel trägt, mit höherer Wahrscheinlichkeit als zufällig ein bestimmtes anderes Allel an einem beliebigen anderen Genlocus besitzt.

### **1.3 Pharmakotherapie psychiatrischer Krankheiten**

Durch verschiedene epidemiologische Untersuchungen konnte belegt werden, dass etwa ein Viertel der Bevölkerung an behandlungsbedürftigen psychischen Störungen leidet. Von den durchschnittlichen Patienten eines Allgemeinarztes haben etwa ein Drittel eine psychiatrische Erkrankung (Laux und Dietmaier 2006). Diese Zahlen zeigen, wie häufig solche Erkrankungen sind und daraus kann die Bedeutung der Behandlung solcher Erkrankungen abgeleitet werden. Die Einordnung der psychiatrischen Therapie ruht auf der vertrauensvollen Arzt-Patientenbeziehung und steht im Weiteren auf den drei Säulen Soziotherapie, Psychotherapie (Gespräch und Lernen) und biologische Therapie, die auch die Pharmakotherapie beinhaltet. „Jede Substanz, die in die Regulation zentralnervöser Funktionen eingreift und seelische Abläufe modifiziert („psychotroper Effekt“), ist ein Psychopharmakon“ (Möller et al.

2005, S. 467). Das heißt, eine solche Substanz beeinflusst physiologische und biochemische Vorgänge, die sich sowohl auf die psychische Situation auswirken, als auch Effekte auf den gesamten Organismus haben. Hauptsächlich ab etwa Mitte des 20. Jahrhunderts wurden wirkungsvolle Psychopharmaka entwickelt, die eine medikamentöse Behandlung seelischer Erkrankungen ermöglichten. Aus der Therapie seelischer Erkrankungen sind sie heute nicht mehr wegzudenken.

Die folgende Tabelle gibt die Meilensteine der Psychopharmaka-Geschichte wieder.

Zeit	Meilenstein
Vorgeschichte	Rauschdrogen wie Alkohol, Opium, Koka, Haschisch
Mittelalter	Alkaoidhaltige Pflanzenextrakte (Stechapfel, Eisenhut, Belladonna)
1803	Morphin, Isolierung aus Opium
1826	Kaliumbromid, die erste als Beruhigungs- und Schlafmittel verordnete Substanz
1869	Chloralhydrat wird als Schlafmittel eingeführt
1903	Durch Barbitat, wird das erste Barbiturat eingeführt
1949	Wird die antimaniische Wirkung von Lithium entdeckt.
1952	J. Delay und P. Deniker werden auf die antipsychotische Wirkung von Chlorpromazin aufmerksam.
1957	R. Kuhn beschreibt die antidepressive Wirksamkeit des Trizyklischen Antidepressivums Imipramin.
1958	P. Janssen entdeckt Haloperidol
1960	Chlordiazepoxid, das erste Benzodiazepin, wird durch Sternbach eingeführt.

*Tabelle 1: Meilensteine der Psychopharmaka-Geschichte (Laux und Dietmaier 2006, S. 27)*

## 1.4 Schizophrenie

### 1.4.1 Allgemeines zur Schizophrenie

Das Krankheitsbild der Schizophrenie und die Symptome, die diese Krankheit ausmachen, sind schon sehr lange bekannt. Sie wurde mit Begriffen wie Wahnsinn oder Irresein bezeichnet. Zur Schizophrenie gehörende Symptome wie Hebephrenie, Katatonie und die Paranoia wurden 1898 vom Psychiater Emil Kraepelin unter dem Begriff „Dementia praecox“ zusammengefasst und so gegen günstiger verlaufende manisch-depressive Erkrankungen abgegrenzt; der Begriff „Schizophrenie“ wurde 1911 von Eugen Bleuler eingeführt (Bschor und Grüner 2007). Wörtlich exakt bedeutet dieser Begriff Geistes- oder Bewusstseinsspaltung. Dieses bedeutet aber

nicht, dass der Erkrankte mehrere Persönlichkeiten erlebt. Dieses wäre das Krankheitsbild der multiplen Persönlichkeitsstörung. Die Schizophrenie gehört zu den endogenen Psychosen und ist eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung (Möller et al. 2005). Dabei handelt es sich um eine Störung des Denkens, der Wahrnehmung und der Affekte. Mehrere verschiedene Ausprägungsformen können unterschieden werden. Es zeigen sich Symptome wie Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen, Ich-Störungen, Affektstörungen und psychomotorische Störungen (Möller et al. 2005).

Historisch haben sich die folgenden zwei Klassifizierungen der Symptome ergeben.

Konzept nach E. Bleuler	Konzept nach K. Schneider
<p>Grundsymptome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Formale Denkstörungen (v. a. Zerfahrenheit)</li> <li>■ Störungen der Affektivität (v. a. Ambivalenz)</li> <li>■ Antriebsstörungen</li> <li>■ Autismus</li> </ul>	<p>Symptome ersten Ranges</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wahnwahrnehmungen</li> <li>■ dialogisierende akustische Halluzinationen</li> <li>■ Gedankenlautwerden</li> <li>■ Gedankenentzug</li> <li>■ Gedankeneingebung</li> <li>■ Gedankenausbreitung</li> <li>■ andere Beeinflussungserlebnisse mit dem Charakter des Gemachten</li> </ul>
<p>Akzessorische Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wahn</li> <li>■ Halluzinationen</li> <li>■ Katatone Symptome</li> </ul>	<p>Symptome zweiten Ranges</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wahneinfall</li> <li>■ Sonstige Halluzinationen</li> <li>■ Affektveränderungen</li> <li>■ Ratlosigkeit</li> </ul>

*Tabelle 2: Klassifizierungen der Symptome der Schizophrenie (Möller et al. 2005, S. 142)*

„Nach Kurt Schneider kann die Diagnose Schizophrenie bei Vorliegen eines Symptoms ersten Ranges und Ausschluss einer organischen Erkrankung gestellt werden – ebenso bei mehreren Symptomen zweiten Ranges“ (Bschor und Grüner 2007, S. 52).

Die Diagnose der Schizophrenie wird heute nach der ICD-10-Klassifikation (Dilling et al. 2010) gestellt, die dem Konzept von Schneider sehr ähnlich ist.

„Hiernach muss über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat mindestens eines der folgenden Symptome bestanden haben (und eine organische Verursachung ausgeschlossen sein) (Bschor und Grüner 2007, S. 52):

- Ich-Störung (Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedankenausbreitung)
- Verfolgungs-, Kontroll-, oder Beeinflussungswahn (einschließlich des „Gefühls des Gemachten“ bezogen auf den eigenen Körper oder eigene Gedanken) oder Wahnwahrnehmungen
- Den Patienten kommentierende oder dialogisierende Stimmen (akustische Halluzinationen)
- Anderer bizarrer Wahn (z. B. Größenwahn)

oder, ebenfalls für mindestens einen Monat, mindestens zwei der folgenden Symptome:

- Andere Halluzinationen
- Formale Denkstörungen mit Zerfahrenheit, Gedankenabreißen oder Neologismen
- Katatone Symptomatik
- Negativsymptomatik mit Verlust von Antrieb, Motivation, Intentionalität und affektiver Modulationsfähigkeit“

Die genauen Ursachen, die zur Erkrankung führen, sind noch immer unbekannt. Es zeigen sich aber bei an Schizophrenie Erkrankten im Gehirn einige anatomische Besonderheiten, wie Atrophien vom Thalamus, dem limbischen System und allgemein im frontotemporalem Bereich sowie Ventrikelerweiterungen (Bschor und Grüner 2007). Es wird vermutet, dass bei der Schizophrenie eine Überaktivität zentralnervöser, dopaminerger Systeme im mesolimbischen System eine wichtige Rolle spielt. Wobei noch nicht sicher geklärt ist, ob es an einem Überschuss von Dopamin oder einer erhöhten Empfindlichkeit von dopaminergen Rezeptoren liegt. Die so genannte Dopaminhypothese wird durch die antidopaminerge Wirkungsweise von Antipsychotika gestützt. Mittlerweile bezieht die Forschung auch glutamaterge und serotonerge Systeme mit ein. Viele atypische Antipsychotika haben neben einem Dopamin-D2-Antagonismus auch einen Serotonin-5HT<sub>2A</sub>-Antagonismus (Möller et al. 2005). Zwillings- und Adoptions-Studien deuten darauf hin, dass erbliche Faktoren unter anderem eine Voraussetzung für den Ausbruch der Erkrankung sind (Bschor und Grüner 2007). Es konnte allerdings kein einzelnes Gen ausgemacht werden,

sondern es wird eine polygene Erbanlage angenommen (Möller et al. 2005). Oft kommen noch äußere Belastungsfaktoren wie psychischer Stress oder Drogenkonsum als Auslöser hinzu.

Weltweit ist die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie ca. 1 % (Schneider und Weber-Papen 2010). Das Lebenszeitrisiko für Angehörige an Schizophrenie erkrankter Patienten ist höher. Es beträgt bei Geschwistern etwa 10 %, bei monozygoten Zwillingen bis zu 50 % und Kinder, deren Eltern beide erkrankt sind, haben ein Lebenszeitrisiko von 10 – 30 %, ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken (Schneider und Weber-Papen 2010). In den meisten Fällen manifestiert sich die Schizophrenie im Heranwachsendenalter oder im jungen Erwachsenenalter, wobei Männer bis zu 5 Jahre früher als Frauen betroffen sind. Es gibt aber hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit keinen Geschlechtsunterschied (Schneider und Weber-Papen 2010).

Es hat sich auch im Hinblick auf die Klinik und Therapie als sinnvoll herausgestellt, die Symptome in Negativ- und Positivsymptome einzuteilen. Positivsymptome treten zum normalpsychologischen Erleben und Verhalten hinzu. Bei Negativsymptomen gehen Teile der üblichen Erlebens und Verhaltensfähigkeiten verloren (Bschor und Grüner 2007).

Positivsymptome	Negativsymptome
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wahnvorstellungen</li> <li>■ Halluzinationen</li> <li>■ Ich-Erlebnis-Störungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alogie</li> <li>■ Affektverflachung</li> <li>■ Apathie</li> <li>■ Anhedonie</li> <li>■ Asozialität</li> <li>■ Aufmerksamkeitsstörungen</li> </ul>

*Tabelle 3: Positiv- und Negativsymptome (Möller et al. 2005)*

Der Verlauf der Schizophrenie gestaltet sich unterschiedlich in Bezug auf grundsätzliche Erkrankungsintensität und die Gliederung in Phasen wechselnder Intensität. In den meisten Fällen ist die Schizophrenie eine chronische Erkrankung. Ungefähr kann eine sogenannte „Drittel-Regelung“ aufgestellt werden, wonach ein Drittel der Patienten nach Therapie eine fast volle Remission erreicht, ein Drittel hat weiterhin eine uncharakteristische Residualsymptomatik und ein Drittel weist weiterhin stärkere Symptome auf, die langfristig weiter therapiert werden müssen (Kempe und Löffler 2009).

Grundsätzlich haben Schizophreniepatienten, teilweise auch unabhängig von der Medikation, einen Stoffwechsel, der mit größerer Wahrscheinlichkeit zu einem metabolischen Syndrom führt, als dieses bei der Gesamtbevölkerung der Fall ist (Jakovljevic et al. 2007). Darauf wird im weiteren Verlauf der Arbeit näher eingegangen.

#### **1.4.2 Allgemeine Therapie der Schizophrenie**

Wie auch bei anderen psychischen Erkrankungen, setzt sich auch bei der Schizophrenie die Behandlung aus mehreren Komponenten zusammen und man kann von einem Gesamtbehandlungskonzept sprechen. Medikamentös kommen sogenannte Antipsychotika zum Einsatz. Genauso wichtig sind zusätzlich die Psychotherapie und Soziotherapie (Schneider und Weber-Papen 2010). In besonders schweren Fällen bleibt die Elektrokrampftherapie (EKT) als Behandlungsoption (Möller et al. 2005). Eine bemerkenswerte Tatsache zur medikamentösen Therapie mit Antipsychotika ist, dass das Antipsychotikum Zyprexa (Olanzapin) im Jahr 2004 in der Liste der weltweit umsatzstärksten Medikamente mit 4,8 Mrd. US\$ auf Platz 5 lag (Rassow et al. 2006). Dieses unterstreicht die Bedeutung dieser Medikamentenklasse und der durch sie hervorgerufenen Nebenwirkungen, die in den folgenden Abschnitten weiter behandelt werden.

#### **1.4.3 Medikamentöse Therapie der Schizophrenie**

Die therapeutisch eingesetzten Medikamente sind sogenannte Antipsychotika oder synonym Neuroleptika. Bei der Schizophrenie gibt es keine andere Medikamentengruppe, die einen therapeutischen Effekt zeigt (Bschor und Grüner 2007). Dieser Effekt äußert sich in der Beseitigung von Wahn, Halluzinationen und psychomotorischer Erregung. Zum Teil haben die Antipsychotika eine dämpfende Wirkung.

Die Antipsychotika lassen sich nach verschiedenen Kriterien gliedern. Allgemein in die herkömmlichen Antipsychotika, die sogenannten typischen Antipsychotika und auf der anderen Seite in die neueren, seit den 90iger Jahren des letzten Jahrhunderts verfügbaren atypischen Antipsychotika. Diese atypischen Antipsychotika sind keine homogene Substanzgruppe, sondern es sind chemisch unabhängige Einzelsubstanzen. Die Gruppe der typischen Antipsychotika kann weiter in hoch-, mittel- und niedrigpotente Antipsychotika unterschieden werden. Wobei die hochpotenten den stärksten antipsychotischen und keinen sedierenden Effekt aufweisen. Bei den niedrigpotenten ist es genau umgekehrt: sie besitzen eine geringe antipsychotische Wirkung, dafür haben sie ausgeprägte sedierende Effekte (Möller et al. 2005).

Die typischen Antipsychotika entfalten ihre Wirkung in erster Linie durch die Blockade von Dopaminrezeptoren, den D<sub>2</sub>-Rezeptoren im ZNS (Dellas 2006). Die atypischen Antipsychotika wirken verstärkt über einen Antagonismus an Serotonin-5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren (Laux und Dietmaier 2006; Schneider und Weber-Papen 2010) und D<sub>4</sub>-Rezeptoren (Dellas 2006). Sowohl die typischen als auch die atypischen Antipsychotika zeigen im Allgemeinen Effekte auf m-Cholinrezeptoren,  $\alpha$ -Adrenorezeptoren und Histaminrezeptoren (Benkert und Hippus 2009; Dellas 2006). Auch die typischen Antipsychotika haben in gewissem Umfang eine Wirkung auf Serotoninrezeptoren (Laux und Dietmaier 2006). Die typischen Antipsychotika vermögen nach kontinuierlicher Einnahme gut die Positivsymptome der Schizophrenie zu verhindern. Allerdings zeigen sie keine Wirkung auf die Negativsymptome, die im Laufe einer Schizophrenie zunehmen. Die atypischen Antipsychotika beeinflussen ebenfalls die Negativsymptome (Möller et al. 2005). Der nächste Abschnitt beschäftigt sich mit den Nebenwirkungen der Antipsychotika.

#### **1.4.4 Nebenwirkungen der Arzneitherapie bei Schizophrenie**

Die bedeutendsten Nebenwirkungen der herkömmlichen typischen Antipsychotika sind die sogenannten extrapyramidalen Nebenwirkungen, die sich in Frühdiskinesien, Antipsychotika-induziertem Parkinsonoid, Akathisie und Spätdiskinesien gliedern (Dellas 2006). Als weitere Nebenwirkungen können eine Erhöhung des Prolaktinspiegels, Sedierung (teils erwünscht), Delirium, epileptische Anfälle, vegetative Nebenwirkungen und in sehr seltenen Fällen das gefährliche maligne neuroleptische Syndrom hinzukommen (Dellas 2006). Die atypischen Antipsychotika zeigen keine oder nur sehr geringe extrapyramidale Nebenwirkungen (Schneider und Weber-Papen 2010). Eine ernste Nebenwirkung der Atypika sind Blutbildveränderungen, die zu einer totalen Agranulozytose führen können (Schneider und Weber-Papen 2010), darum sind bei Atypikaeinnahme regelmäßige Blutbildkontrollen notwendig. Einige der atypischen Antipsychotika scheinen einen starken Einfluss auf den Energie-, Zucker- und Fettstoffwechsel bzw. auf dessen Regulation zu haben. Es kommt zu einem Gewichtszuwachs und eventuell zu einem metabolischen Syndrom (Schneider und Weber-Papen 2010). Diese Nebenwirkung haben allerdings nicht alle Atypika. Dieses ist plausibel, da wie schon erwähnt, die atypischen Antipsychotika chemisch keine einheitliche Stoffklasse sind. Für die Medikamente Olanzapin und Clozapin ist belegt, dass sie in Richtung einer diabetischen Stoffwechsellaage wirksam sind und einen Diabetes mellitus auslösen können (Jahn und Schneider 2004). Man kann in der Klinik beobachten, dass viele Psychopharmaka und insbesondere die atypischen Antipsychotika teilweise einen erheblichen Körpergewichtszuwachs verursachen können (zu diesem Aspekt im weiteren

Verlauf dieser Arbeit und in einem eigenen Abschnitt der Einleitung mehr). In dieser Arbeit wird ein besonderes Augenmerk auf die stoffwechselwirksamen Nebenwirkungen von Antipsychotika und die Effekte auf das Körpergewicht gelegt.

## **1.5 Schizoaffective Störungen**

Im Rahmen der Untersuchungen zu dieser Arbeit wird anzahlmäßig die zweitgrößte Gruppe von Patienten gestellt, die unter schizoaffectiven Störungen leiden. Mit diesem Krankheitsbild wird ein gemeinsames Auftreten schizophrener Symptome mit depressiven oder manischen Symptomen in derselben Krankheitsphase bezeichnet. Treten die schizophrenen und affektiven Symptome in unterschiedlichen Krankheitsphasen auf, so spricht man nicht von einer schizoaffectiven Störung (Huber 2005). Oft folgen im Rahmen einer psychotischen Episode depressive Symptome schizophrenen Symptomen als eine Nachwirkung. Dieses stellt keine schizoaffective Störung dar (Frank 2007). Daher ist es grundsätzlich schwer, eine schizoaffective Störung von einer schizophrenen Psychose abzugrenzen. Eine schizoaffective Störung (ICD-10 F25) wird auch als schizoaffective Psychose bezeichnet (Dilling et al. 2010). Die Langzeitprognose von einer schizoaffectiven Psychose ist günstiger, als die einer reinen Schizophrenie, aber ungünstiger als die einer affektiven Psychose. Schizoaffective Psychosen werden unterschieden nach dem depressiven, manischen und gemischten Typ (Frank 2007).

### **Pharmakotherapie der schizoaffectiven Störung**

Die schizoaffective Störung wird grundsätzlich wie auch die schizophrene Psychose mit Antipsychotika behandelt.

In der Akuttherapie einer schizomanischen Störung kommen auch Lithium, oder hochdosiert Carbamazepin zum Einsatz. Meist sind auch sedierende Substanzen wie Benzodiazepine oder niedrigpotente Antipsychotika notwendig (Klingelhöfer et al. 2003).

Liegt eine schizodepressive Störung vor, wird zusätzlich mit Antidepressiva wie SSRI's gearbeitet (Klingelhöfer et al. 2003).

Zur Prophylaxe schizoaffectiver Störungen kommen niedriger dosiert Lithium, Carbamazepin oder Valproat zur Anwendung (Klingelhöfer et al. 2003).

## **1.6 Übergewicht, Adipositas und metabolisches Syndrom**

Übergewicht ist ein Begriff, der nur über Gewichts- und Längenindizes und nicht über die Körperzusammensetzung definiert ist. Adipositas berücksichtigt die Körper-

fettmasse als ein über das normale Maß hinausgehenden Anteil des Körperfetts an der Körpermasse.

### 1.6.1 Definition und Quantifizierung der Adipositas

Definition der Adipositas nach Herold Innere Medizin: „Eine Adipositas besteht, wenn der Anteil der Fettmasse am Körpergewicht bei Frauen 30 % und bei Männern 20 % übersteigt. Durch den Körpermassenindex (BMI, Body-Mass-Index) kann indirekt die Fettmasse abgeschätzt werden.“ (Herold 2010, S. 680).

Die Formel zur Berechnung des Body-Mass-Index lautet:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$$

Die Werte des Body-Mass-Index werden in die folgenden allgemein gültigen Klassen eingeteilt.

Gewichtsklassifikation	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
Untergewicht	unter 18,5
Normalgewicht	18,5 bis 24,9
Präadipositas (Übergewicht)	25,0 bis 29,9
Adipositas Grad 1	30,0 bis 34,9
Adipositas Grad 2	35,0 bis 39,9
Adipositas Grad 3	40 oder mehr

*Tabelle 4: Gewichtsklassifikation des BMI*

Eine solche Kategorisierung des BMI ist jedoch willkürlich, da es keine biologische Grundlage für eine binäre Einteilung in normalgewichtig vs. übergewichtig gibt (Prugger und Keil 2007). Aber trotzdem haben sich BMI-Grenzwerte zur Darstellung von zeitlichen Veränderungen und dem Vergleich von Bevölkerungen in Bezug auf das Körpergewicht bewährt (James et al. 2001). Auch um das Körpergewicht bei Kindern und Jugendlichen zu beurteilen, wird der BMI herangezogen. Mit großen Querschnittsstudien werden BMI-Grenzwerte auf Basis von Perzentilen für Alter und das Geschlecht bestimmt (Cole et al. 2000; Kuczmarski et al. 2000).

### 1.6.2 Epidemiologie der „allgemeinen“ Adipositas

In den letzten zwanzig Jahren hat sich die Adipositas zu einer weltumspannenden Epidemie entwickelt, die mit erheblichen Begleit- und Folgeerkrankungen einhergeht (WHO 2000). Es wird davon ausgegangen, dass weltweit die Zahl übergewichtiger Erwachsener bei 1,1 Milliarden und für adipöse Erwachsene bei etwa 312 Millionen liegt (James et al. 2004). „Allein in der Bundesrepublik Deutschland ist etwa die

Hälfte der Bevölkerung vom medizinischen Betrachtungspunkt aus übergewichtig. 18 % erfüllen die Kriterien für adipös, 1 % sind extrem adipös und bedürfen einer Therapie“ (Lehnert und Aulitzky 2006, S. 122). Eine andere Publikation schreibt zur Situation in Deutschland, dass die Prävalenz von Übergewicht vom Jahr 1985 bis 2002 bei erwachsenen Frauen von 16,2 % auf 23,3 % und bei erwachsenen Männern von 16,2 % auf 22,5 % anstieg (Helmert und Strube 2004). In Deutschland werden 5,5 % aller Kosten im Gesundheitswesen durch viszerale Adipositas und deren Folgeerkrankungen verursacht. Diese Kosten können pro Jahr mit bis zu 25 Mrd Euro veranschlagt werden (Lehnert und Aulitzky 2006). Die „Global Burden of Disease“-Studie geht bei Übergewicht und Adipositas weltweit von über 33 Millionen *Disability-Adjusted LifeYears* (DALYs) pro Jahr aus (Ezzati et al. 2002; Prugger und Keil 2007). DALYs entsprechen einer Maßeinheit für verlorene gesunde Lebensjahre, also für eine Zusammenfassung von Sterblichkeit und Beeinträchtigung des normalen, beschwerdefreien Lebens durch eine Krankheit. In Deutschland werden etwa 7,1 % der jährlichen DALYs durch erhöhtes Körpergewicht verursacht (Prugger und Keil 2007).

### **1.6.3 Metabolisches Syndrom**

Als metabolisches Syndrom wird das gemeinsame Auftreten von Dyslipoproteinämie (Hypertriglyzeridämie oder HDL-Cholesterin ↓), Hypertonie, stammbetonter Adipositas (vermehrtes viszerales Körperfett) und Typ-2-Diabetes bzw. gestörte Glukosetoleranz bezeichnet. Das Syndrom ist mit deutlich erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden (Arastéh 2009).

„Das metabolische Syndrom ist keine Diagnose (ICD-10), sondern ein kardiovaskulärer Risikocluster.“ (Karges und Dahouk 2009, S. 252).

### **1.6.4 Physiologie und Biochemie des Energiestoffwechsels**

Der menschliche Energieumsatz ist sehr komplex geregelt. Die Regulationszentren des Energieumsatzes sind, wie im weiteren Verlauf dieser Arbeit gezeigt wird, durch viele parallele Strukturen, auf verschiedenen Ebenen und in vielen Organen vernetzt. Der Energieverbrauch des Menschen setzt sich hauptsächlich aus den drei folgenden Komponenten zusammen:

- Grundumsatz
- Wärmebildung über Normalbedingungen hinaus
- Leistungszuwachs bei zusätzlicher körperlicher Aktivität.

Der Grundumsatz ist der Energieumsatz eines Menschen, der unter den folgenden Bedingungen stattfindet:

- körperliche Ruhe
- Nüchternheit
- psychische Indifferenz
- thermische Neutralität (Umgebungstemperatur, Wohlfühltemperatur)
- normale Körpertemperatur
- morgens.

Auch der so standardisierte Grundumsatz ist bei der gesunden Normalbevölkerung immer noch sehr unterschiedlich. Er hängt von Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Körpergröße ab. Für grobe Überlegungen kann ein Wert von 1 W/kg Körpergewicht und Tag angenommen werden. Also im Durchschnitt 7.000 kJ/Tag.

#### **1.6.4.1 Regelung des Körpergewichts**

Das Körpergewicht ist eine komplex regulierte Größe. Es ist bisher noch nicht gelungen, ein vollständiges Bild der daran beteiligten Systeme und Regelkreise zu zeichnen. Über Hunger- und Sättigungsgefühl wird im Idealfall eine auf den Energieverbrauch des Körpers abgestimmte Nahrungsaufnahme gewährleistet, so dass sich der Körper in einer energetischen Homöostase befindet. Wie die große Verbreitung von Übergewicht in der westlichen Welt zeigt, scheint dieses System aber anfällig für Fehlregulationen zu sein. Genauer sogar, die Mechanismen, die uns vor dem Verhungern schützen, sind weniger störanfällig als die, die uns vor Übergewicht schützen. Das Gesamtsystem scheint also letztendlich die positive Energiebilanz zu bevorzugen.

Das derzeitige Wissen über die Regulation des Körpergewichtes stammt überwiegend aus Tierexperimenten. Spezielle Erkenntnisse der diesbezüglichen menschlichen Physiologie beruhen auf seltenen Mutationen und dem damit zusammenhängenden Ausfall einzelner Regelkreise oder der Bestimmung im Blut messbarer Hormone. Außerdem können Rückschlüsse aus bisher gegen Adipositas oder Anorexie entwickelten Medikamenten gezogen werden.

Die Regulation der Energieaufnahme gliedert sich räumlich in zentralnervöse und periphere Bereiche und zeitlich in eine kurz-, mittel- und langfristige Kontrolle der Energie-Homöostase.

Eine besondere Schnittstelle für die Kommunikation des Gehirns mit den vegetativen Funktionen des Körpers ist der Hypothalamus. Der Hypothalamus ist eine zentralnervöse Region des Zwischenhirns, die unterhalb des Thalamus liegt. Der Hypothalamus hat Einfluss auf viele vegetative Funktionen des Körpers, wie z. B. Körpertemperatur, Blutdruck, Atmung und Schlafrhythmus. Auch die Steuerungssignale für die Nahrungsaufnahme scheinen über den Hypothalamus Zugang zum Zentralnervensystem zu finden.

#### **1.6.4.2 Der Hypothalamus als Regelstelle des Energieumsatzes**

In der Mitte des 20sten Jahrhunderts konnte durch Läsionsversuche gezeigt werden, dass der Hypothalamus eine wichtige Rolle bei der Steuerung des Körpergewichtes, also der körperlichen Energiereserven einnimmt (Anand und Brobeck 1951). Durch Reizung des Nucleus venteromedialis konnte die Energieaufnahme reduziert werden. Durch beidseitige Ausschaltung des Nucleus venteromedialis konnte das Körpergewicht gesteigert werden. Umgekehrte Effekte konnten beobachtet werden in dem der Nucleus lateralis stimuliert oder blockiert wurde.

Mittlerweile sind die Erkenntnisse detaillierter und man geht von einem komplexen neuronalen Netzwerk aus, in dem viele, auch im Hypothalamus exprimierte, Neuropeptide eine Rolle spielen.

Im Nucleus arcuatus (beim Menschen: Nucleus infundibularis) des Hypothalamus befinden sich unter anderem zwei die Nahrungsaufnahme funktionell gegensätzlich steuernde Neuronen-Systeme (Brunetti et al. 2005). Eine Neuronengruppe produziert die Neuropeptid-Y (NPY) und *agouti-related-peptide* (AGRP) und fördert damit die Nahrungsaufnahme. Die andere Neuronengruppe bildet Proopiomelanocortin (POMC) und *cocaine-and-amphetamine-regulated-transcript* (CART), womit sie die Nahrungsaufnahme reduziert. Untereinander hemmen sich beide Zellgruppen gegenseitig.

Beide Zellgruppen erhalten aus der Peripherie über Stoffwechselprodukte, Leptin, Ghrelin, Insulin und PYY-Signale über den Ernährungszustand bzw. den Energiestatus. Dieses stellt also den Eingang in das System Nucleus arcuatus dar. Der Signal-Ausgang aus dem Nucleus arcuatus ist eher unschärfer beschrieben, weil eine Vielzahl weiterer Neurone im Hypothalamus Zielstrukturen dieses Signalweges sind. Vieles deutet darauf hin, dass entscheidende Signalwege zum Nucleus paraventricularis und zum lateralen Hypothalamus führen. Dort spielen orexigene Agonisten wie Orexin A und B, Melanin Concentrating Hormon (MCH) und weitere Botenstoffe eine Rolle. Im Nucleus paraventricularis finden Signale aus Grundumsatz, Substrat-

stoffwechsel und Signale über Gonadotropine und Wachstumshormone Eingang (Schauder und Ollenschläger 2006).

#### **1.6.4.3 Kurzfristige Regulationen der Energieaufnahme**

Die POMC/CART-Zellen sind glucose-sensitiv und bei normalem Blutzucker aktiv (Ibrahim et al. 2003). Da die Aktivität dieser Zellen das NPY/AGRP-System hemmt, wird in dieser Situation das Bedürfnis zu essen reduziert. Wenn der Blutzuckerspiegel fällt, lockert sich diese Hemmung und das NPY/AGRP-System wird aktiviert, was sich letztendlich appetitanregend und anabol auswirkt. Ist der Blutzucker daraufhin wieder angestiegen, stellt sich die Ausgangssituation wieder ein.

Das hypothalamische Regulationssystem wird kurzfristig auch noch auf andere Weise aus der Peripherie zurückgekoppelt. Bei leerem Magen wird aus der Magenwand das Hormon Ghrelin freigesetzt. Es passiert die Bluthirnschranke und stimuliert die NPY/AGRP-Neurone. Das hervorgerufene Hungergefühl korreliert mit der Ghrelin-Konzentration im Blut (Cowley et al. 2003; Inui 2001; Kojima et al. 1999; Nakazato et al. 2001). Wird der Magen beim Essen wieder gedehnt, wird aus dem Dünndarm das Hormon Cholezystokinin (CCK) freigesetzt. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung vagaler Nervenendigungen, die nach Umschaltung im Nucleus solitarius die NPY/AGRP-Neurone im Hypothalamus und so die Motivation der Nahrungsaufnahme hemmen (Blevins et al. 2000).

#### **1.6.4.4 Längerfristige Regulation der Energieaufnahme**

Ein Meilenstein auf dem Weg zum Verständnis der Regulation der nahrungsbedingten Energieaufnahme war die Entdeckung der ob/ob-Mäuse. Diese Mäuse sind homozygot für einen Defekt in einem Gen, das Obese (ob) genannt wird und im gesunden Zustand für die Bildung von Leptin verantwortlich ist. Aufgrund dieses Gendefektes fressen die betroffenen Mäuse ungehemmt und erreichen ein Körpergewicht, das dem Vielfachen des ihrer gesunden Artgenossen entspricht. Wird der Blutkreislauf einer kranken Maus mit dem einer gesunden verbunden, normalisiert sich das pathologische Übergewicht der kranken Maus. Es konnte identifiziert werden, dass es sich bei diesem im Blut befindlichen Faktor um das Peptidhormon Leptin handelt (Zhang Y et al. 1994). Leptin wird in Fettzellen gebildet und ins Blut abgegeben. Der im Blut befindliche Leptinspiegel korreliert quantitativ mit den Fettserven des Körpers. Ein niedriger Leptinspiegel zeigt dem Gehirn einen längerfristigen Hungerzustand an, dadurch wird der Energiestoffwechsel ökonomisiert und nahrungssuchendes Verhalten wird ausgelöst (Yaswen et al. 1999). Da Leptin eben vor allem vom Fettgewebe gebildet wird, haben Übergewichtige keinen reduzierten,

sondern einen erhöhten Leptinspiegel (Considine et al. 1996). Dieser sollte eigentlich zur Gewichtsreduktion führen. Das Phänomen, dass dieses nicht so ist, wird Leptin-Resistenz genannt.

Leptin passiert die Bluthirnschranke (Caro et al. 1996) und wirkt im Nucleus arcuatus auf die NPY/AGRP- und POMC/CART-Neurone (Cowley et al. 2001). Auch im Nucleus ventromedialis kommt es zu Effekten (Elmqvist et al. 1998). Leptin informiert zentrale Zentren über Energievorräte, indem es im Hypothalamus sowohl orexigene und anorexigene Signalwege steuert.

Bei hohen Leptin-Blut-Spiegeln kommt es zu einer Hemmung der Energieaufnahme durch eine inhibierende Wirkung auf die orexigenen NPY/AGRP-Neurone im Nucleus arcuatus. Außerdem findet eine Stimulierung von appetithemmenden, ebenfalls im Nucleus arcuatus gelegenen, POMC- und CART-Neuronen statt.

Die POMC/CART-Neurone übermitteln ihr anorexigenes Signal über  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon ( $\alpha$ -MSH). Das Prohormon POMC wird durch eine Folge von proteolytischen Reaktionen zu  $\alpha$ -MSH prozessiert. Die folgenden Effektor-Neurone tragen einen Melanocortin-4-Rezeptor, für den das  $\alpha$ -MSH Ligand ist. Zentral ist  $\alpha$ -MSH Ligand von Melanocortin-Typ3 und -Typ4-Rezeptoren. In der Peripherie steuert  $\alpha$ -MSH die Lipolyse und Fettoxidation (Yaswen et al. 1999).

Sowohl NPY/AGRP-Neurone als auch POMC/CART-Neurone exprimieren Leptinrezeptoren. Auf diese Art und Weise veranlasst Leptin auf zwei Wegen eine Reduktion der Nahrungsaufnahme (Bell et al. 2005).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Leptin die Nahrungsaufnahme hemmt, indem es die POMC/CART-Neurone stimuliert und die AGRP/NPY-Neurone inhibiert. Ghrelin hat etwa die entgegengesetzte Wirkung.

#### **1.6.4.5 Zusammenhang von Genetik und Übergewicht**

Im vorherigen Abschnitt wurden Aspekte der physiologischen und biochemischen Regulation des Körpergewichtes betrachtet. Daraus lässt sich logisch ableiten, dass auch die dazugehörige Genetik einen Einfluss auf die Regulation des Energiestoffwechsels, die Bildung von Energiereserven und folglich auf das Körpergewicht haben werden. Es ist also davon auszugehen, dass Mutationen in Genen, die für Proteine codieren, die eine Rolle bei der Appetitregulation spielen, einen Effekt auf die Entstehung von Übergewicht haben. Es ist aber nach wie vor schwer, den jeweiligen Einfluss von Genetik und Umweltfaktoren gegeneinander abzugrenzen.

Durch Adoptionsuntersuchungen konnte ein Zusammenhang des Körpergewichtes der Adoptivkinder nur mit ihren biologischen, nicht aber mit den Adoptiveltern aufgezeigt werden (Price et al. 1987; Stunkard et al. 1986).

Durch Zwillingsstudien können genetische Einflüsse meist sehr gut verifiziert werden. Von Stunkard wurde 1990 eine Studie an eineiigen und zweieiigen Zwillingen durchgeführt. Es konnte auch in dieser Studie gezeigt werden, dass die Erbanlagen einen ganz entscheidenden Einfluss auf das Körpergewicht haben und dass Umweltfaktoren scheinbar eine nicht so große Rolle spielen (Stunkard et al. 1990). Auch eine andere Zwillingsstudie schätzt den Einfluss der Heritabilität des BMIs auf 50 % bis 70 % (Allison et al. 1996).

Bei genetischen Einflüssen auf das Körpergewicht ist grundsätzlich zwischen drei grob unterschiedlichen Formen zu unterscheiden. Zunächst die seltenen monogenetischen Formen, bei denen nur einzelne Gene bzw. deren Proteine betroffen sind. Dann die sogenannten syndromalen Formen, die mit anderen Beeinträchtigungen wie z. B. geistiger Retardierung verbunden sind. Und schließlich, die schwer zu erforschenden polygenen Formen der allgemeinen Adipositas. Letztere spielen sicherlich bei der allgemeinen gewöhnlichen Adipositas die größte Rolle.

Regelkreise, die beim Menschen eine Rolle bei der Regulation des Appetits, des Gewichts und des Energiehaushalts spielen, wurden zuvor meist bei Nagetieren entdeckt. Das heißt, sie wurden entweder als Spontanmutation oder als Knockouts identifiziert. Bei Nagetieren konnte so eine Reihe von monogenetischen Erbkrankheiten, die das Körpergewicht betreffen, ausfindig gemacht werden.

So wurde das Gen zu Leptin (LEP) (Zhang Y et al. 1994) mit seinem Rezeptor (LEPR) (Tartaglia et al. 1995) entdeckt. Wenig später kam es zur Entdeckung des Melanocortin-Signalwegs und des orexigenen Proteins AGRP (Huszar et al. 1997; Ollmann et al. 1997).

Diese Entdeckungen (Leptin (Montague et al. 1997), sein Rezeptor (Clement et al. 1998), Proopiomelanokortin POMC (Krude et al. 1998)) führten dazu, dass rasch entsprechende Gene beim Menschen entdeckt wurden, die mit der Energiespeicherung und dem Körpergewicht assoziiert waren. Adipöse Patienten, die an einer seltenen Erbkrankheit litten, bei der eine Mutation im Leptin-Gen vorlag, wurden nach regelmäßigen subkutanen Injektionen mit künstlich synthetisiertem Leptin normalgewichtig oder nahmen signifikant ab (Farooqi et al. 1999; Farooqi et al. 2001). Allerdings sind von dieser Form nur sehr wenige Patienten betroffen. Genauso gibt es Mutationen im Gen des Leptin-Rezeptors (LEPR), die zu Funktionseinbußen und damit zu Übergewicht führen (Farooqi et al. 2007). Häufiger sind autosomal domi-

nante Formen, die den Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) codieren (Vaisse et al. 1998; Yeo et al. 1998). Defekte im Melanocortin-4-Rezeptor-Gen, die zu einer Inaktivierung führen, sind bei 1 % bis 6 % der schwer adipösen Patienten nachweisbar (Farooqi et al. 2003).

Eine weitere Sichtweise auf die Gene und das Übergewicht ergibt sich unter anderem aus einer Beobachtung, die bei den Pima-Indianern Nordamerikas gemacht wurde. Ursprünglich lebten sie unter rauen Bedingungen. Ihr Alltag war geprägt von hohen physischen Anstrengungen und einer beschwerlichen und mühsamen Nahrungsbeschaffung. Nach der Übernahme der „westlichen“ Lebensweise stiegen das Übergewicht und die Diabetes signifikant an (Knowler et al. 1991). Unter westlicher Lebensweise versteht man ein hochkalorisches Nahrungsangebot verbunden mit geringer körperlicher Aktivität. Um den Effekt zu deuten, nimmt man an, dass in der Menschheitsentwicklung bei traditioneller Lebensweise meist Nahrungsknappheit herrschte und allgemein eine hohe körperliche Aktivität zur Nahrungsbeschaffung notwendig war. Dieses wird mit dem Begriff der sparsamen („thrifty“) Gene bezeichnet (Neel 1962). Es hat sich also bisher evolutionär als Vorteil herausgestellt, eine niedrige Stoffwechselrate zu haben und schnell Fettreserven für schlechte Zeiten anzulegen. Unter den damaligen Lebensbedingungen waren die meisten Menschen normalgewichtig und nur vereinzelt leicht übergewichtig. Wenn man sich Populationsverteilungen (Gauß-Kurven) betrachtet, ist es aber auch so, dass es Individuen gibt, die bei adipösen Lebensbedingungen nur begrenzt an Körpergewicht zulegen und andere, die deutlich stärker auf gleiche Lebensbedingungen ansprechen. Durch eine Studie an Zwillingspaaren konnte dieses noch deutlicher herauskristallisiert werden. Zwillingspaare wurden über einen Zeitraum von 100 Tagen mit 1000 kcal überernährt. Es zeigten sich große Entwicklungsunterschiede das Körpergewicht und die Fettverteilung betreffend zwischen verschiedenen Zwillingspaaren. Aber innerhalb eines Zwillingspaars konnte eine übereinstimmende Reaktion auf das Nahrungsüberangebot festgestellt werden. Das heißt, es gab eine sehr enge Korrelation bei den Zwillingsgeschwistern bei der Entwicklung des Körpergewichts (Bouchard et al. 1990). Die Theorie der „sparsamen Gene“ konnte ebenfalls durch Tiermodelle gestützt werden (Kozak und Rossmeisl 2002).

### **1.6.5 Übergewicht durch Antipsychotika**

Unter der Behandlung mit atypischen Antipsychotika kommt es bei den Patienten zum Teil zu drastischem Übergewicht. Es ist bemerkenswert, dass nicht alle Patienten die ein solches, unter dem Verdacht Adipositas zu verursachen, stehendes Atypikum einnehmen, einen starken Gewichtszuwachs erleiden. Nur bei einem be-

stimmten Anteil der Patienten entwickelt sich unter der Therapie mit solchen Antipsychotika eine Adipositas (Allison und Casey 2001).

Es ist schwierig abzuschätzen, wie groß der tatsächliche Beitrag der Antipsychotika am BMI-Zuwachs ist, denn es ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass die psychiatrische Erkrankung an sich, der Charakter des Patienten, oder allgemein eine ungesunde Lebensführung, auch einen erheblichen Beitrag zum Übergewicht leisten (Correll et al. 2011). Patienten mit ernsten seelischen Erkrankungen haben, verglichen mit der Gesamtbevölkerung, oft schon alleine dadurch bedingt statistisch einen höheren BMI-Wert und öfter metabolische, kardiovaskuläre Probleme (Fleischhacker et al. 2008; De Hert et al. 2009).

Faktoren für die Vorhersagbarkeit von dem antipsychotika-verursachte Gewichtszuwachs sind (De Hert et al. 2009; Kinon et al. 2005; Kluge et al. 2007):

- Körpergewichtserhöhung zu Beginn der Behandlung,
- ein niedriger BMI vor Beginn der Behandlung,
- ein junges Alter zu Beginn der Behandlung,
- Übergewicht in der Familie,
- die Tendenz, unter Stress viel zu essen,
- Canabiskonsum und
- ebenso sind Heißhungerattacken zu Beginn der Behandlung ein Hinweis.

Bei einem Teil der Patienten ist der so verursachte Gewichtszuwachs bei Absetzen oder Umstellen auf ein anderes Medikament nicht automatisch, ohne Weiteres wieder rückläufig (Müller und Kennedy 2006). Der genaue Mechanismus, der diesen Gewichtszuwachs verursacht, ist nach wie vor ungeklärt. Ebenso ist der Mechanismus weiterhin unklar, über den Antipsychotika zu einem gestörten Glukosestoffwechsel führen. Es bestehen Vermutungen zur direkten Beeinflussung der Insulinsekretion und Steigerung der Insulinresistenz durch Antipsychotika. Außerdem wird die hypothetische Existenz eines „X-Rezeptors“ vermutet, an den sich Antipsychotika anlagern und auf diesem Wege schon vor dem Auftreten von Insulinresistenz und Übergewicht zur Erhöhung der Triglyzeride und Glukose im Blut führen (Steffenhagen et al. 2011).

Denkbar wäre ein sich verzögert einstellendes Sättigungsgefühl oder eine direkte Einwirkung auf den Energiestoffwechsel. Die Energiehomöostase ist durch mehrere redundante Systeme reguliert, hier handelt es sich um ein komplexes Zusammenspiel von Neurotransmittern, Cytokinen und Peptiden. Durch die Behandlung mit An-

Antipsychotika wird dieses Zusammenspiel gestört und es kommt zur Einstellung eines neuen Sollwertes (Müller und Kennedy 2006). Ein möglicher Mechanismus könnte serotonin-vermittelt ablaufen, denn viele atypische Antipsychotika besitzen einen Antagonismus bezüglich von Serotonin-Rezeptoren. Serotonin ist ein Neurotransmitter, der seine Wirkung im ZNS vor allem im limbischen System und im Hypothalamus entfaltet (Blundell 1992). Seine anorexigene Wirkung wurde durch Knockout-Mäuse für den 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor deutlich, einem Serotonin-Rezeptor-Subtyp (Tecott et al. 1995). Serotonin kann über die Stimulation von 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren die Aktivität des Melanokortinsystems regulieren und so Einfluss auf den Appetit nehmen.

### **Bedeutung der Genetik für Antipsychotika-assoziierte Adipositas**

Der Abschnitt stellt die genetische Epidemiologie des Übergewichtes durch Antipsychotika aus den gefundenen Daten anderer Autoren zusammen.

Die Neigung unter der Behandlung mit Antipsychotika einen Gewichtszuwachs zu erleiden, scheint von genetischen Faktoren abzuhängen. In den letzten Jahren sind einige Studien mit Kandidatengenen durchgeführt worden. Wie oben erwähnt, sind atypische Antipsychotika antagonistisch an Serotonin-Rezeptoren, da Serotonin eine appetitzügelnde Wirkung zugesprochen wird. Daher liegt es nahe, hier nach genetischen Faktoren zu suchen, die einen Einfluss auf antipsychotika-assoziierte Adipositas haben könnten. Die signifikantesten und konsistentesten Ergebnisse wurden im 5-HT<sub>2C</sub>-Gen mit dem Polymorphismus -759C/T gefunden (Müller und Kennedy 2006; Müller et al. 2009; Reynolds et al. 2002). Dieses Gen codiert den 5-Hydroxytryptamin<sub>2C</sub>-Rezeptor und liegt auf dem X-Chromosom. Reynolds und Kollegen untersuchten 123 chinesische mit Antipsychotika behandelte Patienten. Sie konnten zeigen, dass das variante -759T-Allel ( $p=0,0003$ ) mit einem geringeren Gewichtszuwachs gegenüber den ausschließlich Wild-Typ -759C-Trägern verbunden war. Ein substanzieller Gewichtszuwachs wurde mit einer Gewichtszunahme von 7% und mehr beziffert. Die Ergebnisse von Reynolds konnten durch zwei weitere Studien bestätigt werden (Ellingrod et al. 2005; Miller et al. 2005). Auch sie beobachteten, dass Patienten mit dem -759C-Allel einen größeren Gewichtszuwachs aufwiesen. Es gab allerdings auch Untersuchungen, die die eben genannte Ergebnisse nicht bestätigen konnten (Basile et al. 2002; Tsai et al. 2002). Im Oktober 2007 wurde von De Luca und seinen Mitarbeitern eine weitere Studie zum 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor veröffentlicht (De Luca V et al. 2007). Es wurden die Polymorphismen Cys23Ser, -759C/T und (GT)<sub>12-18</sub>/(CT)<sub>4-5</sub> bei 139 an Schizophrenie erkrankten Patienten untersucht, die mit Clozapin behandelt wurden. Das Körpergewicht wurde

durchschnittlich über 8,2 Wochen überwacht. Die Studie konnte keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Polymorphismen und einem antipsychotika-assoziierten Gewichtszuwachs feststellen.

Das vegetative bzw. sympathische Nervensystem nimmt Einfluss auf die Wärme und Energieumsatzregulation des Körpers. Auch hier wurde nach genetischen Zusammenhängen gesucht. Es wurde eine signifikante Assoziation mit dem -1291C>G-Polymorphismus im Gen des  $\alpha_{2A}$ -Adrenorezeptors gefunden (Park et al. 2006; Wang YC et al. 2005a). Wang et al. untersuchten speziell 93 an Schizophrenie erkrankte Patienten, die stationär mit Clozapin behandelt wurden. Der Fokus lag bei dieser Studie darauf, in wie weit sich die Patienten in Bezug auf ihre Genotypen, des -1291C>G-Polymorphismus in der Körpergewichtsentwicklung unterschieden. Die Studie war für einen längeren Zeitraum von durchschnittlich 14 Monaten angelegt. Die Gewichtsentwicklung erwies sich über die Dauer der Studie für die drei Genotypen als signifikant unterschiedlich ( $p=0,025$ ). Der Hauptunterschied in der paarweise geführten Analyse ergab sich für die Genotypen CC gegenüber GG mit einem p-Wert von  $p=0,023$  im Bonferroi-Test. Der GG-Genotyp war mit einem hohen ( $+8,5 \pm 7,2$  kg;  $n=32$ ), der heterozygote mit einem mittleren ( $+5,8 \pm 7,0$  kg;  $n=44$ ) und der C/C-Genotyp mit einem geringen ( $2,8 \pm 6,1$  kg;  $n=17$ ) Gewichtszuwachs verbunden.

Wie schon berichtet, spielt Leptin eine Rolle bei der Gewichtsregulation. Bei der antipsychotika-assoziierten Gewichtszunahme spielt der Polymorphismus -2548A/G im Leptin-Gen ebenfalls eine Rolle (Müller et al. 2009). In zwei Studien wurde ein Einfluss des Leptin-Gens auf antipsychotika-assoziierten Gewichtszuwachs untersucht (Templeman et al. 2005; Zhang ZJ et al. 2003). Beide Studien konzentrierten sich dabei auf den -2548G/A-Polymorphismus in der Promotor-Region des Leptin-Gens. In der ersten Studie wurden von Zhang und seinen Mitarbeitern 128 chinesische Patienten untersucht, die zum ersten Mal wegen ihrer Schizophrenie behandelt wurden. Die Patienten erhielten die Medikamente Risperidon und Chlorpromazin. Die Studie dauerte 10 Wochen an. Es zeigte sich, dass der A/A-Genotyp des -2548-Polymorphismus mit einem erhöhten Gewichtszuwachs (Chi-Quadrat 7,52;  $df=1$ ;  $p=0,006$ ) und einer größeren Zunahme des viszeralen Fettes verbunden war. In der zweiten Studie von Templeman und Kollegen wurden 73 Kaukasier untersucht. Es war ebenfalls die erste schizophrene Erkrankungsepisode, allerdings wurden die Patienten mit verschiedenen Antipsychotika behandelt. Es konnten in dieser Studie keine kurzfristigen (bis 3 Monate) Effekte des -2548-Leptin-Polymorphismus auf den Gewichtszuwachs festgestellt werden. Allerdings konnte zur Überraschung bei einer Beobachtungszeit von 9 Monaten ein zur vorher geschilderten Studie umgekehrter

Effekt beobachtet werden. Nämlich war hier der G/G-Genotyp mit einem stärkeren Gewichtszuwachs verbunden. Die Widersprüche beider Studien können noch nicht genau erklärt werden. Es wird aber zu bedenken gegeben, dass in beiden Studien unterschiedliche ethnische Gruppen untersucht wurden. Ein anderer Wissenschaftler, mit zufällig gleichem Namen, untersuchte ebenfalls den -2548G/A-Polymorphismus im Leptin-Gen (Zhang XY et al. 2007). In dieser Studie konnten Zhang X.Y. und seine Arbeitsgruppe an 102 chinesischen Patienten, die über einen langen Zeitraum mit Clozapin behandelt wurden, beobachten, dass das -2548G-Allel unter Clozapin-Behandlung mit einem größeren Gewichtszuwachs assoziiert ist. Dieser Effekt erwies sich bei Männern als signifikant, bei Frauen aber nicht. Die widersprüchlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien müssen in Zukunft durch weitere Untersuchungen differenziert werden.

Viele Rezeptorsysteme sind intrazellulär an die Signalweitergabe durch G-Proteine gekoppelt. Die erste Studie, um nach einem Zusammenhang von Polymorphismen in G-Protein-Genen und antipsychotika-assoziiertem Gewichtszuwachs zu fahnden, stammt von Tsai und Mitarbeitern (Tsai et al. 2004). Es ging um den  $\beta$ -Adrenozeptor vom Subtyp  $\beta_3$ . Es wurden die Polymorphismen ADRB3, Trp64Arg und GNB3 C825T untersucht. Es ließen sich allerdings keine statistisch signifikanten Zusammenhänge aufzeigen. Eine andere Studie von Wang und Kollegen wurde am selben Polymorphismus (C825T, G-Protein  $\beta_3$  Untereinheit) durchgeführt (Wang YC et al. 2005b). An der Untersuchung nahmen 134 chinesischstämmige Patienten teil. Diese Patienten haben vor Beginn der Studie keine atypischen Antipsychotika eingenommen. Die durchschnittliche Studiendauer betrug 13,4 Monate ( $\pm 0,5$  Monate). Während dieser Zeit wurden die Patienten kontinuierlich mit Clozapin behandelt. Es fand über den gesamten Zeitraum ein Gewichtsmonitoring statt. Die Studie ergab für die drei Genotypen eine signifikante ( $p=0,0003$ ) unterschiedliche Körpergewichtsentwicklung. Patienten mit dem homozygoten T/T-Genotyp verzeichneten mit 16,2 kg  $\pm 2,5$  % den größten Gewichtszuwachs. Bei den heterozygoten fiel er mit 9,3 kg  $\pm 1,2$  % geringer aus. In der Gruppe mit dem homozygoten Genotyp C/C war die Gewichtsänderung mit 5,5 kg  $\pm 2,4$  % am geringsten.

Andere Studien in diesem Zusammenhang betreffen den ADR $\alpha$ 2a-Rezeptor und die Leptin-, GNB3- und SNAP25-Gene (Müller und Kennedy 2006).

## **1.7 In dieser Arbeit untersuchte molekulare Strukturen**

Dieser Abschnitt beschreibt die in dieser Arbeit untersuchten vier molekularen Strukturen.

### 1.7.1 Das Transportprotein ATB(0+) und das entsprechende Gen SLC6A14

Das Gen SLC6A14 codiert das Protein ATB(0+), das als Aminosäuretransporter fungiert (Kirchhoff et al. 2006). Dieses Gen liegt auf dem X-Chromosom an Position Xq24. Dieses Gen bzw. Protein scheint einen Einfluss auf den Appetit und somit auf das Körpergewicht zu haben. Da das ATB(0+)-Protein die Verfügbarkeit für die Aminosäure Tryptophan moduliert, wird so die Serotonin-Synthese und dadurch wiederum der Appetit beeinflusst (Suviolahti et al. 2003). ATB(0+) hat eine breite Substratspezifität für neutrale und kationische Aminosäuren. Der Transport ist Na<sup>+</sup>- und Cl<sup>-</sup>-abhängig (Hatanaka et al. 2004). In einem Transportzyklus werden zwei Natriumionen und ein Chloridion transportiert. Das ATB(0+)-Protein kommt in Membranen von epithelalem Gewebe, Lunge, Speichel und Brustdrüse, dem Verdauungstrakt und der Hypophyse vor.

In einer finnischen Studie konnte gezeigt werden, dass der in dieser Arbeit untersuchte Single Nucleotid Polymorphismus 22510 C>G (rs2011162) mit im Zusammenhang steht, Übergewicht auszulösen (Suviolahti et al. 2003).

In einer weiteren Arbeit wurde erwähnt, dass SLC6A14 ein Aminosäuretransporter ist, der direkt die Tryptophan-Verfügbarkeit für die Serotonin-Syntese reguliert und darüber wahrscheinlich den Appetit beeinflusst (Wermter 2004).

### 1.7.2 Leptin und Leptin-Rezeptor

#### 1.7.2.1 Leptin

Leptin ist ein Proteohormon, das in erster Linie im Fettgewebe produziert wird. Leptin ist als wichtiges Hormon bei der Regulation des Körpergewichts beteiligt. Im Jahr 1994 wurde das Hormon Leptin zum ersten Mal als Produkt des lep-Gens bei der Maus entdeckt (Zhang Y et al. 1994). Wegweisend waren Untersuchungen an so genannten obese-Mäusen mit dem Genotyp lep<sup>ob</sup>/lep<sup>ob</sup>, die sich durch einen extrem adipösen und infertilen Phänotyp hervorheben. Die Behandlung dieser Mäuse mit rekombinantem Leptin führt zu einer Normalisierung des Phänotyps (Chehab et al. 1996; Halaas et al. 1995). Später konnte auch beim Menschen das lep-Gen als Ausgangspunkt für Leptin identifiziert werden. Jedoch können homozygote Mutationen in diesem Gen beim Menschen nur sehr selten beschrieben werden (Clement et al. 1998; Montague et al. 1997). Hatten Patienten diese Mutation homozygot im lep-Gen, litten auch sie unter starker Adipositas, die durch Leptin-Substitution erfolgreich behandelt werden konnte (Farooqi et al. 1999).

Leptin ist ein 16 kDa großes Vier-Helix-Bündel-Protein mit einer Aminosäuresequenz von 167 Aminosäuren (Kline et al. 1997). Das lep-Gen liegt auf Chromosom

7q31 (Calandra et al. 2003). Die Hauptwirkung des Leptins bezüglich des Stoffwechsels wird durch die Bindung an hypothalamische Leptin-Rezeptoren vermittelt (De Luca C et al. 2005).

### **1.7.2.2 Leptin-Rezeptor**

Das Protein, das den Leptin-Rezeptor bildet, gehört zur Familie der gp-130-Zytokin-Rezeptoren. Das Leptin-Rezeptor-Protein besteht aus einer Leptin-Bindungsstelle, transmembranären und zytoplasmatischen Regionen (Tartaglia 1997). Entdeckt wurde der Leptin-Rezeptor, durch Bindungsstudien bei der Maus erstmals 1995 (Tartaglia et al. 1995). Beim Menschen liegt das *lepr*-Gen auf Chromosom 1p31. Es existieren unterschiedliche Isoformen, als Resultat alternativen Spleißens (Lee et al. 1996) oder proteolytischer Spaltung an der Membran (Ge et al. 2002). Je nach Isoform liegt ein Protein von 896 AS bis 1165 AS vor. Der Leptin-Rezeptor wird stark in hypothalamischen Neuronen exprimiert, was die Funktion dieser Hirnregion bei der Regulation des Körpergewichts unterstreicht (Mercer et al. 1996). Im Hypothalamus wird eine Splicevariante mit langer intrazellulärer Domäne gebildet (Vaisse et al. 1996). Eine kürzere Splicevariante des Leptinrezeptors ist im Blut an Leptin gebunden und erfüllt wahrscheinlich eine Funktion beim Transport (Lammert et al. 2001). Auch in anderen Geweben, wie dem Inselgewebe des Pankreas (Kieffer et al. 1996), im Fettgewebe (Kutuh et al. 1998), im Magen (Mix et al. 2000) und Ovar (Karlsson et al. 1997) wurden Leptin-Rezeptoren nachgewiesen.

Wie bestimmte Zytokin-Rezeptoren der Klasse 1, vermittelt auch der Leptin-Rezeptor nach Leptinbindung seine Wirkung über das JAK-STAT3-System (Friedman 1998). Negative Rückkopplungsmechanismen werden durch die Suppressoren SOCS (suppressors of cytokine signaling) (Nicholson und Hilton 1998) und PIAS (Proteininhibitor von aktiviertem STAT) (Chung et al. 1997) vermittelt. Höhere Plasmaleptinspiegel verursachen die SOCS3-Aktivität und damit ihre eigene Downregulation (Emilsson et al. 1999).

### **1.7.3 Adiponektin**

Adiponektin, das als Peptidhormon zur Gruppe der Adipozytokine gehört, wurde Mitte der Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts von mehreren Forschergruppen entdeckt (Hu et al. 1996; Maeda et al. 1996; Nakano et al. 1996; Scherer et al. 1995). Dieses Hormon wird ausschließlich in Fettzellen von Mensch und Tier gebildet. Es besteht aus einer Sequenz von 244 Aminosäuren.

Adiponektin ist das menschlich Hormon, welches im Blut mit der höchsten Konzentration auftritt (Löffler 2007). Allgemein wird bei der Höhe des Plasma-Adiponektin-

Spiegels im Verlauf des Tages keine nennenswerte Schwankung festgestellt. Auch scheint sich der Spiegel nicht mit der unmittelbaren Nahrungsaufnahme zu verändern. Es wird eine langfristige Regulation im Zusammenhang mit Körpergewicht und Insulinsensitivität diskutiert (Berg et al. 2002; Hotta et al. 2000).

Die Wirkungen des Adiponektins kann in zwei grobe Bereiche unterteilt werden, die nachfolgend näher erläutert werden.

#### 1. Metabolische Effekte

In der Muskulatur hat Adiponektin insulin-sensitivierende Eigenschaften. Diese Eigenschaft übt das Adiponektin nachweislich in Muskelgewebe und der Leber aus. Bei Mäusen wurde herausgefunden, dass Adiponektin durch Einwirken auf den Hypothalamus den Appetit hemmt. Die Wirkung des Adiponektins wird über eine Aktivierung der AMP-aktivierenden Proteinkinase vermittelt (Löffler 2007). Die Tatsache, dass der Adiponektinspiegel mit steigender Fettmasse im Blut abfällt, wirkt auf den ersten Blick unverständlich und ist daher sehr bemerkenswert. Es wird vermutet, der Anstieg der direkten Antagonisten wie TNF- $\alpha$  und Interleukin-6, die mit der Zunahme der Menge des Fettgewebes ebenfalls ansteigen, bewirkt diesen Effekt (Löffler 2007).

#### 2. Antiinflammatorische Effekte

Adiponektin ist ein wichtiger Antagonist von TNF- $\alpha$ . Dieses ist für die antientzündlichen und antiatherosklerotischen Effekte verantwortlich, sowie die Hemmung der Transformation von Makrophagen zu Schaumzellen (Yang et al. 2001).

### 1.7.4 Adiponektin-Rezeptoren

Im Sommer 2003 wurden von Yamauchi die Adiponektin-Rezeptoren ADIPOR1 und ADIPOR2 entdeckt (Yamauchi et al. 2003). Diese Rezeptoren haben 7 transmembranöse Domänen, aber wenig Sequenzhomologie mit G-Protein gekoppelten Rezeptoren. Diese Rezeptoren wurden in vielen menschlichen Geweben gefunden die höchste Expressierung haben sie im Skelettmuskelgewebe, der Leber und den B-Zellen im Pankreas. Das ADIPOR1-Gen liegt auf Chromosom 1(p32.1) und besteht aus 17k Basenpaaren. Diese DNA-Sequenz codiert für 375 Aminosäuren. Das ADIPOR2-Gen liegt auf Chromosom 12(p13.33) und besteht aus 97k Basenpaaren, die für 397 Aminosäuren codieren (Crimmins und Martin 2007).

## 1.8 Psychosoziale Aspekte von deutlichem Übergewicht

Ein deutliches Übergewicht hat für den Betroffenen nicht nur pathophysiologische und pathobiochemische Folgen, sondern es hat auch Auswirkungen auf die Psyche des Patienten und seine soziale Situation. Außerdem wirkt sich das durch Medikamente hervorgerufene Übergewicht auf die Therapietreue, also die Compliance, des Patienten aus.

### 1.8.1 Stigmatisierung übergewichtiger Menschen

Grundsätzlich stellt die Kombination von Übergewicht und psychischer Morbidität ein kompliziertes Ursache- und Wirkungsverhältnis dar. Auch wenn Übergewicht somatisch, metabolisch oder durch Medikamente verursacht werden kann, ist sicher anzunehmen, dass auch die psychische Lebenssituation einen großen Einfluss auf das Körpergewicht hat. Essen erfüllt nicht ausschließlich die Funktion der Hungersättigung und Ernährung, es hat auch eine Wirkung auf Affektregulation. In Bezug auf Übergewicht sind besonders habitualisierte Handlungen im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme im Verdacht, die letztendlich zum Zweck der Spannungsabfuhr und des temporären Aufschubs dysphorischer Gefühle, sowohl qualitativ als auch quantitativ das Essverhalten beeinflussen. Anders herum sind unabhängig von der Ätiologie der Adipositas die psychosozialen Belastungen eines adipösen Menschen offensichtlich. Sie sind auch auf die Diskrepanz zwischen dem steigenden durchschnittlichen Körpergewicht der Bevölkerung und gesellschaftlich tradierten hohen Schlankkeitsnormen zurückzuführen. Ein soziales Stigma kennzeichnet einen Menschen als abweichend, auffällig oder beeinträchtigt. So werden übergewichtigen Menschen häufig als faul, willensschwach, undiszipliniert, hässlich und emotional gestört betrachtet. Hier spielen Verantwortlichkeitsüberzeugungen und eine kulturelle Abwertung von Übergewicht eine Rolle. Erstaunlicherweise ist die Häufigkeit der Vorurteile unabhängig vom BMI der Befragten. Bei Kindern konnte stigmatisierendes Verhalten ab einem Alter von 3 Jahren festgestellt werden. Durch experimentelle Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass übergewichtige Kandidaten weniger häufig für Vorstellungsgespräche und Einstellungen, insbesondere auf Posten mit repräsentativen Funktionen, ausgewählt werden als normalgewichtige Kandidaten. Dieses trifft besonders stark auf Frauen zu. Stark übergewichtige Menschen weisen über die Diskriminierungserfahrung hinaus oft eine Neigung zu geringem Selbstwertgefühl, verschiedenen Formen von Ängsten und depressiven Symptomen auf. Es scheint so zu sein, dass die Internalisierung des Adipositas-Stigmas und übergewichtsbezogene Diskriminierungserfahrungen für seelische Erkrankungen vulnerabilisieren (Herpertz 2008). Die Relevanz der adipositasbezogenen Dis-

kriminierungserfahrungen für die Entstehung von Psychopathologie muss durch zukünftige Forschungen weiter beleuchtet werden.

### **1.8.2 Auswirkungen auf die Therapietreue**

Unter Berücksichtigung der im vorangegangenen Abschnitt geschilderten Zusammenhänge ist es klar, dass das durch Antipsychotika induzierte Übergewicht für die behandelten Patienten eine zusätzliche, erhebliche Belastung darstellt. Ist dem Patienten der mögliche Zusammenhang zwischen seinem Übergewicht und der Medikation bekannt, ist ein negativer Effekt bezogen auf die Compliance des Patienten naheliegend. In einer Untersuchung von 2004 konnte der negative Effekt der medikamenteninduzierten Adipositas auf die Compliance der behandelten Patienten signifikant belegt werden (Weiden et al. 2004).

## 1.9 Aufgabenstellung

Diese Dissertation untersucht den Einfluss von bestimmten genetischen Faktoren auf die Körpergewichtsentwicklung bei der Behandlung von Patienten mit Antipsychotika.

### 1.9.1 Ausgangsmaterial

Es lagen von 732 Patienten, die wegen Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis über 4 Wochen stationär mit Antipsychotika behandelt wurden; klinische Daten und Proben von genomischer DNA vor. Diese Patienten wurden im Zeitraum von 1996 bis 2001 an fünf Berliner Kliniken stationär behandelt.

Vier Kandidatengene und jeweils ein dazugehöriger Polymorphismus (single nucleotide polymorphism) wurden für die Genotypisierung an den 732 DNA-Proben ausgewählt.

1. Das SLC6A14 Gen, welches einen Aminosäuretransporter codiert, und der Polymorphismus rs2011162
2. Das Gen, welches den Leptin-Rezeptor codiert, und der Polymorphismus rs1137101
3. Das Adiponektin-Gen und der Polymorphismus rs266729
4. Das Gen, das den Adiponektin-1-Rezeptor codiert, und der Polymorphismus rs6666089

Von den klinischen Daten waren vorrangig Geburtsdatum, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht bei den einzelnen Untersuchungen, psychiatrische Erkrankung, eventuelle weitere Erkrankungen, Art und Dauer der Medikation und das Rauchverhalten von Interesse.

### 1.9.2 Zu untersuchende Fragestellungen

Durch genetische Analysen sollen die Genotypen der 732 DNA-Proben bestimmt werden. Die Ergebnisse der Genotypisierungen sollen zusammen mit den klinischen Patientendaten statistisch ausgewertet werden. Es soll untersucht werden, wie sich die verschiedenen Datenkonstellationen auf das Körpergewicht und seine Entwicklung während der Dauer der Studie auswirken. Dabei soll speziell den folgenden Fragen nachgegangen werden:

- Wie unterscheidet sich das Körpergewicht der Patienten zu Beginn der Studie bzw. wie ist die Höhe des Körpergewichtes bei den Studienteilnehmern zu Beginn verteilt?

- Hat bereits die Art der psychiatrischen Grunderkrankung einen Einfluss auf das Körpergewicht bei Aufnahme?
- Wie wirkt sich die Art der Medikationen auf die Körpergewichtsentwicklung während der 4 Wochen Beobachtungsdauer aus?
- Welche Medikamente waren im Rahmen dieser Untersuchung mit den größten Körpergewichtsveränderungen assoziiert?
- Welchen Effekt auf das Körpergewicht und seine Entwicklung hat es, ob ein Patient bereits vor der Studie Antipsychotika eingenommen hat?
- Hat der analysierte Genotyp einen Einfluss auf das Körpergewicht bei Aufnahme?
- Hat der analysierte Genotyp einen Einfluss auf die Entwicklung des Körpergewichts innerhalb der 4 Wochen Beobachtungsdauer?
- Hat das Geschlecht in Kombination mit den anderen Untersuchungsparametern einen Einfluss auf das Körpergewicht und die Körpergewichtsentwicklung innerhalb der 4 Wochen Beobachtungsdauer?
- Wie wirkt sich das Rauchverhalten der Studienteilnehmer auf das Körpergewicht und seine Entwicklung aus?
- Reichen 4 Wochen Beobachtungsdauer aus, um signifikante Aussagen über die Körpergewichtsentwicklung machen zu können?

## 2 Material

Das folgende Kapitel enthält in tabellarischer Form das in dieser Dissertation eingesetzte Material. Dieses wird getrennt nach Verbrauchsmaterial, Chemikalien, verwendeten Geräten und eingesetzter Software aufgelistet.

### 2.1 Verbrauchsmaterialien

In diesem Abschnitt sind die in dieser Arbeit verwendeten Verbrauchsmaterialien aufgeführt.

Verbrauchsmaterial	Lieferant/Hersteller
Adhesive PCR Foil Seals	ABgene, Epsom
TaqMan Adhesive Optical Covers	Applied Biosystems, Darmstadt
Thermo-Fast 96-iger Platten	ABgene, Epsom
Thermo-Fast 384-iger Platten	ABgene, Epsom
Corning® Microtest 96-iger Well Platten	Corning Inc., NY, USA
96-iger Well Assay Plate Costar 3603	Corning Inc., NY, USA
Flat cap strips, 8er	ABgene, Epsom
Pipettenspitzen (10 µl, 100 µl, 1000 µl)	Sarstedt, Hamburg
Sterile Pipetten (5 ml, 10 ml, 25 ml)	Sarstedt, Nümbrecht
Reaktionsgefäße 1,5 ml, und 2 ml	Sarstedt, Hamburg
Röhrchen 15 ml	Greiner, Frickenhausen
Röhrchen 50 ml	Sarstedt, Nümbrecht

Tabelle 5: Verwendete Verbrauchsmaterialien

### 2.2 Allgemeine Chemikalien

Die folgenden Chemikalien werden allgemein verwendet, um Puffer, Lösungen und Gele herzustellen.

Allgemeine Chemikalie	Lieferant/Hersteller
Agarose Ultra Pure	Invitrogen, Karlsruhe
Bromphenolblau	Roth, Karlsruhe
di-Natriumhydrogen-phosphat	Merck, Darmstadt
Ethanol	J. T. Baker, Phillipsburg, USA
Ethidiumbromid (1 % inH <sub>2</sub> O)	Merck, Darmstadt
Ficoll-Biocolle Separating Solution	Biochrom, Berlin

Allgemeine Chemikalie	Lieferant/Hersteller
Kaliumchlorid	Riedel-De Haën AG, Seelze
Natriumchlorid	J. T. Baker, Phillipsburg, USA
Tris	Roth, Karlsruhe

Tabelle 6: Verwendete allgemeine Chemikalien

### 2.3 Hergestellte Standard-Lösungen

Aus den oben aufgeführten allgemeinen Chemikalien wurden die folgenden Standard-Lösungen hergestellt.

Lösung	Puffer
TBE-Puffer (10x), pH 8,3	Tris, 1 M Borsäure, 1 M EDTA, 30 mM
TE-Puffer, pH 7,5	Tris, 10 mM EDTA, 1 mM
Probenpuffer	Bromphenolblau, 0,25% (v/v) Ficoll Puffer Typ 400 in 1% TBE, 15% (v/v)

Tabelle 7: Hergestellte Standard-Lösungen

#### Nukleotidphosphat (dNTP)-Mischung

Um eine Amplifikation des DNA-Stranges zu ermöglichen, werden die Bausteine der Nukleinsäuren als Desoxynukleotriphosphate (dNTPs) zu einem PCR-Ansatz hinzugefügt.

Die verwendete Stammlösung wurde mit je 100 mmol/l Desoxyadenosintri-phosphat (dATP), Desoxythymidintri-phosphat (dTTP), Desoxyguanosintri-phosphat (dGTP) und Desoxycytosintri-phosphat (dCTP) 1:50 auf eine Endkonzentration von 2 mmol/l in destilliertem Wasser verdünnt. Dazu wurden je 120 µl dATP, dCTP, dTTP und dGTP der Stammlösung in ein großes Gefäß pipettiert und mit 5.520 µl autoklaviertem H<sub>2</sub>O aufgefüllt. Es resultierten 6.000 µl dNTP-Wasser-Lösung, die gemischt, zentrifugiert und aliquotiert wurde. Die dNTP-Mischung wurde bei -20°C gelagert und vor dem Verdünnen bei Raumtemperatur gut gelöst.

Zur Herstellung einer 7-deza-dNTP-Mischung wurden zu je 12 µl dATP, dTTP und dCTP 6 µl dGTP und 60 µl 7-deza GTP hinzugefügt.

## 2.4 Spezielle Chemikalien

Die folgenden Chemikalien werden für die speziell in dieser Arbeit angewendeten Analysemethoden verwendet. Es handelt sich um Primer, Enzyme, Kits und Fertigmischungen.

Spezielle Chemikalie	Lieferant/Hersteller
dNTP Set	ABgene, Epsom
PicoGreen®	Applied Biosystems, Darmstadt
TaqMan® Universal PCR Mastermix	Applied Biosystems, Darmstadt
Taq DNA Polymerase	Qiagen, Hilden
100 bp DNA Leiter	Rapidozym, Berlin
1 kbp DNA Leiter	Rapidozym, Berlin

Tabelle 8: Verwendete spezielle Chemikalien

## 2.5 Primer und Sonden

In diesem Abschnitt sind die in dieser Arbeit verwendeten Primer und TaqMan-Assays aufgeführt.

### 2.5.1 Primer zur Genotypisierung des SLC6A14-Polymorphismus

Der SNP im SLC6A14-Gen wurde durch eine PCR gefolgt von einem Restriktions-Enzymverdau bestimmt. Die für die PCR verwendeten Primer sind im Folgenden aufgeführt.

Ziel-Gen	Primer-/Sondenname	5'-3'-Sequenzen
SLC6A14	SLC6A14_f	AAG AAT TTA GAT GAA CAC TTT TTA GTT TT
	SLC6A14_r	ATA AAG CCT CCA ATG TAT TAA AAA T

Tabelle 9: Verwendete Primer

### 2.5.2 TaqMan-Assays LEPR, ADIPOR1 und APM1

Die Polymorphismen in den Genen LEPR, ADIPOR1 und APM1 wurden mit der TaqMan-Methode bestimmt. Die verwendeten Assays sind im Folgenden aufgeführt. Wobei es sich bei den Assays zu den Genen LEPR und ADIPOR1 um firmenentwickelte Assays (Predeveloped Assays) und im Fall des APM1-Gens um ein Customer-Assay handelt. Die folgenden Tabellen enthalten die TaqMan-Assay-Informationen für die drei untersuchten Polymorphismen.

Parameter	Wert
Product Type	Taqman® SNP Genotyping Assays
Assay ID	C__8722581_10
Reporter 1 Dye	VIC = A
Reporter 2 Dye	FAM = G
Context Sequence	ATCACATCTGGTGGAGTAATTTTCC[A/G] GTCACCTCTAATGTCAGTTCAGCCC
Assay Mix Conc	20x
NCBI SNP Reference	rs1137101

*Tabelle 10: TaqMan-Assay-Informationen für LEPR-Polymorphismus rs1137101*

Parameter	Wert
Product Type	Taqman® SNP Genotyping Assays
Assay ID	C__30887074_20
Reporter 1 Dye	VIC = A
Reporter 2 Dye	FAM = G
Context Sequence	ATGATAATTACCTCATCTGAAAAGT [A/G]GGAATAAAATAATACTATTTTCATTG
Assay Mix Conc	40x
NCBI SNP Reference	rs6666089

*Tabelle 11: TaqMan-Assay-Informationen für ADIPOR-Polymorphismus rs6666089*

Parameter	Wert
Product Type	Custom Taqman(R) SNP Genotyping Assay Service
Assay ID	APM1-11377-300
Forward Primer Seq	AGAATGTGTGGCTTGCAAGAAC
Reverse Primer Seq	CTTGGCACGCTCATGTTTTGT
Reporter 1 Dye	VIC = G
Reporter 1 Sequence	TCCTGCGCTTCAAAA
Reporter 2 Dye	FAM = C
Reporter 2 Sequence	ATCCTGCCCTTCAAAA
Assay Mix Conc	40x

*Tabelle 12: TaqMan-Assay-Informationen für APM1-Polymorphismus rs266729*

## 2.6 Geräte

In diesem Abschnitt sind die in dieser Arbeit verwendeten Geräte aufgeführt.

Gerät	Lieferant/Hersteller
Accu-jet®	Brand, Wertheim
Autoklav	Tecnorama, Fernwald
Biofuge fresco	Heraeus, Hanau
BioRobot® EZ1	Qiagen, Hilden
ComPhor L Mini Gel-Kammer	Biozym, Hessisch Oldendorf
Feinwaage	Sartorius, Göttingen
Fluor-S™ Multilmager	BioRad, Hercules USA
Thermomixer 5436	Eppendorf, Hamburg
Inkubator	Binder, Tuttlingen
Mikrowelle MWS 2820	Bauknecht, Schorndorf
Netzteil Elektrophoresekammer Standard Power Pack P25	Biometra, Göttingen
NanoChip Messgerät 2100 Bioanalyzer	Agilent Technologies, Waldbronn
Photometer Biophotometer 6313	Eppendorf, Hamburg
PTC-200 Peltier Thermal Gradient Cycler	MJ Research/BioRad, Hercules, USA
TaqMan 7900HT	Applied Biosystems, Darmstadt
Tecan Sunrise Mikroplattengerät	Tecan, Österreich
Tecan Ultra Mikroplattengerät	Tecan, Crailsheim
MS 2 Minishaker-Vortexer	IKA, Staufen
Vortexgerät für NanoChip Works	IKA, Wilmington
Wasserbad GFL 1083	Schütt, Göttingen
Zentrifuge 5810R	Eppendorf, Hamburg

Tabelle 13: Verwendete Geräte

## 2.7 Software

In diesem Abschnitt sind die in dieser Arbeit verwendeten Softwaresysteme aufgeführt.

Software	Lieferant/Hersteller
3100 Data Collection Software	Applied Biosystems
Adobe Photoshop	Adobe Systems GmbH, München
Clone Manager Suite	SECentral, Timberlake, USA

Software	Lieferant/Hersteller
Corel Draw	Corel Corporation, Ottawa, USA
MS Office	Microsoft, USA
National Center for Biotechnological Information	NCBI, Bethesda, USA
Primer Express	Applied Biosystems
Quantity One S	Bio-Rad, München
Sigma Plot	Systat Software GmbH, Erkrath
SPSS 14	SPSS Inc., Chicago, USA
TaqMan-Analyse-Software SDS	Applied Biosystems
Xfluor4 Software	Tecan, Crailsheim

*Tabelle 14: Verwendete Software*

### 3 Methoden

#### 3.1 Studiendesign und klinische Datenerfassung

Es handelt sich um eine retrospektive Anwendungsbeobachtung (Kohortenstudie) von Patienten, die an einer psychiatrischen Grunderkrankung litten und darum mit Antipsychotika behandelt wurden. Bei der psychiatrischen Grunderkrankung handelte es sich in den meisten Fällen um eine Schizophrenie, seltener um eine Manie oder vereinzelt um eine andere Erkrankung. Die genaue Aufschlüsselung nach Erkrankung und ICD-10-Bezeichnung findet sich im Ergebnisteil. Die klinischen Daten wurden in einer Datenbank erfasst. Sowohl die biologischen Proben als auch die klinischen Daten waren mit einer Codierung versehen, die keinen Rückschluss auf die Identität der Patienten zuließ (insbesondere keine Namen oder Adressen der Patienten), um den Datenschutz der Patienten zu gewährleisten.

Diese Studie bzw. die ursprüngliche Datenerfassung hatte in keiner Weise einen Einfluss auf die klinische oder medikamentöse Behandlung der Patienten. Die Studie wurde also unter naturalistischen Bedingungen durchgeführt. Für diese Beobachtungsstudie liegt eine Genehmigung der Ethik-Kommissionen des Universitätsklinikums Charité vor.

Die klinischen Untersuchungen an den Patienten dieser Studie fand in den Jahren 1996 bis 2001 statt, in diesem Zeitraum waren die einzelnen Patienten für jeweils 4 Wochen stationär aufgenommen, bzw. stellten sich für 4 Wochen für die Studie zur Verfügung.

Die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten stammten aus den folgenden Krankenhäusern:

- Psychiatrische Klinik des Universitätsklinikums Charité, der Humboldt-Universität Berlin, Berlin Mitte
- Psychiatrische Klinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin, der Freien Universität Berlin, Berlin Charlottenburg
- Wilhelm-Griesinger-Krankenhaus, Berlin Hellersdorf
- Psychiatrische Abteilung der Kliniken im Theodor-Wenzel-Werk, Berlin Zehlendorf
- Psychiatrische Abteilung des Krankenhauses am Urban, Berlin Kreuzberg

Während ihres stationären Aufenthaltes war den Patienten Blut abgenommen worden. Hieraus lag isolierte genomische DNA tiefgefroren vor. Diese genomische DNA

wurde für die Genotypisierung von mir aufgearbeitet und anschließend bezüglich der zu untersuchenden genetischen Polymorphismen genotypisiert.

Als Studiendauer wurde ein Untersuchungszeitraum von 35 bis 40 Tagen angestrebt. In diesem Zeitraum fanden drei Untersuchungen statt: U1: am 3.-5. Tag, U2: am 14.-16. Tag und U3 am 28.-30. Tag.

Für diese Studie standen insgesamt 732 Patienten mit klinischen Daten, und einer tief gefrorenen Probe genomischer DNA zur Verfügung. Von ihnen waren mindestens das Körpergewicht bei Aufnahme und die Information über das Geschlecht bekannt. Diese Patientengruppe wurde als Gesamtgruppe bezeichnet.

Um möglichst objektive und gute statistische Ausgangsbedingungen zu schaffen, wurden alle 732 Angehörigen dieser Gesamtgruppe genotypisiert. Ich hatte erst nach dem Abschluss der Genotypisierung Zugriff auf die klinischen Daten.

Für diese Studie waren weitere Daten notwendig, aus denen sich die Ein- und Ausschlusskriterien ergaben.

■ **Einschlusskriterien:**

- Körpergewicht bei Aufnahme und Entlassung aus der Studie
- Körpergröße
- Einnahme von Antipsychotika
- Definiertes Ergebnis aus der Genotypisierung für alle vier untersuchten Polymorphismen.

■ **Ausschlusskriterien:**

- Negatives Ergebnis in den Einschlusskriterien
- Patienten mit Unschlüssigkeiten im Datensatz
- Patienten mit organischen Psychosen (Traumata, degenerative Hirnerkrankungen, unmittelbare Folge von Alkohol oder Drogen)
- Patienten, die jünger als 18 Jahre waren
- Patienten, die nicht kaukasischer Abstammung waren
- Abbruch der Studie vor U3.

Auf diese Weise hat sich eine Gruppe von 420 Patienten ergeben, die im Rahmen dieser Studie ausgewertet werden konnte. Diese Gruppe wird im Folgenden Auswertegruppe genannt.

## 3.2 DNA-Standardmethoden

In diesem Abschnitt werden grundsätzliche Verfahren im Umgang mit DNA erläutert, die in dieser Arbeit eingesetzt wurden.

### 3.2.1 PCR

Die Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) ist ein Mitte der 80er Jahre des 20sten Jahrhunderts entwickeltes Verfahren, um bestimmte DNA-Sequenzen in vitro in sehr großer Zahl zu vervielfältigen, um damit weiterführende Analysen durchführen zu können. Um dieses Verfahren prozesstechnisch einfach und sicher durchführen zu können, hat sich als zentrales Element eine hitzestabile DNA-Polymerase bewährt.

Mit der PCR können DNA-Abschnitte bis zu einer maximalen Länge von etwa 20-40 kbp reproduziert werden. Damit die DNA-Polymerase den richtigen Abschnitt der zu reproduzierenden DNA erkennt, braucht sie für jeden Teilstrang einen Primer. Ein Primer ist im Rahmen der PCR eine kurze DNA-Sequenz, die sich komplementär an den vorliegenden DNA-Einzelstrang anlagert. Damit präsentiert der angelagerte Primer der DNA-Polymerase eine freie 3'-OH-Gruppe, die für den Start der Synthese eines neuen Doppelstranges benötigt wird. Durch einen Primer auf jedem Teilstrang der Ausgangs-DNA, wird die zu vervielfältigende Ziel-Sequenz genau eingegrenzt.

Die PCR läuft in 25-30 Zyklen ab, wobei jeder Zyklus aus drei Schritten besteht.

#### 1. Denaturierung (melting)

Bei 94-95°C werden durch Aufbrechen der Wasserstoffbrückenbindungen die DNA-Doppelstränge jeweils in Einzelstränge getrennt. Beim ersten Zyklus ist die Dauer dieses Schrittes oft verlängert, um sicher zu stellen, dass DNA-Ausgangsmaterial und Primer als Einzelstränge vorliegen.

#### 2. Primer-Hybridisierung (primer annealing)

Die Temperatur wird nun auf 50-65°C gesenkt, damit sich die Primer an die entsprechenden Stellen der Ausgangs-DNA binden können. Die genaue Temperatur sollte 2-3°C unter der Schmelztemperatur der eingesetzten Primer liegen und hängt zusätzlich von der Länge und Beschaffenheit der Primer ab.

#### 3. Elongation

Die DNA-Polymerase lagert sich am 3'-Ende des Primers an, läuft auf dem Matrizenstrang weiter und komplettiert die durch den Primer angefangene Ziel-Sequenz.

Jeder Zyklus verdoppelt die Anzahl der Ziel-Sequenzen, so dass nach Durchführung aller Zyklen die Anzahl der Ziel-Sequenzen im Verhältnis zur Ausgangs-DNA exponentiell angestiegen ist.

### 3.2.2 DNA-Isolation

Die genomische DNA lag zu Beginn dieser Arbeit bereits isoliert und in variabler Konzentration gelöst in TE-Puffer bei -20 C tief gefroren vor. Die genomische DNA wurde zuvor aus den im Vollblut enthaltenen Leukozyten isoliert.

Dazu wurden 10 ml EDTA-Blut mit 30 ml 1x Erythrozytenlysepuffer gemischt. Diese Mischung wurde geschüttelt und bis zur vollständigen Hämolyse auf Eis gelagert. Anschließend wurde bei 2000 U/min zentrifugiert und der Überstand verworfen. Das Leukozytensediment wurde in 2 ml Erythrozytenlysepuffer suspendiert, 20 Minuten auf Eis gekühlt, 10 Minuten bei 2000 U/min zentrifugiert und der Überstand verworfen. Das Sediment wurde mit 1,5 ml 1xTEN-Puffer aufgenommen und bei -20 C gelagert. Zur Weiterverarbeitung wurden dem Leukozytensediment 2 ml Nuclei-Lysis-Puffer und 1,5 mg Proteinase K in 100 µl H<sub>2</sub>O zugefügt. Die Mischung wurde bei 40° C unter Schütteln über Nacht inkubiert. Anschließend wurde jeder Probe 1,5 ml eines Chloroform-Phenol-Gemisches (96:4) zugesetzt und 2 Stunden geschüttelt. Nach der 5-minütigen Zentrifugation mit 2000 U/min bildeten sich zwei Phasen: eine obere wässrige und eine untere organische. In der oberen wässrigen Phase enthielt die genomische DNA. Die untere Phase wurde verworfen. Die wässrige, DNA-haltige Phase wurde gemeinsam mit 1,5 ml Chloroform-Isoamylalkohol-Gemisch (24:1) in ein steriles 15 ml-Falcon-Röhrchen gegeben und 5 Minuten geschüttelt. Nach dem Abtrennen wurde die wässrige Phase mit 6 ml 97 %igem Ethanol und 100 µl 3 M-Natriumacetat gemischt und geschüttelt, so dass die DNA ausfiel. Die ausgefällte genomische DNA wurde 10 Minuten bei 3000 U/min abzentrifugiert und der Überstand verworfen. Die präzipitierte DNA wurde zwei Mal mit 70 %igem Ethanol gewaschen. Nach dem letzten Zentrifugieren und Verwerfen des überstehenden Alkohols wurde das Gefäß auf den Kopf gestellt, um die DNA für 10 Minuten leicht zu trocknen. Die DNA wurde anschließend mit 750 µl TE-Puffer (10 mM Tris, 1 mM EDTA) aufgenommen und über Nacht unter Schütteln bei 55° C gelöst.

### 3.2.3 Lagerung von DNA

Die DNA war und wurde für die Genotypisierung bei -20°C gelagert, um DNase-Spaltungen und Pilz- oder Bakterienwachstum zu verhindern.

### 3.2.4 Quantifizierung durch Interkalation

Für die sichere Quantifizierung von Doppelstrang-DNS (dsDNS) wurde die Fähigkeit des Farbstoffs PicoGreen® genutzt, bei Interkalation in die Doppelstrang-DNA bei einer Wellenlänge von 485/535 nm zu fluoreszieren. Durch die Messung der Stärke des Fluoreszenzsignals kann die DNA-Konzentration berechnet werden. Die DNA kann mit diesem Verfahren noch bis zu einer Verdünnung von 50 pg/µl gemessen werden. Dieses wird mit dem Tecan-Ultra-Mikrotiterplattenlesegerät durchgeführt, das die Proben im 96-iger Mikrotiterplatten annimmt, und somit viele Proben in kurzer Zeit gemessen werden können.

#### Durchführung des PicoGreen®-Verfahrens

Das PicoGreen® dsDNA-Quantifikationsreagens wurde mit TE-Puffer (10 mM Tris-HCl pH8; 1 mM EDTA) 1:400 verdünnt, das heißt, in einem einzelnen Well befanden sich 199,5 µl und 0,5 µl Quantifikationsreagens. Wird diese verdünnte Lösung vor Licht geschützt und kühl gelagert, kann sie einen Tag aufbewahrt werden. Um korrekte Werte zu messen, sollte die DNA Konzentration unterhalb von 20 ng/µl eingestellt sein. Die Wells der Mikrotiterplatte sind mit 200 µl frisch verdünntem PicoGreen® dsDNA Quantifikationsreagens und 5 µl der vorverdünnten DNA-Probe beschickt worden. In der ersten Reihe der Mikrotiterplatte wurde statt der 5 µl Proben DNA-Lösung ein DNA-Standard (10 ng/µl humane genomische DNA gelöst in TE-Puffer) mit 0, 3, 5, 7 und 10 µl gegeben. Nachdem die Platten mit selbstklebender Aluminiumfolie verschlossen waren, wurden sie gemischt, abzentrifugiert und für 30 Minuten bei Raumtemperatur im Dunklen inkubiert. Die Fluoreszenz wurde bei 485 nm Extinktion und 535 nm Emission in dem Tecan-Ultra-Mikroplattenlesegerät gemessen und mit der XFlur4-Software ausgewertet. Lagen die Fluoreszenzsignale nicht in einem Bereich von 150 bis 32.000, sollten die Proben neu verdünnt und gemessen werden. Dieses war allerdings nicht notwendig, da alle Proben in dem geforderten Bereich lagen.

### 3.2.5 Agarosegelelektrophorese

DNA ist unter pH-neutralen Bedingungen, beziehungsweise im TBE-Puffer gelöst, negativ geladen. Die Ladungsträger sind Phosphatgruppen. Diese Phosphatgruppen befinden sich im Phosphat-Zucker-Rückgrat des DNA-Strangs. Die Länge des Strangs und die Ladung sind einander proportional, da pro Nucleotid eine Phosphatgruppe hinzukommt. Um DNA-Fragmente ihrer Länge nach zu trennen, bedient man sich oft der Agarosegelelektrophorese. Dabei wird die in einem Puffer gelöste DNA von einem elektrischen Feld aufgrund ihrer negativen Ladung durch ein Aga-

rosegel bewegt. Die negativ geladene DNA bewegt sich dabei auf die Anode der Elektrolysekammer zu. Je länger die DNA-Fragmente sind, desto mehr Widerstand bietet das Gel und umso langsamer wandert die DNA durch die Poren des Gels.

Agarose ist ein pflanzliches Polysaccharid aus D-Galaktose und 3,6-Anhydrogalactose, die über Glykosidbindungen miteinander verbunden sind. Ein Gel wird in der Regel als ein feindispersives System aus mindestens einer festen und einer flüssigen Phase definiert, stellt also ein Kolloid dar. Diese feste Phase bildet dabei ein schwammartiges, dreidimensionales Netzwerk, dessen Poren durch eine Flüssigkeit (Lyogel) ausgefüllt sind. Beide Phasen durchdringen sich dabei vollständig (bikohärent). Die Agarose wird dabei als horizontales Gel mit einer Dicke von etwa 1 cm vergossen.

Die DNA wird zusammen mit einem Lade-Puffer in ausgesparte Taschen pipettiert. Um die DNA während der Elektrophorese sichtbar zu machen, wird der Herstellung des Gels Ethidiumbromid zugesetzt. Das Ethidiumbromid lagert sich zwischen die Basenpaare in dem DNA-Strang ein. Dieses bezeichnet man als Interkalieren. Unter Beleuchtung mit UV Licht fluoresziert dieser Molekülkomplex aus DNA und Ethidiumbromid.

Auf die Länge der zu analysierenden DNA-Fragmente kann man schließen, indem man parallel einen DNA-Standard, das heißt DNA-Stücke bekannter Länge, mitlaufen lässt. Es wurden 2 %ige Agarosegele hergestellt. In 400 ml TBE-Puffer wurden 8 g Agarose suspendiert. Diese Suspension wurde kurz in der Mikrowelle aufgekocht, bis sie klar und durchsichtig war. Nun wurde sie unter Rühren auf dem Magnet-Rührer bis auf etwa 60°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde Ethidiumbromid zugegeben, so dass es im Gel in einer Konzentration von 5 µg/100ml Gel vorlag. Nachdem sich das Ethidiumbromid unter weiterem Rühren gut verteilt hatte, wurde das Gel in der Gelkammer ausgegossen. Um Taschen für die Aufnahme der DNA auszusparen, wurden Kämmen in die Kammern gesteckt. Nach dem Erstarren der Gele wurden die Kämmen entfernt. Die Gele wurden so in eine Elektrophoresekammer gelegt, dass sie vollständig von Lauf-Puffer bedeckt und umspült waren. In einer 96-iger Mikrotiterplatte wurden 5 µl DNA-Lösung bzw. PCR-Produkt mit 1 µl Lade-Puffer gemischt und dann vorsichtig auf den Boden der Gel-Taschen pipettiert. Dann wurde das Gel bei etwa 20 V und 130 mA bis zu einer gut differenzierbaren Auftrennung der DNA-Banden laufen gelassen. Das Fotografieren der Gele erfolgte mit dem Fluor-S<sup>TM</sup>-Multimager und der Software Quantity One ® Version 4.3.1.

Der Lauf-Puffer, einfach TBE, besteht aus 0,089 M Tris-Borat pH 8,3 und Dinatrium-EDTA. Das Dinatrium EDTA dient der Inaktivierung von Desoxyribonukleasen, durch Komplexbildung mit zweiwertigen Kationen, die diese benötigt.

Der Lade-Puffer besteht aus Bromphenolblau (0,25 % v/v) und Ficoll-Puffer Typ 400 in einfacher TBE (10 % v/v) gelöst. Die Lösung war in Eppendorff-Cups aliquotiert und bei einer Temperatur von -20°C gelagert.

### 3.3 Genotypische Analyse der Polymorphismen

Die in dieser Arbeit bestimmten und ausgewerteten genetischen Polymorphismen wurden mit zwei unterschiedlichen Verfahren detektiert. Es wurden die Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus-Methode (RFLP) und die TaqMan-Analyse angewendet. Für beide Verfahren wurde die PCR verwendet. Die folgende Tabelle enthält die Zuordnung der konkret detektierten Polymorphismen zum verwendeten Verfahren.

Polymorphismus	RFLP	TaqMan-Analyse
SLC6A14	X	
Leptinrezeptor (LEPR)		X
Adiponektin-Rezeptor (ADIPOR1)		X
Adiponektin (APM1)		X

Tabelle 15: Genotypische Verfahren zur Bestimmung der Polymorphismen

#### 3.3.1 Das Verfahren PCR-RFLP

##### 3.3.1.1 Restriktionsenzyme und daraus abgeleitete Analyseverfahren

Dieses Analyseverfahren beruht auf der Funktion von Restriktionsenzymen, die in der Lage sind, doppelsträngige DNA-Moleküle an bestimmten spezifischen Stellen zu binden und zu spalten. Da die Restriktionsenzyme spezifisch binden und schneiden, kann die Länge der entstehenden DNA-Fragmente analytisch verwertet werden. Die Restriktionsenzyme stammen meistens aus Bakterien. Es sind Endonucleasen, die die Phosphodiester-Bindungen beider Stränge eines DNA-Moleküls hydrolytisch spalten. Diese Enzyme werden nach Erkennungssequenz, Spaltungsstelle und Ursprungsorganismus unterteilt. Die Spaltungsstelle muss nicht innerhalb der Erkennungssequenz liegen. In der Nukleinsäure-Analytik werden meistens Restriktionsenzyme vom Typ II verwendet. Dieser Typ II spaltet ohne ATP-Bedarf innerhalb der Erkennungssequenz, bei einer 4-8 bp langen meist palindromischen Erkennungssequenz. Die Erkennungssequenz wird nach allgemeiner Vereinbarung

immer in 5'-3'-Richtung angegeben. Nach der Spaltung entsteht ein 5'-Phosphat-Ende und ein 3'-Zucker-OH-Ende.

Die PCR-RFLP-Methode (Restriction Fragment Length Polymorphism) wird zur Detektion von Polymorphismen verwendet, die zur Veränderung einer existierenden oder künstlich eingeführten Restriktions-Endonuclease-Schnittstelle führen. Zuerst wird der zu untersuchende DNA-Abschnitt mit Hilfe einer PCR amplifiziert. Dieses amplifizierte PCR-Produkt wird in einem anschließenden Restriktionsverdau geschnitten. Wird durch den Polymorphismus eine Schnittstelle verändert, kann das Restriktionsenzym diese nicht mehr erkennen und den DNA-Strang an dieser Stelle nicht mehr schneiden, welcher folglich die Ausgangslänge behält. Anders ausgedrückt, infolge der durch den Polymorphismus verursachten Veränderung in der Restriktionsenzym-Schnittstelle wird das PCR-Produkt allelspezifisch geschnitten. Durch die Agarosegelelektrophorese werden die DNA-Fragmente nach ihrer Länge aufgetrennt und mit Ethidiumbromid sichtbar gemacht. Aus dem Schnittmuster kann auf den Genotyp zurückgeschlossen werden. Diese Methode ist so sensitiv, dass auch Punktmutationen genotypisiert werden können.

### 3.3.1.2 Analyse des rs2011162-Polymorphismus im SLC6A14-Gen

Um den rs2011162-Polymorphismus im SLC6A14-Gen zu genotypisieren, wurde durch eine PCR ein den Polymorphismus einschließendes 609 bp-Fragment amplifiziert und das PCR-Produkt anschließend mit dem Restriktionsenzym Nsp I geschnitten. Dieses Restriktionsenzym erkennt die Sequenz 5'GCATGT3'. Diese Basenfolge liegt im Amplifikat nur dann genau einmal vor, wenn es sich um die Major-Variante des Polymorphismus handelt. Bei der Minor-Variante steht an der Position des ersten G ein C und in dem Fall kann das Restriktionsenzym das Amplifikat nicht schneiden, weil die Erkennungssequenz im Amplifikat kein Mal vorliegt. Die geschnittenen Enden liegen als überhängende (kohäsive) 3'Enden vor, also mit einer freien Zucker OH-Gruppe. Die beiden vorliegenden Doppelstrangfragmente sind folgendermaßen charakterisiert. Zum einen liegt ein 480 bp-Doppelstrangfragment mit einem 4 bp-Überhang auf dem Sense Strang vor und zum anderen ein 125 bp langes Doppelstrangfragment mit einem 4 bp-Überhang auf dem Antisense Strang. Also in der Summe 480 bp + 125 bp + 4 bp ergibt sich wieder 609 bp.

Es wurde die folgende PCR mit entsprechenden Volumen an Reagenzien für ein Well ein Mastermix auf Eis angesetzt.

Reagenz	Volumen ( $\mu\text{l}$ )
dd H <sub>2</sub> O	8,05
QIAGEN 10x Puffer	1,30
dNTPs (10mM)	0,26
Primer SLC6A14_f (10 $\mu\text{M}$ )	0,13
Primer SLC6A14_r (10 $\mu\text{M}$ )	0,13
Taq Polymerase Quiagen	0,13
Total Volume	10,00

Tabelle 16: Mastermix für PCR SLC6A14

Nach dem Vorlegen des Mastermix in einer 96-iger Well-Platte wurde anschließend 3  $\mu\text{l}$  DNA-Lösung in einer eingestellten Verdünnung von 10 ng/ $\mu\text{l}$  in die einzelnen Wells mit einer Mehrkanal-Pipette hinzu gegeben.

Das Temperaturschema der PCR geht aus der folgenden Tabelle hervor.

Cyclertemperatur	Dauer	Anzahl der Zyklen
95 °C	10 min	
95 °C	30 sec	35x
55 °C	30 sec	
66 °C	1 min 30 sec	
66 °C	10 min	
8 °C	Dauerhaft	

Tabelle 17: PCR-Bedingungen SLC6A14

Um zu kontrollieren, ob die PCR ein Ergebnis geliefert hat, erfolgte ein Auftragen von 5  $\mu\text{l}$  PCR-Produkt mit 1  $\mu\text{l}$  Lade-Puffer auf ein 2 % Agarose-Gel. Im Anschluss wurde der Restriktionsverdau entsprechend der folgenden Tabelle angesetzt.

Reaganz	Volumen für ein Well ( $\mu\text{l}$ )
dd H <sub>2</sub> O	12,5
NEB Buffer 2	2,0
BSA	0,2
Nsp I	0,3
Total Volume	15,0
PCR Produkt	5,0

Tabelle 18: Restriktionsverdau SLC6A14

Der Restriktionsverdau wurde in einer 96-iger Well-Platte angesetzt, wobei pro Well 15 µl Mastermix vorgelegt wurden und dann 5 µl PCR-Produkt hinzu pipettiert wurden. Das durch den Enzymverdau fragmentierte PCR Produkt wurde mit 5 µl Lade Puffer auf ein 2 % Gel gegeben und ausgewertet.

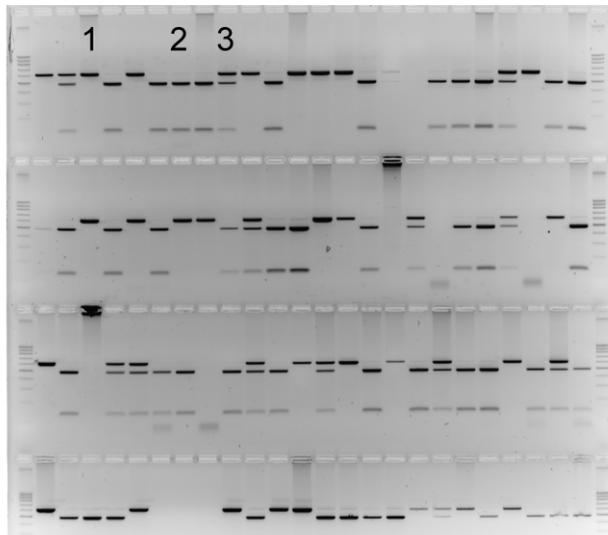


Abbildung 1: Gel-Restriktionsverdau SLC6A14

In Abbildung 1 ist ein bezüglich der Grautöne invertiertes Foto eines Gels zu sehen, in dem die Produkte des Restriktionsverdaus aufgetragen sind. Die Produkte sind in vier Zeilen aufgetragen. Jede Zeile ist links und rechts von einem Größenmarker einer sogenannten „DNA Ladder“ flankiert. In diesem Fall ist es eine 100 bp Leiter, die aus einer standardisierten Mischung von DNA Fragmenten besteht. Die Fragmente sind 1000 bp, 900 bp, 800 bp, 700 bp, 600 bp, 500 bp, 400 bp, 300 bp, 200 bp und 100 bp lang. Anhand dieser Standardfragmente kann man auf die Länge der untersuchten Fragmente schließen. Beim Restriktionsverdau mit dem Enzym NSP I wird die Sequenz 5'-**G**CATGT-3' geschnitten. Die Sequenz 5'-**C**CATGT-3' wird nicht geschnitten. Für die Auswertung bedeutet das bei Sequenz 5'-**G**CATGT-3' sieht man eine vorgerückte Bande bei etwa 500 bp (auf dem Gel-Bild bei Nummer 2). Das abgeschnittene Fragment ist so kurz, dass es auf Grund der großen Wanderungsgeschwindigkeit auf diesem Gel nicht zu sehen ist. Die ungeschnittene Sequenz bildet auf dem Gel etwa bei 600 bp eine Bande (auf dem Gel-Bild Nummer 1). Im heterozygoten Fall sind beide Banden gleichzeitig bei 500 bp und 600 bp zu sehen (in Abbildung 1 die Nummer 3).

### 3.3.2 Allelspezifische Diskriminierung auf Basis der Realtime-PCR nach der Taq-Man-Methode

Realtime-PCR bedeutet, dass bei der DNA-Amplifizierung der Abschluss eines PCR-Zyklus fortlaufend meist durch einen Fluoreszenzdetektor verfolgt wird. Aus

dem Kurvenverlauf der ansteigenden Signalstärke kann durch Vergleich mit so genannten Housekeeping-Genen auf die ursprüngliche DNA-Menge (Anzahl der Ausgangskopien) geschlossen werden. Es liegt also nicht wie bei der gewöhnlichen PCR nur eine qualitative, sondern eine quantitative Aussage vor.

Bei der TaqMan-Methode bindet ein Oligonukleotid innerhalb der Sequenz auf dem zu untersuchenden DNA-Strang, die von den PCR-Primern eingegrenzt wird. An dieses Oligonukleotid sind jeweils am 5'- und am 3'-Ende ein Fluoreszenzfarbstoff gebunden. Den einen bezeichnet man als Reporter, den anderen als Quencher. Durch die räumliche Nähe dieser beiden Farbstoffmoleküle kommt es zu einer Wechselwirkung, bei der der Quencher das vom Reporter ausgesendete Lichtquant sofort absorbiert. Es wird so das Fluoreszenzsignal unterdrückt, das der Reporter in einer bestimmten Wellenlänge aussendet. Wenn jetzt die Taq-Polymerase im Rahmen des PCR-Verlaufs auf dem Matrizenstrang entlang wandert, stößt sie schließlich auf das 5'-Ende des gebundenen Oligonukleotids. Ist dieses Oligonukleotid fehlerfrei und vollständig an den Matrizenstrang gebunden – und nur dann – baut die Taqpolymerase das Oligonukleotid nukleotidweise durch die 5'-Nucleaseaktivität ab. Auf diese Weise werden auch die Nukleotide abgespalten, an die Reporter und Quencher gebunden sind. So verlieren Reporter und Quencher, die ja bisher über das Oligonukleotid verbunden waren, ihre räumliche Nähe. Jetzt kann der Reporter sein Photon ungehindert abstrahlen. Und es kann jetzt ein Fluoreszenzsignal detektiert werden. Im Gegensatz dazu kann die freie oder lediglich gebundene Sonde kein Signal abgeben, da dieses ja vom Quencher unterdrückt wird. Das ist verfahrenstechnisch sehr elegant, da die freie Sonde so nicht extra abgetrennt werden muss. Das Fluoreszenzsignal ist direkt proportional zur Anzahl der amplifizierten DNA-Stränge und ermöglicht so die Beurteilung des PCR-Verlaufs. Durch das Verfahren ist auch die absolut spezifische Beurteilung der ausgewählten DNA-Sequenz gewährleistet.

Neben der Verwendung der TaqMan-Methode zur Quantifizierung von DNA kann man sie auch aufgrund ihrer Spezifität für DNA-Sequenzen zum Aufspüren von Mutationen oder genetischen Polymorphismen verwenden. Bei Einzelnucleotid-Polymorphismen (SNPs, single nucleotide polymorphisms) liegt die Variation nur in einem einzelnen Nucleotid vor. Um die unterschiedlichen Ausprägungsformen des Polymorphismus zu detektieren, verwendet man als TaqMan-Sonden Oligonukleotide, die im Bereich des SNPs an den Matrizenstrang binden. Damit die 5'-Nucleaseaktivität der Taq-Polymerase das Oligonukleotid nukleotidweise abbauen kann, ist eine 100%-ige und fehlerfreie Entsprechung von Oligonukleotid und Matrizenstrang notwendig. Sonden, die nicht absolut spezifisch binden, werden als Gan-

zes vom Matrizenstrang abgespalten, und liefern kein Signal, da Reporter und Quencher weiterhin benachbart sind. Dieses bedeutet beim Einsatz von zwei Sonden mit unterschiedlichen Reportern, also Fluoreszenzfarbstoffen, für jede Ausprägungsform des Polymorphismus erhält man zwei unabhängig voneinander auswertbare Signale.

Bei den Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden die als FAM und VIC abgekürzten Farbstoffe verwendet, die bei 550 nm und 520 nm fluoreszieren. Wird die Endpunktmessung herangezogen, kann so eine allelspezifische Diskriminierung vorgenommen werden. Wird durch die Apparatur die Intensität beider Fluoreszenzen verfolgt, können in einem PCR-Ansatz beide Formen des SNPs gleichzeitig gemessen werden.

### **3.3.2.1 Genotypisierung der Gene LEPR, ADIPOR und APM1**

Für die Analyse wurden so genannte TaqMan-Assays der Firma Applied Biosystems verwendet. Diese Assays enthalten die Primer für die PCR sowie die Sonden entsprechend der oben beschriebenen Taqman-Methode, schon in gebrauchsfertiger Form. Wobei es einmal die Möglichkeit gibt, so genannte Predeveloped-Assays zu wählen, die schon firmenseitig auf einen bestimmten SNP bezüglich der DNA Sequenzen abgestimmt sind, oder, sofern ein solches Assay noch nicht etabliert ist, kann man sich unter Angabe der zu untersuchenden Sequenz und des darin befindlichen SNP's auch ein sogenanntes Customer-Assay maßschneidern lassen. Auswirkungen hat dieses im Rahmen dieser Arbeit nur insofern, als aus patentrechtlichen Gründen die Angabe der Zuordnungssequenzen in der Assay-Dokumentation anders angegeben wird. Das heißt bei den Predeveloped-Assays wird nur allgemein eine Kontextsequenz ohne genaue Primer und Sondensequenzen angegeben. Bei dem Customer-Assay sind alle Sequenzen bekannt, da sie vom Kunden vorgegeben wurden. Die Verwendung der Assays bzw. die Pipettierschemata sind analog. Über die Assay-ID sind alle Assays eindeutig identifizierbar. Die Gene LEPR und ADIPOR1 wurden jeweils mit einem Predeveloped-Assay analysiert und das APM1Gen wurde mit einem Customer-Assay untersucht.

### **3.3.2.2 Durchführung für die Gene LEPR, ADIPOR1 und APM1**

Für die drei Gene LEPR, ADIPOR1 und APM1 wurden die gleichen Pipettierschemata und die gleichen Thermocyclerbedingungen verwendet.

Der Reaktionsansatz wurde wie folgt pipettiert:

Substanzen	Volumen für ein Well [ $\mu$ l]
dd H <sub>2</sub> O	1,375
2 x TaqMan Mastermix	2,500
TaqMan Assay Mix	0,125
Zwischensumme	4,000
genomische DNA verdünnt 10ng/ $\mu$ l	1,000
Endvolumen pro Well	5,000

*Tabelle 19: Pipettierschema TaqMan*

Hier ist anzumerken, dass das TaqMan-Assay-Mix für das LEPR-Gen 20x konzentriert und für die Gene ADIPOR1 und APM1 40x konzentriert war.

Mit einer Multipette wurden in einer 384-iger Wellplatte pro Well 4 $\mu$ l Mastermix vorgelegt. Anschließend wurde jeweils 1  $\mu$ l genomische DNA in einer Konzentration 10 ng/ $\mu$ l hinzu pipettiert. Es wurde nur jede zweite Reihe gefüllt. Außerdem wurden 3 Wells als Nullpunkt-Standard statt mit DNA mit dd H<sub>2</sub>O gefüllt (Non Template Control, NTC). Außerdem wurden einige Wells zur Kontrolle mit DNA von bekanntem Genotyp gefüllt. Nach dem Pipettieren wurden die Platten mit einer speziellen selbstklebenden, transparenten Folie verschlossen. Anschließend wurde die Platte im Thermocycler mit dem folgenden Temperaturschema inkubiert.

Cyclertemperatur	Dauer	Anzahl der Zyklen
50 °C	2 min	
95 °C	10 min	
92 °C	15 sec	40x
60 °C	1 min	
8 °C	dauerhaft	

*Tabelle 20: Thermocyclerbedingungen TaqMan*

Da es sich bei der allelischen Diskriminierung nach der TaqMan-Methode um eine Endpunktmessung handelt, konnte die Reaktion auch in einem externen Thermocycler durchgeführt werden. Um die Reaktionsergebnisse zu bestimmen, wurde die Wellplatte nun in das 7900-HT-Sequence-Detection-System überführt. Hier wurde die Platte im Modus der allelischen Diskriminierung gemessen und mit der Software SDS 2.0 ausgewertet. 20 % der Proben wurden zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit zweifach bestimmt. Alle Proben stimmten in beiden Reaktionen und anschließender Messung überein.

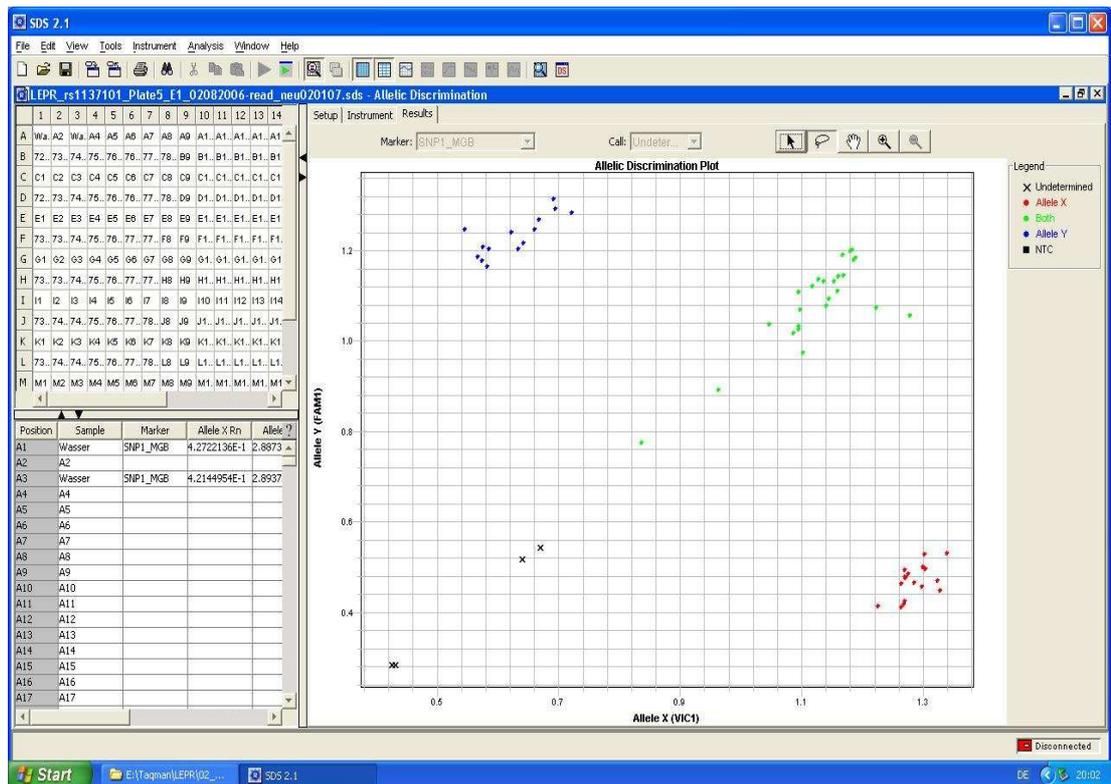


Abbildung 2: Screenshot SDS-Auswertung

### 3.3.3 Maßnahmen zur Kontaminationsvermeidung und Ergebniskontrolle

Es wurden ausschließlich autoklavierte Pipettenspitzen und Reaktionsgefäße verwendet. Um Kontaminationen mit Fremd-DNA zu vermeiden, gab es zwei unterschiedliche Arbeitsbereiche, einen, um das Mastermix zu pipettieren, und einen, um zum vorgelegten Mastermix die DNA hinzu zu pipettieren. Diese beiden Arbeitsbereiche befanden sich getrennt in unterschiedlichen Räumen. Sämtliche Arbeitsgeräte, mit denen Mastermix pipettiert wurde, wurden ausschließlich hierfür verwendet. Um Fehlpipettierungen zu vermeiden, wurde mit 96-iger Wellplatten gearbeitet und einmal gewählte Pipettierschemata wurden soweit es möglich war über viele Schritte beibehalten. Diese Schemata wurden auch auf den 384-iger Wellplatten beibehalten, indem immer eine Reihe frei gelassen wurde. Auf diese Weise konnte oft mit so genannten 8-Kanalpipetten gearbeitet werden. Dadurch konnten die Pipettiervorgänge auf ein Minimum reduziert werden. Die 96-iger Wellplatten wurden mit Deckelstreifen verschlossen. So blieben einzelne Wells verschlossen, wann immer es möglich war. Zum Pipettieren einer Reihe wurde immer nur diese geöffnet, und die Nachbarreihen blieben verschlossen, so dass es nicht zu einer Kontamination benachbarter Wells untereinander kommen konnte. Alle Reaktionsgefäße oder Wellplatten wurden vor dem Öffnen abzentrifugiert, um ein Verspritzen von DNA-haltiger Flüssigkeit vom Deckel zu verhindern. Deckelstreifen wurden immer sehr vorsichtig

Well für Well geöffnet und nach dem Öffnen entweder wieder in gleicher Orientierung aufgesetzt oder verworfen.

Als Kontrolle wurden 20 % der Proben an verschiedenen Tagen wiederholt genotypisiert, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Bei jedem Ansatz liefen DNA freie und Proben mit vorher bekannten Genotypen mit. Hier ergaben sich immer die zu erwartenden Ergebnisse.

Nach der Genotypisierung wurden die herausgefundenen Genotypenverteilungen und Allelfrequenzen mit den Gleichgewichten, wie sie sich aus dem Hardy-Weinberg-Gesetz ergeben, und Werten aus der Literatur verglichen. Erfreulicherweise kam es hier nicht zu signifikanten Abweichungen.

## **3.4 Statistische Analyse**

### **3.4.1 Verwendete Statistik-Software**

Zur statistischen Beschreibung und Analyse der gewonnenen Daten wurden die Programme Microsoft Excel 2003, Microsoft Excel 2007 und SPSS Version 14 verwendet.

### **3.4.2 Überlegungen zur Einteilung der Variablen**

Da in dieser Arbeit der Einfluss von Antipsychotika in Kombination mit Polymorphismen in vier verschiedenen Genen auf das Körpergewicht untersucht werden soll, ist die zentrale abhängige Variable im Rahmen dieser Arbeit der Body-Mass-Index (BMI).

Es wurden zwei BMI-Werte erhoben, einer bei stationärer Aufnahme und einer bei stationärer Entlassung.

Aus diesen beiden Werten ergibt sich die BMI-Differenz, die als abhängige Variable beobachtet wurde, um Effekte von Medikamenten, Genotypen und einigen anderen unabhängigen Variablen zu erfassen.

In einigen Darstellungen und Ausarbeitungen wurde als abhängige Variable der BMI bei Aufnahme verwendet, bei anderen Fragestellungen war die BMI-Differenz die abhängige Variable.

Alle anderen Patienten-Charakteristika und Merkmale waren immer unabhängige Variablen.

### **3.4.3 Beschreibende Statistik**

Im Rahmen der beschreibenden Statistik wurde als Lagemaß für den BMI bzw. seine Differenz der Median und als Streumaß das 25. und 75. Quantil gewählt.

Bei einer ungeraden Anzahl von Messwerten ist der Median der Messwert, bei dem gleich viele Messwerte oberhalb und unterhalb liegen. Bei einer geraden Anzahl von Messwerten ergibt sich der Median aus dem arithmetischen Mittel der beiden Messwerte außerhalb derer jeweils wieder gleich viele Messwerte oberhalb und unterhalb liegen. Der Median hat den Vorteil, nicht so störanfällig wie das arithmetische Mittel zu sein. Das 50. Quantil entspricht dem Median.

Zur Darstellung wurden nun je nach Fragestellung Patientengruppen ausgewählt, die bestimmte Medikamente eingenommen, bestimmte Genotypen besaßen oder

andere gemeinsame Merkmale besaßen. Diese Gruppen wurden in Tabellen aufgeführt, wobei in den einzelnen Zellen, in den meisten Fällen, der dazugehörige Datensatz aus Median, 25.-, 75.-Quantil und der Anzahl enthalten war.

Zur grafischen Darstellung und Verdeutlichung der Lage und Streuung von Merkmalen und Variablen kamen in ausgewählten Fällen Boxplots zum Einsatz.

Um in Patientengruppen die grobe Werte- und Häufigkeitsverteilung einer stetigen Variable grafisch darzustellen, wurden Histogramme verwendet.

#### **3.4.4 Induktive Statistik**

Um zu entscheiden, ob und in wie weit die aus den verschiedenen Stichproben gewonnenen Informationen auch auf die dazugehörige Grundgesamtheit übertragbar sind, wurde eine induktive, analytisch beurteilende Statistik durchgeführt.

Um die richtigen statistischen Testverfahren auszuwählen, war es wichtig zu entscheiden, ob die BMI-Werte und BMI-Differenzen normal verteilt vorlagen. Mit dem Statistik-Programm SPSS wurde über die Tests Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk auf Normalverteilung getestet.

Es wurde festgestellt, dass die abhängigen Variablen nicht normal verteilt vorlagen.

Da die abhängigen Variablen nicht normal verteilt vorlagen, wurden die Stichproben dieser Doktorarbeit mit nicht parametrischen Tests untersucht.

Um die Lage (also in dieser Arbeit meist die Mediane) der verschiedenen unverbundenen Stichproben und Untergruppen untereinander und mit der Grundgesamtheit zu vergleichen, wurden der Mann-Whitney-Test, der Kruskal-Wallis-Test und der Jonckhere-Terpstra-Test verwendet.

Um zu überprüfen, wie sehr die Verteilung bzw. die Häufigkeit der analysierten Genotypen von der theoretisch nach dem Hardy-Weinberg-Gesetz oder anderen a priori berechneten Verteilungen abweicht, wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

#### **3.4.5 Wahl des Signifikanzniveaus**

Die Nullhypothese wurde bis zu einem p-Wert von 0,05 angenommen. War der p-Wert kleiner als 0,05 wurde die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen. D. h. Ergebnisse mit einem p-Wert größer oder gleich 0,05 wurden als nicht signifikant und bei einem p-Wert kleiner als 0,05 als signifikant gewertet. Die Tests wurden zweiseitig ausgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten der untersuchten Patienten

In diesem Kapitel werden die für die Auswertung relevanten demographischen Daten der untersuchten Patienten zusammengestellt. Zunächst wird die Anzahl der Patientendaten hergeleitet, die für die Auswertung verwendbar sind. Alle weiteren demographischen Daten werden dann ausgehend von dieser Anzahl angegeben.

#### 4.1.1 Anzahl der auswertbaren Patienten

Für die Analyse standen insgesamt 732 Patienten zur Verfügung, von denen das Geschlecht bekannt war, mindestens eine Information zum Körpergewicht vorlag (Körpergewicht bei Aufnahme) und die DNA für die molekulargenetischen Analysen zur Verfügung stand (Gesamtgruppe).

Für die Durchführung der Studie sind allerdings zusätzliche Daten erforderlich, ohne die eine Auswertung nicht möglich ist. Diese Daten sind:

- Körpergewicht bei Entlassung

Um Gewichtsänderungen im Verlauf der Therapie feststellen zu können, ist die Angabe des Körpergewichts zum Entlassungszeitpunkt eine notwendige Information.

- Körpergröße

Die absolute Gewichtsveränderung kann eine verzerrte Aussage über die Auswirkung der Antipsychotika liefern. Daher wird in der Auswertung auf eine normierte Größe, den BMI, zurückgegriffen, der bei Vorliegen der Körpergröße berechnet werden kann.

- Verabreichte Medikamente

Um gewichtsverändernde Auswirkungen durch die Medikation mit Antipsychotika auswerten zu können, muss der betreffende Patient mindestens ein Neuroleptikum verabreicht bekommen haben.

- Ergebnisse der genetischen Analyse

Letztendlich konnten all diejenigen Patienten für die endgültige Auswertung herangezogen werden, bei denen zusätzlich zu den oben genannten Werten alle Polymorphismen zu definierten Ergebnissen führten.

Außerdem wurden aus dem Datenmaterial Datensätze ausgesondert und nicht berücksichtigt, die Unschlüssigkeiten enthielten.

Die so entstehende Gruppe wird im Folgenden Auswertungsgruppe genannt und umfasst 420 Patienten. Wenn nicht ausdrücklich angegeben, beziehen sich alle folgenden Angaben und Auswertungsergebnisse auf diese Auswertungsgruppe.

In der Auswertungsgruppe stehen weiterhin zusätzliche Informationen zur Verfügung, die für weitergehende Auswertungen genutzt werden können, allerdings nicht zwingend erforderlich sind. Dazu zählen die folgenden Attribute.

- Alter
- Rauchverhalten
- Angaben über Medikamenteneinnahme vor stationärer Aufnahme
- Angaben über psychiatrische Erkrankungen
- Angaben über somatische Erkrankungen

#### 4.1.2 Demographische Auswertung

Der folgende Abschnitt enthält die Ergebnisse der demographischen Untersuchung der Auswertungsgruppe. Es werden die folgenden Variablen ausgewertet.

- Geschlecht

Gruppe	Weiblich n (%)	Männlich n (%)	Summe n (%)
Gesamtgruppe	333 (45,5%)	399 (54,5%)	732 (100%)
Auswertungsgruppe	194 (46,2%)	226 (53,8%)	420 (100%)

*Tabelle 21: Anzahl der Patienten nach Geschlecht*

- Alter

Alter [Jahre]	Weiblich n (%)	Männlich n (%)	Gesamt n (%)
bis 20	4 (1,0%)	15 (3,6%)	19 (4,5%)
21 bis 30	24 (5,7%)	63 (15,0%)	87 (20,7%)
31 bis 40	58 (13,8%)	77 (18,3%)	135 (32,1%)
41 bis 50	59 (14,0%)	42 (10,0%)	101 (24,0%)
51 bis 60	36 (8,6%)	22 (5,2%)	58 (13,8%)
61 bis 70	10 (2,4%)	7 (1,7%)	17 (4,0%)
71 bis 80	2 (0,5%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)
81 bis 90	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
über 90	1 (0,2%)	0 (0,00%)	1 (0,2%)
Gesamt	194 (46,2%)	226 (53,8%)	420 (100,0%)

*Tabelle 22: Anzahl der Patienten nach Lebensalter*

■ Körpergröße

Körpergröße [cm]	Weiblich n (%)	Männlich n (%)	Gesamt n (%)
bis 150	1 (0,2%)	0 (0,00%)	1 (0,2%)
151 bis 160	43 (10,2%)	2 (0,5%)	45 (10,7%)
161 bis 170	100 (23,8%)	20 (4,8%)	120 (28,6%)
171 bis 180	47 (11,2%)	97 (23,1%)	144 (34,3%)
181 bis 190	3 (0,7%)	88 (21,0%)	91 (21,7%)
191 bis 200	0 (0,0%)	17 (4,0%)	17 (4,0%)
über 200	0 (0,0%)	2 (0,5%)	2 (0,5%)
Gesamt	194 (46,2%)	226 (53,8%)	420 (100,00%)

Tabelle 23: Anzahl der Patienten nach Körpergröße

■ Körpergewicht bei stationärer Aufnahme

Körpergewicht [kg]	Weiblich n (%)	Männlich n (%)	Gesamt n (%)
bis 49	13 (3,1%)	2 (0,5%)	15 (3,6%)
50 bis 59	45 (10,7%)	7 (1,7%)	52 (12,4%)
60 bis 69	54 (12,9%)	53 (12,6%)	107 (25,5%)
70 bis 79	45 (10,7%)	57 (13,6%)	102 (24,3%)
80 bis 89	20 (4,8%)	51 (12,1%)	71 (16,9%)
90 bis 99	9 (2,1%)	31 (7,4%)	40 (9,5%)
100 bis 109	6 (1,4%)	13 (3,1%)	19 (4,5%)
110 bis 119	1 (0,2%)	8 (1,9%)	9 (2,1%)
120 bis 129	0 (0,0%)	3 (0,7%)	3 (0,7%)
ab 130	1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,5%)
Gesamt	194 (46,2%)	226 (53,8%)	420 (100,00%)

Tabelle 24: Anzahl der Patienten nach Körpergewicht

■ Body-Mass-Index bei stationärer Aufnahme

BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Weiblich n (%)	Männlich n (%)	Gesamt n (%)
bis 19	33 (7,9%)	31 (7,4%)	64 (15,2%)
20 bis 24	87 (20,7%)	104 (24,8%)	191 (45,5%)
25 bis 29	43 (10,2%)	62 (14,8%)	105 (25,0%)
30 bis 34	23 (5,5%)	23 (5,5%)	46 (11,0%)
35 bis 39	6 (1,4%)	6 (1,4%)	12 (2,9%)
40 bis 44	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)

BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Weiblich n (%)	Männlich n (%)	Gesamt n (%)
45 bis 49	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Gesamt	194 (46,2%)	226 (53,8%)	420 (100,00%)

Tabelle 25: Anzahl der Patienten nach BMI

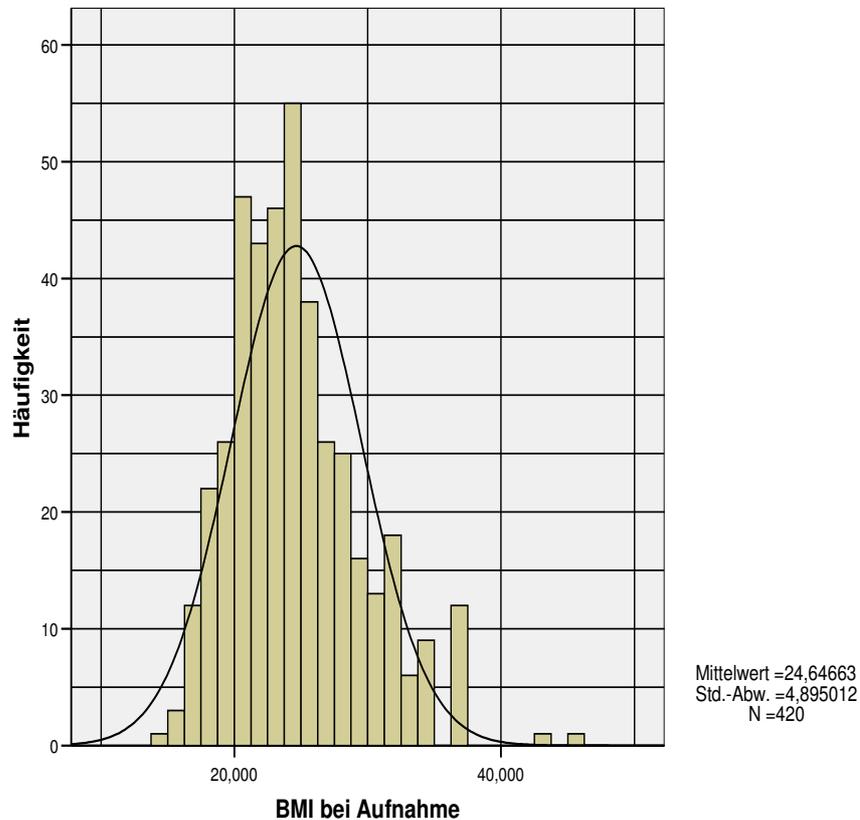


Abbildung 3: Histogramm des BMI bei Aufnahme

■ Adipositas-Kategorie bei stationärer Aufnahme

Adipositas-Kategorie	Weiblich n (%)	Männlich n (%)	Gesamt n (%)
Untergewicht	19 (4,5%)	13 (3,1%)	32 (7,6%)
Normalgewicht	101 (24,0%)	122 (29,0%)	223 (53,1%)
Übergewicht	43 (10,2%)	62 (14,8%)	105 (25,0%)
Adipositas Grad I	23 (5,5%)	23 (5,5%)	46 (11,0%)
Adipositas Grad II	6 (1,4%)	6 (1,4%)	12 (2,9%)
Adipositas Grad III	2 (0,5%)	0 (0,00%)	2 (0,5%)
Gesamt	194 (46,2%)	226 (53,8%)	420 (100,00%)

Tabelle 26: Anzahl der Patienten nach Adipositas-Kategorie

Der Median des Körpergewichtes bei Aufnahme lag bei Männern bei 79,0 kg und bei Frauen bei 65,8 kg; bei einer medianen Körpergröße von 180 cm bei Männern und 167 cm bei Frauen. In den folgenden Analysen wird der Body-Mass-Index als

wesentliche Zielgröße und abhängige Variable verwendet. Der Median des BMI bei Aufnahme war bei Männern 24,1 kg/m<sup>2</sup> und bei Frauen 24,0 kg/m<sup>2</sup>.

#### 4.1.3 Anzahlen der übergewichtigen und adipösen Patienten

Die folgende Tabelle enthält die Anzahl der übergewichtigen (BMI größer oder gleich 25 kg/m<sup>2</sup>) und adipösen Patienten (BMI größer oder gleich 30 kg/m<sup>2</sup>) bei Aufnahme und Entlassung aus der Studie.

Zeitpunkt der Messung	Anzahl Patienten (% der Auswertungsgruppe von 420 Patienten)	
	übergewichtig und adipös	adipös
Studienbeginn	165 (39,3%)	60 (14,3%)
Studienende	187 (44,5%)	68 (16,2%)

*Tabelle 27: Anzahl der übergewichtigen und adipösen Patienten zu Studienbeginn und -ende*

#### 4.1.4 Grenzwert für relevanten Gewichtszuwachs in der Literatur

Verschiedene Autoren haben den Grenzwert für einen relevanten Gewichtszuwachs bei einem Zuwachs des Körpergewichts um 7 % und mehr des ursprünglichen Körpergewichts definiert (Himmerich et al. 2005). Aus diesem Grund wird nachfolgend dieser Grenzwert auf einige Patientengruppen angewendet.

Von der gesamten Auswertungsgruppe von 420 Patienten haben 65 Patienten um 7 % und mehr an Körpergewicht zugenommen. Das entspricht 15,5 % der Auswertungsgruppe. Von der Auswertungsgruppe haben 216 Patienten ein atypisches Antipsychotikum bekommen. Von dieser Patientengruppe haben 42 (19,4 %) 7 % und mehr an Gewicht zugenommen. Bei Betrachtung der 119 Patienten, die Clozapin bekommen haben, haben 24 Patienten (20,2 %) einen entsprechenden Gewichtszuwachs erfahren. 204 Patienten haben keine atypischen Antipsychotika bekommen. Von diesen 204 Patienten haben nur 23 (11,3 %) einen Gewichtszuwachs von 7 % und mehr erfahren.

#### 4.2 Psychiatrische Erkrankungen der untersuchten Patienten

In der folgenden Tabelle sind die Häufigkeiten der psychiatrischen Haupterkrankungen, der in der Auswertungsgruppe enthaltenen Patienten aufgeführt. Die häufigsten psychiatrischen Diagnosen waren entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie die Paranoide-Schizophrenie bei 228 der untersuchten Patienten und die schizoaffektive Störung mit gegenwärtig manischer Ausprägung bei derzeit 47 Pati-

enten in der Auswertungsgruppe. In der unten folgenden Tabelle sind die psychiatrischen Diagnosen nach ICD-10-Code sortiert aufgeführt (Dilling et al. 2010).

ICD-10-Code	Diagnose	Anzahl n		
		Frauen	Männer	Gesamt
F06.2	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	1	0	1
F15.51	Wahnhafte Störung, evtl. amphetamininduziert	1	0	1
F19.5	Drogeninduzierte Psychose	0	1	1
F20.0	Paranoide Schizophrenie	104	124	228
F20.1	Hebephrene Schizophrenie	4	13	17
F20.2	Katatone Schizophrenie	7	22	29
F20.3	Undifferenzierte Schizophrenie	0	2	2
F20.5	Schizophrenes Residuum	13	10	23
F20.6	Schizophrenia simplex	0	1	1
F20.8	Sonstige Schizophrenie	3	2	5
F20.9	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	1	0	1
F22.0	Wahnhafte Störung	3	2	5
F23.0	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	2	3	5
F23.1	Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie	1	2	3
F23.2	Akute schizophreniforme psychotische Störung	4	0	4
F23.3	Sonstige akute vorwiegend wahnhafte psychotische Störungen	1	0	1
F25.0	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch	25	22	47
F25.1	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	9	11	20
F25.2	Gemischte schizoaffektive Störung	7	4	11
F25.8	Sonstige schizoaffektive Störungen	1	1	2
F25.9	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	2	1	3
F31.1	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	1	3	4
F31.2	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	3	2	5
F31.4	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1	0	1

ICD-10-Code	Diagnose	Anzahl n		
		Frauen	Männer	Gesamt
	Gesamtergebnis	194	226	420

Tabelle 28: Häufigkeit der genauen Diagnosen in der Auswertungsgruppe

Werden die psychiatrischen Diagnosen der untersuchten Patienten in ICD-10-Hauptgruppen (Dilling et al. 2010) eingeteilt und nach Geschlecht, dem Body-Mass-Index bei Aufnahme gegenüber gestellt, ergibt sich die folgende Tabelle.

ICD-10-Code	Diagnose	Median BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (Anzahl n)		
		Frauen	Männer	Gesamt
F20	Schizophrenie	23,7 (132)	23,7 (174)	23,7 (306)
F25	Schizoaffektive Störung	24,9 (44)	24,6 (39)	24,7 (83)
F23	Akute vorübergehende psychotische Störung	22,2 (8)	25,2 (5)	23,5 (13)
F31	Bipolare affektive Störung	25,5 (5)	25,5 (5)	25,5 (10)
	Andere	22,6 (5)	24,3 (3)	24,1 (8)

Tabelle 29: BMI-Aufnahme-Mediane bezogen auf ICD-10-Hauptdiagnosen

Betrachtet man obige Tabelle, fällt auf, dass sich die Body-Mass-Indexe bei Aufnahme schon merklich in Bezug auf die psychiatrische Grunderkrankung unterscheiden. Nach statistischer Testung ergibt sich allerdings keine besondere Signifikanz.

### 4.3 Medikation der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten

Wie bereits erwähnt, haben diese Arbeit und die ursprüngliche Datenerfassung keinen Einfluss auf die Art der medizinischen Behandlung oder auf die Wahl der Medikation und deren Dosierung für die Patienten gehabt. Dies bezüglich handelte es sich um eine naturalistische Beobachtungsstudie. Da die Patienten in erster Linie unter Erkrankungen des schizophrenen und schizoaffektiven Formenkreis litten, wurden sie diesbezüglich mit Antipsychotika behandelt. Sofern zusätzlich andere, z. B. internistische Erkrankungen vorlagen, wurden die Patienten mit den dafür erforderlichen Medikamenten behandelt. Diese Nicht-Psychopharmaka blieben in dieser Arbeit unberücksichtigt. Die Patienten waren teilweise ambulant antipsychotisch vorbehandelt. Bei 209 Patienten lag eine Angabe darüber vor, dass sie in den 2 Monaten vor Beginn der Studie keine Psychopharmaka eingenommen hatten. 208

Patienten waren vor Aufnahme schon mit Psychopharmaka vorbehandelt. Bei drei Patienten gab es diesbezüglich keine Angabe. Im weiteren Verlauf der Arbeit wird diese Variable als „nicht vormediziert“ oder „vormediziert“ bezeichnet.

Für diese Arbeit von Bedeutung waren ausschließlich die Psychopharmaka, insbesondere die Antipsychotika. Die Psychopharmaka wurden dabei in die folgenden sechs Gruppen unterteilt.

1. Atypische Antipsychotika
2. Hochpotente, typische Antipsychotika
3. Niedrigpotente, typische Antipsychotika
4. Antidepressiva
5. Phasenprophylaktika
6. Tranquilizer und Hypnotika

Statistisch ausgewertet wurden die drei Gruppen der Antipsychotika. Bei diesen Gruppen sind die angewendeten Medikamente und die Anzahl der damit behandelten Patienten (in Klammern) aufgeführt.

Atypische Antipsychotika		Hochpotente, typische Antipsychotika		Niedrigpotente, typische Antipsychotika	
Amisulprid	(3)	Benperidol	(16)	Chlorpromazin	(2)
Clozapin	(119)	Bromperidol	(12)	Chlorprothixen	(70)
Olanzapin	(46)	Flupentixol	(60)	Clopentixol	(7)
Risperidon	(40)	Flupentixoldecanoat	(37)	Levomepromazin	(53)
Sertindol	(18)	Fluphenazin	(65)	Melperon	(1)
Sulprid	(16)	Fluphenazidecanoat	(28)	Perazin	(100)
Zotepin	(12)	Fluspirilen	(5)	Pipamperon	(9)
		Haloperidol	(154)	Promazin	(1)
		Haloperidoldecanoat	(17)	Promethazin	(47)
		Perphenazin	(6)	Thioridazin	(5)
		Pimozid	(13)	Zuclopenthixol	(11)
				Zoclopenthixolacetat	(42)
				Zuclopenthixoldecanoat	(19)

*Tabelle 30: Verabreichte Antipsychotika*

Nach Medikamentengruppen wurden 216 Patienten mit atypischen Antipsychotika, 302 Patienten mit hochpotenten, typischen Antipsychotika und 233 Patienten mit

niedrigpotenten typischen Antipsychotika behandelt. Statistisch untersucht wurden jeweils die drei Antipsychotika-Gruppen separat. Außerdem wurde aus jeder Gruppe das am häufigsten verabreichte Medikament statistisch ausgewertet.

### **Betrachtungen zur Medikamentendosis**

Um die Medikamentendosen der einzelnen Patienten miteinander vergleichbar zu machen, wurden durchschnittliche Tagesdosen errechnet. Dazu wurde pro Patient und Medikament die kumulative Gesamtdosis über die 28 Tage Studiendauer aufaddiert. Die so erhalten Gesamtdosis wurde durch 28 Tage geteilt um die durchschnittliche Tagesdosis zu erhalten. Diese Methode war nötig, weil die Medikamente real nicht in konstanter Dosierung verabreicht wurden. Aus der Literatur wurde die empfohlene minimale und maximale verabreichbare Tagesdosis ermittelt. Dieses Dosisintervall wurde arithmetisch gedrittelt. Diese drei Dosisintervalle waren die Bezugsintervalle für eine niedrige, mittlere und hohe Tagesdosis. Es zeigte sich, dass die meisten Patienten im unteren bis mittleren Dosisbereich lagen. Im Rahmen dieser Doktorarbeit konnte kein dosisbezogener statistischer Zusammenhang mit den anderen Variablen aufgedeckt werden, so dass nicht weiter auf die Höhe der Medikamentendosen eingegangen wird. Der Vollständigkeit wegen soll der Versuch dieses Ansatzes erwähnt werden.

## **4.4 Häufigkeit der untersuchten Genvarianten**

Im Folgenden werden die durch die molekulargenetischen Untersuchungen gefundenen Allelfrequenzen und Genotypenhäufigkeiten in der Auswertungsgruppe von 420 Patienten angegeben. Die gefundenen Häufigkeiten werden mit denen nach dem Hardy-Weinberg-Gesetz zu erwartenden Häufigkeiten verglichen und mit dem  $(\text{CHI})^2$ -Test überprüft. Für diese Untersuchung wird die Nullhypothese angenommen, was bedeutet, es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Häufigkeit der gemessenen Allelfrequenzen und Allelverteilungen und den nach dem Hardy-Weinberg-Gesetz zu erwartenden Häufigkeiten. Für diesen Fall, in dem die Nullhypothese angenommen wird, sollte der p-Wert größer 0,05 sein.

### **4.4.1 SLC6A14-Polymorphismus**

Für den rs2011162-Polymorphismus im SLC6A14-Gen sind die Häufigkeiten der Genotypen getrennt für Männer und Frauen angegeben. Das SLC6A14-Gen ist x-chromosomal und daher ergeben sich für Männer und Frauen unterschiedliche Genotypen, da Frauen zwei und Männer nur ein X-Chromosom haben.

SLC6A14 (w) rs2011162		var/var (C/C)	var/wt (C/G)	wt/wt (G/G)
Gefundene Häufigkeit	n	37	91	66
	%	19,07%	46,91%	34,02%
Allelfrequenz	var (C)	0,4253		
	wt (G)	0,5747		
Erwartete Häufigkeit	n	35	95	64
	%	18,08%	48,88%	33,03%
P*		0,8535		

Tabelle 31: Häufigkeit der Genotypen des Polymorphismus im SLC6A14-Gen (weiblich)

SLC6A14 (m) rs2011162		var/var (C/0)	var/wt (C/G)	wt/wt (G/0)
Gefundene Häufigkeit	n	114	0	112
	%	50,44%	0%	49,56%
Allelfrequenz	var (C)	0,5044		
	wt (G)	0,4956		

Tabelle 32 Häufigkeit der Genotypen des Polymorphismus im SLC6A14-Gen (männlich)

Beim SLC6A14-Gen ist zu beachten, dass es x-chromosomal vererbt wird. Dadurch ergibt sich für die Verteilung der Häufigkeiten der Genotypen eine Besonderheit. Die männlichen Individuen sind für ein Gen auf dem X-Chromosom haploid. Die erwartete Häufigkeit kann daher bei Männern nicht nach dem Hardy-Weinberg-Gesetz berechnet werden.

#### 4.4.2 Leptinrezeptor-Polymorphismus

LEPR rs1137101		wt/wt (A/A)	wt/var (A/G)	var/var (G/G)
Gefundene Häufigkeit	n	117	205	98
	%	27,86%	48,81%	23,33%
Allelfrequenz	wt (A)	0,5226		
	var (G)	0,4774		
Erwartete Häufigkeit	n	115	210	96
	%	27,31%	49,90%	22,79%
P*		0,9050		

Tabelle 33: Häufigkeit der Genotypen des Polymorphismus im LEPR-Gen

#### 4.4.3 Adiponektin-Rezeptor-Polymorphismus

ADIPOR1 rs6666089		var/var (A/A)	var/wt (A/G)	wt/wt (G/G)
Gefundene Häufigkeit	n	39	174	207
	%	9,29%	41,43%	49,29%
Allelfrequenz	var (A)	0,3000		
	wt (G)	0,7000		
Erwartete Häufigkeit	n	38	176	206
	%	9,00%	42,00%	49,00%
P*		0,9619		

Tabelle 34: Häufigkeit der Genotypen des Polymorphismus im ADIPOR1-Gen

#### 4.4.4 Adiponektin-Polymorphismus

APM1 rs266729		wt/wt (C/C)	wt/var (C/G)	var/var (G/G)
Gefundene Häufigkeit	n	226	174	20
	%	53,81%	41,43%	4,76%
Allelfrequenz	wt (C)	0,7452		
	var (G)	0,2548		
Erwartete Häufigkeit	n	233	159	27
	%	55,54%	37,97%	6,49%
P*		0,1754		

Tabelle 35: Häufigkeit der Genotypen des Polymorphismus im APM-Gen

Wie in den obigen Tabellen dargestellt, wick die Häufigkeit der analysierten Genvarianten in keinem Fall statistisch signifikant vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ab. Der Vergleich der Häufigkeiten mit anderen Stichproben europäischer (kaukasischer) Herkunft ist Gegenstand der Diskussion und ergab keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.5 Körpergewicht bei Aufnahme in Relation zu den Genvarianten

In diesem Abschnitt wird die Relation des Körpergewichts bei stationärer Aufnahme der Patienten der Auswertungsgruppe zu anderen klinischen Größen untersucht. Diese Größen sind Geschlecht, psychische Grundkrankheit, Rauchverhalten, Vor-medikation und Einnahme ausgewählte Medikamente. Die BMI-Werte sind in den folgenden Tabellen und im Text gerundet auf eine Nachkommastelle dargestellt. Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS in der Standardgenauigkeit bzw. der maximalen Stellenanzahl durchgeführt. Für die Darstellung in SPSS wurde während der statistischen Berechnungen die Anzahl von drei Nachkommastellen gewählt.

##### 4.5.1 SLC6A14-Polymorphismus

In der folgenden Darstellung wird der BMI bei stationärer Aufnahme in Abhängigkeit zum Polymorphismus des SLC6A14-Gens und einigen anderen ausgewählten Patienten-Charakteristika dargestellt. Da dieses Gen x-chromosomal vorliegt, ergibt sich für Männer und Frauen ein unterschiedlicher Genotyp, der in zwei separaten Tabellen dargestellt wird.

SLC6A14	BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n	
	C/0 (var/0)	G/0 (wt/0)
Gesamtgruppe	24,5 (21,5/26,9) 114	23,7 (21,2/27,1) 112
Männer	24,5 (21,5/26,9) 114	23,7 (21,2/27,1) 112
Frauen		
Nichtraucher	24,7 (23,1/27,5) 27	24,9 (21,1/27,5) 28
Raucher	24,0 (21,4/26,8) 87	23,6 (21,4/27,0) 84
nicht Vormedizierte	23,4 (20,6/26,5) 61	22,8 (20,3/25,7) 50
Vormedizierte	24,9 (23,4/26,9) 53	24,5 (22,1/27,6) 60
ICD-10 F20	24,2 (21,4/26,6) 90	23,7 (21,1/27,3) 84
nicht ICD-10 F20	25,1 (23,6/28,9) 24	24,4 (22,2/27,0) 28

Tabelle 36: BMI bei Aufnahme unter Berücksichtigung des SLC6A14-Polymorphismus bei Männern

In dieser Tabelle konnte keine testtheoretische Signifikanz festgestellt werden.

SLC6A14	BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n		
	C/C ( var/var)	G/C (wt/var)	G/G (wt/wt)
Gesamtgruppe	24,0 (20,5/26,1) 37	24,2 (21,0/29,0) 91	23,6 (20,2/27,8) 66
Männer			
Frauen	24,0 (20,5/26,1) 37	24,2 (21,0/29,0) 91	23,6 (20,2/27,8) 66
Nichtraucher	24,9 (20,9/28,5) 18	24,4 (21,1/30,1) 55	24,0 (20,1/27,3) 28
Raucher	23,6 (20,3/25,5) 19	23,9 (20,3/26,7) 36	22,9 (20,2/27,8) 38
nicht Vormedizierte	21,6 (20,2/25,4) 17	24,3 (20,6/29,0) 49	22,0 (20,0/24,9) 32
Vormedizierte	24,4 (23,3/28,6) 19	24,1 (21,9/28,3) 42	24,3 (20,2/29,2) 34
ICD-10 F20	23,3 (20,3/25,4) 23	24,1 (20,8/29,0) 69	23,0 (19,8/25,6) 40
nicht ICD-10 F20	26,7 (20,9/30,1) 14	24,6 (22,7/28,6) 22	23,6 (21,0/29,2) 26

Tabelle 37: BMI bei Aufnahme unter Berücksichtigung des SLCA14-Polymorphismus bei Frauen

In dieser Tabelle konnte keine testtheoretische Signifikanz festgestellt werden.

#### 4.5.2 Leptinrezeptor-Polymorphismus

In der folgenden Tabelle wird der BMI bei stationärer Aufnahme in Bezug auf den Polymorphismus im LEPR-Gen und einigen anderen ausgewählten Patienten Charakteristika dargestellt.

LEPR	BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n		
	A/A (wt/wt)	A/G ( wt/var)	G/G (var/var)
Gesamtgruppe	24,0 (21,4/27,2) 117	23,8 (20,9/27,4) 205	24,4 (21,2/28,0) 98
Männer	24,1 (21,4/27,1) 66	24,0 (21,7/26,9) 113	24,2 (21,1/27,5) 47
Frauen	24,0 (21,1/28,4) 51	23,4 (20,3/27,9) 92	24,4 (21,2/28,5) 51
Nichtraucher	24,4 (21,4/28,3) 53	24,6 (21,0/29,0) 63	24,8 (21,4/28,9) 40
Raucher	23,6 (21,4/26,4) 64	23,60 (20,6/26,8) 142	24,0 (21,1/27,5) 58

LEPR	BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n		
	A/A (wt/wt)	A/G ( wt/var)	G/G (var/var)
nicht Vormedizierte	22,8 (21,0/26,1) 56	23,4 (20,2/27,4) 105	23,1 (20,4/26,2) 48
Vormedizierte	24,4 (22,2/28,3) 61	24,4 (21,9/27,5) 99	25,2 (23,4/29,1) 48
ICD-10 F20	23,8 (21,5/26,2) 82	23,7 (20,3/27,1) 155	23,6 (20,6/26,4) 69
nicht ICD-10 F20	24,4 (20,8/29,7) 35	24,2 (22,2/27,8) 50	25,7 (23,7/29,1) 29

*Tabelle 38: BMI bei Aufnahme unter Berücksichtigung des LEPR-Polymorphismus*

In dieser Tabelle konnte keine testtheoretische Signifikanz festgestellt werden.

### 4.5.3 Adiponektin-Rezeptor-Polymorphismus

In der folgenden Tabelle wird der BMI bei stationärer Aufnahme in Bezug auf den Polymorphismus im ADIPOR1-Gen und einigen anderen ausgewählten Patientencharakteristika dargestellt.

ADIPOR1	BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n		
	G/G (wt/wt)	G/A (wt/var)	A/A (var/var)
Gesamtgruppe	24,0 (21,1/27,1) 207	24,1 (21,2/27,5) 174	24,4 (20,7/28,4) 39
Männer	24,3 (21,5/27,0) 119	23,9 (21,4/27,2) 90	23,2 (21,9/25,6) 17
Frauen	23,1 (20,9/27,7) 88	24,2 (20,9/28,1) 84	24,6 (20,3/28,7) 22
Nichtraucher	24,6 (21,6/28,5) 76	24,6 (20,9/28,6) 68	27,2 (21,0/32,5) 12
Raucher	23,6 (20,6/27,0) 131	23,8 (21,5/26,8) 106	23,2 (20,4/25,6) 27
nicht Vormedizierte	23,1 (20,6/26,2) 109	22,7 (20,0/26,0) 78	25,4 (20,3/28,4) 22
Vormedizierte	24,7 (22,1/27,6) 97	24,6 (22,5/28,3) 94	23,7 (21,9/24,9) 17
ICD-10 F20	23,6 (20,8/26,3) 149	23,8 (20,9/26,8) 130	24,7 (20,7/28,7) 27
nicht ICD-10 F20	24,7 (22,5/28,6) 58	24,8 (22,2/29,1) 44	23,4 (21,1/27,8) 12

Tabelle 39: BMI bei Aufnahme unter Berücksichtigung des ADIPOR1-Polymorphismus

In dieser Tabelle konnte keine testtheoretische Signifikanz festgestellt werden.

### 4.5.4 Adiponektin-Polymorphismus

In der folgenden Tabelle wird der BMI bei stationärer Aufnahme in Bezug auf den Polymorphismus im Adiponektin-Gen und einigen anderen ausgewählten Patientencharakteristika dargestellt.

APM1	BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n		
	C/C (wt/wt)	C/G ( wt/var)	G/G (var/var)
Gesamtgruppe	24,3 (21,1/27,8) 226	23,7 (21,1/27,1) 174	22,9 (19,8/27,6) 20
Männer	24,3 (21,1/27,1) 118	24,0 (21,9/27,0) 98	24,2 (19,6/33,4) 10

APM1	BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n		
	C/C (wt/wt)	C/G ( wt/var)	G/G (var/var)
Frauen	24,4 (21,1/29,2) 108	22,7 (20,2/27,3) 76	22,9 (20,4/26,1) 10
Nichtraucher	24,8 (21,7/29,2) 89	23,9 (20,9/27,5) 62	31,8 (26,1/33,4) 5
Raucher	23,7 (20,8/27,2) 137	23,7 (21,5/26,6) 112	22,1 (19,4/26,3) 15
nicht Vormedizierte	23,6 (20,3/27,4) 113	22,8 (20,6/25,8) 84	21,3 (19,5/27,3) 12
Vormedizierte	24,7 (22,6/28,1) 110	24,4 (21,4/27,5) 90	25,6 (22,2/31,8) 8
ICD-10 F20	24,0 (21,0/27,3) 160	23,5 (20,7/26,7) 132	22,1 (19,4/26,3) 14
nicht ICD-10 F20	25,3 (22,3/29,1) 66	24,1 (22,6/28,4) 42	26,0 (22,3/31,8) 6

*Tabelle 40: BMI bei Aufnahme unter Berücksichtigung des Adiponektin-Polymorphismus*

Für die obige Tabelle zum Adiponektin-Polymorphismus konnten zwei testtheoretische Signifikanzen festgestellt werden. Die Gruppe der Frauen besaß bei stationärer Aufnahme in Abhängigkeit vom Genotyp einen unterschiedlichen BMI. Dieses konnte mit dem Jonckheere-Terpstra-Test und einem p-Wert von 0,03 festgestellt werden. In der Gruppe der Nichtraucher konnte mit dem Kruskal-Wallis-Test in Bezug auf den Genotyp ein p-Wert von 0,041 beobachtet werden.

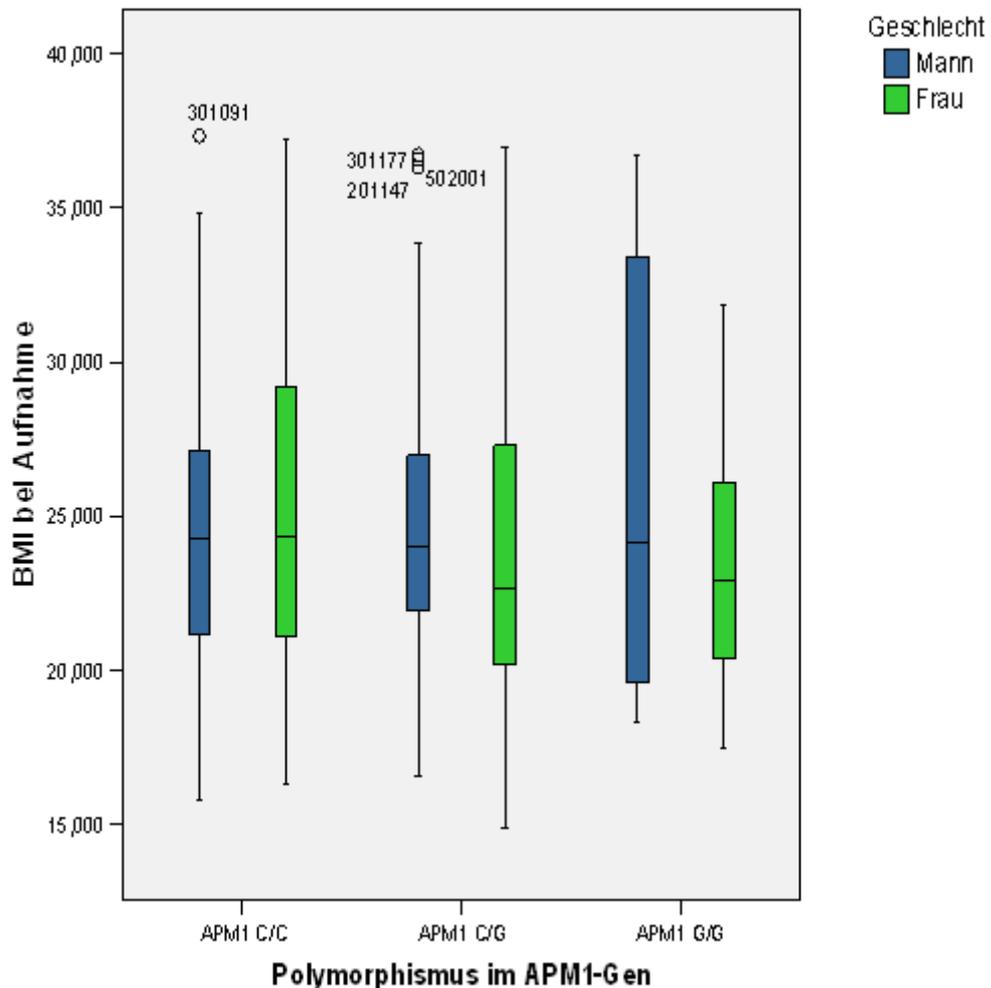


Abbildung 4: BMI bei Aufnahme abhängig vom Geschlecht und rs266729

#### 4.5.5 Zusammenfassende Betrachtung

Zusammengefasst konnten zum Körpergewicht bei Aufnahme, in Abhängigkeit vom Polymorphismus und Genotyp, die zwei oben beschriebenen Signifikanzen beim Polymorphismus im APM1-Gen gefunden werden (bei den Frauen und Nichtrauchern). Andere Signifikanzen wurden bei der Konstellation BMI bei Aufnahme abhängig vom Genotyp nicht festgestellt, wobei der Kruskal-Wallis-Test, der Jonckhere-Terpsta-Test und bei den Männern in Bezug auf den SLC6A14-Polymorphismus der U-Test nach Mann-Whitney zur Anwendung kamen.

#### 4.6 Allgemeine Betrachtungen der BMI-Änderungen über die Studiendauer

Im Folgenden wird der allgemeine Gewichtsverlauf der Auswertungsgruppe dargestellt. Dabei wird noch nicht speziell auf die untersuchten Genotypen eingegangen, was im weiteren Verlauf dieser Arbeit geschieht, sondern der BMI-Verlauf wird unter

Berücksichtigung ausgewählter Bedingungen dargestellt. Der Zeitraum der BMI-Änderung ist immer 4 Wochen.

Das folgende Histogramm stellt die Häufigkeiten der BMI-Änderungen der gesamten Auswertungsgruppe dar.

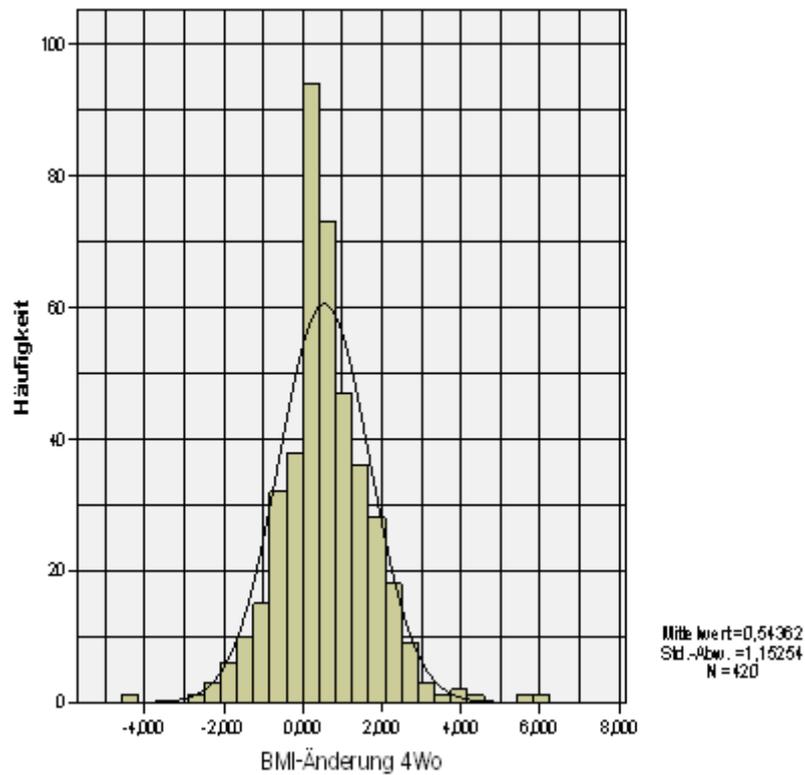


Abbildung 5: Histogramm BMI-Änderung der Auswertungsgruppe

In Ergänzung zum obigen Histogramm, enthalten die folgenden beiden Histogramme die Verteilung der Änderung des BMI der Patienten, die ohne bzw. mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden.

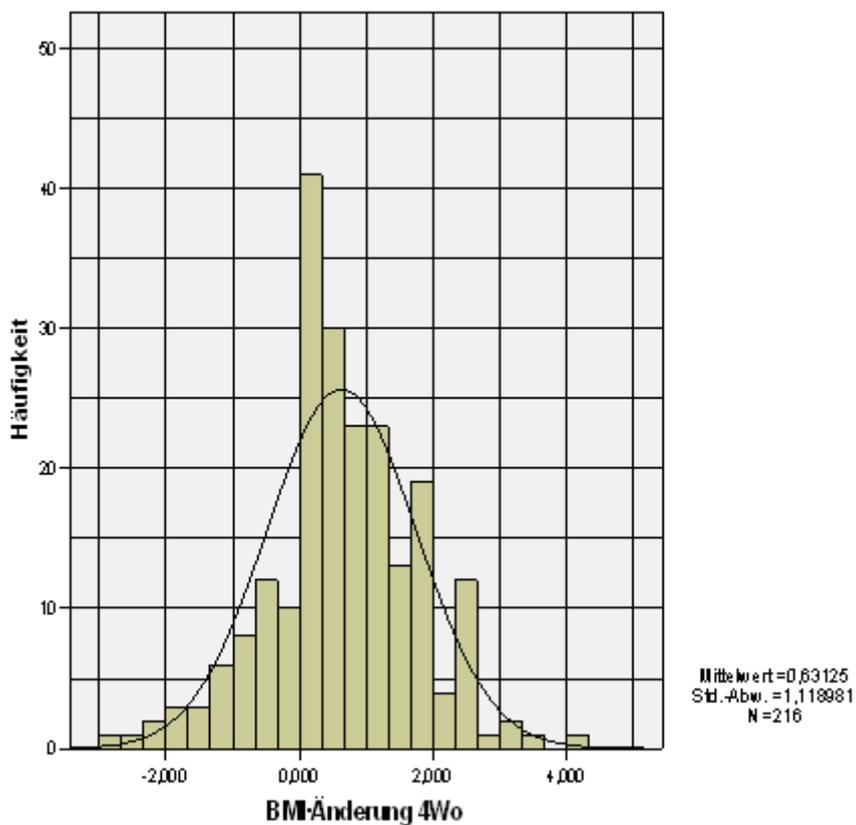


Abbildung 6: Histogramm BMI-Änderung bei Patienten mit Atypika

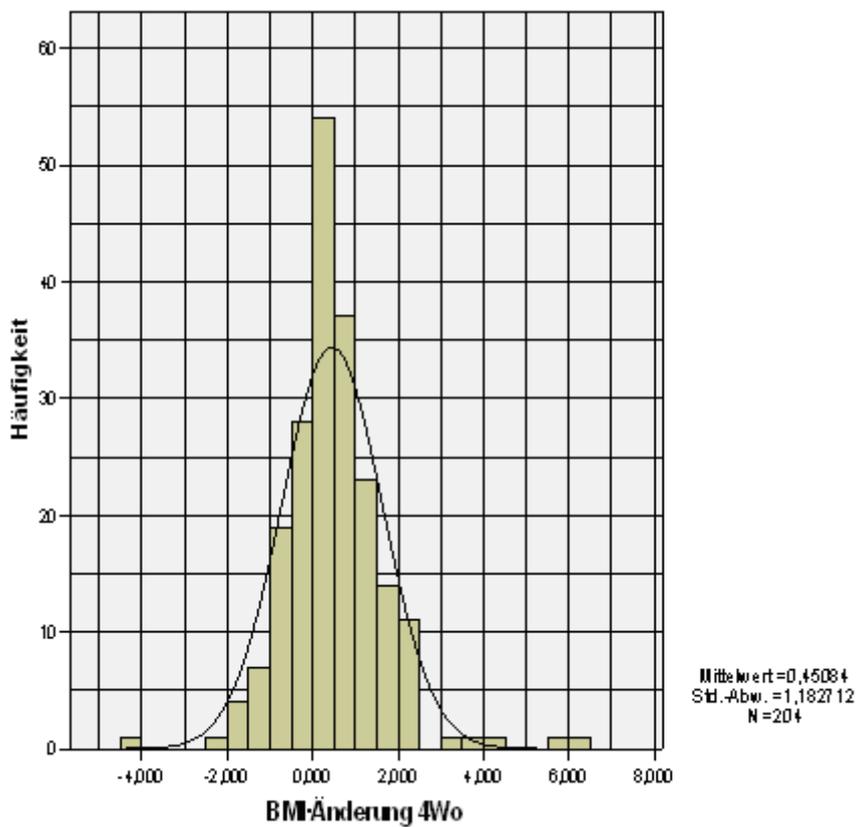


Abbildung 7: Histogramm BMI-Änderung bei Patienten ohne Atypika

## 4.7 BMI-Änderung unter Therapie ohne Berücksichtigung der Genotypen

In den folgenden Tabellen ist die Änderung des BMI über die Studiendauer in Abhängigkeit von ausgewählten allgemeinen Merkmalen und Medikamenten dargestellt, wobei der Genotyp noch nicht berücksichtigt wurde. Die BMI-Differenz-Werte sind in den folgenden Tabellen und im Text gerundet auf eine Nachkommastelle dargestellt. Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS in der Standardgenauigkeit bzw. der maximalen Stellenanzahl durchgeführt. Für die Darstellung in SPSS wurde während der statistischen Berechnungen die Anzahl von drei Nachkommastellen gewählt.

### 4.7.1 BMI-Änderungen allgemein

Die folgende Tabelle enthält die BMI-Änderungen bezogen auf verschiedene Analysegruppen ohne die Ausprägungen der Genotypen innerhalb dieser Gruppen zu berücksichtigen.

Analysegruppe	$\Delta$ -BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n
Gesamtgruppe	0,5 (0,0/1,2) 420
Mann	0,5 (-0,1/1,2) 226
Frau	0,5 (0,0/1,2) 194
aktuell Nichtraucher	0,4 (0,0/1,3) 156
aktuell Raucher	0,5 (-0,1/1,2) 264
Keine Medikamente vor Aufnahme	0,6 (0,0/1,3) 209
Medikamente vor Aufnahme	0,4 (-0,1/1,1) 208
ICD-10 = alle anderen	0,7 (0,0/1,3) 31
ICD-10 = F20	0,5 (0,0/1,2) 306
ICD-10 = F25	0,5 (-0,3/1,1) 83

Tabelle 41 BMI-Änderungen allgemein

Der größte Gewichtszuwachs in dieser Tabelle ist in der Gruppe „ICD-10=alle anderen“ zu verzeichnen. Diese Gruppe beinhaltet alle Patienten, die als psychiatrische Hauptdiagnose nicht den Obergruppen „ICD-10=F20“ und „ICD-10=F25“ zuzuordnen waren. Es ist also von dieser Seite eine recht heterogene Gruppe. Außerdem handelt es sich nur um 31 Patienten, so dass der mediane Body-Mass-Index mit Vorsicht zu interpretieren ist. Bemerkenswert ist hingegen, dass sich die beiden Patientengruppen „Keine Medikamente vor Aufnahme“ und „Medikamente vor Aufnahme“ hinsichtlich der BMI Änderung über die Studiendauer

mindestens augenscheinlich median unterscheiden, wenn auch die Quartile auf eine gewisse Streuung hindeuten und sich beim Mann-Whitney-Test nur ein p-Wert von 0,105 ergab.

Im Ausblick auf die Diskussion kann festgehalten werden: wurde ein Patient vor stationärer Aufnahme noch nicht mit Antipsychotika behandelt, war allein der Median der BMI-Änderung im Verlauf der Studie gravierender als bei vorbehandelten Patienten (siehe nachfolgende Abbildung).

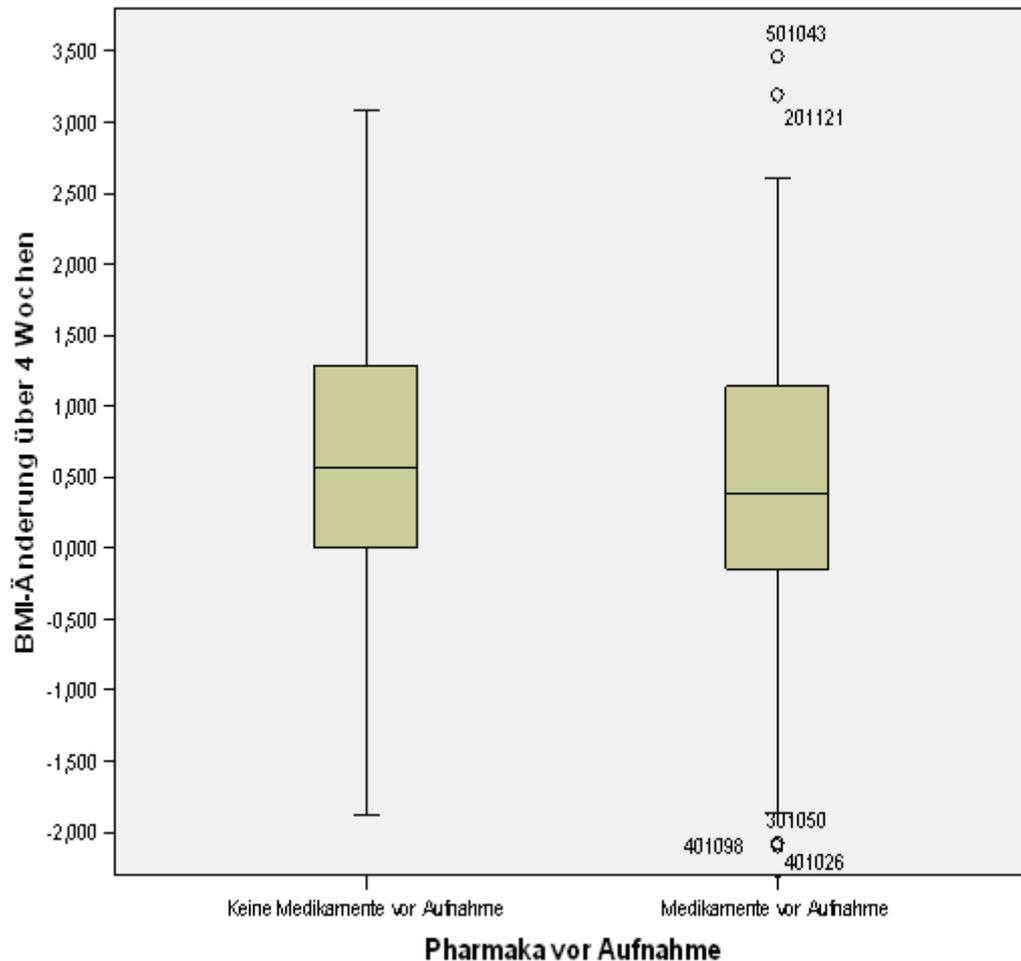


Abbildung 8: BMI-Änderung abhängig von der Vormedikation

#### 4.7.2 BMI-Änderung bei Einnahme von Antipsychotika

Die folgende Tabelle enthält die BMI-Änderungen der Patienten, die mit Antipsychotika behandelt wurden ohne die Ausprägungen der Genotypen zu berücksichtigen.

Analysegruppe	$\Delta$ -BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n
keine Atypika	0,3 (-0,2/1,0) 204
Atypika	0,6 (0,0/1,3) 216
Clozapin nicht eingenommen	0,4 (-0,1/1,2) 301
Clozapin eingenommen	0,6 (0,0/1,3) 119
keine hochpotenten Antipsychotika	0,6 (0,0/1,5) 118
hochpotente Antipsychotika	0,4 (-0,1/1,1) 302
Haloperidolgesamt nicht eingenommen	0,5 (0,0/1,3) 263
Haloperidolgesamt eingenommen	0,5 (-0,1/1,2) 157
keine niedrigpotenten Antipsychotika	0,6 (0,0/1,2) 187
niedrigpotente Antipsychotika	0,4 (-0,1/1,2) 233
Perazin nicht eingenommen	0,4 (0,0/1,2) 320
Perazin eingenommen	0,6 (-0,1/1,3) 100

Tabelle 42 BMI-Änderung bei Einnahme von Antipsychotika

Diese Tabelle stellt die Hauptgruppen der eingenommenen Antipsychotika ohne Berücksichtigung der Genotypen den Medianen der BMI-Änderungen gegenüber. Die Gruppen „keine Atypika“ der Patienten, die nicht mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden und die Gruppe „Atypika“, der mit atypischen Antipsychotika behandelten Patienten, unterscheiden sich in Bezug auf die BMI-Änderung sowohl augenscheinlich als auch statistisch signifikant voneinander. Bei der Anwendung des Mann-Whitney-Tests ergab sich ein signifikanter p-Wert von 0,016. Beim Betrachten der anderen Gruppen und vor allem zwischen den übrigen konträren Gruppen fallen meist nur minimale nicht-signifikante Unterschiede auf.

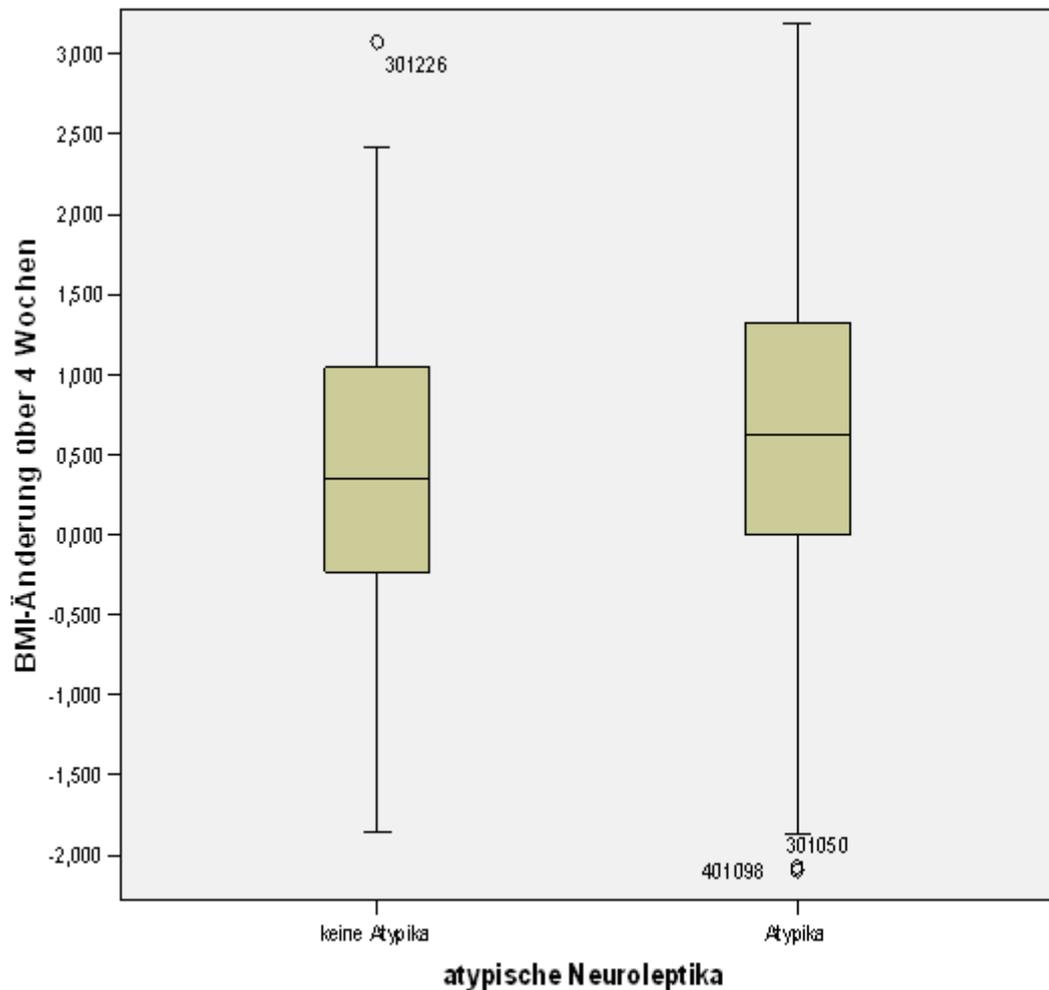


Abbildung 9: BMI-Änderung abhängig von Atypikamedikation

#### 4.8 BMI-Änderung unter Therapie mit Antipsychotika in Relation zu den Genotypen

In diesem Abschnitt wird die Entwicklung des Körpergewichtes der Patienten über einen Zeitraum von vier Wochen in Abhängigkeit vom untersuchten Genotyp verfolgt. Die Differenz zwischen BMI-Entlassung und BMI-Aufnahme wird nach Genotypen und Abhängigkeit der Antipsychotikatherapie dargestellt. Für jedes Gen werden eine Tabelle mit allgemeinen personenbezogenen Variablen und eine Tabelle mit medikamentenbezogenen Daten aufgeführt. Beide Tabellen sind jeweils nach Genotyp aufgeschlüsselt. Die BMI-Differenz-Werte sind in den folgenden Tabellen und im Text auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt. Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS in der Standardgenauigkeit bzw. der maximalen Stellenanzahl durchgeführt. Für die Darstellung in SPSS wurde während der statistischen Berechnungen die Anzahl von drei Nachkommastellen gewählt.

**4.8.1 BMI-Änderung SLC6A14-Gen: Männer, allgemeine Variablen**

Analysegruppe	$\Delta$ -BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n	
	SLC6A14 G/0	SLC6A14 C/0
Gesamtgruppe	0,5 (-0,1/1,3) 112	0,5 (0,0/1,1) 114
Mann	0,5 (-0,1/1,3) 112	0,5 (0,0/1,1) 114
Frau	. (./.) 0	. (./.) 0
aktuell Nichtraucher	0,2 (-0,3/1,3) 28	0,3 (-0,1/1,3) 27
aktuell Raucher	0,6 (-0,1/1,3) 84	0,5 (0,0/1,0) 87
Keine Medikamente vor Aufnahme	0,7 (0,0/1,6) 50	0,4 (0,0/1,1) 61
Medikamente vor Aufnahme	0,3 (-0,4/1,2) 60	0,5 (0,0/1,0) 53
ICD-10 = alle anderen	0,6 (-0,3/1,2) 9	0,9 (0,4/1,4) 4
ICD-10 = F20	0,4 (-0,1/1,3) 84	0,5 (0,0/1,0) 90
ICD-10 = F25	0,6 (-0,1/0,8) 19	0,4 (-0,2/1,2) 20

*Tabelle 43: BMI-Änderung SLC6A14-Gen: Männer, allgemeine Variablen*

In dieser Tabelle wurde keine relevante testtheoretische Signifikanz festgestellt.

## 4.8.2 BMI-Änderung SLC6A14-Gen: Männer, Antipsychotika

Analysegruppe	$\Delta$ -BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n	
	SLC6A14 G/0	SLC6A14 C/0
keine Atypika	0,4 (-0,3/1,0) 52	0,2 (-0,4/0,9) 56
Atypika	0,6 (-0,1/1,4) 60	0,7 (0,3/1,3) 58
Clozapin nicht eingenommen	0,6 (-0,1/1,3) 79	0,3 (-0,1/0,9) 78
Clozapin eingenommen	0,4 (-0,1/1,3) 33	0,7 (0,3/1,5) 36
keine hochpotenten Antipsychotika	0,5 (0,1/1,5) 29	1,1 (0,5/1,9) 25
hochpotente Antipsychotika	0,6 (-0,3/1,2) 83	0,3 (-0,1/0,9) 89
Haloperidolgesamt nicht eingenommen	0,4 (-0,1/1,3) 67	0,7 (0,0/1,3) 67
Haloperidolgesamt eingenommen	0,6 (-0,2/1,3) 45	0,3 (-0,3/0,8) 47
keine niedrigpotenten Antipsychotika	0,6 (-0,1/1,2) 57	0,7 (0,2/1,3) 44
niedrigpotente Antipsychotika	0,5 (-0,3/1,4) 55	0,3 (-0,1/0,9) 70
Perazin nicht eingenommen	0,4 (-0,1/1,2) 84	0,4 (0,0/1,2) 91
Perazin eingenommen	0,7 (-0,3/1,4) 28	0,5 (-0,1/0,9) 23

Tabelle 44: BMI-Änderung SLC6A14-Gen: Männer, Antipsychotika

In dieser Tabelle wurde keine relevante testtheoretische Signifikanz festgestellt.

### 4.8.3 BMI-Änderung SLC6A14-Gen: Frauen, allgemeine Variablen

Analysegruppe	$\Delta$ -BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n		
	SLC6A14 G/G	SLC6A14 G/C	SLC6A14 C/C
Gesamtgruppe	0,7 (0,0/1,3) 66	0,2 (-0,3/1,1) 91	0,6 (0,0/1,1) 37
Mann	. (./.) 0	. (./.) 0	. (./.) 0
Frau	0,7 (0,0/1,3) 66	0,2 (-0,3/1,1) 91	0,6 (0,0/1,1) 37
aktuell Nichtraucher	0,9 (0,2/1,4) 28	0,2 (-0,1/1,2) 55	0,6 (0,0/0,9) 18
aktuell Raucher	0,5 (-0,1/1,1) 38	0,3 (-0,8/0,9) 36	1,0 (0,0/1,6) 19
Keine Medikamente vor Aufnahme	0,6 (0,0/1,4) 32	0,3 (-0,1/1,2) 49	0,7 (0,5/1,1) 17
Medikamente vor Aufnahme	0,7 (0,0/1,3) 34	0,2 (-0,3/1,1) 42	0,6 (0,0/1,3) 19
ICD-10 = alle anderen	0,6 (0,0/1,0) 10	1,1 (-0,3/1,7) 4	0,7 (0,2/1,1) 4
ICD-10 = F20	0,6 (0,0/1,4) 40	0,3 (0,0/1,1) 69	0,6 (0,0/1,0) 23
ICD-10 = F25	0,8 (0,1/1,2) 16	0,0 (-0,8/0,5) 18	0,8 (0,0/1,6) 10

Tabelle 45: BMI-Änderung SLC6A14-Gen: Frauen, allgemeine Variablen

In dieser Tabelle wurde keine relevante testtheoretische Signifikanz festgestellt.

#### 4.8.4 BMI-Änderung SLC6A14-Gen: Frauen, Antipsychotika

Analysegruppe	$\Delta$ -BMI [kg/m <sup>2</sup> ] – Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n		
	SLC6A14 G/G	SLC6A14 G/C	SLC6A14 C/C
keine Atypika	0,6 (0,0/1,1) 35	0,1 (-0,3/0,8) 44	0,6 (0,4/1,6) 17
Atypika	0,7 (0,0/1,4) 31	0,3 (-0,2/1,3) 47	0,6 (0,0/1,0) 20
Clozapin nicht eingenommen	0,6 (0,0/1,3) 51	0,3 (-0,3/1,2) 69	0,6 (0,0/1,4) 24
Clozapin eingenommen	0,8 (0,0/1,5) 15	0,2 (0,0/0,7) 22	0,6 (0,0/1,0) 13
keine hochpotenten Antipsychotika	0,7 (0,1/1,4) 21	0,2 (0,0/1,2) 30	0,7 (0,0/1,6) 13
hochpotente Antipsychotika	0,7 (0,0/1,1) 45	0,2 (-0,3/1,1) 61	0,6 (0,2/1,1) 24
Haloperidolgesamt nicht eingenommen	0,6 (0,0/1,3) 44	0,3 (-0,3/1,1) 62	0,4 (0,0/1,6) 23
Haloperidolgesamt eingenommen	0,7 (0,0/1,3) 22	0,2 (-0,2/0,9) 29	0,6 (0,6/1,1) 14
keine niedrigpotenten Antipsychotika	0,7 (0,0/1,4) 31	0,2 (-0,4/0,7) 41	0,8 (0,5/1,7) 14
niedrigpotente Antipsychotika	0,5 (0,0/1,3) 35	0,4 (-0,2/1,3) 50	0,6 (0,0/1,0) 23
Perazin nicht eingenommen	0,7 (0,0/1,3) 49	0,2 (-0,3/0,9) 67	0,6 (0,0/1,0) 29
Perazin eingenommen	0,7 (0,2/1,3) 17	0,5 (-0,4/1,7) 24	1,0 (-0,3/1,6) 8

Tabelle 46: BMI-Änderung SLC6A14-Gen: Frauen, Antipsychotika

In dieser Tabelle zeigt sich eine testtheoretisch signifikante Gruppe. Die Gewichtsentwicklung bei den Patientinnen die keine Niedrigpotenten Antipsychotika eingenommen haben weist im Kruskal-Wallis-Test einen p-Wert von 0,022 auf. Bei den anderen Gruppen dieser Tabelle ließ sich keine relevante testtheoretische Signifikanz nachweisen.

#### 4.8.5 BMI-Änderung LEPR-Gen: allgemeine Variablen

Analysegruppe	Δ-BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n		
	LEPR A/A	LEPR A/G	LEPR G/G
Gesamtgruppe	0,6 (0,0/1,4) 117	0,4 (-0,1/1,2) 205	0,3 (0,0/1,0) 98
Mann	0,5 (0,0/1,2) 66	0,5 (-0,3/1,3) 113	0,4 (0,0/0,9) 47
Frau	0,8 (0,2/1,7) 51	0,3 (0,0/1,1) 92	0,3 (-0,4/1,1) 51
aktuell Nichtraucher	0,6 (0,0/1,5) 53	0,4 (-0,1/1,3) 63	0,3 (0,1/1,1) 40
aktuell Raucher	0,7 (0,1/1,3) 64	0,4 (-0,2/1,2) 142	0,4 (-0,1/0,9) 58
Keine Medikamente vor Aufnahme	0,5 (0,0/1,5) 56	0,6 (0,0/1,3) 105	0,5 (0,1/1,1) 48
Medikamente vor Aufnahme	0,8 (0,0/1,3) 61	0,2 (-0,3/1,0) 99	0,2 (-0,3/0,8) 48
ICD-10 = alle anderen	0,3 (-0,3/1,3) 7	0,7 (0,0/1,4) 14	0,9 (0,0/1,4) 10
ICD-10 = F20	0,7 (0,0/1,7) 82	0,4 (-0,1/1,2) 155	0,4 (0,0/0,8) 69
ICD-10 = F25	0,6 (0,2/1,2) 28	0,3 (-0,3/1,2) 36	0,1 (-0,7/1,1) 19

Tabelle 47: BMI-Änderung LEPR-Gen: allgemeine Variablen

In dieser Tabelle sind drei signifikante Ergebnisse zu finden. Die Gesamtgruppe der untersuchten Patienten unterscheidet sich in ihrer Gewichtsentwicklung signifikant in Abhängigkeit von den drei Genotypen, des im LEPR Gen untersuchten Polymorphismus. Im Jonckheere-Terpstra-Test ergibt sich ein p-Wert von  $p=0,039$ . Auch bei der Gruppe der Frauen unterscheidet sich die Gewichtsentwicklung in Abhängigkeit der Genotypen, wobei sich im Kruskal-Wallis-Test ein  $p$ -Wert= $0,010$  und im Jonckhere-Terpstra-Test ein  $p$ -Wert von  $0,008$  aufweist. Diese bei Frauen beobachtete Signifikanz ist bemerkenswert und könnte sich als über das Testtheoretische hinausgehend als bedeutungsvoll darstellen. Bei den Patienten, die vor Aufnahme psychopharmakologisch behandelt wurden, zeigt sich eine Signifikanz beim Kruskal-Wallis-Test in einem  $p$ -Wert von  $0,004$  und dem Jonckhere-Terpstra-Test durch einen  $p$ -Wert von  $0,003$ .

Angeregt durch einen aktuellen Artikel (Gregoor et al. 2011) wurde speziell der Polymorphismus im LEPR-Gen (rs1137101, Q223R) mit einer weiteren statistischen

Herangehensweise analysiert. Die Auswertungsgruppe, und darin jeweils die Gruppe der Frauen und Männer, wurde in zwei Gruppen aufgeteilt, zum einen in die der Allelträger R (Arg) und die, die dieses Allel nicht tragen. Wenn nun bei den Frauen die Gruppe der R-Träger mit der Gruppe der Nicht-R-Träger bezüglich der BMI-Änderung mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen werden, ergibt sich ein p-Wert von 0,002. Bei der entsprechenden Testung für die Männer ergibt sich ein p-Wert von 0,687. Wird die Gesamtgruppe entsprechend getestet, ergibt sich ein p-Wert von 0,019. Die BMI-Differenz über die 4 Wochen Studiendauer ist hier die abhängige Variable.

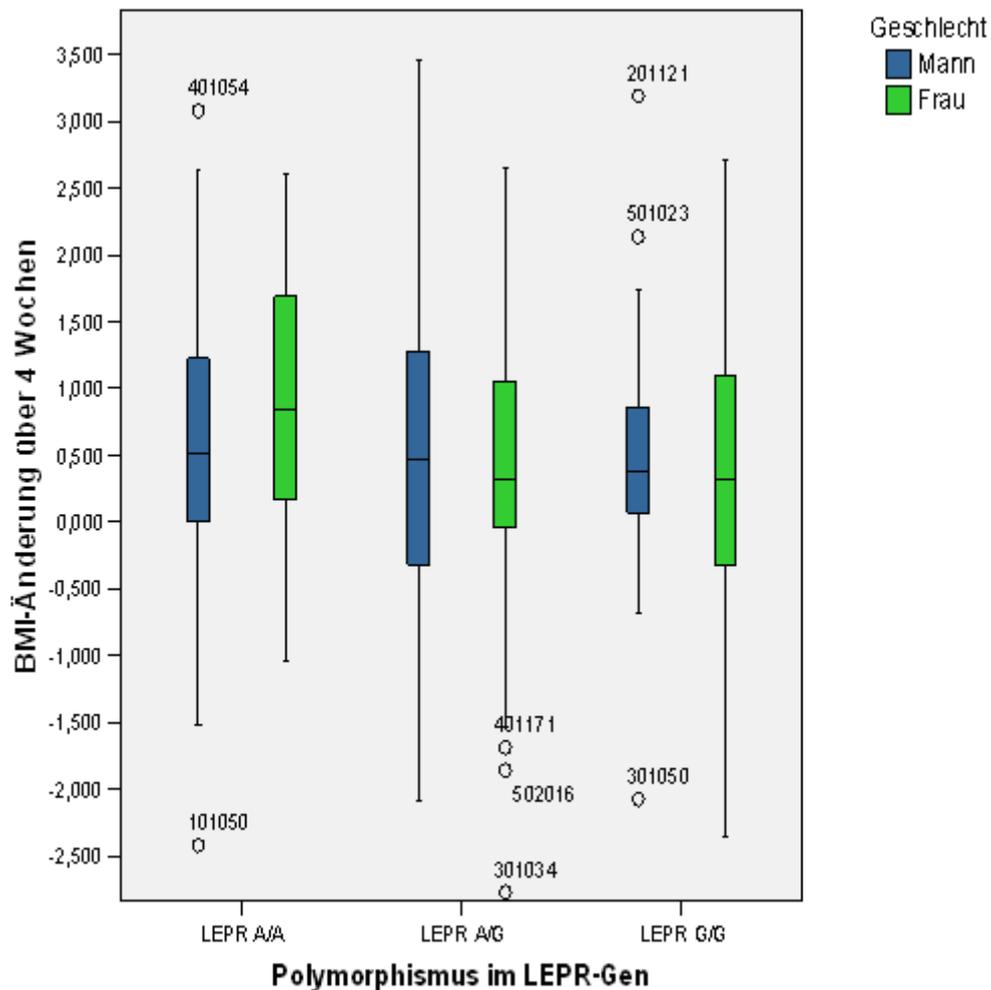


Abbildung 10: BMI-Änderung abhängig vom Geschlecht und rs1137101

## 4.8.6 BMI-Änderung LEPR-Gen: Antipsychotika

Analysegruppe	$\Delta$ -BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n		
	LEPR A/A	LEPR A/G	LEPR G/G
keine Atypika	0,5 (0,2/1,3) 56	0,2 (-0,4/1,1) 96	0,1 (-0,2/0,8) 52
Atypika	0,8 (0,0/1,5) 61	0,5 (0,0/1,3) 109	0,6 (0,1/1,4) 46
Clozapin nicht eingenommen	0,6 (0,2/1,6) 78	0,4 (-0,2/1,2) 150	0,3 (-0,1/0,8) 73
Clozapin eingenommen	0,6 (-0,4/1,3) 39	0,6 (0,0/1,3) 55	0,7 (0,2/1,6) 25
keine hochpotenten Antipsychotika	1,1 (0,1/1,8) 33	0,4 (0,0/1,3) 60	0,6 (0,1/1,6) 25
hochpotente Antipsychotika	0,6 (0,0/1,2) 84	0,4 (-0,3/1,1) 145	0,3 (-0,1/0,9) 73
Haloperidolgesamt nicht eingenommen	0,6 (0,0/1,5) 75	0,4 (-0,1/1,2) 128	0,4 (0,0/1,1) 60
Haloperidolgesamt eingenommen	0,7 (0,0/1,3) 42	0,4 (-0,2/1,2) 77	0,3 (-0,3/0,9) 38
keine niedrigpotenten Antipsychotika	0,7 (0,2/1,5) 50	0,6 (0,0/1,2) 93	0,3 (0,0/1,0) 44
niedrigpotente Antipsychotika	0,5 (0,0/1,3) 67	0,3 (-0,2/1,2) 112	0,4 (0,0/1,0) 54
Perazin nicht eingenommen	0,6 (0,0/1,4) 87	0,4 (-0,2/1,2) 159	0,3 (0,0/0,9) 74
Perazin eingenommen	0,9 (0,2/1,6) 30	0,4 (-0,1/1,3) 46	0,7 (-0,2/1,5) 24

Tabelle 48: BMI-Änderung LEPR-Gen: Antipsychotika

Auch in dieser Tabelle sind drei Ergebnisse testtheoretisch signifikant. So zeigt sich bei der Gruppe der nicht mit Atypika behandelten Patienten im Kruskal-Wallis-Test ein p-Wert von 0,049 und im Jonckhere-Terpstra-Test von 0,024. Betrachtet man Clozapin, das häufigste Atypikum alleine, so zeigt sich ebenfalls bei der Gruppe der Patienten, die es nicht einnahmen, bei der Gewichtsentwicklung bezüglich der drei Genotypen ein Unterschied, der sich in einem p-Wert von 0,005 beim Kruskal-Wallis-Test und einem p-Wert von 0,002 im Jonckhere-Terpstra-Test widerspiegelt. In der Gruppe der nicht Perazin einnehmenden Patienten stellte sich im Jonckhere-Terpstra-Test ein p-Wert von 0,044 dar. Es sei noch mal darauf hingewiesen, dass die Signifikanzen dieser Tabelle erstmal nur testtheoretischer Natur sind. Eine mögliche kausale Bedeutung wird im Diskussionsteil beleuchtet.

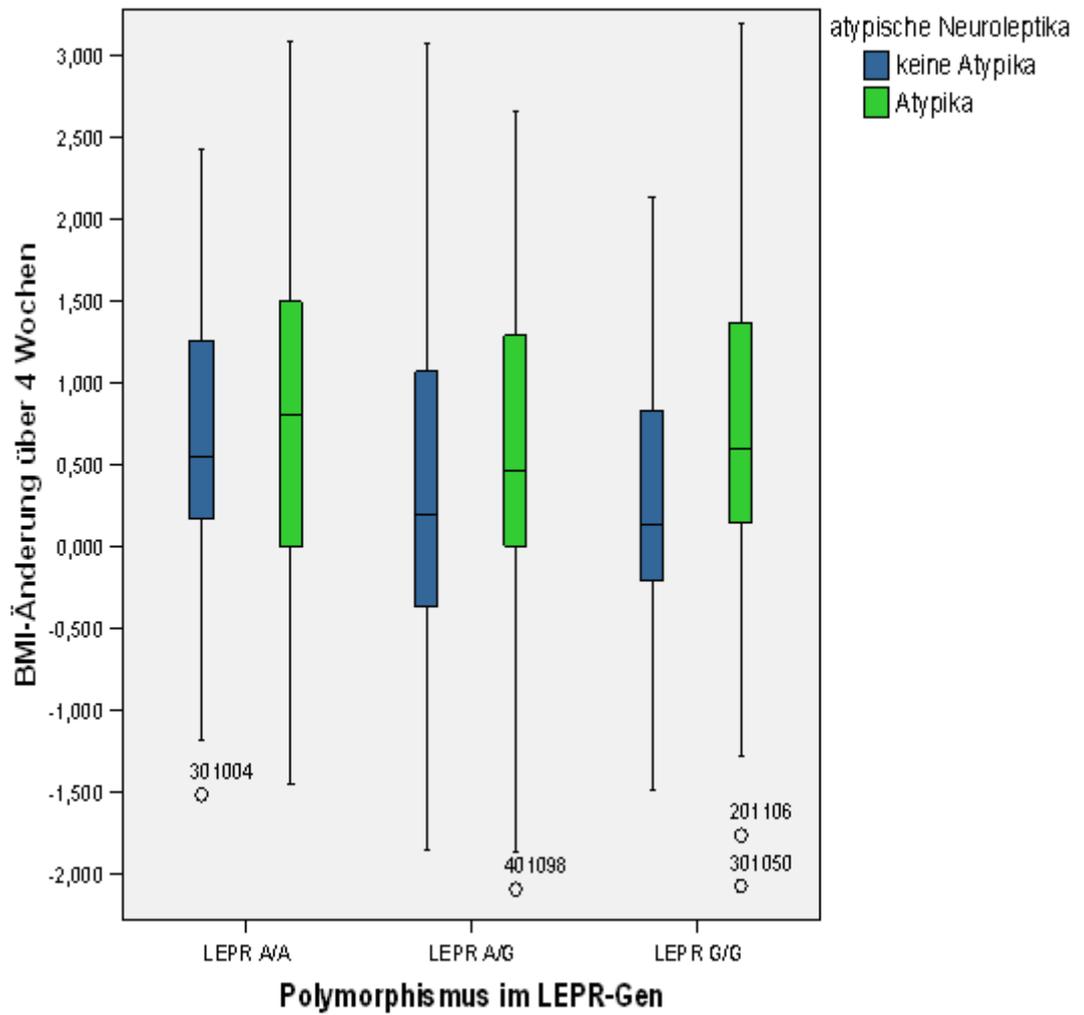


Abbildung 11: BMI-Änderung abhängig von Atypika und rs1137101

**4.8.7 BMI-Änderung ADIPOR1-Gen: allgemeine Variablen**

Analysegruppe	Δ-BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n		
	ADIPOR1 G/G	ADIPOR1 A/G	ADIPOR1 A/A
Gesamtgruppe	0,4 (-0,1/1,2) 207	0,6 (0,0/1,3) 174	0,5 (-0,1/1,0) 39
Mann	0,5 (-0,1/1,2) 119	0,5 (0,0/1,3) 90	0,4 (-0,5/0,9) 17
Frau	0,3 (-0,1/1,3) 88	0,6 (0,0/1,3) 84	0,6 (0,0/1,0) 22
aktuell Nichtraucher	0,3 (0,0/1,3) 76	0,4 (0,0/1,1) 68	0,7 (-0,2/1,4) 12
aktuell Raucher	0,4 (-0,3/1,1) 131	0,6 (0,0/1,3) 106	0,5 (-0,1/0,9) 27
Keine Medikamente vor Aufnahme	0,4 (0,0/1,3) 109	0,6 (0,0/1,5) 78	0,6 (-0,2/1,0) 22
Medikamente vor Aufnahme	0,3 (-0,3/1,0) 97	0,5 (0,0/1,2) 94	0,5 (0,0/0,7) 17
ICD-10 = alle anderen	0,8 (0,2/1,4) 16	0,6 (0,0/1,3) 11	0,2 (-1,0/0,7) 4
ICD-10 = F20	0,3 (-0,1/1,1) 149	0,6 (0,0/1,4) 130	0,6 (0,2/1,2) 27
ICD-10 = F25	0,5 (-0,1/1,3) 42	0,6 (0,0/1,1) 33	-0,5 (-0,9/0,6) 8

*Tabelle 49: BMI-Änderung ADIPOR-Gen: allgemeine Variablen*

In dieser Tabelle wurde keine relevante testtheoretische Signifikanz festgestellt.

## 4.8.8 BMI-Änderung ADIPOR1-Gen: Antipsychotika

Analysegruppe	$\Delta$ -BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n		
	ADIPOR1 G/G	ADIPOR1 A/G	ADIPOR1 A/A
keine Atypika	0,3 (-0,3/1,1) 99	0,4 (-0,2/1,1) 90	0,2 (-0,2/0,7) 15
Atypika	0,4 (0,0/1,3) 108	0,7 (0,2/1,5) 84	0,6 (0,1/1,2) 24
Clozapin nicht eingenommen	0,4 (-0,1/1,3) 153	0,4 (0,0/1,2) 124	0,4 (-0,4/0,7) 24
Clozapin eingenommen	0,3 (-0,1/0,9) 54	0,7 (0,2/1,7) 50	0,7 (0,2/1,5) 15
keine hochpotenten Antipsychotika	0,7 (0,1/1,5) 60	0,6 (0,0/1,7) 47	0,4 (-1,0/1,2) 11
hochpotente Antipsychotika	0,3 (-0,3/1,0) 147	0,6 (0,0/1,2) 127	0,5 (0,0/0,9) 28
Haloperidolgesamt nicht eingenommen	0,4 (-0,1/1,2) 134	0,6 (0,0/1,5) 106	0,5 (-0,7/0,9) 23
Haloperidolgesamt eingenommen	0,3 (-0,1/1,2) 73	0,6 (-0,1/1,1) 68	0,6 (0,1/1,2) 16
keine niedrigpotenten Antipsychotika	0,4 (0,0/1,1) 84	0,6 (0,0/1,2) 90	0,6 (0,2/1,3) 13
niedrigpotente Antipsychotika	0,4 (-0,3/1,2) 123	0,4 (0,0/1,3) 84	0,5 (-0,2/1,0) 26
Perazin nicht eingenommen	0,3 (-0,1/1,1) 150	0,6 (0,0/1,2) 145	0,6 (0,0/1,2) 25
Perazin eingenommen	0,6 (-0,1/1,4) 57	0,8 (0,0/1,6) 29	0,4 (-0,7/0,9) 14

Tabelle 50: BMI-Änderung ADIPOR1-Gen: Antipsychotika

In dieser Tabelle wurde keine relevante testtheoretische Signifikanz festgestellt.

## 4.8.9 BMI-Änderung APM1-Gen: allgemeine Variablen

Analysegruppe	$\Delta$ -BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n		
	APM1 C/C	APM1 C/G	APM1 G/G
Gesamtgruppe	0,4 (-0,3/1,2) 226	0,6 (0,0/1,3) 174	0,8 (0,2/1,1) 20
Mann	0,5 (-0,3/1,3) 118	0,5 (0,0/1,2) 98	0,6 (0,1/0,9) 10
Frau	0,3 (-0,3/1,0) 108	0,6 (0,0/1,3) 76	1,0 (0,2/1,4) 10
aktuell Nichtraucher	0,3 (-0,3/1,3) 89	0,6 (0,1/1,3) 62	0,1 (0,1/0,8) 5
aktuell Raucher	0,5 (-0,3/1,0) 137	0,5 (0,0/1,3) 112	0,8 (0,2/1,1) 15
Keine Medikamente vor Aufnahme	0,4 (0,0/1,5) 113	0,6 (0,0/1,3) 84	0,9 (0,3/1,3) 12
Medikamente vor Aufnahme	0,4 (-0,4/1,0) 110	0,5 (0,0/1,3) 90	0,3 (0,2/0,8) 8
ICD-10 = alle anderen	0,7 (0,0/1,3) 19	0,6 (-0,9/1,3) 8	0,6 (0,3/1,1) 4
ICD-10 = F20	0,4 (-0,2/1,2) 160	0,5 (0,0/1,2) 132	0,8 (0,2/1,1) 14
ICD-10 = F25	0,2 (-0,7/0,8) 47	0,7 (0,0/1,3) 34	-0,5 (-2,1/1,1) 2

Tabelle 51: BMI-Änderung APM1-Gen: allgemeine Variablen

Bezüglich der Gewichtsentwicklung ergibt sich beim APM1 Gen in der Gruppe der Frauen im Jonckhere-Terpstra-Test ein signifikanter p-Wert von  $p=0,024$ . Diese bei Frauen beobachtete Signifikanz ist bemerkenswert und könnte sich als über das Testtheoretische hinausgehend als bedeutungsvoll darstellen. Bei den Patienten mit der ICD-10-Diagnose F25, also der schizoaffektiven Störung (Dilling et al. 2010), zeigte sich im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter p-Wert von 0,026 und im Jonckhere-Terpstra-Test ein p-Wert von 0,017.

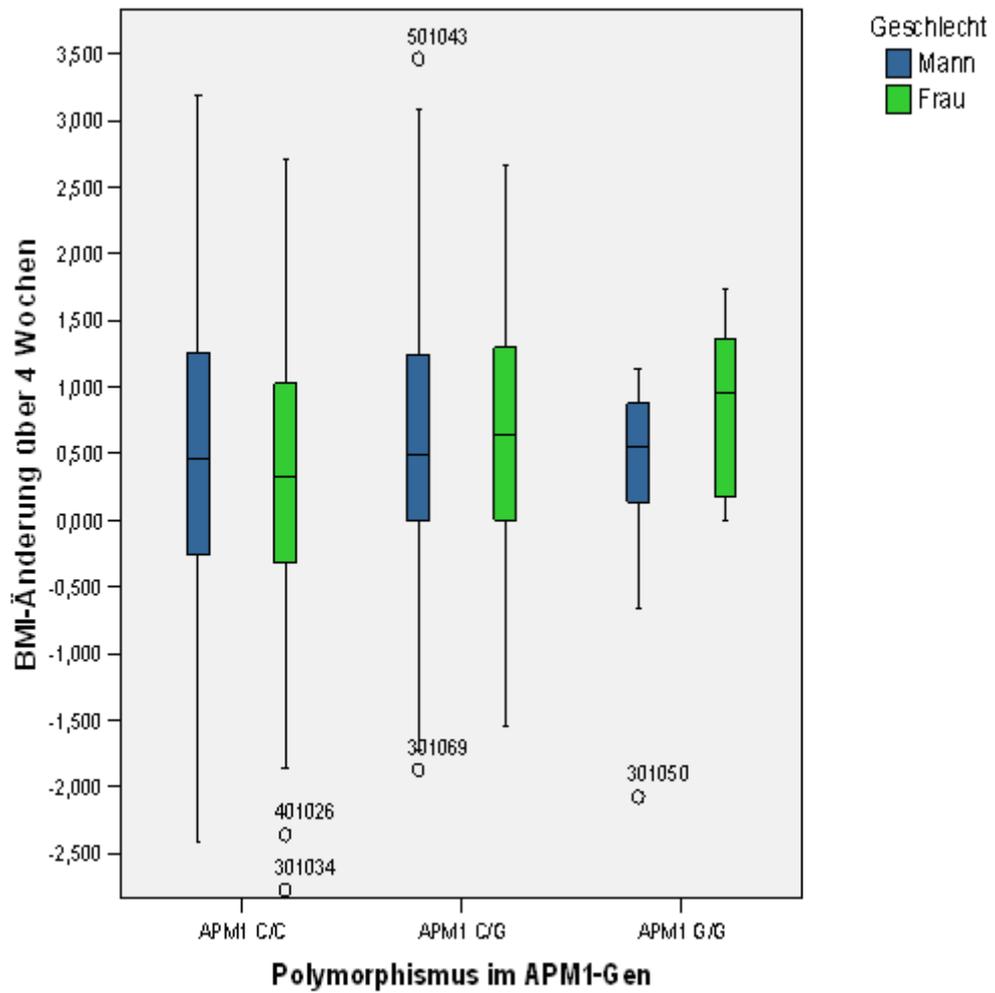


Abbildung 12: BMI-Änderung abhängig vom Geschlecht und rs266729

## 4.8.10 BMI-Änderung APM1-Gen: Antipsychotika

Analysegruppe	$\Delta$ -BMI [kg/m <sup>2</sup> ] - Median (Qart1/Qart3) - Anzahl n		
	APM1 C/C	APM1 C/G	APM1 G/G
keine Atypika	0,4 (-0,3/0,9) 114	0,3 (-0,2/1,1) 83	0,8 (0,1/1,6) 7
Atypika	0,5 (-0,3/1,3) 112	0,7 (0,1/1,4) 91	0,8 (0,2/1,1) 13
Clozapin nicht eingenommen	0,3 (-0,2/1,0) 168	0,5 (0,0/1,3) 121	1,0 (0,6/1,3) 12
Clozapin eingenommen	0,6 (-0,4/1,6) 58	0,7 (0,0/1,3) 53	0,2 (0,1/0,5) 8
keine hochpotenten Antipsychotika	0,4 (-0,1/1,5) 60	0,8 (0,1/1,7) 53	1,1 (0,1/1,2) 5
hochpotente Antipsychotika	0,4 (-0,3/1,0) 166	0,4 (-0,1/1,1) 121	0,8 (0,2/0,9) 15
Haloperidolgesamt nicht eingenommen	0,4 (-0,3/1,2) 142	0,6 (0,0/1,3) 110	0,9 (0,1/1,2) 11
Haloperidolgesamt eingenommen	0,4 (-0,3/1,1) 84	0,5 (-0,1/1,2) 64	0,3 (0,2/0,8) 9
keine niedrigpotenten Antipsychotika	0,6 (-0,3/1,3) 103	0,6 (0,1/1,3) 74	0,3 (0,1/0,9) 10
niedrigpotente Antipsychotika	0,3 (-0,3/1,0) 123	0,5 (-0,1/1,3) 100	0,9 (0,3/1,2) 10
Perazin nicht eingenommen	0,4 (-0,3/1,2) 179	0,4 (0,0/1,2) 126	0,5 (0,1/0,9) 15
Perazin eingenommen	0,5 (-0,1/1,4) 47	0,8 (-0,1/1,3) 48	1,1 (0,9/1,4) 5

Tabelle 52: BMI-Änderung APM1-Gen: Antipsychotika

In dieser Tabelle wurde keine relevante testtheoretische Signifikanz festgestellt.

## 4.9 Signifikante Ergebnisse aus der induktiven Statistik

Die Ergebnisse, die bisher in dieser Arbeit im Rahmen der beschreibenden Statistik aufgeführt wurden, sind mit statistischen Tests auf Signifikanz geprüft worden. Wie erwähnt, ist die entscheidende zu untersuchende abhängige Variable der BMI bzw. die BMI-Änderung. Mit dem Kolmogorov-Smirnov- und dem Shapiro-Wilk-Test wurde entschieden, dass diese Variable nicht normal verteilt ist. Die einzelnen BMI-Gruppen wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test, dem U-Test nach Mann-Whitney und dem Jonckhere-Terpstra-Test überprüft. Aus testtheoretischer Sicht gab es folgende signifikante Ergebnisse, die einen p-Wert von einem Signifikanzniveau von unter 0,05 aufwiesen.

- Die BMI-Änderung unterschied sich signifikant in Abhängigkeit davon, ob überhaupt atypische Antipsychotika eingenommen wurden oder nicht. Mit dem Mann-Whitney-Test ergab sich ein p-Wert von  $p=0,016$ .
- Die BMI-Änderung der weiblichen Patienten, die keine niedrigpotenten Antipsychotika eingenommen hatten, unterschieden sich signifikant in Abhängigkeit von den Genotypen des SLC6A14-Gen-Polymorphismus. Mit dem Kruskal-Wallis-Test ergab sich ein p-Wert von  $p=0,022$ .
- Die BMI-Änderung der Gesamtgruppe der Patienten wies abhängig vom LEPR-Gen-Polymorphismus eine Signifikanz im Jonckhere-Terpstra-Test von  $p=0,039$  auf.
- Die BMI-Änderung der Frauen unterschied sich signifikant unter Abhängigkeit des LEPR-Gen-Polymorphismus. Mit dem Kruskal-Wallis-Test ergab sich ein p-Wert von  $p=0,010$  und dem Jonckhere-Terpstra-Test von  $p=0,008$ .
- Die BMI-Änderung der vormedizierten Patienten unterschied sich signifikant unter Abhängigkeit des LEPR-Gen-Polymorphismus. Mit dem Kruskal-Wallis-Test ergab sich ein p-Wert von  $p=0,004$  und dem Jonckhere-Terpstra-Test von  $p=0,003$ .
- Die BMI-Änderung der keine Atypika einnehmenden Patienten unterschied sich abhängig vom LEPR-Gen-Polymorphismus signifikant mit einem Kruskal-Wallis-Test von  $p=0,049$  und einem Jonckhere-Terpstra-Test von  $p=0,024$ .
- Die BMI-Änderung der keine Clozapin einnehmenden Patienten unterschied sich, abhängig vom LEPR-Gen-Polymorphismus, signifikant mit einem Kruskal-Wallis-Test von  $p=0,005$  und einem Jonckhere-Terpstra-Test von  $p=0,002$ .

- Die BMI-Änderung der keine Perazin einnehmenden Patienten unterschied sich abhängig vom LEPR-Gen-Polymorphismus signifikant mit einem Jonckhere-Terpstra-Test von  $p=0,044$
- Die BMI-Änderung der Frauen unterschied sich signifikant in Abhängigkeit des APM1-Gen-Polymorphismus. Mit einem Jonckhere-Terpstra-Test von  $p=0,024$ .
- Die BMI-Änderung der Patienten mit der ICD-10-Oberdiagnose F25 (Dilling et al. 2010) unterschied sich signifikant in Abhängigkeit des APM1-Gen-Polymorphismus. Mit dem Kruskal-Wallis-Test ergab sich ein p-Wert von  $p=0,026$  und mit dem Jonckhere-Terpstra-Test von  $p=0,017$ .

In der obigen Aufzählung wurden die testtheoretisch signifikanten Ergebnisse unabhängig von ihrer praktischen Bedeutung aufgeführt. Weitere Betrachtungen der Bedeutung dieser Signifikanzen finden sich in der Diskussion.

## 5 Diskussion

Die Körpergewichtsentwicklung von 420 Patienten, die über vier Wochen stationär mit Antipsychotika behandelt wurden, wurde hier in Bezug auf die Medikation und ausgewählte Genvarianten hin analysiert. Um die psychiatrische Grunderkrankung der Patienten optimal zu behandeln, wurden verschiedene Psychopharmaka in unterschiedlichen Dosierungen und Kombinationen angewendet. Auch eventuell weitere Medikamente für somatische Erkrankungen waren bekannt, wurden aber nicht im Einzelnen bei der Auswertung berücksichtigt.

Bei der Suche nach in Frage kommenden Kandidaten-Genen und Polymorphismen, die in einem möglichen Zusammenhang mit durch Antipsychotika induziertem Übergewicht stehen könnten, fiel das Augenmerk zunächst auf Gene, die schon allgemein im Verdacht stehen, eine Zunahme des Körpergewichts zu begünstigen. In einer Übersichtsarbeit waren verschiedene Loci als Ergebnisse genomweiter Scans angegeben (O'Rahilly und Farooqi 2006).

Die BMI-Werte und BMI-Änderungs-Werte sind in der folgenden Diskussion auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt. Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS in der Standardgenauigkeit bzw. der maximalen Stellenanzahl durchgeführt. Für die Darstellung in SPSS wurde während der statistischen Berechnungen die Anzahl von drei Nachkommastellen gewählt.

### 5.1 Einfluss der Genvarianten auf das Körpergewicht bei Aufnahme

Diese Beobachtungen stellen den Ausgangspunkt für alle weitergehenden Überlegungen dar. Der BMI bei Aufnahme erlaubt in gewissem Umfang Rückschlüsse auf die bisherige Lebensweise und auf die genetischen Vorgaben. Es können noch keine Rückschlüsse auf die Einflüsse der weiteren Behandlung gemacht werden

#### 5.1.1 Einfluss des SLC6A14-Polymorphismus

Da das SLC6A14-Gen x-chromosomal vererbt wird, wurden in dieser Arbeit bezüglich dieses Gens Frauen und Männer grundsätzlich getrennt voneinander entsprechend den Genotypen „dizygot“ und „monozygot“ behandelt.

##### **SLC6A14-Polymorphismus rs2011162 bei Männern**

Bei der Betrachtung des Körpergewichts bei stationärer Aufnahme in Relation zu den Genvarianten zeigte sich bei den Männern (Gesamtgruppe der Männer) mit C-Allel ein mit  $24,5 \text{ kg/m}^2$  etwas höherer BMI als bei den Männern mit G-Allel von

23,7 kg/m<sup>2</sup>. Einzig bei der Untergruppe der nichtrauchenden Männer war der BMI der C-Allelträger mit einem Wert von 24,7 kg/m<sup>2</sup> geringfügig kleiner als der BMI bei den G-Allelträgern mit einem Wert von 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Bei den übrigen unabhängigen Kovariablen wie Raucher, Status der Vormedikation oder der psychiatrischen Diagnose verhielt sich der BMI bezüglich der Genotypen wie bei der Gesamtgruppe der Männer. Die Anwendung des U-Tests nach Mann-Whitney ergab keine Signifikanz.

Eine test-theoretische Signifikanz ließ sich nicht nachweisen.

### **SLC6A14-Gen-Polymorphismus rs2011162 bei Frauen**

Da bei Frauen das x-chromosomale Gen SLC6A14 dizygot vorkommt, kann grundsätzlich bei den drei möglichen Genotypen, soweit vorhanden, leichter ein Trend der Gewichtsentwicklung in Abhängigkeit vom Genotyp erkannt werden.

Der BMI der Frauen bei Aufnahme beträgt für den C/C-Genotyp 24,0 kg/m<sup>2</sup>, der heterozygote Genotyp G/C ist mit 24,2 kg/m<sup>2</sup> und schließlich der C/C-Genotyp ist mit 23,6 kg/m<sup>2</sup> verbunden. In der Gesamtgruppe der Frauen in dieser Studie scheint der BMI bei Aufnahme durch keines der beiden Allele sichtbar beeinflusst zu sein.

Bei weiterer Aufteilung der Gruppe der Frauen nach Raucherstatus, Vormedikationsstatus und der psychiatrischen Grunderkrankung war in den einzelnen Gruppen nur in der Gruppe der Nichtraucher ein leichter Trend zu erkennen, wobei der G/G-Genotyp mit einem BMI von 24,0 kg/m<sup>2</sup>, der G/C-Genotyp mit einem BMI von 24,4 kg/m<sup>2</sup> und der C/C-Genotyp mit einem BMI von 24,9 kg/m<sup>2</sup> verbunden war. Damit ist dieser leichte Trend entgegengesetzt zur Entwicklung der Männer in dieser Studie. Bei der Untergruppe der nicht „ICD-10=F20“-Diagnostizierten (Dilling et al. 2010) lag eine geringe Tendenz des höheren BMI zum C-Allel vor.

Bei den übrigen Untergruppen der Frauen verhält es sich bezüglich des Polymorphismus rs2011162 ähnlich unbestimmt wie in der Gesamtgruppe der Frauen.

Eine test-theoretische Signifikanz ließ sich nicht nachweisen.

### **5.1.2 Einfluss des Leptinrezeptor-Polymorphismus**

In der Gesamtgruppe der Patienten zeigt sich genauso wie bei Männern und Frauen kein Trend des Körpergewichtes bei Aufnahme in Abhängigkeit vom Genotyp des rs1137101-Polymorphismus. In den übrigen Untergruppen zeigt sich zumindest kein erwähnenswerter Trend. Die BMI-Werte liegen zu dicht beisammen, um eine sinnvolle Aussage machen zu können.

### 5.1.3 Einfluss des Adiponektin-Rezeptor-Polymorphismus

Bei der Gesamtgruppe der Patienten zeigt sich ein minimaler Trend zum höheren BMI zugunsten des A-Allels. In den übrigen Untergruppen zeigt sich allerdings entweder kein Trend oder ein geringfügig entgegengesetzter Trend. Alles bei minimalen BMI-Unterschieden, so dass auch hier keine Schlussfolgerungen bezüglich der Genotypen gezogen werden können.

In diesem Zusammenhang sei auf eine Studie von Stefan und seinen Mitarbeitern hingewiesen, die für das -8503A-Allel eine Assoziation mit geringerer Insulin Sensitivität gefunden haben (Stefan et al. 2005). Eine neuere Studie konnte keine Assoziation des rs6666089-Polymorphismus mit der Insulin Sensitivität feststellen (Lopez-Bermejo et al. 2008).

### 5.1.4 Einfluss des Adiponektin-Polymorphismus

In der Gesamtgruppe der Patienten zeigt sich ein geringer Trend, dass das C-Allel ein höheres Körpergewicht bei Aufnahme begünstigt. In Werten heißt das, der G/G-Genotyp ist mit einem BMI von 22,9 kg/m<sup>2</sup>, der C/G-Genotyp ist mit einem BMI von 23,7 kg/m<sup>2</sup> und der C/C-Genotyp ist mit einem BMI von 24,3 kg/m<sup>2</sup> verbunden.

Bei den Frauen zeigt sich ein ähnlicher und deutlicher Trend. Hier ist der G/G-Genotyp mit einem BMI von 22,9 kg/m<sup>2</sup>, der C/G-Genotyp mit einem BMI von 22,7 kg/m<sup>2</sup> und der C/C-Genotyp 24,4 kg/m<sup>2</sup> assoziiert. Dieser Trend konnte in diesem Fall mit dem Jonckheere-Terpstra-Test und einem p-Wert von 0,03 abgesichert werden.

Auch in der Untergruppe der Nichtraucher zeigt sich ein signifikantes Ergebnis. Die Werte stellen sich wie folgt dar: der G/G-Genotyp ist mit einem BMI von 31,8 kg/m<sup>2</sup>, der C/G-Genotyp ist mit einem BMI von 23,9 kg/m<sup>2</sup> und der C/C-Genotyp ist mit einem BMI von 24,8 kg/m<sup>2</sup> verbunden. In dieser Untergruppe ist also kein Trend zu beobachten, aber die BMI-Werte sind so unterschiedlich, dass sie nicht der gleichen Grundgesamtheit zuzuordnen sind. Dieses wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test und einem p-Wert von 0,041 gezeigt. Die übrigen Untergruppen zeigen keine erwähnenswerten Trends oder Befunde.

Die Literatur zum Körpergewichtsverhalten bezüglich des rs266729-Polymorphismus sind teilweise sehr widersprüchlich. Es ist darum kaum möglich einem Allel einen eindeutigen Effekt auf das Körpergewicht zu zuordnen, des Weiteren ist ein erhöhtes Körpergewicht nicht immer mit dem Ausbilden eines Diabetes Typ 2 assoziiert. In diesem Kontext sind folgende Publikationen erwähnenswert:

Die Arbeitsgruppe von Bouatia-Naji und seinen Mitarbeiter konnten allgemein zeigen, dass das -11377C-Allel positiv mit Übergewicht assoziiert ist (Bouatia-Naji et al. 2006). Überraschenderweise konnten sie auch zeigen, dass das -11377 G Allel mit einem häufigeren Auftreten von Diabetes Typ 2 verbunden ist. Schon 2004 konnten Gu und seine Mitarbeiter zeigen, dass Patienten vom Kaukasischen Typ, die das -11377C Allel trugen, mit größerer Wahrscheinlichkeit übergewichtig waren als Patienten ohne -11377C Allel (Gu et al. 2004).

Siitonen und seine Mitarbeiter konnten in ihrer Publikation zeigen, dass im rs266729 Polymorphismus das C Allel mit einem größeren Risiko einen Diabetes Typ 2 auszubilden verbunden ist (Siitonen et al. 2011). Die Arbeitsgruppe um Gong zeigte, dass das -11377G Allel mit einem 7 % erhöhten Risiko für Typ 2 Diabetes verbunden ist (Gong et al. 2010). In den umfangreichen Untersuchungen von Ferguson konnte im rs266729 Polymorphismus zwischen den einzelnen Allelen bzw. der Genotypen bezüglich des BMI kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Ferguson et al. 2010).

Die Gruppe um Wang konnte eine positive Assoziation mit dem -11377/G Allel und Übergewicht und Diabetes Typ 2 herstellen (Wang X et al. 2009). Die Gruppe um Han und Mitarbeiter konnte zeigen (Han et al. 2011), dass G vs. C im rs266729-Polymorphismus ein möglicher Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ 2 ist.

## 5.2 BMI-Änderung ohne Berücksichtigung der Genotypen

Diese Betrachtung bezieht sich auf die Gesamtzeit der Studie. Es wird über die BMI-Änderung der BMI nach Entlassung aus der Studie mit dem Anfangswert des BMI verglichen. In diesem Abschnitt soll ein erster Eindruck der Gewichtsentwicklung im Allgemeinen, unabhängig von der Genetik, aufgezeigt werden. Allerdings werden schon Bezüge zu personenbezogenen Merkmalen wie Geschlecht, Raucherstatus oder antipsychotischer Medikation aufgezeigt.

### Änderung des BMI abhängig von allgemeinen Merkmalen

Für die Gesamtgruppe der Patienten und die Gruppe der männlichen Patienten konnte eine mediane BMI-Änderung von  $0,5 \text{ kg/m}^2$  beobachtet werden. Bei den Frauen war die BMI-Änderung mit  $0,5 \text{ kg/m}^2$  auch gleich. Die Nichtraucher mit  $0,4 \text{ kg/m}^2$  und Raucher mit  $0,5 \text{ kg/m}^2$  unterschieden sich.

Bemerkenswert, wenn auch testtheoretisch nicht signifikant, verhält sich die BMI-Änderung bei der Gruppe der nicht vormedizierten Patienten mit  $0,6 \text{ kg/m}^2$  gegenüber den schon vor Studienbeginn mit Antipsychotika behandelten Patienten mit

0,4 kg/m<sup>2</sup>. Es ist nachvollziehbar, dass Patienten, die schon über einen längeren Zeitraum einem hypothetisch die Zunahme des Körpergewichts fördernden Faktor ausgesetzt sind, einem Sättigungsplateau näher sind als Patienten, die erstmals einem solchen Faktor ausgesetzt sind. In dieser Studie stellen Antipsychotika unter anderem diesen Faktor dar und es kann festgehalten werden, dass der Median der BMI-Änderung bei den vormedizierten Patienten geringer ist als bei den nicht vormedizierten Patienten.

Im Rahmen der in diesem Absatz behandelten Gegenüberstellung ist auch eine Gruppeneinteilung nach dem ICD-10-Diagnoseschlüssel (Dilling et al. 2010) vorgenommen worden. Es sind drei Gruppen gebildet worden. Zum einen alle Patienten mit den ICD-10-Anfangsziffern F25, eine Weitere mit den Ziffern F20 und eine dritte Gruppe, die alle übrigen Diagnosen zusammenfasst. Diese „dritte Gruppe“ fällt durch eine mit einer BMI-Änderung von 0,7 kg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu allen anderen Gruppen dieser Gegenüberstellung größten Änderung auf.

Die Gruppe der Patienten, die über die Dauer von vier Wochen mit atypischen Antipsychotika behandelt wurde, wies eine mediane BMI-Änderung von 0,6 kg/m<sup>2</sup> auf. Bei den Patienten, die keine atypische Antipsychotika eingenommen haben, fiel der Gewichtszuwachs mit 0,3 kg/m<sup>2</sup> deutlich geringer aus. Diese beiden BMI-Änderungen unterscheiden sich auch nach dem Mann-Whitney-Test und einem p-Wert von p=0,016 signifikant voneinander. Diese Beobachtung spricht damit für die Hypothese, dass die Einnahme von atypischen Antipsychotika einen steigernden Effekt auf das Körpergewicht hat.

Clozapin ist das im Rahmen dieser Studie am häufigsten verordnete atypische Antipsychotikum, es wurde 119 Mal verordnet. Die Patienten, die Clozapin nicht erhielten wiesen nach vier Wochen Behandlung eine mediane BMI-Zunahme von 0,4 kg/m<sup>2</sup> auf. Demgegenüber zeigte sich bei den mit Clozapin behandelten Patienten ein BMI-Zuwachs von 0,6 kg/m<sup>2</sup>. Dieser Unterschied ist zwar nicht statistisch signifikant, aber der Trend verhält sich wie bei den Gruppen der insgesamt mit Atypika behandelten und nicht mit Atypika behandelten Patienten.

Eine weitere Gegenüberstellung betrifft die traditionellen, hochpotenten Antipsychotika. Der BMI-Zuwachs der Patienten, die keine hochpotenten Antipsychotika bekommen haben, betrug im Median 0,6 kg/m<sup>2</sup>. Bei den mit hochpotenten Antipsychotika behandelten Patienten war ein geringerer BMI-Zuwachs mit 0,4 kg/m<sup>2</sup> zu verzeichnen. Bei der Betrachtung des in dieser Studie häufigsten Vertreters der hochpotenten Antipsychotika, dem Haloperidol ist die BMI-Änderung mit 0,5 kg/m<sup>2</sup> bei Einnahme und Nichteinnahme gleich.

### 5.3 BMI-Änderung unter Therapie mit Antipsychotika in Relation zu den Genotypen

Grundsätzlich konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass während des Studienverlaufs die Anzahl der übergewichtigen und adipösen Patienten anstieg (5,2% mehr übergewichtige und 1,9% mehr adipöse Patienten).

Von der gesamten Auswertungsgruppe (420 Patienten) haben 65 Patienten (15,5 %) um mindestens 7 % an Körpergewicht zugenommen.

Von dieser Auswertungsgruppe haben 216 Patienten (51,4 %) ein atypisches Antipsychotikum bekommen. 19,4 % dieser Patienten haben 7 % und mehr an Gewicht zugenommen. Bei Betrachtung der Teilgruppe der 119 Patienten, die Clozapin erhalten haben, konnte bei 20,2 % der Patienten ein Gewichtszuwachs von mindestens 7 % festgestellt werden.

204 Patienten (48,6 %) haben keine atypischen Antipsychotika bekommen. Von diesen 204 Patienten haben nur 23 (11,3 %) einen Gewichtszuwachs von 7 % und mehr erfahren.

Diese Ergebnisse der BMI-Änderung in den betrachteten Auswertungsgruppen sind konsistent zu der Annahme über die Nebenwirkung von atypischen Antipsychotika, einen Gewichtszuwachs zu verursachen. Insbesondere ist auch plausibel, dass im Speziellen bei Therapie mit dem Medikament Clozapin dieser Effekt am stärksten zu beobachten ist.

Getrennt nach Genotypen wird im Folgenden betrachtet, wie sich das Körpergewicht in Abhängigkeit von allgemeinen demographischen Variablen wie Geschlecht, Raucherstatus, Vormedikationsstatus, psychiatrischer Grunderkrankung und Charakteristika der antipsychotischen Medikation entwickelt.

#### 5.3.1 BMI-Änderung beim SLC6A14-Polymorphismus

Im Rahmen dieser Arbeit kann zum rs201162-Polymorphismus keine eindeutige Assoziation zum Körpergewicht und der Körpergewichtsentwicklung festgestellt werden. Auch nicht in Abhängigkeit von der Medikation.

Bereits die Untersuchungen von einer skandinavischen Forschergruppe aus dem Jahr 2003 konnten zwar eine gewisse Assoziation zwischen dem rs201162-Polymorphismus und der Neigung Übergewicht zu entwickeln aufzeigen, allerdings zeigten sich in den zwei Untersuchungen dieser Studie widersprüchliche Aussagen und es wurde deutlich, dass an dieser Stelle noch weiterer Forschungsbedarf besteht (Suviolahti et al. 2003). Eine französische Arbeitsgruppe konnte 2004 zeigen,

dass das G-Allel in einer kaukasischen übergewichtigen Population mit einer etwas höheren Allelfrequenz vorkommt (Durand et al. 2004). Aber auch dieser Befund muss durch weitere Untersuchungen abgesichert werden.

### **BMI-Änderung beim rs2011162-Polymorphismus im SLC6A14-Gen bei Männern**

Hier zeigt sich, dass Raucher in beiden Genotypen einen etwas geringeren Gewichtszuwachs als Nichtraucher zu verzeichnen hatten. Weiterhin bemerkenswert ist die Beobachtung, dass die mit atypischen Antipsychotika behandelten Patienten in beiden Genotypen einen stärkeren Gewichtszuwachs zeigten als Patienten, die keine atypischen Antipsychotika erhielten. Bei den Männern mit C/O-Genotyp fiel der Gewichtszuwachs noch etwas stärker aus. Testtheoretisch ließ sich keine Signifikanz nachweisen.

### **BMI-Änderung beim rs2011162-Polymorphismus im SLC6A14-Gen bei Frauen**

Es zeigte sich bei den Frauen, die keine niedrigpotenten Antipsychotika eingenommen hatten, dass die mediane Körpergewichtsänderung, abhängig von den drei Genotypen, eine im Kruskal-Wallis-Test mit einem p-Wert von 0,022 eine testtheoretische signifikante Unterschiedlichkeit aufwies. Dieses testtheoretische Ergebnis ist allerdings ohne praktisch ableitbare Bedeutung. Sonst gab es bei den Frauen in Abhängigkeit vom rs2011162-Polymorphismus keine erwähnenswerten Beobachtungen.

### **5.3.2 BMI-Änderung Leptinrezeptor-Polymorphismus**

Für die gesamte Gruppe von 420 Patienten ist beim rs1137101-Polymorphismus bei der Körpergewichtsänderung in Abhängigkeit vom Genotyp ein echter Trend zu beobachten. Das heißt, Patienten mit dem A/A-Genotyp wiesen die größte mediane BMI-Änderung von  $0,6 \text{ kg/m}^2$ , Patienten mit dem A/G-Genotyp wiesen eine geringere mediane BMI-Änderung von  $0,4 \text{ kg/m}^2$  und Patienten mit dem Genotyp G/G zeigten mit einer medianen BMI-Änderung von  $0,3 \text{ kg/m}^2$  den geringsten Gewichtszuwachs auf. Diese Beobachtung ist signifikant im Jonckhere-Terpstra-Test mit einem p-Wert von 0,039.

Bei der Gruppe der Frauen lässt sich der eben aufgezeigte Trend noch deutlicher beobachten. Hier zeigt sich beim A/A-Genotyp eine mediane Gewichtszunahme von  $0,8 \text{ kg/m}^2$ , beim A/G-Genotyp ist sie  $0,3 \text{ kg/m}^2$  und schließlich beim G/G-Genotyp ist eine mediane BMI-Änderung von  $0,3 \text{ kg/m}^2$  zu beobachten. Diese Beobachtung ist

sowohl im Kruskal-Wallis-Test mit einem p-Wert von 0,01 und im Jonckhere-Terpstra-Test mit einem p-Wert von 0,008 signifikant.

Dieser Befund zeigte sich bereits in einer Studie von Jochem G. Gregoor und seinen Mitarbeitern aus dem Jahr 2009 (Gregoor et al. 2009). Hierbei handelte es sich um eine Querschnittsstudie an 200 Patienten zwischen 18 und 65 Jahren. Diese Patienten hatten alle eine psychiatrische Erkrankung, die es nötig machte, dass sie über drei Monate mit atypischen Antipsychotika behandelt werden mussten. Die meisten dieser Patienten erhielten Clozapin oder Olanzapin. Die Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen dem rs1137101 SNP und der Körpergewichtsentwicklung der Patienten. Es konnte in dieser Studie aufgezeigt werden, dass das A-Allel, das der Aminosäure Glutamin entspricht mit einem stärkeren Gewichtszuwachs als das G-Allel, welches der Aminosäure Arginin entspricht, assoziiert war. Besonders deutlich trat der unterschiedliche Körpergewichtszuwachs in der Gruppe der Frauen auf. Im Vergleich mit der Gruppe der Männer, kann ein deutlich geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden. Im Jahr 2011 wurde von Gregoor und Mitarbeitern (Gregoor et al. 2011) eine weitere Studie zur Rolle des LEPR-Q223R-Polymorphismus (rs1137101), im Stoffwechsel bei antipsychotischer Therapie durchgeführt. In dieser Studie konnte erneut gezeigt werden, dass der rs1137101-Polymorphismus vor allem bei Frauen einen Effekt zeigt. Allerdings zeigte sich in dieser neueren Studie, dass das höhere Risiko für Übergewicht und Adipositas mit dem G-Allel und nicht mit dem A-Allel verbunden war. An diesen beiden Studien von Gregoor und Mitarbeitern wird erneut deutlich, dass speziell mit dem rs1137101-Polymorphismus in Kombination mit atypischen Antipsychotika weitere Untersuchungen mit möglichst großen Patientenzahlen und über einen möglichst langen Untersuchungszeitraum gemacht werden sollten, um die Wirkmechanismen eindeutig zu identifizieren. Schon 2007 wurde in einer Studie gezeigt, dass sich der Leptinstoffwechsel bei Männern und Frauen unterschiedlich verhält (Flanagan et al. 2007). Bei der Untersuchung an 130 gesunden Patienten zeigte sich, dass Frauen einen signifikant höheren nüchtern Leptinspiegel und eine geringere Insulinsensitivität aufwiesen.

In meiner Arbeit konnte bei der Gruppe der Männer auch nur ein deutlich geringerer Trend zu einem stärkeren Gewichtszuwachs beim A-Allel im Vergleich mit der Gruppe der Frauen beobachtet werden. Dieser Trend in der Gruppe der Männer ist nicht testtheoretisch signifikant. Ähnlich verhält es sich sowohl bei der Gruppe der Nichtraucher als auch bei der Gruppe der Raucher.

Bei den Patienten, die vor Aufnahme keine antipsychotischen Medikamente erhalten haben, ist kein Trend zu Gunsten eines Allels abzuschätzen, das heißt, der heterozygote Genotyp verzeichnet einen etwas größeren Gewichtszuwachs als die beiden jeweils homozygoten Genotypen.

Bei den vor Aufnahme psychopharmakologisch behandelten Patienten zeigte sich im A/A-Genotyp mit  $0,8 \text{ kg/m}^2$  ein erheblich größerer Gewichtszuwachs als bei dem homozygoten G/G-Genotypen mit  $0,2 \text{ kg/m}^2$  oder dem heterozygoten Genotyp A/G mit  $0,2 \text{ kg/m}^2$ .

Bei der Betrachtung der pharmakologischen Kovariablen bzw. Untergruppen zeigt sich in der Gruppe der Patienten, die keine atypischen Antipsychotika eingenommen haben, dass das A-Allel gegenüber dem G-Allel mit einem testtheoretisch signifikanten größeren Gewichtszuwachs verbunden ist. Der Kruskal-Wallis-Test weist hier einen p-Wert von 0,049 und der Jonckhere-Terpstra-Test weist einen p-Wert von 0,024 auf.

Eine analoge Konstellation zeigt sich bei der Gruppe der nicht clozapin-einnehmenden Patienten. Auch hier ist das A-Allel mit dem größeren Gewichtszuwachs verbunden. Für die drei möglichen Genotypen, unterscheiden sich die Mediane der BMI-Änderung signifikant im Kruskal-Wallis-Test mit einem p-Wert von 0,005 und im Jonckhere-Terpstra-Test mit einem p-Wert von 0,002.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass auch in der Gruppe der Patienten, die Perazin nicht eingenommen haben das A-Allel mit dem größten BMI-Zuwachs verbunden war. Testtheoretisch unterschieden sich die Mediane, der BMI-Änderung im Jonckhere-Terpstra-Test mit einem p-Wert von 0,044.

### **5.3.3 BMI-Änderung beim Adiponektin-Rezeptor-Polymorphismus**

In der Gesamtgruppe der Patienten zeigt sich genauso wie bei Männern und Frauen kein Trend des Körpergewichtes bei Aufnahme in Abhängigkeit vom Genotyp des rs6666089-Polymorphismus. Auch in den übrigen Untergruppen zeigt sich kein erwähnenswerter Trend. Die BMI-Werte liegen zu dicht beisammen, um eine sinnvolle Aussage machen zu können. Das gilt auch für die nach pharmakologischen Kriterien ausgewählten Untergruppen.

### **5.3.4 BMI-Änderung beim Adiponektin-Polymorphismus**

In der Gesamtgruppe der Patienten, sowie in der Gruppe der männlichen und der Gruppe der weiblichen Patienten zeigt sich ein Trend, dass das G-Allel mit dem größeren BMI-Zuwachs verbunden ist. Also die Patienten mit dem G/G-Genotyp

weisen den größten BMI-Zuwachs auf, die heterozygoten Patienten zeigen einen mittleren BMI-Zuwachs und die homozygoten C/C-Patienten sind mit dem geringsten BMI-Zuwachs verbunden. In der Gruppe der Frauen ist die BMI-Abhängigkeit vom Genotyp so deutlich, dass sich dies auch in einem signifikanten Jonckhere-Terpstra-Test mit einem p-Wert von 0,024 niederschlägt.

Es wird an dieser Stelle auf den Abschnitt 5.1.4 „Einfluss des Adiponektin-Polymorphismus“ verwiesen. Es war keine Literatur zu finden, die speziell eine BMI-Änderung in Abhängigkeit vom rs226729-Polymorphismus über einen Zeitraum untersucht.

In der Untergruppe der Patienten mit der zweistelligen ICD-10-Diagnose F25 (Dilling et al. 2010) zeigt sich zwar sowohl im Kruskal-Wallis-Test als auch im Jonckhere-Terpstra-Test eine Signifikanz, die aber nicht als praktisch bedeutsam einzuschätzen ist.

Es ist anzumerken, bezüglich des rs226729 Polymorphismus sind die BMI's bei Aufnahme beim C Allel meist etwas größer als beim G Allel. Betrachtet man aber die BMI Änderungen über die 4 Wochen Studiendauer sind die BMI Differenzen beim G Allel meist etwas größer.

In den übrigen Untergruppen ist entweder kein Trend erkennbar, oder es liegt auch ein Trend vor, bei dem der größte BMI-Zuwachs mit dem G-Allel bzw. dem G/G-Genotyp verbunden ist. Das gilt auch für die Untergruppen, die nach pharmakologischen Kriterien eingeteilt sind.

#### **5.4 Kritische Bewertung**

Diese naturalistischen Studienbedingungen erschwerten die Analyse der Daten erheblich. Aber die Rahmenbedingungen sind durch den ethischen Grundsatz vorgegeben, dass jedem Patienten nach aktuellem wissenschaftlichem Kenntnisstand die bestmögliche Therapie seiner Erkrankung zuteilwird. Andererseits müssen klinische Beobachtungen durchgeführt werden und ihren Teil zum wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn beitragen, da nicht alle Fragestellungen experimentell oder im Labor angegangen werden können. Solche klinischen Untersuchungen verifizieren durch andere Ansätze gemachte Beobachtungen und Erkenntnisse und liefern für die Forschung insgesamt neue Denkanstöße und Perspektiven.

In dieser Arbeit ergab sich aus dem Ausgangsdatenmaterial eine stationäre Beobachtungsdauer von vier Wochen. Da Körpergewichtsänderungen sich erst nach einem gewissen Zeitrahmen, der erfahrungsgemäß in mehreren Wochen zu bemes-

sen ist, bemerkbar machen, wäre eine längere Beobachtungsdauer wünschenswert gewesen. In künftigen Studien sollte versucht werden, Patienten über einen längeren Zeitraum zu beobachten. In vielen bereits durchgeführten Untersuchungen ist dieses bereits der Fall, jedoch sinkt erfahrungsgemäß bei zunehmender Beobachtungsdauer die Teilnehmerzahl der Studie. Hier gilt es diesbezüglich das Studiendesign entsprechend auszubalancieren.

An dieser Studie waren Patienten beteiligt, bei denen nachvollziehbar bekannt war, dass sie in den Wochen vor Beginn der Studie keine antipsychotische Medikationen bekamen. Es war aber nur etwa die Hälfte der Patienten, bei denen keine Vormedikation gegeben wurde.

Patienten, die antipsychotisch vormediziert sind, erreichen bezüglich ihrer Körpergewichtsentwicklung schneller eine Plateau-Phase, in der das Körpergewicht nicht mehr so stark ansteigt. Daher sollten in künftigen Arbeiten zu diesem Thema möglichst viele Patienten nicht unmittelbar die Wochen bzw. Monate vor Studienbeginn antipsychotisch anbehandelt worden sein.

## **5.5 Ausblick**

Grundsätzlich sprechen die antipsychotisch wirksamen Medikamente eine Vielzahl von Transmitter-Rezeptorsysteme an, woraus sich sehr unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile ergeben. Speziell in der Therapie mit atypischen Antipsychotika kann bezüglich der Wirkung und Nebenwirkung eine auffällige interindividuelle Varianz beobachtet werden. Hierbei kommen neben klinischen und demographischen Faktoren auch genetische Ursachen in Frage. Die Hypothese, dass SNPs für antipsychotika-assoziiertes Übergewicht und die Entstehung eines Metabolischen Syndroms mit verantwortlich sind, muss durch neue Studien und Untersuchungen abgesichert werden (Correll et al. 2011).

Antipsychotika sind besonders in der Behandlung schizophrener Psychosen, aber seit neuerem auch in der Therapie verschiedener affektiver Erkrankungen, nicht wegzudenken.

Bei den Antipsychotika der ersten Generation, standen die so genannten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen im Vordergrund. Besonders problematisch war die Ausbildung von Spätdyskinesien. Mit der Einführung von Clozapin und anderen so genannten Atypika in der antipsychotischen Therapie konnte hier ein deutlich anderes Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum beobachtet werden. So blieben die extrapyramidal-motorischen Störungen und Spätdiskinesien aus, dafür zeigten sich in einigen Fällen dramatische Blutbildveränderungen und Einwirkungen auf

den Energiestoffwechsel, der wiederum bei einigen Patienten zu drastischen Körpergewichtszuwächsen bis hin zu einer ausgeprägten Adipositas führte. Adipositas bringt weitere erhebliche negative Wirkungen auf die Gesundheit und die Lebenserwartung mit sich. Da deutliches Übergewicht in unserer Gesellschaft stigmatisiert ist, wirkt sich dieses wiederum auch auf die Therapietreue der Patienten aus. Die Mechanismen, die zu antipsychotika-assoziiertem Übergewicht führen, sind noch nicht auf biochemischer Ebene geklärt. Bei Clozapin und weiteren entwickelten Antipsychotika der zweiten Generation konnte eine im Gegensatz zu den Antipsychotika der ersten Generation gute Wirksamkeit gegen die so genannten Negativsymptome wie Apathie, Sprachverarmung und verflachte Affekte beobachtet werden.

Aus den eben genannten Eckpunkten wird deutlich, dass bei der individuellen Auswahl der richtigen antipsychotischen Pharmakotherapie Wirkung und Nebenwirkung gründlich gegeneinander abzuwägen sind.

Es sind schon zahlreiche Studien und Untersuchungen in Form von Assoziationsstudien an Kandidatengeneten durchgeführt worden. In diesen Studien wurde in erster Linie auf molekulare Strukturen pharmakologischer Mechanismen der Antipsychotika oder gewichtsregulierender Gene zurückgegriffen. In seinen Untersuchungen stellt Lane einen Einfluss des -759-C/T-Polymorphismus auf eine Gewichtszunahme bei der Antipsychotika-Therapie (Lane et al. 2006). Konkretere Ergebnisse liefern weitere Arbeiten (Ellingrod et al. 2005; Miller et al. 2005; Reynolds et al. 2002; Templeman et al. 2005), die konsistent zeigen, dass das Nichtvorhandensein des T-Allels im 759-C/T-Polymorphismus im Serotonin-2C-Rezeptor-Gen zu einer signifikanten Gewichtserhöhung führt.

Ebenfalls in diesem Zusammenhang von Bedeutung sind signifikante Studienergebnisse zum Leptin-Gen. An anderer Stelle wurde gefunden, dass bei lang andauernder Behandlung (>9 Monate) mit Antipsychotika ein Zusammenhang mit einer Gewichtszunahme besteht (Templeman et al. 2005). Zhang stellt bei männlichen Patienten eine höhere Wirkung dieses Zusammenhangs fest (Zhang XY et al. 2007). In weiteren Untersuchungen konnte genauso wie in dieser Doktorarbeit gezeigt werden, dass der LEPR Q223R (rs1137101) Polymorphismus bei Frauen, die mit Atypika behandelt werden, eine starke Assoziation mit der Körpergewichtsentwicklung zeigt (Gregoor et al. 2009). Es finden sich aber auch Arbeiten, die im Widerspruch zu den obigen Ergebnissen stehen (Ellingrod et al. 2007; Gregoor et al. 2011). Sie ergeben, dass das Vorhandensein des G-Allels mit einer signifikanten Gewichtszunahme bei Frauen assoziiert ist. Für die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergeb-

nisse scheint die Dauer der Behandlung entscheidend zu sein. Je länger die Behandlungsdauer ist, umso signifikanter scheinen die Ergebnisse zu sein.

Die Ergebnisse aus diesen bisherigen Studien zeigen zwar Trends und einige Assoziationen zu bestimmten Polymorphismen, momentan reicht die Studienlage aber noch nicht aus, um klinische Tests zu entwickeln, die Aussagen über das individuelle Risiko aufzeigen, durch Antipsychotika ausgelöstes Übergewicht zu erleiden. Testmethoden, die vor Therapiebeginn Aussagen über das Risiko von Nebenwirkungen bei medikamentöser Behandlung machen, sind ein wünschenswertes Ziel für die Zukunft. Auch Shobo und Mitarbeiter weisen darauf hin, dass die Mechanismen, die bei einer Antipsychotikabehandlung zu Übergewicht führen, noch nicht bekannt sind. Es ist ihrer Meinung nach bisher auch noch kein brauchbares Tiermodell entwickelt. Shobo und Mitarbeiter versuchen ein Tiermodell mit Ratten zu etablieren, welches weitere Erkenntnisse zu Tage bringen soll. Sie konnten zeigen, dass länger andauernde Verabreichung von Olanzapin an männliche Ratten zu einem deutlichen Gewichtszuwachs führte. Akute Injektionen von Olanzapin führten direkt zu Hyperphagie (Shobo et al. 2011).

## 6 Zusammenfassung

Eine praktisch und klinisch sehr bedeutende Nebenwirkung der atypischen Antipsychotika ist der Einfluss auf den Energiestoffwechsel, der bei vielen Patienten zu Übergewicht bis zu einer Adipositas bzw. einem metabolischen Syndrom führt. Die Tatsache, dass diese Nebenwirkung auf den Energiestoffwechsel je nach Patient sehr unterschiedlich ausgeprägt ist, legt den Schluss nahe, dass individuelle Variationen im Genom eine gravierende Rolle spielen können.

Es sind in diesem Zusammenhang schon vielfältige Studien mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen durchgeführt worden, so dass auf diesem Gebiet noch erheblicher Forschungsbedarf besteht, um neue Genvariationen zu ermitteln und bestehende zu erhärten.

In dieser Arbeit wurden vier Single-Nukleotid-Polymorphismen ausgewählt, um herauszufinden, ob und wie sich diese Variationen im Erbgut auf den Energiestoffwechsel im Zusammenhang mit der Anwendung von atypischen Antipsychotika auswirken. Die ausgewählten SNPs und die übergeordneten Gene sind im Rahmen von allgemeinen Studien zu genetischen Einflüssen auf das Körpergewicht schon untersucht worden. Es handelt sich hierbei um die folgenden Polymorphismen:

- den rs2011162 im SLC6A14-Gen,
- den rs1137101 im LEPR-Gen,
- den rs6666089 im ADIPOR1-Gen und
- den rs266729 im APM1-Gen.

Diese Doktorarbeit wurde als retrospektive Assoziations-Studie an 732 über vier Wochen stationär mit Antipsychotika behandelten Patienten durchgeführt. Das Ziel war es, herauszufinden, ob es eine genetisch bedingte Abhängigkeit des Körpergewichts von der antipsychotischen Medikation gibt. Es konnte allgemein gezeigt werden, dass Patienten, die mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, einen signifikant größeren BMI-Zuwachs erlitten, als Patienten, die nicht mit Atypika behandelt wurden ( $0,6 \text{ kg/m}^2$  vs.  $0,3 \text{ kg/m}^2$  p-Wert=0,016 Mann-Whitney-Test).

Ein weiteres, wenn auch nicht hochsignifikantes Ergebnis ist, dass die nicht antipsychotisch vormedizierten Patienten mit  $0,6 \text{ kg/m}^2$  einen stärkeren BMI-Anstieg, als die antipsychotisch vorbehandelten Patienten mit  $0,4 \text{ kg/m}^2$  zeigten.

Es konnte aufgezeigt werden, dass Frauen bei Aufnahme einen signifikant vom Genotyp des SNPs rs266729 im APM1-Gen abhängigen Aufnahme-BMI hatten. Hier

zeigten Frauen, die homozygot C/C waren, einen BMI von  $24,4 \text{ kg/m}^2$ , Frauen mit G/G besaßen einen BMI von  $22,9 \text{ kg/m}^2$  und die heterozygoten Frauen wiesen einen BMI von  $22,7 \text{ kg/m}^2$  auf (Jonckheere-Terpstra-Test p-Wert=0,03). Dieselbe Frauengruppe zeigte bei den BMI-Änderungen ein entgegen gesetztes Verhalten, das heißt, der C/C-Genotyp besaß mit  $0,3 \text{ kg/m}^2$  den geringsten Zuwachs, der heterozygote Genotyp zeigte eine BMI-Änderung von  $0,6 \text{ kg/m}^2$  und der Genotyp G/G verzeichnete mit  $1,0 \text{ kg/m}^2$  die größte BMI-Änderung (Jonckheere-Terpstra-Test p-Wert=0,024). Diese Gegensätzlichkeit im rs266729-Polymorphismus ist bemerkenswert und könnte Ausgangspunkt weiterer Studien sein.

Bedeutend sind auch die in dieser Doktorarbeit gemachten Beobachtungen bezüglich des rs1137101-Polymorphismus im LEPR-Gen. So zeigt sich in der Gesamtgruppe der Patienten und noch deutlicher in der Gruppe der Frauen, dass das A-Allel mit einem deutlich größeren Gewichtszuwachs assoziiert ist, als das G-Allel. Bei den Frauen zeigt sich dieses durch eine mediane BMI-Änderung von  $0,8 \text{ kg/m}^2$  im A/A-Genotyp, im heterozygoten Genotyp mit  $0,3 \text{ kg/m}^2$  und im G/G-Genotyp mit  $0,3 \text{ kg/m}^2$ . In der Literatur sind die Ergebnisse, welches Allel mit einem verstärkten Körpergewichtszuwachs verbunden ist, nicht eindeutig und teilweise widersprüchlich. Aus diesem Grund ist sicher noch ein erheblicher Forschungsbedarf zu den Auswirkungen des rs1137101 notwendig.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Meilensteine der Psychopharmaka-Geschichte (Laux und Dietmaier 2006, S. 27) .....	8
Tabelle 2:	Klassifizierungen der Symptome der Schizophrenie (Möller et al. 2005, S. 142).....	9
Tabelle 3:	Positiv- und Negativsymptome (Möller et al. 2005).....	11
Tabelle 4:	Gewichtsklassifikation des BMI .....	15
Tabelle 5:	Verwendete Verbrauchsmaterialien.....	34
Tabelle 6:	Verwendete allgemeine Chemikalien .....	35
Tabelle 7:	Hergestellte Standard-Lösungen .....	35
Tabelle 8:	Verwendete spezielle Chemikalien.....	36
Tabelle 9:	Verwendete Primer.....	36
Tabelle 10:	TaqMan-Assay-Informationen für LEPR-Polymorphismus rs1137101 .....	37
Tabelle 11:	TaqMan-Assay-Informationen für ADIPOR-Polymorphismus rs6666089..	37
Tabelle 12:	TaqMan-Assay-Informationen für APM1-Polymorphismus rs266729.....	37
Tabelle 13:	Verwendete Geräte .....	38
Tabelle 14:	Verwendete Software .....	39
Tabelle 15:	Genotypische Verfahren zur Bestimmung der Polymorphismen .....	46
Tabelle 16:	Mastermix für PCR SLC6A14.....	48
Tabelle 17:	PCR-Bedingungen SLC6A14 .....	48
Tabelle 18:	Restriktionsverdau SLC6A14 .....	48
Tabelle 19:	Pipettierschema TaqMan.....	52
Tabelle 20:	Thermocyclerbedingungen TaqMan .....	52
Tabelle 21:	Anzahl der Patienten nach Geschlecht.....	58
Tabelle 22:	Anzahl der Patienten nach Lebensalter .....	58
Tabelle 23:	Anzahl der Patienten nach Körpergröße.....	59
Tabelle 24:	Anzahl der Patienten nach Körpergewicht.....	59
Tabelle 25:	Anzahl der Patienten nach BMI .....	60
Tabelle 26:	Anzahl der Patienten nach Adipositas-Kategorie.....	60
Tabelle 27:	Anzahl der übergewichtigen und adipösen Patienten zu Studienbeginn und -ende.....	61
Tabelle 28:	Häufigkeit der genauen Diagnosen in der Auswertungsgruppe .....	63
Tabelle 29:	BMI-Aufnahme-Mediane bezogen auf ICD-10-Hauptdiagnosen .....	63
Tabelle 30:	Verabreichte Antipsychotika .....	64
Tabelle 31:	Häufigkeit der Genotypen des Polymorphismus im SLC6A14-Gen (weiblich).....	66

---

Tabelle 32	Häufigkeit der Genotypen des Polymorphismus im SLC6A14-Gen (männlich) .....	66
Tabelle 33:	Häufigkeit der Genotypen des Polymorphismus im LEPR-Gen .....	67
Tabelle 34:	Häufigkeit der Genotypen des Polymorphismus im ADIPOR1-Gen .....	67
Tabelle 35:	Häufigkeit der Genotypen des Polymorphismus im APM-Gen.....	67
Tabelle 36:	BMI bei Aufnahme unter Berücksichtigung des SLC6A14-Polymorphismus bei Männern .....	68
Tabelle 37:	BMI bei Aufnahme unter Berücksichtigung des SLCA14-Polymorphismus bei Frauen.....	69
Tabelle 38:	BMI bei Aufnahme unter Berücksichtigung des LEPR-Polymorphismus...	70
Tabelle 39:	BMI bei Aufnahme unter Berücksichtigung des ADIPOR1-Polymorphismus .....	71
Tabelle 40:	BMI bei Aufnahme unter Berücksichtigung des Adiponektin- Polymorphismus.....	72
Tabelle 41	BMI-Änderungen allgemein .....	76
Tabelle 42	BMI-Änderung bei Einnahme von Antipsychotika .....	78
Tabelle 43:	BMI-Änderung SLC6A14-Gen: Männer, allgemeine Variablen .....	80
Tabelle 44:	BMI-Änderung SLC6A14-Gen: Männer, Antipsychotika .....	81
Tabelle 45:	BMI-Änderung SLC6A14-Gen: Frauen, allgemeine Variablen .....	82
Tabelle 46:	BMI-Änderung SLC6A14-Gen: Frauen, Antipsychotika .....	83
Tabelle 47:	BMI-Änderung LEPR-Gen: allgemeine Variablen .....	84
Tabelle 48:	BMI-Änderung LEPR-Gen: Antipsychotika .....	86
Tabelle 49:	BMI-Änderung ADIPOR-Gen: allgemeine Variablen.....	88
Tabelle 50:	BMI-Änderung ADIPOR1-Gen: Antipsychotika .....	89
Tabelle 51:	BMI-Änderung APM1-Gen: allgemeine Variablen.....	90
Tabelle 52:	BMI-Änderung APM1-Gen: Antipsychotika .....	92

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Gel-Restriktionsverdau SLC6A14.....	49
Abbildung 2:	Screenshot SDS-Auswertung.....	53
Abbildung 3:	Histogramm des BMI bei Aufnahme.....	60
Abbildung 4:	BMI bei Aufnahme abhängig vom Geschlecht und rs266729.....	73
Abbildung 5:	Histogramm BMI-Änderung der Auswertungsgruppe.....	74
Abbildung 6:	Histogramm BMI-Änderung bei Patienten mit Atypika.....	75
Abbildung 7:	Histogramm BMI-Änderung bei Patienten ohne Atypika.....	75
Abbildung 8:	BMI-Änderung abhängig von der Vormedikation.....	77
Abbildung 9:	BMI-Änderung abhängig von Atypikamedikation.....	79
Abbildung 10:	BMI-Änderung abhängig vom Geschlecht und rs1137101.....	85
Abbildung 11:	BMI-Änderung abhängig von Atypika und rs1137101.....	87
Abbildung 12:	BMI-Änderung abhängig vom Geschlecht und rs266729.....	91

---

## Literaturverzeichnis

Allison DB, Casey DE (2001): Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 62 Suppl 7, 22-31

Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Hayakawa K (1996): The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20, 501-506

Anand BK, Brobeck JR (1951): Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 77, 323-324

Arastéh K: Innere Medizin. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl.; Thieme, Stuttgart 2009

Basile VS, Masellis M, De Luca V, Meltzer HY, Kennedy JL (2002): 759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet* 360, 1790-1791

Bell CG, Walley AJ, Froguel P (2005): The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 6, 221-234

Benkert O, Hippus H: Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. 7., vollst. überarb. u. erw. Aufl.. Springer-Medizin-Verl., Heidelberg 2009

Berg AH, Combs TP, Scherer PE (2002): ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 13, 84-89

Blevins JE, Stanley BG, Reidelberger RD (2000): Brain regions where cholecystokinin suppresses feeding in rats. *Brain Res* 860, 1-10

Blundell JE (1992): Serotonin and the biology of feeding. *Am J Clin Nutr* 55, 155S-159S

Bouatia-Naji N, Meyre D, Lobbens S, Seron K, Fumeron F, Balkau B, Heude B, Jouret B, Scherer PE, Dina C et al. (2006): ACDC/adiponectin polymorphisms are associated with severe childhood and adult obesity. *Diabetes* 55, 545-550

Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Nadeau A, Lupien PJ, Theriault G, Dussault J, Moorjani S, Pinault S, Fournier G (1990): The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 322, 1477-1482

- Brunetti L, Di Nisio C, Orlando G, Ferrante C, Vacca M (2005): The regulation of feeding: a cross talk between peripheral and central signalling. *Int J Immunopathol Pharmacol* 18, 201-212
- Bschor T, Grüner S: Psychiatrie fast. 3. August 2006, unveränderter Nachdruck Mai 2007; Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald 2007
- Buselmaier W, Tariverdian G: Humangenetik. 4., neu bearb. Aufl.; Springer, Heidelberg 2007
- Calandra C, Musso F, Musso R (2003): The role of leptin in the etiopathogenesis of anorexia nervosa and bulimia. *Eat Weight Disord* 8, 130-137
- Campbell NA, Reece JB: Biologie. 8., aktualisierte Aufl.; Pearson Studium, München [u.a.] 2009
- Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV (1996): Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 348, 159-161
- Chehab FF, Lim ME, Lu R (1996): Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 12, 318-320
- Chung CD, Liao J, Liu B, Rao X, Jay P, Berta P, Shuai K (1997): Specific inhibition of Stat3 signal transduction by PIAS3. *Science* 278, 1803-1805
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM et al. (1998): A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392, 398-401
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH (2000): Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 320, 1240-1243
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL et al. (1996): Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334, 292-295
- Correll CU, Lencz T, Malhotra AK (2011): Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 17, 97-107

Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ (2001): Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 411, 480-484

Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML et al. (2003): The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 37, 649-661

Crimmins NA, Martin LJ (2007): Polymorphisms in adiponectin receptor genes ADIPOR1 and ADIPOR2 and insulin resistance. *Obes Rev* 8, 419-423

De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ (2009): Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 24, 412-424

De Luca C, Kowalski TJ, Zhang Y, Elmquist JK, Lee C, Kilimann MW, Ludwig T, Liu SM, Chua SC, Jr. (2005): Complete rescue of obesity, diabetes, and infertility in db/db mice by neuron-specific LEPR-B transgenes. *J Clin Invest* 115, 3484-3493

De Luca V, Müller DJ, Hwang R, Lieberman JA, Volavka J, Meltzer HY, Kennedy JL (2007): HTR2C haplotypes and antipsychotics-induced weight gain: X-linked multimarker analysis. *Hum Psychopharmacol* 22, 463-467

Dellas C: Crashkurs Pharmakologie: Repetitorium mit Einarbeitung der wichtigsten Prüfungsfakten. 2. Aufl.; Elsevier, Urban & Fischer, München [u.a.] 2006

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH: Internationale Klassifikation psychischer Störungen : ICD-10, Kapitel V (F) ; klinisch-diagnostische Leitlinien. 7., überarb. Aufl. unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM.; Huber, Bern 2010

Durand E, Boutin P, Meyre D, Charles MA, Clement K, Dina C, Froguel P (2004): Polymorphisms in the amino acid transporter solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter) member 14 gene contribute to polygenic obesity in French Caucasians. *Diabetes* 53, 2483-2486

Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, Lund BC, Bever-Stille K, Fleming F, Holman TL, Miller D (2005): Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT<sub>2C</sub> receptor and olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 134B, 76-78

Ellingrod VL, Bishop JR, Moline J, Lin YC, Miller DD (2007): Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 40, 57-62

Elmquist JK, Ahima RS, Elias CF, Flier JS, Saper CB (1998): Leptin activates distinct projections from the dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 741-746

Emilsson V, Arch JR, de Groot RP, Lister CA, Cawthorne MA (1999): Leptin treatment increases suppressors of cytokine signaling in central and peripheral tissues. *FEBS Lett* 455, 170-174

Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ (2002): Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 360, 1347-1360

Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S (1999): Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 341, 879-884

Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, Gibson WT, Trussell R, Jebb SA, Lip GY, O'Rahilly S (2001): Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 414, 34-35

Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S (2003): Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 348, 1085-1095

Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, Lank E, Bottomley B, Lopez-Fernandez J, Ferraz-Amaro I et al. (2007): Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 356, 237-247

Ferguson JF, Phillips CM, Tierney AC, Perez-Martinez P, Defoort C, Helal O, Lairon D, Planells R, Shaw DI, Lovegrove JA et al. (2010): Gene-nutrient interactions in the metabolic syndrome: single nucleotide polymorphisms in ADIPOQ and ADIPOR1 interact with plasma saturated fatty acids to modulate insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 91, 794-801

Flanagan DE, Vaile JC, Petley GW, Phillips DI, Godsland IF, Owens P, Moore VM, Cockington RA, Robinson JS (2007): Gender differences in the relationship between leptin, insulin resistance and the autonomic nervous system. *Regul Pept* 140, 37-42

Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens CH, Lambert M, Leucht S, Maj M, McIntyre RS, Naber D, Newcomer JW et al. (2008): Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 69, 514-519

Frank W: Psychiatrie. 15. Aufl.; Urban & Fischer in Elsevier, München 2007

Friedman JM (1998): Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev* 56, s38-46; discussion s54-75

Ge H, Huang L, Pourbahrami T, Li C (2002): Generation of soluble leptin receptor by ectodomain shedding of membrane-spanning receptors in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 277, 45898-45903

Gerloff T, Roots I (2005): Implications of pharmacogenetics in every-day practice. *Internist (Berl)* 46, 1270-1277

Gong M, Long J, Liu Q, Deng HC (2010): Association of the ADIPOQ rs17360539 and rs266729 polymorphisms with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Mol Cell Endocrinol* 325, 78-83

Gregoor JG, van der Weide J, Mulder H, Cohen D, van Megen HJ, Egberts AC, Heerdink ER (2009): Polymorphisms of the LEP- and LEPR gene and obesity in patients using antipsychotic medication. *J Clin Psychopharmacol* 29, 21-25

Gregoor JG, van der Weide J, Loovers HM, van Megen HJ, Egberts TC, Heerdink ER (2011): Polymorphisms of the LEP-, LEPR and HTR2C gene: obesity and BMI change in patients using antipsychotic medication in a naturalistic setting. *Pharmacogenomics*

Gu HF, Abulaiti A, Ostenson CG, Humphreys K, Wahlestedt C, Brookes AJ, Efendic S (2004): Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish caucasians. *Diabetes* 53 Suppl 1, S31-35

Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM (1995): Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269, 543-546

Han LY, Wu QH, Jiao ML, Hao YH, Liang LB, Gao LJ, Legge DG, Quan H, Zhao MM, Ning N et al. (2011): Associations between single-nucleotide polymorphisms (+45T>G, +276G>T, -11377C>G, -11391G>A) of adiponectin gene and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*

Hatanaka T, Haramura M, Fei YJ, Miyauchi S, Bridges CC, Ganapathy PS, Smith SB, Ganapathy V, Ganapathy ME (2004): Transport of amino acid-based prodrugs by the Na<sup>+</sup>- and Cl<sup>-</sup>-coupled amino acid transporter ATB<sub>0,+</sub> and expression of the transporter in tissues amenable for drug delivery. *J Pharmacol Exp Ther* 308, 1138-1147

Helmert U, Strube H (2004): The development of obesity in Germany in the period from 1985 until 2000. *Gesundheitswesen* 66, 409-415

Herold G: Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung. Herold, Köln 2010

Herpertz S: Handbuch Essstörungen und Adipositas. Springer, Heidelberg 2008

Himmerich H, Schuld A, Pollmächer T (2005): Gewichtszunahme unter Psychopharmakotherapie. *Dtsch Arztebl* 102(31-32), A2172-2177

Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K et al. (2000): Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20, 1595-1599

Hu E, Liang P, Spiegelman BM (1996): AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 271, 10697-10703

Huber G: Psychiatrie: Lehrbuch für Studium und Weiterbildung. 7., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl.; Schattauer, Stuttgart [u.a.] 2005

Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD et al. (1997): Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 88, 131-141

Ibrahim N, Bosch MA, Smart JL, Qiu J, Rubinstein M, Ronnekleiv OK, Low MJ, Kelly MJ (2003): Hypothalamic proopiomelanocortin neurons are glucose responsive and express K(ATP) channels. *Endocrinology* 144, 1331-1340

Inui A (2001): Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci* 2, 551-560

Jahn H, Schneider T (2004): Diabetes mellitus as a complication of treatment with atypical neuroleptics. Possible pathomechanisms and treatment recommendations. *Nervenarzt* 75, 442-450

Jakovljevic M, Crncevic Z, Ljubicic D, Babic D, Topic R, Saric M (2007): Mental disorders and metabolic syndrome: a fatamorgana or warning reality? *Psychiatr Danub* 19, 76-86

James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M (2001): The worldwide obesity epidemic. *Obes Res* 9 Suppl 4, 228S-233S

James PT, Rigby N, Leach R (2004): The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 11, 3-8

Karges W, Dahouk Sa: Innere Medizin in 5 Tagen. Springer Medizin, Heidelberg 2009

Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, Carlsson LM, Carlsson B (1997): Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 4144-4148

Kempe A, Löffler BC: Crashkurs Psychiatrie: Repetitorium mit Einarbeitung der wichtigsten Prüfungsfakten. 1. Aufl.; Elsevier, Urban & Fischer, München 2009

Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF (1996): Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 224, 522-527

Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S, Rotelli MD, Kollack-Walker S (2005): Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J Clin Psychopharmacol* 25, 255-258

Kirchheiner J, Sasse J, Roots I, Brockmoller J, Bauer M (2005): The value of pharmacogenetic tests in antidepressive medication therapy. *Nervenarzt* 76, 1340-1354

- Kirchhoff P, Dave MH, Remy C, Kosiek O, Busque SM, Dufner M, Geibel JP, Verrey F, Wagner CA (2006): An amino acid transporter involved in gastric acid secretion. *Pflugers Arch* 451, 738-748
- Kline AD, Becker GW, Churgay LM, Landen BE, Martin DK, Muth WL, Rathnachalam R, Richardson JM, Schonert B, Ulmer M et al. (1997): Leptin is a four-helix bundle: secondary structure by NMR. *FEBS Lett* 407, 239-242
- Klingelhöfer J, Bischoff C, Rentrop M: *Klinikleitfaden Neurologie, Psychiatrie*. 3. Aufl.; Urban & Fischer, München [u.a.] 2003
- Kluge M, Schuld A, Himmerich H, Dalal M, Schacht A, Wehmeier PM, Hinze-Selch D, Kraus T, Dittmann RW, Pollmacher T (2007): Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating: results from a randomized double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 27, 662-666
- Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Howard BV, Bogardus C, Bennett PH (1991): Obesity in the Pima Indians: its magnitude and relationship with diabetes. *Am J Clin Nutr* 53, 1543S-1551S
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K (1999): Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402, 656-660
- Kozak LP, Rossmeisl M (2002): Adiposity and the development of diabetes in mouse genetic models. *Ann N Y Acad Sci* 967, 80-87
- Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A (1998): Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 19, 155-157
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, Mei Z, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL (2000): CDC growth charts: United States. *Adv Data* 1-27
- Kutoh E, Boss O, Levasseur F, Giacobino JP (1998): Quantification of the full length leptin receptor (OB-Rb) in human brown and white adipose tissue. *Life Sci* 62, 445-451
- Lammert A, Kiess W, Bottner A, Glasow A, Kratzsch J (2001): Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood. *Biochem Biophys Res Commun* 283, 982-988

- Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Wu PL, Lu CT, Chang WH (2006): Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol* 26, 128-134
- Laux G, Dietmaier O: Praktische Psychopharmakotherapie. 5., neu bearb. und erg. Aufl.; Urban & Fischer, München [u.a.] 2006
- Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM (1996): Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 379, 632-635
- Lehnert H, Aulitzky WE: Innere Medizin: essentials. 4., völlig neu bearb. Aufl.; Thieme, Stuttgart [u.a.] 2006
- Löffler G: Biochemie und Pathobiochemie. 8., völlig neu bearb. Aufl.; Springer-Medizin-Verl., Heidelberg 2007
- Lopez-Bermejo A, Botas-Cervero P, Ortega-Delgado F, Delgado E, Garcia-Gil MM, Funahashi T, Ricart W, Fernandez-Real JM (2008): Association of ADIPOR2 with liver function tests in type 2 diabetic subjects. *Obesity (Silver Spring)* 16, 2308-2313
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K (1996): cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 221, 286-289
- Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P (1996): Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett* 387, 113-116
- Miller DD, Ellingrod VL, Holman TL, Buckley PF, Arndt S (2005): Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 133B, 97-100
- Mix H, Widjaja A, Jandl O, Cornberg M, Kaul A, Goke M, Beil W, Kuske M, Brabant G, Manns MP et al. (2000): Expression of leptin and leptin receptor isoforms in the human stomach. *Gut* 47, 481-486
- Möller HJ, Laux G, Deister A: Psychiatrie und Psychotherapie. 3., überarb. Aufl.; Thieme, Stuttgart 2005

Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA et al. (1997): Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387, 903-908

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

Müller DJ, Peter C, Puls I, Brandl EJ, Lang UE, Gallinat J, Heinz A (2009): Genetics of weight gain associated with antipsychotic medications. *Nervenarzt* 80, 556-563

Murken J: Taschenlehrbuch Humangenetik. 7., vollst. überarb. Aufl.; Thieme, Stuttgart [u.a.] 2006

Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M (1996): Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 120, 803-812

Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S (2001): A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409, 194-198

Neel JV (1962): Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 14, 353-362

Nicholson SE, Hilton DJ (1998): The SOCS proteins: a new family of negative regulators of signal transduction. *J Leukoc Biol* 63, 665-668

Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS (1997): Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 278, 135-138

O'Rahilly S, Farooqi IS (2006): Genetics of obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361, 1095-1105

Park YM, Chung YC, Lee SH, Lee KJ, Kim H, Byun YC, Lim SW, Paik JW, Lee HJ (2006): Weight gain associated with the alpha2a-adrenergic receptor -1,291 C/G polymorphism and olanzapine treatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B, 394-397

Price RA, Cadoret RJ, Stunkard AJ, Troughton E (1987): Genetic contributions to human fatness: an adoption study. *Am J Psychiatry* 144, 1003-1008

Prugger C, Keil U (2007): Development of obesity in Germany--prevalence, determinants and perspectives. *Dtsch Med Wochenschr* 132, 892-897

Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R: Biochemie. Thieme, Stuttgart 2006

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

Schauder P, Ollenschläger G: Ernährungsmedizin: Prävention und Therapie. 3., völlig überarb. und erw. Aufl.; Elsevier, Urban & Fischer, München [u.a.] 2006

Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF (1995): A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 270, 26746-26749

Schneider F, Weber-Papen S: Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie... in 5 Tagen. 1. Aufl.; Springer Medizin Verl., Heidelberg [u.a.] 2010

Shobo M, Yamada H, Mihara T, Kondo Y, Irie M, Harada K, Ni K, Matsuoka N, Kayama Y (2011): Two models for weight gain and hyperphagia as side effects of atypical antipsychotics in male rats: validation with olanzapine and ziprasidone. *Behav Brain Res* 216, 561-568

Siitonen N, Pulkkinen L, Lindstrom J, Kolehmainen M, Eriksson JG, Venojärvi M, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Tuomilehto J, Uusitupa M (2011): Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet* 12, 5

Stefan N, Machicao F, Staiger H, Machann J, Schick F, Tschritter O, Spieth C, Weigert C, Fritsche A, Stumvoll M et al. (2005): Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat. *Diabetologia* 48, 2282-2291

Steffenhagen N, Rummel-Kluge C, Himmerich H (2011): [Metabolic disorders under antipsychotic treatment.]. *Nervenarzt*

Strachan T, Read AP: Molekulare Humangenetik. 3. Aufl.; Elsevier, Spektrum, Akad. Verl., München 2005

---

Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F (1986): An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 314, 193-198

Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE (1990): The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 322, 1483-1487

Suviolahti E, Oksanen LJ, Ohman M, Cantor RM, Ridderstrale M, Tuomi T, Kaprio J, Rissanen A, Mustajoki P, Jousilahti P et al. (2003): The SLC6A14 gene shows evidence of association with obesity. *J Clin Invest* 112, 1762-1772

Tartaglia LA (1997): The leptin receptor. *J Biol Chem* 272, 6093-6096

Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J et al. (1995): Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 83, 1263-1271

Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, Julius D (1995): Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2c</sub> serotonin receptors. *Nature* 374, 542-546

Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L (2005): Polymorphisms of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 15, 195-200

Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH (2002): -759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet* 360, 1790

Tsai SJ, Yu YW, Lin CH, Wang YC, Chen JY, Hong CJ (2004): Association study of adrenergic beta<sub>3</sub> receptor (Trp64Arg) and G-protein beta<sub>3</sub> subunit gene (C825T) polymorphisms and weight change during clozapine treatment. *Neuropsychobiology* 50, 37-40

Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, Darnell JE, Jr., Stoffel M, Friedman JM (1996): Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat Genet* 14, 95-97

Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P (1998): A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 20, 113-114

Wang X, Zhang S, Chen Y, Liu H, Lan C, Chen X, Chi S, Chen S, Zhang W (2009): APM1 gene variants -11377C/G and 4545G/C are associated respectively with obesity and with non-obesity in Chinese type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 84, 205-210

Wang YC, Bai YM, Chen JY, Lin CC, Lai IC, Liou YJ (2005a): Polymorphism of the adrenergic receptor alpha 2a -1291C>G genetic variation and clozapine-induced weight gain. *J Neural Transm* 112, 1463-1468

Wang YC, Bai YM, Chen JY, Lin CC, Lai IC, Liou YJ (2005b): C825T polymorphism in the human G protein beta3 subunit gene is associated with long-term clozapine treatment-induced body weight change in the Chinese population. *Pharmacogenet Genomics* 15, 743-748

Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD (2004): Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 66, 51-57

Wermter AK: Genetische Mechanismen der Gewichtsregulation - Untersuchung eines Kandidatengens: Rezeptor 1 des melanin-konzentrierenden Hormons. *Oec. troph. Diss.* Lollar 2004

WHO (2000): Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 894, i-xii, 1-253

Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M et al. (2003): Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423, 762-769

Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM (2001): Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 3815-3819

Yaswen L, Diehl N, Brennan MB, Hochgeschwender U (1999): Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med* 5, 1066-1070

Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S (1998): A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet* 20, 111-112

Zhang XY, Tan YL, Zhou DF, Haile CN, Cao LY, Xu Q, Shen Y, Kosten TA, Kosten TR (2007): Association of clozapine-induced weight gain with a polymorphism in the leptin promoter region in patients with chronic schizophrenia in a Chinese population. *J Clin Psychopharmacol* 27, 246-251

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994): Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372, 425-432

Zhang ZJ, Yao ZJ, Mou XD, Chen JF, Zhu RX, Liu W, Zhang XR, Sun J, Hou G (2003): Association of -2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene with antipsychotic agent-induced weight gain. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 83, 2119-2123

---

## Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die mir im Verlauf der Doktorarbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Jürgen Brockmöller. Er hat mir das interessante und aktuelle Thema dieser Dissertation zur Bearbeitung zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus möchte ich Herrn Professor Brockmöller dafür danken, dass er im Rahmen meiner Doktorarbeit die Doppelbelastung übernommen hat, mein Doktorvater zu sein und mich zusätzlich intensiv fachlich zu betreuen. Während der Erstellung der Arbeit hatte Herr Professor Brockmöller jederzeit ein offenes Ohr und kurzfristig Zeit für konstruktive Diskussionen, in denen wir alle Themen und Problemstellungen in einer sehr angenehmen Atmosphäre besprechen konnten.

Ich danke Herrn Dr. rer. nat. Mladen Tzvetkov dafür, dass er mich überaus kompetent in die Prozesse der molekularbiologischen Arbeit eingeführt hat und auch für Fragen in diesem Themenumfeld immer mit umfassendem Rat zur Verfügung stand.

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. M. Sc. Markus Schirmer, der mich bei aufgekommenen Fragestellungen sowohl bei der Laborarbeit als auch bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse hilfreich unterstützt hat.

Frau Karoline Jobst danke ich für die praktischen Tipps für die effiziente Durchführung der Laborarbeit.

Bei allen anderen Mitarbeitern der Abteilung Klinische Pharmakologie bedanke ich mich für die freundliche und nette Atmosphäre.

---

## **Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird mein Lebenslauf in der elektronischen Version meiner Dissertation nicht veröffentlicht.