

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und  
Psychotherapie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Deckert**

**QTc-Zeit-Verlängerung in der Therapie  
schizophrener Psychosen unter  
Berücksichtigung genetischer Varianz in  
*NOS1AP***

**Inaugural-Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

Sandra Elisabeth Hägele

**aus Kaufbeuren**

**Würzburg im Juni 2019**

**Referent:** Prof. Dr. med. A. Reif

**Korreferent:** Prof. Dr. med. M. Romanos

**Dekan:** Prof. Dr. med. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 19.05.2020

**Die Promovendin ist Ärztin**

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	- 1 -
1.1. Epidemiologie schizophrener Psychosen.....	- 1 -
1.2. Symptome der Schizophrenie .....	- 1 -
1.3. Ätiopathogenese der Schizophrenie .....	- 2 -
1.3.1. Die Serotoninhypothese.....	- 3 -
1.3.2. Die Dopaminhypothese.....	- 4 -
1.3.3. Die Glutamathypothese.....	- 5 -
1.4. <i>NOS1AP</i> .....	- 6 -
1.4.1. <i>NOS1AP</i> im Herz .....	- 8 -
1.5. Beziehung von Herz und schizophrenen Psychosen .....	- 10 -
1.6. QT-Zeit.....	- 11 -
1.7. Pharmakotherapie der Schizophrenie .....	- 13 -
1.8. Psychopharmaka-induzierte QT-Zeit Verlängerung .....	- 14 -
1.9. Fragestellung .....	- 17 -
2. Material und Methoden.....	- 19 -
2.1. Studienkohorte .....	- 19 -
2.2. EKG Analyse.....	- 21 -
2.3. Genotypisierung .....	- 23 -
2.3.1. PCR .....	- 23 -
2.3.2. Restriktionsverdau .....	- 24 -
2.3.3. Agarose-Gelelektrophorese .....	- 24 -
2.4. Medikation.....	- 25 -
2.4.1. Chlorpromazin – Äquivalenzdosis .....	- 25 -
2.5. Statistische Analyse .....	- 27 -

3. Ergebnisse .....	- 29 -
3.1. Einfluss von Psychopharmaka auf die QTc-Zeit.....	- 29 -
3.2. Einfluss der Genotypen auf die QTc-Zeit .....	- 31 -
3.3. Zusammenhang von Genotyp und der Höhe gegebener CPZ-Dosen	- 33 -
3.4. Geschlecht und QTc-Zeit .....	- 34 -
3.5. Regressionsberechnung .....	- 34 -
3.6 Interaktion zwischen Genotyp und CZP-Dosis mit Einfluss auf die QTc Zeit .....	- 35 -
4. Diskussion.....	- 36 -
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	- 36 -
4.2. Einordnung in den aktuellen Stand der Forschung .....	- 37 -
4.2.1. Antipsychotika und QTc-Zeit .....	- 37 -
4.2.3. Genotyp und QTc-Zeit.....	- 39 -
4.2.4. Einfluss von Genotyp und Antipsychotikagabe auf eine QTc-Zeit Veränderung .....	- 40 -
4.2.5. Geschlecht und QTc-Zeit .....	- 41 -
4.3. Limitationen.....	- 43 -
5. Zusammenfassung .....	- 45 -
6. Literaturverzeichnis .....	- 48 -
7. Abkürzungsverzeichnis .....	- 60 -
8. Abbildungsverzeichnis.....	- 62 -
9. Tabellenverzeichnis.....	- 63 -
Danksagung .....	
Eidesstattliche Versicherung .....	
Lebenslauf.....	

## **1. Einleitung**

### **1.1. Epidemiologie schizophrener Psychosen**

Die Lebenszeitprävalenz eines Menschen, an Schizophrenie zu erkranken, liegt heute weltweit bei ca. 0,5-1,6%, abhängig von der allgemeinen Lebenserwartung der Bevölkerung (Wood und Freedman 2003). In den meisten Fällen wird die Diagnose zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr gestellt, wobei Männer häufig 3-4 Jahre früher diagnostiziert werden. Die Lebenserwartung ist um 10-25 Jahre reduziert und schizophrene Patienten haben eine zwei- bis dreifach höhere Mortalitätsrate (Laursen et al. 2012). Zu der niedrigeren Lebenserwartung tragen zahlreiche Faktoren bei, wie ungesunder Lebensstil (z.B. Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum, mangelnde Bewegung), ein erhöhtes Suizidrisiko, Nebenwirkungen der Psychopharmaka und die Tatsache, dass Komorbiditäten, die in 60% der Fälle für eine reduzierte Lebenserwartung verantwortlich sind (Brown 1997), häufig erst spät erkannt werden und unzureichend therapiert sind (Laursen et al. 2012).

### **1.2. Symptome der Schizophrenie**

Die Leitsymptome nach ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, der zehnten Auflage) für Schizophrenie sind:

1. Gedankenlautwerden, -eingebug, -entzug, -ausbreitung.
2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn; Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen.
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen.
4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn (bizarrer Wahn).
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität.
6. Gedankenabreißen oder -einschiebungen in den Gedankenfluss.

7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien, Negativismus oder Stupor.
8. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekte.

Für die Diagnose einer Schizophrenie ist mindestens ein eindeutiges Symptom (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig) der Gruppen 1. – 4. erforderlich, alternativ mindestens zwei Symptome der Gruppen 5. – 8. Der ICD-10 verlangt dabei ein deutliches Vorhandensein der Symptome und eine Persistenz von mindestens einem Monat. Bei Anzeichen einer neurologischen Hirnerkrankung, während einer Intoxikation oder eines Entzuges darf trotz eindeutig psychopathologischem Befund keine Diagnose gestellt werden.

### **1.3. Ätiopathogenese der Schizophrenie**

Viele verschiedene Faktoren spielen nach aktuellen Studien eine Rolle in der Ätiopathogenese. Der stärkste Risikofaktor ist nach Studien von Tandon et al. (2008) die genetische Grundlage; die Heritabilität wird mit bis zu 80% angegeben. Dabei zeigten Zwillingsstudien die erbliche Komponente am Deutlichsten. Während bei dizygoten Zwillingen die Konkordanzrate im Mittel nur bei 17% lag, war sie bei monozygoten Zwillingen bei durchschnittlich 48% (Gottesman und Erlenmeyer-Kimling 2001).

Das Risiko an Schizophrenie zu erkranken lag für erstgradig Verwandte einer betroffenen Person immerhin noch bei 10%; waren beide Elternteile an einer Schizophrenie erkrankt, bestand eine bis zu 40-prozentige Wahrscheinlichkeit, ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken.

Aus Adoptionsstudien weiß man, dass das Erkrankungsrisiko von Adoptivkindern schizophrener Eltern auch in einem Schizophrenie-freien Umfeld gleich groß bleibt (Kendler et al. 1994). Umgekehrt erkranken Adoptivkinder gesunder Eltern in Familien mit schizophrener Belastung nicht häufiger als die Allgemeinbevölkerung.

Im Sinne einer multifaktoriellen Pathogenese müssen mehrere Faktoren zusammenkommen, um eine Schizophrenie manifest werden zu lassen. Hier

werden Faktoren wie Zigarettenkonsum in der Schwangerschaft, Geburtskomplikationen vor allem mit fetaler Hypoxie im Sinne einer „minimal brain injury“, Virusinfektionen im dritten Trimenon, Geburt im Winter und Geburt in ärmere Gesellschaftsschichten oder in der Stadt als Risikofaktoren gehandelt (Tandon et al. 2008; Mueser und McGurk 2004). Hinzu kommen psychosoziale Faktoren im Sinne eines sogenannten „*second hit*“ wie zum Beispiel eine Über- oder Unterstimulation durch Stress, emotionale Anspannung oder auch fehlende Stimuli aus dem direkten Umfeld ohne Erfahrungsmöglichkeit zu Themen wie Eigeninitiative und Selbstverantwortung.

Die anlagebedingte Anfälligkeit, an Schizophrenie zu erkranken wird mit einer polygenen Erbanlage begründet. Zur Detektion beteiligter Gene bzw. Genabschnitte wurden unterschiedlichste Herangehensweisen verfolgt. Zum einen wurden aus Familien mit mehreren Erkrankten Kopplungsanalysen durchgeführt; diese zeigten eine Vererbung bestimmter chromosomaler DNA-Abschnitte unter Blutsverwandten (Möller et al. 2009). Beispiele für sog. positionale Kandidatengene, die aus Linkage-Untersuchungen hervorgingen und bei denen die Studienlage auf eine Beteiligung hindeutet, sind unter anderen das Dysbindin-Gen (*DTNBP1*) auf Chromosom 6, das Neuregulin-Gen (*NRG1*) auf Chromosom 8 und das Gen des Nitric Oxide Synthase 1 Adapterproteins (*NOS1AP*). Ein anderer Untersuchungsansatz ist der Vergleich von Fall- und Kontrollstichproben. Dies kann an gezielten einzelnen Kandidatengenen erfolgen, oder hypothesenfrei über das gesamte Genom hinweg (*Genome-wide association studies*; GWAS), was momentan die Methode der Wahl darstellt.

Aus biochemischer Sicht werden vor allem drei unterschiedliche Hypothesen zu neuronalen Transmitterstörungen diskutiert, die hier im Folgenden aufgeführt werden.

### **1.3.1. Die Serotoninhypothese**

Nichols (2004) zeigte, dass Halluzinogene wie Phenethylamine (z.B. Meskalin) und Lysergsäurediethylamid (LSD) auf Serotoninrezeptoren agonistisch wirken

und Schizophrenie-ähnliche Psychosen auslösen können. Viele Antipsychotika, vor allem atypische und davon besonders das Medikament Clozapin, bewirken neben der Blockade von Dopaminrezeptoren zusätzlich eine Blockade von 5-Hydroxytryptamin 2A (5HT<sub>2A</sub>) Rezeptoren.

Bei nicht pharmakologisch behandelten Schizophrenie-Patienten ließen sich postmortal eine erniedrigte Rezeptordichte von 5HT<sub>2A</sub> im frontalen Cortex (Harrison 1999a), sowie eine Erhöhung kortikaler 5HT<sub>1A</sub> Rezeptoren feststellen (Burnet et al. 1997). Bei unbehandelten, jungen Patienten wurde keine Veränderung der Rezeptordichte von 5HT<sub>2A</sub> festgestellt. Es wurde sodann vermutet, dass über Jahre hinweg ein pathologisches Korrelat im frontalen Cortex entsteht (Harrison 1999b).

Aufgrund der guten Wirksamkeit der atypischen Antipsychotika und den Beobachtungen serotoninerger Prozesse, wie beispielhaft oben aufgeführt, wuchs das Interesse an einer Serotoninhypothese im Laufe der letzten Jahre stetig.

Insgesamt gesehen ist die Serotoninhypothese noch nicht bestätigt und bedarf weiterer Studien. Vor allem die neuronale Entwicklung von bestimmten, der Schizophrenie zugeordneten Hirnstrukturen und deren Transmitterinteraktionen (v.a. Serotonin, Glutamat und Dopamin) wird Hauptaugenmerk weiterer Studien werden müssen.

### **1.3.2. Die Dopaminhypothese**

Die Grundlagen zur heutigen Dopaminhypothese wurden bereits in den sechziger Jahren von Carlsson und Lindqvist (1963) geschaffen. Primär war die Hypothese rein biochemischer Natur ohne anatomische oder molekularbiologische Betrachtungen. Darauf aufbauend wurden etliche Untersuchungen veröffentlicht.

Laruelle et al.; Kegeles et al. (2003; 2000) konnten erstmals eine Verbindung von gestörten Transmitterfunktionen von Dopamin und Glutamat herstellen. Aus ihren Arbeiten geht hervor, dass eine gestörte Dopaminaktivität die glutamatergen Bereiche direkt betrifft, welche wiederum die Dopaminausschüttung regulieren. Aktuell geht man von einer Imbalance des Dopamin-Stoffwechsels aus (Howes

und Kapur 2009). Diese zeige sich u.a. in einer gesteigerten Dopaminfreisetzung im Striatum und damit verbundener Entstehung der Positiv-Symptomatik bei schizophrenen Patienten. Zudem zeigte die Studie einen Zusammenhang auf zwischen einer verminderten Dopaminaktivität in den kortikalen Regionen und dem Auftreten einer Negativ-Symptomatik.

In einer nachfolgenden Meta-Analyse von Howes aus 2012 wird darüber hinaus eine erhöhte präsynaptische Dopaminaktivität bei schizophrenen Patienten in extrastriatalen Regionen beschrieben (Cohen's  $d=0,8$ ).

Ein aktuelles Review aus 2014 zeigt jedoch widersprüchliche Daten. Hier wurden insgesamt 23 Arbeiten einer Meta-Analyse zugeführt und u.a. auf Ergebnisse bezüglich dopaminerger Aktivität in Thalamus, Substantia nigra und dem Temporallappen hin verglichen. Weder in der thalamischen Region noch in der Substantia nigra konnte eine signifikante Veränderung dopaminerger Funktion gezeigt werden. Letztendlich bleibe die Datenlage zur Dopaminhypothese in extrastriatalen Regionen unschlüssig (Kambeitz 2014). Auch die kortikale Dopaminaktivität wurde nicht in allen Arbeiten, die der Meta-Analyse zugeführt wurden, als reduziert beschrieben, sodass die Datenlage hierzu widersprüchlich bleibt.

Die Dopaminhypothese und darauf aufbauend die Blockade der dopaminergen Wirkung im Striatum ist dennoch weiterhin Grundlage vieler, immer noch aktueller pharmakologischer Therapieoptionen und weit verbreitet.

### **1.3.3. Die Glutamathypothese**

Bisher sind acht glutamaterge Rezeptoren bekannt. Diese werden weiter in drei ionotrope Rezeptoren und fünf metabotrope Rezeptoren unterteilt. Der ionotrope Rezeptor N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) wurde in der Psychiatrie am intensivsten beforscht (Goff und Coyle 2001). Bei Aktivierung eines NMDA-Rezeptors kommt es zu Erhöhung des intrazellulären Calciums. Dieses wiederum aktiviert Stickstoffmonoxid (NO).

Phencyclidin (PCP) ist ein nicht-kompetitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor und kann eine Psychose auslösen, die aufgrund ihrer Positiv- und Negativsymptomatik und der auftretenden formalen Denkstörungen an

schizophrene Psychosen erinnert (Javitt und Zukin 1991). Javitt und Zukin (1991) postulierten mithilfe dieses Pathomechanismus, dass eine primäre Dysfunktion des glutamatergen Systems im Sinne eines hyperglutamatergen Zustands eine mögliche Ursache der Entstehung einer Schizophrenie ist.

Befunde aus experimentellen Tiermodellen an Ratten zeigten zudem, dass bei bereits pränataler Gabe von PCP die neuronale Entwicklung geschädigt wird und in Folge dessen andauernde, schizophrene Verhaltensmuster beobachtet werden können (Mouri et al. 2007).

Stickstoffmonoxid (NO), ein gasförmiges Molekül, ist ein *second messenger* am NMDA Rezeptor und interagiert außerdem mit Dopamin- und Serotonin-Rezeptoren. So verknüpft es viele Signalwege miteinander. Unter anderem wurde NO sowohl mit der oben genannten PCP-Psychose als auch mit kognitiven Dysfunktionen in direkten Zusammenhang gebracht (Pålsson et al. 2010; Fejgin et al. 2009; Bennett et al. 2007).

Ein weiterer potentieller Mechanismus, der in der Pathogenese der Schizophrenie eine Rolle spielen könnte, wird über das Adapterprotein der Stickstoffmonoxidsynthase 1 vermittelt und ist auf regulatorische Polymorphismen im zugrundeliegenden Gen *NOS1AP* zurückzuführen. Diese werden auch mit Alteration der QT-Zeit in Verbindung gebracht. Dies wird im nächsten Kapitel thematisiert.

#### **1.4. *NOS1AP***

Bereits zur Erläuterung der Glutamathypothese wurde Stickstoffmonoxid als wichtiger Botenstoff bei der Verknüpfung verschiedener Signalwege genannt. Neben kognitiven Dysfunktionen spielt NO aber auch eine bedeutsame Rolle in der Regulation von Aggression, Angst und Impulsivität (Bedrosian und Nelson 2013; Campos et al. 2013; Reif et al. 2009). Zusätzlich nimmt NO eine zentrale Rolle bei der Vermittlung NMDA-vermittelten Kalziumeinstroms ein. Dieser induziert die aktivitätsabhängige Langzeitpotenzierung (LTP) und hat somit wichtigen Einfluss auf die neuronale Plastizität (Snyder und Ferris 2000).

NO ist ein gasförmiger Stoff und kann nicht in Vesikeln gespeichert werden. Daher müssen NO-Spiegel direkt durch die Aktivität von NO-Synthasen (NOS)

reguliert werden. NO wird in Neuronen von einer Isoform der NOS, genannt NOS-I gebildet. Der Genlokus der *NOS1* wurde in früheren Studien wiederholt mit Schizophrenie in Verbindung gebracht. Resultierend daraus ist *NOS1* sowohl positionell als auch funktionell ein interessantes Kandidatengen. (Reif et al. 2011; Reif et al. 2006).

Das Adaptorprotein *NOS1AP* besitzt an einem Ende eine N-terminale Phosphotyrosin-bindende Domäne (PTB) und am anderen Ende eine C-terminale PDZ-Domäne. Diese PDZ-Domäne kann an NOS-I koppeln, konkurriert aber innerhalb glutamaterger Neurone mit dem PSD-95 (*post synaptic density protein 95*) Protein, welches eine Rolle bei der LTP spielt, um die Bindungsstelle. Die Bindung an PSD-93/-95 ermöglicht eine Verbindung mit dem membranständigen NMDA-Komplex (und damit eine räumliche Nähe zum Ort des Calciumeinstroms) zu einem NMDA-PSD95-NOS-I-Komplex (Reif 2009; Burette et al. 2002; Russwurm et al. 2001).

Eine Überexpression von *NOS1AP*, beziehungsweise allein dessen Anwesenheit, vermindert vermutlich die Bindung von PSD-95 mit NOS-I zu dem genannten NMDA-PSD95-NOS-I-Komplex. In Folge dessen verliert NOS-I die Konnektivität zum Ort des Calciumeinstroms; es kommt zu verminderter Bildung von NO. *NOS1AP* kann somit als negativer Regulator der NO-Produktion betrachtet werden (Reif 2009; Boehning und Snyder 2003; Jaffrey et al. 1998).

In zwei Studien konnte bestätigend zu dieser Theorie übereinstimmend gezeigt werden, dass es zu einer Überexpression von *NOS1AP* bei schizophrenen Patienten im präfrontalen Cortex kommt (Hadzimichalis et al. 2010; Xu et al. 2005).

Es existieren zwei Isoformen von *NOS1AP*; eine lange mit 10 Exons und eine kurze Version mit nur den letzten zwei Exons (Xu et al. 2005).

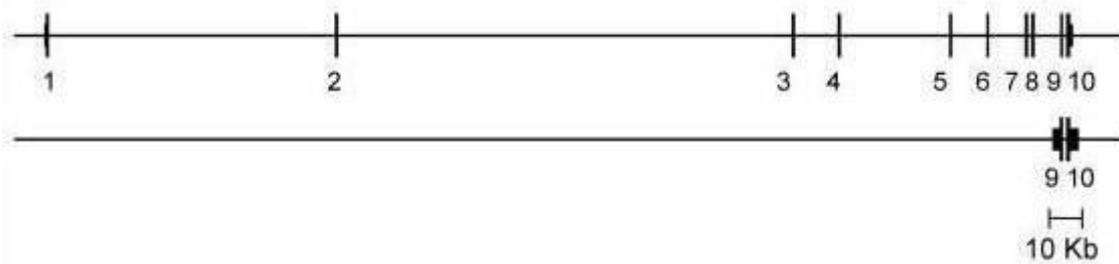


Abbildung 1: Isoformen der *NOS1AP*. Oben die lange, unten die kurze Isoform. Die Balken markieren die Exons. Modifiziert nach Xu et al. (2005)

Brzustowicz et al. (2000) konnten zeigen, dass *NOS1AP* innerhalb einer der Suszeptibilitätsregionen für Schizophrenien auf Chromosom 1q21-q22 liegt. Die Lage konnte vier Jahre später ebenfalls von Brzustowicz et al. (2004) präzisiert werden. Nicht nur die Lage, sondern auch die Funktion von *NOS1AP* machen das Gen zu einem attraktiven Kandidaten für schizophrene Psychosen. Arbeiten in 2007 von Lencz et al. und in 2009 von Kremeyer et al.; Wratten et al. bekräftigen die Assoziation von *NOS1AP* im Zusammenhang mit schizophrenen Psychosen. In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Freudenberg et al. (2015) werden dahingehend signifikante Ergebnisse bei einzelnen molekularen Markern von *NOS1AP* im Zusammenhang mit Schizophrenie vorgestellt.

#### 1.4.1. *NOS1AP* im Herz

In verschiedenen, voneinander unabhängigen und replizierbaren Studien konnten mehrere häufige Genvarianten (Polymorphismen) in nichtkodierenden Genabschnitten (Introns) des *NOS1AP* sowohl identifiziert, als auch mit einer QT-Zeit Verlängerung durch Alterierung der kardialen Repolarisationsphase assoziiert werden (Marroni et al. 2009; Eijgelsheim et al. 2009; Lehtinen et al. 2008b; Tobin et al. 2008; Aarnoudse et al. 2007; Post et al. 2007; Arking et al. 2006; Lehtinen et al. 2008a).

NOS-I reguliert die intrazellulären Kalziumspiegel und damit die Kontraktion der Myozyten (Jamshidi et al. 2012; Barouch et al. 2002). NOS-I hemmt den einwärts gerichteten  $Ca^{2+}$  Strom spannungsgesteuerter Kalziumkanäle und senkt damit die intrazelluläre Kalziumkonzentration. Dies wiederum beschleunigt die kardiale

Repolarisation und hat somit direkten Einfluss auf die Länge des QT-Intervalls (Jamshidi et al. 2012; O'Keefe et al. 2007). Bei einer verminderten Expression der NOS-1 durch negative Regulation von *NOS1AP* läuft die kardiale Repolarisation weniger schnell und es kommt zur Verlängerung der Plateauphase im Myokard, was sich im Elektrokardiogramm (EKG) als verlängerte QT-Zeit zeigt.

Arking et al. (2006) fertigten erstmals eine knapp 4000 Europäer umfassende Studie zum Thema Zusammenhang von *NOS1AP* und kardialer Repolarisation an. Dabei eingeschlossen wurde unter anderem der Einzelbasenpolymorphismus (*single nucleotide polymorphism*, SNP) rs10494366, lokalisiert auf Chromosom 1, Position 162085685. Das Ergebnis zeigte zum einen, dass ein Einfluss von *NOS1AP* auf die Frequenz-korrigierte QT-Zeit (QTc)-Dauer bei ca. 1,5% der Studienpopulation zum Tragen kam. Zum anderen zeigte die Studie, dass die „*Minor Allele Frequency*“ (MAF), also die Häufigkeit des Vorhandenseins eines homozygoten Trägerstatus von rs10494366 bei 39% lag und darunter höhere QTc-Zeiten beobachtet wurden.

In der follow-up Rotterdam Studie von Aarnoudse et al. (2007) liegt die MAF bei 36%, einem vorliegenden rs10494366(G)-Allel wird eine QTc-Verlängerung von 3,8ms (95% Konfidenzintervall, 3.0-4.6;  $p=7.8 \times 10^{-20}$ ) zugeschrieben, zwei vorliegende G-Allele verdoppeln den Effekt. Lehtinen et al. (2008a) beschreiben in ihrer Diabetes Heart Study eine QTc-Verlängerung von 9,3ms von homozygot rezessiven Europäern im Vergleich zu entsprechenden homozygot dominanten Europäern. In Folge der Rotterdam Studie wurde von Eijgelsheim et al. (2009) unter anderem der SNP rs12143842 untersucht. Hierbei wird bei einem C-zu-T Austausch des SNP rs12143842, lokalisiert auf Chromosom 1, Position 160300514 eine QTc-Zeit Verlängerung von 4,4ms pro Allelkopie beschrieben ( $p=4.4 \times 10^{-28}$ ). Die MAF für rs12143842(T) liegt in der Studie bei 24%.

Interessanterweise konnte zudem gezeigt werden, dass das Kandidatengen *NOS1AP* nicht nur das QTc Intervall am Herzen beeinflusst (Chang et al. 2008),

sondern speziell mit Antipsychotika-assoziiertes QT-Zeit Verlängerung in Verbindung gebracht werden kann (Aberg et al. 2012).

### **1.5. Beziehung von Herz und schizophrenen Psychosen**

Kardiovaskuläre Erkrankungen (*cardiovascular disease* = CVD) stellen einen großen Teil der Komorbiditäten der Schizophrenie dar, sie bedingen etwa 20% aller Todesfälle bei schizophrenen Patienten (Ryan und Thakore 2002). Auch unabhängig von Lebensstil und medikamentöser Behandlung wird diese Tatsache in mehreren Studien belegt (Oud und Meyboom-de Jong 2009; Hennekens 2007).

Das 10-Jahres-CVD-Risiko war bei Patienten mit Schizophrenie deutlich höher als in der allgemeinen Bevölkerung (Goff et al. 2005) und mehrere Studien beobachteten ein 2-fach erhöhtes relatives Risiko für einen plötzlichen Herztod (*sudden cardiac death* = SCD) bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Saha et al. 2007). Sowden und Huffman 2009 zeigten, dass das Outcome kardialer Erkrankungen sich verschlechtert, sobald zusätzlich eine Schizophrenie vorliegt. Nach der Übersichtsarbeit von Sowden und Huffman 2009 sind die Ursachen des Zusammenhangs kardialer und psychischer Ereignisse auf drei grundlegende Mechanismen zurückzuführen.

Einerseits steige die Prävalenz durch eine ungesunde Lebensweise, wie sie sich zum Beispiel in Fettleibigkeit, Rauchen oder Alkoholmissbrauch zeigt. Patienten mit psychischen Störungen suchten weniger häufig ärztliche Hilfe und waren weniger gewillt, ärztlichen Rat anzunehmen und adäquat zu befolgen. Schizophrenie-Patienten zeigten zudem ein erhöhtes Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln (Sowden und Huffman 2009; Druss 2000).

Zum anderen wurden pathophysiologische Mechanismen psychischer Erkrankungen angesprochen, die das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse begünstigen. Dazu zählen erhöhte Thrombozytenaktivität, Endotheldysfunktion, autonome Dysfunktionen, Hyperkortisolismus, erhöhte Variabilität der Herzfrequenz, die sich mit einem erhöhten Sympathikotonus erklärt und abnormale immunologische Reaktionen (Sowden und Huffman 2009; Bär et al. 2007; Zahn und Pickar 2005; Shah et al. 2004). Arteriosklerotische Plaques und

Myokardinfarkte, Erhöhung der Blutfette mit nachfolgender viszeraler Verfettung und Arrhythmien mit potentiell tödlichem Verlauf im Sinne eines SCD sind die schwerwiegendsten Folgen.

Schließlich wurde auf Nebenwirkungen gängiger Psychopharmaka aufmerksam gemacht, die wiederum einen negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre System haben. Atypische Antipsychotika zum Beispiel erhöhen das Körpergewicht und stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und einer Hyperlipidämie dar. Aber auch typische Antipsychotika erhöhen das Körpergewicht und das Risiko an einem manifesten Diabetes mellitus zu erkranken (Baptista et al. 2002).

Letztendlich steht die QT-Zeit Verlängerung, vor allem in Kombination mit weiteren Risikofaktoren, in Zusammenhang mit erhöhtem Risiko für potentiell letale Arrhythmien (Aberg et al. 2012; Zeltser et al. 2003; Viskin et al. 2003).

## **1.6. QT-Zeit**

Im Folgenden wird der für diese Thematik relevante Zeitabschnitt der elektrischen Herzaktion näher beschrieben.

Die elektrischen Signale des Herzens werden an der Körperoberfläche mittels Elektrokardiogramm erfasst. Den einzelnen Zacken und Wellen im EKG werden bestimmte Abschnitte des Herzens, von Erregungsbildung, Erregungsausbreitung bis zu Erregungsrückbildung zugeordnet (Schuster und Trappe 2009).

Die negative Q-Zacke markiert dabei den Beginn der intraventrikulären Erregungsausbreitung, die T-Welle steht für die intraventrikuläre Erregungsrückbildung (Repolarisation). Das QT-Intervall zeigt also die Gesamtdauer der intraventrikulären Erregung, von Beginn (Q-Zacke) bis zum Ende (Ende der T-Welle). Folgende schematische Skizze zeigt einen vollständigen Herzzyklus mit Bezeichnungen der jeweiligen Phasen:

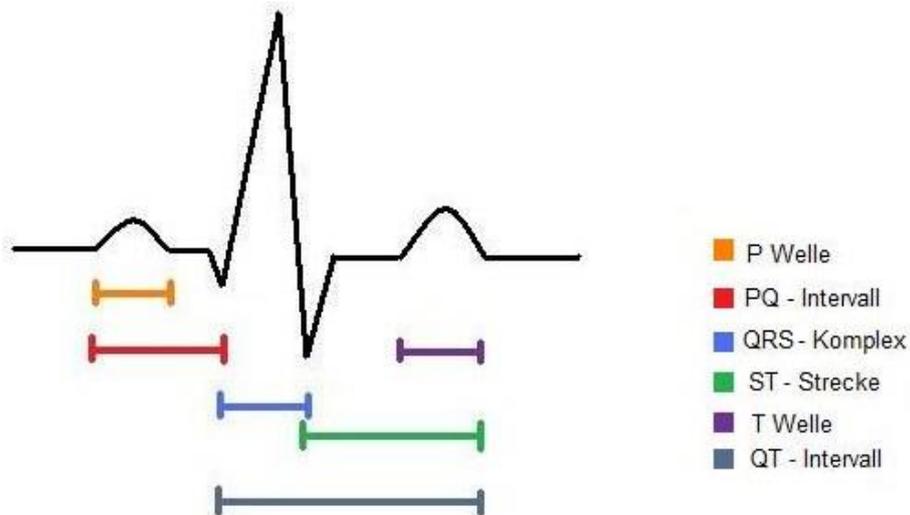


Abbildung 2: EKG (schematisch)

Für eine schnelle Depolarisation sorgt der Einstrom von Natrium über  $I_{Na}$ -Kanäle. Die darauffolgende Plateauphase wird vom Einstrom von Calcium über L-Typ  $Ca^{2+}$ -Kanäle getragen.

Die Repolarisationsphase wird durch den Einstrom von Kalium getragen. Anfangs durch transiente Auswärtsströme, dann vor allem durch verzögerte Auswärtsströme durch  $I_{Ks}$  (Synonym KVLQT1)- und  $I_{Kr}$  (Synonym hERG)-Kanäle (Erdmann 2011).

Jeder Mensch hat – so wird vermutet – eine sogenannte ‚kardiale Repolarisations-Reserve‘ zur Verfügung. Durch das Zusammenspiel verschiedener Ionenströme entsteht eine Art Redundanz, welche sowohl verkürzte als auch verlängerte kardiale Repolarisationsphasen – unabhängig ob durch endogene oder exogene Faktoren entstanden – abpuffern kann (Roden 2006).

(Jamshidi et al. 2012) gehen davon aus, dass die Größe dieser vorhandenen Reserve genetisch festgelegt ist. Sie schließen aus ihrer Studie, dass Menschen mit einer verminderten Kapazität dieser ‚kardialen Repolarisations-Reserve‘ anfälliger sind, eine manifeste QT-Zeit Verlängerung und so einen SCD oder eine Torsade de Pointes-Arrhythmie (TdP) zu entwickeln. Eine Abweichung der Norm im QT-Intervall findet man regelhaft bei schwerwiegenden, angeborenen

Arrhythmien wie zum Beispiel bei monogen erblichem Long-QT-Syndrom (LQTS) oder dem Brugada-Syndrom. Bei nicht erblich vorbelasteten Personen wird eine Veränderung am QT-Intervall vor allem durch Risikofaktoren und Lebensstil beeinflusst. Dazu zählen unter anderem Medikamenteneinnahme, Drogenkonsum, Infektionen, Schwankungen im Elektrolythaushalt, höheres Lebensalter, erhöhte Herzfrequenz und weibliches Geschlecht (Aberg et al. 2012) (Arking et al. 2009).

### **1.7. Pharmakotherapie der Schizophrenie**

Der Verlauf einer schizophrenen Erkrankung ist vielgestaltig, dadurch ist auch die Therapie individuell anzupassen. Bereits in einem Stadium uncharakteristischer Vorläufersymptomatik wird eine diagnostische Sicherung der Erkrankung angestrebt, um eine Therapie frühzeitig beginnen zu können. Diese frühzeitige Therapie soll die volle Ausprägung der Symptomatik verhindern und den Schweregrad der Manifestation abmildern.

In den letzten S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) wird folgendes festgelegt:

„Die Pharmakotherapie sollte in ein Gesamtbehandlungskonzept unter Einschluss allgemeiner und spezieller psychotherapeutischer, soziotherapeutischer und ergotherapeutischer Maßnahmen und psychiatrischer Behandlungspflege in Abhängigkeit von einer differentiellen Indikation eingebettet sein.“ (Gaebel 2006).

Die pharmakologische Herangehensweise konzentriert sich auf die Modulation der Rezeptoren neuronaler Transmitter. Die Beeinflussung der Wirkung von Dopamin, aber auch Serotonin und Acetylcholin ist dabei Ansatzpunkt vieler Antipsychotika (Wood und Freedman 2003).

Antipsychotika (AP) sind Substanzen erster Wahl bei schizophrenen Psychosen und werden in typische und atypische bzw. erste und zweite Generation eingeteilt. Antipsychotika erster Generation blockieren dopaminerge D<sub>2</sub>-

Rezeptoren. Je affiner das AP für den Rezeptor ist, desto höher ist dessen (neuroleptische) Potenz. Diese korreliert wiederum besonders stark mit dem Auftreten unerwünschter extrapyramidal-motorischer Störungen (EPMS). Das erste AP, Chlorpromazin (CPZ), kam 1952 auf dem Markt und auch heute noch wird die Wirkstärke von Chlorpromazin als Richtwert zur Dosisberechnung genommen (siehe Kapitel 2.4.1.) (Lemmer und Brune 2010).

AP zweiter Generation weisen unterschiedliche Rezeptorbindungsprofile auf und zeigen deshalb auch verschiedene Wirkungen und Nebenwirkungen. EPMS werden hierbei durch eine relativ stärkere Bindung an 5HT<sub>2a</sub> Rezeptoren bei geringerer D<sub>2</sub> Bindung seltener beobachtet und es wird ein breiteres Wirkspektrum erreicht (Chien und Yip 2013; Lemmer und Brune 2010).

Derzeit wird von den Leitlinien eine Monotherapie empfohlen (Gaebel 2006). Allerdings ist eine Polypharmazie eher Regel denn Ausnahme und auch langfristig erhalten immerhin noch 10-15% der Patienten eine Kombinationstherapie (Riederer und Laux 2010; Barbui et al. 2006; Kreyenbuhl et al. 2006).

Oftmals müssen andere Psychopharmaka bei persistierender Negativsymptomatik oder kognitiven Störungen mit einer antipsychotischen Therapie kombiniert werden, was man dann als Augmentation bezeichnet (Riederer und Laux 2010).

### **1.8. Psychopharmaka-induzierte QT-Zeit Verlängerung**

Geht es um die Frage, ob bestimmte Psychopharmaka ein erhöhtes Risiko für ernst zu nehmende Herzrhythmusstörungen bergen, wird der QT-Zeit Verlängerung in den Leitlinien zunehmend Aussagekraft beigemessen (Taylor 2003). Obgleich nicht gleich jede Arrhythmie mit einer QT-Zeit Verlängerung assoziiert ist (Yerrabolu et al. 2000), ist diese spezielle EKG Veränderung doch einer der Hauptgründe dafür, dass einige Antipsychotika vom Markt genommen oder gar nicht erst zugelassen wurden (Aberg et al. 2012).

Nach einer umfangreichen Recherche von Wenzel-Seifert et al. (2011) und Betrachtung der Untersuchungen von Ozeki et al. 2010; van Noord et al. 2009;

Haverkamp und Deuschle 2006; Chong et al. 2003) und der Internetseite CredibleMeds :: Combined List - 3 Categories of QTDrugs, kann folgenden Medikamenten ein Einfluss auf die Dauer der QTc-Zeit zugerechnet werden:

<b>Antipsychotika</b>	<b>QTc Verlängerung*<sup>1</sup></b>	<b>QTc Verlängerung nach Bazett in Millisekunden (Definition siehe Kap.2.2.)</b>	<b>DDD 2009 (in Mio.)*<sup>2</sup></b>
<b>Typische hochpotente Antipsychotika</b>			
Pimozid	+++	+19 bis +24	1,0
Haloperidol	+	+3,8 bis +8,9	18,4
Flupentixol	+	nicht berichtet (nb)	9,6
Fluphenazin	+	nb	8,2
Perphenazin	+	-55 bis -16,6	0,5
Benperidol	/	-17,1	9,0
Zuclopenthixol	/	-25,5 bis +1,1	5,3
Fluspirilen	nb	nb	3,2
<b>Typische niedrigpotente Antipsychotika</b>			
Melperon	+++	+30	12,2
Thioridazin	+++	+28 bis +36,6	1,3
Chlorpromazin	++	nb	nb
Levomepromazin	++	-18 bis +11,8	3,8
Pipamperon	+	-10,8 bis +9,6	9,3
Chlorprothixen	/	nb	6,6
Perazin	nb	nb	15,2
<b>Atypische Antipsychotika</b>			
Sertindol	+++	+11 bis +30	nb
Quetiapin	+++	-2 bis +19,7	33,3
Ziprasidon	++	+9,7	5,3

Risperidon	++	+2 bis +11,6	29,0
Clozapin	++	+10	13,3
Sulpirid	++	nb	4,1
Amisulprid	+	-5,9	7,0
Zotepin	+	+8,3	0,8
Olanzapin	+	-4,5 bis +8,4	32,7
Paliperidon	/	+1,7 bis +3,7	3,2
Aripiprazol	/	-4,2 bis -3,5	8,0
<b>Trizyklika</b>			
Amitryptilin	+++	+1 bis +21	94,5
Doxepin	+++	+8 bis +22	54,2
Imipramin	+++	+4 bis +20	2,6
Desipramin	+++	+11 bis +24	nb
Nortryptilin	+++	+7 bis +30	2,5
Clomipramin	++	-1,6 bis +14,7	8,1
Mirtazapin	+	+3,1	123,1
Mianserin	+	-10,3 bis +6,9	nb
Trimipramin	/	nb	31,6
<b>andere</b>			
Lithium	+++	+0,7 bis +19,4	20,3
Fluoxetin	++	0 bis +10	43,3
Citalopram	+	-10 bis 0	241,7
Escitalopram	+	nb	nb
Venlafaxin	+	+4,7	75,1
Bupropion	+	-6,4 bis -0,3	6,5
Sertralin	/	0	55,1
Duloxetin	/	nb	34,7
Diazepam	/	nb	31,0

\*1 QTc Verlängerung

/, keine QTc Verlängerung in therapeutischen Konzentrationen;

+ geringe QTc Verlängerung (>5 und <9ms) bzw. nur bei Überdosierung oder Intoxikation;

++ moderate QTc Verlängerung (≥9 und <16ms);

+++ deutliche QTc Verlängerung ( $\geq 17$ ms).

\*<sup>2</sup> DDD: Anzahl der definierten Tagesdosen in Deutschland (defined daily dose).

Tabelle 1: Medikamente, Einfluss auf die QTc-Zeit und Häufigkeit der Verschreibungen; modifiziert nach Wenzel-Seifert et al. (2011).

Zudem wird nach einer Aufstellung ebenfalls durch Wenzel-Seifert et al. durch zusätzlichen Einfluss von Risikofaktoren die QTc-Zeit weiter beeinflusst:

1. Alter > 65 Jahre
2. Weibliches Geschlecht
3. Hypertrophie des Myokards
4. Kongenitale QT-Syndrome
5. Bradykardien (auch im Sinne von bradykarden Herzrhythmusstörungen)
6. Elektrolytverschiebungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
7. Erhöhte Plasmakonzentration (Überdosierung, Medikamenteninteraktionen, reduzierte Eliminierung bei Nieren- bzw. Leberinsuffizienz)

### **1.9. Fragestellung**

QTc-Zeit Verlängerungen sind aufgrund potentieller Übergänge in lebensbedrohliche Tachyarrhythmien Gegenstand vieler Arbeiten. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell bedingt. Einer der am besten untersuchten Risikofaktoren für die Entwicklung einer QTc-Verlängerung ist die Einnahme von Psychopharmaka. Es zeigen sich sowohl für die typischen Antipsychotika (insbesondere Haloperidol), für atypische Antipsychotika als auch für viele weitere Substanzen signifikante Verlängerungen des QTc-Intervalls.

Mehrere Studien belegen darüber hinaus genetische Einflüsse und zeigen, dass das homozygote Vorhandensein von rs12143842 (T) und rs10494366 (G) im *NOS1AP* Gen einen verlängernden Einfluss auf die QTc-Zeit hat (siehe Kapitel 1.4.1.).

Zudem scheinen oben genannte Polymorphismen von *NOS1AP* bei der Entwicklung schizophrener Psychosen eine Rolle zu spielen. *NOS1AP* fungiert als direkter Interaktionspartner der NOS1 und so als regulatorisches Protein der NO Freisetzung. Den neuesten Studien zufolge wird eine reduzierte

Konzentration an NO im präfrontalen Kortex mit der Entstehung schizophrener Psychosen assoziiert (Freudenberg et al. 2015), sodass laut Autoren von einer direkten Beteiligung der *NOS1AP* an der Entstehung schizophrener Psychosen ausgegangen werden muss.

In bisherigen Studien wurde immer nur getrennte Analysen hinsichtlich der genannten Risikofaktoren vorgenommen. In dieser Arbeit soll erstmals der gemeinsame Einfluss von Psychopharmaka und den zwei beschriebenen Polymorphismen von *NOS1AP* bei Patienten mit Schizophrenie untersucht werden.

Es wird erwartet, dass mit dieser Arbeit eine signifikante QTc-Zeit Verlängerung bei Vorkommen der homozygoten Variante von rs12143842 (T) oder rs10494366 (G) gezeigt werden kann. Diese Ergebnisse wären kongruent zu den Ergebnissen der aktuellen Studienlage. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob Patienten mit schizophrener Psychose und nachgewiesener QTc-Zeit Verlängerung signifikant höhere CPZ-Äquivalenzdosen aufweisen. Zudem stellt sich die Frage, ob im Umkehrschluss die Höhe der CPZ-Einheiten einen Einfluss auf die QTc-Zeit hat bzw. deren Progression von linearem oder exponentiellem Ausmaß ist.

Hauptziel dieser Arbeit ist es, eine mögliche Interaktion der Risikofaktoren (Risikogenotyp und höhere CPZ-Dosis) im Hinblick auf eine Verlängerung der QTc-Zeit bei Patienten mit schizophrenen Psychosen zu detektieren. Gegenstand dieser Arbeit ist zudem, in welcher Art und Weise ein möglicher Effekt zustande kommt, i.e. im Sinne einer Addition oder Multiplikation wirkt.

## **2. Material und Methoden**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg geprüft und genehmigt (Aktenzeichen gemäß Ethik-Votum: 96/11); alle durchgeführten Untersuchungen sind im Einklang mit der neusten Fassung der Deklaration von Helsinki. Alle Patienten unterzeichneten im Vorfeld nach ausführlicher Aufklärung über die Verwendung der Blutproben eine schriftliche Einverständniserklärung.

### **2.1. Studienkohorte**

Die Daten zu dieser Studie wurden aus dem wissenschaftlichen Register der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg erhoben. Erfasst wurden 347 nicht verwandte Patienten (53% männlich (n=184); 47% weiblich (n=163)) aus der Region Unterfranken mit dem Geburtsjahr 1940-1993. Da zum Teil mehrere Untersuchungszeitpunkte vorlagen, ist die Angabe eines Durchschnittsalters nicht möglich. Die Aufzeichnungen umfassen stationär behandelte Patienten und reichen zurück bis in das Jahr 1985. Eingeschlossen wurden Patienten, die aufgrund einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD-10 F20 bis F25) stationär behandelt wurden und für genetische Analysen ihre Zustimmung gaben. Da sich bei mehreren Patienten die Diagnose innerhalb des Schizophrenie-Spektrums änderte, ist eine eindeutige Zuordnung zu Einzeldiagnosen nicht möglich. Bei den Patienten wurde im Rahmen eines Klinikaufenthaltes eine Blutentnahme vom Stationsarzt durchgeführt und in den meisten Fällen ein EKG von einer medizinisch-technischen Assistentin geschrieben und von einem behandelnden Arzt befundet. Insgesamt lagen von 343 Patienten n=1 EKG, von 289 n=2 EKGs, von 247 n=3 EKGs, von 198 n=4 EKGs und von 152 n=5 EKGs vor.

Die Anzahl der Patienten mit QTc-Zeiten über den jeweiligen Grenzwerten („Cut-off“, s.u.) wurde bestimmt. In den EKGs zum Zeitpunkt 1 waren 8,7% (n=30 von 343) der Patienten über dem Cut-off. In den EKGs zum Zeitpunkt 2 waren 6,5% (n=19 von 289), in den EKGs zum Zeitpunkt 3 6,4% (n=16 von 247), zum

Zeitpunkt 4 8,5% (n=17 von 198) und zum Zeitpunkt 5 8,5% (n=13 von 152) der Patienten über dem Cut-off. Im Mittel betrug der Prozentsatz der Patienten über dem Cut-off 7,7%. Die QTc-Zeiten über dem Cut-off waren wie in Tabelle 2 ersichtlich zum Zeitpunkt 1 zu 80% bei Männern vorhanden.

		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
QTc verlängert?	nein	160	157	317
	ja	24	6	30
Gesamt		184	163	347

Tabelle 2: Verteilung der QTc-Zeiten über dem Cut-off auf die Geschlechter.

Von 343 Patienten lag wenigstens 1 EKG vor, von diesen Patienten waren 245 genotypisiert für rs12143842 und rs10494366.

Zur Sicherung der Normalverteilung wurden Outlier ausgeschlossen und nur Patienten eingeschlossen, die eine CPZ-Dosis von <1000 hatten. Somit flossen 214 Patienten in die Analyse ein.

Die Verteilung der Polymorphismen von rs12143842 auf die Geschlechter belief sich bei C/C auf 63 Männer zu 51 Frauen; bei C/T auf 51 Männer zu 34 Frauen und bei T/T auf 8 Männer zu 7 Frauen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern in der Verteilung der Polymorphismen ( $\text{Chi}^2=0,53$ ,  $p=0,76$ ).

		rs12143842			Gesamt
		C/C	C/T	T/T	
Geschlecht	m	63	51	8	122
	w	51	34	7	92
Gesamt		114	85	15	214

Tabelle 3: Geschlechterverteilung der Polymorphismen von rs12143842.

Die Verteilung der Polymorphismen von rs10494366 auf die Geschlechter belief sich bei G/G auf 20 Männer zu 14 Frauen; bei G/T auf 58 Männer zu 47 Frauen und bei T/T auf 44 Männer zu 31 Frauen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern in der Verteilung der Polymorphismen ( $\text{Chi}^2=0,26$ ,  $p=0,87$ ).

		rs10494366			Gesamt
		G/G	G/T	T/T	
Geschlecht	m	20	58	44	122
	w	14	47	31	92
Gesamt		34	105	75	214

Tabelle 4: Geschlechterverteilung der Polymorphismen von rs10494366.

Ausschlusskriterium war das Vorhandensein eines Long-QT-Syndroms.

## 2.2. EKG Analyse

Die archivierten Elektrokardiogramme wurden im Verlauf der Zeit mit verschiedenen EKG-Geräten angefertigt. Diese waren folgende:

- CardiofaxM ECG-1350 von Nihon Kohden, Baujahr 2008
- ChiroMed MAC 1600 von GE Healthcare, Baujahr 2008
- Hellige Cardiognost EK 56 von CAmed Medical Systems

Alle EKGs wurden mit derselben Papierlaufgeschwindigkeit angefertigt (50mm/sec) und als zwölf-Kanal EKG geschrieben.

Zur Auswertung kamen die jeweils fünf aktuellsten EKGs, wobei aufgrund Verblässung nicht mehr lesbare Streifen nicht in die Erfassung mit einbezogen wurden. Die Länge des QT-Intervalls wurde elektronisch erfasst, auf dem EKG-Streifen angegeben und so in die Berechnung übernommen. Jedes 10. EKG wurde zudem auf die vom Gerät ermittelte QT-Dauer auf Korrektheit überprüft. Dazu wurde der Beginn des QRS-Komplexes, sprich dem Beginn der ventrikulären Depolarisation, bis zum Ende der T-Welle, also dem Ende der ventrikulären Repolarisation, ausgemessen (Rautaharju et al. 2009).

Zur Umrechnung zur Frequenz-korrigierten QT-Zeit (QTc) gibt es verschiedene Möglichkeiten. Die am meisten verwendete und deshalb auch hier angewandte ist die Formel nach Bazett:  $QTc = QT\text{-Zeit} / \sqrt{RR\text{-Abstand}}$  (Bazett 1920). Der errechnete Wert zeigt die QT-Zeit bei einer Herzfrequenz von 60/min; das entspricht einem RR-Abstand von einer Sekunde.

Das obere Limit einer physiologischen QTc-Dauer wird von Studie zu Studie verschieden festgelegt, je nachdem wie die Studienpopulation gewählt und ob andere Faktoren mit einbezogen wurden. So ist die Schwelle zu einer QTc-Verlängerung nach Jamshidi et al. (2012) bei größer gleich 450ms bei Männern und größer gleich 470ms bei Frauen anzusehen. Rautaharju et al. (2009) legen in ihrer Studie eine Schwelle von 450ms bei Männern und 460ms bei Frauen fest. Die QTc-Dauer war bei Haddad und Anderson (2002) und Moss (1993) ab größer gleich 440msec als verlängert anzusehen, und wurde unabhängig vom Geschlecht der Patienten beurteilt. In dieser Arbeit wurden die aktuellsten Empfehlungen von Jamshidi et al. (2012) berücksichtigt, wonach die Schwelle für Männer bei 450ms und bei Frauen bei 470ms liegt.

### 2.3. Genotypisierung

Die Genotypisierung der Polymorphismen rs12143842 und rs10494366 wurde im Vorfeld aus EDTA-Blutproben durchgeführt.

#### 2.3.1. PCR

Die PCR (= *polymerase chain reaction*) ist ein *in vitro* Verfahren, um gewünschte DNA Abschnitte zu amplifizieren. Diese erfolgt in drei Schritten, die je nach Verfahren 20-40 Mal hintereinander ablaufen. Bei jedem Zyklus wird die vorliegende DNA verdoppelt, es entstehen so bis zu  $10^6$  Kopien der DNA-Zielsequenz. Der erste Schritt jedes Zyklus ist die *Denaturierung* der DNA bei 95°C. Hierbei werden die DNA-Doppelstränge in Einzelstränge aufgespalten. Der zweite Schritt ist das *Annealing*. Es kommen dabei Primer zum Einsatz, die den Startpunkt des gewünschten Genabschnitts markieren. Von diesem Startpunkt aus wird die Zielsequenz dann amplifiziert. Im dritten Schritt (Elongation) erfolgt die Synthese. Bei 72°C wird durch die TaqMan Polymerase der komplementäre DNA-Strang synthetisiert.

Der SNP rs12143842 wurde mit oben beschriebener PCR genotypisiert. Alle Komponenten sind in nachfolgender Liste aufgeführt. Die beiden Primer wurden unter Zuhilfenahme eines Online-Tools konstruiert, die Fragmentlänge betrug 423bp.

<i>NOS1AP</i> rs12143842 F: 5'-TGGGACCCATGATACAGAGG-3' (1:10)	1 µL
<i>NOS1AP</i> rs12143842 R: 3'-TGGAGTCAGGGTCTACAGAGA-5' (1:10)	1 µL
DNA-Template:	1 µL
TaqMan Polymerase:	0,3 µL
15mM MgCl <sup>2</sup> :	2,5 µL
2,5mM Nukleotide:	1 µL
<u>H<sub>2</sub>O</u> :	<u>18,2</u> µL

Tabelle 5: Komponenten der PCR zu rs12143842

Im Anschluss wurde folgendes PCR-Protokoll durchgeführt:

DNA Denaturierung bei 95°C		5 Min.
DNA Denaturierung bei 95°C	35x	45 Sek.
Annealing bei 60,5°C	35x	45 Sek.
DNA Elongation bei 72°C	35x	45 Sek.
Finale DNA Elongation bei 72°C		3 Min.
10°C		Pause

Tabelle 6: PCR Protokoll zu rs12143842

### 2.3.2. Restriktionsverdau

Die Aufreinigung der DNA, durchgeführt mit der Restriktionsendonuklease Msel, entfernt alle störenden Reagenzien des fertigen PCR-Produkts: Den Puffer, die TaqMan Polymerase, überschüssige Primer und ungenutzte Nukleotide.

Für die Weiterverarbeitung des PCR-Produkts von rs12143842 wurden folgende Komponenten benötigt:

PCR-Produkt	10 µL
Enzym Msel	1 µL
Pufferlösung	2 µL
H <sub>2</sub> O	7 µL

Tabelle 7: Komponenten zum Restriktionsverdau zu rs12143842

Der Ansatz wurde für 3 Stunden bei 37°C inkubiert und danach mittels Gel-Elektrophorese weiterverarbeitet.

### 2.3.3. Agarose-Gelelektrophorese

Die Gelelektrophorese dient zur räumlichen Auftrennung geladener Teile in einem elektrischen Feld. Hierbei wird die negative Ladung der DNA ausgenutzt. Als Trägermedium diente in diesem Fall 3-prozentiges Agarosegel. Die Gelplatte wird an ein elektrisches Feld angeschlossen, der fertige Ansatz auf die

Agarosesäule aufgetragen. Die gewünschten DNA-Fragmente wandern dann durch die Gelplatte in Richtung positiv geladener Pol und binden an die Säule; der Rest fließt durch die Säule durch und wird verworfen.

Die Primer für rs10494366 wurden über die Firma Life Technologies (Cat. # 4351379, Darmstadt) bezogen. Dieser SNP wurde mittels TaqMan Assay (ID C\_\_\_1777074\_10) nach Herstellerangaben genotypisiert.

## **2.4. Medikation**

Erfasst wurden alle Antipsychotika, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Elektrokardiogramms eingenommen wurden. Dabei wurde jeweils die gesamte Tagesdosis addiert und Einzeldosen desselben Medikaments nicht voneinander unterschieden. Aufgelistet wurde angewandte Medikation nach den verschiedenen Substanzklassen (siehe Kapitel 1.6.) und weiter unterteilt in Direktpräparate und Depotpräparate / Retardpräparate. Andere Psychopharmaka sowie sonstige Medikation (u.a. Medikamente aus dem internistischen Spektrum) wurden dabei nicht berücksichtigt.

### **2.4.1. Chlorpromazin – Äquivalenzdosis**

Um die verschiedenen Antipsychotika hinsichtlich ihrer Wirkung vergleichen zu können und weil die Einteilung der klassischen Antipsychotika in hoch- und niederpotente Substanzen nicht uneingeschränkt auch auf die atypischen Antipsychotika angewandt werden kann (Benkert und Hippus 2013), wurden die jeweiligen Dosierungen in Chlorpromazineinheiten (CPZ-Einheiten) umgerechnet. Jedoch variieren die Angaben je nach Autoren zum Teil sehr stark. Es wurden die jeweils aktuellsten Empfehlungen gewählt (Benkert und Hippus 2013; Kroken et al. 2009; Möller et al. 2001). Die Berechnungen selbst gehen auf die Arbeit „Ein Vorschlag zur Berechnung von Chlorpromazinäquivalenten“ von Jahn und Mussgay (1989) zurück.

Für die Antipsychotika erster Generation wurden folgende Werte herangezogen:  
(Referenzwert: 100mg Chlorpromazin)

<b>Antipsychotikum 1. Gen.</b>	<b>CPZ-Äquivalent</b>
Benperidol	1
Haloperidol	2
Haloperidol als Depotpräparat	2
Fluspirilen	2
Fluphenazin	2
Flupentixol	2
Flupentixol als Depotpräparat	1,3
Pimozid	2
Perphenazin	8
Dixyrazin	16,7
Zuclopenthixol	25
Melperon	100
Perazin	100
Thioridazin	100
Pipamperon	125
Levomepromazin	200
Chlorprothixen	200

Tabelle 8: Äquivalenzdosen von AP erster Generation in CPZ-Einheiten

Bei den Antipsychotika der zweiten Generation gelten folgende Werte:  
(Referenzwert: 100mg Chlorpromazin)

Antipsychotikum 2. Gen.	CPZ-Äquivalent
Risperidon	1,5
Risperidon als Depotpräparat	1
Paliperidon	2,2
Sertindol	2,5
Olanzapin	5
Aripiprazol	7,5
Ziprasidon	62,5
Amisulprid	100
Clozapin	100
Quetiapin	166,7
Quetiapin als Depotpräparat	166,7
Sulpirid	500

Tabelle 9: Äquivalenzdosen von AP zweiter Generation in CPZ-Einheiten

## 2.5. Statistische Analyse

Die vorliegenden Daten wurden mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences) Version 22 für Windows einer statistischen Analyse zugeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests bei  $p = 0,05$  festgelegt.

Es wurden die Häufigkeiten in Bezug auf Geschlecht, die Verteilung der Polymorphismen auf das Geschlecht, die Anzahl der verlängerten QTc-Zeiten und der verabreichten Medikamente in Chlorpromazin-Äquivalenzdosen errechnet.

Es wurde die Stärke des Zusammenhangs (Korrelation) gegebener Chlorpromazin-Äquivalenzdosen zu der jeweils dazugehörigen QTc-Zeit ausgewertet.

Des Weiteren wurden Mittelwerte und die Standardabweichung gemessener QTc-Zeit Verlängerungen sowie der Polymorphismen beider Genotypen in Bezug auf die CPZ-Dosis errechnet. Eine univariate ANOVA wurde durchgeführt, um Unterschiede zwischen den einzelnen Polymorphismen in Bezug auf gegebene

CPZ-Dosierungen und QTc-Zeiten heraus zu filtern. Post-hoc-Tests wurden im Anschluss mit genannten Variablen durchgeführt; hier wurden mittels paarweiser Mittelwertvergleichen Informationen zu signifikanten Unterschieden einzelner Polymorphismen gegeben. Desweiteren wurden Mittelwerte der QTc-Zeiten beider Geschlechter berechnet.

Es folgte eine multivariable Regressionsanalyse zunächst in Einschlussmethode im Block. Zudem wurde eine schrittweise Selektion (*Stepwise Selection*) der Variablen durchgeführt, da spezifische Hypothesen dies vorgaben. Mit Hilfe der Regressionsanalyse werden die Werte verschiedener Einflussvariablen (unabhängige Variablen) und einer Zielvariablen (abhängige Variable) miteinander in Beziehung gesetzt. Für die Regressionsanalysen wurde als Zielvariable die QTc-Zeit definiert. Als Einflussvariablen wurden bei allen die drei Genotypen G/G, G/T und T/T von rs10494366 und C/C, C/T und T/T von rs12143842, die CPZ-Dosis, das Geschlecht und die gleichzeitige Einnahme von Trizyklika bestimmt. Auf weitere Regressionsanalysen mit EKGs weiterer Zeitpunkte wurde verzichtet, da in dem Fall die Stichprobengröße zu klein wurde. Eine univariate Varianzanalyse mit den Prädiktoren rs12143842 T/T, CPZ-Dosis und Geschlecht und der unabhängigen Variable QTc-Zeit wurde weiterhin durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Einfluss von Psychopharmaka auf die QTc-Zeit

Die durchschnittliche Dosis gegebener Antipsychotika lag bei  $399 \pm 258$  CPZ-Einheiten.

Abbildung 3 zeigt die Korrelation der QTc-Zeiten zum Zeitpunkt 1 zu den CPZ-Äquivalenzdosen. Die Auswertung ergab eine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit unter steigender Dosis an Antipsychotika ( $n=214$ ,  $p=0,026$ ).

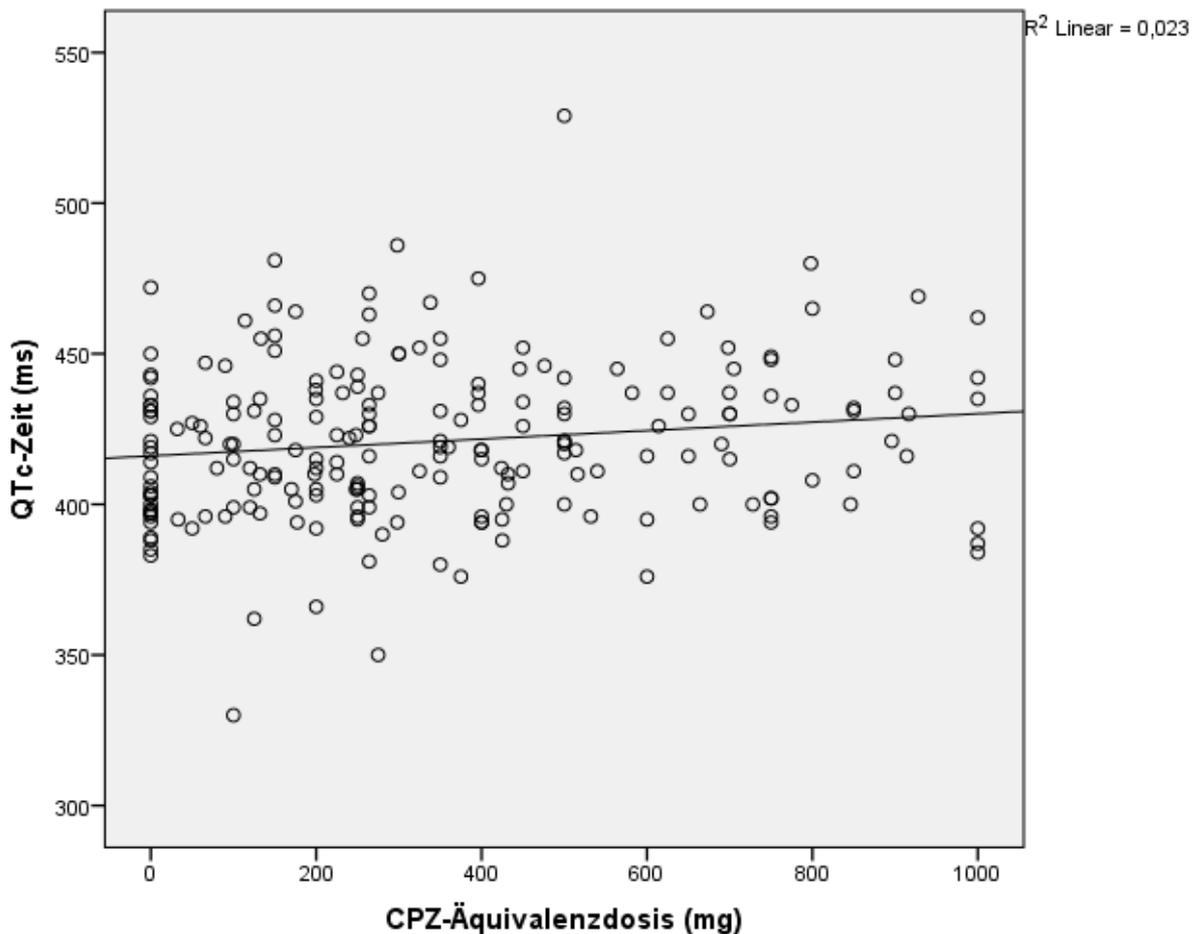


Abbildung 3: Korrelation von QTc-Zeit zu Antipsychotika Dosen in CPZ-Einheiten

Wenn nur die Risiko-Genotypträger analysiert werden (rs10494366 G/G und rs12143842 T/T), und die selbe Korrelation erneut rechnet, ist der Zusammenhang zwischen QTc Zeit und CPZ Dosis nicht mehr signifikant ( $n= 91$ ,  $r=0,078$ ,  $p=0,46$ ).

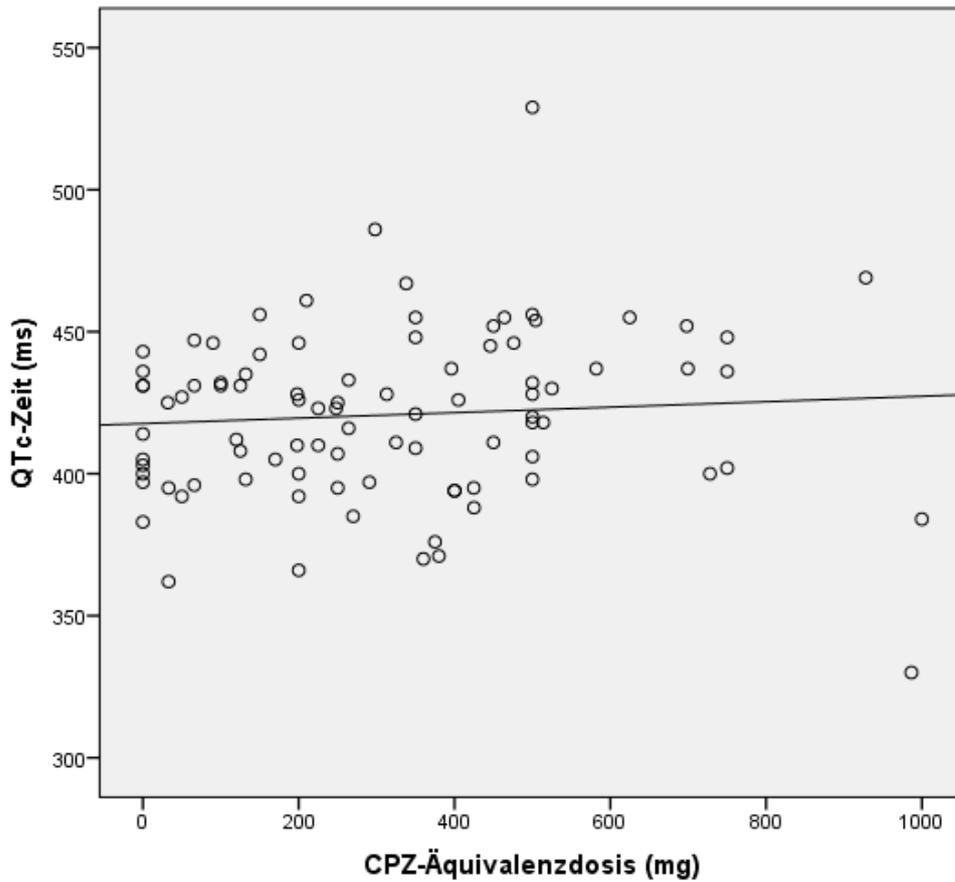


Abbildung 4: Korrelation von QTc-Zeiten zu Antipsychotika Dosen in CPZ Einheiten bei Risiko-Genotypenträgern beider SNPs

Auch wenn man lediglich die Risikoalleleträger des rs10494366 G/G analysiert und dort die Korrelation zwischen QTc-Zeit und CPZ-Dosis berechnet, wird diese nicht mehr signifikant ( $n=36$ ,  $r = -0,007$ ,  $p=0,97$ ).

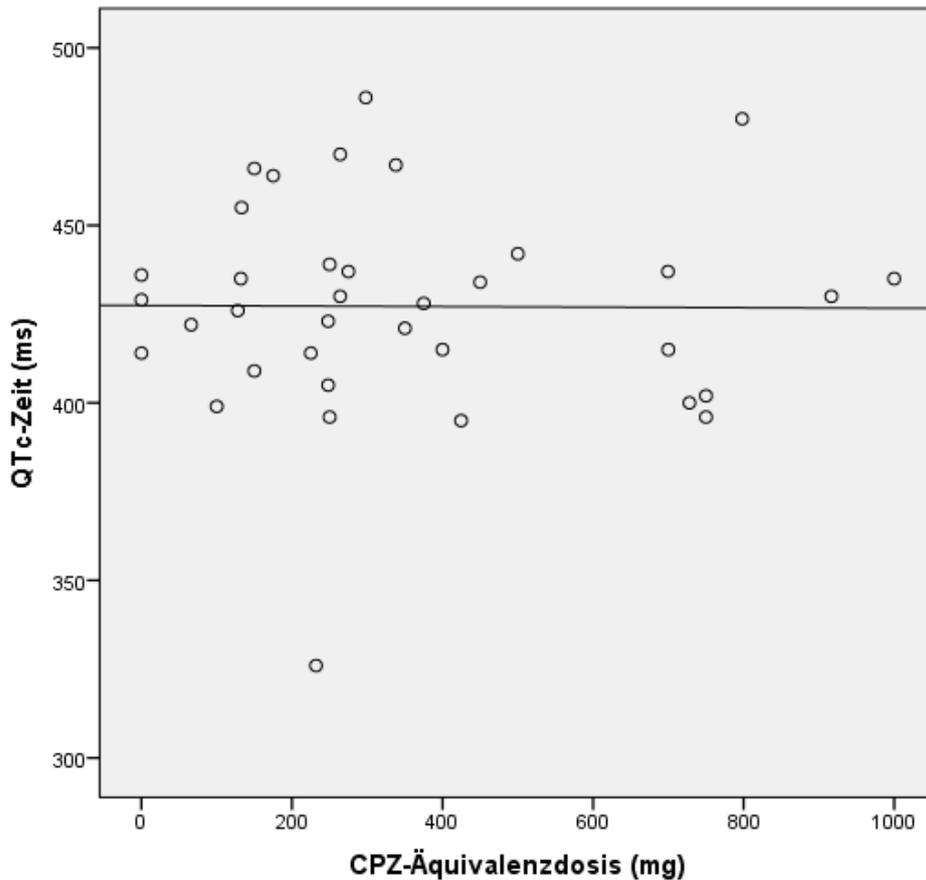


Abbildung 5: Korrelation von QTc-Zeiten zu Antipsychotika Dosen in CPZ-Einheiten bei rs10494366 G/G

### 3.2. Einfluss der Genotypen auf die QTc-Zeit

Zunächst wurden die Mittelwerte der QTc-Zeiten berechnet. Bei rs12143842 T/T fand sich ein Mittelwert von 426,7ms  $\pm$  25,2ms Standardabweichung (SD), bei C/T 417,9ms  $\pm$  22,6ms SD und bei C/C 420,2ms  $\pm$  26,3ms SD; die Ergebnisse waren nicht signifikant unterschiedlich (F=0,4,  $p=0,6$ ).

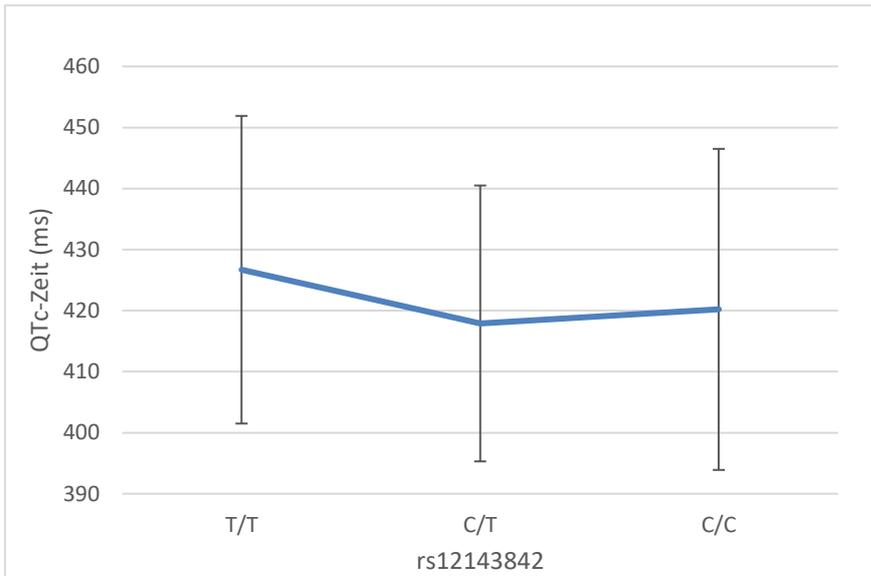


Abbildung 6: Mittelwerte und SD der QTc-Zeiten der Polymorphismen von rs12143842

Bei rs10494366 T/T fand sich ein Mittelwert von 420,8ms  $\pm$  29,6ms SD, bei G/T 420,7ms  $\pm$  25,6ms SD und bei G/G 430,2ms  $\pm$  24,9ms SD. Die Berechnung mittels Post-Hoc Test zeigte eine signifikante QTc-Zeit Verlängerung des Genotyps G/G verglichen mit G/T ( $F=2,9$ ,  $p=0,05$ ).

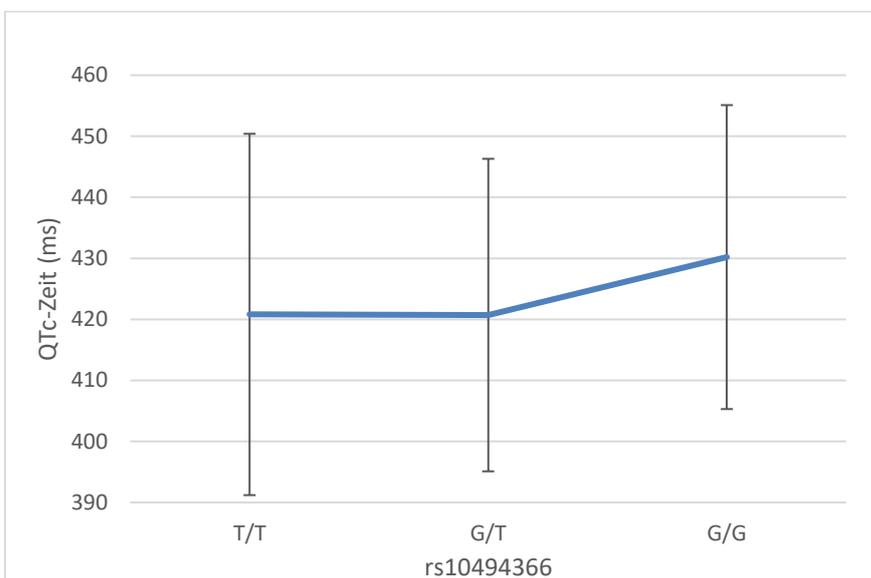


Abbildung 7: Mittelwerte und SD der QTc-Zeiten der Polymorphismen von rs10494366

### 3.3. Zusammenhang von Genotyp und der Höhe gegebener CPZ-Dosen

Eine signifikante Verbindung des Genotyps rs10494366 zur CPZ-Dosis konnte nicht hergestellt werden ( $F=0,3$ ,  $p=0,7$ ).

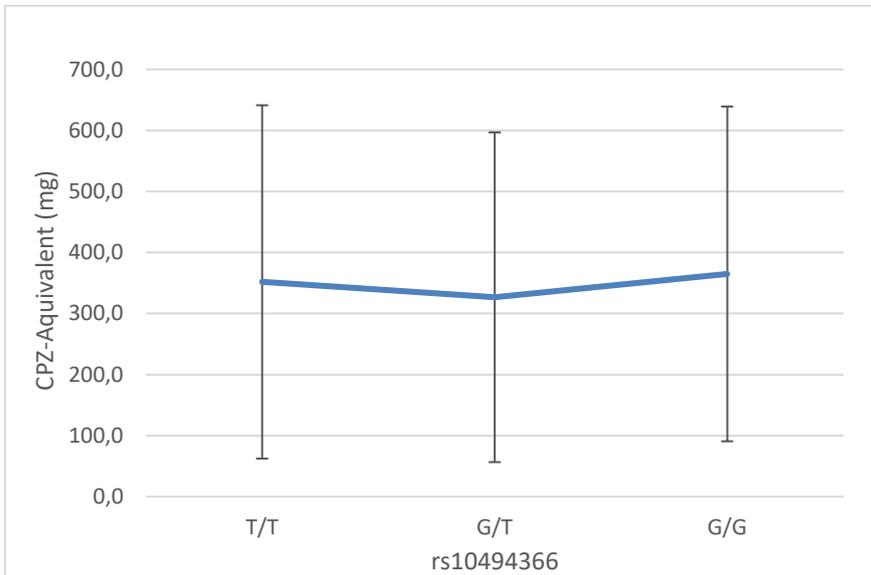


Abbildung 8: Mittelwerte und SD der CPZ-Dosen der Polymorphismen von rs10494366

Ebenso wenig konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Genotypen rs12143842 und höheren Gaben an CPZ-Dosen ( $F=0,05$ ,  $p=0,9$ ) detektiert werden.

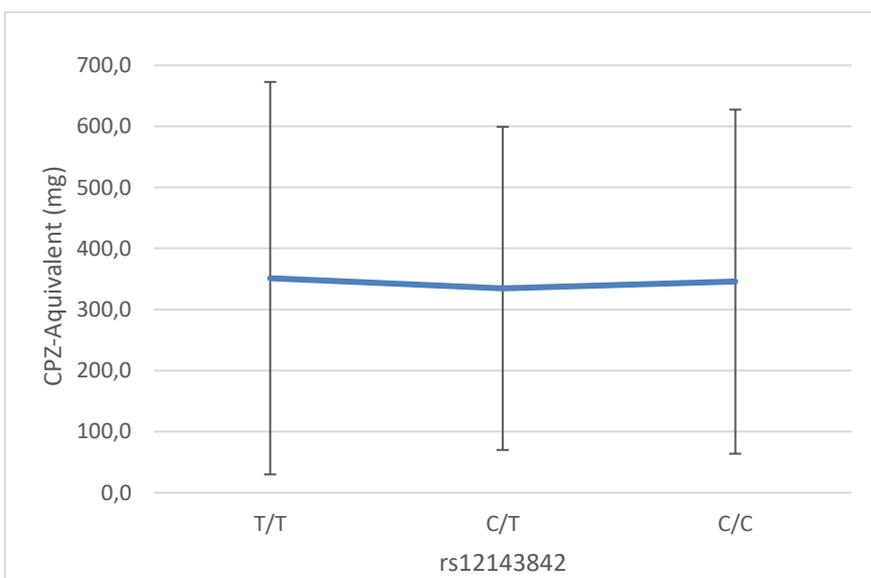


Abbildung 9: Mittelwerte und SD der CPZ-Dosen der Polymorphismen von rs12143842

### 3.4. Geschlecht und QTc-Zeit

Die Mittelwerte gemessener QTc-Zeiten lagen bei den Männern bei  $417,9\text{ms} \pm 26\text{ms SD}$ ; bei den Frauen lagen die Mittelwerte bei  $424,8\text{ms} \pm 25,2\text{ms SD}$ . Die Abweichung der Mittelwerte zwischen den Geschlechtern zeigt sich mit  $p=0,05$  grenzwertig signifikant.

Insgesamt waren von 214 Patienten 18 Patienten über dem für die Geschlechter bestimmten Cut-off. Die Differenzierung zwischen den Geschlechtern konnte bei dieser Stichprobengröße nicht durchgeführt werden.

### 3.5. Regressionsberechnung

Es wurde eine multiple Regression mit Einschlußmethode im Block durchgeführt. Als Prädiktoren wurden die Polymorphismen der beiden Genotypen rs12143842 und rs10494366, die CPZ-Äquivalenzdosis, das Geschlecht sowie eine gleichzeitige Gabe von trizyklischen Antidepressiva gesetzt; als Kriterium wurde die QTc-Zeit gesetzt. Weitere QT-Zeit verlängernde Medikamente wurden nicht explizit registriert. Die größte Varianzaufklärung, hier bei 7,7% ( $R^2=0,077$ ), war im kompletten Modell gegeben ( $F=2,46$ ,  $p=0,019$ ,  $\beta=0,278$ ). Die Varianzaufklärung war durch den signifikanten Einfluss des Genotypen rs10494366 G/G ( $p=0,023$ ;  $\beta=0,19$ ), der CPZ-Dosis ( $p=0,035$ ;  $\beta=0,142$ ) und des Geschlechts ( $p=0,036$ ;  $\beta=0,143$ ) auf die QTc-Zeit erklärt. Die Berechnung zeigte, dass der Einfluss der CPZ-Dosis auf die QTC-Zeit nur durch das Vorhandensein des G/G Allels beeinflusst wird. Dies konnte mithilfe einer schrittweisen Selektion verifiziert werden ( $F=4,688$ ,  $p=0,003$ ,  $\beta=0,251$ ), darüber hinaus jedoch konnte keine höhere Varianzaufklärung erzielt werden.

### **3.6 Interaktion zwischen Genotyp und CZP-Dosis mit Einfluss auf die QTc Zeit**

Eine univariate Varianzanalyse mit dem Risiko-Haplotyp (rs12143842 T/T) als neue UV, der CPZ-Dosis und dem Geschlecht als Kovariaten und der QTc-Zeit als AV zeigte einen marginal signifikanten Interaktionseffekt für die Interaktion Risikoallel vorhanden mit der CPZ-Dosis auf die QTc-Zeit ( $F(15,167)=2,22$ ,  $p=0,069$ ). Es gab jedoch keine signifikanten Haupteffekte.

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurden Daten von 347 Patienten erfasst. Nach Ausschluss von Outliern wurden 214 Patienten nachfolgenden Analysen zugeführt. Es zeigte sich eine ausgeglichene Geschlechterverteilung bezüglich der Genotypen. Das Patientenalter und die Erkrankungsschwere zum Zeitpunkt der Anfertigung der EKGs wurde nicht berücksichtigt und floss somit nicht in die Betrachtung ein.

Die wichtigsten Ergebnisse der Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Wir konnten eine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit bei steigenden Dosen von Antipsychotika zeigen, in Übereinstimmung mit der vorliegenden Literatur (siehe Abb. 3).

Darüber hinaus wurde o.g. Zusammenhang unter jeweiliger Berücksichtigung der einzelnen Risikopolymorphismen erneut berechnet. Hierbei konnten keine relevanten Signifikanzen erhoben werden.

Es wurde zudem der Einfluss der verschiedenen Genotypen auf die QTc-Zeit untersucht. Berechnungen für den SNP rs12143842 zeigten keine Signifikanz. Der SNP rs10494366 jedoch zeigte im Vergleich der Allele eine signifikante Auswirkung des G/G-Genotyps auf die QTc-Zeit (siehe Abb. 7).

Ein signifikanter Einfluss eines Genotyps in Bezug auf die Höhe der eingenommenen CPZ-Dosis konnte nicht herausgearbeitet werden.

Die QTc-Zeit zeigte sich bei Frauen grenzwertig signifikant höher als bei Männern. 18 von 214 Patienten lagen mit der QTc-Zeit über dem geschlechtsspezifischen physiologischen Grenzwert. Geschlechtsunterschiede konnte bei dieser kleinen Stichprobe nicht sinnvoll berechnet werden.

In der Regressionsberechnung konnte eine Varianzaufklärung von 7,7% gezeigt werden. Aus der Berechnung wurde ersichtlich, dass der Einfluss der CPZ-Dosis auf die QTc-Zeit durch das Vorhandensein des G/G Allels verstärkt wird.

Die univariate Varianzanalyse mit Betrachtung des Genotypen rs12143842 T/T wurde durch das Zusammenspiel dessen mit der Höhe der CPZ-Dosis marginal signifikant.

## **4.2. Einordnung in den aktuellen Stand der Forschung**

Diese Arbeit beschäftigt sich mit einem Gen, das sowohl in der Pathophysiologie psychotischer Erkrankungen als auch in der kardialen Pathophysiologie eine Rolle einnimmt. Bisher existieren jedoch wenige Arbeiten, die sich mit gemeinsamen molekularen Mechanismen beider Erkrankungen auseinandersetzen. Mit dieser retrospektiv angelegten Arbeit wurde ein systemorientierter Ansatz angestrebt, die sowohl molekulare, pharmakologische als auch klinische Aspekte mit einbezieht.

### **4.2.1. Antipsychotika und QTc-Zeit**

Das Thema Psychopharmaka und deren Einfluss auf die QTc-Zeit besitzt eine hohe klinische Relevanz, dies wird auch in der Vielzahl der Literatur immer wieder deutlich.

Zu vielen Antipsychotika der ersten und zweiten Generation existieren quantitative Angaben über das Ausmaß der QTc-Verlängerung in Millisekunden; es zeigt sich über alle untersuchten Antipsychotika hinweg eine große Variabilität der QTc-Veränderungen. Mögliche Ursachen bzw. Risikofaktoren der verlängerten QTc-Zeit hierfür wurden bereits in Kapitel 1.8. dargestellt. Laut dem Review von Wenzel-Seifert et al. aus 2011 zeigt sich eine Alteration der QTc-Zeit vor allem bei Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren. In einer Arbeit einer schwedischen Population mit 77 Fällen von Medikamenten-induzierter Torsade-de-Pointes Tachykardie waren in 85% mindestens zwei oder mehr zusätzliche Risikofaktoren gegeben. Allen voran eine zusätzliche Herzerkrankung (77%), Alter >65 Jahre (54%), weibliches Geschlecht (69%) und/oder Hypokaliämie in 30% der Fälle (Astrom-Lilja et al. 2008).

Eine weitere Arbeit von relevantem klinischem Interesse wurde in 2005 von Sala et al. angefertigt. Hier wurde in einer prospektiven Studie einer weiblichen Population die QTc-Zeit bei Monotherapie vs. Kombinationstherapie verglichen. Es zeigte bei Monotherapie bei keinem Patienten eine Veränderung der QTc-Zeit, während bei Kombination eines Antipsychotikums mit einem zweiten AP oder eines Antidepressivums eine Verlängerung des QTc-Intervalls um  $24 \pm 21$ ms auftrat.

In dieser Arbeit wurde nicht die Einzelmedikation, sondern die Kumulativdosis in Chlorpromazin-Äquivalenten betrachtet. Die Empfehlungen bezüglich der täglichen Dosis in CPZ-Äquivalenten liegt laut Benkert und Hippus (2013) in der Akuttherapie bei 300-1000 CPZ und in der Erhaltungstherapie bei 300-600 CPZ, wobei diese Angaben laut Benkert und Hippus je nach Erstautor etwas differieren. Es konnte hier analog zu vorangehenden Arbeiten bestätigt werden, dass häufig eine Polypharmazie bei schizophrenen Psychosen angewandt wird. In dieser Arbeit lag die durchschnittliche Dosis antipsychotischer Medikamente bei  $399,5 \pm 257,7$  CPZ-Einheiten.

Dieser Wert liegt im Rahmen genannter Empfehlungen. Einzelne Patienten waren über der empfohlenen Höchstdosis, wobei diese in der Berechnung allerdings als Outlier ausgeschlossen wurden. Die bei den ausgeschlossenen Patienten zum Teil erheblich höhere CPZ-Äquivalenzdosis lag vor allem an intravenösen Verabreichungen von Haloperidol bei akuten Psychosen.

Es besteht bis dato eine Unschärfe bzgl. der Aussagen zum genauen Effekt der gegebenen Dosierungen an Antipsychotika auf die tatsächliche Höhe der QTc-Verlängerung; bislang nicht beschrieben ist zudem die Effekart (Additions- vs. Multiplikationseffekt). Da in der vorliegenden Arbeit die kumulative Tages-Gesamtdosis in die Analyse einging, lässt sich über ein erhöhtes Risiko bei Kombinations- vs. Monotherapie keine Aussage machen. Darüber hinaus wurde der Effekt einzelner Substanzen, die über ein höheres individuelles QTc-Erhöhrungsrisiko verfügen (z.B. Haloperidol i.v., Ziprasidon), nicht gesondert untersucht, was als Limitation anzusehen ist.

Die Auswertung der in dieser Arbeit erhobenen Daten zeigte jedoch mit einer Signifikanz von  $p=0,026$  eine deutliche positive Korrelation gegebener Kumulativdosis an Antipsychotika auf die gemessene QTc-Zeit., d.h. es zeigt sich bei höheren Äquivalenzdosen - ohne Unterscheidung der gegebenen Medikamente - eine kontinuierliche, annähernd lineare Steigerung der QTc-Zeit.

### 4.2.3. Genotyp und QTc-Zeit

In 2007 und den Folgejahren wurden die Einflüsse der Polymorphismen der hier untersuchten Risikogenotypen quantifiziert. Für jedes rs10494366(G)-Allel wird nach Aarnoudse et al. eine QTc-Verlängerung von 3,8ms beschrieben. Im darauffolgenden Jahr wurde von Lehtinen et al. bei Vorliegen eines rs10494366 G/G Trägerstatus eine QTc-Verlängerung von 9,3ms berechnet, diese Angaben decken sich in etwa mit den Untersuchungen aus dem Vorjahr. Zum SNP rs12143842 wurde in 2009 von Eijgelsheim et al. für das Auftreten eines rezessiven Allels (T) eine QTc-Zeit Verlängerung von 4,4ms aufgezeigt.

Die Mittelwerte gemessener QTc-Zeiten wurden in dieser Arbeit innerhalb der einzelnen Polymorphismen miteinander verglichen. Hier zeigte sich bei SNP rs10494366 eine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit bei Vorhandensein des G/G Trägerstatus gegenüber einem G/T Trägerstatus ( $p=0,05$ ). Die Erhöhung lag bei  $9,5\text{ms} \pm 25,3\text{ms}$  (G/G vs. G/T) und damit im Bereich der Daten von Aarnoudse et al.. Somit konnte ein Einfluss des Polymorphismus rs10494366 bei Vorhandensein eines homozygot rezessiven Trägerstatus repliziert werden.

Es ist nicht klar, warum in der Regression zwar das Risikoallel rs10494366 G/G als Haupteinflussfaktor auf die QTc-Zeit herausgestellt wurde, sich jedoch bei einer nachfolgenden Untersuchung der Korrelationen keine signifikanten Ergebnisse mehr darstellten. Da  $r$  auch gleichzeitig als Maß für die Größe des Effekts gilt, muss gesagt werden, dass ein Effekt von 7% (kumulativ für die Risikoallelträger rs 10494366 G/G und rs12143842 T/T) beziehungsweise von 0,7% (allein für den Risikogenotyp rs 10494366 G/G) eine deutlich größere Stichprobe bräuchte, um signifikante Ergebnisse zu erzielen. So betrachtet sind die Ergebnisse der Regression sehr mit Vorsicht zu diskutieren.

Jedoch geben die Ergebnisse dieser Arbeit zu rs10494366 und die Mitbeurteilung bisher veröffentlichter Daten dazu gute Evidenz dafür, dass das Auftreten der homozygot rezessiven Variante eine Rolle in der Beeinflussung der QTc-Zeit spielt.

In der Zusammenfassung der Ergebnisse zum alleinigen Einfluss des SNP rs12143842 auf die QTc-Zeit zeigte sich keine Signifikanz ( $p=0,6$ ), die Befunde vorangegangener Arbeiten konnten nicht repliziert werden. Bei Betrachtung vorangehender Arbeiten wäre ein mindestens ebenso starker Effekt wie bei rs10494366 anzunehmen gewesen. Ein Grund für die Divergenz der Ergebnisse könnte ein ungünstiges Zusammentreffen verschiedener Störgrößen bei den Patienten sein. Da es im Bezug sowohl auf die kardialen, die medikamentösen, als auch auf die genetischen Tatsachen sehr viele Störgrößen gibt, konnte eine bessere Selektion der Patienten nicht ermöglicht werden. Weiterhin könnte auch hier eine zu kleine Stichprobengröße ein Grund für die fehlende Replizierbarkeit der Befunde sein. Um die Stichprobengröße zu erweitern und den Effekt der Störgrößen zu minimieren, wurden in dieser Arbeit zu mehreren Zeitpunkten Daten erhoben und ausgewertet; jedoch konnte auch so keine Signifikanz erreicht werden.

#### **4.2.4. Einfluss von Genotyp und Antipsychotikagabe auf eine QTc-Zeit Veränderung**

Im Jahr 2012 brachten Aberg et al. erstmals in einer knapp 750 Patienten umfassenden Studie in einer Linkage Analyse u.a. *NOS1AP* als Gemeinsamkeit von QTc-Verlängerungen und antipsychotischer Medikation als vielversprechendes Gen zur Sprache. Von 140 untersuchten SNPs aus *NOS1AP* konnten insgesamt 60 SNPs als Kandidatengene für QTc-Verlängerung und speziell Antipsychotika-induzierter QTc-Verlängerung ( $\text{Chi}^2\text{-Test } p=1,45 \times 10^{-5}$ ) identifiziert werden. Limitierend wird in der Arbeit deutlich gemacht, dass 17-55% der QTc-Veränderungen durch individuelles Ansprechen auf Antipsychotika geklärt werden können, davon jedoch nur 10-12% durch Polymorphismen der SNPs, welche in der GWAS die stärksten Assoziationen zeigten. Die in unseren Untersuchungen verwendeten SNPs wurden in der Arbeit von Aberg et al. nicht explizit erwähnt, zeigten also keine deutliche Assoziation in der GWAS. Dies lässt bereits vermuten, dass der Effekt der SNPs auf eine QTc-Veränderung durch Antipsychotika-Gaben gering ausfällt bzw. eine große Stichprobe nötig ist, um den Effekt herauszuarbeiten.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der CPZ-Dosis und der QTc-Zeit zeigt sich in dieser Arbeit wie bereits oben ausführlich beschrieben nur in der größten Stichprobe. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der CPZ-Dosis und dem Vorhandensein eines Risikoallels konnte nicht hergestellt werden.

Die Regressionsrechnung konnte den Genotyp rs10434966 G/G im Zusammenspiel mit der eingenommenen CPZ-Dosis und dem Geschlecht in 7,7% der Fälle als Risikofaktor für eine QTc-Zeit Verlängerung ausmachen. Der Genotyp rs12143842 wurde in der Regressionsrechnung nicht als Risikofaktor ausgewertet. Jedoch zeigte sich in der univariaten Varianzanalyse ein marginal signifikanter Effekt des rs12143842 T/T ( $p=0,069$ ) bei gleichzeitigem Vorliegen von höheren CPZ-Dosierungen und dem Geschlecht auf die QTc-Zeit.

Durch Arberg et al. wird deutlich, dass in unserer Arbeit nur ein kleiner Teil eines sehr großen Gens untersucht werden konnte und möglicherweise sehr viele (auch bislang unbekannt) SNPs einen signifikanten Einfluss auf die QTc-Verlängerung und die Antipsychotika-induzierte QTc-Verlängerung haben. Es zeigen sich in dieser Arbeit Effekte auf die QTc-Zeit im Zusammenspiel verschiedener Faktoren, jedoch sind die in unserer Arbeit vorliegenden Daten damit sowohl im Hinblick auf die Größe der Stichprobe, als auch auf die vielen, teils unbekannt Störfaktoren mit Vorsicht zu betrachten. Zudem scheint es sinnvoll, den Ansatz der multimodalen Betrachtungsweise, wie hier angestrebt, mit anderen, vielversprechenden SNPs z.B. aus der GWAS von Arberg et al. zu wiederholen.

#### **4.2.5. Geschlecht und QTc-Zeit**

Die Mittelwerte zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Es konnte im Widerspruch zur Literatur gezeigt werden, dass – unter allen 347 Patienten - bei annähernd gleicher Geschlechterverteilung überzufällig häufig männliche Patienten von einer QTc-Verlängerung betroffen waren. Jedoch konnten nach Selektion des Patientenguts nach den definierten Ausschlusskriterien lediglich noch 18 Patienten über dem Cut-off verzeichnet

werden. Bei zu kleiner Stichprobengröße konnte hierzu keine weitere Berechnung zur Geschlechterdifferenzierung angefertigt werden.

In der Regressionsrechnung wurde das Geschlecht mit aufgefasst. Diese Rechnung diente als statistische Möglichkeit, einzelne Beiträge einzelner Variablen zu untersuchen. Hierbei zeigte sich das männliche Geschlecht als einer von drei Faktoren, die zur Varianzaufklärung erhöhter QTc-Zeiten beitrugen.

Bei der Berechnung der Mittelwerte zeigte sich die mittlere QTc-Zeit der Frauen signifikant höher als die der Männer ( $p=0,05$ ). Es existieren mehrere Arbeiten, die das weibliche Geschlecht als positiv prädiktiven Faktor für die Entstehung eines verlängerten QTc-Intervalls beschreiben (Yang et al. 2011; Aichhorn et al. 2007). Hierbei spielt nicht zuletzt die physiologisch höhere QTc-Zeit eine Rolle.

Ramos-Ríos et al. (2010) konnten eine höhere QTc-Zeit bei männlichen Schizophreniepatienten gegenüber weiblichen Patienten im Alter >50 Jahre nachweisen, womit der in der vorliegenden Arbeit gefundene Effekt des männlichen Geschlechts gut in Übereinstimmung ist. Dementgegen beschreibt die Studie keinen signifikanten Unterschied der Geschlechter bei Patienten <50 Jahre. Eine Arbeit aus 2014 zeigte altersunabhängig keine Signifikanz bzgl. des Geschlechts (Fujii et al. 2014). Fujii et al. schreiben dazu in ihrer Arbeit, dass der Einfluss genetischer Faktoren auf das QT-Intervall (z.B. KCNH2 oder NRG1), die u.a. bei der Ätiologie von Schizophrenien diskutiert werden, genügen, um Geschlechtsunterschiede zu egalisieren.

Zwar sprechen laut Leung und Chue (2000) Frauen schneller und stärker auf antipsychotische Medikamente an als Männer. Jedoch muss bei Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede auch der Lebensstil eines schizophrenen Patienten unter antipsychotischer Medikation betrachtet werden. Obgleich das Risiko, eine TdP-Tachykardie zu erleiden bei Frauen höher ist, so waren Risikofaktoren von TdP-Arrhythmien oder dem plötzlichen Herztod wie z.B. ungesunde Lebensweise, Fettleibigkeit, Rauchen oder Alkoholmissbrauch bei Männern häufiger anzutreffen (Sowden und Huffman 2009; Leung und Chue 2000).

Um eine genauere Aussage über den Einfluss des Geschlechts auf die QTc-Zeit bzw. auf den Effekt antipsychotischer Medikation auf die QTc-Zeit treffen zu können bedarf es einer Studie mit größerer Population und Fokus auf den individuellen Lebenswandel und die klinische Symptomatik.

### **4.3. Limitationen**

In der vorliegenden, retrospektiven Arbeit wurde untersucht, ob und in welcher Weise die Parameter QTc-Zeit Verlängerung, kumulative Dosis der antipsychotischen Medikation und Vorhandensein von Genvarianten ausgewählter Risikopolymorphismen bei einem Patientenkollektiv schizophrener Patienten miteinander interagieren. Die Ergebnisse dieser Studie müssen allerdings unter Berücksichtigung nachfolgender Limitationen interpretiert werden.

Ein Kritikpunkt betrifft die Berechnung der QTc-Zeiten mittels der Formel nach Bazett. Umstritten ist die starke Abhängigkeit vom RR-Abstand, respektive der Herzfrequenz. Eine Über-/ Unterkorrektur der QTc-Zeit bei schnelleren und langsameren Herzfrequenzen ist die Folge (Desai et al. 2003) und könnte deshalb auch Relevanz in der Interpretation der hier gefundenen Daten besitzen. Da jedoch die Formel nach Bazett immer noch gängige Praxis in den Kliniken ist und in allen anderen in dieser Arbeit zitierten Befunden verwendet wurde, kam sie auch in dieser Arbeit zum Gebrauch.

Das Patientenkollektiv ist dem Archiv der Universitätsklinik entnommen. Bei der Erfassung der Daten fehlen die Altersangaben, ebenso ist die Erkrankungsschwere der Patienten nicht berücksichtigt. Bei einigen Patienten war – vermutlich durch eine kurze Liegedauer bedingt – nur eine EKG-Aufzeichnung vorhanden, bei einigen existierte keine Blutprobe zur Genotypisierung. Somit wurde nicht nur die Anzahl der Stichprobe verkleinert, vielmehr konnte eine zweite Berechnung gleicher Patienten zu einem anderen Zeitpunkt durch die geringe Stichprobengröße nicht realisiert werden.

Die aufgezeichneten EKGs sind lediglich als Momentaufnahme anzusehen, es kann nicht ausgeschlossen werden, dass zu anderen Zeitpunkten eine Veränderung der QT-Zeit hätte detektiert werden können.

Weitere Einschränkungen dieser Studie ergeben sich durch die Erfassung der Antipsychotika. Diese wurden als Kumulativdosis erfasst und gingen unter vorheriger Berechnung der Chlorpromazin-Äquivalenzdosis in die Analyse ein. Es erfolgte keine Auftrennung in Antipsychotika mit nachgewiesenem erhöhtem Risiko für potentielle QTc-Verlängerungen. So wäre sicher eine erneute Berechnung vorliegender Daten mit vorheriger Selektion der Hochrisiko-Antipsychotika sinnvoll und auch klinisch als interessant anzusehen. In diesem Zusammenhang wäre dann auch sinnvoll, die Applikationsart mit einzubeziehen. So haben z.B. Medikamente, die intravenös verabreicht werden, allein schon durch schnellere Anflutung und Umgehung des First-pass-Effektes ein deutlich höheres Potential zur Alteration der QT-Zeit. Auch besteht bei Organinsuffizienzen die Gefahr einer protrahierten Halbwertszeit. Weder die Applikationsart, noch die Häufigkeit einer Einnahme bzw. die Kontinuität einer Einnahme, noch der Plasmaspiegel gegebener Medikamente sind in dieser Arbeit berücksichtigt.

Des Weiteren existieren zahlreiche Störgrößen, die in dieser Arbeit nicht quantitativ erhoben worden sind. Zum einen wurden zusätzliche Erkrankungen, speziell im Sinne von Herzinsuffizienzen, Herzrhythmusstörungen oder strukturellen Herzfehlern nicht berücksichtigt. Zum anderen existieren keine Angaben darüber, welche Komedikation gegeben wurde. Dies hat vor allem Auswirkungen, wenn zusätzlich gegebene Medikamente Interaktionen (z.B. CYP2D6-Metabolismus) oder auch eine QT-Verlängerung als mögliches Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Zudem wurden keine Profile zu Elektrolytparametern angefertigt. Eine Hypomagnesämie oder Hypokaliämie mit Einfluss auf Veränderungen des Herzrhythmus wurden hier nicht erfasst.

In nachfolgenden Studien ist eine Vergrößerung der Patientenzahl im Sinne einer erhöhten Power und der Ausschluss von Patienten mit oben genannten Störgrößen sicherlich hilfreich, um aussagekräftigere Daten bezüglich des Zusammenspiels von antipsychotischer Medikation, Einfluss von

risikoassoziierten Polymorphismen und der Länge des QTc-Intervalls zu erhalten.

Bei der Regressionsrechnung zur Alteration der QTc-Zeit zeigt sich eine Varianzaufklärung von 7,7% durch die unabhängigen Variablen: Höhe der Äquivalenzdosis, männliches Geschlecht und Polymorphismus rs10494366 G/G. Eine höhere Varianzaufklärung, i.e. eine verbesserte Voraussagbarkeit oben genannter Einflussfaktoren auf die Alteration der QTc-Zeit konnte auch durch eine schrittweise Selektion nicht erzielt werden. Eine Optimierung des Ergebnisses kann sicherlich unter Einbeziehung zusätzlicher Variablen (Vorliegen kardialer Erkrankungen, Elektrolyt-Werte, internistische Medikamente, usw.) erreicht werden.

## **5. Zusammenfassung**

Mithilfe dieser Arbeit wurde untersucht, ob bei einem Kollektiv schizophrener Patienten der Universitätsklinik Würzburg ein Zusammenhang zwischen der Höhe gegebener Antipsychotika, ausgewertet als Kumulativdosis und dem Auftreten genetischer Varianz zweier ausgewählter Risikogenotypen im Hinblick auf die Alteration der QTc-Zeit besteht.

In der Literatur zeigte sich eine Assoziation der Genotypen von rs12143842 und rs10494366 von *NOS1AP* mit einerseits einer Verlängerung der QTc-Zeit und andererseits einer Erhöhung des Risikos für die Entstehung schizophrener Psychosen. Daher wurden diese Risikogenotypen für unsere Arbeit ausgewählt. Bisher ist in mehreren Studien sowohl ein Einzeleffekt bestimmter Antipsychotika auf die QTc-Zeit, als auch ein Einzeleffekt bei Vorkommen von homozygot rezessiven Polymorphismen der von uns untersuchten Genotypen auf die QTc-Zeit nachgewiesen. Hauptziel dieser Arbeit war nun, die Verlängerung der QTc-Zeit bei gemeinsamer Betrachtung beider Prädiktoren zu evaluieren, eine Interaktion zu untersuchen und im besten Falle die Effektstärke quantitativ benennen zu können.

Rekrutiert wurden 347 Patienten, von denen für 214 Patienten alle Voraussetzungen für die Berechnungen erfüllt waren. Diese wurden für *NOS1AP*

rs10494366 und rs12143842 genotypisiert, die erhobenen archivarischen Daten wurden bezüglich möglicher Interaktionen analysiert.

Es zeigten sich kontinuierlich steigende QTc-Zeiten unter steigender Dosierung an Antipsychotika. Jedoch konnte kein Zusammenhang speziell zu steigenden QTc-Zeiten unter höherer CPZ-Dosis bei Vorkommen eines Polymorphismus gefunden werden.

Im Hinblick auf einen Haupteffekt der Polymorphismen konnte bei Vorkommen von rs10494366 G/G eine signifikante Assoziation zu erhöhten QTc-Zeiten gezeigt werden. Der in vorangehenden Studien mehrfach erbrachte Nachweis einer QTc-Verlängerung bei Vorkommen des Risikopolymorphismus rs12143842 konnte in dieser Arbeit nicht repliziert werden.

Auch eine Betrachtung der Interaktionen von Genotyp und gegebenen CPZ-Dosen war nicht signifikant.

Die Varianzaufklärung für die eingeschlossenen Parameter in dieser Arbeit lag bei 7,7%. Zur Varianz-Aufklärung trugen 3 Prädiktoren bei: der Risikopolymorphismus rs10494366, die Höhe der CPZ-Dosierung und das männliche Geschlecht.

Eine Varianzanalyse zeigte für den Risikogenotyp rs12143842 T/T einen marginal signifikanten Effekt bei gleichzeitigem Vorliegen von höheren CPZ-Dosierungen und dem männlichen Geschlecht auf die QTc-Zeit.

Es existieren einige Limitationen, die es im Hinblick auf die Interpretation der Ergebnisse als zu beachten gilt. Individuelle Merkmale (i.e. Altersangaben und Erkrankungsschwere sowie Störgrößen (siehe S. 43 f.) wurden nicht berücksichtigt. Weiterhin war die Stichprobe durch zum Teil unvollständige Datensätze verkleinert, sodass nicht alle Berechnungen mehr erfolgen konnten. Auch eine Aufschlüsselung der gegebenen Antipsychotika wurde nicht vorgenommen. Zuletzt müssen die erfassten EKGs als Momentaufnahme betrachtet werden und bilden keinen (aussagekräftigeren) Zeitraum ab.

Ungeachtet dessen ist die Datenlage als klinisch bedeutsam zu werten und bedarf nachfolgender Untersuchungen. Empfehlenswert wäre, die hier

untersuchte Sachlage mit einem größeren Patientenkollektiv und vorherigem, optimierten Ausschluss von limitierenden Störgrößen zu wiederholen. Zudem ist eine nähere Betrachtung des Geschlechts in Bezug auf die Alteration der QTc-Zeit unter antipsychotischer Medikation und Vorhandensein von Risikogenotypen von klinischem Interesse und in nachfolgenden Studien sinnvoll.

## 6. Literaturverzeichnis

Aarnoudse, A.-J.; Newton-Cheh, C.; de Bakker, P.; Straus, S.; Kors, J. A.; Hofman, A. et al. (2007): Common *NOS1AP* variants are associated with a prolonged QTc interval in the Rotterdam Study. In: *Circulation* 116 (1), S. 10–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676783.

Aberg, K.; Adkins, D. E.; Liu, Y.; McClay, J. L.; Bukszar, J.; Jia, P. et al. (2012): Genome-wide association study of antipsychotic-induced QTc interval prolongation. In: *Pharmacogenomics J* 12 (2), S. 165–172. DOI: 10.1038/tpj.2010.76.

Aichhorn, W.; Whitworth, A. B.; Weiss, E. M.; Hinterhuber, H.; Marksteiner, J. (2007): Neuere Antipsychotika. Unterschiede im Nebenwirkungsprofil bei Frauen und Männern. In: *Der Nervenarzt* 78 (1), S. 45–52. DOI: 10.1007/s00115-006-2112-0.

Arking, Dan E.; Khera, A.; Xing, C.; Kao, L.; Post, W.; Boerwinkle, E.; Chakravarti, A. (2009): Multiple independent genetic factors at *NOS1AP* modulate the QT interval in a multi-ethnic population. In: *PLoS ONE* 4 (1), S. e4333. DOI: 10.1371/journal.pone.0004333.

Arking, Dan E.; Pfeufer, A.; Post, W.; Kao, L.; Newton-Cheh, C.; Ikeda, M. et al. (2006): A common genetic variant in the NOS1 regulator *NOS1AP* modulates cardiac repolarization. In: *Nat. Genet.* 38 (6), S. 644–651. DOI: 10.1038/ng1790.

Baptista, T.; Kin, N.; Beaulieu, S.; de Baptista, E. A. (2002): Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. In: *Pharmacopsychiatry* 35 (6), S. 205–219. DOI: 10.1055/s-2002-36391.

Bär, K.-J.; Koschke, M.; Boettger, M. K.; Berger, S.; Kabisch, A.; Sauer, H. et al. (2007): Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia. In: *Schizophrenia Research* 95 (1-3), S. 115–123. DOI: 10.1016/j.schres.2007.05.034.

Barbui, C.; Nosè, M.; Mazzi, M. A.; Thornicroft, G.; Schene, A.; Becker, T. et al. (2006): Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with

schizophrenia treated in four European countries. In: *Int Clin Psychopharmacol* 21 (6), S. 355–362. DOI: 10.1097/01.yic.0000224785.68040.43.

Barouch, L. A.; Harrison, R. W.; Skaf, M. W.; Rosas, G. O.; Cappola, T. P.; Kobeissi, Z. A. et al. (2002): Nitric oxide regulates the heart by spatial confinement of nitric oxide synthase isoforms. In: *Nature* 416 (6878), S. 337–339. DOI: 10.1038/416005a.

Bazett, H. C. (1920): An analysis of time relations of electrocardiograms. In: *Hearts* 1920 (7), S. 353–370.

Bedrosian, T. A.; Nelson, R. J. (2013): Nitric Oxide and Serotonin Interactions in Aggression. In: *Curr Top Behav Neurosci*. DOI: 10.1007/7854\_2013\_273.

Benkert, O.; Hippus, H. (2013): Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. 9., vollständig überarbeitete und aktualisierte Aufl. Berlin: Springer (SpringerLink : Bücher).

Bennett, B. M.; Reynolds, J. N.; Prusky, G. T.; Douglas, R. M.; Sutherland, R. J.; Thatcher, G. (2007): Cognitive deficits in rats after forebrain cholinergic depletion are reversed by a novel NO mimetic nitrate ester. In: *Neuropsychopharmacology* 32 (3), S. 505–513. DOI: 10.1038/sj.npp.1301054.

Boehning, D.; Snyder, S. H. (2003): Novel neural modulators. In: *Annu Rev Neurosci* 26, S. 105–131. DOI: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131047.

Brown, S. (1997): Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. In: *The British Journal of Psychiatry* 171 (6), S. 502–508. DOI: 10.1192/bjp.171.6.502.

Brzustowicz, L. M.; Hodgkinson, K. A.; Chow, E. W.; Honer, W. G.; Bassett, A. S. (2000): Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. In: *Science (New York, N.Y.)* 288 (5466), S. 678–682.

Brzustowicz, L. M.; Simone, J.; Mohseni, P.; Hayter, J. E.; Hodgkinson, K. A.; Chow, E.; Bassett, A. S. (2004): Linkage disequilibrium mapping of schizophrenia susceptibility to the CAPON region of chromosome 1q22. In: *American journal of human genetics* 74 (5), S. 1057–1063. DOI: 10.1086/420774.

- Burette, A.; Zabel, U.; Weinberg, R. J.; Schmidt, H.; Valtschanoff, J. G. (2002): Synaptic localization of nitric oxide synthase and soluble guanylyl cyclase in the hippocampus. In: *J Neurosci* 22 (20), S. 8961–8970.
- Burnet, P. W.; Eastwood, S. L.; Harrison, P. J. (1997): 3HWAY-100635 for 5-HT<sub>1A</sub> receptor autoradiography in human brain: a comparison with 3H8-OH-DPAT and demonstration of increased binding in the frontal cortex in schizophrenia. In: *Neurochem Int* 30 (6), S. 565–574.
- Campos, A. C.; Piorino, E. M.; Ferreira, F. R.; Guimaraes, F. S. (2013): Increased nitric oxide-mediated neurotransmission in the medial prefrontal cortex is associated with the long lasting anxiogenic-like effect of predator exposure. In: *Behav Brain Res* 256, S. 391–397. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.08.006.
- Carlsson, A.; Lindqvist, M. (1963): Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on formation of 3-Methoxythyramine and Normetanephrine in mouse brain. In: *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 20, S. 140–144.
- Chang, K.-C.; Barth, A. S.; Sasano, T.; Kizana, E.; Kashiwakura, Y.; Zhang, Y. et al. (2008): CAPON modulates cardiac repolarization via neuronal nitric oxide synthase signaling in the heart. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105 (11), S. 4477–4482. DOI: 10.1073/pnas.0709118105.
- Chien, W. T.; Yip, A. L. K. (2013): Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part I: an overview and medical treatments. In: *NDT*, S. 1311. DOI: 10.2147/NDT.S37485.
- Chong, S. A.; Mythily; Lum, A.; Goh, H. Y.; Chan, Y. H. (2003): Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. In: *Human psychopharmacology* 18 (8), S. 647–649. DOI: 10.1002/hup.540.
- CredibleMeds :: Combined List - 3 Categories of QTDrugs. Online verfügbar unter <https://www.crediblemeds.org/everyone/composite-list-all-qtdrugs/>, zuletzt geprüft am 29.10.2014.
- Desai, M.; Li, L.; Desta, Z.; Malik, M.; Flockhart, D. (2003): Variability of heart rate correction methods for the QT interval. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 55 (6), S. 511–517. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01791.x.

Druss, B. G. (2000): Mental Disorders and Use of Cardiovascular Procedures After Myocardial Infarction. In: *JAMA* 283 (4), S. 506. DOI: 10.1001/jama.283.4.506.

Eijgelsheim, M.; Aarnoudse, A.; Rivadeneira, F.; Kors, J. A.; Witteman, J.; Hofman, A. et al. (2009): Identification of a common variant at the *NOS1AP* locus strongly associated to QT-interval duration. In: *Hum. Mol. Genet.* 18 (2), S. 347–357. DOI: 10.1093/hmg/ddn341.

Erdmann, E. (2011): Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg (SpringerLink : Bücher).

Fejgin, K.; Pålsson, E.; Wass, C.; Finnerty, N.; Lowry, J.; Klamer, D. (2009): Prefrontal GABA(B) receptor activation attenuates phencyclidine-induced impairments of prepulse inhibition: involvement of nitric oxide. In: *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 34 (7), S. 1673–1684. DOI: 10.1038/npp.2008.225.

Freudenberg, F.; Alftoa, A.; Reif, A. (2015): Neuronal nitric oxide synthase (NOS1) and its adaptor, *NOS1AP*, as a genetic risk factors for psychiatric disorders. In: *Genes, brain, and behavior* 14 (1), S. 46–63. DOI: 10.1111/gbb.12193.

Fujii, K.; Ozeki, Y.; Okayasu, H.; Takano, Y.; Shinozaki, T.; Hori, H. et al. (2014): QT is longer in drug-free patients with schizophrenia compared with age-matched healthy subjects. In: *PloS one* 9 (6), S. e98555. DOI: 10.1371/journal.pone.0098555.

Gaebel, W. (2006): Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Darmstadt: Steinkopff.

Goff, D. C.; Coyle, J. T. (2001): The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. In: *Am J Psychiatry* 158 (9), S. 1367–1377.

- Goff, D. C.; Sullivan, L. M.; McEvoy, J. P.; Meyer, J. M.; Nasrallah, H. A.; Daumit, Gail L. et al. (2005): A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. In: *Schizophrenia Research* 80 (1), S. 45–53. DOI: 10.1016/j.schres.2005.08.010.
- Gottesman, I. I.; Erlenmeyer-Kimling, L. (2001): Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. In: *Schizophr Res* 51 (1), S. 93–102.
- Haddad, P. M.; Anderson, I. M. (2002): Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. In: *Drugs* 62 (11), S. 1649–1671.
- Hadzimichalis, N. M.; Previtiera, M. L.; Moreau, M. P.; Li, B.; Lee, G. H.; Dulencin, A. M. et al. (2010): *NOS1AP* protein levels are altered in BA46 and cerebellum of patients with schizophrenia. In: *Schizophr Res* 124 (1-3), S. 248–250. DOI: 10.1016/j.schres.2010.05.009.
- Harrison, P. J. (1999a): Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. Focus on dopamine (D1, D3, D4) and 5-HT2a receptors. In: *Br J Psychiatry Suppl* (38), S. 12–22.
- Harrison, P. J. (1999b): The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. In: *Brain* 122 (Pt 4), S. 593–624.
- Haverkamp, W.; Deuschle, M. (2006): Antipsychotikainduzierte QT-Verlängerung. In: *Der Nervenarzt* 77 (3), S. 276. DOI: 10.1007/s00115-005-1966-x.
- Hennekens, C. H. (2007): Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. In: *J Clin Psychiatry* 68 Suppl 4, S. 4–7.
- Howes, O. D.; Kapur, S. (2009): The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. In: *Schizophrenia Bulletin* 35 (3), S. 549–562. DOI: 10.1093/schbul/sbp006.
- Jaffrey, S. R.; Snowman, A. M.; Eliasson, M. J. L.; Cohen, N. A.; Snyder, S. H. (1998): CAPON: A Protein Associated with Neuronal Nitric Oxide Synthase that

Regulates Its Interactions with PSD95. In: *Neuron* 20 (1), S. 115–124. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80439-0.

Jahn, T.; Mussgay, L. (1989): Die statistische Kontrolle möglicher Medikamenteneinflüsse in experimentalpsychologischen Schizophreniestudien. Ein Vorschlag zur Berechnung von Chlorpromazinäquivalenten. In: *Zeitschr Klin Psychol* 18, S. 257–267.

Jamshidi, Y.; Nolte, I. M.; Dalageorgou, C.; Zheng, D.; Johnson, T.; Bastiaenen, R. et al. (2012): Common Variation in the *NOS1AP* Gene Is Associated With Drug-Induced QT Prolongation and Ventricular Arrhythmia. In: *Journal of the American College of Cardiology* 60 (9), S. 841–850. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.031.

Javitt, D. C.; Zukin, S. R. (1991): Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. In: *Am J Psychiatry* 148 (10), S. 1301–1308.

Kegeles, L. S.; Abi-Dargham, A.; Zea-Ponce, Y.; Rodenhiser-Hill, J.; Mann, J. J.; Van Heertum, R. L. et al. (2000): Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. In: *Biol Psychiatry* 48 (7), S. 627–640.

Kendler, K. S.; Gruenberg, A. M.; Kinney, D. K. (1994): Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. In: *Archives of general psychiatry* 51 (6), S. 456–468.

Kremeyer, B.; García, J.; Kymäläinen, H.; Wratten, N.; Restrepo, G.; Palacio, C. et al. (2009): Evidence for a role of the *NOS1AP* (CAPON) gene in schizophrenia and its clinical dimensions: an association study in a South American population isolate. In: *Human heredity* 67 (3), S. 163–173. DOI: 10.1159/000181154.

Kreyenbuhl, J.; Valenstein, M.; McCarthy, J. F.; Ganoczy, D.; Blow, F. C. (2006): Long-term combination antipsychotic treatment in VA patients with schizophrenia. In: *Schizophr. Res.* 84 (1), S. 90–99. DOI: 10.1016/j.schres.2006.02.023.

Kroken, R. A.; Johnsen, E.; Ruud, T.; Wentzel-Larsen, T.; Jørgensen, H. A. (2009): Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study. In: *BMC Psychiatry* 9 (1), S. 24. DOI: 10.1186/1471-244X-9-24.

Laruelle, M.; Kegeles, L. S.; Abi-Dargham, A. (2003): Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. In: *Ann N Y Acad Sci* 1003, S. 138–158.

Laursen, T. M.; Munk-Olsen, T.; Vestergaard, M. (2012): Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. In: *Current Opinion in Psychiatry* 25 (2), S. 83–88. DOI: 10.1097/YCO.0b013e32835035ca.

Lehtinen, A. B.; Newton-Cheh, C.; Ziegler, J. T.; Langefeld, C. D.; Freedman, B. I.; Daniel, K. R. et al. (2008a): Association of *NOS1AP* genetic variants with QT interval duration in families from the Diabetes Heart Study. In: *Diabetes* 57 (4), S. 1108–1114. DOI: 10.2337/db07-1365.

Lehtinen, A. B.; Newton-Cheh, C.; Ziegler, J. T.; Langefeld, C. D.; Freedman, B. I.; Daniel, K. R. et al. (2008b): Association of *NOS1AP* genetic variants with QT interval duration in families from the Diabetes Heart Study. In: *Diabetes* 57 (4), S. 1108–1114. DOI: 10.2337/db07-1365.

Lemmer, B.; Brune, K. (2010): Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. In: *Pharmakotherapie*.

Lencz, T.; Lambert, C.; DeRosse, P.; Burdick, K. E.; Morgan, T. V.; Kane, J. M. et al. (2007): Runs of homozygosity reveal highly penetrant recessive loci in schizophrenia. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (50), S. 19942–19947. DOI: 10.1073/pnas.0710021104.

Leung, A.; Chue, P. (2000): Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. In: *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* 401, S. 3–38.

Marroni, F.; Pfeufer, A.; Aulchenko, Y. S.; Franklin, C. S.; Isaacs, A.; Pichler, I. et al. (2009): A Genome-Wide Association Scan of RR and QT Interval Duration in 3 European Genetically Isolated Populations: The EUROSPAN Project. In:

*Circulation: Cardiovascular Genetics* 2 (4), S. 322–328. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.833806.

Möller, H.-J.; Braun-Scharm, H.; Deister, A.; Laux, G. (2001): *Psychiatrie und Psychotherapie. ... 279 Tabellen. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. mit Video-CD-ROM.* Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).

Möller, H.-J.; Braun-Scharm, H.; Deister, A.; Laux, G. (2009): *Psychiatrie und Psychotherapie. 241 Tabellen ; [mit Patientengesprächen auf Video-CD-ROM]. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. mit Video-CD-ROM.* Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).

Moss, A. J. (1993): Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. In: *Am. J. Cardiol.* 72 (6), S. 23–25.

Mouri, A.; Noda, Y.; Enomoto, T.; Nabeshima, T. (2007): Phencyclidine animal models of schizophrenia: approaches from abnormality of glutamatergic neurotransmission and neurodevelopment. In: *Neurochem Int* 51 (2-4), S. 173–184. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.06.019.

Mueser, K. T.; McGurk, S. R. (2004): Schizophrenia. In: *Lancet* 363 (9426), S. 2063–2072. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16458-1.

Nichols, D. E. (2004): Hallucinogens. In: *Pharmacol Ther* 101 (2), S. 131–181. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2003.11.002.

Oceandy, D.; Cartwright, E. J.; Emerson, M.; Prehar, S.; Baudoin, F. M.; Zi, M. et al. (2007): Neuronal nitric oxide synthase signaling in the heart is regulated by the sarcolemmal calcium pump 4b. In: *Circulation* 115 (4), S. 483–492. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.643791.

Oud, M.; Meyboom-de Jong, B. (2009): Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care. In: *BMC Fam Pract* 10, S. 32. DOI: 10.1186/1471-2296-10-32.

Ozeki, Y.; Fujii, K.; Kurimoto, N.; Yamada, N.; Okawa, M.; Aoki, T. et al. (2010): QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 34 (2), S. 401–405. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.01.008.

- Pålsson, E.; Lowry, J.; Klamer, D. (2010): Information processing deficits and nitric oxide signalling in the phencyclidine model of schizophrenia. In: *Psychopharmacology* 212 (4), S. 643–651. DOI: 10.1007/s00213-010-1992-7.
- Post, W.; Shen, H.; Damcott, C.; Arking, Dan E.; Kao, L.; Sack, P. A. et al. (2007): Associations between genetic variants in the *NOS1AP* (CAPON) gene and cardiac repolarization in the old order Amish. In: *Hum. Hered.* 64 (4), S. 214–219. DOI: 10.1159/000103630.
- Ramos-Ríos, R.; Arrojo-Romero, M.; Paz-Silva, E.; Carballal-Calvo, F.; Bouzón-Barreiro, J. L.; Seoane-Prado, J. et al. (2010): QTc interval in a sample of long-term schizophrenia inpatients. In: *Schizophrenia Research* 116 (1), S. 35–43. DOI: 10.1016/j.schres.2009.09.041.
- Rautaharju, P. M.; Surawicz, B.; Gettes, L. S. (2009): AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. In: *Journal of the American College of Cardiology* 53 (11), S. 982–991. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.014.
- Reif, A. (2009): Die Bedeutung Stickstoffmonoxid-vermittelter Neurotransmission für psychische Erkrankungen. Würzburg.
- Reif, A.; Herterich, S.; Strobel, A.; Ehlis, A.-C.; Saur, D.; Jacob, C. P. et al. (2006): A neuronal nitric oxide synthase (NOS-I) haplotype associated with schizophrenia modifies prefrontal cortex function. In: *Mol Psychiatry* 11 (3), S. 286–300. DOI: 10.1038/sj.mp.4001779.
- Reif, A.; Jacob, C. P.; Rujescu, D.; Herterich, S.; Lang, S.; Gutknecht, L. et al. (2009): Influence of Functional Variant of Neuronal Nitric Oxide Synthase on Impulsive Behaviors in Humans. In: *Arch Gen Psychiatry* 66 (1), S. 41. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.510.
- Reif, A.; Schecklmann, M.; Eirich, E.; Jacob, C. P.; Jarczok, T. A.; Kittel-Schneider, S. et al. (2011): A functional promoter polymorphism of neuronal nitric oxide synthase moderates prefrontal functioning in schizophrenia. In: *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the*

*Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 14 (7), S. 887–897. DOI: 10.1017/S1461145710001677.

Riederer, P.; Laux, G. (2010): Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie. Ein Therapiehandbuch. In: *Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie*, S. 354–389.

Roden, D. M. (2006): Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. In: *J. Intern. Med.* 259 (1), S. 59–69. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01589.x.

Russwurm, M.; Wittau, N.; Koesling, D. (2001): Guanylyl cyclase/PSD-95 interaction: targeting of the nitric oxide-sensitive alpha2beta1 guanylyl cyclase to synaptic membranes. In: *J Biol Chem* 276 (48), S. 44647–44652. DOI: 10.1074/jbc.M105587200.

Ryan, M. C.M.; Thakore, J. H. (2002): Physical consequences of schizophrenia and its treatment. In: *Life Sciences* 71 (3), S. 239–257. DOI: 10.1016/S0024-3205(02)01646-6.

Saha, S.; Chant, D.; McGrath, J. (2007): A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. In: *Arch Gen Psychiatry* 64 (10), S. 1123. DOI: 10.1001/archpsyc.64.10.1123.

Schuster, H.-P.; Trappe, H.-J. (2009): EKG-Kurs für Isabel. [Lernprogramm zur EKG-Befundung]. 4., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.

Shah, S. U.; White, A.; White, S.; Littler, W. A. (2004): Heart and mind: (1) relationship between cardiovascular and psychiatric conditions. In: *Postgraduate medical journal* 80 (950), S. 683–689. DOI: 10.1136/pgmj.2003.014662.

Snyder, S. H.; Ferris, C. D. (2000): Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. In: *Am J Psychiatry* 157 (11), S. 1738–1751.

Sowden, G. L.; Huffman, J. C. (2009): The impact of mental illness on cardiac outcomes: A review for the cardiologist. In: *International Journal of Cardiology* 132 (1), S. 30–37. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.10.002.

- Tandon, R.; Keshavan, M. S.; Nasrallah, H. A. (2008): Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. In: *Schizophr Res* 102 (1-3), S. 1–18. DOI: 10.1016/j.schres.2008.04.011.
- Taylor, D. M. (2003): Antipsychotics and QT prolongation. In: *Acta Psychiatr Scand* 107 (2), S. 85–95.
- Tobin, M. D.; Kähönen, M.; Braund, P.; Nieminen, T.; Hajat, C.; Tomaszewski, M. et al. (2008): Gender and effects of a common genetic variant in the NOS1 regulator *NOS1AP* on cardiac repolarization in 3761 individuals from two independent populations. In: *Int J Epidemiol* 37 (5), S. 1132–1141. DOI: 10.1093/ije/dyn091.
- van Noord, C.; Straus, S.; Sturkenboom, M.; Hofman, A.; Aarnoudse, A.-J.; Bagnardi, V. et al. (2009): Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 29 (1), S. 9–15. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318191c6a8.
- Viskin, S.; Justo, D.; Halkin, A.; Zeltser, D. (2003): Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. In: *Prog Cardiovasc Dis* 45 (5), S. 415–427. DOI: 10.1053/pcad.2003.00101.
- Wenzel-Seifert, K.; Wittmann, M.; Haen, E. (2011): QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. In: *Dtsch Arztebl Int* 108 (41), S. 687–693. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0687.
- Wood, A. J. J.; Freedman, R. (2003): Schizophrenia. In: *N Engl J Med* 349 (18), S. 1738–1749. DOI: 10.1056/NEJMra035458.
- Wratten, N.; Memoli, H.; Huang, Y.; Dulencin, A. M.; Matteson, P. G.; Cornacchia, M. A. et al. (2009): Identification of a schizophrenia-associated functional noncoding variant in *NOS1AP*. In: *The American journal of psychiatry* 166 (4), S. 434–441. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08081266.
- Xu, B.; Wratten, N.; Charych, E. I.; Buyske, S.; Firestein, B. L.; Brzustowicz, L. M. (2005): Increased expression in dorsolateral prefrontal cortex of *CAPON* in schizophrenia and bipolar disorder. In: *PLoS Med* 2 (10), S. e263. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020263.

Yang, F. D.; Wang, X. Q.; Liu, X. P.; Zhao, K. X.; Fu, W. H.; Hao, X. R. et al. (2011): Sex difference in QTc prolongation in chronic institutionalized patients with schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. In: *Psychopharmacology* 216 (1), S. 9–16. DOI: 10.1007/s00213-011-2188-5.

Yerrabolu, M.; Prabhudesai, S.; Tawam, M.; Winter, L.; Kamalesh, M. (2000): Effect of risperidone on QT interval and QT dispersion in the elderly. In: *Heart Dis* 2 (1), S. 10–12.

Zahn, T. P.; Pickar, D. (2005): Autonomic activity in relation to symptom ratings and reaction time in unmedicated patients with schizophrenia. In: *Schizophrenia Research* 79 (2-3), S. 257–270. DOI: 10.1016/j.schres.2005.05.025.

Zeltser, D.; Justo, D.; Halkin, A.; Prokhorov, V.; Heller, K.; Viskin, S. (2003): Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. In: *Medicine (Baltimore)* 82 (4), S. 282–290. DOI: 10.1097/01.md.0000085057.63483.9b.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

5HT <sub>2A</sub>	5-Hydroxytryptamin <sub>2A</sub>
AP	Antipsychotika
CPZ	Chlorpromazin Äquivalenzdosis
CVD	Cardiovascular disease
DDD	Defined Daily Dose
DGPPN	Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; fünfte Auflage
DTNBP1	Dysbindin-Gen
EKG	Elektrokardiogramm
EPMS	Extrapyramidal-motorische Störungen
GWAS	Genome-wide association studies
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene; spannungsabhängiger Kaliumkanal am Myokard
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; zehnte Auflage
KVLQT1	spannungsabhängiger Kaliumkanal am Myokard
LQTS	Long-QT-Synrome
LSD	Lysergsäurediethylamid
LTP	Langzeitpotenzierung
MAF	Minor Allele Frequency
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
NOS1AP	nitric oxide synthase 1 adaptorproteine
NRG1	Neuroregulin-Gen
PCP	Phencyclidin
PDZ-Domäne	Interaktionsfähiger Teil eines Proteins

PSD93/95	Postsynaptic Density Protein of 93/95 kDa
PTB	Phosphotyrosin-bindende Domäne
QTc	Frequenz-korrigierte QT-Zeit
rtPCR	Realtime Polymerase-Kettenreaktion
SCD	Sudden cardiac death
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TdP	Torsade de Pointes Tachykardie
TZA	Trizyklische Antidepressiva
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Isoformen der <i>NOS1AP</i> . Oben die lange, unten die kurze Isoform. Die Balken markieren die Exons. Modifiziert nach Xu et al. (2005) .....	- 8 -
Abbildung 2: EKG (schematisch).....	- 12 -
Abbildung 3: Korrelation von QTc-Zeit zu Antipsychotika Dosen in CPZ-Einheiten .....	- 29 -
Abbildung 4: Korrelation von QTc-Zeiten zu Antipsychotika Dosen in CPZ Einheiten bei Risiko-Genotypenträgern beider SNPs.....	- 30 -
Abbildung 5: Korrelation von QTc-Zeiten zu Antipsychotika Dosen in CPZ-Einheiten bei rs10494366 G/G .....	- 31 -
Abbildung 6: Mittelwerte und SD der QTc-Zeiten der Polymorphismen von rs12143842 .....	- 32 -
Abbildung 7: Mittelwerte und SD der QTc-Zeiten der Polymorphismen von rs10494366 .....	- 32 -
Abbildung 8: Mittelwerte und SD der CPZ-Dosen der Polymorphismen von rs10494366 .....	- 33 -
Abbildung 9: Mittelwerte und SD der CPZ-Dosen der Polymorphismen von rs12143842 .....	- 33 -

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Medikamente, Einfluss auf die QTc-Zeit und Häufigkeit der Verschreibungen; modifiziert nach Wenzel-Seifert et al. (2011).....	- 17 -
Tabelle 2: Verteilung der QTc-Zeiten über dem Cut-off auf die Geschlechter-	20
-	-
Tabelle 3: Geschlechterverteilung der Polymorphismen von rs12143842....	- 21 -
Tabelle 4: Geschlechterverteilung der Polymorphismen von rs10494366....	- 21 -
Tabelle 5: Komponenten der PCR zu rs12143842 .....	- 23 -
Tabelle 6: PCR Protokoll zu rs12143842 .....	- 24 -
Tabelle 7: Komponenten zum Restriktionsverdau zu rs12143842 .....	- 24 -
Tabelle 8: Äquivalenzdosen von AP erster Generation in CPZ-Einheiten ....	- 26 -
Tabelle 9: Äquivalenzdosen von AP zweiter Generation in CPZ-Einheiten..	- 27 -

## **Danksagung**

Zuallererst möchte ich mich bei Herr Prof. Dr. Reif für die Überlassung des Themas sowie für die vielen guten Ratschläge und Hilfestellungen im Rahmen des Korrekturprozesses bedanken.

Ferner gilt mein besonderer Dank meiner Betreuerin Frau Dr. Juliane Kopf für die geduldige, unermüdliche und tatkräftige Unterstützung während der ganzen Zeit.

Mein Dank geht an Theresia Töpner, die in der AG Reif federführend war, für die hervorragende Laborarbeit und die Unterstützung im Verständnisprozess.

Zudem danke ich dem gesamten Team der AG Reif für die Unterstützung bei den Analysen.

Ganz besonders danke ich meiner Familie, die mir über die Jahre der Entstehung hinweg zur Seite standen und mich immer wieder mit frischer Motivation versorgt haben.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Hiermit erkläre ich, die Dissertation eigenständig, d.h. insbesondere selbstständig und ohne die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben. Zudem erkläre ich, dass die Regeln der Universität Würzburg über gute wissenschaftliche Praxis eingehalten wurden.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

## Lebenslauf

### Bildungsweg

11/2015	Approbation in Humanmedizin
2014 - 2015	Praktisches Jahr im Loretto-Krankenhaus Freiburg (Innere Medizin), in der Universitätsklinik Würzburg (Gynäkologie und Geburtshilfe) und im Klinikum Fulda (Chirurgie)
10/2012 - 11/2015	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
10/2009 - 09/2012	Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
09/2004 - 08/2007	Ausbildung zur Operationstechnischen Assistenz, Universitätsklinikum Freiburg
09/1991 - 03/2004	Sickingen-Gymnasium Landstuhl

---

### Berufspraxis

Seit 10/2018	Assistenzärztin der Pädiatrie am Klinikum Kaufbeuren
01/2016 - 09/2018	Assistenzärztin der Inneren Medizin am Klinikum Kaufbeuren davon 06/2017 - 09/2018 Elternzeit
09/2010 - 12/2015	Dozentin für Pflegeberufe an der Akademie für medizinische Berufe in Freiburg mit Schwerpunkt Bewegungsapparat, Pneumologie, Thoraxchirurgie
09/2007 - 09/2012	OTA in der Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie des UKF

Sandra Hägele