

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Mitte  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Das German Algorithm Project (GAP)  
und die Pharmakogenetik der Lithiumaugmentation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas Stamm

aus Würzburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. M. Bauer  
2. PD Dr. med. T. Bschor  
3. Prof. Dr. med. J. Priller

Datum der Urkundenverleihung: 19.11.2010

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1.</b>	<b>Zusammenfassung der drei vorgelegten Originalarbeiten</b>	<b>4</b>
1.1	Abstract (deutsch)	5
1.2	Abstract (englisch)	6
1.3	Einleitung	7
1.4	Methodik	8
1.5	Ergebnisse	11
1.6	Diskussion	13
1.7	Literaturverzeichnis	18
<b>2.</b>	<b>Anteilerklärung</b>	<b>20</b>
<b>3.</b>	<b>Originalarbeiten</b>	<b>21</b>
3.1.	Stamm TJ, Adli M, Kirchheiner J, Smolka M, Kaiser R, Tremblay P, Bauer M. Serotonin transporter gene and lithium augmentation response in depression; Psychiatric Genetics 2008; Apr 18:92-7;	22
3.2	Adli M, Hollinde D, Stamm T, Wiethoff K, Tsahuridu M, Goldammer M, Heinz A, Bauer M. Response to lithium augmentation treatment in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta (GSK3beta) 50T/C-single nucleotide polymorphism; Biological Psychiatry: 2007 Dec 62:1295-302	28
3.3	Adli M, Berghofer A, Linden M, Helmchen H, Muller-Oerlinghausen B, Mackert A, Stamm T, Bauer M. Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study. J Clin Psychiatry. 2002 Sep 63:782-90.	36
<b>4.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>45</b>
<b>5.</b>	<b>Publikationsliste</b>	<b>47</b>
<b>6.</b>	<b>Selbständigkeitserklärung</b>	<b>48</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>49</b>

## 1. Zusammenfassung der drei vorgelegten Originalarbeiten:

**Stamm TJ, Adli M, Kirchheiner J, Smolka M, Kaiser R, Tremblay P, Bauer M. Serotonin transporter gene and lithium augmentation response in depression; Psychiatric Genetics 2008; Apr 18:92-7;  
Impact Factor: 2,257**

**Adli M, Hollinde D, Stamm T, Wiethoff K, Tsahuridu M, Goldammer M, Heinz A, Bauer M. Response to lithium augmentation treatment in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta (GSK3beta) 50T/C-single nucleotide polymorphism; Biological Psychiatry: 2007 Dec 62:1295-302  
Impact Factor: 8,456**

**Adli M, Berghofer A, Linden M, Helmchen H, Muller-Oerlinghausen B, Mackert A, Stamm T, Bauer M. Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study. J Clin Psychiatry. 2002 Sep 63:782-90.  
Impact Factor: 4,333**

### 1.1 Abstract (deutsch):

**Einleitung:** Standardisierte Therapiealgorithmen für die pharmakologische Behandlung der Depression gewinnen zunehmend an Bedeutung, um den Anteil therapieresistenter Patienten zu minimieren. Um einen solchen Algorithmus hinsichtlich seiner Effektivität zu testen, wurde das German Algorithm Project (GAP) in drei Studienphasen etabliert. Als zentraler Bestandteil dieses Algorithmus war in allen drei Phasen (GAP 1-3) nach einer erfolglosen Antidepressiva-Monotherapie eine Lithiumaugmentation vorgesehen. Dabei wurden den Patienten während GAP-2 und GAP-3 Blutproben entnommen, um mit Hilfe von pharmakogenetischen Untersuchungen Hinweise auf mögliche Prädiktoren therapeutischer Response zu erhalten. Ein Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransportergens (5-HTTLPR) sowie ein Polymorphismus im Glykogen-Synthase-Kinase-3- $\beta$ -Gen wurden als aussichtsreiche Kandidatengene für eine erstmalige Analyse in dieser Fragestellung ausgewählt.

**Methodik:** In GAP-1 wurden depressive Patienten auf die Anwendbarkeit eines 5-stufigen Therapiealgorithmus gescreent. Mithilfe von psychopathometrischen Ratings wurde der Therapieerfolg evaluiert und davon ausgehend über den Verbleib oder das Vorrücken in eine nächste Algorithmusstufe entschieden. Patienten wurden dabei in Remitter, Klassische Responder, Partialresponder und Nonresponder eingeteilt. Die entsprechenden Gruppen wurden mit Hilfe des T-Tests verglichen.

In GAP-2 wurden 50 lithiumaugmentierte Patienten hinsichtlich der 5-HTTLPR genotypisiert. In einer Cox-Regressions-Überlebensanalyse wurde der Einfluss dieses Genotyps auf das Erreichen des Therapieziels Remission überprüft.

Ein gepooltes Patientensample aus GAP-2 und 3 wurde schließlich für den -50T/C-SNP des GSK3 $\beta$ -Gens typisiert. Neben der Cox-Regressions-Analyse wurde eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse durchgeführt.

**Ergebnisse:** Im Rahmen von GAP-1 konnten von 328 Patienten mit einem depressiven Syndrom 119 Patienten in den Stufenplan eingeschlossen werden. Davon erfüllten am Ende der Studie 45 Patienten (38%) das Remissionskriterium, 40 (34%) wurden als Klassische Responder eingestuft, so dass die Gesamt-Responserate 72% der eingeschlossenen Patienten ausmachte. In GAP-2 erreichten 27 von 50 lithiumaugmentierten Patienten (54%) das Remissionskriterium. Patienten mit dem S/S-Genotyp der 5-HTTLPR hatten dabei eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, im Beobachtungszeitraum zu remittieren als Patienten mit dem L/S- Genotyp (Hazard Ratio=6,9; SD 1.9-25.0;  $p=0,005$ ) und dem L/L Genotyp (HR=4.5; SD 1.6–12.8;  $P=0.003$ ). In dem aus GAP-2 und 3 gepoolten Sample von 81 Patienten zeigten Träger des C-Allels des -50T/C-SNP des GSK3 $\beta$ -Gens eine höhere Remissionswahrscheinlichkeit während der Lithiumaugmentation (Hazard Ratio=2,7;  $p<0,007$ ), mit einer durchschnittlichen Remissionsrate nach 4 Wochen von 56,25% im Vergleich zu 31% der Patienten mit dem T/T- Genotyp ( $\chi^2=4,1$ ;  $p=0,04$ ).

**Diskussion:** Im Rahmen der GAP-1-Phase konnte die Anwendbarkeit und Effektivität eines Therapiealgorithmus zur antidepressiven Behandlung gezeigt werden. In GAP-2 und 3 konnte erstmalig ein signifikanter Effekt der beiden untersuchten, genetischen Polymorphismen auf die therapeutische Response unter Lithiumaugmentation nachgewiesen werden. Damit könnten durch pharmakogenetische Untersuchungen frühzeitig Patienten identifiziert werden, die in besonderem Maße von dieser Strategie profitieren. Weitere Studien, die prospektiv die pharmakogenetischen Befunde in einen individuell maßgeschneiderten Therapiealgorithmus münden lassen, wären eine hoffnungsvoller Ansatz zur effektiveren Depressionsbehandlung.

## 1.2 Abstract (englisch):

**Introduction:** Standardized treatment regimes for the pharmacological treatment of depression have been proposed to minimize the rate of therapy resistant patients. The German Algorithm Project was established in three phases (GAP 1-3) to test the effectiveness of a standardized, stepwise treatment regime (SSTR) compared to treatment as usual (TAU). Lithium augmentation of antidepressant monotherapy was a central treatment step in all of these three study protocols. In GAP 2 and GAP 3, pharmacogenetic analysis was carried out to detect possible predictors for therapeutic response on lithium augmentation. A polymorphism in the promotor region of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and a polymorphism in the Glykogene-Synthase-Kinase-3- $\beta$ -gene (GSK3 $\beta$ ) were selected as promising candidate genes for these analyses.

**Methods:** In GAP-1, depressive inpatients were included to test the feasibility and effectiveness of a five- stepped treatment algorithm. Treatment response was assessed using psychopathometric ratings defining patients as remitter, classical responder, partial responder and nonresponder. Remission und response rates were established after each step and at the end of the study.

In GAP-2, 50 lithium augmented patients were genotyped regarding the 5-HTTLPR. The influence of this genetic polymorphism on achieving remission was calculated using Cox-Regression-Survival-Analysis.

A pooled sample out of 81 GAP-2 and -3 patients were genotyped for the -50T/C-SNP of the GSK3 $\beta$ -gene. Besides Cox-Regressions-Analysis remission rates were compared by  $\chi^2$ - test.

**Results:** Out of 328 patients with a depressive syndrome at admission, 119 patients could be enrolled into the GAP 1 study protocol. 45 patients of these (38%) fulfilled the remission criteria at the end of the study, 40 (34%) showed classical response. Therefore, the overall response rate was 72% of the included depressed patients.

In GAP-2, 27 out of 50 (54%) lithium augmented patients achieved remission. Patients with the S/S genotype of the 5HTTLPR had a significantly higher probability for remission during the observation period than patients with the L/S- genotype (Hazard Ratio=6.9; SD 1.9-25.0;  $p=0,005$ ) and the L/L genotype (HR=4.5; SD 1.6–12.8;  $P=0.003$ ).

In the GAP2 and GAP3 pooled sample of 81 patients, carriers of the C-allele in the -50T/C-SNP of the GSK3 $\beta$ -gene showed a higher probability for remission during lithium augmentation (Hazard Ratio=2.7;  $p<0.007$ ), with a mean remission rate of 56.25% after 4 compared to 31% of the patients with the T/T-genotype ( $\chi^2=4.1$ ;  $p=0.04$ ).

**Discussion:** During the GAP1 study phase, the effectiveness and feasibility of a therapy algorithm for antidepressant treatment could be demonstrated. In Gap 2 and GAP 3, a significant effect of two genetic polymorphisms on therapeutic response under lithium augmentation could be shown for the first time. Therefore, pharmacogenetic tests could be a useful tool to identify patients who benefit from this strategy in a specific way. Further prospective studies that combine pharmacogenetic results with an individualized therapy algorithm are required to minimize treatment resistance in antidepressant therapy.

### **1.3 Einleitung:**

Therapieresistenz bleibt auch nach Einführung zahlreicher, neuer Substanzen ein signifikantes Problem in der Behandlung depressiver Erkrankungen. Etwa 30% - 40% der medikamentös behandelten Patienten sprechen nicht auf einen ersten Behandlungsversuch mit einer antidepressiven Substanz an. Nur etwa 30% der Patienten erreichen dabei eine Vollremission, d.h. ein vollständiges Abklingen der depressiven Symptomatik (Nierenberg and Amsterdam 1990; Fava 2003). Inadäquate und unsystematische Pharmakotherapie werden als zwei wichtige Faktoren zum Entstehen von Therapieresistenz angesehen. So kommt es in der klinischen Praxis häufig zum Einsatz inadäquater Dosierungen von Antidepressiva, zur nicht ausreichend langen Behandlungsdauer oder zum häufigen, nicht rationalen Wechsel von Behandlungsstrategien.

Aus diesem Grund werden seit einigen Jahren Behandlungsalgorithmen für die Pharmakotherapie der Depression vorgeschlagen, die die Behandlung strukturieren und damit effektiver machen sollen (Adli et al. 2006; Rush et al. 2004; Bauer et al. 2002). Das German Algorithm Project (GAP) als wichtiger Beitrag für ein standardisiertes, algorithmusgesteuertes Behandlungsschema der Depression wurde dabei in drei Phasen etabliert: In einem ersten Schritt (GAP-1) wurde in den Jahren von 1990 – 1992 neben der Effektivität auch die Anwendbarkeit eines Stufenplans zur Behandlung der Depression in einem monozentrischen, einarmigen Studiendesign an der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin getestet (Adli et al. 2002).

GAP-2 war eine randomisierte, monozentrische Studie von 1997 - 2000 zur Evaluation eines leicht modifizierten Behandlungsalgorithmus an derselben Klinik: Dieser sah nach erfolgloser Antidepressiva- Monotherapie eine zusätzliche Behandlung mit Lithium, die sogenannte Lithiumaugmentation, zur Überwindung von Therapieresistenz vor (De Montigny et al. 1981). Danach schlossen sich bei anhaltender Therapieresistenz weitere Stufen an, die aber nicht Gegenstand dieser Arbeit sind (Adli et al. 2003).

GAP-3 wurde schließlich in den Jahren von 2000 bis 2006 als multizentrische Studie im Rahmen des Kompetenznetzes Depression durchgeführt. Dabei wurden drei Therapiealgorithmen mit einer computergestützten und einer Behandlung nach üblicher, klinischer Praxis verglichen. Alle drei Algorithmus- Studienarme sahen

dabei wiederum eine Lithiumaugmentation, wenn auch zu unterschiedlichen Zeitpunkten, nach erfolgloser Antidepressiva-Monotherapie vor.

Ziel der hier vorgelegten Arbeiten war es zunächst, die Anwendbarkeit und Effektivität des Berliner Stufenplans zu zeigen (GAP-1).

Schließlich sollte im Rahmen von GAP-2 und GAP-3 die Response auf die Lithiumaugmentation unter pharmakogenetischen Aspekten untersucht werden:

Nachdem aus der Literatur eine Ansprechrate von ca. 50% auf diese Strategie bei vormals therapierefraktären Patienten berichtet wird (Bauer and Döpfmer 1999; Bauer et al. 2003), gab es bisher kaum klinische oder biologische Prädiktoren für den erfolgreichen Einsatz von Lithium bei der antidepressiven Behandlung (Bosch et al. 2001). Auf Grund von molekularbiologischen Befunden zur Interaktion von Lithium mit der sog. Serotonin (5-HT)-Transporter-Linked-Polymorphic-Region (5-HTTLPR) und des Glykogen-Synthase-Kinase3beta-Gens (GSK3 $\beta$ ) sowie auf Grund von pharmakogenetischen Studien bei bipolaren Patienten unter Lithiumprophylaxe (Del Zompo et al. 1999; Seretti et al 2001; Seretti et al 2004; Benedetti et al. 2005; Szczepankiewicz et al. 2006) wurden diese beiden Kandidatengene erstmalig im Zusammenhang mit der akuten, antidepressiven Response unter Lithiumaugmentation untersucht.

#### **1.4 Methodik:**

Im Rahmen von **GAP-1** wurde durch eine Konsensus-Gruppe innerhalb der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin ein Stufenplan zur Behandlung der Depression entwickelt, der sowohl die bis zu diesem Zeitpunkt publizierte Literatur als auch eigene klinische Erfahrungen der Mitglieder der Konsensus-Gruppe widerspiegelte (Helmchen et al. 1990). In einem prospektiven, naturalistischen Design wurden zwischen 1990 und 1992 alle Patienten mit einem depressiven Syndrom bei Aufnahme in die Psychiatrische Klinik der Freien Universität Berlin hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien des Stufenplans gescreent. Patienten mit den folgenden Diagnosen nach ICD-9 wurden demnach eingeschlossen: Endogene Depression, reaktive depressive Psychose, bipolar affektive Störung gegenwärtig depressiv und neurotische Depression. Ausschlussgründe waren eine schizoaffektive Erkrankung, Substanzabhängigkeit, Persönlichkeitsstörung, eine weiterlaufende Prophylaxe mit Stimmungsstabilisatoren wie Lithium oder Carbamazepin oder eine spezifische Indikation für eine andere Behandlung als eine im Stufenprotokoll vorgesehene.

Das Stufenprotokoll sah eine Evaluation des depressiven Syndroms mittels der Bech-Rafaelsen-Melancholia-Scale (BRMS) (Bech and Rafaelsen 1986) im Abstand von jeweils 14 Tagen vor, wobei folgende Responsekriterien, bezogen auf die Veränderung im BRMS-Score, definiert wurden: Nonresponse  $\leq 25\%$ ; Partialresponse  $> 25\% < 50\%$ ; Klassische Response  $> 50\%$ ; Remission: BRMS-Score  $< 6$ .

Der Stufenplan bestand insgesamt aus 5 Stufen (Stufe 0 bis 4): Die Patienten sollten jeweils eine Stufe vorrücken, sofern nach Abschluss einer Behandlungsstrategie keine Remission erreicht wurde. Bei Partialresponse wurde die jeweilige Stufe um 14 Tage verlängert. In Stufe 0 sollte zunächst jegliche Vormedikation innerhalb einer Woche ausgeschlichen werden. Stufe 1 beinhaltete dann eine antidepressive Monotherapie mit einer von drei, frei wählbaren Substanzen (Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin) in mittlerer Dosierung von 150 mg für 4 Wochen, gefolgt von einer Hochdosistherapie von 300 mg/die für weitere 2 Wochen.

Stufe 2 sah bei Nonresponse schließlich eine Lithiumaugmentation über 4 Wochen vor. Nichtremittierten Patienten sollte im Anschluss daran die psychotrope Medikation ausgeschlichen werden, um sie in Stufe 3 auf den irreversiblen MAO-Hemmer Tranylcypromin einzustellen. Als letzte Stufe der antidepressiven Therapie war schließlich die Möglichkeit zur Elektrokrampftherapie vorgesehen.

In der statistischen Auswertung wurde der Anteil der remittierten Patienten, sowie derer mit Klassischer Response, Partial- und Nonresponse nach jeder Stufe ermittelt. Mithilfe des T-Tests wurden die BRMS – Scores der unterschiedlichen Respondergruppen verglichen

Im zweiten Schritt des German Algorithm Project (**GAP-2**) wurden depressive Patienten innerhalb eines leicht modifizierten Stufenplanes in einem prospektiven, randomisierten Design behandelt. Da dieser nicht zentraler Gegenstand der hier vorliegenden Arbeit ist, soll dabei lediglich auf die Einschlusskriterien verwiesen werden: Die stationär behandelten Patienten mit einer depressiven Episode nach ICD-10 inklusive einer depressiven Episode, rezidivierenden depressiven Störung oder einer bipolaren Störung, gegenwärtig depressiv, wurden nach Ausschluss einer organisch psychischen Störung, Intelligenzminderung und Substanzabhängigkeit entweder in die Stufenplangruppe oder in eine Behandlungsgruppe mit Vorgehen nach üblicher klinischer Praxis eingeschlossen.

Die Response wurde erneut mit Hilfe der BRMS durch zwei an der klinischen Behandlung unbeteiligte Rater im Abstand von 14 Tagen evaluiert. Remission in dieser Studie war definiert als ein BRMS- Score < 8, der innerhalb einer Woche bestätigt werden musste.

50 Patienten des GAP-2 Protokolls (28 weiblich) erfuhren dabei im Laufe der Studie eine Augmentation mit Lithium. Alle lithiumaugmentierten Patienten zeigten eine unbefriedigende Response auf eine Antidepressiva- Vorbehandlung (mittlere Vorbehandlungsdauer: 32 Tage; SD 12,9), wobei unterschiedliche Antidepressiva zum Einsatz kamen. Das Prozedere der Lithiumaugmentation war standardisiert für alle Patienten mit wöchentlichen Spiegelbestimmungen und einem Zielbereich des Lithiumspiegels von 0,5 – 0,8 mmol/l. Beginn der Analyse war der BRMS – Score unmittelbar vor Beginn der Lithiumaugmentation, Endpunkte waren das Erreichen des Remissionskriteriums, eine Änderung der therapeutischen Strategie oder Entlassung aus dem Krankenhaus.

Die Genotypisierung der 5-HTTLPR erfolgte entsprechend der am Institut für klinische Pharmakologie der Charite, Campus Mitte, etablierten Methode (Kaiser et al. 2002).

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS, Version 10.0. Die Häufigkeitsverteilung der Polymorphismen der 5-HTTLPR sowie wichtiger, klinischer Basisvariablen wurden mit dem  $\chi^2$ - Test untersucht. Mittelwerte wurden mittels Analysis of Variance (ANOVA) verglichen. Der Einfluss des Genotyps auf das Erreichen des Remissionskriteriums wurde mittels Cox- Regressions-Überlebensanalyse untersucht. Dabei wurden neben dem Genotyp der 5HTTLPR als weitere unabhängige Variablen Geschlecht, Alter, Diagnose einer uni- oder bipolaren Depression, Komorbidität mit einer Persönlichkeitsstörung, neuroleptische Komedikation, Dauer der antidepressiven Vorbehandlung und der BRMS- Score vor Lithiumaugmentation verwendet.

In einem gepoolten Patientensample aus **GAP-2 und GAP-3** mit insgesamt 81 Patienten (46 Frauen, 45 aus GAP-2) wurde schließlich in ähnlichem Design ein Einfluss des -50T/C-SNP des GSK3 $\beta$ -Gens auf das Erreichen der Remission bei Lithiumaugmentation untersucht. Das GAP-3 Protokoll sah im Gegensatz zu GAP- 2 jedoch keinen Einschluss von bipolar depressiven Patienten vor. Zudem wurde die Evaluation des depressiven Syndroms mittels der „Hamilton Rating Depression

Scale“ (HRDS) (Hamilton 1960) vorgenommen. Als Remissionskriterium galt dabei ein Score von  $\leq 9$  auf der HRDS. Die sonstigen Ein- und Ausschlusskriterien, sowie das Prozedere der Lithiumaugmentation waren analog zu der vorangegangenen Untersuchung. Die Genotypisierung des -50T/C-SNP des GSK3 $\beta$ -Gens erfolgte entsprechend der am Institut für klinische Pharmakologie der Charite, Campus Mitte, etablierten Methode (Russ et al. 2001).

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 12.0. Die Verteilung der Genotypen und das Vorliegen eines Hardy-Weinberg-Equilibriums wurden mittels  $\chi^2$ -Test überprüft. Mittelwerte wurden mithilfe der Analysis of Variance (ANOVA) und mit Hilfe des  $\chi^2$ -Test für kategoriale Variablen getestet. Zusätzlich zu der zeitabhängigen Cox-Regressions-Analyse mit den wie bei der Voranalyse identischen Kovariablen, wurde eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zur Berechnung des Effekts des -50T/C-SNP des GSK3 $\beta$ -Gens auf das Erreichen der Remission durchgeführt.

### **1.5 Ergebnisse:**

Während der **GAP1 – Phase** wurden 328 Patienten mit einem depressiven Syndrom in die psychiatrische Klinik der FU Berlin aufgenommen, wovon lediglich 119 alle Studienkriterien erfüllten und somit in den Stufenplan eingeschlossen werden konnten (ITT- Population). 45 dieser Patienten (38%) remittierten während des Stufenplans (25 in Stufe 1, 19 in Stufe 2, 1 in Stufe 3), 40 Patienten (34%) zeigten eine „Klassische Response“ (33 in Stufe 1, 6 in Stufe 2, 1 in Stufe 3), womit 72% der in den Stufenplan eingeschlossenen Patienten ein deutliches Ansprechen auf das Therapieregime zeigten. Bis auf einen beendeten alle Nonresponder bzw. Partialresponder vorzeitig die Studie, sodass eine „study-completer- Analyse“ eine Responderate von 98% ergab (Remitter+Klassische Responder). Insgesamt 19 Partialresponder verblieben auch nach einer Stufenverlängerung von 14 Tagen in der entsprechenden Stufe, was einen Protokollverstoß und damit ein Ausscheiden aus dem Stufenplan bedeutete. Hinsichtlich der Intergruppenvergleiche ergab sich lediglich zwischen Stufe 0 und 1 ein signifikanter Unterschied in den BRMS- Scores bei Studienbeginn: Die remittierten Patienten zeigten dabei einen um etwa 6 Punkte niedrigeren Ausgangsscore als die Klassischen Responder (T-Test;  $p < 0.01$ ).

In **GAP-2** erreichten nach einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 28 Tagen (SD 14,2) 27 von 50 (54%) lithiumaugmentierten Patienten das Behandlungsziel Remission. Hinsichtlich der Verteilung der Genotypen der 5HTTLPR zeigte sich keine signifikante Abweichung vom Hardy-Weinberg- Equilibrium. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Häufung des s-Allels bei Patienten mit der Diagnose einer bipolaren Störung und bei Patienten mit psychotischen Symptomen ( $\chi^2$ - Test;  $p < 0.05$ ).

Hinsichtlich des 5-HTTLPR- Genotyps erfüllten 7 von 9 (78%) der S/S-homozygoten Patienten das Remissionskriterium am Ende der Lithiumaugmentation, während dies nur für 9 von 19 (47%) der heterozygoten Patienten und 11 von 22 (50%) der L/L-homozygoten Patienten zutraf. Die prozentuale Reduktion des BRMS- Scores war dabei 51,5 % bei den S/S- Allelträgern vs. 34,2 % bei den heterozygoten, und 40,3% bei den L/L- homozygoten Patienten (ANOVA;  $p = 0.39$ ). In der Cox-Regressions-Überlebensanalyse verblieben drei Variablen als Einflussfaktoren für das Erreichen der Remission: Die Diagnose einer uni- oder bipolaren Depression, das Vorhandensein von psychotischen Symptomen und der Genotyp der 5-HTTLPR, wobei nur letzterer statistische Signifikanz erreichte: S/S – homozygote Patienten zeigten innerhalb des Beobachtungszeitraums eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen der Remission im Vergleich mit den heterozygoten (HR=6,9; SD 1.9-25.0;  $p = 0.005$ ) oder den L/L – homozygoten Patienten (HR=4.5; SD 1.6–12.8;  $P = 0.003$ ).

In dem aus **GAP-2 und GAP-3** gepoolten Patientensample zeigte sich eine Remissionsrate von 45,6% (37 von 81 Patienten) unter Lithiumaugmentation. Die Verteilung des GSK3B -50T/C SNP zeigte keine signifikante Abweichung vom Hardy-Weinberg- Equilibrium. Zudem fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Diagnose einer uni- oder bipolaren Störung, Auftreten psychotischer Symptome oder Schweregrad des depressiven Syndroms bezogen auf die drei Genotypen des GSK3B -50T/C SNP.

In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zeigte sich ein signifikanter Effekt der drei Genotypen auf das Erreichen der Remission. Die T/T-homozygoten Patienten zeigten dabei ein deutlich späteres Ansprechen als die beiden anderen Genotypen (TT Median 45.0 Tage; SD 8.93; vs. CT/CC Median 28.0 Tage; SD 1,50; log rank 7.28; df 1;  $p = 0.007$ ). In der Cox- Regressions-Überlebensanalyse zeigte sich zudem eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Remission für die

CC/CT-Allel – Träger im Vergleich zu den T/T- homozygoten Patienten (Hazard Ratio: 2.70;  $p < 0.007$ ). Dieser Effekt war nach stärker bei der Subgruppenanalyse der unipolaren Patienten (HR: 4.0;  $p < 0.001$ ). Keine der anderen Variablen hatte dabei einen signifikanten Einfluss auf die Remission.

### **1.6 Diskussion:**

Die schrittweise Umsetzung des German Algorithm Project (GAP) in den Jahren 1990 bis 2006 hat gezeigt, dass eine standardisierte Behandlung depressiver Erkrankungen mithilfe festgelegter Therapiealgorithmen eine realistische und effektive Methode darstellt, um das Behandlungsziel Remission zu erreichen und die Anzahl therapieresistenter Verläufe zu verringern.

Während in einem ersten Schritt (GAP-1) die Anwendbarkeit des Stufenplans getestet wurde, konnte sich in den beiden nachfolgenden Studienphasen zeigen lassen, dass eine standardisierte, algorithmusgesteuerte Behandlung einer Behandlung nach üblichem, klinischen Ermessen überlegen ist. Dies zeigt sich nicht nur in einem höheren Anteil remittierter Patienten, sondern ebenso in einer kürzeren Behandlungsdauer, einer kleineren Anzahl von therapeutischen Strategiewechseln, dem verminderten Einsatz an psychotroper (Bedarfs-)Medikation und den geringeren Behandlungskosten pro remittiertem Patient (Adli et al 2006).

#### **GAP 1: Evaluierung eines neuen Behandlungskonzeptes**

In der ersten Stufe (GAP-1) konnte in einem naturalistischen Design ohne Kontrollgruppe gezeigt werden, dass bei den für das Studienprotokoll geeigneten Patienten mithilfe des Algorithmus ein Anteil von 38% das Behandlungsziel Remission, und ein Anteil von 34% das Ziel Klassische Response erreicht, so dass eine Gesamtrate von 72% an Patienten mit einem guten Ansprechen auf die antidepressive Therapie erzielt werden konnte. Vor dem Hintergrund eines stationären Behandlungssettings in einem universitären Krankenhaus mit eher schwer depressiv und therapieresistenten Patienten erschien diese Rate bereits in diesem ersten Schritt als sehr positiv (Nierenberg and Amsterdam 1990). Auffällig war dabei eine hohe Rate von Studienabbrüchen nach Partialresponse, da ein Drittel der partial-respondierten Patienten nicht in die nächste Behandlungsstufe vorrücken wollte.

Zudem war auffällig, dass es einen signifikanten Unterschied im BRMS-Score bei Aufnahme zwischen den remittierten Patienten und den Klassischen Respondern

gab: Die remittierten Patienten schienen zu Beginn der Therapie häufig zu der Gruppe der weniger schwer Depressiven zu gehören. Dies entspricht einem bereits in der Literatur vorbeschriebenen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und dem Erreichen des Therapieziels Remission (Möller et al. 1993).

Während es einen kontinuierlichen Anstieg der Ansprechraten bis nach Stufe 2, der Lithiumaugmentation, gab, konnte in der Stufe der Mao-Inhibitoren-Gabe kein befriedigendes Behandlungsziel mehr erreicht werden. Dies wurde auf die relativ niedrige Dosierung von max. 30 mg Tranylcypromin zurückgeführt und führte in den nachfolgenden Projektschritten zu einer deutlich höheren Dosierungsvorgabe in der entsprechenden Behandlungsstufe (Nolen 1989; Adli et al. 2003).

Einschränkungen der Aussagekraft dieser Ergebnisse war die relativ hohe Rate von depressiven Patienten, die nicht in das Studienprotokoll eingeschlossen wurden. Weder diese, noch die aus dem Protokoll ausgeschiedenen Patienten wurden im Rahmen der Studie weiterverfolgt, so dass diese Subgruppen nicht ausreichend charakterisiert und verglichen werden konnten. Vor allem aber eine fehlende Kontrollgruppe machte eine Aussage über die Effektivität des Algorithmus nur eingeschränkt möglich. Letztlich konnte GAP-1 aber zeigen, dass der vorliegende Stufenplan anwendbar und umsetzbar war, und bei einem Großteil von stationär behandelten, depressiven Patienten zum gewünschten Therapieergebnis führte.

### **Lithiumaugmentation als zentraler Bestandteil des GAP**

Die Lithiumaugmentation konnte als zentrale Strategie bei Nonresponse auf eine Antidepressiva-Monotherapie sowohl in GAP-2 als auch GAP-3 erneut ihre hohe Effektivität beweisen. Mit einer Remissionsrate von 54 % bzw. 45% gelang es mit dieser Strategie bereits in einem frühen Stadium, den Anteil therapieresistenter Verläufe zu minimieren. Diese Rate entspricht auch den in einer Metaanalyse genannten Zahlen zur Effektivität der Lithiumaugmentation in placebokontrollierten Studien (Bauer and Döpfmer 1999; Bauer et al 2003).

In einem ersten Schritt konnte dabei ein Einfluss des 5-HTTLPR auf die Ansprechwahrscheinlichkeit unter Lithiumaugmentation gezeigt werden. Die Patienten mit der homozygoten S/S- Variante zeigten dabei eine hochsignifikant höhere Wahrscheinlichkeit, im Beobachtungszeitraum zu remittieren.

Dieser Genotyp scheint bei Kaukasiern mit einer verringerten Ansprechwahrscheinlichkeit auf eine Antidepressiva- Monotherapie assoziiert zu sein

(Kirchheiner et al. 2004). Bisher gab es aber nur wenige Daten, die zusätzlich zur antidepressiven Monotherapie eine Augmentationsstrategie im Zusammenhang mit der 5-HTTLPR untersuchte: Während in einer italienischen Studie die Patienten mit dem S/S- Genotyp nur eine Responserate von 46% zeigten, erreichten immerhin 78% der L/L – homozygoten Patienten das Responsekriterium unter antidepressiver Monotherapie. Bei Zugabe von Pindolol konnte dieser Unterschied jedoch auf ein statistisch nicht mehr signifikantes Niveau gesenkt werden, das heißt, die S/S – homozygoten Patienten profitierten deutlich von dieser zusätzlichen Behandlungsform, während die L/L- Homozygoten Patienten kaum ein höhere Responserate durch die Pindololaugmentation zeigten (Smeraldi et al. 1998). In einer nachfolgenden Studie konnte dieses Ergebnis repliziert werden (Zanardi et al. 2001). In eine ähnliche Richtung können dabei die Ergebnisse der vorliegenden Studie interpretiert werden: Bei einem Sample therapierefraktärer Patienten profitierten die Patienten mit dem SS-Genotyp deutlich mehr von einer Augmentationsstrategie als die anderen beiden Genotypen.

Neben den vielfältigen, neurobiologischen Veränderungen, die durch eine Lithiumgabe induziert werden, haben die Effekte auf das serotonerge System eine besondere Beachtung gefunden. Ein denkbarer, gemeinsamer Wirkmechanismus von Lithium und Pindolol als klinisch gängige Augmentationspharmaka könnte dabei die Wirkung auf die 5-HT-Autorezeptoren sein. Der 5HT1a- Rezeptor, der sich nahezu ausschließlich an der Präsynapse befindet, hemmt bei Aktivierung die Ausschüttung von Serotonin in den synaptischen Spalt im Sinne eines negativen Feedbacks. Lithium wird dabei eine Verminderung der Expression dieses Rezeptors an der Präsynapse zugeschrieben.

Pindolol als direkter und Lithium als indirekter Antagonist dieses Autorezeptors könnten somit den hemmenden Einfluss des 5HT1A Rezeptors im Sinne einer verstärkten serotonergen Transmission modulieren (Wang and Friedman 1988; Hide and Yamawaki 1989; Artigas et al 2001). Es wird angenommen, dass dies im besonderen Maße für Patienten mit dem S/S- Genotyp wichtig ist, da diese Patienten auf Grund der reduzierten Aktivität von Serotonintransportern durch eine SSRI-Behandlung rasch abgesättigte Transporterbindungsstellen zeigen und mit einer erhöhten Aktivierung ihres 5HT1a-Systems reagieren. Diese Überaktivierung des Autorezeptorsystems bei S/S-Genotyp-Patienten unter SSRI-Behandlung könnte durch die augmentative Behandlung mit Lithium (und Pindolol) wieder ausgeglichen

und somit ihr klinisches Ansprechen verbessert werden (Perez et al 1997; Smeraldi et al. 1998).

Einschränkend muss bei dem vorliegenden Sample gesagt werden, dass es sich mit einer durchschnittlichen Vorbehandlungsdauer von 28 Tagen nicht um therapieresistente Patienten im klassischen Sinne handelt, und daher nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich nicht um Augmentationseffekte, sondern um Effekte von Lithium an sich handelt. Auch andere neurobiologische Veränderungen, wie die Wirkung auf den Serotonintransporter selbst oder andere intrazelluläre Veränderungen in Signaltransduktionskaskaden, die von Lithium beeinflusst werden, könnten dabei ebenso eine Rolle spielen (Carli and Reader 1997; Lesch et al. 1997; Jope 1999; Basselin et al. 2005).

Zudem erfordert die geringe Samplegröße eine wiederholte Untersuchung des Einflusses der 5-HTTLPR auf die Response unter Lithiumaugmentation.

### **Lithiumaugmentation und GSK3 $\beta$**

In dem aus GAP-2 und 3 gepoolten Sample lithiumaugmentierter Patienten konnte wiederum zum ersten Mal ein Einfluss eines genetischen Polymorphismus im GSK3 $\beta$ -Gen auf die Remissionswahrscheinlichkeit gezeigt werden.

Dabei zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil hinsichtlich Remissionsrate und Remissionsgeschwindigkeit der CC/CT- Genotyp- Patienten gegenüber den T/T-homozygoten Individuen.

Dies entspricht den Befunden von Benedetti et al. hinsichtlich der Rückfallprophylaxe lithiumbehandelter, bipolarer Patienten, die ein verbessertes Ansprechen von C – Allel -Trägern zeigen konnten (Benedetti et al. 2005).

Um das Problem der Samplegröße zu vermindern, wurde bei der Untersuchung des GSK3beta Gens eine aus GAP2 und GAP3 gepoolte Stichprobe lithiumaugmentierter Patienten untersucht. Dies barg zunächst neue methodische Probleme, da einerseits die Einschlusskriterien unterschiedlich waren (uni- und bipolar in GAP 2; nur unipolar in GAP 3), und andererseits unterschiedliche psychopathometrische Skalen (BRMS und HAMD) verwendet wurden. Andererseits unterschieden sich die Patientengruppen grundsätzlich in keiner der untersuchten klinischen Variablen (Geschlecht, Alter, Schwere der Depression, Dauer der Episode, Komorbidität). Zudem war als Endpunkt in beiden Fällen Remission definiert, was unabhängig von

den verwendeten Cutoff-Werten in den psychopathometrischen Skalen eine weit gehende Symptombefreiheit und damit Vergleichbarkeit der Stichproben ermöglicht.

Die Inhibition von GSK3 $\beta$  werden in präklinischen Studien antidepressive Eigenschaften zugeschrieben, wie etwa im „forced-swimming–paradigma“ im Tiermodell gezeigt werden konnte (Gould et al. 2004a). Es ist bekannt, dass Lithium sowohl direkt als auch indirekt einen hemmenden Einfluss auf dieses Enzym hat, was einen allgemeinen anti-apoptotischen Effekt hat und zur Aktivierung von neuroprotektiven Faktoren wie z.B. CREB (cyclic adenosine monophosphate regulatory element-binding protein transcription factor) führt (Hong et al. 1997; Ryves and Harwood 2001; Jope and Bijur 2002; Gould et al. 2004b) .

Andererseits gibt es starke Hinweise auf eine funktionelle Relevanz des –50T/C SNP hinsichtlich der Genexpression, mit einer verminderten Expression bei T-Zelllinien, die mit dem C-Allele transfiziert wurden. Es scheint denkbar, dass die Gabe von Lithium hier in verstärkter Masse eine hemmende Wirkung entfalten kann und somit die antidepressive Wirkung durch eine zusätzliche GSK3 $\beta$ -Inhibition noch verstärkt wird.

**Zusammenfassend** zeigte sich in den aufeinanderfolgenden Phasen des „German Algorithm Projects“ ein standardisiertes, algorithmusgesteuertes Vorgehen bei der Pharmakotherapie der Depression als anwendbare und effektive Strategie.

Die Lithiumaugmentation stellte dabei in allen untersuchten Therapiealgorithmen einen zentralen Bestandteil zur Überwindung von Therapieresistenz dar. Ein deutlicher, pharmakogenetischer Einfluss auf den Erfolg dieser Strategie konnte dabei sowohl für die 5-HTTLPR als auch für das GSK3 $\beta$ -Gen gezeigt werden.

Auch wenn pharmakogenetische Untersuchungen in GAP-2 und GAP-3 die Therapieentscheidungen noch nicht beeinflussten, konnte mit den Untersuchungen zum Ansprechen auf eine Lithiumaugmentation ein vielversprechendes Instrument für eine zukünftig verbesserte Therapieprädiktion evaluiert werden.

## 1.7 Literatur:

- Adli M, Berghofer A, Linden M, Helmchen H, Muller-Oerlinghausen B, Mackert A, Stamm T, Bauer M (2002). Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study. *J Clin Psychiatry*. 2002 Sep 63:782-90
- Adli M, Rush AJ, Möller HJ, Bauer M (2003). Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time. *Pharmacopsychiatry* 36(Suppl):222–229.
- Adli M, Bauer M, Rush AJ (2006). Algorithms and collaborative care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. *Biol Psychiatry* 59:1029–1038.
- Adli M, Hollinde D, Stamm T, Wiethoff K, Tsahuridu M, Goldammer M, Heinz A, Bauer M. (2007). Response to lithium augmentation treatment in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta (GSK3beta) 50T/C-single nucleotide polymorphism; *Biological Psychiatry*: 62:1295-302
- Artigas F, Celada P, Laruelle M, Adell A (2001). How does pindolol improve antidepressant action? *Trends Pharmacol Sci*. 22:224–228.
- Basselin M, Chang L, Seemann R, Bell JM, Rapoport SI (2005). Chronic lithium administration to rats selectively modifies 5-HT(2A/2C) receptor-mediated brain signaling via arachidonic acid. *Neuropsychopharmacology* 30:461–472.
- Bauer M, Döpfmer S (1999). Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 19:427–434. Erratum in: *J Clin Psychopharmacol* 20:287.
- Bauer M, Forsthoef A, Baethge C, Adli M, Berghofer A, Döpfmer S, Bschor T (2003). Lithium augmentation therapy in refractory depression-update 2002. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253:132–139.
- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moeller HJ, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (2002): Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 3:5– 43.
- Bech P, Rafaelsen OJ. (1986.) The Melancholia Scale: development, consistency, validity and utility. In: Sartorius N, BAN TA, editors. *Assessment of depression*. Berlin: Springer; pp. 259–269.
- Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, Bernasconi A, Lorenzi C, Colombo C et al. (2005): Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-β –50T/C SNP. *Neurosci Lett* 376:51–55.
- Bschor T, Canata B, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M (2001). Predictors of response to lithium augmentation in tricyclic antidepressant-resistant depression. *J Affect Disord* 64:261–265.
- Carli M, Reader TA (1997). Regulation of central serotonin transporters by chronic lithium: an autoradiographic study. *Synapse* 27:83–89.
- Del Zompo M, Ardaur R, Palmas MA, Bocchetta A, Reina A, Piccardi MP (1999). Lithium response: Association study with two candidate genes. *Molecular Psychiatry* 4(Suppl):66–67.
- De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP (1981). Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry* 138:252–256.
- Fava M (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 53:649–659.
- Gould TD, Einat H, Bhat R, Manji HK (2004a): AR-A014418, a selective GSK-3 inhibitor, produces antidepressant-like effects in the forced swim test. *Int J Neuropsychopharmacol* 7:387–390.
- Gould TD, Chen G, Manji HK (2004b): In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase 3. *Neuropsychopharmacology* 29:32–38
- Hamilton M (1960): A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56–62.
- Helmchen H (1990). Gestuftes Vorgehen bei Resistenz gegen Antidepressiva- Therapie. In: Möller HJ, ed. *Therapieresistenz unter Antidepressiva-Behandlung*. Berlin, Germany: Springer; 237-250
- Hide I, Yamawaki S (1989). Inactivation of presynaptic 5-HT autoreceptors by lithium in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 107:323–326.
- Hong M, Chen DCR, Klein PS, Lee VMY (1997): Lithium reduces tau phosphorylation by inhibition of glycogen synthase kinase 3. *J Biol Chem* 272:25326–25332.
- Jope RS (1999). Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry* 4:117–128.
- Jope RS, Bijur GN (2002): Mood stabilizers, glycogen synthase kinase 3-beta and cell survival. *Mol Psychiatry* 7(suppl 1):35–45.

- Kaiser R, Tremblay PB, Roots I, Brockmoller J (2002). Validity of PCR with emphasis on variable number of tandem repeat analysis. *Clin Biochem* 35:49–56.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmoller J (2004). Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 9:442–473.
- Lesch KP, Moessner R, Heils A (1997). Serotonin transporter gene expression: effects of mood-stabilizing drugs. *Biol Psychiatry* 42(Suppl):206. McCance-Katz E, Price LH, Charney DS, Heninger GR (1992). Serotonergic function during lithium augmentation of refractory depression. *Psychopharmacology (Berl)* 108:93–97.
- Möller HJ, Krokenberger M, von Zerssen D. (1993). Prediction of short-term outcome of neurotic-depressive inpatients. Results of an empirical study of 134 inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242:301-9.
- Nolen WA (1989). Tranylcypromine in depression resistant to cyclic antidepressants. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry;13:155-8.*
- Okamoto Y, Motohoshi N, Hayakawa H, Muraoka M, Yamawaki S (1996). Addition of lithium to chronic antidepressant treatment potentiates presynaptic serotonergic function without changes in serotonergic receptors in the rat cerebral cortex. Neuropsychobiology 33:17–20.*
- Perez V, Gilaberte I, Faries D, Alvarez E, Artigas F (1997). Randomised, doubleblind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet* 349:1594–1597.
- Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, et al. (2004): Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D): Rationale and design. *Control Clin Trials* 25:119 –142
- Russ C, Lovestone S, Powell JF (2001): Identification of sequence variants and analysis of the role of the glycogen synthase kinase 3-beta gene and promoter in late onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 6:320 –324.
- Ryves WJ, Harwood AJ (2001): Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem Biophys Res Comm* 280: 720–725.
- Serretti A, Lilli R, Mandelli L, Lorenzi C, Smeraldi E (2001). Serotonin transporter gene associated with lithium prophylaxis in mood disorders. *Pharmacogenomics J* 1:71–77.
- Serretti A, Malitas PN, Mandelli L, Lorenzi C, Ploia C, Alevizos B, et al. (2004). Further evidence for a possible association between serotonin transporter gene and lithium prophylaxis in mood disorders. *Pharmacogenomics J* 4:267–273.
- Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M (1998). Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 3:508–511.
- Stamm TJ, Adli M, Kirchheiner J, Smolka M, Kaiser R, Tremblay P, Bauer M. Serotonin transporter gene and lithium augmentation response in depression; *Psychiatric Genetics* 2008; Apr 18:92-7
- Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Leszczynska-Rodziewicz A, Dmitrak-Weglarz M, et al. (2006): Association study of the glycogen synthase kinase 3\_ gene polymorphism with prophylactic lithium response in bipolar patients. *World J Biol Psychiatry* 7:158 –161.
- Wang HY, Friedman E (1988). Chronic lithium: desensitization of autoreceptors mediating serotonin release. *Psychopharmacology (Berl)* 94:312–314.
- Zanardi R, Serretti A, Rossini D, Franchini L, Cusin C, Lattuada E, et al. (2001). Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol Psychiatry* 50:323–330.

## 2. Anteilserklärung zum Antrag auf Publikationspromotion

### „Das German Algorithm Project (GAP) und Pharmakogenetik der Lithiumaugmentation“

Hiermit wird bestätigt, dass Herr Thomas Stamm, geb. am 21.07.1974, folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen hatte:

#### Publikation 1:

**Stamm T, Adli M, Kirchheiner J, Smolka M, Kaiser R, Tremblay P, Bauer M. Serotonin transporter gene and lithium augmentation response in depression; *Psychiatric Genetics* 2008; Apr 18:92-7**

**Anteil 60 %:** Bei dieser Arbeit ist vor allem hervorzuheben, dass die Fragestellung sowohl hinsichtlich der klinischen als auch der pharmakogenetischen Aspekte komplett eigenständig von Herrn Stamm entworfen wurde.

Noch fehlende Blutproben wurden nach Wiedereinbestellung der Patienten gewonnen und von Herrn Stamm extrahiert. Der Polymorphismus im Serotonin-Transporter-Gen wurde von Herrn Stamm im Labor für klin. Pharmakologie der Charite mittels PCR bestimmt.

Ein eigener Datenfile wurde aus dem vorbestehenden Datensatz der Berliner Stufenplanstudie(GAP2) teilweise durch Rückgriff auf klinische Originaldaten hinsichtlich der Lithiumbehandlung von Herrn Stamm selbständig angelegt.

Nach statistischer Beratung durch Herrn Smolka wurden die Ergebnisse von Herrn Stamm mittels Cox-Regressionsanalyse selbst berechnet.

Der inzwischen publizierte Artikel inklusive aller Abbildungen wurde unter Mithilfe der Koautoren eigenständig von Herrn Stamm verfasst.

#### Publikation 2:

**Adli M, Hollinde D, Stamm T, Wiethoff K, Tshuridu M, Goldammer M, Heinz A, Bauer M. Response to lithium augmentation treatment in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta (GSK3beta) 50T/C-single nucleotide polymorphism; *Biological Psychiatry*: 2007 Dec 62:1295-302**

**Anteil 30 %:** Die Studie stützt sich in Fragestellung, Design und Auswahl der statistischen Methode auf die vorangegangene Untersuchung von Herrn Stamm zum Polymorphismus im Serotonintransporter bei lithiumaugmentierten Patienten. Der erstelle Datenfile der 50 lithiumaugmentierten Patienten der Berliner Stufenplanstudie (GAP-2) wurde Frau Hollinde zur Verfügung gestellt, die ihn um weitere 31 Patienten aus der GAP-3- Studie ergänzte und die bereits von Herrn Stamm extrahierten DNA –Proben für ihre Untersuchung der GSK3 $\beta$ -Polymorphismus verwendete. Zudem war Herr Stamm aktiv bei der klinischen Datenerhebung im Rahmen des Kompetenznetzes Depression für das GAP-3-Projekt beteiligt.

#### Publikation 3:

**Adli M, Berghofer A, Linden M, Helmchen H, Muller-Oerlinghausen B, Mackert A, Stamm T, Bauer M. Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study. *J Clin Psychiatry*. 2002 Sep 63:782-90.**

**Anteil 15 %:** Bei dieser Untersuchung lag der wesentliche Beitrag von Herrn Stamm in der retrospektiven Datenerhebung aus den originalen Patientenakten des GAP1- Projektes. Zudem war er an der statistischen Auswertung und der grafischen Gestaltung der Abbildungen des Artikels beteiligt.

## 4. Originalarbeiten

**Stamm TJ, Adli M, Kirchheiner J, Smolka M, Kaiser R, Tremblay P, Bauer M. Serotonin transporter gene and lithium augmentation response in depression; Psychiatric Genetics 2008; Apr 18:92-7;**

**Impact Factor: 2,257**

**Adli M, Hollinde D, Stamm T, Wiethoff K, Tsahuridu M, Goldammer M, Heinz A, Bauer M. Response to lithium augmentation treatment in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta (GSK3beta) 50T/C-single nucleotide polymorphism; Biological Psychiatry: 2007 Dec 62:1295-302**

**Impact Factor: 8,456**

**Adli M, Berghofer A, Linden M, Helmchen H, Muller-Oerlinghausen B, Mackert A, Stamm T, Bauer M. Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study. J Clin Psychiatry. 2002 Sep 63:782-90.**

**Impact Factor: 4,333**















































#### **4. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## 5. Publikationen

### Originalarbeiten:

Adli M, Berghofer A, Linden M, Helmchen H, Muller-Oerlinghausen B, Mackert A, Stamm T, Bauer M. Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study. *J Clin Psychiatry*. 2002 Sep;63(9):782-90.

Kirchheiner J, Lang UE, Stamm T, Sander T, Gallinat J. Association of CYP2D6 genotypes and personality traits in psychiatric healthy individuals; *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Aug;26(4):440-2.

Adli M, Hollinde D, Stamm T, Wiethoff K, Tsahuridu M, Goldammer M, Heinz A, Bauer M. Response to lithium augmentation treatment in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta (GSK3beta) 50T/C-single nucleotide polymorphism; *Biological Psychiatry*: 2007 Dec 1;62(11):1295-302

Stamm TJ, Adli M, Kirchheiner J, Smolka M, Kaiser R, Tremblay P, Bauer M. Serotonin transporter gene and lithium augmentation response in depression; *Psychiatric Genetics* 2008 Apr (2):92-98

Adli M, Wiethoff K, Baethge C, Pfennig A, Stamm T, Bauer M. Olanzapine in the treatment of depression with psychotic features – a prospective open-label study. Submitted

### Übersichtsartikel:

Pfennig A, Stamm T, Bauer M: Bewährtes und Neues zur Stimmungsstabilisierung; *Der Neurologe und Psychiater* 2005 (5); 42 – 47

Bauer M, Stamm T, Sasse J, Adli M: Duloxetine – ein neues Antidepressivum mit dualem Wirkmechanismus; *Die Psychiatrie* 2005 (4); 244-251

### Buchbeiträge:

Stamm T, Bauer M: Therapieresistente Depression; in: *Neurobiologie und Therapie depressiver Erkrankungen*; Bauer M (Hrsg.) 2004; Unimed – Verlag, Bremen: 122-131

Stamm T, Ströhle A, Bauer M: Prophylaxe-resistente Verlaufsformen; in: *Neurobiologie und Therapie bipolarer Erkrankungen*; Bauer M. (Hrsg.) 2005; Unimed – Verlag, Bremen: 91-102

## 6. Selbständigkeitserklärung

Thomas Stamm  
Eberswalder Str. 35  
10437 Berlin

Berlin, 16.04.2009

### Erklärung

„Ich, Thomas Stamm, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das German Algorithm Project und die Pharmakogenetik der Lithiumaugmentation“. selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## **7. Danksagung:**

Mein besonderer Dank geht an Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. M. Bauer, der mir in allen Phasen der hier vorgestellten Arbeiten hilfreich zur Seite stand, ebenso wie Dr. med. M. Adli, der die entscheidenden Anregungen zu dieser Arbeit gab.

Frau Prof. J. Kirchheiner gilt mein Dank bzgl. der pharmakogenetischen Beratung sowie bzgl. der Planung meiner Arbeit zum Serotonintransporter – Gen.

Herr Dr. med. R. Kaiser und Pierre Tremblay danke ich für die großartige Unterstützung während meiner Arbeit im Labor für klinische Pharmakologie.

Herrn Prof. Dr. med. M. Smolka danke ich für die eingehende statistische Beratung.

Mein besonderer Dank zum Schluss geht an Frau Dipl. Psych. T. Dembler, die mir bei der Fertigstellung der Arbeit den entscheidenden Impuls gab.