

Aus dem Bezirkskrankenhaus Haar bei München
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. W. Bender

Klinische Prädiktoren für „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW's)“
unter Behandlung mit Neuroleptika
bei schizophrenen und schizoaffektiven Psychosen
in Bezug zu DRD-3-Polymorphismen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michael A. Fendt
aus
München
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. M. Albus
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H.-J. Möller
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	08.03.2007

1 **Einleitung**

1.1 Schizophrene Psychosen

1.1.1 Überblick über die schizophrenen Psychosen

1.1.2 Entstehung schizophrener Psychosen und genetische Einflüsse

1.1.3 Behandlung schizophrener Psychosen und Nebenwirkungen

1.1.4 Prädiktoren für die Entwicklung von „Unerwünschten Arzneimittelwirkungen“ (UAW's)

1.1.4.1 Geschlecht

1.1.4.2 Alter

1.1.4.3 Ethnizität

1.1.4.4 Negativsymptomatik

1.1.4.5 Substanzabusus

1.1.4.6 Hirnorganische Störungen

1.2 Stand der Forschung hinsichtlich genetischer Variablen

1.2.1 Genetische Varianten des metabolischen Enzym-Systems

1.2.2 Interaktion mit den Rezeptoren am Wirkort

1.2.3 Dopamin-DRD3-Rezeptor

1.3 Ziel der Arbeit

2 **Methodik**

2.1 Patientenkollektiv

2.2 Psychiatrische Daten und Datenverarbeitung

2.3 Psychiatrische Untersuchungen

2.3.1 Barnes-Akathisie-Scale (BAS)

2.3.2 Simpson-Angus-Scale (SAS)

2.3.3 SKID

2.4 DNA-Analyse

2.5 Angewandte statistische Methoden

3 **Ergebnisse**

3.1 Auswertung der genetischen Untersuchung

3.2 Art der „Unerwünschten Arzneimittelwirkung“

3.3 Geschlecht

3.4 Alter bei Umstellung

3.5 Art des Neuroleptikums

3.6 Dosis in Chlorpromazin-Äquivalenten (CPE)

3.7 Dauer der Neuroleptika-Einnahme

4 **Diskussion**

4.1 Genetische Untersuchungen

4.2 Art der unerwünschten Nebenwirkung

4.3 Geschlecht

4.4 Alter

4.5 Art des Neuroleptikums

4.6 Dosis in Chlorpromazin-Äquivalenten

4.7 Dauer der Neuroleptika-Einnahme

- 5 **Zusammenfassung**
- 6 **Literaturverzeichnis**
- 7 **Lebenslauf**

1 Einleitung

Neuroleptika sind seit langer Zeit Mittel der Wahl zur Behandlung von psychotischen Störungen. Allerdings kommt es bei klassischen Neuroleptika häufig zu Nebenwirkungen wie z.B. Akathisie, Parkinsonoid und Spätdyskinesien. Unter welchen Bedingungen es jedoch zur Ausbildung von Nebenwirkungen kommt, ist nicht ganz geklärt. Fest steht bisher, dass genetische Komponenten existieren, z.B. verschiedener Allelvarianten, die ursächlich beteiligt sein können. In der pharmakogenetischen Forschung spielen hierfür v.a. die Dopamin-Rezeptoren eine besondere Rolle.

Würde man genetische Marker entdecken, die im Zusammenhang mit der Entwicklung von unerwünschten Arzneiwirkungen (UAW's) stünden, könnten Patienten individuell unter Berücksichtigung der vorliegenden genetischen Ausstattung schon initial einer Therapie mit einem bestimmten Medikament mit keinen bzw. weniger Nebenwirkungen zugeführt werden.

1.1 Schizophrene Psychosen

1.1.1 Überblick über die schizophrenen Psychosen

Die schizophrenen Psychosen gehören zu der Hauptgruppe der endogenen Psychosen, deren Symptome schon seit Beginn des letzten Jahrhunderts bekannt sind. Die heute als Schizophrenie bezeichneten Störungsbilder haben eine vielfältige Begriffsgeschichte. Griesinger und Snell unterschieden zwischen „primärer Verrücktheit“ und „sekundären Schwachzuständen“. Hecker (1871) und Kahlbaum (1874) veröffentlichten Arbeiten über das „Jugendirresein“ (Hebephrenie) bzw. über das „Spannungsirresein“ (Katatonie) (Berger, 1999). Kraepelin fasste 1898 diese mit verschiedenen Namen gekennzeichneten Erscheinungsbilder unter dem Krankheitsbegriff „Dementia praecox“ („vorzeitige

Verblödung“) zusammen. Als „Schizophrenie“ wurde die Erkrankung 1911 von E. Bleuler bezeichnet, welche u.a. durch eine eigenartige Spaltung des psychischen Erlebens gekennzeichnet ist. Schneiders Lehre von den Symptomen ersten und zweiten Ranges stellen im weiteren Verlauf einen ersten Versuch einer Operationalisierung der Diagnostik der Erkrankung dar (Möller, 1999).

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine sehr schwere psychische Erkrankung, bei der es zu charakteristischen Störungen im Bereich des Denkens und der Sprache, der Affektivität und der Selbst- und Fremdwahrnehmung kommt. Die Wahrnehmung der eigenen Person, der Umwelt und anderer Menschen kann völlig unrealistisch verändert, verzerrt, „verrückt“ erscheinen. Sinnestäuschungen (Halluzinationen) und wahnhaftes Denken können vorkommen (sog. „produktive Symptome“). Die Folgen sind schwere Beeinträchtigungen in der Kommunikationsfähigkeit und dem sozialen Verhalten. Sinnestäuschungen können im akustischen (z.B. Stimmen hören), optischen (Trugbilder), aber auch im Geruchs- und Geschmacksbereich entstehen. Auch kommt es bei schizophrenen Erkrankungen häufig zur Ausbildung von Wahnvorstellungen. Schizophrene Störungen sind durch grundlegende und charakteristische Störungen der Wahrnehmung, des Denkens und durch eine Störung des Gefühlslebens gekennzeichnet, wobei die intellektuellen Fähigkeiten und die Klarheit des Bewusstseins in der Regel nicht beeinträchtigt sind. Im Laufe der Zeit können jedoch kognitive Defizite entstehen. Unter kognitiven Defiziten versteht man geistige Einbußen von Hirnleistungsfunktionen, die u.a. das Denken und Urteilen, die Auffassung, das Gedächtnis und die Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit betreffen.

Die Prävalenz der schizophrenen Psychosen wird mit ca. 0,5-1,0% angegeben, die jährliche Inzidenzrate mit ca. 0,05%. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Schizophrenie zu erkranken, liegt in der Durchschnittsbevölkerung bei etwa 0,6-1,0%. Das durchschnittliche Prädilektionsalter für den Ausbruch der Erkrankung liegt bei Männern im Alter von 21 Jahren, bei den Frauen etwa fünf Jahre später. Mehr als die Hälfte aller

Schizophrenien beginnen zwischen der Pubertät und dem 30. Lebensjahr. (Möller, 1999). Der Beginn ist häufig subakut und dauert oft Monate bis Jahre. In diesem uncharakteristischen Vorstadium bestehen oft über einen längeren Zeitraum hin leichtere psychische Symptome. Nach diesem Vorstadium kommt es zur Ausbildung der eigentlichen schweren schizophrenen Symptomatik. Ein akuter Beginn der Erkrankung ist vergleichsweise selten. Der weitere Verlauf schizophrener Erkrankungen ist nach Abklingen der Ersterkrankung nicht einheitlich. Es kann zu einer (fast) vollständigen Heilung, einem episodischen Verlauf mit mehreren Krankheitsepisoden oder einem chronifizierten Verlauf kommen.

Trotz intensiver Forschung ist es bis heute noch nicht gelungen, die Ätiologie dieser Erkrankungen zufrieden stellend zu klären. Eine genetische Disposition, im Sinne einer polygenen Erbanlage gilt jedoch als gesichert.

1.1.2 Entstehung schizophrener Psychosen und genetische Einflüsse

Bei der Verursachung von Schizophrenie wird von einem Zusammenwirken unterschiedlicher Faktoren ausgegangen, wobei angenommen wird, dass die genetische Veranlagung (Disposition) eine bedeutsame Rolle spielt.

Die familiäre Häufung schizophrener Erkrankungen gehört zu den frühesten Erkenntnissen der Schizophrenieforschung. Die Häufigkeit der Erkrankung ist in der Verwandtschaft schizophrener Patienten höher als in der Gesamtbevölkerung. Bei eineiigen Zwillingen liegt die Konkordanzrate bei 50%, bei zweieiigen Zwillingen hingegen nur bei 15% (Berger, 1999). Dass der familiären Häufung eine genetische Komponente zugrunde liegt, untermauern auch viele Adoptionsstudien (Kety et al. 1976, Stabenau 1977, Kinney et al. 1978, Kringlen 1980, Kessler 1980, Abrams et al. 1983, Kendler 1983, Johnson 1990, Hafner

et al. 1991, Tsuang et al. 1991, Weinberger et al. 1992, Kendler et al. 1993, Polymeropoulos et al. 1993, Kety et al. 1994, Tienari et al. 1994, Tsuang et al. 1995, Schwab et al. 1995, Goldberg et al. 1995, Straub et al. 1995, Franzek et al. 1996). Diese Studien zeigten, dass die frühe Adoption von unbelasteten Kindern durch eine Familie mit schizophrenem Elternteil nicht das Risiko erhöht, selber an einer Schizophrenie zu erkranken. Das erhöhte Risiko aber für Kinder, die von an Schizophrenie erkrankten Eltern stammen, an einer Schizophrenie zu erkranken, bleibt auch bei einer frühen Adoption durch unbelastete Eltern erhalten.

Insbesondere die hohe, aber nicht hundertprozentige Übereinstimmung bei eineiigen Zwillingen zeigt, dass die genetische Grundlage nicht als alleinige Ursache angesehen werden kann. Sie wird vielmehr als Disposition verstanden, die nur zur Erkrankung führt, wenn andere Faktoren hinzukommen. Als Beispiele für solche Faktoren, die bei einer genetischen Veranlagung zum Ausbruch von Schizophrenie führen, gelten pränatale Virus-Infektionen (siehe z.B. O'Callaghan et al. 1991, Kirch 1993, Huttunen et al. 1994, Pearce 2001, Brown et al. 2002, Brown et al. 2004) und besonders krisenhafte Lebensereignisse (siehe z.B. Jacobs et al. 1976, Schwartz et al. 1977, Leff et al. 1980, Day 1981, Gruen et al. 1984, Canton et al. 1985, Chung et al. 1986, Ventura 1989, Das et al. 1997).

Die Annahme, dass psychosoziale Bedingungen, z.B. Störungen im Miteinander der Familie oder Partnerschaft ursächlich zur Entstehung der Schizophrenie beitragen, ist nicht wissenschaftlich belegt. Es ist eher wahrscheinlich, dass diese Faktoren allenfalls den Verlauf der Erkrankung beeinflussen können. Am besten gesichert scheinen Befunde, die eine erhöhte Rezidivneigung bei Schizophrenen belegen, die in „High-expressed-emotions“-Familien leben, welche sich durch eine erhöhte kritische Emotionalität und/oder überprotektive Einstellung gegenüber dem Erkrankten auszeichnen. (Möller, 1995). Es besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen situativen Belastungen und dem Ausbruch der Erkrankung.

Aus biochemischer Sicht wird als wichtigstes Korrelat schizophrener Psychosen eine Überaktivität zentralnervöser dopaminerger Strukturen in limbischen Hirnregionen beschrieben. Noch ungeklärt ist die Frage, ob diese dopaminerge Überaktivität einen wichtigen Zwischenschritt in der Pathogenese oder sogar den Ausgangspunkt der Kausalkette darstellt. Diese Erkenntnis entstand aus der Tatsache heraus, dass die in der Behandlung von schizophrenen Psychosen wirksamen Neuroleptika Dopaminantagonisten sind und, dass man durch Dopaminagonisten eine schizophrenieähnliche Psychose provozieren kann. Zu Beginn der 70er Jahre formulierten S. H. Snyder und A. Carlsson die Dopaminhypothese der Schizophrenie (siehe z.B. Snyder 1976, Snyder 1977, Carlsson 1978, Carlsson 1988). Diese postuliert prä- oder postsynaptische Regulationsstörungen des Dopaminstoffwechsels. Daraus resultiert die dopaminerge Überaktivität im mesolimbischen System. Zunächst wurde von einem Überschuss an Dopamin ausgegangen, später wurde die Überaktivität durch eine Übersensitivität dopaminerger Rezeptoren erklärt. Neuere Modelle gehen von einem mesolimbisch-mesokortikalen Ungleichgewicht aus mit frontaler Hypoaktivität und daraus resultierender mesolimbischer dopaminerger Hyperaktivität. Eine frontale dopaminerge Hypoaktivität wird für die negative Symptomatik und die mesolimbische dopaminerge Hyperaktivität für die positive Symptomatik mitverantwortlich gemacht (Möller, 1999). Auch wenn diese so genannte "Dopaminhypothese" noch nicht ausreichend bewiesen ist, so spricht doch eine Reihe von Fakten für ihre Richtigkeit.

Die Tatsache, dass vor allem neuere Neuroleptika neben der D2-Rezeptorblockade auch unter anderem eine relativ ausgeprägte D1-Rezeptorblockade und einen Serotonin-5HT-2alpha-Antagonismus bewirken, weist darauf hin, dass auch das serotinerge System Einfluss auf die Pathogenese der Schizophrenie nimmt (siehe z.B. Iqbal et al. 1995, Gurevich et al. 1997, Sachdev et al. 1998, Shinkai et al. 1999, Tsai et al. 2000, Cichon et al. 2000, Chiu et al. 2001, Chen et al. 2001, Hong et al. 2001, Haleem et al. 2002, Zhang et al. 2003, Casey 2004, Reynolds et al. 2005, Nakazono et al. 2005). Die unter Phencyclidin zu beobachtenden

psychomimetischen Wirkungen lassen an eine Mitbeteiligung des glutamatergen Systems denken (Halberstadt 1995, Joo et al. 2001, Hashimoto et al. 2002, Tsai et al. 2002, Kaiser et al. 2004). Eine neuere Studie von Yanik et al. (2003) legt die Vermutung nahe, dass auch der „arginine-nitric oxide pathway“ Einfluss auf die Pathogenese der Schizophrenie nimmt (siehe auch Shinkai et al. 2004, Shinkai et al 2005). 2000 zeigte Hori et al. einen möglichen Zusammenhang des Mangan-Superoxide-Dismutase-Polymorphismus (MnSOD-Polymorphismus) und dem Auftreten von Spätdyskinesien. Auch weitere Studien befassten sich mit MnSOD-Polymorphismus (siehe z.B. Zhang et al. 2003, Michel et al. 2004).

1.1.3 Behandlung schizophrener Psychosen und Nebenwirkungen

Bis zur Ära der Neuroleptika, mit denen man in den fünfziger Jahren schizophrene Störungen zu behandeln begann, gab es nur wenige, vielfach nicht, oder nur unbefriedigend, wirkende Therapieverfahren für schwere psychische Erkrankungen, z.B. die Elektrokrampfbehandlung. Mit der Einführung der Neuroleptika wurde die Therapie der Schizophrenien jedoch regelrecht revolutioniert. Die 1952 von Delay und Deniker mit dem Prototyp Chlorpromazin entdeckten Neuroleptika ermöglichten erstmals eine sinnvolle medikamentöse Therapie schizophrener Patienten. Geprägt wurde der Begriff „Neuroleptikum“ von 1955 J. Deley und P. Deniker. Sie sahen fünf Kriterien für ein Neuroleptikum vor:

- Hervorrufen eines spezifischen Zustandes der Indifferenz
- therapeutische Wirksamkeit bei Erregung und Unruhe
- Linderung psychotischer Symptome
- Provokation extrapyramidaler und vegetativer Zeichen
- Betonung subkortikaler Effekte“ (Berger, 1999)

Neuroleptika können nach ihrer chemischen Struktur, nach der neuroleptischen Potenz oder nach ihrer spezifischen Wirkungen (beruhigend, antimanisch, wahndämpfend) eingeteilt werden. Bedeutsam ist die Einteilung in typische und atypische Neuroleptika. Typische Neuroleptika gliedern sich in hochpotente und schwachpotente. Hochpotente Neuroleptika zeichnen sich durch eine ausgeprägte antipsychotische und psychomotorisch dämpfende Wirkung aus, haben aber nur geringe oder keine sedierende, Schlaf anstoßende und vegetativ beruhigende Wirkung. Hingegen zeigen die schwachpotenten Neuroleptika eine gut ausgeprägte sedierende, Schlaf anstoßende und vegetativ beruhigende Wirkung, jedoch nur eine milde bis sehr geringe antipsychotische Wirkung. Zu den typischen Neuroleptika zählt man hierbei die "Standardmedikamente" wie z.B. Haloperidol und Benperidol. Atypisch nennt man diejenigen Medikamente, die durch eine ausgeglichene Blockade von D1- und D2-Rezeptoren und zusätzlicher serotonerger Wirkung eine gute Wirkung gegen die Psychose mit geringeren körperlichen Nebenwirkungen wie Bewegungsstörungen besitzen. Zu Ihnen gehören z.B. Clozapin und einige neue Entwicklungen wie Olanzapin, Quetiapin und Risperidon.

In einem Versuch mit Ratten konnten Reuss et al. 2001 in kortikalen und striatalen Astrozyten eine abnehmende Dopamin-Sensitivität unter Behandlung mit atypischen Neuroleptika im Vergleich zu typischen Neuroleptika beobachten.

Neuroleptisch wirksame Medikamente greifen in den Transmitterstoffwechsel ein und beeinflussen auf diese Weise die elektrische und chemische Reizübertragung zwischen den Nervenzellen. Das gilt für die Übertragung von Wahrnehmungen vom äußeren Sinnesorgan zu den zentralen Verarbeitungsorten im Gehirn, sowie für die Übertragung von Gefühlen und Körpersignalen, darüber hinaus gilt das ebenso für die Verknüpfung von Wahrnehmungen und Gefühlen. Der antipsychotische Wirkungsmechanismus von Neuroleptika hängt v.a. mit ihrer Fähigkeit zusammen, postsynaptische Dopamin-Rezeptoren zu blockieren. Als Zielorte der antipsychotischen Wirkung werden vor allem dopaminerge D2-Rezeptoren im limbischen

System (z.B. Hippocampus, Nucleus accumbens) und im frontalen Kortex diskutiert (Möller, 1999). In den letzten Jahren ist es mit Hilfe der PET (Positronen-Emissions-Tomographie) bzw. SPECT (single photon emission tomography) möglich geworden, die Neuroleptikabindung an den Dopamin-Rezeptoren am menschlichen Gehirn in vivo zu ermitteln. Rezeptorbindungsstudien zeigten, dass Neuroleptika unterschiedliche Affinitäten zu den unterschiedlichen Dopamin-Rezeptoren ausweisen (siehe z.B. Sedvall 1990, Budinger 1992, Pilowsky et al. 1992, Lidow et al. 1994, Heiss et al. 1995, Ewald et al. 1996, Joyce et al. 1999, Gefvert et al. 1998, Tauscher-Wisniewski et al. 2002, Grunder et al. 2003, Erritzoe et al. 2003, Lomena et al. 2004, Sjöholm et al. 2004).

Nahezu alle in der Medizin angewandten Medikamente zeigen neben erwünschten Hauptwirkungen auch Nebenwirkungen.

Schon 1953 entdeckte Haase die Bedeutung eines Handschrifttestes bei Patienten mit neuroleptischer Medikation (siehe auch Haase 1980). 1979/80 wurde zusammen mit einer amerikanischen Computer-Firma ein Gerät entwickelt, welches als Indikator für feinmotorische Störungen bei einem Schreibtest diente und zugleich den Grad der extrapyramidal-motorischen Störung angab. Miller (1997) sprach von der Idee, dass minimale motorische Nebenwirkungen eine wichtige Bedingung für die therapeutische Effektivität mit klassischen Neuroleptika darstellen. Dies konnte im Weiteren vor allem durch Clozapin widerlegt werden.

Nebenwirkungen sind ein häufiger Grund für den Abbruch einer Therapie. Deshalb wurde bei der neuen Generation von Neuroleptika besonders an der Reduzierung der Nebenwirkungen gearbeitet. In der Regel sind bei allen typischen Neuroleptika mehr oder weniger stark ausgeprägte extrapyramidale Nebenwirkungen aufgrund der Dopaminrezeptoren-Blockade zu erwarten. Neuere atypische Neuroleptika zeigen deutlich weniger extrapyramidale bis keine Nebenwirkungen (v.a. Clozapin).

Der Name "extrapyramidale Störungen" kommt von einem funktionellen System im Gehirn, das Bewegungsabläufe beeinflusst. Über die Pyramidenbahn werden Signale von der Großhirnrinde über das Rückenmark zu den Muskeln geleitet, um Bewegungen der Muskeln willkürlich zu steuern. Neben dieser willkürlichen Steuerung werden Bewegungsabläufe über andere Regionen des Hirns unwillkürlich beeinflusst und diese Regionen bezeichnet man zusammengefasst als extrapyramidales System. Neuroleptika können die Funktion des extrapyramidalen Systems beeinträchtigen.

Zu den extrapyramidal-motorischen Störungen zählen die Frühdyskinesien, das Parkinsonoid, die Akathisie und die Spätdyskinesien.

Bei Frühdyskinesien kommt es zu intermittierend auftretenden oder andauernden Muskelspasmen und Haltungsanomalien. Diese akut-dystonen Reaktionen treten vorwiegend in den ersten Stunden der Neuroleptikabehandlung bei ca. 10% der Patienten auf. Das akute dystonische Syndrom kann in verschiedenen Formen in Erscheinung treten:

- okulogyre Krisen (tonische konjugierte Blickwendung nach oben)
- Blepharospasmus
- linguale Dystonie (Zungenprotrusionen)
- pharyngeale/laryngeale Dystonie („Zungen-Schlund-Krämpfe“)
- Mischbilder aus Retro- (am häufigsten), Torti-, Antero- Laterocollis, axiale Dystonie
- Pisa-Syndrom (axiale Dystonie mit Neigung zu einer Seite)
- u.a.

Frühdyskinesien lassen sich meist rasch durch Anticholinergika (z.B. Biperiden) beheben.

Die Akathisie, d.h. „Unfähigkeit zu sitzen“ mit Umherlaufen, Trippeln, ständigen Gewichtsverlagerungen beim Sitzen, Über- und Entkreuzen der Beine oder andere zwecklose, oft komplexe Bewegungen der oberen Extremitäten ist eine der häufigsten Nebenwirkung

(siehe z.B. Sachdev 1995, Janno et al. 2004) und am frühesten in Erscheinung tretende Nebenwirkung (Stunden bis Tage) einer Neuroleptika-Behandlung und ist pharmakologisch schwieriger zu beeinflussen.

Das durch Neuroleptika bedingte Parkinson-Syndrom (Parkinsonoid) mit der Trias Tremor, Rigor und Akinese tritt erst nach ca. ein- bis zweiwöchiger Behandlung auf. Auch hier lässt sich die Symptomatik deutlich durch Anticholinergika verbessern. Eine sehr seltene, aber besonders schwere Variante des Parkinsonoid sind katatone Reaktionen (Störung der Willkürmotorik) sowie das maligne neuroleptische Syndrom. Das Maligne Neuroleptische Syndrom (in ca. 0,2%) ist gekennzeichnet durch Rigor, Tremor, Fieber, Bewusstseinstörung und Herzrhythmusstörungen. Die Lebensgefahr (ca. 20%) des Malignen Neuroleptischen Syndroms folgt aus den Komplikationen der Rhabdomyolyse (Nierenversagen), der Immobilisierung (Thrombose, Pneumonie) und der vegetativen Dysregulation (Exsikkose) (Berger, 1999).

Ca. 20% (Möller, 1999) der Kranken entwickeln nach längerfristiger (d.h. mehrere Monate bis Jahre) Neuroleptikaeinnahme Spätdyskinesien. Die Störungen betreffen Bewegungen der Kiefer- und Gesichtsmuskulatur sowie der Arme und Beine. Charakteristisch sind orofaziale Dyskinesien, die z.B. in Schmatz-, Kau- und Zungenwalzbewegungen bestehen. Die Störung ist etwa bei der Hälfte der Patienten irreversibel.

Als Folge der Blockade der tuberoinfundibulären Dopaminrezeptoren in der Adenohypophyse kommt es zu einem Prolaktinanstieg mit einer evtl. daraus resultierender Gynäkomastie und Galaktorrhoe. Da Neuroleptika neben der antidopaminergen Wirkung auch noch antihistaminerge, antiemetische, antiadrenerge, anticholinerge und antiserotonerge Wirkungen aufweisen, zeigt sich nicht selten im Verlauf der neuroleptischen Therapie eine Vielgestaltigkeit von Begleitwirkungen. Die anticholinergen Eigenschaften der Substanzen prägen vor allem die vegetativen Begleitsymptome wie z.B. Tachykardie, Miktionsstörungen und Akkomodationsstörungen. Durch die Blockierung adrenerger und histaminерger

Rezeptoren resultieren Einflüsse auf das Herz-Kreislauf-System (Hypotonie). Eine sedierende Wirkung wird über eine Histamin-Rezeptor-Blockade vermittelt. Ein anxiolytischer Effekt wird der Serotonin-Blockade zugeschrieben. Orthostatische Dysregulationen werden auf die Affinität der Neuroleptika zu adrenergen Rezeptoren zurückgeführt. Da durch Neuroleptika die Krampfschwelle des Gehirns gesenkt wird, kann es zu Krampfanfällen kommen. Zudem können Leberfunktionsstörungen und Blutbildveränderungen auftreten. Nicht sehr selten sind Gewichtszunahmen und Störungen von Libido und Potenz, dermatologische und ophthalmologische (z.B. Trübung der Linse und der Hornhaut) Störungen. Neuroleptika bewirken eine Störung der Thermoregulation, die bei Hitzeexposition zu Komplikationen führen kann. Außerdem kommt es v.a. bei einigen atypischen Neuroleptika zu einem Anstieg des Blutzuckers, einer Hemmung der Insulinsekretion sowie zu einer verminderten Glukosetoleranz. An psychischen Nebenwirkungen treten unter Umständen Müdigkeit und Konzentrationsstörungen sowie depressive Verstimmungszustände auf.

1.1.4 Prädiktoren für die Entwicklung von „Unerwünschten Arzneimittelwirkungen“ (UAW's)

Neuroleptika sind Mittel der Wahl zur Therapie schizophrener Psychosen. Bei dieser Behandlung treten aber häufig extrapyramidal-motorische Störungen (EPS) auf, wie z.B. die Akathisie, das Parkinsonoid oder die Spätdyskinesie. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist abhängig von der Art des Neuroleptikums. So wird den typischen Neuroleptika (z.B. Haloperidol) eine höhere Wahrscheinlichkeit zugesprochen ungewünschte Arzneiwirkung (UAW's) auszulösen als den atypischen Neuroleptika (z.B. Clozapin). Spivak et al. zeigten 1997, dass Clozapin schon in niedriger Dosierung effektiv bei neuroleptika-induzierten

extrapyramidal-motorischen Störungen bei neuroleptika-resistenten schizophrenen Patienten ist. Miller et al. (1998) untersuchte 106 Patienten auf Prävalenz von akuten extrapyramidalen Störungen. Eine Akathisie in der Gruppe der konventionell behandelten Patienten trat in 24 % auf, 13 % der Patienten aus der Risperidon-Gruppe und nur 7 % aus der Clozapin-Gruppe. In einer anderen Studie von Modestin et al. (2000) mit 200 Patienten unter neuroleptischer Behandlung fand sich eine Prävalenz von 20 % für Parkinsonoide, 11 % für Akathisien und 22 % für Spätdyskinesien. Allerdings konnte der vorteilhafte Effekt von Clozapin gegenüber klassischen Neuroleptika nicht wiedergegeben werden. In diesem Kollektiv hat Clozapin nicht zu der erwarteten deutlichen Reduktion der Prävalenz von extrapyramidalen Störungen geführt.

Die Neuroleptikadosis als auch eine Dosissteigerung ergaben in vielen Studien eine Korrelation zu dem Auftreten von Nebenwirkungen (Wode-Helgodt et al. 1978, Sachdev et al. 1994, Pandurangi et al. 1995, Miller et al. 1997, Lane et al. 1997, Berardi et al. 2000, Yoshimura et al. 2001, Kondo et al. 2002, Ballerini et al. 2002, Yamasue et al. 2003, Riedel et al. 2005).

Auch Unterbrechungen antipsychotischer Behandlung scheinen Einflüsse auf die Entwicklung von UAW's zu haben (siehe z.B. Jolley et al. 1990, Jolley et al. 1993, Larach et al. 1997, van Harten et al. 1998).

Eine Studie von Kapur et al. 2000 ergab einen Zusammenhang zwischen D2-Rezeptor-Besetzung und dem Ansprechen auf Neuroleptika und der Entwicklung von Nebenwirkungen. 2002 zeigte Tauscher et al. eine positive Korrelation zwischen prozentualer D2-Rezeptor-Besetzung und dem SAS-(Simpson-Angus-Scale) Score für extrapyramidale Störungen.

Das Auftreten von spontanen, nicht neuroleptika-induzierten Dyskinesien war Gegenstand der Studie von Fenton et al. (1997). Wie auch Gervin et al. in ihrer Studie 1998 und Chatterjee et al. 1995 bestätigten, sind spontane Dyskinesien auch bei schizophrenen Patienten ohne jemalige neuroleptische Behandlung zu finden (siehe auch Chatterjee et al. 1995, Kopala et al.

1996, Puri et al. 1999, McCreadie et al. 2005, Tarbox et al 2005). Fenton et al. (1994) verglich Patienten mit unbehandelten schizophrenen Psychosen und Patienten mit anderen psychiatrischen Störungen und zeigte, dass spontane Dyskinesien weit häufiger in der Schizophrenie-Gruppe als in der Gruppe mit anderen Diagnosen auftraten.

Neben genetischen Faktoren (siehe z.B. Otani et al. 1991, Lencer et al. 2004) gelten einige andere Faktoren als Prädiktoren für die Entwicklung von Nebenwirkungen bei antipsychotischer Therapie.

1.1.4.1 Geschlecht

Schon seit vielen Jahren werden Zusammenhänge zwischen Geschlecht und Schizophrenie untersucht (siehe z.B. Häfner et al. 1991 und 1993).

Das weibliche Geschlecht stellte sich als ein bedeutender Prädiktor für die Entwicklung von Spätdyskinesien heraus (Yassa & Jeste 1992). Zaretsky et al. (1993) konnten einen Trend feststellen, dass Frauen höhere Gesamtpunktzahlen in der AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) als Methode zur Erfassung von Spätdyskinesien erzielen als Männer.

Laut Kondo et al. (1999) haben Männer ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten akuter Dystonien. Lindamer et al. berichteten 2001 über einen schwereren Verlauf bei Frauen mit spätem Erkrankungsbeginn bzw. Männer mit frühem Erkrankungsbeginn gegenüber Frauen mit frühem Beginn bzw. Männer mit spätem Beginn.

1.1.4.2 Alter

Patienten mit höherem Lebensalter scheinen ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von extrapyramidalen Störungen zu haben (Zaretsky et al. 1993, Tison et al. 1999, Muscettola et al. 1999, Ballerini et al. 2002). Andreassen et al. (1997) und Chong et al. (1998) beobachteten, dass Patienten mit Spätdyskinesien oder Parkinsonoid signifikant älter sind als Patienten ohne diese Nebenwirkungen. Hingegen waren Patienten mit Akathisie signifikant jünger als Patienten ohne Akathisie. Im Gegensatz dazu berichtete Sandyk 1991 von einer signifikanten Assoziation von frühem Erkrankungsbeginn und der Ausbildung eines Parkinsonoids. Keine Korrelationen ergaben sich für akute Dyskinesien und Spätdyskinesien.

1.1.4.3 Ethnizität

In verschiedenen ethnischen Gruppen variieren die unterschiedliche Neigungen zu Spätdyskinesien (siehe auch Swartz et al. 1997). Yassa & Jeste zeigten 1992 eine niedrigere Prävalenz von Spätdyskinesien bei asiatischen Patienten im Vergleich zu nordamerikanischen, europäischen und afrikanischen Patienten. Einige Studien ergaben eine niedrigere Prävalenz für Spätdyskinesien und Akathisien bei asiatischen Patienten. (z.B. Leung et al. 2003, Chong SA et al. 2003). Allerdings ergaben auch manche Studien keine unterschiedlichen Prävalenzraten bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen (z.B. Sramek et al. 1991, Jeste et al. 1996, van Harten et al. 1996, Gray Gregory et al. 1998, Gatere et al. 2002, Chong et al.2003).

1.1.4.4 Negativsymptomatik

Negativsymptomatiken wurden mehrfach schon als ein bedeutender Risikofaktor für Nebenwirkungen beschrieben (siehe auch z.B. Kinon et al. 1993). Waddington et al. zeigte

1987 in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen bestehender Negativsymptomatik und der Entwicklung von Spätdyskinesien bei schizophrenen Patienten. Eine andere Untersuchung von Liddle et al. (1993) konnte diesen Zusammenhang bestätigen. Eine Assoziation von bestehender Negativsymptomatik und extrapyramidalen Störungen erbrachten Chatterjee et al. (1995). Allan et al. (1998) konnten dieses Ergebnis bestätigen, jedoch nur in der Patientengruppe mit Haloperidol und nicht in der Gruppe mit Olanzapin behandelten Patienten.

1.1.4.5 Substanzabusus

Substanzabusus ist ein Risikofaktor für Spätdyskinesien (Bailey et al. 1997). Eine erhöhte Spätdyskiesierate bei schizophrenen Patienten unter Rauchern beschrieben Yassa et al. 1987. Goff et al. (1992) ermittelte für Raucher eine erhöhte Akathisierate, aber auch eine erniedrigte Parkinsonoidrate. Außerdem wurden höhere Neuroleptikadosen von Rauchern gegenüber Nicht-Rauchern festgestellt. Zudem konnte auch dem Alkoholabusus eine Korrelation zu Nebenwirkungen nachgewiesen werden (Duke et al. 1994). Kokain-konsumierende Patienten wiesen eine signifikant höhere Rate für akute Dystonien auf (Van Harten et al. 1998). Cannabisabusus korrelierte positiv mit der Spätdyskiesierate (Zaretsky et al. 1993).

1.1.4.6 Hirnorganische Störungen

Neuronale Entwicklungsstörung, Schädel-Hirn-Traumata und andere cerebro-morphologischen Störungen können ebenfalls zur Ausbildung von schizophrenen Psychosen beitragen. Schon in den achtziger Jahren untersuchten Bogerts et al. anhand Post-Mortem-Studien neuropathologische Veränderungen bei chronisch-schizophrenen Patienten (Bogerts et al. 1985, Bogerts et al. 1990, Bogerts et al. 1993, Bilder et al. 1994, Capuano et al. 2002,

Ballmaier et al. 2002). Patienten mit cerebralen Schäden sind anfälliger für Nebenwirkungen. So zeigten z.B. Pijnenburg et al. 2003, dass Patienten mit frontotemporaler lobärer Degeneration empfänglicher für neuroleptika-induzierte Nebenwirkungen sind. Auch Eisenmangel wird als Risikofaktor für das Auftreten von UAW's diskutiert (Yoshida et al. 2004).

Bisher standen vor allem die Prädiktoren für die Spätdyskinesien im Rampenlicht der Forschung. Eine Studie von Keepers et al. 1991 ergab ein erhöhtes Risiko für Patienten mit extrapyramidalen Störungen später eine Spätdyskinesie zu entwickeln. Viele Studien bestätigten den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von extrapyramidalen Störungen und dem Auftreten von Spätdyskinesien (Andrew et al. 1994, Barnes et al. 1998, Muscettola et al. 1999, Kim et al. 2003, Sachdev et al. 2004).

1.2 Stand der Forschung hinsichtlich genetischer Variablen

Mit dem Fortschritt der Entschlüsselung des menschlichen Genoms ist in den letzten Jahren eine Vielzahl von Mutationen in einzelnen Genen bekannt geworden, die für interindividuelle Unterschiede in der Arzneimittelwirkung verantwortlich sind. Durch geringfügige genetische Veränderungen kann die Empfindlichkeit eines Organismus gegenüber pharmakotoxikologischen Wirkungen vorgegebener Stoffe deutlich verändert sein. Dazu gehören die Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Arzneimitteln im Körper, sowie die Interaktionen eines Arzneimittels mit seinen Zielstrukturen am Wirkort. Pharmakogenetische Polymorphismen können zu ungewöhnlichen, unerwarteten oder toxischen Reaktionen auf gewisse Arzneimittel führen. Die intensive Forschung der letzten

Jahre hat die Auswirkung von Polymorphismen der metabolischen Enzyme und die Interaktion mit dem Rezeptor am Wirkort untersucht.

1.2.1 Genetische Varianten des metabolischen Enzym-Systems

Seit langem ist bekannt, dass während einer Behandlung mit gleichen Dosen die Plasmaspiegel von Antipsychotika bei Patienten um ein Mehrfaches variieren können. Die Aktivität der Arzneimittel abbauenden Enzyme bestimmt die Geschwindigkeit, mit der Medikamente aus dem Körper eliminiert werden und damit auch die Konzentration am Wirkort. Hauptsächlich verantwortlich für diesen Abbau sind die CYP450-Enzyme. Die Variabilität der Funktion dieser CYP450-Enzyme ist Ursache dafür, dass bei gleicher Dosierung eines Medikaments Intensität und Dauer von Wirkungen und Nebenwirkungen von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein können. Neben den Ess- und Trinkgewohnheiten spielt die genetische Veranlagung eine große Rolle bei der Aktivität dieser Enzyme. Für mehrere dieser Enzyme sind pharmakogenetische Faktoren beschrieben worden, die zum völligen Funktionsverlust oder einer erheblich herabgesetzten Aktivität des Enzyms führen.

CYP2C9 (Wild-Typ-Enzym und zwei Varianten), CYP2C19 (zwei Varianten) und CYP2D6 (viele Varianten) sind für die Psychiatrie relevante Polymorphismen. Für jedes dieser Enzyme existieren extensive metabolizer (EM) und poor metabolizer (PM), wobei das PM-Allel rezessiv und das EM-Allel dominant vererbt werden. Aus klinischen Gesichtspunkten ist der CYP2D6-Polymorphismus der bedeutendste. 5-10% der Europäer, ca. 2% der Asiaten und 7-8% der Afrikaner sind PM, da sie ein funktionell abnormales, inaktives Enzym produzieren oder ein Fehlen dieses Enzyms aufweisen.

Obwohl einige Studien (Coutts et al. 1999, Scordo et al. 1999, Prior et al. 1999, Vandel et al. 1999, Reggiani et al. 2000, Cichon et al. 2000, Basile et al. 2000, Ellingrod et al. 2000,

Özdemir et al. 2001, Lam et al. 2001, Chen et al. 2001, Segman et al. 2002, Ellingrod et al. 2002, Dahl 2002, Basile et al. 2002, Dandara et al. 2002, Inada et al. 2003, Doude van Troostwijk et al. 2003) versuchten einen Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen des Cytochrom-P450-Allels und Arzneimittelwirkung bzw. Nebenwirkung zu zeigen, wurde kein übereinstimmendes Ergebnis erzielt. Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse ist, dass die meisten Antipsychotika von mehr als einem Enzym metabolisiert werden.

1.2.2 Interaktion mit den Rezeptoren am Wirkort

Im Prinzip können alle Rezeptorgene für Neurotransmitter wie z.B. Dopamin, Serotonin, Glutamat, GABA und Katecholamine etc. für pharmokogenetische Studien in der Schizophrenieforschung in Erwägung gezogen werden. Um potentielle Auswirkungen eines spezifischen Kandidatengens auf Arzneimittelwirkungen und auf das Auftreten von Nebenwirkungen untersuchen zu können, ist es Voraussetzung, dass genetische Varianten für dieses Gen identifiziert wurden. Unter der großen Anzahl an potentiellen Kandidatengenen wurden die Dopamin- und Serotonin-Rezeptoren am häufigsten in Studien behandelt, da mehrere genetische Varianten mit potentiell funktioneller Bedeutung bereits identifiziert wurden. Allerdings wurde für viele dieser Varianten in in-vitro-Studien gezeigt, dass die Funktion von dem Rezeptor-Protein, gemessen an der Liganden-Bindung, intrazellulärer cAMP-Produktion oder Kalzium-Metabolisierung, variiert. Der Grad der Dopamin-Rezeptor-Blockade von klassischen Antipsychotika steht in direktem Bezug sowohl zur Symptomverbesserung als auch zu den Nebenwirkungen (siehe Knable et al. 1997, Kapur et al. 2000, Tauscher et al. 2002, Yamada et al. 2002). Einige Studien (z.B. Kohn et al. 1997, Kaiser et al. 2000, Schafer et al. 2001, Suzuki et al. 2001) befassten sich mit dem möglichen

Einfluss von genetischen Mutationen an dopaminergen Rezeptoren auf die Wirksamkeit klassischer Neuroleptika. Jedoch konnten die Assoziationsanalysen zwischen Mutationen an diesem Rezeptoren und der Wirksamkeit der atypischen Antipsychotika kein einheitliches Ergebnis liefern.

Auch Veränderungen im serotonergen System werden Einflüsse auf die Wirksamkeit von atypischen Neuroleptika zugesprochen, da diese Antipsychotika unter anderem eine starke Affinität zu den Serotonin-5-HT-Rezeptoren aufweisen. Im Einklang mit dieser Hypothese wurde die Assoziation zwischen 5-HT-Varianten und der Wirksamkeit von Clozapin mehrfach in Studien (z.B. Masellis et al. 1998, Arranz et al. 1998, Tsai et al. 2000, Yu et al. 2001, Gutierrez et al. 2002) geprüft. Es konnte jedoch wiederum kein übereinstimmendes Ergebnis erzielt werden. Einige Studien vermuteten auch einen Zusammenhang mit der Entwicklung von Spätdyskinesien und Serotonin-Rezeptor-Polymorphismen (Segman et al. 2000, Segman et al. 2001, Tan et al. 2001, Ohmori et al. 2002, Zhang et al. 2002), erzielten aber erneut unterschiedliche und zum Teil widersprüchliche Ergebnisse.

Veränderungen in anderen Neurotransmitter-Systemen können ebenfalls eine relevante Rolle in der Psychopharmakotherapie spielen, beispielsweise das histaminerge, muskarinerge oder adrenerge System, die alle jeweils mit Antipsychotika interagieren. Auch Mutationen in anderen Bereichen der Neurotransmitter-Systeme können Einfluss auf die antipsychotische Wirkung haben. Möglicherweise führen (unterschiedliche) G-Proteine und deren Metabolisierung zu unterschiedlichen Veränderungen, die einen Effekt auf psychiatrische Krankheiten und auf das therapeutische Ansprechen bewirken (Leszczynska-Rodziewicz et al. 2002, Tsai et al. 2002, Albert et al. 2002, Muly 2002, Illi et al. 2003, Spiegel et al. 2004, Anttila et al. 2004, Mizuo et al. 2004).

1.2.3 Dopamin-DRD3-Rezeptor

Das Gen für den menschlichen Dopamin-D3-Rezeptor wurde geklont (Sokoloff et al. 1990) und auf dem Chromosom 3q13.3 gefunden (Le Coniat et al. 1991). Lannfelt et al. (1992) identifizierten eine häufige Modulation 25 bp unterhalb des Start-Codons, welche zu einer Substitution von Glycin zu Serin an Position 9 in dem extrazellulärem N-Terminal-Teil des Rezeptors führt. Diese Ser9Gly-Variante wirkt sich als einzige bekannte Variante des menschlichen DRD3-Rezeptors auf das Strukturprotein aus.

Wie allen Dopaminrezeptoren, wird auch dem Dopamin-D3-Rezeptor eine Rolle bei dem Ansprechen auf eine Therapie mit Neuroleptika zugeschrieben. Einige genetische Studien (Crocq et al. 1992, Mant et al. 1994, Inada et al. 1995, Durany et al. 1996, Griffon et al. 1996, Ebstein et al. 1997, Spurlock et al. 1998, Staddon et al. 2005) ergaben einen Zusammenhang zwischen dem DRD3-Genotyp 2-2 und dem Auftreten von Schizophrenie. Dieser Zusammenhang konnte in anderen Studien (z.B. Yang et al. 1993, Nanko et al. 1994, Tannaka et al. 1996, Gaitonde et al. 1996, Shaikh et al. 1996, Rothschild et al. 1996, Chen et al. 1997, Serretti et al. 1997, Hawi et al. 1998, Malhotra et al. 1998, Kremer et al. 2000, Cordeiro et al. 2001, Ambrosio et al. 2004, Lattuada et al. 2004, Baritaki et al. 2004) jedoch nicht wiedergegeben werden.

Der DRD3-Rezeptor ist von Hauptinteresse bei den Untersuchungen eines Zusammenhanges zwischen pharmakologischer Therapie mit Neuroleptika und derer Nebenwirkung (Akathisie, tardive Dyskinesien, etc.).

Post-Mortem-Studien zeigten eine erhöhte Dichte an DRD3-Rezeptoren in den Basalganglien von chronisch schizophrenen Patienten ohne antipsychotische Behandlung im Gegensatz zu chronisch schizophrenen Patienten mit neuroleptischer Therapie (Gurevich et al. 1997). Bei Versuchen mit Mäusen, die einen Mangel an DRD3-Rezeptoren aufwiesen, fand sich eine

Hyperaktivität der Mäuse, die den extrapyramidalen Nebenwirkungen von Antipsychotika ähnelte (Accili et al. 1996).

Steen et al. (1997) zeigten einen Zusammenhang zwischen Spätdyskinesien und einer Homozygotität für die Ser9Gly-Variante des D3-Rezeptors. Viele andere Untersuchungen (z.B. Segman et al. 1999, Basile et al., 1999, Liao et al. 2001, Lerer et al. 2002) konnten dieses Ergebnis replizieren. Andere Studien hingegen ergaben divergente Ergebnisse (z.B. Rietschel et al. 2000, Garcia-Barcelo et al. 2001, Woo SI et al. 2002, Werge et al. 2003, Chong et al. 2003, Zhang et al. 2003, Liou et al. 2004).

Neben der Ser9Gly-Variante wurde in weiteren Studien der Fokus auch auf andere Polymorphismen gerichtet. Ishiguro et al. (2000) beispielsweise fanden auf der 5'-Region des DRD3-Gens drei neue Polymorphismen (-712G/C, -205A/C und Ala38Thr), die verdächtig werden, an der Entwicklung einer Schizophrenie beteiligt zu sein.

1.3 Ziel der Arbeit

Seit der Identifizierung des DRD3-Rezeptors auf dem Chromosom 3 und der Entdeckung des Dopamin3-Ser9Gly-Polymorphismus wurden oft schon Zusammenhänge zum Auftreten von Nebenwirkungen und den genetischen Markern untersucht, wobei bisher vor allem das Augenmerk auf die Entwicklung von Spätdyskinesien gerichtet wurde.

Hier zeigte sich in einigen Studien eine Assoziation von Spätdyskinesien und einer Homozygotität für die Ser9Gly-Variante des D3-Rezeptors (z.B. Steen et al. 1997, Segman et al. 1999, Basile et al., 1999, Liao et al. 2001, Lerer et al. 2002) bei schizophrenen Patienten.

Da Patienten mit akuten extrapyramidal-motorischen Störungen ein erhöhtes Risiko an Spätdyskinesien zu erkranken besitzen (siehe z.B. Andrew et al. 1994, Barnes et al. 1998, Muscettola et al. 1999, Kim et al. 2003, Sachdev et al. 2004), stellt sich nun die Frage, ob eine

Assoziation zwischen dem Dopamin3-Ser9Gly-Polymorphismus und dem Auftreten von extrapyramidal-motorischen Störungen (z.B. Akathisie und Parkinsonoid) besteht.

Ziel dieser Arbeit ist es, klinische Prädiktoren für „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ (UAW's) von Neuroleptika bei der Behandlung von schizophrenen Psychosen in Bezug auf den Dopamin3-Ser9Gly-Polymorphismus zu untersuchen.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Zwischen 1995 und 2000 wurde an den Bezirkskrankenhäusern Haar und Regensburg Patienten im Alter von 17 bis 65 Jahren mit einer schizophrenen oder schizoaffektiven Psychose gemäß DSM-III-R und im weiteren DSM-IV rekrutiert und genotypisiert, die im Laufe einer Therapie mit Neuroleptika wegen der Entwicklung von nicht-tolerierbaren UAW's auf ein anderes (atypisches) Neuroleptika umgestellt wurden. In die vorliegende Studie wurden insgesamt 113 Patienten eingeschlossen.

Die Patienten waren untereinander nicht verwandt und zeigten keine Akathisie oder verwandte Symptome vor dem Beginn der Therapie mit Antipsychotika. Bei begleitender Anwendung von Anticholinergika, Benzodiazepinen, Beta-Blockern, Lithium oder Antidepressiva (auch Serotonin-Reuptake-Inhibitoren) wurde die Aufnahme in die Studie abgelehnt, da ein Interaktionseffekt aufgetreten sein könnte.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Alle Probanden und gegebenenfalls die gesetzlichen Betreuer wurden ausführlich über die Untersuchung aufgeklärt.

Von allen Studienteilnehmer liegt eine schriftliche Einverständniserklärung vor, die nach Aufklärung über die studienrelevanten Maßnahmen und mögliche Nebenwirkung abgegeben wurde.

2.2 Psychiatrische Daten und Datenverarbeitung

Die relevanten Daten wurden jeweils durch direkte Befragung und durch Analyse der Krankengeschichten ermittelt. Folgende Daten wurden erhoben:

- Genotyp des DRD3-Rezeptors
- Umstellungsgründe
- Geschlecht
- Alter
- Art des Neuroleptikums
- Neuroleptikadosis in Chlorpromazinäquivalenten
- Dauer der antipsychotischen Behandlung

Die Art des Neuroleptikums und die Dauer der Neuroleptikaeinnahme wurden den Krankenakten entnommen. Die Neuroleptika-Dosis wurde in Chlorpromazinäquivalenten (CPE) umgerechnet.

Die Gründe für die jeweilige Umstellung auf ein atypisches Neuroleptikum wurden in folgende Gruppen eingeordnet:

- Akathisie
- extrapyramidal-motorische Störungen (z.B. Parkinsonoid)

- akute Dyskinesien
- sonstige (z.B. Blutbildveränderungen, Gewichtszunahme, Gynäkomastie)

2.3 Psychiatrische Untersuchungen

Die Diagnose Schizophrenie wurde gemäß den DSM III-R und im weiteren DSM IV-Kriterien (APA, 1987) von unabhängigen Psychiatern gestellt.

Zur Beurteilung der Psychopathologie extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen diente die Barnes-Akathisie-Scale (Barnes, 1989) und die Simpson-Angus-Scale (Simpson und Angus, 1970). Für die Diagnosestellung und die Klassifikation nach DSM III bzw. DSM IV wurde das SKID-Interview (Spitzer et al. 1987) verwendet. Alle drei Methoden werden in den folgenden Kapiteln beschrieben.

2.3.1 Barnes-Akathisie-Scale (BAS)

Die Einteilung der Akathisie-Symptome erfolgte mit der Barnes-Akathisie-Scale (BAS). Dabei werden die Patienten in einer neutralen Unterhaltungssituation - zuerst im Sitzen, dann im Stehen (mindestens jeweils zwei min.) - beobachtet werden. Symptome, die in anderen Situationen (z.B. im Rahmen des Stationsbetriebes) beobachtet werden, können auch mit in die Beurteilung einfließen. Anschließend werden die subjektiven Symptome durch direkte Befragung ermittelt. Die globale klinische Beurteilung reicht von Wert Null (keine Akathisie) bis Wert Fünf (schwere Akathisie).

Patienten, die keine akute Akathisie innerhalb der ersten zwei Wochen bei bestehender Medikation entwickelten, wurden als Fall ohne akuter Akathisie klassifiziert, da sich die

Symptome der akuten Akathisie innerhalb der ersten zwei Wochen nach dem antipsychotischen Behandlungsbeginn ereignen (Miller et al., 1997). Klassifiziert als Fall mit akuter Akathisie wurden Patienten, die mindestens vier Wochen persistierende Symptome der akuten Akathisie trotz einer Reduktion der anfänglichen Dosis und nachfolgender Verabreichung eines zweiten klassischen Neuroleptikum aufzeigten. Dies führte letztendlich zu einem Therapieumstellung auf ein atypisches Neuroleptikum, um diese Nebenwirkung kontrollieren zu können. Nach der BAS wurden die Akathisien von zwei erfahrenen Psychiatern eingeteilt. Patienten wurden als akathisierend befunden, wenn sie subjektive als auch objektive Zeichen zeigten und einen Score von vier oder fünf in der globalen klinischen Beurteilung der BAS erreichten (analog zu Miller et al., 1997).

2.3.2 Simpson-Angus-Scale (SAS)

Die Simpson-Angus-Skala diente als Beurteilungsskala für Parkinsonsymptome und wird vor allem zur qualifizierten Abschätzung extrapyramidaler Störungen benutzt, die unter Neuroleptikabehandlung auftreten.

Es existieren Rating-Skalen für folgende zehn charakteristische Symptome:

- Haltung/Gangart
- Arme fallen lassen
- Schultern schütteln
- Ellenbogenrigor
- Handgelenkrigor
- Beinschwung
- Kopf fallen lassen
- Glabellareflex

- Tremor
- Speichelfluß

Diese werden analog zum Schweregrad von Stufe 0 bis Stufe 4 eingeteilt. Die Beurteilung erfolgt direkt durch Beobachtung des Patienten während der ärztlichen Untersuchung.

2.3.3 SKID

Das Strukturiertes klinisches Interview für DSM (SKID) dient zur strukturierten Erfassung der einzelnen diagnostischen Kriterien und damit der diagnostischen Zuordnung psychischer Störungen. Es beinhaltet sowohl geschlossene als auch offene Fragen, die dem Patienten z.B. die Möglichkeit geben, seine Symptome ausführlicher und mit eigenen Worten zu beschreiben. Charakteristische Symptome sind z.B. Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Denkstörungen, Antriebsstörungen.

Für jede Störung existieren Eingangsfragen zur Überblicksinformation sowie Kriterien, die durch bestimmte Kombinationen oder durch eine definierte Anzahl die endgültige diagnostische Zuordnung liefern.

2.4 DNA-Analyse

Die DNA-Analyse wurde im molekulargenetischen Labor des Bezirksklinikums Regensburg durchgeführt. Der DRD3-Polymorphismus ist durch die Entwicklung eines Bal I Restriktion Enzym zu gewinnen (Lannfelt et al., 1992). Der Bal I Polymorphismus wurde durch Restriktionsenzymveränderungen typisiert, nachdem die Genom DNA durch PCR verstärkt wurde. (siehe Eichhammer et al., 2000).

2.5 Angewandte statistische Methoden

Insgesamt werden Daten von 113 Personen analysiert. Die Berechnungen wurden mit dem statistischen Programm SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 11.5) durchgeführt. Jede Medikamentangabe wurde zu einem einzelnen fiktiven Fall. Da aus dem entstandenen Datensatz die zeitliche Reihenfolge der Medikamentengabe nicht mehr rekonstruiert werden kann, wurde eine explorative, hypothesengenerierende Auswertung gewählt.

Als abhängige Variable diente u.a. die Art der Nebenwirkung, der Grund für die medikamentöse Umstellung war, aber auch andere Variablen, wie z.B. die Dosis. Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen der abhängigen Variablen und unabhängigen Variablen wurden multifaktorielle Analysen (mit verschiedenen Variablenkombinationen) durchgeführt. Bei der Analyse von Variablenkombinationen, bei denen alle Variablen nominales Skalenniveau aufwiesen, wurden zur Analyse Kreuztabellen erstellt. Je nach Anzahl der erwarteten Zelloberhäufigkeiten (größer oder kleiner 5) wurde entweder ein Chi²-Test oder ein exakter Test nach Fisher (Abschätzung durch SPSS-Monte-Carlo-Methode; jeweils basierend auf 1000000 Stichprobentabellen) durchgeführt. Wenn bei einer der Analysen eine der unabhängigen metrisch skalierten Variablen mit aufgenommen wurde, wurde folgendermaßen mit den metrischen Variablen verfahren: Wenn für eine Analyse nur eine unabhängige Variable benutzt wurde, und diese Variable ein metrisches Skalenniveau aufwies, wurde als Globaltest ein nichtparametrischer Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Wenn dieser Test ein signifikantes Ergebnis erbrachte, wurden die darauf folgenden Gruppenvergleiche mit dem Mann-Whitney-Test auf Bonferroni-korrigiertem Alpha-Niveau durchgeführt. Für diejenigen Analysen, bei denen mindestens zwei unabhängige Variablen miteinbezogen wurden und von denen mindestens eine Variable ein metrisches Skalenniveau aufwies, wurden die entsprechenden metrischen Variablen kategorisiert (in jeweils 3 etwa

gleich große Gruppen). Somit lagen auch diese Variablen in kategorialer Form vor und es wurden wiederum kreuztabellarische Analysen durchgeführt (s.o.).

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der deskriptiven und inferenzstatistischen Analysen dargestellt. Die Darstellung richtet sich nach den in Kapitel 2 angegebenen Variablen:

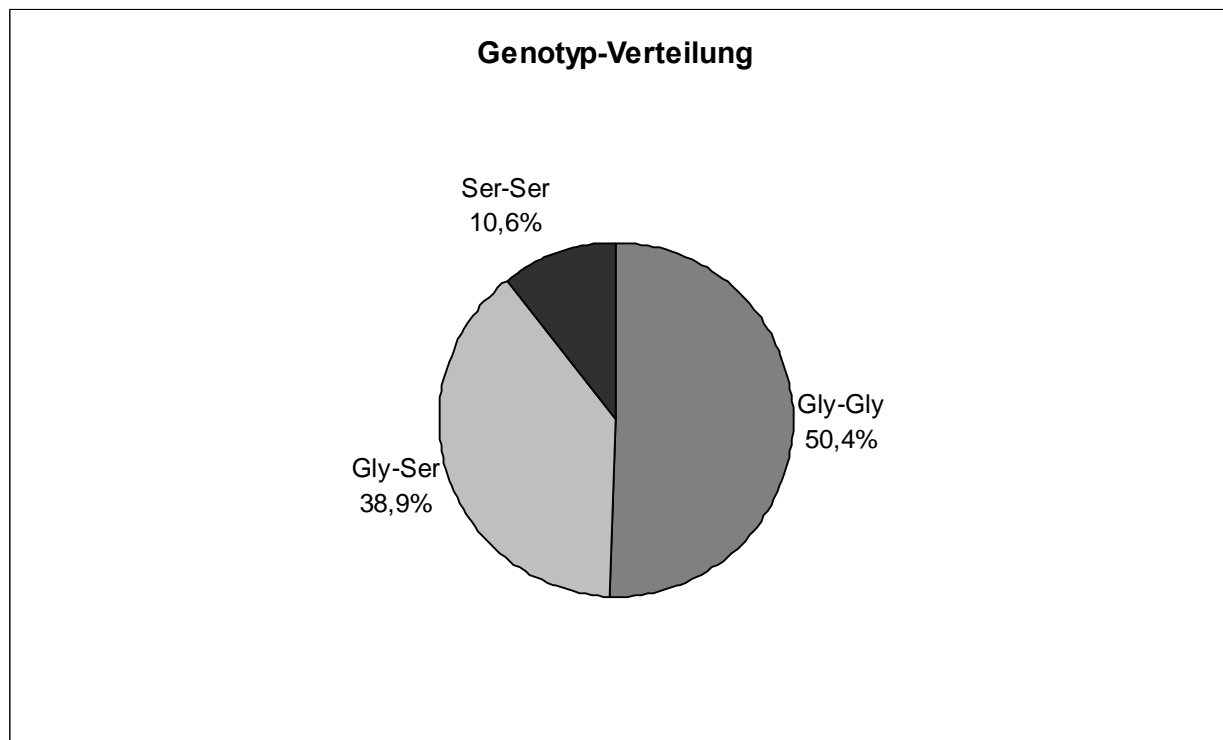
- Genotyp
- Art der Unerwünschten Arzneiwirkung (UAW)
- Geschlecht
- Alter bei Umstellung
- Art des Neuroleptikums
- Dosis in Chlorpromazin-Äquivalenten
- Dauer der Neuroleptika-Einnahme

3.1 Auswertung der genetischen Untersuchung

Die Analyse der Genotyp-Ausprägung des DRD3-Rezeptors erbrachte folgende Verteilung:

50,4 % der Patienten besitzen den Genotyp 1-1 (Gly-Gly), 38,9 % Genotyp 1-2 (Gly-Ser) und 10,6 % Genotyp 2-2 (Ser-Ser).

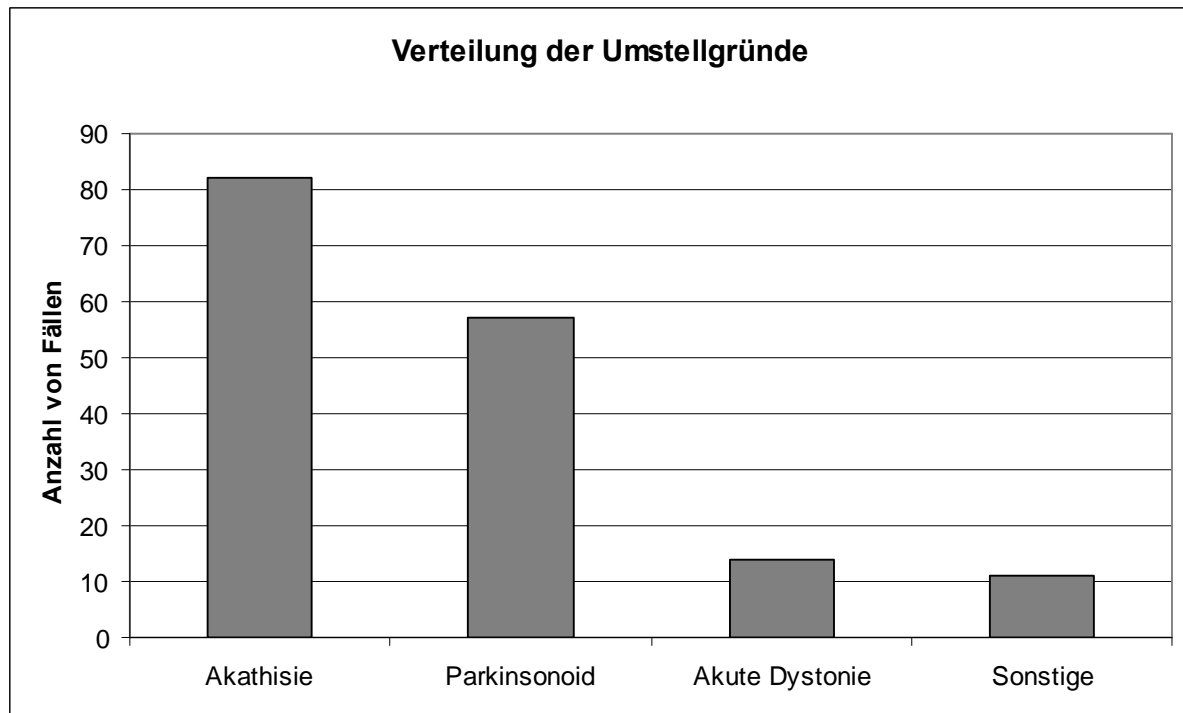
Abbildung 3.1-1:



3.2 Art der „Unerwünschten Arzneimittelwirkung“

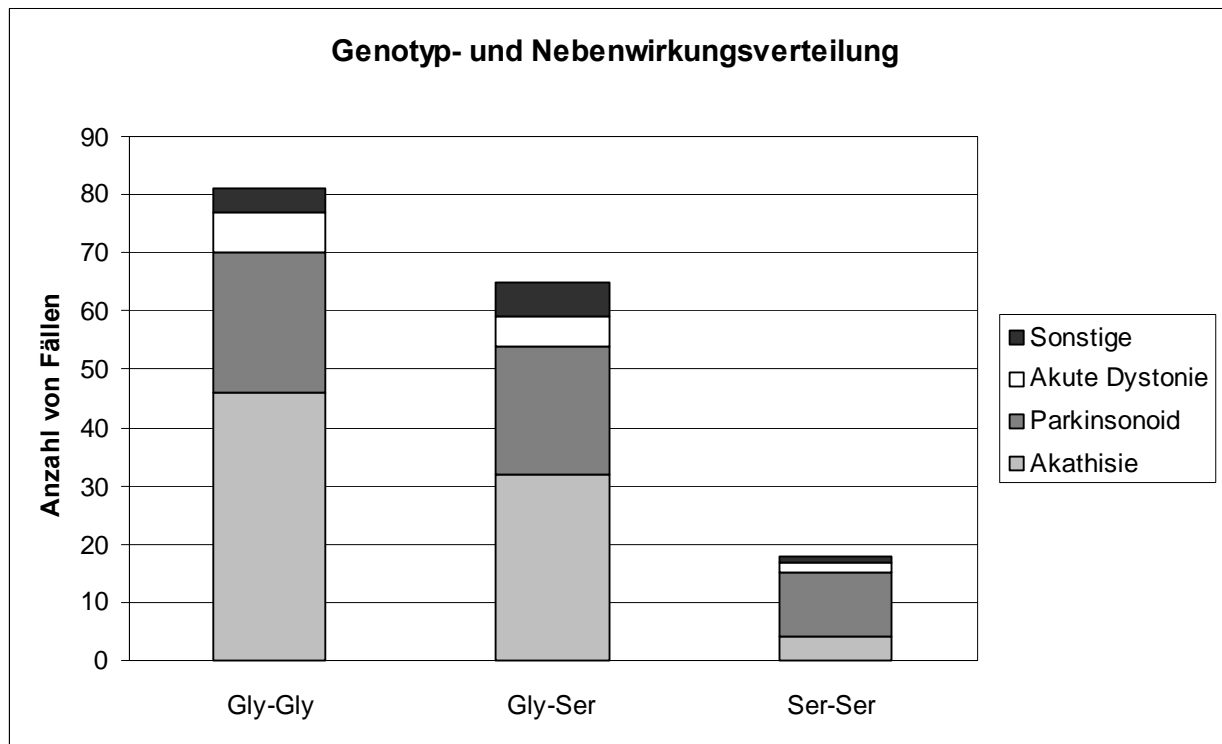
Bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen war die Akathisie mit 50,0 % am häufigsten, gefolgt von dem Parkinsonoid mit 34,8 % und der akuten Dystonie mit 8,5 %. 6,7 % der UAW's waren nicht zu oben genannten Gründen einzuordnen (z.B. Blutbildveränderungen, Gewichtszunahme, Gynäkomastie) und wurden als „Sonstige“ bezeichnet.

Abbildung 3.2-1:



Die Akathisie war in der Genotyp-1-1-Gruppe mit 46 Fällen verhältnismäßig am häufigsten. In der Genotyp-1-2-Gruppe fanden sich mit sechs Fällen anteilig viele „sonstige“ Gründe. Auffällig häufig waren in der Genotyp-2-2-Gruppe hingegen die akute Dystonie mit zwei Fällen und vor allem das Parkinsonoid mit elf Fällen.

Abbildung 3.2-2:



Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Genotyp und des Umstellgrundes wurde nicht gefunden ($p = 0,261$).

3.3 Geschlecht

48,7 % des Patientenkollektivs waren weiblich, 51,3 % männlich.

Abbildung 3.3-1:

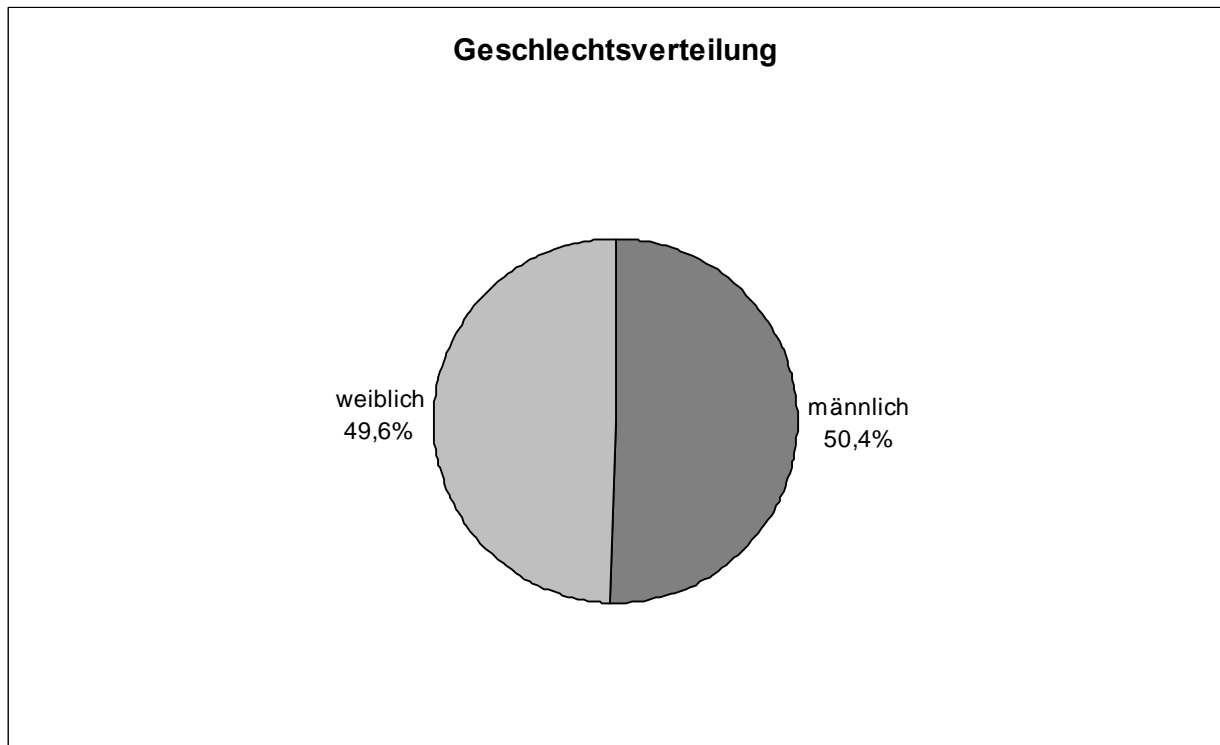
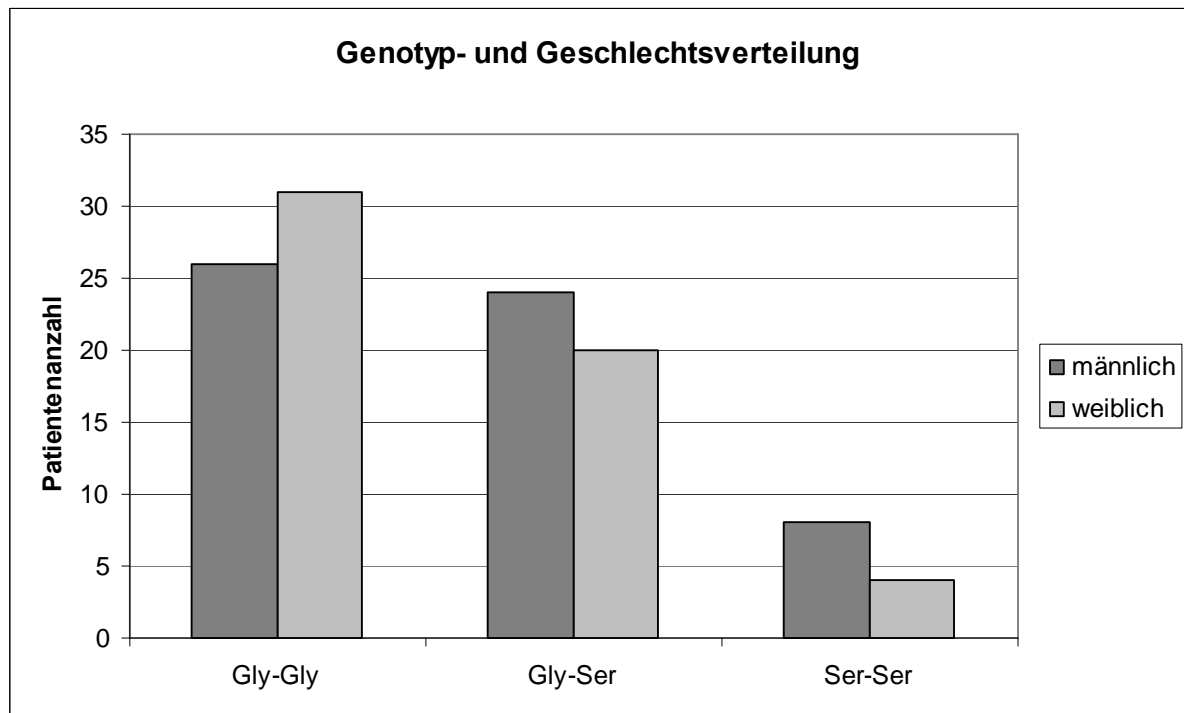


Abbildung 3.3-2:



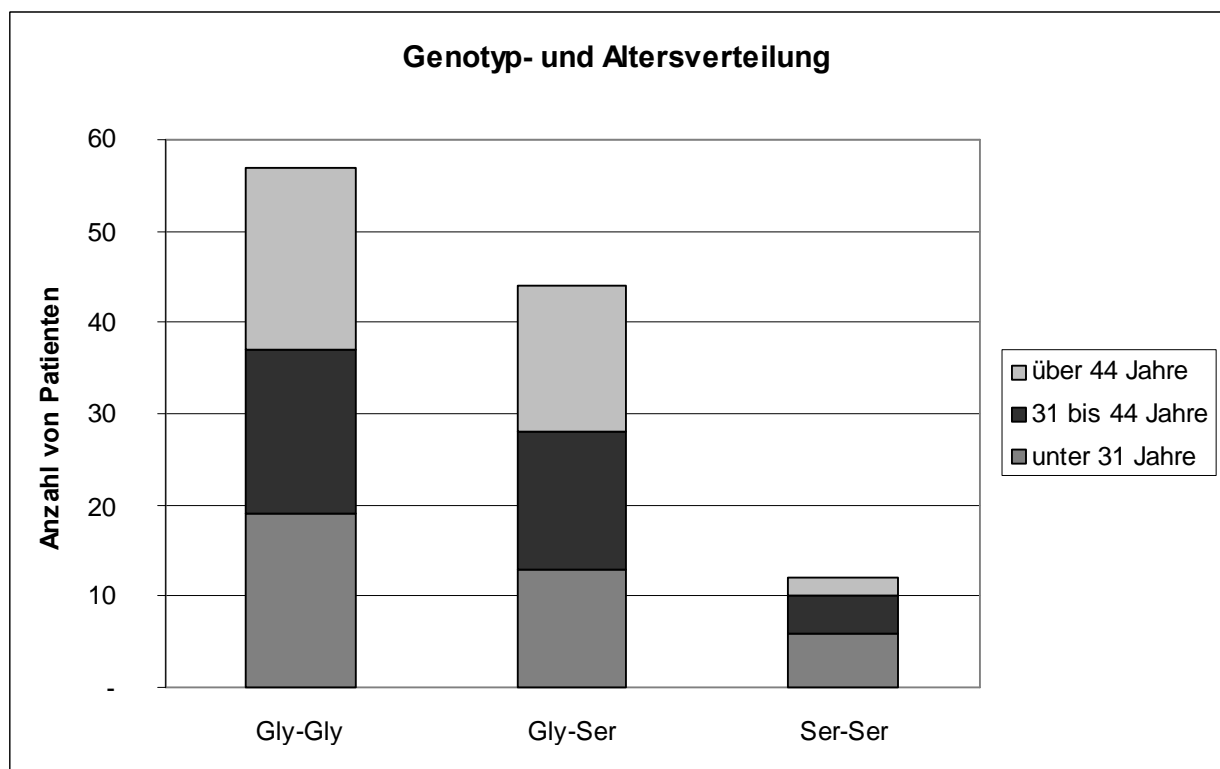
Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Umstellungsgrund bestand nicht ($p = 0,467$).

Weiterführende Vergleiche zwischen den Variablen Genotyp, Geschlecht und Umstellungsgrund erbrachten ebenso keine signifikanten Ergebnisse ($p = 0,471$).

3.4 Alter bei Umstellung

Insgesamt wurden 113 Patienten im Alter von 17 bis 65 Jahren untersucht. Das Durchschnittsalter bei Umstellung lag bei 38,4 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,7 Jahren. Eingeteilt wurde in die Gruppen bis 30 Jahre, zwischen 31 und 44 Jahre und ab 45 Jahre.

Abbildung 3.4-1:



Das Durchschnittsalter der Patienten mit dem 2-2 Genotyp lag bei 32,9 Jahren am niedrigsten, auch war diese Gruppe mit einer Standardabweichung von 10,1 Jahren am homogensten. Hier fanden sich auffallend viele Probanden in der Kategorie unter 31 Jahren und wenige Probanden bei den über 44-jährigen. Die Gruppen mit den 1-1- und 1-2-Genotypen waren mit je einem Durchschnittsalter von 39,0 Jahren relativ deutlich höher.

Auch diese Unterschiede wurden in der statistischen Analyse nach dem Chi²-Test schwach signifikant ($p = 0,049$). Im Vergleich des Genotypen und des metrischen Untersuchungsalters wurde die statistische Signifikanz im Kruskal-Wallis-Test sogar deutlich stärker ($p = 0,006$). Auch bei den Gruppenvergleichen mit dem Mann-Whitney-Test ergaben sich signifikante Ergebnisse. Die Patienten der Genotyp-2-2-Gruppe sind jünger als der Genotyp-1-1-Gruppe ($p = 0,002$) und der Genotyp-1-2-Gruppe ($p = 0,004$).

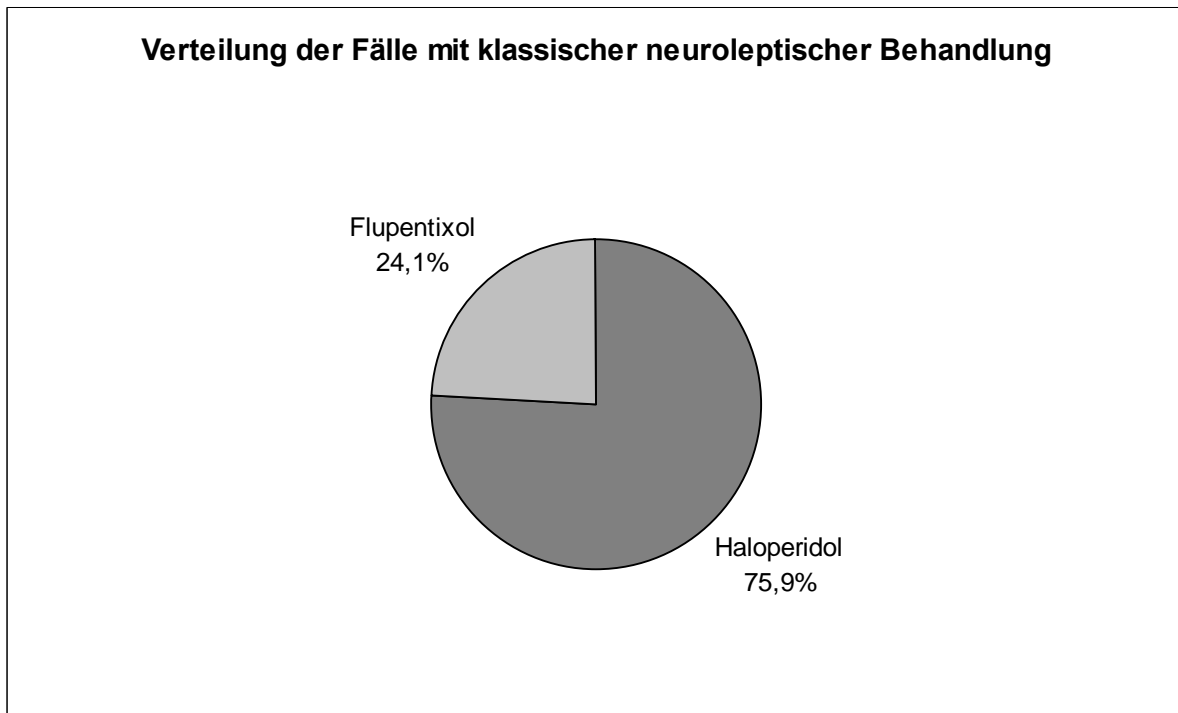
Weder die Untersuchung des Vergleiches zwischen Umstellungsgrund und Alter noch die weiterführende Untersuchung mit Berücksichtigung der Genotypen lieferten statistisch signifikante Ergebnisse ($p = 0,211$ bzw. $p = 0,620$).

Im Vergleich der Variablen Geschlecht und Alter fiel auf, dass die Männer mit einem Durchschnittsalter von 36,0 Jahren deutlich jünger waren als die Frauen mit einem Durchschnittsalter von 40,9 Jahren. Im Mann-Whitney-Test konnte ein hoch signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ($p = 0,000$). Männer waren in unserem Patientenkollektiv signifikant jünger als Frauen.

3.5 Art des Neuroleptikums

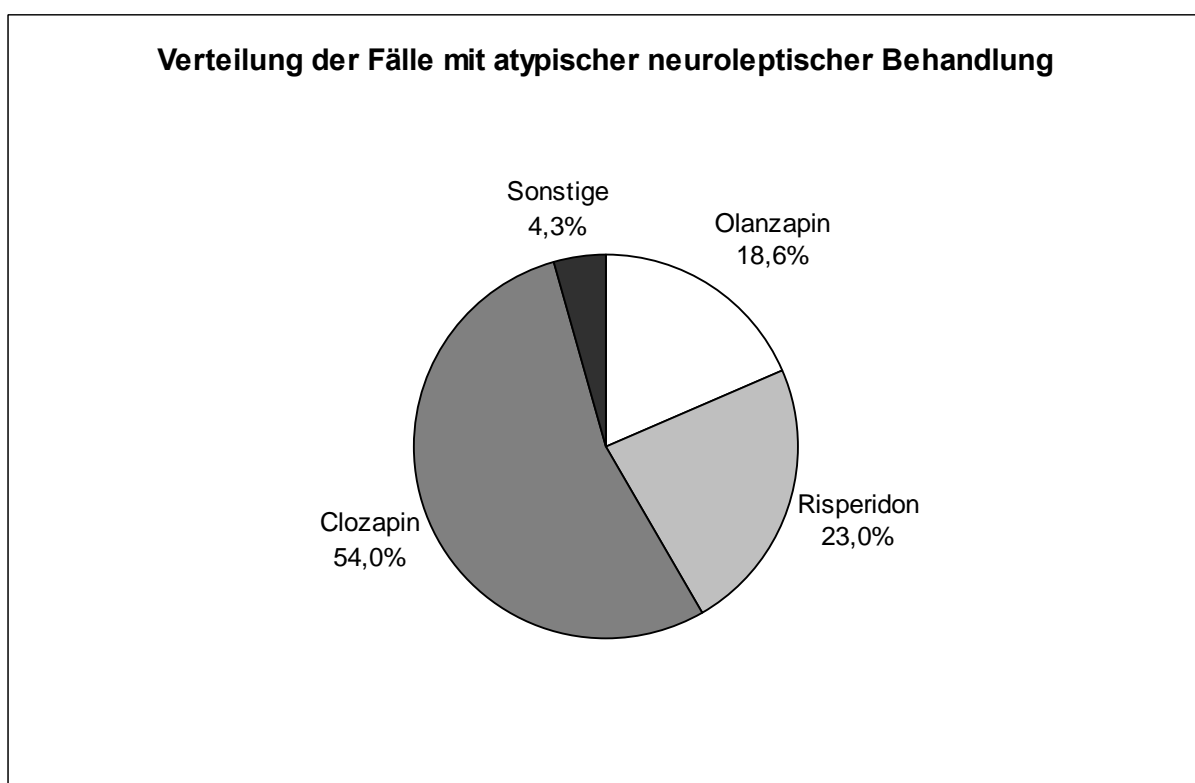
Als klassische Neuroleptika fanden Haloperidol und Flupentixol Gebrauch. Haloperidol wurde in 75,9 % der Fälle und Flupentixol in 24,1 % der Fälle verwendet.

Abbildung 3.5-1:



Bei den atypischen Neuroleptika wurde Clozapin mit 54,0 % der Fälle am häufigsten verabreicht, Risperidon in 23,0 % der Fälle, Olanzapin in 18,6 % der Fälle und „sonstige“ (z.B. Sertindol oder Zotepin) in 4,3 % der Fälle.

Abbildung 3.5-2:



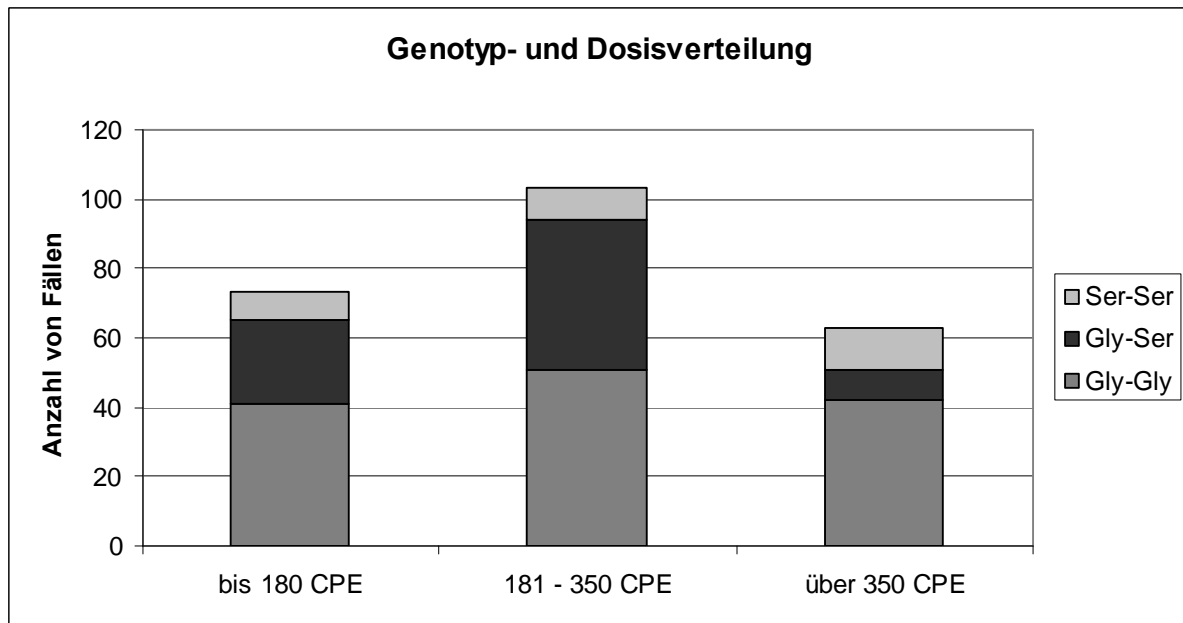
Erwartungsgemäß fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Umstellungsgrund und der Art des verabreichten Neuroleptikums ($p = 0,000$). Es fielen besonders vermehrt sonstige Umstellgründe unter atypische neuroleptischer Behandlung (v.a. bei Clozapin) im Vergleich zur klassischen Behandlung auf. Auch unter Miteinbeziehung der Genotypverteilung ergab sich eine signifikante Korrelation ($p = 0,001$). Aber auch hier scheint es nur einen geringen Zusammenhang zu geben (Lambda-Werte $< 0,098$). Auffallend war vor allem ein hoher Anteil an sonstigen Umstellgründen in der Gruppe atypischer Neuroleptika und dem Genotyp 1-2. Diesbezüglich fand sich bei der geschlechtsdifferenzierten Betrachtung auch ein Interaktionseffekt. Im Vergleich zwischen Umstellungsgrund und den kategorisierten Neuroleptika zeigte sich bei den weiblichen Probanden ein signifikanter Zusammenhang im Gegensatz zu den männlichen Probanden ($p = 0,029$ bzw. $p = 0,054$). Auffallend war eine hohe Anzahl an weiblichen Patienten mit sonstigen Umstellgründen in der Genotyp-1-2- und 2-2-Gruppe unter atypischer neuroleptischer Behandlung.

3.6 Dosis in Chlorpromazin-Äquivalenten (CPE)

Die Medikamentendosen der Patienten wurden in Chlorpromazin-Äquivalente umgerechnet. Es ergab sich ein Durchschnitt von 291,7 CPE mit einem Minimum von 75 CPE und einen Maximum von 1250 CPE. Die Standardabweichung wurde mit 153,8 CPE ermittelt.

Patienten mit dem Genotyp 2-2 erhielten mit durchschnittlich 325,0 CPE die höchste Dosis, gefolgt von 298,7 CPE der Genotyp-1-2-Gruppe und der Genotyp-1-1-Gruppe mit 279,1 CPE. Die Kategorisierung erfolgte in die Gruppen bis 180 CPE, zwischen 181 und 350 CPE und über 350 CPE.

Abbildung 3.6-1:



In der statistischen Berechnung ergaben sich keine Korrelationen zwischen dem Genotyp und der metrischen bzw. kategorisierten Neuroleptikadosis ($p = 0,187$ bzw. $p = 0,580$).

Jedoch wurde der Vergleich zwischen Dosis und Umstellungsgrund statistisch signifikant ($p = 0,006$). Bei der Gruppe der sonstigen Umstellungsgründe fanden sich signifikant geringere Dosen als bei den anderen Gruppen. Unter Berücksichtigung des Genotypen konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($p = 0,037$), allerdings erneut mit einem nur geringen Zusammenhang (Lamda-Werte $< 0,098$). Auffallend war insbesondere ein hoher Anteil an Probanden mit dem Genotyp 1-2 in der Gruppe bis 180 CPÄ mit sonstigen Umstellgründen. In der geschlechtsdifferenzierten Betrachtung der kategorisierten Dosis unter Berücksichtigung des Genotypen und des Umstellungsgrundes fand sich jedoch weder bei den Männern noch bei den Frauen ein signifikanter Unterschied ($p = 0,266$ bzw. $p = 0,075$).

Auch im Vergleich der Variablen Genotyp, Geschlecht und Dosis blieben die Ergebnisse ohne statistische Signifikanz ($p = 0,089$).

Bei der Untersuchung der Korrelation zwischen Dosis (kategorisiert und metrisch) und Neuroleptikum zeigten sich signifikante Zusammenhänge ($p = 0,000$). Atypische

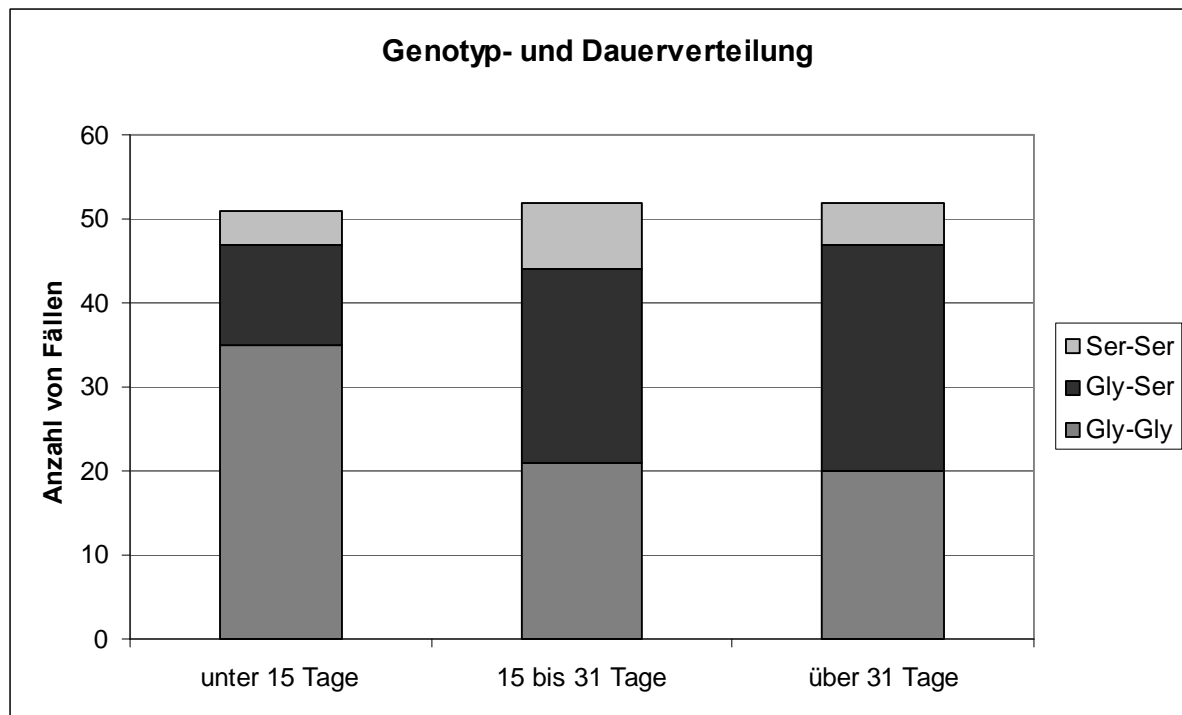
Neuroleptika scheinen signifikant mit niedrigeren Dosen einherzugehen als klassische Neuroleptika. Ein enger Zusammenhang wird auch durch das entsprechende Zusammenhangsmaß verdeutlicht (Lamba-Werte $> 0,418$). Auch unter Miteinbeziehung des Genotypen bleiben die Ergebnisse hochsignifikant ($p = 0,000$). In der Gruppe der Fälle mit klassischer Behandlung waren in allen drei Genotyp-Gruppen ein auffallend großer Teil der Probanden mit hoher Dosis.

3.7 Dauer der Neuroleptika-Einnahme

Die durchschnittliche Dauer der Einnahme eines Neuroleptikums vor Umstellung auf ein anderes Neuroleptikum war 34,0 Tage, bei einem Maximum von 250 Tagen und einem Minimum von 3 Tagen. Die Standardabweichung betrug 38,3 Tage.

Die durchschnittliche Dauer bis zur Umstellung war bei den Fällen mit dem 1-2-Genotypen mit 37,9 Tagen am längsten, gefolgt von den Fällen mit dem 2-2-Genotypen mit 35,9 Tagen und 1-1-Genotypen mit 30,5 Tagen. Die erste Gruppe bildeten die Fälle bis 14 Tagen, die zweite die Fälle zwischen 15 und 31 Tagen und die dritte Gruppe die Fälle über 31 Tagen.

Abbildung 3.7.1:



Eine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der Neuroleptika-Einnahme und dem DRD3-Genotypen konnte nicht gefunden werden ($p = 0,056$). Dennoch war das Ergebnis in der Nähe des Signifikanzniveaus und deutet auf einen Trend hin. Auffallend waren eine hohe Anzahl an Fällen mit Genotyp 1-1 sowie eine niedrige Anzahl von Fällen in der Gruppe mit Genotyp 1-2 in der Gruppe unter 15 Tagen. Bei den metrischen Gruppenvergleichen der einzelnen Genotypen zeigte sich nur bei dem Vergleich der Genotyp-1-1-Gruppe mit der Genotyp-1-2-Gruppe eine signifikante Korrelation ($p = 0,017$) mit einer hohen Dauer in der Genotyp-1-2-Gruppe und einer niedrigen Dauer in der Genotyp-1-1-Gruppe. Bei den anderen Gruppenvergleichen Genotyp-2-2-Gruppen mit Genotyp-1-1-Gruppe bzw. Genotyp-1-2-Gruppe ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge ($p = 0,449$ bzw. $0,390$).

Eine signifikante Korrelation zwischen Dauer der Neuroleptika-Einnahme und Umstellungsgrund zeigte sich nicht ($p = 0,864$). Auch unter zusätzlicher Berücksichtigung des Genotypen war die Korrelation nicht signifikant ($p = 0,124$). Hingegen dazu fand sich in der geschlechtsspezifischen Untersuchung ein grenzwertig signifikanter Interaktionseffekt ($p =$

0,07 im Chi-Quadrat-Test nach Pearson, $p = 0,031$ nach Likelihood) bei den Fällen mit männlichen Probanden und keine Signifikanz ($p = 0,382$ nach Pearson) bei den Fällen mit weiblichen Probanden. In der 1-1-Genotyp-Gruppe fand sich kein Parkinsonoid als Umstellgrund in der Gruppe mit Dauer 15-31 Tagen bei den männlichen Probanden.

4 Diskussion

Für die Analysen wurden die untersuchten Daten der 113 Personen dergestalt verändert, dass gewissermaßen fiktive unabhängige Fälle erstellt wurden, wodurch die Reihenfolge der gegebenen Neuroleptika nicht mehr nachvollzogen werden kann.

Beispiel: Wenn im ursprünglichen Datensatz eine Person aufgrund von Nebenwirkungen dreimal auf ein anderes Neuroleptikum umgestellt wurde (also vier verschiedene Medikamente bekommen hatte, bis keine weitere Umstellung wegen UAW's erfolgte), dann wurden aus dieser einen Person vier verschiedene Fälle konstruiert; drei Fälle davon mit Therapieumstellung und ein Fall ohne. In den weiteren Analysen wird dann so getan, als ob es sich hierbei um vier unterschiedliche Personen handeln würde, deren Daten unabhängig erhoben wurden. Auch wenn eine Person nur zwei Medikamente bekommen hat (also nur einmal eine Therapieänderung) wurden aus ihr vier Fälle. Allerdings haben zwei dieser vier Fälle dann z.B. keine Angaben zu Medikament, Dauer etc. Daraus erklärt sich auch, warum sich die Fallanzahl N von Analyse zu Analyse teilweise erheblich unterscheidet.

Bei einigen Angaben (z.B. deskriptive Beschreibung von Geschlecht oder Genotyp) spielt dieser Unterschied selbstverständlich keine Rolle. Da zu jeder der 113 Personen Angaben in diesen Variablen vorlagen, liegen sie auch zu jeder der 452 (113×4) fiktiven Personen vor. Die Prozentangaben stimmen also überein.

Für die Interpretation der Ergebnisse bedeutet dies, dass die gefundenen Ergebnisse nicht so ohne weiteres auf andere Studien bzw. Stichproben übertragen werden dürfen. So könnte die Reihenfolge der gegebenen Medikamente mit bestimmter Dosis und Dauer auf die Ausbildung gewisser UAW's, natürlich auch unter Berücksichtigung der Genetik möglich, eine bedeutende Rolle spielen. Daher sollten die Ergebnisse in weiteren Studien auf ihren Bestand geprüft werden.

4.1 Genetische Untersuchungen

In der Literatur fanden sich Angaben mit folgenden Genotyp-Verteilungen: Genotyp 1-1 mit 53 % - 58 %, Genotyp 1-2 mit 37 % - 39 % und Genotyp 2-2 mit 8 % - 22% für Patienten mit psychotischer Störung (siehe z.B. Lovlie et al. 2000, Wang et al. 2000, Rybakowski et al. 2001). In Kontrollkollektiven ergaben sich stärker schwankende Verteilungen (Genotyp 1-1: 43 % - 81 %, Genotyp 1-2: 26 % - 52 %, Genotyp 2-2: 3 % - 10 %). (z.B. Rybakowski et al. 2001, Zhang et al. 2003; siehe auch Google, Stichwörter: DRD3, Polymorphismus, Genotyp-Verteilung, Schizophrenie, Kontrollgruppe, Abfrage Januar 2006)

Di Bella et al. konnten 1994 in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied im Vergleich eines schizophrenen Patientenkollektivs mit einer Kontrollgruppe in der DRD3-Genotyp-Verteilung aufzeigen (siehe auch z.B. Aksenova et al. 2004).

In dem vorliegenden Datensatz war die Genotyp-Verteilung wie folgt (siehe Abbildung 3.1.1): 50,4 % Genotyp 1-1 (Gly-Gly), 38,9 % Genotyp 1-2 (Gly-Ser) und 10,6 % Genotyp 2-2 (Ser-Ser). Somit ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede in der Genotyp-Verteilung

verglichen mit den dazu in der Literatur gefundenen Angaben. Die hier untersuchte Stichprobe kann also als repräsentativ für ein schizophreses Patientenkollektiv gelten.

4.2 Art der unerwünschten Nebenwirkung

Die Literaturrecherche ergab Angaben für das Auftreten unter Therapie mit Neuroleptika eines Parkinsonoids zwischen 15 % - 60 %, für das Auftreten einer Akathisie zwischen 10 % - 75 % und für das Auftreten einer akuten Dystonie zwischen 2 % - 6 % (siehe z.B. Spina et al. 1993, Muscettola et al. 1999, Berardi et al. 2000, Sethi et al. 2001, Janno et al. 2004).

In der vorliegenden Studie war die Verteilung der Nebenwirkungen (Akathisie mit 50,0 %, Parkinsonoid mit 34,8 %, akuten Dystonien mit 8,5 %; siehe Abbildung 3.2.1) den in der Literatur zu findenden Angaben sehr ähnlich.

In dem vorliegenden Datensatz ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem DRD3-SerGly-Polymorphismus und der Art der Nebenwirkung finden ($p = 0,261$). Diesbezüglich konnten keine weiteren Studien in der Literatur gefunden werden. 2002 und 2004 berichtet Szekeres et al., dass schizophrene Patienten mit der genetischen Ser-Ser-DRD3-Rezeptor-Variante schwerere kognitive Dysfunktionen aufweisen und das schlechteste Ansprechen auf atypische Neuroleptika zeigen.

Über DRD2-Polymorphismen wurden im Zusammenhang mit Nebenwirkungen schon mehrere Studien durchgeführt. Auch diese zeigten weder für den 141C Ins/Del-Polymorphismus noch für den Taq1A/B-Polymorphismus einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem DRD2-Polymorphismus und der Art der Nebenwirkung (siehe z.B. Mihara et al. 2000 und 2001, Kaiser et al. 2002, Nakazono et al. 2005).

4.3 Geschlecht

1999 ergab die Studie von Basile et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem DRD3-Rezeptor-Polymorphismus und dem Geschlecht. Die diesbezügliche Analyse der Ergebnisse dieser Arbeit lieferte allerdings ein signifikantes Ergebnis. In der 2-2-Genotyp-Gruppe sind überverhältnismäßig viele männliche Probanden. Dieses Ergebnis ist aber mit Vorsicht zu interpretieren, da die 2-2-Genotyp-Gruppe mit 10,6 % mit Abstand die kleinste bildet (siehe auch Lambda-Werte $< 0,092$), was aber in der statistischen Berechnung mit eingeht. Aksenova et al. 2004 zeigten sogar in einer Studie einen signifikant höheren Anteil an weiblichen Patienten in der 2-2-Genotyp-Gruppe im Vergleich zur weiblichen Kontrollgruppe.

Der von Yasse und Jeste 1992 vermutete Prädiktor „weibliches Geschlecht“ für das Auftreten von Spätdyskinesien steht im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen, sofern man ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Spätdyskinesien bei Patienten mit neuroleptika-induzierten extrapyramidal-motorischen Störungen postuliert (siehe Kapitel 1.3). Ebenso konnte der von Kondo et al. 1999 beschriebene Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und dem Auftreten von akuten Dyskinesien durch die vorliegende Studie nicht wiedergegeben werden. Auch diesbezüglich weiterführende Untersuchungen der vorliegenden Daten erbrachten keine weiteren signifikanten Ergebnisse (siehe Kapitel 3.3).

Einige Studien behandelten schon die unterschiedliche Auswirkung von Neuroleptika bei den verschiedenen Geschlechtern in Tierversuchen (siehe z.B. Kinkead et al. 2000, Pires et al. 2003, Walker et al. 2005) und zeigten z.B. unterschiedliche nigrostriatale dopaminerge Neurotransmission oder unterschiedliche Effekte in der Calciumkanalblockade. Von prinzipiell geschlechtsspezifischen Unterschieden im Ansprechen neuroleptischer Medikamente ist somit auszugehen.

4.4 Alter

Bei den erhobenen Daten fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Genotyp. Die Patienten der 2-2-Genotyp-Gruppe sind signifikant jünger ($p = 0,006$). Dies könnte bedeuten, dass der Genotyp 2-2 mit einem früheren Krankheitsbeginn einhergeht. Dass der 2-2-Genotyp die kleinste Gruppe bildete, wird in der Analyse berücksichtigt. Basile et al. kamen 1999 zu einer nicht-signifikanten Korrelation zwischen Alter und Genotyp.

Insgesamt waren in dem vorliegenden Patientenkollektiv die Männer signifikant jünger als Frauen. Lindamer et al. berichteten 1999, dass ein signifikant höherer Anteil der weiblichen Patienten an einer „Late-Onset-Schizophrenie“ erkrankten. Das männliche Geschlecht als Prädiktor für eine „Early-Onset-Schizophrenie“ beschrieben Castle et al. 1998 (siehe auch Dernovsek et al. 1999). Viele andere Studien ergaben wiederum keinen Zusammenhang zwischen Alter und Schizophrenie, auch wenn für familiäre Belastung kontrolliert wurde (siehe z.B. Albus et al. 1995, Meltzer et al. 1997, Naqvi et al. 2005).

Dass Patienten mit einem Parkinsonoid älter sind als Patienten mit einer Akathisie (siehe z.B. Andreassen et al. 1997, Chong et al. 1998), konnte in dieser Studie nicht wiedergegeben werden.

Allgemein ist hierzu anzumerken, dass die erhobenen Daten nicht das Alter der Probanden bei Diagnosestellung erfassten, sondern das Alter, in dem die Umstellung wegen Nebenwirkungen auf ein anderes Medikament erfolgte. Daher können diese Befunde nicht in Zusammenhang mit anderen Studienbefunden hinsichtlich Alter bei Erstmanifestation der Schizophrenie gebracht werden

4.5 Art des Neuroleptikums

Das Auftreten von UAW's ist abhängig von dem verwendeten Neuroleptikum (siehe Kapitel 1.1.4). Diese These wird auch in dieser Arbeit unterstützt. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Art des Neuroleptikums und Art der Nebenwirkung. Unter Berücksichtigung des Genotyps fand sich in der 1-2-Genotyp-Gruppe ein signifikant ($p = 0,001$) hoher Anteil an sonstigen Gründen unter atypischer neuroleptischer Therapie (v.a. unter den weiblichen Patienten). Dieses Ergebnis ist nicht weiter verwunderlich, da für atypischen Neuroleptika ein geringes Auftreten von extrapyramidal-motorischen Störungen charakteristisch ist (siehe z.B. Levinson 1991, Richter et al. 1993, Kurz et al. 1995, Rosenheck et al. 1997, Haleem et al. 2002, Schmitt et al. 2003).

Wie schon in Kapitel 1.1.4 angemerkt, beschrieben auch einige Studien (siehe z.B. Chatterjee et al. 1995, Kopala et al. 1996, Puri et al. 1999, Fenton et al. 1997, McCreadie et al. 2002/2003/2005, Tarbox et al. 2005, Honer et al. 2005) spontane extrapyramidal-motorische Störungen (Dyskinesien bis 57 % und Parkinsonismus bis 15 %) bei Patienten mit einer noch nie neuroleptisch behandelten psychotischen Störung. Daraus könnte gefolgert werden, dass die extrapyramidal-motorische Störung eine neuromotorische Komponente der Schizophrenie ist. Unter Umständen könnte unter neuroleptischer Therapie diese neuromotorische Störung mehr zum Tragen kommen und nicht ausschließlich eine unerwünschte Arzneiwirkung (UAW) der Therapie mit Antipsychotika sein. Atypische Neuroleptika hingegen nehmen möglicherweise auf die neuromotorische Regulation aufgrund ihres speziellen Wirkungsprofils keinen großen Einfluss.

4.6 Dosis in Chlorpromazin-Äquivalenten (CPE)

Aus den erhobenen Daten konnte keine Korrelation zwischen Genotyp und Dosis gefunden werden ($p = 0,187$). Sonstige Umstellgründe gingen mit signifikant niedrigeren Dosen einher ($p = 0,006$). Blutbildveränderung oder Gynäkomastie schienen schon bei niedrigeren Dosen aufzutreten. Unter Berücksichtigung des Genotypen konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden ($p = 0,037$) mit einem auffallend hohen Anteil an Probanden mit dem Genotyp 1-2 in der Gruppe bis 180 CPE mit sonstigen Umstellgründen.

Einige Studien zeigten eine Abhängigkeit für das Auftreten von hämatologischen Störungen von der Wahl des Neuroleptikums und von der Dosis (siehe z.B. Etain et al. 2000, Kodesh et al. 2001).

Insgesamt ist bei der Untersuchung der gegebenen Dosen zu beachten, dass nicht der Plasma-Spiegel gemessen wurde. So kann der Plasma-Spiegel bei gleicher Dosis stark variieren (siehe auch 1.2.1). Hierbei wird dem Cytochrome-P450-2D6-Polymorphismus eine wichtige Rolle zugeschrieben. So zeigten z.B. Reggiani et al. 2000, dass signifikant mehr Patienten mit extrapyramidalen Störungen „Poor Metabolizer“ sind als Patienten ohne extrapyramidalen Störungen.

Viele Studien befassten sich mit der Dosis bzw. mit dem Plasma-Spiegel von Neuroleptika und dem Auftreten von extrapyramidal-motorischen Störungen. Manche Studien konnten keine Korrelation aufweisen (siehe z.B. Korren et al. 1994, Meszaros et al. 1997, Tugg et al. 1997, Riedel et al. 2005), andere Studien ergaben wiederum signifikante Unterschiede (siehe z.B. Levinson et al. 1990, Van Putten et al. 1991, McEvoy et al. 1991, Rifkin et al. 1991, Kane et al. 1993, Dernovsek et al. 1999, Moritz et al. 2000 und 2002, Yen et al. 2004). Auch gibt es ethnische Unterschiede bezüglich der benötigten Dosis. So benötigen asiatische Patienten in der Studie von Ng et al. 2005 eine niedrigere Dosis als europäische Patienten.

Atypische Neuroleptika gehen in der vorliegenden Studie signifikant mit niedrigeren Dosen einher als klassische Neuroleptika, relativ unabhängig vom Genotyp. Ein enger Zusammenhang wird auch durch das entsprechende Zusammenhangsmaß verdeutlicht (Lamba-Werte $> 0,418$). Ein möglicher Grund hierfür wäre, dass wegen unzureichender antipsychotischer Wirkung der klassischen Neuroleptika die Dosis gesteigert wurde bis es dann letztlich zu einer Umstellung wegen der Ausbildung von UAW's kam.

4.7 Dauer der Neuroleptika-Einnahme

Vorab ist anzumerken, dass in der vorliegenden Studie die Dauer der Neuroleptikagabe bis zum Therapiewechsel dokumentiert wurde. Diese Dauer wird meist nicht mit der Dauer bis zum Erscheinen der Nebenwirkung übereinstimmen.

Es fand sich zwischen der Genotyp-1-1-Gruppe und der Genotyp-1-2-Gruppe eine signifikante Korrelation ($p = 0,017$) mit einer hohen Dauer in der Genotyp-1-2-Gruppe und einer niedrigen Dauer bis zur Umstellung in der Genotyp-1-1-Gruppe. Möglicherweise zeigen Patienten der Genotyp-1-1-Gruppe früher Nebenwirkungen als die Patienten der 1-2-Gruppe. Vergleichbare Studien liegen nicht vor. Eine signifikante Korrelation zwischen Dauer der Neuroleptikaeinnahme und Umstellungsgrund zeigte sich nicht.

5 Zusammenfassung

Der Begriff der Schizophrenie wurde zu Anfang des 20. Jahrhunderts von dem Psychiater Eugen Bleuler geprägt. Mit dem Begriff Schizophrenie wird eine Gruppe endogener Psychosen bezeichnet, denen eine vielschichtige Störung mit charakteristischen Veränderungen des Denkens, Fühlens, Willens und der Beziehung zur Umwelt zugrunde liegt. Mit einer Prävalenz von ca. 1 % zählt die Schizophrenie zu den häufigsten seelischen Erkrankungen. Die Ätiopathogenese der Schizophrenie ist multifaktoriell und setzt sich nach heutigem Kenntnisstand aus einer genetischen Disposition, psychosozialen Faktoren und bestimmten prämorbidem Persönlichkeitsstrukturen zusammen. Die Evidenz der genetischen Komponente basiert auf zahlreichen Familien-, Zwillings- und Adoptivstudien. Man spricht von einer polygenen Erbanlage.

Mit der Entdeckung des ersten klassischen Neuroleptikums Chlorpromazin wurde 1952 die psychiatrische Behandlung der Schizophrenie revolutioniert. Die antipsychotische Wirkung erfolgt v.a. über eine Blockade der Dopaminrezeptoren im Gehirn. Allerdings kam es häufig zu ausgeprägten Nebenwirkungen. Vor allem extrapyramidal-motorische Störungen wie die Akathisie, das Parkinsonoid, akute Dystonien und Spätdyskinesien führten häufig zu einer verminderten Compliance oder sogar einem Therapieabbruch. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen konnte durch neuere atypische Neuroleptika deutlich reduziert werden.

Aus welchen Gründen es zu einem Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen kommt, ist noch nicht geklärt. Neben der Art des verwendeten Neuroleptikums, der Dosis, dem Geschlecht und dem Alter wird der Genetik eine entscheidende Rolle zugesprochen. Unter besonderem Augenmerk stehen die Dopamin-Rezeptor-Polymorphismen. Einige Studien konnten einen Zusammenhang Spätdyskinesien und dem Dopamin-DRD3-Rezeptorpolymorphismus aufweisen.

Da extrapyramidal-motorische Störungen als Vorläufer der Spätdyskinesien gelten, war es Ziel dieser Arbeit, klinische Prädiktoren für „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ (UAW's) von Neuroleptika bei der Behandlung von schizophrenen Psychosen in Bezug auf den Dopamin3-Ser9Gly-Polymorphismus zu untersuchen.

In dieser Studie wurden Daten (Genotyp, Art der UAW, Geschlecht, Alter bei Umstellung, Art des Neuroleptikums, Dosis in Chlorpromazin-Äquivalenten, Dauer der Neuroleptika-Gabe) von insgesamt 113 schizophrenen Probanden analysiert. Jeder Proband erfuhr mindestens einmal wegen UAW's einen Therapiewechsel auf ein anderes Neuroleptikum. Die UAW's wurden in die Gruppen der Akathisie, des Parkinsonoids, der akuten Dystonien und der sonstigen Gründe (z.B. Blutbildveränderung) eingeteilt.

Die Untersuchung der DRD3-Genotyp-Verteilung (50,4 % mit Genotyp 1-1, 38,9 % mit Genotyp 1-2 und 10,6 % mit Genotyp 2-2) und der Art der Nebenwirkung ergaben keinen signifikanten Zusammenhang. Auch unter zusätzlicher Berücksichtigung des Geschlechtes ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge finden.

Männliche Patienten und Patienten der Genotyp-2-2-Gruppe waren signifikant jünger als andere. Weder die Untersuchung der Korrelation zwischen Umstellungsgrund und Alter noch weiterführende Untersuchungen mit Berücksichtigung der Genotypen lieferten weitere signifikante Ergebnisse.

Bei den Analysen der Neuroleptika konnte erwartungsgemäß ein signifikanter Zusammenhang mit der Art der Nebenwirkung gefunden werden. Unter atypischer neuroleptischer Therapie waren signifikant weniger extrapyramidal-motorische Störungen zu beobachten. Weibliche Patienten der Genotyp-1-2- und 2-2-Gruppe wiesen vermehrt sonstige Nebenwirkung unter atypischer neuroleptischer Behandlung auf ($p = 0,029$).

Der Vergleich zwischen Dosis und Umstellungsgrund ergab einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,006$). Bei der Gruppe der sonstigen Umstellungsgründe (z.B. Blutbildveränderungen) fanden sich geringere Dosen als bei den anderen Gruppen. Weitere

Analysen zwischen der Dosis und Genotyp und auch in der geschlechtsspezifischen Betrachtung lieferten keine signifikanten Ergebnisse. Jedoch korrelierte in dieser Studie die Dosis signifikant mit der Art des Neuroleptikums ($p = 0,000$). Atypische Neuroleptika gehen, auch unabhängig von der Art des Genotyps, mit einer niedrigeren Dosis einher.

Die vorliegenden Ergebnisse geben mögliche Hinweise auf die Heterogenität dieser in der Ätiologie bisher nicht geklärten Nebenwirkungen einer neuroleptischen Therapie.

Zum besseren Verständnis der Ätiologie der UAW's und zur Erhärtung einer möglichen „Vulnerabilitätshypothese“ sind noch weitergehende Untersuchungen erforderlich, insbesondere auf molekulargenetischer Ebene. Neben den Dopamin-Rezeptor-Polymorphismen sollten auch andere Polymorphismen auf ihren Zusammenhang mit dem Auftreten von UAW's beleuchtet werden, wie z.B. der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Polymorphismus und der CYP2D6-Polymorphismus.

Auch die These, dass extrapyramidal-motorische Störungen eine neuromotorische Komponente der Schizophrenie und nicht Nebenwirkung auf die neuroleptische Therapie sei, sollte im Weiteren untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

Abrams R; Taylor MA (1983) The genetics of schizophrenia: a reassessment using modern criteria. *Am J Psychiatry* 140(2): 171-5

Accili D, Fishburn CS, Drago J, Steiner H, LachowiczJE, Park BH, Gauda EB, Lee EJ, Cool MH, Sibley DR, Gerfen CR, Westphal H, Fuchs S (1996) A targeted mutation of the D3 dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(5): 1945-9

Albert KA; Hemmings HC; Adamo AI; Potkin SG; Akbarian S; Sandman CA; Cotman CW; Bunney WE; Greengard P (2002) Evidence for decreased DARPP-32 in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59(8): 705-12

Allan ER, Sison CE, Alpert M, Connolly B, Crichton J (1998) The relationship between negative symptoms of schizophrenia and extrapyramidal side effects with haloperidol and olanzapine. *Psychopharmacol Bull* 34(1): 71-74

Aksenova MG; Shestakova Iu N; Abramova LI; Frolova LP; Shemiakina TK; Lezheiko TV; Lavrushina OM (2004) D3 dopamine receptor gene Ser9Gly polymorphism in Russian patients with schizophrenia. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova* 104(10): 57-61

Albus M; Maier W (1995) Lack of gender differences in age at onset in familial schizophrenia. *Schizophr Res* 18(1): 51-7

Ambrosio AM; Kennedy JL; Macciardi F; Macedo A; Valente J; Dourado A; Oliveira CR; Pato C (2004) Family association study between DRD2 and DRD3 gene polymorphisms and schizophrenia in a Portuguese population. *Psychiatry Res* 15;125(3): 185-91

Andreassen OA, MacEwan T, Gulbrandsen AK, McCreadie RG, Steen VM (1997) Non-functional CYP2D6 alleles and risk for neuroleptic-induced movement disorders in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 131(2): 174-179

Andrew HG (1994) Clinical relationship of extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia. *Can J Psychiatry* 39(9 Suppl 2): S76-80

Anttila S; Illi A; Kampman O; Mattila KM; Lehtimäki T; Leinonen E (2004) Association of EGF polymorphism with schizophrenia in Finnish men. *Neuroreport* 15(7): 1215-8

Arranz MJ, Munro J, Owen MJ, Spurlock G, Sham PC, Zhao J, Kirov G, Collier DA, Kerwin RW (1998) Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine. *Mol Psychiatry* 3(1): 61-66

Ballerini M, Bellini S, Niccolai C, Pieroni V, Ferrara M (2002) Neuroleptic-induced dystonia: incidence and risk factors. *Eur Psychiatry* 17(6): 366-368

Ballmaier M; Zoli M; Leo G; Agnati LF; Spano P (2002) Preferential alterations in the mesolimbic dopamine pathway of heterozygous reeler mice: an emerging animal-based model of schizophrenia. *Eur J Neurosci* 15(7): 1197-205

Baritaki S; Rizos E; Zafiroopoulos A; Soufla G; Katsafouros K; Gourvas V; Spandidos DA (2004) Association between schizophrenia and DRD3 or HTR2 receptor gene variants. *Eur J Hum Genet* 12(7): 535-41

Barnes TR (1989) A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 154: 672-6

Barnes TR, McPhillip MA (1998) Novel antipsychotics, extrapyramidal side effects and tardive dyskinesia. *Int Clin Psychopharmacol* 3: 49-57

Basile VS, Masellis M, Badri F, Paterson AD, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin S, Macciardi F, Kennedy JL (1999) Association of the MscI Polymorphism of the Dopamine D3 receptor Gene with Tardive Dyskinesia in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 21: 17-27

Basile VS, Özdemir V, Masellis M, Walker ML, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Alva G, Kalow W, Macciardi FM, Kennedy JL (2000) A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 5: 410-417

Basile VS; Masellis M; Potkin SG; Kennedy JL (2002) Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Hum Mol Genet* 11(20): 2517-30

Berardi D; Giannelli A; Biscione R; Ferrari G (2000) Extrapyramidal symptoms and residual psychopathology with low-dose neuroleptics. *Hum Psychopharmacol* 15(2): 79-85

Berger (1999) *Psychiatrie und Psychotherapie*. Urban & Schwarzenberg: 406, 421, 440, 444-6

Bailey LG, Maxwell S, Brandabur MM (1997) Substance abuse as a risk factor for tardive dyskinesia: a retrospective analysis of 1,027 patients. *Psychopharmacol Bull* 33(1): 177-181

Bilder RM; Wu H; Bogerts B; Degreef G; Ashtari M; Alvir JM; Snyder PJ; Lieberman JA (1994) Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151(10): 1437-47

Bogerts B; Meertz E; Schonfeldt-Bausch R (1985) Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch Gen Psychiatry* 42(8): 784-91

Bogerts B; Ashtari M; Degreef G; Alvir JM; Bilder RM; Lieberman JA (1990) Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 35(1): 1-13

Bogerts B; Falkai P; Haupts M; Greve B; Ernst S; Tapernon-Franz U; Heinzmann U (1990) Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics. Initial results from a new brain collection. *Schizophr Res* 3(5-6): 295-301

Bogerts B; Falkai P; Greve B; Schneider T; Pfeiffer U (1993) The neuropathology of schizophrenia: past and present. *J Hirnforsch* 34(2): 193-205

Bogerts B; Lieberman JA; Ashtari M; Bilder RM; Degreef G; Lerner G; Johns C; Masiar S (1993) Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 33(4): 36-46

Bogerts B (1993) Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 19(2): 431-45

Brown AS; Susser ES (2002) In utero infection and adult schizophrenia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8(1): 51-7

Brown AS; Begg MD; Gravenstein S; Schaefer CA; Wyatt RJ; Bresnahan M; Babulas VP; Susser ES (2004) Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 61(8): 774-80

Budinger TF (1992) Critical review of PET, SPECT and neuroreceptor studies in schizophrenia. *J Neural Transm Suppl* 36: 3-12

Canton G; Fraccon IG (1985) Life events and schizophrenia. A replication. *Acta Psychiatr Scand* 71(3): 211-6

Capuano B; Crosby IT; Lloyd EJ (2002) Schizophrenia: genesis, receptorology and current therapeutics. *Curr Med Chem* 9(5): 521-48

Carlsson A (1988) Does dopamine have a role in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 13(1): 3-21

Carlsson A (1988) The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1(3):179-86

Casey DE (2004) Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders. *J Clin Psychiatry Suppl* 9: 25-8

Castle D; Sham P; Murray R (1998) Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophr Res* 1998 33(3): 179-83

Chatterjee A, Chakos M, Koren A, Geisler S, Sheitman B, Woerner M, Kane JM, Alvir J, Lieberman JA (1995) Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 152(12): 1724-1729

Chen CH, Liu MY, Wei FC, Koong FJ, Hwu HG, Hsiao KJ (1997) Further evidence of no association between Ser9Gly polymorphism of dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *American Journal Medical Genetics* 74(1): 40-43

Chen CH; Hung CC; Wei FC; Koong FJ (2001) Debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genetic polymorphisms and susceptibility to schizophrenia in Chinese patients from Taiwan. *Psychiatr Genet* 11(3): 153-5

Chen RY; Sham P; Chen EY; Li T; Cheung EF; Hui TC; Kwok CL; Lieh-Mak F; Zhao JH; Collier D; Murray R (2001) No association between T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and clinical phenotypes of Chinese schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 105(3): 175-85

- Chiu HJ; Wang YC; Liou JH; Chao CH; Lee H; Tsai KY; Liu WC (2001) Serotonin 6 receptor polymorphism in schizophrenia: frequency, age at onset and cognitive function. *Neuropsychobiology* 43(3): 113-6
- Chong SA; Mahendran R; Machin D; Chua HC; Parker G; Kane J (2002) Tardive dyskinesia among Chinese and Malay patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 22(1): 26-30
- Chong SA, Mythily, Remington G (2003) Clinical characteristics and associated factors in antipsychotic-induced akathisia of Asian patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 59(1): 67-71
- Chong SA, Tan EC, Tan CH, Mythily, Chan YH (2003) Polymorphism of dopamine receptors and tardive dyskinesia among Chinese patients with schizophrenia. *Am J Med Genet* 116B(1): 51-4
- Chung RK; Langeluddecke P; Tennant C (1986) Threatening life events in the onset of schizophrenia, schizophreniform psychosis and hypomania. *Br J Psychiatry* 148: 680-5
- Cichon S; Nothen MM; Rietschel M; Propping P (2000) Pharmacogenetics of schizophrenia. *Am J Med Genet* 97(1): 98-106
- Cordeiro Q; Junqueira R; Vallada H (2001) Study of association between the ser-9-gly polymorphism of the D3 dopaminergic receptor and schizophrenia. *Arq Neuropsiquiatr* 59(2-A): 219-22
- Coutts RT; Urichuk LJ (1999) Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry. *Cell Mol Neurobiol* 19(3): 3 v25-54
- Crocq MA, Mant R, Asherson P, Williams J, Hode Y, Mayerova A, Collier D, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC, et al. (1992) Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J Med Genet* 29(12): 858-60
- Dahl ML (2002) Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 41(7): 453-70
- Dandara C; Sayi J; Masimirembwa CM; Magimba A; Kaaya S; De Sommers K; Snyman JR; Hasler JA (2002) Genetic polymorphism of cytochrome P450 1A1 (Cyp1A1) and glutathione transferases (M1, T1 and P1) among Africans. *Clin Chem Lab Med* 40(9): 952-7
- Das MK; Kulhara PL; Verma SK (1997) Life events preceding relapse of schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 43(1): 56-63
- Day R (1981) Life events and schizophrenia: the "triggering" hypothesis. *Acta Psychiatr Scand* 64(2): 97-122
- Dernovsek MZ; Tavcar R (1999) Age at onset of schizophrenia and neuroleptic dosage. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 34(12): 622-6

- Di Bella D; Catalano M; Strukel A; Nobile M; Novelli E; Smeraldi E (1994) Distribution of the MscI polymorphism of the dopamine D3 receptor in an Italian psychotic population. *Psychiatr Genet* 4(1): 39-42
- Doude van Troostwijk LJ; Koopmans RP; Vermeulen HD; Guchelaar HJ (2003) CYP1A2 activity is an important determinant of clozapine dosage in schizophrenic patients. *Eur J Pharm Sci* 20(4-5): 451-7
- Duke PJ, Pantelis C, Barnes TR (1994) South Westminster schizophrenia survey. Alcohol use and its relationship to symptoms, tardive dyskinesia and illness onset. *Br J Psychiatry* 164(5): 630-636
- Durany N, Thome J, Palomo A, Foley P, Riederer P, Cruz-Sanchez FF (1996) Homozygosity at the dopamine D3 receptor gene in schizophrenic patients. *Neurosci Lett* 220(3): 151-154
- Ebstein RP; Macciardi F; Heresco-Levi U; Serretti A; Blaine D; Verga M; Nebamov L; Gur E; Belmaker RH; Avnon M; Lerer B (1979) Evidence for an association between the dopamine D3 receptor gene DRD3 and schizophrenia. *Hum Hered* 1997 Jan- 47(1): 6-16
- Eichhammer P; Albus M; Borrmann-Hassenbach M; Schoeler A; Putzhammer A; Frick U; Klein HE; Rohrmeier T (2000) Association of dopamine D3-receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: a generalization of Steen's study on DRD3 and tardive dyskinesia. *Am J Med Genet (United States)* 96(2): 187-91
- Ellingrod VL, Schultz SK, Arndt S (2000) Association between cytochrome P4502D6 (CYP2D6) genotype, antipsychotic exposure, and abnormal movement scale (AIMS) score. *Psychiatric Genetics* 10: 9-11
- Ellingrod VL; Schultz SK; Arndt S (2002) Abnormal movements and tardive dyskinesia in smokers and nonsmokers with schizophrenia genotyped for cytochrome P450 2D6. *Pharmacotherapy* 22(11):1416-9
- Erritzoe D; Talbot P; Frankle WG; Abi-Dargham A (2003) Positron emission tomography and single photon emission CT molecular imaging in schizophrenia. *Neuroimaging Clin N Am* 13(4): 817-32
- Etain B; Roubaud L; Le Heuzey MF; Mouren Simeoni MC (2000) A case of leukopenia in treatment with risperidone in an adolescent. *Encephale* 26(5): 81-4
- Ewald HL; Mors NP; Rosenberg R (1996) Dopamine D4-receptor variants, schizophrenia and clozapine therapy. *Ugeskr Laeger* 158(25): 3601-3
- Fenton WS; Wyatt RJ; McGlashan TH (1994) Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 51(8): 643-50
- Fenton WS, Blyler CR, Wyatt RJ, McGlashan TH (1997) Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenic and non-schizophrenic psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 171: 265-268
- Franzek E; Beckmann H (1996) Genetic heterogeneity of schizophrenia. Results of a systematic twin study *Nervenarzt* 67(7): 583-94

Futuro-Neto HA; Costa PG; Amorim SC; Saraiva FP; Ribeiro CA; Pires JG (1999) Evidence of sex related differences in the effects of calcium channel blockers on neuroleptic-induced catalepsy in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 23(2): 301-16

Gaitonde EJ, Morris A, Sivagnanasundaram S, McKenna PJ, Hunt DM, Mollon JD (1996) Assessment of association of D3 dopamine receptor MscI polymorphism with schizophrenia: analysis of symptom ratings, family history, age at onset, and movement disorders. *American Journal Medical Genetics* 67(5): 455-458

Garcio-Barcelo MM, Lam LCW, Ungvari GS, Lam VKL, Tang WK (2001) Dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *J Neural Transm* 108: 671-677

Gatere N; Othieno CJ; Kathuku DM (2002) The prevalence rate of tardive dyskinesia among patients at Mathari Hospital is much lower than that found in western countries. *East Afr Med J* 79(10): 547-9

Gefvert O; Bergstrom M; Langstrom B; Lundberg T; Lindstrom L; Yates R (1998) Time course of central nervous dopamine-D2 and 5-HT2 receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine (Seroquel) in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 135(2): 119-26

Gervin M, Browne S, Lane A, Clarke M, Waddington JL, Larkin C, O'Callaghan E (1998) Spontaneous abnormal involuntary movements in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: baseline rate in a group of patients from an Irish catchment area. *Am J Psychiatry* 155(9): 1202-1206

Gatere N; Othieno CJ; Kathuku DM (2002) Prevalence of tardive dyskinesia among psychiatric in-patients at Mathari Hospital, Nairobi. *East Afr Med* 79(10): 547-9

Goff DC, Henderson DC, Amico E (1992) Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 149(9): 1189-1194

Goldberg TE; Torrey EF; Gold JM; Bigelow LB; Ragland RD; Taylor E; Weinberger DR (1995) Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophr Res* 17(1): 77-84

Gray Gregory E MD Ph D, Pi Edmond H MD, Charles R.(1998) Ethnicity and Medication-Induced Movement Disorders [Record Supplied By Aries Systems] *J Psych Pract* 4(5): 259-264

Griffon N; Crocq MA; Pilon C; Martres MP; Mayerova A; Uyanik G; Burgert E; Duval F; Macher JP; Javoy-Agid F; Tamminga CA; Schwartz JC; Sokoloff P (1996) Dopamine D3 receptor gene: organization, transcript variants, and polymorphism associated with schizophrenia. *Am J Med Genet* 67(1): 63-70

Gruen R; Baron M (1984) Stressful life events and schizophrenia. Relation to illness onset and family history. *Neuropsychobiology* 12(4): 206-8

Grunder G; Siessmeier T; Piel M; Vernaleken I; Buchholz HG; Zhou Y; Hiemke C; Wong DF; Rosch F; Bartenstein P (2003) Quantification of D2-like dopamine receptors in the human brain with 18F-desmethoxyfallypride. *J Nucl Med* 44(1): 109-16

Gurevich EV; Bordelon Y; Shapiro RM; Arnold SE; Gur RE; Joyce JN (1997) Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry* 54(3): 225-32

Gurevich EV; Joyce JN (1997) Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry* 42(7): 529-45

Gutierrez B, Arranz MJ, Huez-Diaz P, Dempster D, Matthiasson P, Travis M, Munro J, Osborne S, Kerwin RW (2002) Novel mutations in 5-HT3A and 5-HT3B receptor genes not associated with clozapine response. *Schizophr Res* 58(1): 93-97

Haase HJ (1980) Dosage of neuroleptics. *MMW Munch Med Wochenschr* 122(50): 1808-30

Hafner H; Maurer K; Loffler W; Riecher-Rossler A (1991) Schizophrenia and age. *Nervenarzt* 62(9): 536-48

Hafner H; Maurer K; Loffler W; Riecher-Rossler A (1993) The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 162: 80-6

Hafner H; Riecher-Rossler A; An Der Heiden W; Maurer K; Fatkenheuer B; Loffler W (1993) Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychol Med* 23(4): 925-40

Hafner RJ; Miller RM (1991) Predicting schizophrenia outcome with self-report measures of family interaction. *J Clin Psychol* 47(1): 33-41

Halberstadt AL (1995) The phencyclidine-glutamate model of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 18(3): 237-49

Haleem DJ; Batool F; Khan NH; Kamil N; Ali O; Saify ZS; Haleem MA (2002) Differences in the effects of haloperidol and clozapine on brain serotonin and dopamine metabolism and on tests related to extrapyramidal functions in rats. *Med Sci Monit* 8(9): BR354-61

Hashimoto K; Iyo M (2002) Glutamate hypothesis of schizophrenia and targets for new antipsychotic drugs. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 22(1): 3-13

Hawi Z; McCabe U; Straub RE; O'Neill A; Kendler KS; Walsh D; Gill M (1998) Examination of new and reported data of the DRD3/MscI polymorphism: no support for the proposed association with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 3(2): 150-5

Heiss WD; Wienhard K; Graf R; Lottgen J; Pietrzyk U; Wagner R (1995) High-resolution PET in cats: application of a clinical camera to experimental studies. *J Nucl Med* 36(3): 493-8

Honer WG; Kopala LC; Rabinowitz (2005) Extrapyramidal symptoms and signs in first-episode, antipsychotic exposed and non-exposed patients with schizophrenia or related psychotic illness. *J Psychopharmacol* 19(3): 277-85

Hong CJ; Tsai SJ; Wang YC (2001) Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and schizophrenic disorders. *Schizophr Res* 49(1-2): 59-63

Hori H; Ohmori O; Shinkai T; Kojima H; Okano C; Suzuki T; Nakamura J (2000) Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 23(2): 170-7

Huttunen MO; Machon RA; Mednick SA (1994) Prenatal factors in the pathogenesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* (23):15-9

Illi A; Mattila KM; Kampman O; Anttila S; Roivas M; Lehtimäki T; Leinonen E (2003) Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 23(5): 429-34

Inada T; Sugita T; Dobashi I; Inagaki A; Kitao Y; Matsuda G; Kato S; Takano T; Yagi G; Asai M (1995) Dopamine D3 receptor gene polymorphism and the psychiatric symptoms seen in first-break schizophrenic patients. *Psychiatr Genet* 5(3): 113-6

Inada T; Senoo H; Iijima Y; Yamauchi T; Yagi G (2003) Cytochrome P450 II D6 gene polymorphisms and the neuroleptic-induced extrapyramidal Symptoms in Japanese Schizophrenic patients. *Psychiatr Genet* 13(3): 163-8

Iqbal N; van Praag HM (1995) The role of serotonin in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 5 Suppl: 11-23

Ishiguro H; Okuyama Y; Toru M; Arinami T (2000) Mutation and association analysis of the 5' region of the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia patients: identification of the Ala38Thr polymorphism and suggested association between DRD3 haplotypes and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 5(4): 433-8

Jacobs S; Myers J (1976) Recent life events and acute schizophrenic psychosis: a controlled study. *J Nerv Ment Dis* 162(2): 75-87

Janno S; Holi M; Tuisku K; Wahlbeck K (2004) Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients. *Am J Psychiatry* 161(1): 160-3

Jeste DV, Lindamer LA, Evans J, Lacro JP (1996) Relationship of ethnicity and gender to schizophrenia and pharmacology of neuroleptics. *Psychopharmacol Bull* 32(2): 243-251

Johnson JM (1990) Is schizophrenia genetically transmitted? *J Am Osteopath Assoc* 90(4): 346-51

Joo A; Shibata H; Ninomiya H; Kawasaki H; Tashiro N; Fukumaki Y (2001) Structure and polymorphisms of the human metabotropic glutamate receptor type 2 gene (GRM2): analysis of association with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 6(2): 186-92

Joyce JN; Gurevich EV (1999) D3 receptors and the actions of neuroleptics in the ventral striatopallidal system of schizophrenics. *Ann N Y Acad Sci* 877: 595-613

Jolley AG; Hirsch SR; Morrison E; McRink A; Wilson L (1990) Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients: clinical and social outcome at two years. *BMJ* 301(6756): 837-42

Jolley AG; Hirsch SR (1993) Continuous versus intermittent neuroleptic therapy in schizophrenia. *Drug Saf* 8(5): 331-9

Kaiser R, Konneker M, Henneken M, Dettling M, Muller-Oerlinghausen B, Roots I, Brockmoller J (2000) Dopamine D4 receptor 48-bp repeat polymorphism: no association with response to antipsychotic treatment, but association with catatonic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 5(4): 418-424

Kaiser R; Tremblay PB; Klufmoller F; Roots I; Brockmoller J (2002) Relationship between adverse effects of antipsychotic treatment and dopamine D(2) receptor polymorphisms in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7(7): 695-705

Kaiser S; Foltz LA; George CA; Kirkwood SC; Bemis KG; Lin X; Gelbert LM; Nisenbaum LK (2004) Phencyclidine-induced changes in rat cortical gene expression identified by microarray analysis: implications for schizophrenia. *Neurobiol Dis* 16(1): 220-35

Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia (1993) *Schizophr Bull.* 19(2): 287-302

Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S (200) Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157(4): 514-520

Keepers GA, Casey DE (1991) Use of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms to predict future vulnerability to side effects. *Am J Psychiatry* 148(1): 85-89

Kendler KS (1983) Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 140(11): 1413-25

Kendler KS; Diehl SR (1939) The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull* 19(2): 261-85

Kennedy JL, Billett EA, Macciardi FM, Verga M, Parsons TJ, Meltzer HY, Lieberman J, Buchanan JA (1995) Association study of dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *American Journal Medical Genetics* 60(6): 558-62

Kessler S (1980) The genetics of schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 6(3): 404-16

Kety SS; Rosenthal D; Wender PH; Schulsinger F (1976) Studies based on a total sample of adopted individuals and their relatives: why they were necessary, what they demonstrated and failed to demonstrate. *Schizophr Bull* 2(3): 413-28

Kety SS; Wender PH; Jacobsen B; Ingraham LJ; Jansson L; Faber B; Kinney DK (1949) Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 51(6): 442-55

Kim JH; Byun HJ (2003) Prevalence and characteristics of subjective akathisia, objective akathisia, and mixed akathisia in chronic schizophrenic subjects. *Clin Neuropharmacol* 26(6): 312-6

Kinkead B; Lorch SM; Owens MJ; Nemeroff CB (2000) Sex- and estrous cycle-related differences in the effects of acute antipsychotic drug administration on neurotensin-containing neurons in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 295(1): 205-11

Kinney DK; Matthyse S (1978) Genetic transmission of schizophrenia. *Annu Rev Med* 29: 459-73

Kinon BJ; Kane JM; Chakos M; Munne R (1993) Possible predictors of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse: influence of negative symptoms and acute extrapyramidal side effects. *Drug Saf* 8(5): 331-9

Kirch DG (1993) Infection and autoimmunity as etiologic factors in schizophrenia: a review and reappraisal. *Schizophr Bull* 19(2):355-70

Knable MB, Heinz A, Raedler T, Weinberger DR (1997) Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels. *Psychiatry Res* 75(2): 91-101

Kodesh A; Finkel B; Lerner AG; Kretzmer G; Sigal M (2001) Dose-dependent olanzapine-associated leukopenia: three case reports. *Int Clin Psychopharmacol* 16(2): 117-9

Kohn Y, Ebstein RP, Heresco-Levy U, Shapira B, Nemanov L, Gritsenko I, Avnon M, Lerer B (1997) Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 7(1): 39-43

Kondo T, Otani K, Tokinaga N, Ishida M, Yasui N, Kaneko S (1999) Characteristics and risk factors of acute dystonia in schizophrenic patients treated with nemonapride, a selective dopamine antagonist. *J Clin Psychopharmacol* 19(1): 45-50

Kondo T; Ishida M; Tokinaga N; Mihara K; Yasui-Furukori N; Ono S; Kaneko S (2002) Associations between side effects of nemonapride and plasma concentrations of the drug and prolactin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26(2): 287-91

Kopala LC (1996) Spontaneous and drug-induced movement disorders in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 389: 12-7

Koreen AR; Lieberman J; Alvir J; Chakos M; Loebel A; Cooper T; Kane J (1994) Relation of plasma fluphenazine levels to treatment response and extrapyramidal side effects in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 151(1): 35-9

Kremer I, Rietschel M, Dobrusin M, Majaheed M, Murad I, Blanaru M, Bannoura I, Muller DJ, Schulze TG, Reshef A, Gathas S, Schwab S, Wildenauer D, Bachner-Melman R, Belmaker RH, Maier W, Ebstein RP (2000) No association between the dopamine D3 receptor *Bal I* polymorphism and schizophrenia in a family-based study of a Palestinian Arab population. *American Journal Medical Genetics* 96(6): 778-80

Kringlen EA (1980) Schizophrenia: research in the Nordic countries. *Schizophr Bull* 6(4): 566-78

Kurz M; Hummer M; Oberbauer H; Fleischhacker (1995) Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 118(1): 52-6

Lam LC; Garcia-Barcelo MM; Ungvari GS; Tang WK; Lam VK; Kwong SL; Lau BS; Kwong PP; Waye MM; Chiu HF (2001) Cytochrome P450 2D6 genotyping and association with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 34(6): 238-41

Lannfelt T, Sokoloff P, Hillion J, Martres MP, Giros B, Jonsson E, Sedvall G, Schwartz JC, Berger R (1991) Chromosomal localization of the human D3 dopamine receptor gene. *Hum Genet* 87: 618-620

Lane HY; Chang WH; Chang YC; Hu OY; Lin HN; Jann MW; Hu WH (1997) Dose-dependent reduced haloperidol/haloperidol ratios: influence of patient-related variables. *Psychiatry Res* 72(2): 127-32

Larach VW; Zamboni RT; Mancini HR; Mancini RR; Gallardo RT; Walters VL; Tognolini RZ; Rueda HM; Rueda RM; Torres RG (1997) New strategies for old problems: tardive dyskinesia (TD). Review and report on severe TD cases treated with clozapine, with 12, 8 and 5 years of video follow-up. *Schizophr Res* 28(2-3): 231-46

Lattuada E; Cavallaro R; Serretti A; Lorenzi C; Smeraldi E (2004) Tardive dyskinesia and DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT2A variants in schizophrenia: an association study with repeated assessment. *Int J Neuropsychopharmacol* 7(4): 489-93

Le Coniat M, Sokoloff P, Hillion J, Martres MP, Giros B, Pilon C, Schwartz JC, Berger R (1991) Chromosomal localization of the human D3 dopamine receptor gene. *Hum Genet*: 87(5):618-620

Leff J; Vaughn C (1980) The interaction of life events and relatives expressed emotion in schizophrenia and depressive neurosis. *Br J Psychiatry* 136: 146-53

Lencer R; Eismann G; Kasten M; Kabakci K; Geithe V; Grimm J; Klein C (2004) Family history of primary movement disorders as a predictor for neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms. *Br J Psychiatry* 185: 465-71

Lerer B; Segman RH; Fangerau H; Daly AK; Basile VS; Cavallaro R; Aschauer HN; McCreadie RG; Ohlraun S; Ferrier N; Masellis M; Verga M; Scharfetter J; Rietschel M (2002) Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 27(1): 105-19

Leszczynska-Rodziewicz A; Czerski PM; Kapelski P; Godlewski S; Dmitrzak-Weglarz M; Rybakowski J; Hauser J (2002) A polymorphism of the norepinephrine transporter gene in bipolar disorder and schizophrenia: lack of association. *Neuropsychobiology* 45(4): 182-5

Leung SK; Ungvari GS; Ng FS; Cheung HK; Leung T (2003) Tardive dyskinesia in Chinese inpatients with chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27(6): 1029-35

Levinson DF, Simpson GM, Singh H, Yadalam K; Jain A; Stephanos MJ; Silver P (1990) Fluphenazine dose, clinical response, and extrapyramidal symptoms during acute treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 47(8): 761-768

Levinson DF (1991) Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Clin Ther* 13(3): 326-52

Liao DL; Yeh YC; Chen HM; Chen H; Hong CJ; Tsai SJ (2001) Association between the Ser9Gly Polymorphism of the Dopamine D3 Receptor Gene and Tardive Dyskinesia in Chinese Schizophrenic Patients. *Neuropsychobiology* 44: 95-98

Liou YJ; Liao DL; Chen JY; Wang YC; Lin CC; Bai YM; Yu SC; Lin MW; Lai IC (2004) Association analysis of the dopamine D3 receptor gene ser9gly and brain-derived neurotrophic factor gene val66met polymorphisms with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia and clinical expression in Chinese schizophrenic patients. *Neuromolecular Med* 5(3): 243-51

Liddle PF, Barnes TR, Speller J, Kibel D (1993) Negative symptoms as a risk factor for tardive dyskinesia in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 163: 776-780

Lidow MS; Goldman-Rakic PS (1994) A common action of clozapine, haloperidol, and remoxipride on D1- and D2-dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci* 91(10): 4353-6

Lindamer LA; Lohr JB; Harris MJ; McAdams LA; Jeste DV (1999) Gender-related clinical differences in older patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 60(1):61-7

Lindamer LA, Lohr JB, Caligiuri MP, Jeste DV (2001) Relationship of gender and age at onset of schizophrenia to severity of dyskinesia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13(3): 399-402

Lomena F; Catafau AM; Parellada E; Bernardo M; Font M; Gutierrez F; Pavia J (2004) Striatal dopamine D2 receptor density in neuroleptic-naive and in neuroleptic-free schizophrenic patients: an 123I-IBZM-SPECT study. *Psychopharmacology (Berl)* 172(2): 165-9

Lovlie R; Daly AK; Blennerhassett R; Ferrier N; Steen VM (2000) Homozygosity for the Gly-9 variant of the dopamine D3 receptor and risk for tardive dyskinesia in schizophrenic patients. 3(1): 61-65

Malhotra AK; Goldman D; Buchanan RW; Rooney W; Clifton A; Kosmidis MH; Breier A; Pickar D (1998) The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response. *Mol Psychiatry* 3(1): 72-5

Mant R, Williams J, Asherson P, Parfitt E, McGuffin P, Owen MJ (1994) Relationship between homozygosity at the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics* 54(1): 21-26

Masellis M, Basile V, Meltzer HY, Lieberman JA, Sevy S, Macciardi FM, Cola P, Howard A, Badri F, Nothen MM, Kalow W, Kennedy JL (1998) Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 19(2): 123-132

McCreadie RG; Padmavati R; Thara R; Srinivasan TN (2002) Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 181: 135-7

McCreadie RG; Thara R; Srinivasan TN; Padmavathi R (2003) Spontaneous dyskinesia in first-degree relatives of chronically ill, never-treated people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 183: 45-9

McCreadie RG; Srinivasan TN; Padmavati R; Thara R (2005) Extrapiramidal symptoms in unmedicated schizophrenia. *J Psychiatr Res* 39(3): 261-6

McEvoy JP; Hogarty GE; Steingard S (1991) Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry* 1991 48(8): 739-45

Meltzer HY; Rabinowitz J; Lee MA; Cola PA; Ranjan R; Findling RL; Thompson PA (1997) Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic. *Am J Psychiatry* 1997 Apr;154(4):475-82

Meszaros K; Lenzinger E; Hornik K; Schonbeck G; Hatzinger R; Langer G; Sieghart W; Aschauer HN (1997) Biperiden and haloperidol plasma levels and extrapyramidal side effects in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 36(2): 69-72

Michel TM; Thome J; Martin D; Nara K; Zwerina S; Tatschner T; Weijers HG; Koutsilieri E (2004) Cu, Zn- and Mn-superoxide dismutase levels in brains of patients with schizophrenic psychosis. *J Neural Transm* 111(9):1191-201

Mihara K; Suzuki A; Kondo T; Nagashima U; Ono S; Otani K; Kaneko S (2000) No relationship between Taq1 a polymorphism of dopamine D(2) receptor gene and extrapyramidal adverse effects of selective dopamine D(2) antagonists, bromperidol, and nemonapride in schizophrenia: a preliminary study. *Am J Med Genet* 2000 96(3): 422-4

Mihara K; Kondo T; Suzuki A; Yasui N; Ono S; Otani K; Kaneko (2001) No relationship between--141C Ins/Del polymorphism in the promoter region of dopamine D2 receptor and extrapyramidal adverse effects of selective dopamine D2 antagonists in schizophrenic patients: a preliminary study. *Psychiatry Res* 2001 101(1): 33-8

Miller CH, Hummer M, Oberbauer H, Kurzthaler I, De Col C, Fleischhacker WW (1997) Risk factors for the development of neuroleptic induced akathisia. *Eur Neuropsychopharmacol* 7(1): 51-55

Miller CH, Mohr F, Umbricht D, Woerner M, Fleischhacker WW, Lieberman JA (1998) The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 59(2): 69-75

Miller R (1997) Dose-response relationships for the antipsychotic effects and Parkinsonian side-effects of typical neuroleptic drugs: practical and theoretical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 21(7): 1059-1094

Mizuo K; Narita M; Miyatake M; Suzuki T (2004) Enhancement of dopamine-induced signaling responses in the forebrain of mice lacking dopamine D3 receptor. *Neurosci Lett* 358(1): 13-6

Modestin J, Stephan PL, Erni T, Umari T (2000) Prevalence of extrapyramidal syndromes in psychiatric inpatients and the relationship of clozapine treatment to tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 42(3): 223-230

Möller H-J, Laux G, Deiser A (1995) *Psychiatrie und Psychotherapie. MLD-Duale Reihe, Hippokrates*: 130

Möller H-J, Laux G, Deiser A (1999) *Psychiatrie und Psychotherapie. Springer*: 998, 1003, 1034, 1053

Moritz S; Krausz M; Gottwalz E; Andresen B (2000) The impact of neuroleptic dosage and extrapyramidal side effects on schizophrenic basic symptoms. *Compr Psychiatry* 2000 41(4): 284-8

Moritz S; Woodward TS; Krausz M; Naber D (2002) Relationship between neuroleptic dosage and subjective cognitive dysfunction in schizophrenic patients treated with either conventional or atypical neuroleptic medication. *Int Clin Psychopharmacol* 17(1): 41-4

Muly C (2002) Signal transduction abnormalities in schizophrenia: the cAMP system. *Psychopharmacol Bull* 36(4): 92-105

Muscettola G, Barbato G, Pampallona S, Casiello M, Bollini P (1999) Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 19(3): 203-208

Nakazono Y; Abe H; Murakami H; Koyabu N; Isaka Y; Nemoto Y; Murata S; Tsutsumi Y; Ohtani H; Sawada Y (2005) Association between neuroleptic drug-induced extrapyramidal symptoms and dopamine D2-receptor polymorphisms in Japanese schizophrenic patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 43(4): 163-71

Nanko S, Fukuda R, Hattori M, Sasaki T, Dai XY, Yamaguchi K, Kazamatsuri H (1994) Further evidence of no linkage between schizophrenia and the dopamine D3 receptor gene locus. *American Journal Medical Genetics* 54(3): 264-267

Naqvi H; Khan MM; Faizi A (2005) Gender differences in age at onset of schizophrenia. *J Coll Physicians Surg Pak* 15(6): 345-8

Ng CH; Chong SA; Lambert T; Fan A; Hackett LP; Mahendran R; Subramaniam M; Schweitzer I (2005) An inter-ethnic comparison study of clozapine dosage, clinical response and plasma levels. *Int Clin Psychopharmacol* 20(3): 163-8

Otani K; Horiuchi M; Kondo T; Kaneko S; Fukushima Y (1991) Is the predisposition to neuroleptic malignant syndrome genetically transmitted? *Br J Psychiatry* 158: 850-3

Pearce BD (2001) Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on mechanisms. *Mol Psychiatry* 6(6): 634-46

Pandurangi AK; Aderibigbe YA (1995) Tardive dyskinesia in non-western countries: a review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 246(1): 47-52

Pijnenburg YA, Sampson EL, Harvey RJ, Fox NC, Rossor MN (2003) Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry* 18(1): 67-72

Pilowsky LS; Costa DC; Ell PJ; Murray RM; Verhoeff NP; Kerwin RW (1992) Clozapine, single photon emission tomography, and the D2 dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia. *Lancet* 340(8813): 199-202

O'Callaghan E; Sham P; Takei N; Glover G; Murray RM (1991) Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet* 337(8752): 1248-50

Ohmori O, Shinkai T, Hori H, Nakamura J (2002) Genetic association analysis of 5-HT(6) receptor gene polymorphism (267C/T) with tardive dyskinesia. *Psychiatry Res* 110(2): 97-102

Özdemir V, Basile VS, Masellis M, Kennedy JL (2001) pharmacogenetic assessment of antipsychotic-induced movement disorders: contribution of the dopamine D3 receptor and catochrome P450 1A2 genes. *J Biophys Methods* 47: 151-157

Pires JG; Costa PG; Saraiva FP; Bonikovski V; Futuro Neto HA (2003) Gender-related differences in the effects of nitric oxide donors on neuroleptic-induced catalepsy in mice. *Braz J Med Biol Res* 36(2): 239-45

Polymeropoulos MH; Xiao H; Torrey EF; De Lisi LE; Crow T; Merril CR (1993) Search for a genetic event in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychiatry Res* 48(1): 27-36

Prior TI; Chue PS; Tibbo P; Baker GB (1999) Drug metabolism and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol* 9(4): 301-9

Puri BK; Barnes TR; Chapman MJ; Hutton SB; Joyce EM (1999) Spontaneous dyskinesia in first episode schizophrenia *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66(1): 76-8

Reggiani K, Vandel P, Haffen E, Sechter D, Bizouard P, Vandel S (2000) Extrapyramidal side effects of neuroleptic and antidepressant treatment: assessment of potential risk factors through CYP2D6 genetic polymorphism. *Encephale* 26(1): 62-67

Reuss B; Unsicker K (2001) Atypical neuroleptic drugs downregulate dopamine sensitivity in rat cortical and striatal astrocytes. *Mol Cell Neurosci* 18(2): 197-209

Rey MJ; Schulz P; Costa C; Dick P; Tissot R (1989) Guidelines for the dosage of neuroleptics. I: Chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics. *Int Clin Psychopharmacol* 4(2): 95-104

Reynolds GP; Templeman LA; Zhang ZJ (2005) The role of 5-HT_{2C} receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(6): 1021-8

Richter A; Loscher W (1993) The atypical neuroleptic, clozapine, exerts antidystonic activity in a mutant hamster model. Comparison with haloperidol. *Eur J Pharmacol* 242(3): 309-12

Riedel M; Schwarz MJ; Strassnig M; Spellmann I; Muller-Arends A; Weber K; Zach J; Muller N; Moller HJ (2005) Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255(4): 261-8

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

Rietschel M, Nothen MM, Albus M, Maier W, Minges J, Bondy B, Korner J, Hemmer S, Fimmers R, Moller HJ, Wildenauer D, Propping P (1996) Dopamine D₃ receptor Gly9/Ser9 polymorphism and schizophrenia: no increased frequency of homozygosity in German familial cases. *Schizophr Res* 20(1-2):181-186

Rifkin A; Doddi S; Karajgi B; Borenstein M; Wachspress M (1991) Dosage of haloperidol for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48(2): 166-70

Rosenheck R; Cramer J; Xu W; Thomas J; Henderson W; Frisman L; Fye C; Charney D (1997) A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 337(12): 809-15

Rothschild LG, Badner J, Cravchik A, Gershon ES, Gejman PV (1996) No association detected between a D₃ receptor gene-expressed variant and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics* 67(2): 232-234

Rybakowski JK; Borkowska A; Czerski PM; Hauser J (2001) Dopamine D₃ receptor (DRD₃) gene polymorphism is associated with the intensity of eye movement disturbances in schizophrenic patients and healthy subjects. *Mol Psychiatry* 6(6): 718-24

Sachdev P, Kruk J (1994) Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia. *Arch Gen Psychiatry* 51(12): 963-974

Sachdev P (1995) The epidemiology of drug-induced akathisia: Part I. Acute akathisia. *Schizophr Bull* 21(3): 431-49

Sachdev PS; Saharov T (1998) Effects of specific dopamine D₁ and D₂ receptor antagonists and agonists and neuroleptic drugs on emotional defecation in a rat model of akathisia. *Psychiatry Res* 81(3): 323-32

Sachdev P (2004) Early extrapyramidal side-effects as risk factors for later tardive dyskinesia: a prospective study. *Aust N Z J Psychiatry* 38(6): 445-9

Sandyk R, Kay SR (1991) Drug-induced parkinsonism: relationship to age at onset of schizophrenia. *Funct Neurol* 6(2): 151-157

Schafer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B, Moller HJ (2001) Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D(2) receptor gene. *Am J Psychiatry* 158(5): 802-404

Schwab SG; Albus M; Hallmayer J; Honig S; Borrmann M; Lichtermann D; Ebstein RP; Ackenheil M; Lerer B; Risch N (1995) Evaluation of a susceptibility gene for schizophrenia on chromosome 6p by multipoint affected sib-pair linkage analysis. *Nat Genet* 11(3): 325-7

Scordo MG; Spina E; Facciola G; Avenoso A; Johansson I; Dahl ML (1999) Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 147(3): 300-5

Schmitt A; May B; Muller B; Jatzko A; Petroianu G; Braus DF; Henn FA (2003) Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on AMPA and kainate receptor binding in rat brain. *Pharmacopsychiatry* 36(6): 292-6

Schwartz CC; Myers JK (1977) Life events and schizophrenia. II. Impact of life events and symptom configuration. *Arch Gen Psychiatry* 34(10): 1240-5

Sedvall G (1990) PET imaging of dopamine receptors in human basal ganglia: relevance to mental illness. *Trends Neurosci* 13(7): 302-8

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

Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B, Inbar R, Neeman T, Schlafman M, Dorevitch A, Yakir A, Lerner A, Goltser T, Shelevoy A, Lerer B (2000) Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT2Cser and DRD3gly alleles to susceptibility. *Psychopharmacology (Berl)* 152(4): 408-413

Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B, Goltser T, Shalem R, Schlafman M, Dorevitch A, Yakir A, Greenberg D, Lerner A, Lerer B (2001) Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 6(2): 225-229

Segman RH, Heresco-Levy U, Yakir Avi, Goltser T, Strous R, Greenberg DA, Lerer B (2002) Interactive effect of cytochrome P450 17-alpha-hydroxylase and dopamine D3 receptor gene polymorphisms on abnormal movements in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* 51(3): 261-263

Serretti A, Lattuada E, Cusin C, Lilli R, Lorenzi C, Smeraldi E (1997) Dopamine D3 receptor gene not associated with symptomatology of major psychoses. *American Journal Medical Genetics* 88(5):476-480

Sethi KD (2001) Movement disorders induced by dopamine blocking agents. *Semin Neurol* 21(1): 59-68

Shaikh S; Collier DA; Sham PC; Ball D; Aitchison K; Vallada H; Smith I; Gill M; Kerwin RW (1996) Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum Genet* 97(6): 714-9

Shinkai T; Ohmori O; Kojima H; Terao T; Suzuki T; Abe K (1999) Association study of the 5-HT₆ receptor gene in schizophrenia. *Am J Med Genet* 88(2): 120-2

Shinkai T; Ohmori O; Matsumoto C; Hori H; Kennedy JL; Nakamura J (2004) Genetic association analysis of neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with tardive dyskinesia. *Neuromolecular Med* 5(2): 163-70

Shinkai T; De Luca V; Hwang R; Matsumoto C; Hori H; Ohmori O; Remington G; Meltzer HY; Lieberman JA; Potkin SG; Nakamura J; Kennedy JL (2005) Association study between a functional glutathione S-transferase (GSTP1) gene polymorphism (Ile105Val) and tardive dyskinesia. *Neurosci Lett* 388(2): 116-20

Simpson GM, Angus JWS (1970) A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand (suppl)* 212

Sjoholm H; Bratlid T; Sundsfjord J (2004) 123I-beta-CIT SPECT demonstrates increased presynaptic dopamine transporter binding sites in basal ganglia in vivo in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 173(1-2):27-31

Snyder SH (1976) The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry* 133(2): 197-202

Snyder SH (1977) Biochemical factors in Schizophrenia. *Hosp Pract* 1977 12(10): 133-40

Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC (1990) Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D₃) as a target for neuroleptics. *Nature* 347(6289): 146-151

Spiegel AM; Weinstein LS (2004) Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. *Annu Rev Med* 55: 27-39

Spina E; Sturiale V; Valvo S; Ancione M; Di Rosa AE; Meduri M; Caputi AP (1993) Prevalence of acute dystonic reactions associated with neuroleptic treatment with and without anticholinergic prophylaxis. *Int Clin Psychopharmacol* 8(1): 21-4

Spivak B; Mester R; Abesgaus J; Wittenberg N; Adlersberg S; Gonen N; Weizman A (1997) Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 58(7): 318-22

Spurlock G, Williams J, McGuffin P, Aschauer HN, Lenzinger E, Fuchs K, Sieghart WC, Meszaros K, Fathi N, Laurent C, Mallet J, Macciardi F, Peddrini S, Gill M, Hawi Z, Gibson S, Jazin EE, Yang HAT, Adolfsson R, Pato CN, Dourado, Owen MJ (1998) European Multicentre Association Study of Schizophrenia: A Study of the DRD2 Ser311Cys and DRD3 Ser9Gly Polymorphism. *American Journal of Medical Genetics* 81: 24-28

Sramek J, Roy S, Ahrens T, Pinanong P, Cutler NR (1991) Prevalence of tardive dyskinesia among three ethnic groups of chronic psychiatric patients. *Hosp Community Psychiatry* 42(6): 590-592

Stabenau JR (1977) Genetic and other factors in schizophrenic, manic-depressive, and schizoaffective psychoses. *J Nerv Ment Dis* 164(3): 149-67

Staddon S; Arranz MJ; Mancama D; Perez-Nievas F; Arrizabalaga I; Anney R; Buckland P; Elkin A; Osborne S; Munro J; Mata I; Kerwin RW (2005) Association between dopamine D3 receptor gene polymorphisms and schizophrenia in an isolate population. *Schizophr Res* 73(1): 49-54

Straub RE; MacLean CJ; O'Neill FA; Burke J; Murphy B; Duke F; Shinkwin R; Webb BT; Zhang J; Walsh D (1995) A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22: evidence for genetic heterogeneity. *Nat Genet* 11(3): 287-93

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

Suzuki A; Kondo T; Mihara K; Yasui-Furukori N; Otani K; Furukori H; Kaneko S; Inoue Y (2001) Association between TaqI A dopamine D2 receptor polymorphism and therapeutic response to bromperidol: a preliminary report. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251(2): 57-59

Swartz JR, Burgoyne K, Smith M, Gadasally R, Ananth J, Ananth K (1997) Tardive dyskinesia and ethnicity: review of the literature. *Ann Clin Psychiatry* : 53-59

Szekeres G; Juhasz A; Keri S; Rimanoczy A; Szendi I; Szabo Z; Janka Z (2002) Correlation between the effectiveness of atypical antipsychotics and dopamine D3 receptor polymorphism in schizophrenia. *Ideggyogy Sz* 55(11-12): 377-81

Szekeres G; Keri S; Juhasz A; Rimanoczy A; Szendi I; Czimmer C; Janka Z (2004) Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 124(1): 1-5

Tan EC, Chong SA, Mahendran R, Dong F, Tan CH (2001) Susceptibility to neuroleptic-induced tardive dyskinesia and the T102C polymorphism in the serotonin type 2A receptor. *Biol Psychiatry* 50(2): 144-147

Tanaka T, Igarashi S, Onodera O, Tanaka H, Takahashi M, Maeda M, Kameda K, Tsuji S, Ihda S (1996) Association Study Between Schizophrenia and Dopamine D3 Receptor Gene Polymorphism. *American Journal of Medical Genetics* 67: 366-368

Tarbox SI; Pogue-Geile MF (2005) Spontaneous dyskinesia and familial liability to schizophrenia *Schizophr Res* 21: 9920-9964

Tauscher J, Kufferle B, Asenbaum S, Tauscher-Wisniewski S, Kasper S (2002) Striatal dopamine-2 receptor occupancy as measured with [123I]iodobenzamide and SPECT predicted the occurrence of EPS in patients treated with atypical antipsychotics and haloperidol. *Psychopharmacology* 162(1): 42-49

Tauscher-Wisniewski S; Kapur S; Tauscher J; Jones C; Daskalakis ZJ; Papatheodorou G; Epstein I; Christensen BK; Zipursky RB (2002) Quetiapine: an effective antipsychotic in first-

episode schizophrenia despite only transiently high dopamine-2 receptor blockade. *J Clin Psychiatry* 63(11): 992-7

Tienari PJ; Wynne LC (1994) Adoption studies of schizophrenia. *Ann Med* 26(4): 233-7

Tison F; Lecaroz J; Letenneur L; Dartigues JF (1999) Parkinsonism and exposure to neuroleptic drugs in elderly people living in institutions. *Clin Neuropharmacol* 22(1): 5-10

Torgersen S; Onstad S; Skre I; Edvardsen J; Kringlen E (1993) "True" schizotypal personality disorder: a study of co-twins and relatives of schizophrenic probands. *Am J Psychiatry* 150(11): 1661-7

Tsai G; Coyle JT (2002) Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 42: 65-79

Tsai MT; Hung CC; Tsai CY; Liu MY; Su YC; Chen YH; Hsiao KJ; Chen CH (2002) Mutation analysis of synapsin III gene in schizophrenia. *Am J Med Genet* 114(1): 79-83

Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Song HL, Lai HC, Yang KH (2000) Association study of a functional serotonin transporter gene polymorphism with schizophrenia, psychopathology and clozapine response. *Schizophr Res* 44(3): 177-181

Tsuang MT; Gilbertson MW; Faraone SV (1991) The genetics of schizophrenia. Current knowledge and future directions. 4(2): 157-71

Tsuang MT; Faraone SV (1995) Genetic heterogeneity of schizophrenia. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 97(7): 485-501

Tugg LA, Desai D, Prendergast P, Remington G, Reed K, Zipursky RB (1997) Relationship between negative symptoms in chronic schizophrenia and neuroleptic dose, plasma levels and side effects. *Schizophr Res* 25(1): 71-78

Vandel P, Haffen E, Vandel S, Bonin B, Nezelof S, Sechter D, Broly F, Bizouard P, Dalery J (1999) Drug extrapyramidal side effects. CYP2D6 genotypes and phenotypes. *Eur J Clin Pharmacol* 55: 659-665

Van Harten PN; Matroos GE; Hoek HW; Kahn RS (1996) The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia The Curacao Extrapyramidal Syndromes Study: I. *Schizophr Res* 19(2-3): 195-203

Van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, Koeter M, Kahn RS (1998) Intermittent neuroleptic treatment and risk for tardive dyskinesia: Curacao Extrapyramidal Syndromes Study III. *Am J Psychiatry* 155(4): 565-567

Van Putten T, Marder SR, Mintz J (1991) A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry*. 47(8): 754-758.

Ventura J; Nuechterlein KH; Lukoff D; Hardesty JP (1989) A prospective study of stressful life events and schizophrenic relapse. *J Abnorm Psychol* 98(4): 407-11

Waddington JL, Youssef HA, Dolphin C, Kinsella A (1987) Cognitive dysfunction, negative symptoms, and tardive dyskinesia in schizophrenia. Their association in relation to topography of involuntary movements and criterion of their abnormality. *Arch Gen Psychiatry* 44(10): 907-912

Walker QD; Ray R; Kuhn CM (2005) Sex Differences in Neurochemical Effects of Dopaminergic Drugs in Rat Striatum. *Neuropsychopharmacology* p S0893-133X

Wang J; Liu Z; Chen B; Li J; Pan Y; Lu X; Zhu Y (2000) Dopamine receptor gene polymorphisms in Guangzhou Hans. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 17(5): 348-51

Weinberger DR; Berman KF; Suddath R; Torrey EF (1992) Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry* 149(7): 890-7

Werge T, Elbaek Z, Andersen MB, Lundbaek JA, Rasmussen HB (2003) Cebus apella, a nonhuman primate highly susceptible to neuroleptic side effects, carries the GLY9 dopamine receptor D3 associated with tardive dyskinesia in humans. *Pharmacogenomics J* 3(2): 97-100

Wode-Helgodt B; Borg S; Fyro B; Sedvall G (1978) Clinical effects and drug concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in psychotic patients treated with fixed doses of chlorpromazine. *Acta Psychiatr Scand* 58(2): 149-73

Woo SI, Kim JW, Rha E, Han SH, Hahn KH, Park CS, Sohn JW (2002) Association of the Ser9Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in Korean schizophrenics. *Psychiatry Clin Neurosci* 56(4): 469-474

Yamada Y, Ohno Y, Nakashima Y, Fukuda M, Takayanagi R, Sato H, Tsuchiya F, Sawada Y, Iga T (2002) Prediction and assessment of extrapyramidal side effects induced by risperidone based on dopamine D(2) receptor occupancy. *Synapse* 46(1): 32-37

Yamasue H; Fukui T; Fukuda R; Kasai K; Iwanami A; Kato N; Kato T (2003) Drug-induced parkinsonism in relation to choline-containing compounds measured by 1H-MR spectroscopy in putamen of chronically medicated patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 6(4): 353-60

Yang L, Li T, Wiese C, Lannfelt L, Sokoloff P, Xu CT, Zeng Z, Schwartz JC, Liu X, Moises HW (1993) No association between schizophrenia and homozygosity at the D3 dopamine receptor gene. *American Journal Medical Genetics* 48(2): 83-86

Yanik M; Vural H; Kocyigit A; Tutkun H; Zoroglu SS; Herken H; Savas HA; Koylu A; Akyol O (2003) Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology* 47(2): 61-5

Yassa R, Jeste DV (1992) Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull* 18(4): 701-715

Yassa R, Lal S, Korpassy A, Ally J (1987) Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 22(1): 67-72

Yen YC; Lung FW; Chong MY (2004) Adverse effects of risperidone and haloperidol treatment in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28(2): 285-90

Yoshimura R; Ueda N; Nakamura (2001) J Possible relationship between combined plasma concentrations of risperidone plus 9-hydroxyrisperidone and extrapyramidal symptoms. Preliminary study. *Neuropsychobiology* 44(3): 129-33

Yu YW, Tsai SJ, Yang KH, Lin CH, Chen MC, Hong CJ (2001) Evidence for an association between polymorphism in the serotonin-2A receptor variant (102T/C) and increment of N100 amplitude in schizophrenics treated with clozapine. *Neuropsychobiology* 43(2):79-82

Zaretsky A, Rector NA, Seeman MV, Fornazzari X (1993) Current cannabis use and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 11(1): 3-8

Zhang ZJ, Zhang XB, Sha WW, Zhang XB, Reynolds GP (2002) Association of a polymorphism in the promoter region of the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7(7):670-671

Zhang ZJ; Zhang XB; Hou G; Yao H; Reynolds (2003) Interaction between polymorphisms of the dopamine D₃ receptor and manganese superoxide dismutase genes in susceptibility to tardive dyskinesia. *Psychiatr Genet* 13(3): 187-92

Zhang Z; Hou G; Zhang X; Yao H; Sha W; Zhang X (2003) Pharmacogenetic assessment of antipsychotic-induced tardive dyskinesia: contribution of 5-hydroxytryptamine 2C receptor gene and of a combination of dopamine D₃ variant allele (Gly) and MnSOD wild allele (Val) *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 20(2): 98-102

7 Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name:	Fendt
Vorname:	Michael Andreas
Geburtsdatum:	20.März 1975
Geburtsort:	München
Familienstand:	Verheiratet
Eltern:	Walter Johann Fendt Diplom-Handelslehrer, Studiendirektor Maria Anna Fendt, geb. Jackermeier Hausfrau
Geschwister:	Dr. Christian J. Fendt Dipl.-Wirtschaftsingenieur
Nationalität:	deutsch
Konfession:	römisch-katholisch

Ausbildungsweg:

1981 – 1985	Grundschule an der Oselstrasse in München
1985 – 1994	Louise-Schroeder-Gymnasium in München
01.07.1994	Abitur
01.09.1994 – 30.11.1995	Zivildienst in München
SS 1996	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
März 1998	Physikum in München
März 1999	Erstes Staatsexamen in München
März 2001	Zweites Staatsexamen in München
Dezember 2002	Drittes Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit:

01/2003 – 06/2004	Arzt im Praktikum, Innere Medizin Krankenhaus Dritter Orden München-Nymphenburg
Seit Dezember 2004	Assistenzarzt, Chirurgie Krankenhaus der Barmherzigen Brüder München