

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (CCM)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss eines Polymorphismus im FKBP5-Gen (rs1360780) auf Antidepressivatherapie sowie auf den Effekt einer algorithmusgestützten Behandlung: eine Studie aus dem German Algorithm Project

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Carina Rampp
aus München

Datum der Promotion: 14.02.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Zusammenfassung	6
Abstract	7
1 Einleitung	8
1.1 Allgemeine Daten und Fakten zur Epidemiologie und Behandlung der Depression	9
1.2 Therapieresistenz.....	10
1.3 HPA-System und Depression	11
1.3.1 Physiologie des HPA-Systems	11
1.3.2 Rolle des HPA-Systems bei der Pathophysiologie der Depression.....	12
1.3.3 Response auf Antidepressiva und HPA-System	14
1.3.4 FKBP5 – biochemische Grundlagen.....	15
1.3.5 Polymorphismus rs1360780 im FKBP5-Gen	17
1.4 Ableitung der Fragestellungen und Hypothesen	17
2 Material und Methoden	19
2.1 Patientenstichprobe	19
2.1.1 Subprojekt 6.1.....	19
2.1.2 German Algorithm Project Phase 3 (GAP3)	20
2.1.3 Zürcher algorithmusgestützte Stufenplanstudie	22
2.1.4 Definition der Behandlungsgruppen	23
2.1.5 Definition des therapeutischen Ansprechens und Festlegung der Beobachtungszeiträume	24
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit.....	26
2.2.1 Einschlusskriterien	26
2.2.2 Ausschlusskriterien	27
2.3 Genotypisierung.....	27
2.3.1 Bestimmung der Variante des Polymorphismus rs1360780	27
2.4 Statistische Analyse	29
3 Ergebnisse	31
3.1 Stichprobenbeschreibung	31
3.1.1 Genotyp- und Allelhäufigkeiten des untersuchten Polymorphismus.....	33
3.1.2 Genotypverteilung – Stichprobencharakteristika und Medikamente.....	34

3.2	Assoziation des Genotyps mit Response und Remission.....	38
3.2.1	Response- und Remissionsraten.....	38
3.2.2	Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen.....	39
3.2.2.1	Erster Beobachtungszeitraum	40
3.2.2.2	Gesamter Beobachtungszeitraum	45
3.3	Medikamentöse Behandlung.....	51
3.3.1	Verschiedene Substanzklassen.....	51
3.3.2	Interaktion von Genotyp und Behandlungsart	52
4	Diskussion	58
4.1	Assoziation des Genotyps mit Response und Remission.....	59
4.1.1	Studien mit nachweisbarem Effekt des Genotyps	60
4.1.2	Studien ohne nachweisbaren Effekt des Genotyps	62
4.1.3	Therapieresistenz	63
4.2	Medikamentöse Behandlung.....	63
4.2.1	Verschiedene Substanzklassen.....	64
4.2.2	Interaktion von Genotyp und Behandlungsart	64
4.3	Erklärungsansätze der Ergebnisse auf biochemischer Ebene.....	66
4.4	Methodenkritik.....	68
4.4.1	Stärken der Studie	68
4.4.2	Schwächen der Studie	69
4.5	Einordnung der Ergebnisse in den gegenwärtigen Forschungsstand	70
4.5.1	Antidepressivaresponse als polygenes Phänomen	70
4.5.2	Stressvulnerabilität und Therapieansprechen	71
4.6	Klinische Relevanz.....	73
5	Anhang	75
6	Literaturverzeichnis	84
7	Eidesstattliche Versicherung	88
	Lebenslauf	89
	Danksagung	90

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
Abb.	Abbildung
ABI	Applied Biosystems
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of Variance
C	Cytosin
CDES	Computerisiertes Dokumentations- und Expertensystem
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
Dex/CRH-Test	Dexamethason/ Corticotropin Releasing Hormon- Test
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl.: desoxyribonucleic acid)
EKT	Elektrokrampftherapie
FKBP	FK506 Binding Protein
G	Guanin
GAP	German Algorithm Project
GR	Glucocorticoid-Rezeptor
HAMD	Hamilton rating scale for depression
HPA-System	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren System (engl.: hypothalamic-pituitary-adrenal axis)
HR	Hazard Ratio
Hsp90	Hitzeschockprotein 90
ICD	International Classification of Diseases
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
mRNA	Boten-RNA (engl.: messenger-RNA)
n	Anzahl
NaSSA	Noradrenerges und spezifisches serotonerges Antidepressivum (engl.: noradrenergic and specific serotonergic antidepressant)
NARI	Selectiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

	(engl.: noradrenalin reuptake inhibitor)
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NNR	Nebennierenrinde
n.s.	statistisch nicht signifikant
OR	Quotenverhältnis (engl.: Odds Ratio)
PCR	Polymerasekettenreaktion (engl.: polymerase chain reaction)
PKS	Persönlichkeitsstörung
psychot.	psychotisch
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung (engl.: posttraumatic stress disorder)
RNA	Ribonukleinsäure (engl.: ribonucleic acid)
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (engl.: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor)
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus (engl.: single nukleotide polymorphism)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (engl.: selective serotonin reuptake inhibitor)
SSTR	Standardized Stepwise Drug Treatment Regimen
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
T	Thymin
Tab.	Tabelle
TAU	Treatment as usual
T3	Trijodthyronin
TZA	Trizyklische Antidepressiva
χ^2 -Test	Chi-Quadrat Test

Zusammenfassung

Einleitung: Eine Regeneration des HPA-Systems gilt als Voraussetzung für eine adäquate Response auf Antidepressiva. Das FKBP5-Gen reguliert die Funktion des HPA-Systems durch Modulierung der Sensitivität des GR. Vorarbeiten zeigten, dass Polymorphismen in diesem Gen die Antidepressiva-Response beeinflussen. Insbesondere der Polymorphismus rs1360780 war in zwei vorangegangenen Studien signifikant mit dem Therapieansprechen assoziiert. Die vorliegende Arbeit zielte in einer ersten Fragestellung darauf ab, diese Befunde an einer Sample stationär behandelter Patienten mit unipolarer Depression über einen gesamten komplexen Therapieprozess hinweg zu replizieren. Die Patienten waren randomisiert auf eine standardisierte algorithmusgestützte oder eine naturalistische Therapie. In einer zweiten Fragestellung wurde untersucht, ob der FKBP5-Genotyp einen Einfluss auf den Effekt einer algorithmusgestützten Pharmakotherapie hat. Dies würde bedeuten, dass der Effekt der algorithmusgestützten Behandlung bei einem Genotyp überproportional stark ausgeprägt ist und dieser Genotyp möglicherweise in besonderem Maße von einer standardisierten Behandlung profitiert.

Methoden: Zur Beantwortung der ersten Fragestellung wurde die Assoziation von Genotyp und Response bzw. Remission in der gesamten Stichprobe von 298 Patienten untersucht. Hierbei gab es zwei Beobachtungszeiträume, welche sich am Algorithmus orientierten: Der erste betrug bis zu sechs Wochen (Antidepressiva-Monotherapie im Algorithmus), der zweite bis zu 14 Wochen (kompletter Therapieverlauf inklusive pharmakologischer Eskalationsstrategien). Die Stichprobe bestand aus 171 standardisiert und 127 naturalistisch behandelten Patienten. In der zweiten Fragestellung wurde ermittelt, ob eine Interaktion zwischen Genotyp und Behandlungsmodus (standardisiert vs. naturalistisch) vorlag. Als statistisches Hauptverfahren kam die Cox-Regressionsanalyse zum Einsatz. Die Response war definiert als eine Abnahme des HAMD-21 um mindestens 50 %, eine Remission lag vor bei einem HAMD-Wert unter 10.

Ergebnisse: In Übereinstimmung mit Vorarbeiten war ein signifikanter Einfluss des Genotyps auf das Therapieansprechen zu konstatieren. T/T-Träger zeigten eine signifikant höhere Responsewahrscheinlichkeit als C-Allel-Träger. Der Unterschied war über den ersten Messzeitraum hinweg bereits signifikant (HR = 1,77; p = 0,032) und

wurde tendenziell über den gesamten Beobachtungszeitraum von bis zu 14 Wochen hinweg noch deutlicher (HR = 1,92; p = 0,008). Die Ergebnisse für die Remission waren ähnlich. In Hinblick auf die zweite Fragestellung zeigte sich für die C-Allel-Träger eine signifikante Überlegenheit der standardisierten Behandlung, wohingegen der Behandlungsmodus das Therapieansprechen der T/T-Patienten nicht entscheidend beeinflusste.

Konklusion: Die Replikation des Genotyp-Einflusses, welcher über einen langen Therapieprozess hinweg nachweisbar war, spricht für einen prädiktiven Wert des untersuchten Polymorphismus auch in Hinblick auf eine komplexe Antidepressivatherapie. T/T-Patienten zeigten unabhängig vom Behandlungsmodus eine signifikant höhere Ansprechwahrscheinlichkeit. Die Ergebnisse legen nahe, dass insbesondere C-Allel-Träger von einer hochgradig standardisierten Behandlung profitieren und damit ihr „genetische Nachteil“ bzgl. des Therapieansprechens zum Teil kompensiert werden kann.

Abstract

Introduction: Regeneration of the HPA-system is considered as a prerequisite for appropriate response to antidepressants. The FKBP5-gene regulates the function of the HPA-system by modulating the sensitivity of the GR. Previous studies demonstrated that polymorphisms in this gene are associated with response to different classes of antidepressants. This association has most consistently been shown for the single nucleotide polymorphism rs1360780 in two previous studies. The present study firstly aimed to replicate these findings in a sample of unipolar depressed inpatients during an entire complex treatment process. The patients were randomized to either standardized algorithm-guided treatment or naturalistic treatment. The second objective of the study was to analyse if the FKBP5-genotype exerts an influence on the effect of an algorithm-guided pharmacotherapy. This would mean that the effect of the algorithm is disproportionately high for a specific genotype and that this genotype might benefit notably from standardization of treatment.

Methods: For objective 1 we analysed the association of genotype and response respectively remission in the total sample of 298 patients for two different treatment periods which were oriented towards the algorithm: The first period lasted up to 6 weeks

(antidepressant monotherapy in the algorithm), the second up to 14 weeks of treatment (complete treatment process including pharmacological augmentation strategies). The sample was composed of 171 algorithm-treated and 127 naturalistically treated patients. For objective 2 we analysed for statistical interactions between genotype and treatment mode (standardized vs. naturalistic). Main statistical method was Cox-regression analysis. Response was defined as a 50% reduction of HAMD-21 and remission was achieved with a HAMD-score < 10.

Results: In accordance with previous studies we found a significant association of the FKBP5-genotype with treatment outcome. T/T-carriers showed a higher chance of responding compared to C-allele carriers. The difference was significant for the first observation period (HR = 1,77; p = 0,032) with an even stronger level of significance for the entire observation period of up to 14 weeks (HR = 1,92; p = 0,008). The results for remission were similar. Regarding the second objective of the study we detected a significantly superior effect of the algorithm-guided treatment in C-allele carriers, whereas the treatment mode did not influence treatment outcome in T/T-carriers.

Conclusion: Our findings replicate the association of FKBP5 genotype with response to antidepressant treatment and show the association even for a complex treatment process. Homozygous carriers of the T-allele showed a significantly higher chance to respond independently of the treatment mode. The results suggest that especially C-allele carriers benefit from a highly standardized treatment and thus their “genetic disadvantage” concerning treatment response can partially be compensated.

1 Einleitung

Depressionen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen mit erheblichem Leidensdruck für den Betroffenen und sein Umfeld. Trotz einer Vielzahl von auf dem Markt befindlichen Antidepressiva stellt die Behandlung der Depression aufgrund von häufiger Therapieresistenz und Chronifizierung nach wie vor eine medizinische Herausforderung dar. Das Ansprechen auf Antidepressiva wird u. a. durch genetische Polymorphismen beeinflusst. Ein Gen, welchem hierbei der Studienlage nach Bedeutung zukommt, ist das FKBP5-Gen, welches an der Regulation des Stresshormonsystems beteiligt ist. In der vorliegenden Arbeit wurde ein

Polymorphismus im FKBP5-Gen in Hinblick auf seinen Einfluss auf Response und Remission bei der Depressionsbehandlung untersucht. Das Patientensample setzte sich aus einer nach Algorithmus und einer naturalistisch behandelten Gruppe zusammen. In einer weiteren Fragestellung wurde untersucht, ob eine Wechselwirkung zwischen Genotyp und Art der Behandlung in Hinblick auf Response bzw. Remission vorlag.

1.1 Allgemeine Daten und Fakten zur Epidemiologie und Behandlung der Depression

Das klinische Bild der Depression kann vielgestaltig sein. Die Leitsymptome der Depression nach ICD10 bestehen in anhaltend gedrückter Stimmung sowie einer Hemmung des Antriebs, Freudlosigkeit und Interessensverlust. Daneben treten Schlafstörungen als nahezu obligatorisches Symptom auf. Hinzu kommen häufig eine Grübelneigung, Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, ein allgemeines Erschöpfungsgefühl, Schuld- und Minderwertigkeitsgefühle und fakultativ vegetativ-somatische Beschwerden. Die Symptome müssen seit mindestens 14 Tagen bestehen, um die Kriterien einer depressiven Episode zu erfüllen. Depressionen gehen mit einem hohen Suizidrisiko einher: 40-80 % der Patienten leiden während einer depressiven Episode an Suizidgedanken, 15 % der schwer Depressiven begehen Suizid (Moeller 2005). Etwa 5-10 % der deutschen Bevölkerung (ca. 4-8 Millionen Menschen) leiden an behandlungsbedürftigen Depressionen (Punktprävalenz). Die Lebenszeitprävalenz für eine depressive Störung wird auf 15 -17 % geschätzt, wobei Frauen kulturunabhängig etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (Ebmeier, Donaghey et al. 2006, Levinson 2006). Oft dauert es lang, bis die Krankheit diagnostiziert und den Patienten eine adäquate Behandlung zuteil wird. Häufig suchen die Patienten zunächst ausschließlich aufgrund von körperlichen Beschwerden im Rahmen der Depression ihren Hausarzt auf (Simon, VonKorff et al. 1999). Die Depression ist eine episodisch verlaufende Krankheit. Mit jeder neuen Episode steigt das Risiko für ein weiteres Rezidiv an. Bei der Depressionsbehandlung ist immer die komplette Remission anzustreben, da andernfalls ein erhöhtes Rückfallsrisiko besteht bzw. Chronifizierung die Folge sein kann (Adli, Rush et al. 2003). Als optimales Behandlungskonzept einer mittel- oder schwergradigen Depression hat sich eine Kombination von Antidepressiva-

Behandlung und Psychotherapie etabliert. Bei leichten Depressionen können psychotherapeutische Verfahren ausreichend sein (Moeller 2005, Ebmeier, Donaghey et al. 2006).

1.2 Therapieresistenz

Die pharmakologische Behandlung der Depression geht mit einer hohen Therapieresistenzrate einher. Etwa ein Drittel der Patienten (30-40 %) spricht auf den ersten Behandlungsversuch mit einem Antidepressivum – unabhängig von der Substanzklasse – nicht an. Mehr als 50 % der Non-Responder reagieren auch auf einen zweiten Behandlungsversuch nicht im Sinne einer Remission (Adli, Bauer et al. 2006). Von den Patienten, die wiederum auf einen initialen Therapieversuch ansprechen, erreichen bis zu 50 % keine volle Remission, sondern leiden weiterhin unter Residualsymptomen (Adli, Bauer et al. 2006). Bei jedem Behandlungsversuch ist mit 4-8 Wochen zu rechnen, um zu bestimmen, ob die Behandlung effektiv ist (Kemp, Gordon et al. 2008). Diese erfolglosen Behandlungsversuche stellen eine Belastung für den Patienten dar und erhöhen zudem die Kosten für das Gesundheitssystem. Die Response auf Antidepressiva kann von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden, z. B. Komorbiditäten oder Co-Medikation (Binder and Holsboer 2006). Eine mögliche Ursache liegt auch in Behandlungsfehlern im Sinne einer zu kurzen Anwendung des Antidepressivums, einer zu niedrigen Dosierung oder dem Nicht-Ausschöpfen augmentativer Behandlungsstrategien (Adli, Rush et al. 2003). Darüber hinaus muss man bedenken, dass Depression kein einheitlicher Begriff ist, sondern verschiedene Subtypen umfasst (z.B. Melancholie, atypische Depression, psychotische Depression, ängstliche Depression) und mit signifikanter Komorbidität einhergeht (besonders Angsterkrankungen). Diese Unterschiede mögen die Response auf eine Antidepressivabehandlung ebenfalls beeinflussen (Kemp, Gordon et al. 2008, Wiethoff, Bauer et al. 2010). Auf genetischer Ebene spielen Unterschiede in der Basensequenz der DNA - genetische Polymorphismen – eine wesentliche Rolle für die Therapieresistenz bei Depression. Am häufigsten handelt es sich dabei um Single Nucleotide Polymorphisms (SNP), bei denen es zum Austausch eines Nukleotids kommt (Löffler, Petrides et al. 2006). Genetische Polymorphismen können als funktionelle Polymorphismen Einfluss auf ihr Proteinprodukt nehmen, woraus beispielsweise eine Veränderung des Metabolismus bestimmter Substanzen, eine

unterschiedlich starke Anreicherung im Gehirn oder unterschiedliche Wirkungen auf Neurotransmitter- sowie auf Rezeptorebene resultieren können. So konnte z.B. gezeigt werden, dass Polymorphismen im Enzym Zytochrom-P450-2D6 (CYP2D6) große interindividuelle Unterschiede beim Metabolismus von Antidepressiva hervorrufen (Kirchheiner, Bertilsson et al. 2003). Der Schwerpunkt bei der Suche nach genetischen Prädiktoren lag zunächst auf dem Monoaminsystem sowie auf der Metabolisierung von Antidepressiva durch Enzyme der Cytochrom-P450-Familie. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Antidepressiva ihre Wirkung nicht lediglich über Veränderungen im Monoaminsystem entfalten, sondern noch andere Systeme beeinflussen, die für die depressive Symptomatik mitverantwortlich sind (Kemp, Gordon et al. 2008). Hierzu gehört das Stresshormonsystem, welches bei depressiven Patienten häufig fehl reguliert ist.

1.3 HPA-System und Depression

1.3.1 Physiologie des HPA-Systems

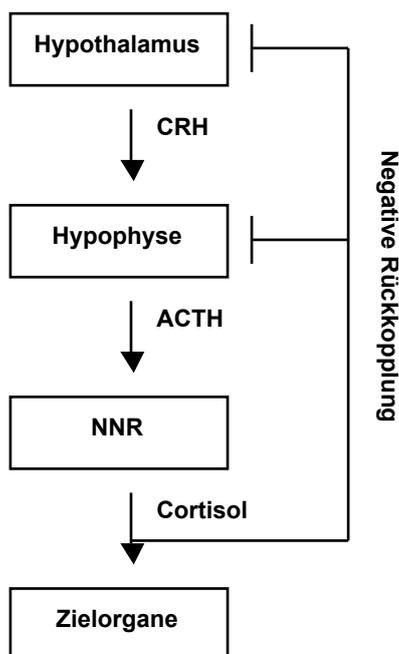


Abb. 1: Schematische Darstellung des HPA-Systems; ACTH: Adreno-Corticotropes-Hormon, CRH: Corticotropin Releasing Hormon, NNR: Nebennierenrinde (Lorch 2010)

Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-System stellt den wichtigsten Regelkreislauf für die Stressreaktion dar. Wie in Abb. 1 ersichtlich, bildet der Hypothalamus das übergeordnete Zentrum, wo u.a. die Hormone CRH und AVP produziert werden. CRH wiederum stimuliert in der Hypophyse die Ausschüttung von ACTH. Dieses Hormon bewirkt in der Nebenniere die Freisetzung von Sexualhormonen, Aldosteron und Cortisol, dem eigentlichen Effektorhormon der Stressreaktion (Gawlik 2007). Cortisol wirkt auf zahlreiche Endorgane wie z.B. die Leber. Über eine negative Rückkopplung, die über neuronale Mineralo- und Glucocorticoidrezeptoren vermittelt wird, gibt das Cortisol außerdem der Hypophyse und dem Hypothalamus Aufschluss über den derzeitigen Spiegel des Hormons, wodurch die Hormonausschüttung genau reguliert wird (Horn 2005, Lorch 2010). Die Stressreaktion an sich besteht in einer relativ stereotypen Abfolge von physiologischen Programmen und Verhaltensmustern, die das Überleben in bedrohlichen Situationen verbessern. Die physiologischen Veränderungen beinhalten eine Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks, eine Aktivierung des HPA-Systems und des autonomen Nervensystems und eine Inhibition von vegetativen Prozessen, die in einer lebensbedrohlichen Situation wahrscheinlich das Überleben verhindern würden (z.B. Schlaf, Appetit, sexuelle Aktivität und endokrine Programme für Wachstum und Fortpflanzung) (Gold and Chrousos 2002). Solange die Stresseinwirkung auf den Organismus nur von kurzer Dauer ist, kann sie aufgrund ihrer generellen Aktivierung und Mobilisation endogener Ressourcen als durchaus gewinnbringend und stimulierend empfunden werden. Bei chronischem Stress hingegen und auf dem Boden einer entsprechenden individuellen Prädisposition, die sehr wahrscheinlich zu einer Minderfunktion der Mineralo- und Glucocorticoidrezeptoren führt, wird die erwähnte negative Rückkopplung jedoch außer Kraft gesetzt (Keck 2008).

1.3.2 Rolle des HPA-Systems bei der Pathophysiologie der Depression

Hypercortisolismus hat schädliche Auswirkungen wie Insulinresistenz und Beeinträchtigung des Immunsystems und auf psychischer Ebene u. a. erhöhte Angst sowie eine Suppression des mesolimbischen dopaminergen Belohnungssystems (Gold and Chrousos 2002). Somit begünstigt Stress die Entstehung von Depressionen und beeinflusst Inzidenz, Schwere und Verlauf. Umgekehrt begünstigt eine Depression auch

die Entstehung von Stress. Es entwickelt sich ein Teufelskreis, in dem es schwer ist, Ursache und Wirkung auseinander zu halten. Die Depression wirkt sich nämlich auch auf fundamentale biologische Prozesse aus, die Schlaf, Appetit, metabolische Aktivität, autonome Funktionen und die neuroendokrine Regulation steuern (Gold and Chrousos 2002). Erhöhte Stresshormonspiegel bei Depressiven wurden bereits vor der Entdeckung der Antidepressiva festgestellt, doch zunächst als Randphänomen bzw. als Reaktion auf die depressive Episode verstanden. Mittlerweile haben jedoch zahlreiche Forschergruppen die Hypothese bestätigt, dass eine Dysregulation der Stresshormone an der Entstehung der Depression ursächlich beteiligt ist (Holsboer 2000). Der Hypercortisolismus bei Depression gehört zu den häufigsten Befunden in der biologischen Psychiatrie. Hierbei kommt dem Glucocorticoidrezeptor (GR) als zentrales Element für die Feedback-Regulation große Bedeutung zu. Der Dex/CRH-Test gilt als das empfindlichste Verfahren zur Prüfung der Regulationsfähigkeit des Stresshormonsystems. In diesem Test werden die ACTH und Cortisol stimulierenden Effekte von 100 µg CRH in Kombination mit den supprimierenden Effekten von 1.5 mg Dexamethason untersucht. Eine beeinträchtigte Sensitivität des GR führt sowohl auf hypothalamischer als auch hypophysärer Ebene zu einer verminderten negativen Rückkopplung. In Folge dessen kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung der hypothalamischen Neuropeptide CRH und Vasopressin sowie zu einem Verlust der unterdrückenden Wirkung von Dexamethason an der Hypophyse. Beide Faktoren gemeinsam führen zu einer überschießenden ACTH- und Cortisolantwort im Dex/CRH-Test (Ising, Horstmann et al. 2007). Durch diese Fehlregulation wird die Entwicklung einer Depression begünstigt. Diese Prädisposition kann sowohl genetisch festgelegt sein, als auch beispielsweise durch epigenetische Veränderungen nach frühkindlichem Stress – wie Missbrauch oder Vernachlässigung – entstehen (Keck 2008). Erhöhte CRH-Konzentrationen im Liquor bei Depressiven und Suizidopfern wurden mehrfach nachgewiesen (Nemeroff, Widerlöv et al. 1984, Arató, Bánki et al. 1989, Hartline, Owens et al. 1996, Binder and Nemeroff 2010). Ebenfalls wurde in solchen Patientenkollektiven in verschiedenen Hirnregionen eine bis zu vierfach erhöhte Zahl CRH- und AVP-bildender Nervenzellen nachgewiesen (Keck 2008). Effekte von CRH in limbischen Strukturen wurden in Verbindung gebracht mit erhöhter Furcht, Wachheit, vermindertem Appetit und Libido. Alles für die Kampf – und Fluchtreaktion wichtige Mechanismen, die bei Depression und Angsterkrankungen fehlreguliert sind (Binder and Nemeroff 2010).

1.3.3 Response auf Antidepressiva und HPA-System

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Wirkung von Antidepressiva u.a. mit einer Normalisierung des HPA-Systems einhergeht. So konnten Ising et al. zeigen, dass die Behandlung mit unterschiedlichen Arten von Antidepressiva zu einer Dämpfung der überschießenden Hormonantworten im Dex/CRH-Test führt (Ising, Horstmann et al. 2007). Die kontinuierliche Verabreichung von Imipramin brachte sogar bei gesunden Probanden Effekte hervor, die vereinbar waren mit einer zentralen Herabregulation des HPA-Systems (Gold and Chrousos 2002). Brady et al. wiesen nach, dass die chronische Anwendung von Imipramin bei Versuchstieren die CRH-mRNA-Level senkte und zugleich die mRNA-Level des Typ I Glucocorticoidrezeptors im Hippocampus signifikant erhöhte. Dieser Rezeptor gilt als ein wichtiges Element bei der Feedback-Inhibition des HPA-Systems. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Antidepressiva die erhöhte CRH-Konzentration im Liquor wieder reduziert (Brady, Whitfield et al. 1991). Bemerkenswert ist, dass weiterhin erhöhte Liquor-CRH-Werte bei Patienten mit gebesserter Symptomatik mit einer erhöhten Rückfallwahrscheinlichkeit einhergehen (Binder and Nemeroff 2010). Ein wiederhergestelltes Gleichgewicht des HPA-Systems gilt als eine Voraussetzung für die suffiziente Wirksamkeit von Antidepressiva. So zeigte die Anwendung des Dexamethason-Suppressionstests während der Behandlung mit Antidepressiva, dass immer wenn die physiologische Cortisolsuppression unzureichend war, eine Normalisierung der neuroendokrinen Dysregulation erforderlich war, um Remission zu erreichen. Bei den Patienten, bei denen die Fehlregulation des HPA-Systems persistierte, war das Risiko eines Rückfalls bzw. einer Behandlungsresistenz deutlich erhöht (Zobel, Yassouridis et al. 1999, Holsboer 2000). Eine Normalisierung des HPA-Systems scheint also eine Grundvoraussetzung zu sein für eine angemessene klinische Response auf Antidepressiva (Papiol, Arias et al. 2007).

1.3.4 FKBP5 – biochemische Grundlagen

In mehreren Studien konnten bereits Zusammenhänge zwischen der Response auf Antidepressiva und Polymorphismen in Genen des HPA-Systems nachgewiesen werden. Hierzu gehören die CRH-Rezeptor-Gene (CRHR1 und CRHR2) und das Gen des Glucocorticoidrezeptors. Zunehmendes Forschungsinteresse gilt einem Cochaperon des Glucocorticoidrezeptors, welches vom FKBP5-Gen kodiert wird. Es handelt sich dabei um das FK506-bindende Protein 5 (FKBP5). Dieses gehört zur Familie der Immunophiline, welche nach ihrer Fähigkeit benannt sind, immunsuppressive Medikamente binden zu können. Die Immunsuppressiva Rapamycin und das namensgebende FK506 zeigen eine hohe Bindungsaffinität an das FKBP5-Protein (Sinars, Cheung-Flynn et al. 2003).

Das FKBP5-Protein ist eines der Helferproteine (Cochaperone) im Hitzeschockprotein-90-Komplex, die die Steroidsignaltransduktion des GR beeinflussen. Der GR kommt in nahezu allen Zellen vor. Im hormonfreien Zustand liegt er in der Zelle im Komplex mit dem Hitzeschockprotein 90 (HSP 90) und einer Reihe weiterer Helferproteine wie z.B. FKBP5 vor. Nach Hormonbindung wird FKBP5 durch FKBP4 ersetzt, welches dann Dynein in den Komplex bringt, wodurch die Translokation in den Zellkern und damit die Transkriptionsaktivität ermöglicht werden. Es konnte durch In-Vitro-Tests und Zellkulturexperimente gezeigt werden, dass die Hormonbindefähigkeit des GR und seine Translokation in den Zellkern durch FKBP5 herabgesetzt werden (Binder, Salyakina et al. 2004). Über eine Blockierung der Dyneinbindung verzögert es den Transport des Cortisol-Rezeptorkomplexes in den Nukleus und schwächt so die Cortisolwirkung ab (Wochnik, Rüegg et al. 2005). Der negative Feedbackmechanismus des HPA-Systems erfolgt über neuronale Glucocorticoidrezeptoren. Bei erhöhten FKBP5-Konzentrationen sind diese in ihrer Sensitivität herabgesetzt, wodurch es zu einer Dysregulation des Stresshormonsystems kommt. Glucocorticoide wiederum induzieren die FKBP5-Expression als Teil einer ultrakurzen intrazellulären negativen Feedback-Schleife für die GR-Aktivität (Vermeer, Hendriks-Stegeman et al. 2003). Abb. 2 veranschaulicht den Zusammenhang von FKBP5 und dem GR-Komplex.

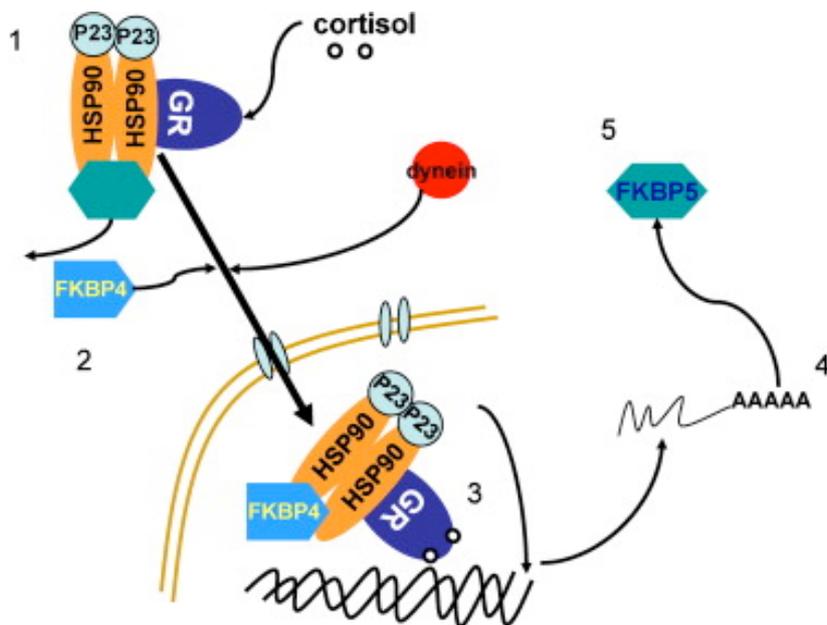


Abb. 2¹: Schematische Darstellung der Interaktion und Funktion von FKBP5 mit dem GR-Komplex. (1) Wenn FKBP5 via HSP90 an den GR-Komplex gebunden wird, hat der Rezeptor eine niedrigere Affinität zu Cortisol. (2) Nach der Bindung von Cortisol wird FKBP5 durch FKBP4 ersetzt, welches dann Dynein binden kann. (3) Dies ermöglicht die Translokation des GR-Komplexes in den Nukleus und eine Bindung an die DNA. (4) Der GR kann dann die FKBP5-Transkription und –Translation erhöhen via intronische Response Elemente. (5) Erhöhtes FKBP5 führt zu höherer GR-Resistenz, wodurch eine ultra-kurze negative Feedback-Schleife in Hinblick auf die GR-Sensitivität geschlossen wird (Binder 2009)

Scharf et al. bestätigten diesen engen Zusammenhang zwischen GR-Sensitivität und FKBP5, indem sie sowohl die basale FKBP5-mRNA-Expression in verschiedenen Hirnregionen bei männlichen Mäusen untersuchten als auch die FKBP5-mRNA-Expression nach Dexamethason-Induktion. Sie konnten zeigen, dass FKBP5 häufig, jedoch nicht ausschließlich, in Hirnregionen exprimiert wird, welche auch für eine GR-Expression bekannt sind. Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass Hirnregionen mit einer niedrigen basalen FKBP5-Expression auf die Dexamethason-Induktion hin einen deutlicheren Anstieg der FKBP5-mRNA zeigten, als Hirnregionen mit einer von vornherein relativ hohen FKBP5-Expression wie z.B. der Hippocampus (Scharf, Liebl et al. 2011). Eine natürliche Überexpression von FKBP5 liegt bei Totenkopffaffen vor und verursacht bei diesen eine GR-Insensitivität einhergehend mit erhöhten Plasma-Cortisol-Leveln (Binder, Salyakina et al. 2004).

¹ Quelle: Binder 2009; engl. Originaltext: Schematic representation of the interaction and function of FKBP5 with the

1.3.5 Polymorphismus rs1360780 im FKBP5-Gen

In von Binder et al. durchgeführten Zellkulturuntersuchungen mit Lymphozyten wiesen T/T-Träger des Polymorphismus rs1360780 im FKBP5-Gen doppelt so hohe FKBP5-Konzentrationen auf wie C-Allel-Träger des Polymorphismus rs1360780. Dies ging jedoch anders als bei Totenkopffaffen nicht mit erhöhten Cortisolspiegeln einher. Geht man von der Funktion von FKBP5 als Inhibitor des GR aus, impliziert dies, dass bei Menschen die Glucocorticoidresistenz infolge von FKBP5-Überexpression auf anderen Wegen kompensiert wird (Binder, Salyakina et al. 2004). Wie oben beschrieben, gilt die verminderte Sensitivität des GR als Ursache für ein dysreguliertes HPA-System bei Depression. Tatsächlich steht FKBP5 im Zusammenhang mit verschiedenen affektiven Erkrankungen, u.a. der Entwicklung einer Depression und PTSD (Gillespie, Phifer et al. 2009). Auch gibt es Studien, die einen Einfluss von FKBP5 auf die Antidepressivaresponse gefunden haben. Die ersten, die diesen Zusammenhang konstatierten, waren Binder et al. 2004. Sie fanden eine signifikante Assoziation des Polymorphismus rs1360780 im FKBP5-Gen mit der Response auf Antidepressiva. Der genannte SNP kann drei verschiedene Ausprägungen haben (C/C, C/T und T/T), wobei C der Wildtyp und T die Variante ist. Binder et al. beschrieben für T/T-Patienten eine deutlich schnellere und weitergehende Besserung im HAMD über fünf Wochen (Binder, Salyakina et al. 2004). Eine Replikationsstudie zeigte signifikant höhere Responseraten für T-Allel-Träger nach einem Zeitraum von 3 Wochen (Kirchheiner, Lorch et al. 2008).

1.4 Ableitung der Fragestellungen und Hypothesen

Die Arbeit verfolgte zwei Ziele:

1. bei stationär behandelten Patienten mit unipolarer Depression die Assoziation von Remission und / oder Response mit dem FKBP5-Genotyp (SNP 1360780) zu untersuchen und damit die zitierten Vorarbeiten zu replizieren
2. zu untersuchen, ob der FKBP5-Genotyp einen Einfluss auf den Effekt einer algorithmusgestützten Pharmakotherapie hat

In Bezug auf die erste Fragestellung zielte die vorliegende Arbeit darauf ab, folgende Hypothesen bezogen auf den untersuchten SNP rs1360780 im FKBP5-Gen zu überprüfen:

Nullhypothese H0: Es gibt keine Assoziation zwischen den drei Genotyp-Ausprägungen und der Response / der Remission auf die antidepressive Therapie.

Alternativhypothese H1: Es gibt entsprechend der Vorbefunde eine Assoziation zwischen den drei Genotyp-Ausprägungen und der Response / der Remission auf die antidepressive Therapie, das heißt, T/T-Träger oder T-Allel-Träger unterscheiden sich von den übrigen Patienten durch eine bessere Response / Remission.

Hierbei gab es zwei Beobachtungszeiträume, innerhalb derer jeweils die Response und die Remission untersucht wurden. Der erste Beobachtungszeitraum umfasste bis zu 6 Wochen, der Zweite bis zu 14 Wochen Behandlungszeit, hierzu Näheres unter 2.1.5.

Darüber hinaus sollten Analysen in Hinblick auf die medikamentöse Behandlung durchgeführt werden unter Berücksichtigung spezifischer Charakteristika des vorliegenden Patientensamples.

In einer Subanalyse sollte zunächst untersucht werden, ob es hinsichtlich eines möglichen Effektes des Genotyps Unterschiede zwischen den verschiedenen antidepressiven Substanzklassen gibt.

Sodann sollte in Hinblick auf die zweite Hauptfragestellung eine mögliche Wechselwirkung zwischen Art der Behandlung und Einfluss des Genotyps untersucht werden. Das Patientenkollektiv bestand aus einer standardisiert nach einem festen Therapiealgorithmus behandelten Patientengruppe und einer nach freier Arztentscheidung naturalistisch behandelten Gruppe. Zu erwarten ist ein besseres Abschneiden der nach Algorithmus behandelten Gruppe in Hinblick auf Response und Remission, da eine standardisierte Behandlung erwiesenermaßen höhere Erfolgchancen aufweist (Adli, Bauer et al. 2006, Bauer, Pfennig et al. 2009). In der vorliegenden Arbeit sollte die Frage untersucht werden, ob eine Interaktion zwischen Genotyp und Art der Behandlung mit Auswirkung auf Response bzw. Remission vorliegt. Dies würde bedeuten, dass der Effekt der standardisierten Behandlung bei

einem der drei Genotypen überproportional stark ausgeprägt ist und dieser Genotyp möglicherweise in besonderem Maße von einer standardisierten Behandlung profitiert.

Nullhypothese H0: Es gibt keine Interaktion zwischen Genotyp und Art der Behandlung (standardisiert vs. naturalistisch) mit Auswirkung auf Response bzw. Remission.

Alternativhypothese H1: Es gibt eine Interaktion zwischen Genotyp und Art der Behandlung (standardisiert vs. naturalistisch) mit Auswirkung auf Response bzw. Remission, das heißt, einer der drei Genotypen profitiert in besonderem Maße von einer standardisierten Behandlung.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenstichprobe

Die Patientenstichprobe setzte sich aus drei eng miteinander verbundenen Projekten zusammen: Subprojekt 6.1 (naturalistische Basisstudie) und Subprojekt 6.2 (German Algorithm Project Phase 3) des BMBF-geförderten Kompetenznetz Depression sowie der Zürcher Stufenplanstudie. Diese werden im Folgenden genauer erklärt.

2.1.1 Subprojekt 6.1

97 Patienten der vorliegenden Arbeit sind dem Subprojekt 6.1 entnommen. Das Subprojekt 6.1, auch Basisstudie genannt, ist ein Projekt des Kompetenznetzes Depression, das Therapieresistenz, Chronizität und Suizidalität in der Akutbehandlung und im 4-Jahres-Verlauf depressiver Erkrankungen untersuchte. In dieser multizentrischen Follow-up-Studie wurden 1014 initial stationäre Patienten untersucht. Der stationären Akutbehandlung mit regelmäßigen Evaluationen schloss sich ein vierjähriger Beobachtungszeitraum an. Die stationäre Behandlung erfolgte dabei naturalistisch, nach freiem Ermessen durch den Stationsarzt. Von der Aufnahme bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus wurden in 14-tägigen Abständen die HAMD-Werte ermittelt. Es folgten vier Verlaufsuntersuchungen, die jeweils im Jahresabstand nach

Entlassung stattfanden (Seemüller, Riedel et al. 2010). Für die vorliegende Studie war nur der stationäre Beobachtungszeitraum von Interesse.

2.1.2 German Algorithm Project Phase 3 (GAP3)

Aus der Basisstudie gingen verschiedene kontrollierte Interventionsstudien hervor, darunter GAP3, auch als Stufenplan- bzw. Algorithmusstudie oder Subprojekt 6.2 bezeichnet. GAP3 war der dritte und letzte Teil des mehrphasigen German Algorithm Project GAP. Ziel von GAP war die Evaluation systematischer Therapiealgorithmen bei stationären Patienten mit unipolarer Depression. GAP3 war dabei eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie, die im Zeitraum von 1999 bis 2005 durchgeführt wurde. Beteiligt waren bundesweit 10 Kliniken. GAP3 ist mit der Basisstudie eng verknüpft. So wurden die grundlegenden Daten der Algorithmusstudie bereits im Rahmen der Basisstudie erhoben. Die Patienten für beide Projekte wurden zunächst gemeinsam rekrutiert und anschließend randomisiert einem der Projekte zugewiesen. Die GAP3-Patienten stellten somit eine Untergruppe der Basisstudie dar. GAP3 verglich zwei verschiedene Therapiealgorithmen (SSTR und CDES) mit der Behandlung nach freier Arztentscheidung (TAU) bei 475 stationären Patienten mit unipolarer Depression. Von diesen 475 Patienten wurden 183 in die vorliegende Arbeit eingeschlossen. Im Folgenden wird der Aufbau von GAP3 genauer erklärt.

Die SSTR-Gruppe (SSTR = Standardized Stepwise Drug Treatment Regimen) wurde nach einem festen Algorithmus behandelt. Nach einer Absetzperiode, in der die psychotrope (unwirksame) Vormedikation ausgeschlichen wurde, erfolgte eine Antidepressiva-Monotherapie über einen Zeitraum von vier bis sechs Wochen. Hierbei standen vier verschiedene Antidepressiva zur Auswahl, die in vorgeschriebener mittlerer Dosierung verabreicht wurden: Amitriptylin, Reboxetin, Sertralin und Venlafaxin. Die Zieldosis sollte spätestens am Tag 8 erreicht sein. Aus Gründen der Einheitlichkeit waren an Bedarfsmedikation nur Lorazepam sowie Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika erlaubt. Bei wahnhafter Depression war die Verabreichung von Risperidon oder Olanzapin zulässig. Nach dem Algorithmus wurden je nach Gruppenzugehörigkeit bis zu sechs bis acht Therapiestufen durchlaufen, wobei ein Wechsel in die nächste Stufe zu vorgeschriebenen Zeitpunkten bei Nichtansprechen auf die Behandlung in der vorhergehenden Stufe erfolgte. Nach initialer Non-Response auf die antidepressive

Medikation in mittlerer Dosis waren im Algorithmus drei unterschiedliche Vorgehensweisen vorgesehen, auf die die Patienten randomisiert verteilt wurden: Lithiumaugmentation, Dosisescalation oder Wechsel auf ein anderes Antidepressivum. Bei weiterem Nicht-Ansprechen erreichten die Patienten die jeweils nächste Eskalationsstufe bis hin zur EKT. Bei den Patienten der CDES-Gruppe (CDES = Computerisiertes Dokumentations- und Expertensystem) wurden im Behandlungsverlauf wie in der SSTR-Gruppe verschiedene Therapiestufen durchlaufen, wobei die Wahl der Medikamente primär nicht eingeschränkt war. Es wurde jedoch mittels genauer Anamnese für jeden Patienten eine individuelle „Negativliste“ an nicht zu verwendenden Präparaten oder Präparategruppen in einer Computerdatenbank erstellt. Diese Liste orientierte sich an Vorerkrankungen, vorangegangener Non-Response auf ein Antidepressivum, Interaktion mit anderen Medikamenten etc. Zusammengefasst ließ die Verwendung des Expertensystems im Vergleich zur SSTR-Gruppe mehr Freiheit in der Wahl der Medikamente, implementierte aber Behandlungsprinzipien, die auch dem in der SSTR-Gruppe angewendeten Algorithmus zugrunde lagen. Patienten der TAU-Gruppe wurden ohne Vorgaben von spezifischen Handlungsanweisungen und sequentiellen Therapierichtlinien nach freiem klinischen Ermessen, also naturalistisch behandelt. Die Wahl der Medikamente und Dosierungen war frei. Das primäre Messinstrument zur Beurteilung der Wirksamkeit der zu prüfenden Therapieverfahren war die HAMD-21-Skala. In allen Behandlungsgruppen wurden zu Beginn der Behandlung und anschließend in 14-tägigen Abständen die HAMD-Werte erhoben (Adli, Rush et al. 2003). Tab. 1 gibt einen Überblick über die Behandlungsstufen in der SSTR-Gruppe, wobei für die vorliegende Arbeit nur die ersten 14 Wochen relevant waren, da bis dahin sämtliche eingeschlossenen Patienten die Studie beendet hatten.

Tab. 1: Übersicht über die Stufenplanarme der SSTR-Gruppe in GAP3, die Behandlungsgruppen 1 bis 3 unterschieden sich bzgl. des Strategiewechsels, welcher nach erfolgloser Monotherapie angewendet wurde (1 Lithiumaugmentation, 2 Dosisescalation, 3 Medikamentenwechsel); MAO-Hemmer = Monoaminoxidase-Hemmer, EKT = Elektrokrampftherapie, T3 = Trijodthyronin (Adli, Rush et al. 2003)

Woche	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3		
0	Absetzperiode				
1	Antidepressiva-Monotherapie				
2					
3					
4					
5	Lithiumaugmentation	Hochdosierte Antidepressiva-Monotherapie	Medikamentenwechsel: Antidepressiva-Monotherapie		
6					
7					
8					
9	Lithiummonotherapie	Lithiumaugmentation	Lithiumaugmentation		
10					
11	MAO-Hemmer-Monotherapie	Lithiummonotherapie	Lithiummonotherapie		
12					
13	Hochdosierte MAO-Hemmer-Monotherapie	MAO-Hemmer-Monotherapie	MAO-Hemmer-Monotherapie		
14					
15	EKT	Alternativ: Höchstdosierte MAO-Hemmer-Monotherapie	Hochdosierte MAO-Hemmer-Monotherapie	Hochdosierte MAO-Hemmer-Monotherapie	
16					
17	EKT	T3-Augmentation	Alternativ: Höchstdosierte MAO-Hemmer-Monotherapie	EKT	Alternativ: Höchstdosierte MAO-Hemmer-Monotherapie
18					
19			T3-Augmentation	EKT	T3-Augmentation
20					

2.1.3 Zürcher algorithmusgestützte Stufenplanstudie

18 Patienten in der vorliegenden Arbeit sind der Zürcher algorithmusgestützten Stufenplanstudie entnommen, welche in der Clenia Schlössli Klinik in der Schweiz

durchgeführt wurde. Diese Studie kann als Schweizer Pendant zur GAP3-Studie gewertet werden, da sie in ihrem Aufbau, ihrer Fragestellung und ihren Zielen dieser entsprach. Auch die Zürcher Stufenplanstudie zielte darauf ab, die größere Effektivität einer standardisierten Behandlungsweise gegenüber einer Behandlung nach freier Arztentscheidung zu zeigen. Dementsprechend erfolgte auch hier eine randomisierte Einteilung nach standardisiert und naturalistisch behandelten Patienten, wobei die 18 Zürcher Patienten in der vorliegenden Arbeit allesamt der standardisiert behandelten Gruppe angehörten. Als Antidepressiva für die standardisiert behandelten Patienten standen in der Zürcher Studie Escitalopram und Venlafaxin zur Auswahl. Zentrales Messinstrument war ebenfalls die HAMD-21-Skala, wobei die Messung bei Studieneinschluss und anschließend in 7-tägigen Abständen erfolgte. Wie bei GAP3 traten die Patienten bei Non-Response jeweils in die nächste vorhergesehene Stufe des Algorithmus ein. Anders als in der GAP3-Studie erstreckte sich die Antidepressiva-Monotherapie bei den Zürcher Patienten primär über sechs Wochen. Die Aufdosierung erfolgte in dieser Studie dementsprechend langsamer. Die Zieldosis (Escitalopram 20 mg/d, Venlafaxin 225 mg/d) sollte spätestens am Tag 28, also nach vier Wochen erreicht sein. Auch hinsichtlich der Bedarfsmedikation gab es Unterschiede zu GAP3: Bei den Zürcher Patienten waren Lorazepam, Zolpidem und Chloralhydrat als Hypnotika zulässig. Bei wahnhafter Depression waren Quetiapin und Aripiprazol erlaubt. Anders als bei GAP3 erfolgte nach der Monotherapie keine randomisierte Aufteilung in drei Gruppen wie oben beschrieben. Vielmehr galt nach der Monotherapie die Lithiumaugmentation allgemein als Verfahren erster Wahl. Als Alternativstrategien konnte bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Lithium mit Neuroleptika oder Nortriptylin augmentiert werden. Bis auf die erwähnten Unterschiede gab es keine für die vorliegende Studie relevanten Unterschiede zwischen der Zürcher Algorithmusstudie und GAP3 (Montani, Zumstein et al. 2007).

2.1.4 Definition der Behandlungsgruppen

Insgesamt wurden 298 Patienten zentraleuropäischen Ursprungs in die vorliegende Arbeit eingeschlossen. Es lag eine Stichprobe von 171 standardisiert und 127 naturalistisch behandelten Patienten vor. Von den standardisiert behandelten Patienten gehörten 153 Patienten dem GAP3-Projekt an und 18 Patienten der Zürcher

Algorithmusstudie. Die naturalistisch behandelte Gruppe setzte sich aus 30 Kontrollgruppen-Patienten des GAP3-Projekts und 97 Patienten des Subprojekts 6.1 zusammen. Die naturalistisch behandelten Patienten des GAP3-Projektes waren von vornherein als Kontrollgruppe zu den nach Algorithmus behandelten Patienten in GAP3 eingeschlossen worden. Bei den Patienten des Subprojekts 6.1 hingegen handelte es sich ursprünglich nicht um Kontrollpatienten. In der vorliegenden Arbeit wurden beide Teilgruppen zusammengefasst und als naturalistisch behandelte Vergleichsgruppe den nach Algorithmus behandelten Patienten gegenübergestellt. Tab. 2 gibt eine Übersicht über die Zusammensetzung der Patientenstichprobe.

Tab. 2: Zusammensetzung der Patientenstichprobe

Insgesamt 298 Patienten			
171 standardisiert nach Algorithmus behandelte Patienten		127 naturalistisch nach freier Arztentscheidung behandelte Patienten	
153 GAP3-Patienten (SSTR- und CDES-Gruppe)	18 Zürcher Patienten	30 Kontroll-Patienten aus GAP3 (TAU-Gruppe)	97 Patienten des Subprojekts 6.1

2.1.5 Definition des therapeutischen Ansprechens und Festlegung der Beobachtungszeiträume

Die Response war definiert als eine Abnahme des Aufnahme-HAMD um mindestens 50 %. Als Therapieerfolg (Remission) galt ein HAMD-21-Wert ≤ 9 bei mindestens zwei Messzeitpunkten im Abstand von zwei Wochen. Als Remissionszeitpunkt galt dann der Zeitpunkt des ersten (bestätigten) Erfolgsratings. Nach Erreichen einer Remission (und erfolgtem Bestätigungsrating) galt die Algorithmusstudie als beendet. Ein Therapieteilerfolg bzw. eine Partialresponse entsprach einer Abnahme des HAMD-Wertes um mindestens 8 Punkte oder um mindestens 30 % (HAMD-21 > 9) gegenüber dem HAMD-Wert vor Beginn der jeweiligen Stufe. In diesem Fall wurde die jeweilige Behandlungsstufe um zwei Wochen verlängert. Eine Stufenverlängerung war jedoch nur einmal möglich. Dies sollte verhindern, dass ein Patient bei anhaltendem Therapieteilerfolg zu lange in einer Stufe blieb. Unter Therapiemisserfolg oder Non-Response war eine Abnahme des HAMD-Wertes um weniger als 8 Punkte (HAMD-21 >

9) nach Durchlaufen einer Therapiestufe zu verstehen. Der Patient trat dann in die nächste Behandlungsstufe ein. Ein Rückfall nach einmalig erreichtem Remissionsscore bedeutete, dass sich im Bestätigungsrating zwei Wochen nach erstmalig festgestellter Remission die Remission nicht bestätigen ließ ($HAMD > 9$). Das weitere Vorgehen war dann wiederum vom HAMD-Wert abhängig: Bei einem HAMD von 10-14 erfolgte eine Verlängerung der Behandlungsstufe um weitere zwei Wochen, d.h. die Therapie blieb für diesen Zeitraum unverändert. Auch hierbei galt, dass dieselbe Stufe nur einmal verlängert werden durfte. Bei einem HAMD von ≥ 15 erfolgte ein Eintritt in die nächstfolgende Stufe. Die Definition des therapeutischen Ansprechens stimmte für das GAP3-Sample und das Zürcher Sample in allen Punkten überein. Für die naturalistisch behandelten Kontrollpatienten der GAP3-Studie galten von vornherein die gleichen Response- und Remissionskriterien wie für die nach Algorithmus behandelte Gruppe. In der vorliegenden Arbeit wurden für die Patienten des Subprojekts 6.1 die gleichen Response- und Remissionskriterien angewandt wie für die übrigen Patienten.

Für die vorliegende Studie wurden zwei Messperioden festgelegt, die sich an der Alorithmusbehandlung orientierten. Hierbei war es das Ziel, einmal die Phase der Monotherapie zu untersuchen und einmal den gesamten Therapieprozess. Aus diesem Grund wurden folgende Zeitfenster festgelegt: Der erste Beobachtungszeitraum umfasste bis zu sechs Wochen entsprechend der Dauer der Monotherapiephase. Der zweite Beobachtungszeitraum betrug bis zu 14 Wochen, da bis dahin sämtliche in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen standardisiert behandelten Patienten den Algorithmus infolge von Remission oder Abbruch beendet hatten. Die Phase der Monotherapie im Algorithmus entsprach einem Zeitraum von bis zu sechs Wochen bei den GAP3-Patienten, da die Monotherapie bei diesen zunächst auf vier Wochen ausgelegt war und bei Vorliegen einer Teilresponse um zwei Wochen verlängert werden konnte. Aufgrund der primär sechswöchigen Dauer der Monotherapiephase bei den Zürcher Patienten und des initial langsameren Aufdosierens (s. u. 2.1.3), erstreckte sich die Monotherapie bei ihnen im Falle einer zweiwöchigen Verlängerung potentiell auf bis zu acht Wochen. Der Fall der Verlängerung ist jedoch bei den hier untersuchten Zürcher Patienten nicht eingetreten, so dass de facto auch für diese Gruppe eine Dauer der ersten Messperiode von bis zu sechs Wochen vorlag. Bei den naturalistisch behandelten Patienten wurde der erste Messzeitraum auf bis zu sechs Wochen festgelegt in Orientierung am Algorithmus

Innerhalb des jeweiligen Beobachtungszeitraums wurde für jeden Patienten anhand der HAMD-Werte die Woche erfasst, in der er die Studie beendete. Erreichte ein Patient beispielsweise in Woche drei einen HAMD-Wert von ≤ 9 , so ging er bereits im ersten Beobachtungszeitraum als Remitter ein, wobei der Eintritt des Ereignisses „Remission“ in der entsprechenden Woche in der Überlebensanalyse erfasst wurde (hierzu mehr unter 2.4). Erreichte er die Remission hingegen erst nach Woche sechs, so galt er im ersten Beobachtungszeitraum als Non-Remitter, im gesamten Beobachtungszeitraum ging er jedoch als Remitter in die Analyse ein. Bei Verbleib in der Studie über das Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraumes hinaus bzw. bei Studienabbruch ging der Patient als Non-Remitter in die Analyse ein.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit

Für die vorliegende Arbeit orientierten sich die Ein- und Ausschlusskriterien an den oben beschriebenen Studien, aus denen die Patienten rekrutiert wurden. Die Kriterien stimmten in diesen Studien weitgehend überein. Lediglich im Subprojekt 6.1 waren sie etwas weiter gefasst. Dort wurden ursprünglich auch Patienten mit einer bipolaren Störung und Patienten mit einem HAMD-Wert < 15 eingeschlossen. In allen drei Projekten waren sowohl erstmalig als auch rezidivierend aufgetretene depressive Episoden unterschiedlichen Schweregrades eingeschlossen. Voraussetzung für die Studienteilnahme war selbstverständlich stets die schriftliche Einwilligung des Patienten. Der Verdacht auf eine organisch begründete Depression war in allen drei Projekten ein Ausschlusskriterium. Zugunsten einer größeren Homogenität der Stichprobe wurden für die vorliegende Arbeit nur unipolar depressive Patienten mit einem HAMD-Wert von mindestens 15 eingeschlossen. Voraussetzung für den Einschluss in diese Arbeit war außerdem das Vorhandensein einer EDTA-Blutprobe sowie des vollständigen Datensatzes in Bezug auf die in die Cox-Regressionsanalyse eingeschlossenen Variablen. Im Folgenden findet sich eine Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien wie sie für diese Arbeit vorgenommen wurden.

2.2.1 Einschlusskriterien

1. Einschlussdiagnosen waren folgende depressive Erkrankungen nach ICD-10:
 - depressive Episode ohne oder mit psychotischen Symptomen (F32.0, F32.1, F32.2, F32.3);
 - rezidivierende depressive Störung ohne oder mit psychotischen Symptomen (F33.0, F33.1, F33.2, F33.3, F33.8, F33.9)
2. Alter 18 – 67 Jahre
3. HAMD-21-Wert ≥ 15

2.2.2 Ausschlusskriterien

1. Bipolare affektive Störung (F 31)
2. Fehlen von EDTA-Blut
3. Unvollständiger Datensatz

2.3 Genotypisierung

Die Genotypisierungen wurden z.T. im Institut für Pharmakologie in Bonn (192 Patienten) und z.T. im pharmakologischen Institut in Ulm (106 Patienten) vorgenommen. Die Untersuchung des Polymorphismus erfolgte in beiden Zentren mit Hilfe der RealTime- PCR- Methode (TaqMan[®]). Die Genotypisierung wurde stets blind gegenüber den klinischen Daten durchgeführt. Im Folgenden ist das Protokoll der Genotypisierungen aufgeführt in Anlehnung an die Arbeit von Kirchheiner et al. 2008 (Kirchheiner, Lorch et al. 2008).

2.3.1 Bestimmung der Variante des Polymorphismus rs1360780

Der Polymorphismus wurde mit einem kommerziellen Assay mit dem Taqman 7300 Real Time PCR System (ABI[®]) bestimmt.

Der Versuchsaufbau und die Abwicklung erfolgten nach Anleitung des Herstellers (Allelic Discrimination Getting Started Guide (ABI[®])). Die Probenvorbereitung und

Bearbeitung wurde nach Anleitung des Herstellers (TaqMan® SNP Genotyping Protokolls) durchgeführt.

Der Reaktionsansatz bestand aus dem Standard TaqMan® Universal PCR Master Mix und dem SNP spezifischen SNP Genotyping Assay. Beide Reagenzien wurden von der Firma Applied Biosystems® kommerziell erworben.

Eine genauere Beschreibung der Methoden ist in Kirchheiner et al. 2008 dargestellt (Kirchheiner, Lorch et al. 2008).

Eine Übersicht der Kontext Sequenz des untersuchten SNPs ist in Tab. 3 dargestellt. Informationen zu der Position, dem verwendeten Assay und der Strategie der Allelmarkierung zeigt Tab. 4. Eine Übersicht über die möglichen Allelkombinationen stellt Tab. 5 dar.

Tab. 3: Übersicht über den SNP mit der zugehörigen Kontext Sequenz (Kirchheiner, Lorch et al. 2008)

A: Adenin, C: Cytosin, G: Guanin, T: Thymin, SNP: Single Nukleotide Polymorphism

Gen	SNP	Kontext Sequenz
FKBP5	rs1360780	AGAAGGCTTTACATAAGCAAAGTTA[C/T]ACAAAACAAAATTCTTACTTGCTA (siehe Binder et al. 2004)

Tab. 4: Übersicht des SNPs mit der zugehörigen Position, Assay-Informationen sowie der Strategie der Allelmarkierung (Kirchheiner, Lorch et al. 2008)

Gen	SNP	Position	Assay	Allelmarkierung
FKBP5	rs1360780	Chromosom 6 Intron 2	TaqMan® SNP Genotyping Assay Assay ID: C__8852038_10	C > VIC® T > FAM™

Tab. 5: Tabellarische Darstellung der möglichen Allelausprägungen des untersuchten SNPs (Kirchheiner, Lorch et al. 2008)

Gen	SNP	Genotyp
FKBP5	rs1360780	C / C C / T T / T

Bei der Analyse des SNPs rs1360780 waren die Sonden des Assays so konzipiert, dass sie im Experiment den Originalstrang, wie ihn auch das National Center for Biotechnology Information (NCBI) beschreibt, auf den SNP untersuchten (siehe auch Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5) (Kirchheiner, Lorch et al. 2008).

2.4 Statistische Analyse

Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen wurden für kategoriale Daten mittels Chi-Quadrat-Test überprüft, für metrische Daten wurde die univariate analysis of variance (ANOVA) angewandt, beim Vergleich zweier Gruppen der t-Test. Als Signifikanzniveau wurde der Wert 0,05 gewählt. Ein statistischer Trend lag vor, wenn sich der p-Wert über dem Signifikanzniveau von 0,05 jedoch unter 0,1 befand. Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde mittels Chi-Quadrat-Test überprüft mit Hilfe der folgenden Website: <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl> (Strom and Wienker).

Die Response wurde bestimmt, indem die prozentuale Abnahme der HAMD-21 im Verlauf des jeweiligen Messzeitraumes im Vergleich zum HAMD-Wert bei Aufnahme berechnet wurde. Die Abnahme der HAMD-Punktzahl um mindestens 50 % des HAMD-Ausgangswertes definierte einen Patienten als Responder. Die Frequenzen der Responder und Remitter der jeweiligen Genotypgruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Als statistisches Hauptverfahren wurde eine Cox-Regressionsanalyse angewendet. Dieses Verfahren bietet den Vorteil, dass der zeitliche Verlauf berücksichtigt wird. Somit ist es möglich, auch sogenannte zensierte Fälle in die Analyse mit einzubeziehen (Bühl 2010). Zensierte Fälle sind Fälle, für die das Ereignis

bis zum Erreichen des Messzeitpunktes nicht eingetreten ist, weil sie entweder noch keine Response bzw. Remission erreicht haben oder die Studie im Verlauf abgebrochen haben. Neben dem Genotyp wurden als kategoriale Kovariaten Behandlungsart (standardisiert vs. naturalistisch), Geschlecht, psychotische Symptome und Schweregrad sowie als metrische Kovariaten Alter und HAMD-Baseline² eingeschlossen, welche möglicherweise ebenfalls Einfluss auf die Response/Remission nehmen konnten. Die abhängige Variable war die Response bzw. die Remission. Zeitvariable war die Zeit bis zum Ende des ersten bzw. zweiten Messzeitraumes in Wochen. Ein Patient ging folglich in der Woche in die Analyse als Responder ein, in welcher sein HAMD-Wert ≤ 50 % des Ausgangswertes betrug. Entsprechend verhielt es sich mit der Remission: Die Woche, in welcher ein Patient einen HAMD von ≤ 9 erreichte, definierte für ihn das Studienende und somit den Eingang in die Analyse als Remitter. Nach Ablauf des jeweiligen Beobachtungszeitraumes gingen jeweils sämtliche 298 Patienten in die Analyse mit ein, wobei für jeden Patienten die Woche seiner Response bzw. Remission erfasst wurde. Die Patienten, die nicht respondierten bzw. remittierten, gingen am Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraumes als Non-Responder bzw. Non-Remitter in die Analyse ein. Die Überlebenszeit war in der vorliegenden Arbeit definiert als die Zeit, in der noch keine Response bzw. Remission eingetreten war. Die Berechnung erfolgte nach der Vorwärts-LR-Methode. Mit Hilfe der Cox-Regressionanalyse kann ermittelt werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Ereignis – hier die Response bzw. die Remission – eintritt. Hierbei stellt die Hazard Ratio (HR) eine zur Odds Ratio korrespondierende Rate in der Überlebensanalyse dar, wobei p die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses in einem Zeitraum angibt (Guggenmoos-Holzmann and Wernecke 1995).

Bildet man das Produkt von zwei Variablen und fügt dieses als Kovariate der Cox-Regressionanalyse hinzu unter Beibehaltung der übrigen Kovariaten inklusive derer, aus welchen das Produkt gebildet wurde, so lässt sich daran ablesen, ob zwischen diesen Variablen eine Interaktion im Sinne eines synergistischen Effekts in Hinblick auf das Ergebnis besteht. Um eine mögliche Interaktion zwischen Genotyp und Art der Behandlung mit Einfluss auf Response/Remission zu ermitteln, wurde eine zusätzliche Variable, die dem Produkt von Genotyp und Behandlungsart entsprach, als Kovariate in die Cox-Regressionanalyse mit aufgenommen. Die übrigen Kovariaten (inklusive

² Hamiltonwert bei Aufnahme

Genotyp und Behandlungsart) blieben in der Analyse. Die Produktvariable gibt Aufschluss darüber, ob ein synergistischer Effekt von Genotyp und Behandlungsart vorliegt. Ein signifikanter Einfluss der Produktvariable auf die Response/Remission spricht für das Vorliegen einer Interaktion. Dies würde bedeuten, dass die Wahrscheinlichkeit eines Therapie-Erfolgs für einen bestimmten Genotyp stärker von der Behandlungsart abhängig ist.

Für die Untersuchung des Genotypeneffekts in Hinblick auf die unterschiedlichen Antidepressiva wurden diese nach ihren Substanzklassen in fünf Gruppen unterteilt: SSRI, Tri-/Tetrazyklike, dual wirksame SNRI (meist Venlafaxin), NaSSA (Mirtazapin/Mianserin), Kombination mehrerer Antidepressiva. Aufgrund der jeweils sehr kleinen Gruppengröße wurden die mit MAO-Hemmern und Reboxetin behandelten Patienten beim Substanzvergleich nicht berücksichtigt. Anschließend wurde ebenfalls das Produkt der beiden kategorialen Variablen Genotyp und Substanzklasse in die Cox-Regression als zusätzliche Kovariate einbezogen. Somit war es möglich zu ermitteln, ob eine Interaktion zwischen Genotyp und Substanzklasse besteht. Alle statistischen Tests wurden mittels der Software SPSS 19.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*; Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Die Stichprobe bestand aus 298 depressiven Patienten (187 Frauen, 111 Männer) und unterteilte sich in 171 standardisiert und 127 naturalistisch behandelte Patienten. Tab. 6 gibt einen Überblick über Geschlechtsverteilung, Vorliegen wahnhafter Symptome, Schweregrad der Depression sowie Nebendiagnose einer Persönlichkeitsstörung. Weitere wichtige Stichprobencharakteristika sind in Tab. 7 angeführt. Nicht für alle Variablen lagen für jeden Patienten sämtliche Angaben vollständig vor. Somit weicht die Stichprobengröße in einigen Subanalysen von der Ursprungsgröße ab.

Tab. 6: Verteilung der kategorialen Variablen in der Stichprobe (Geschlecht; PKS: Persönlichkeitsstörung als Nebendiagnose; Psychotische Symptome; Schweregrad)

	Häufigkeit	Prozentwerte	Gesamt
Geschlecht			298
weiblich	187	62,8	
männlich	111	37,2	
PKS			278
ja	50	18,0	
nein	228	82,0	
Psychot. Symptome			298
ja	24	8,1	
nein	274	91,9	
Schweregrad			298
leicht	4	1,3	
mittel	85	27,9	
schwer	185	62,3	
wahnhaft	24	8,1	

Tab. 7: Verteilung der metrischen Variablen in der Stichprobe (SD: Standardabweichung; HAMD-Baseline: Hamiltonwert bei Aufnahme)

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Alter	298	18	67	44,35	12,04
Anzahl vorangegangener depressiver Episoden	234	0	19	1,63	2,53
HAMD-Baseline	298	15	43	25,16	5,64
Verbleib in der Studie (in Wochen)	298	2	14	5,76	3,46

Die Dauer der aktuellen Episode war nur in groben Zügen erfasst ($\leq 1, 3, 6$ Monate etc.). Abb. 3 gibt einen Überblick über die Verteilung der Episodendauer. Dabei konnten

insgesamt Daten von 237 Patienten erfasst werden, zu den übrigen lagen keine Angaben vor.

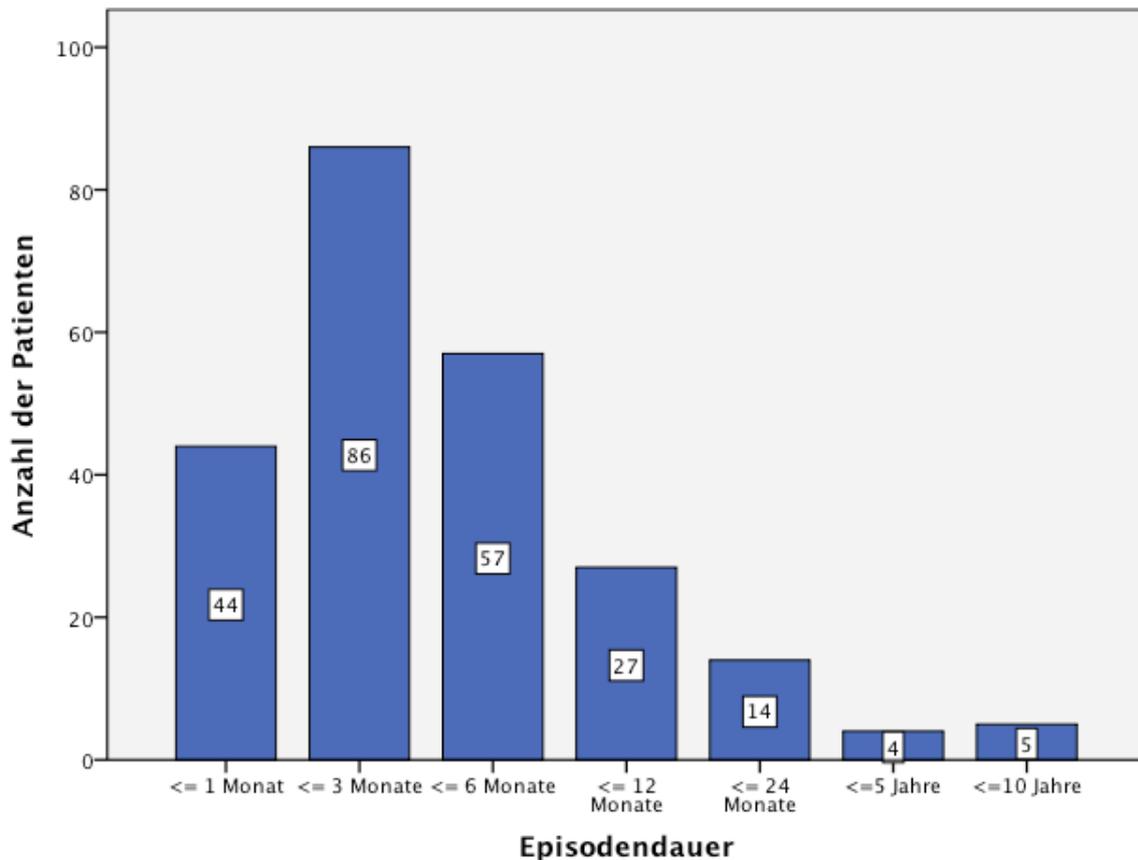


Abb. 3: Episodendauer mit Angabe der Patientenanzahl (n = 237)

3.1.1 Genotyp- und Allelhäufigkeiten des untersuchten Polymorphismus

Es ließ sich folgende Genotypverteilung in der Patientengruppe feststellen: 155 Patienten (52 %) waren homozygote Träger des Wildtypallels (C/C), 120 Patienten (40,3 %) waren heterozygot (C/T) und 23 Patienten (7,7 %) waren homozygote Träger der Variante (T/T). Bezüglich der Allelfrequenzen lagen die Werte bei 0,72 (C-Allel) und 0,28 (T-Allel). Die Frequenzen lagen im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($p = 1,000$; Level 0,05) und zeigten keine signifikante Abweichung von den Frequenzen bei Binder et al. 2004. Auch innerhalb der beiden Behandlungsgruppen (standardisiert bzw. naturalistisch) lagen die Frequenzen bei getrennter Betrachtung jeweils im HWE.

3.1.2 Genotypverteilung – Stichprobencharakteristika und Medikamente

Bezüglich der Verteilung der Stichprobencharakteristika gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Genotypen (s. Tab. 8 und Tab. 9). Auch hinsichtlich der medikamentösen Behandlung bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Genotypen. Bei 20 von den 298 Patienten fehlten die Angaben zur Medikation, so dass bei der Beschreibung der medikamentösen Behandlung 278 Patienten berücksichtigt werden konnten, hiervon waren 160 standardisiert und 118 naturalistisch behandelt. Tab. 10 führt die während des ersten Beobachtungszeitraums eingesetzten Substanzklassen auf, Tab. 11 zeigt die über den gesamten Beobachtungszeitraum eingesetzten Substanzklassen. Bei einem Wechsel des Antidepressivums wurde jeweils die Substanz berücksichtigt, auf die umgestellt wurde. Die Genotypen unterschieden sich nicht signifikant bzgl. der verabreichten Antidepressiva. Ebenso zeigte sich sowohl während des ersten als auch während des gesamten Beobachtungszeitraums kein signifikanter Unterschied zwischen den Genotypen bzgl. der Verabreichung von Neuroleptika (Tab. 12 und Tab. 13) und von Lithium (Tab. 14 und Tab. 15).

Tab. 8: Verteilung der kategorialen Kovariaten in den Genotypgruppen unter Angabe der Patientenanzahl n (Geschlecht; psychotische Symptome; PKS: Persönlichkeitsstörung als Nebendiagnose; Schweregrad; Behandlungsart: standardisiert vs. naturalistisch)

	N	T/T	C/T	C/C	Statistische Signifikanz
Geschlecht					
weiblich	187	15	70	102	n.s.
männlich	111	8	50	53	
Psychot. Sympt.	298				
ja		1	11	12	n.s.
nein		22	109	143	
PKS	278				
ja		2	27	21	n.s.
nein		18	83	127	

Schweregrad	298				
leicht		0	1	3	n.s.
mittel		7	40	38	
schwer		15	68	102	
mit psychot. Symptomen		1	11	12	
Behandlungsart	298				
standardisiert		11	68	92	n.s.
naturalistisch		12	52	63	

Tab. 9: Verteilung der metrischen Kovariaten in den Genotypgruppen jeweils unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung

	N	T/T	C/T	C/C	Statistische Signifikanz
Mittleres Alter (in Jahren)	298	41,57 ± 9,96	44,07 ± 12,32	44,97 ± 12,11	n.s.
Anzahl vorangegangener depressiver Episoden	234	2,11 ± 3,82	1,62 ± 2,28	1,57 ± 2,50	n.s.
HAMD-Baseline	298	24,04 ± 5,52	24,57 ± 4,96	25,79 ± 6,09	n.s.
Verbleib in der Studie (in Wochen)	298	4,43 ± 2,56	6,08 ± 3,34	5,70 ± 3,63	n.s.

Tab. 10: Substanzklassen innerhalb des 1. Beobachtungszeitraumes jeweils mit Angabe der Patientenzahl, der prozentuale Patientenanteil steht in Klammern dahinter; bei einem Wechsel des Antidepressivums wurde die Substanz berücksichtigt, auf die umgestellt wurde. Die Genotypen unterschieden sich statistisch nicht signifikant bezüglich der verabreichten Antidepressiva ($\chi^2 = 9,353$; $p = 0,673$). SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, NaSSA: Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum, NARI: Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, MAO-Hemmer: Monoaminoxidase-Hemmer, Kombination: Kombination aus 2 oder mehreren Antidepressiva

Substanzgruppe	T/T n = 21	C/T n = 111	C/C n = 146	Gesamt n = 278
SNRI	6 (28,6)	43 (38,7)	52 (35,6)	101 (36,3)

SSRI	4 (19,0)	28 (25,2)	28 (19,2)	60 (21,6)
Tri-/ Tetrazyklische Antidepressiva	3 (14,3)	9 (8,1)	20 (13,7)	32 (11,5)
NaSSA (Mirtazapin, Mianserin)	3 (14,3)	9 (8,1)	11 (7,5)	23 (8,3)
NARI (Reboxetin)	0 (0)	3 (2,7)	7 (4,8)	10 (3,6)
MAO-Hemmer (Moclobemid, Tranlylcypromin)	0 (0)	0 (0)	3 (2,1)	3 (1,1)
Kombination	5 (23,8)	19 (17,1)	25 (17,1)	49 (17,6)

Tab. 11: Substanzklassen innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes jeweils mit Angabe der Patientenzahl, der prozentuale Patientenanteil steht in Klammern dahinter; bei einem Wechsel des Antidepressivums wurde die Substanz berücksichtigt, auf die umgestellt wurde. Die Genotypen unterschieden sich statistisch nicht signifikant bezüglich der verabreichten Antidepressiva ($\chi^2 = 5,977$; $p = 0,917$).

Substanzgruppe	T/T n = 21	C/T n = 111	C/C n = 146	Gesamt n=278
SNRI	7 (33,3)	41 (36,9)	55 (37,7)	103 (37,1)
SSRI	3 (14,3)	27 (24,3)	25 (17,1)	55 (19,8)
Tri-/ Tetrazyklische Antidepressiva	3 (14,3)	11 (9,9)	21 (14,4)	35 (12,6)
NaSSA (Mirtazapin, Mianserin)	3 (14,3)	9 (8,1)	12 (8,2)	24 (8,6)
NARI (Reboxetin)	0 (0)	3 (2,7)	6 (4,1)	9 (3,2)
MAO-Hemmer (Moclobemid, Tranlylcypromin)	0 (0)	1 (0,9)	2 (1,4)	3 (1,1)
Kombination	5 (23,8)	19 (17,1)	25 (17,1)	49 (17,6)

Tab. 12: Neuroleptikabehandlung innerhalb des 1. Beobachtungszeitraumes jeweils mit Angabe der Patientenzahl, der prozentuale Patientenanteil steht in Klammern dahinter. Die Genotypen unterschieden sich statistisch nicht

signifikant bezüglich der Verabreichung von Neuroleptika ($\chi^2 = 3,098$; $p = 0,796$). Kein NL: keine Neuroleptikagabe; antipsychot. NL: antipsychotisch wirksames Neuroleptikum; Neuroleptikum als sedierende Zusatzmedikation: niedrig potentes Neuroleptikum oder Quetiapin niedrig dosiert.

Neuroleptische Behandlung	T/T n = 21	C/T n = 111	C/C n = 146	Gesamt n=278
Kein NL	16 (76,2)	69 (62,2)	99 (67,8)	184 (66,2)
Antipsychot. NL	2 (9,5)	15 (13,5)	16 (11,0)	33 (11,9)
NL als sedierende Zusatzmedikation	2 (9,5)	20 (18,0)	19 (13,0)	41 (14,7)
Antipsychot. NL und NL als sedierende Zusatzmedikation	1 (4,8)	7 (6,3)	12 (8,2)	20 (7,2)

Tab. 13: Neuroleptikabehandlung innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes jeweils mit Angabe der Patientenzahl, der prozentuale Patientenanteil steht in Klammern dahinter. Die Genotypen unterschieden sich statistisch nicht signifikant bezüglich der Verabreichung von Neuroleptika ($\chi^2 = 2,334$; $p = 0,887$).

Neuroleptische Behandlung	T/T n = 21	C/T n = 111	C/C n = 146	Gesamt n=278
Kein NL	16 (76,2)	67 (60,4)	96 (65,8)	179 (64,4)
Antipsychot. NL	2 (9,5)	16 (14,4)	20 (13,7)	38 (13,7)
NL als sedierende Zusatzmedikation	2 (9,5)	18 (16,2)	19 (13,0)	39 (14,0)
Antipsychot. NL und NL als sedierende Zusatzmedikation	1 (4,8)	10 (9,0)	11 (7,5)	22 (7,9)

Tab. 14: Lithiumbehandlung innerhalb des 1. Beobachtungszeitraumes jeweils mit Angabe der Patientenzahl, der prozentuale Patientenanteil steht in Klammern dahinter. Die Genotypen unterschieden sich statistisch nicht signifikant bezüglich der Verabreichung von Lithium ($\chi^2 = 0,228$; $p = 0,892$).

Lithium	T/T n = 21	C/T n = 111	C/C n = 146	Gesamt n=278

Ja	2 (9,5)	11 (9,9)	12 (8,2)	25 (9,0)
Nein	19 (90,5)	100 (90,1)	134 (91,8)	253 (91,0)

Tab. 15: Lithiumbehandlung innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes jeweils mit Angabe der Patientenzahl, der prozentuale Patientenanteil steht in Klammern dahinter. Die Genotypen unterschieden sich statistisch nicht signifikant bezüglich der Verabreichung von Lithium ($\chi^2 = 1,040$; $p = 0,595$).

Lithium	T/T n = 21	C/T n = 111	C/C n = 146	Gesamt n=278
Ja	3 (14,3)	18 (16,2)	30 (20,5)	51 (18,3)
Nein	18 (85,7)	93 (83,8)	116 (79,5)	227 (81,7)

3.2 Assoziation des Genotyps mit Response und Remission

Im Folgenden finden sich die Ergebnisse zur ersten Hauptfragestellung, welche die Assoziation des Genotyps mit Response bzw. Remission in der gesamten Stichprobe von 298 Patienten untersuchte.

3.2.1 Response- und Remissionsraten

Tab. 16 gibt zunächst einen Überblick über die Response- und Remissionsraten, welche bei den T/T-Patienten höher waren. Statistisch signifikant war der Unterschied in der Häufigkeitsverteilung jedoch nur in Hinblick auf die Remissionsrate innerhalb des ersten Messzeitraums nach Dichotomisierung des Genotyps (C/C + C/T vs. T/T).

Tab. 16: Anzahl der Responder bzw. Remitter in den Genotypgruppen, dahinter in Klammern die Werte in Prozent; die Statistik mittels Chi-Quadrat-Test wurde einmal für alle 3 Genotypgruppen und einmal nach Dichotomisierung von C-Allel-Trägern vs. T/T-Trägern durchgeführt.

Genotyp	Responserate innerhalb des 1. Messzeitraums	Remissionsrate innerhalb des 1. Messzeitraums	Responserate innerhalb des 2. Messzeitraums	Remissionsrate innerhalb des 2. Messzeitraums
C/C	83 (53,55)	61(39,35)	97(62,58)	81(52,26)

C/T	57 (47)	44 (36,67)	79 (65,83)	66 (55,0)
T/T	16 (69,57)	14 (60,87)	19 (82,61)	16 (69,57)
Total	156 (52,3)	119 (39,9)	195 (65,4)	163 (54,7)
Statistik				
3 Genotypen	p 0,139; χ^2 3,95	p 0,093; χ^2 4,76	p 0,168; χ^2 3,57	p 0,297; χ^2 2,43
CC+CT vs. TT	p 0,085; χ^2 2,96	p 0,033; χ^2 4,56	p 0,071; χ^2 3,25	p 0,136; χ^2 2,22

3.2.2 Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen

Eine reine Ermittlung der Ansprechraten ist in ihrer Aussagekraft ob der fehlenden Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs eingeschränkt. Im Verlauf beendeten Patienten infolge von Remission und Therapieabbrüchen zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Studie. Innerhalb des ersten Beobachtungszeitraumes sind insgesamt 119 Patienten (39,9 %) remittiert und 75 (25,2 %) Patienten haben die Studie abgebrochen. Die restlichen 104 Patienten verblieben über den ersten Messzeitraum hinaus in der Studie.

Um den zeitlichen Verlauf berücksichtigen zu können, wurden die Hauptergebnisse wie unter 2.4 beschrieben mittels Cox-Regressionsanalyse berechnet. Da die Werte für die homozygoten Träger des Wildtypallels (C/C) und für die Heterozygoten (C/T) nah beisammen lagen, wurden diese jeweils in einer weiteren Rechnung zusammengefasst und den homozygoten T-Allel-Trägern gegenübergestellt. Die folgenden Ausführungen stellen die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse über beide Beobachtungszeiträume hinweg dar. Im fließenden Text wurden für jede Rechnung nur die Ergebnisse dargestellt, die signifikant waren bzw. einen Trend zur Signifikanz zeigten. Der Vollständigkeit halber findet sich im Anhang zu jeder Rechnung eine Tabelle mit den Ergebnissen sämtlicher Kovariaten.

3.2.2.1 Erster Beobachtungszeitraum

Bei der Berechnung der Response innerhalb des ersten Messzeitraums ergab die Cox-Regression einen signifikanten Einfluss des Genotyps und der Behandlungsart. Außerdem ergab sich ein Trend zur Signifikanz für das Geschlecht. Die übrigen Kovariaten waren deutlich entfernt von der Signifikanzgrenze. Bei Betrachtung der Genotypen hatten die C/T-Patienten eine signifikant schlechtere Ansprechwahrscheinlichkeit als die T/T-Patienten (HR = 0,48; p = 0,010). Die C/C-Patienten zeigten im Vergleich zu den T/T-Patienten eine 0,64-fach niedrigere Ansprechwahrscheinlichkeit, das Ergebnis erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau (HR = 0,64; p = 0,108). Eine Übersicht findet sich in Tab. 17, Abb. 4 stellt die Überlebenskurven für die drei Genotypen graphisch dar.

Tab. 17: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps (3 Genotypen) mit der Response während des 1. Beobachtungszeitraums (n = 298)

Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp	0,025			7,387
C/T vs. T/T	0,010	0,48	0,274; 0,836	6,668
C/C vs. T/T	0,108	0,64	0,377; 1,102	2,576
Behandlungsart				
standardisiert vs. naturalistisch	0,017	1,49	1,075; 2,071	5,714
Geschlecht				
männlich vs. weiblich	0,082			

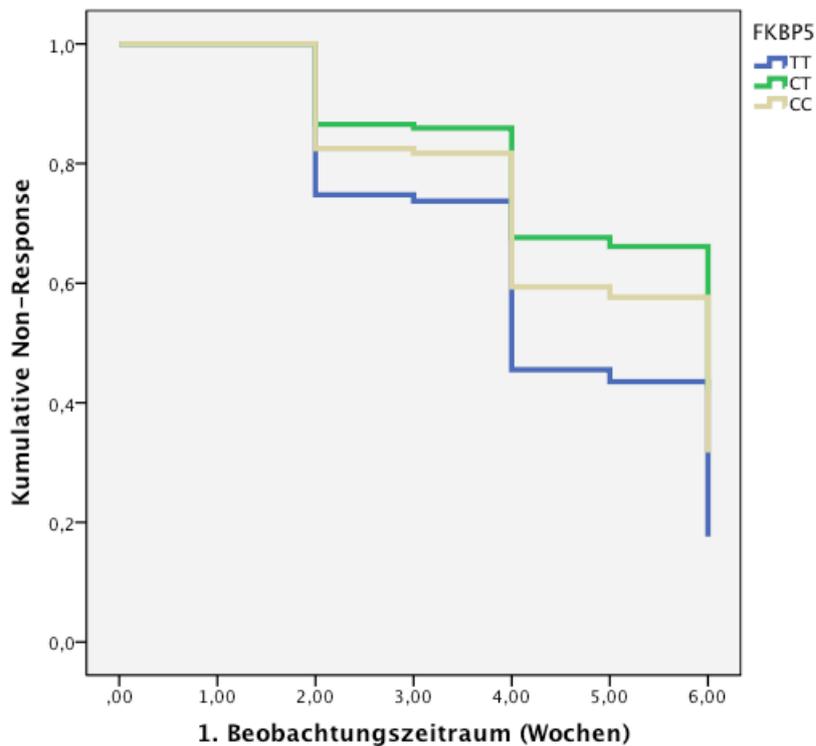


Abb. 4: Überlebenskurven für die 3 Genotypen in Bezug auf die Response innerhalb des 1. Beobachtungszeitraumes (n = 298)

In einem zweiten Schritt wurde eine Dichotomisierung der Genotypvariable vorgenommen. Hierbei wurden die C-Allel-Träger den homozygoten T-Allel-Trägern gegenüber gestellt, um den Unterschied nochmals zu verdeutlichen. Die T/T-Patienten zeigten gegenüber den C-Allel-Trägern eine 1,77-fach erhöhte Ansprechwahrscheinlichkeit (HR = 1,77; p = 0.032). Die Werte der übrigen Variablen änderten sich kaum. Der Einfluss der Behandlungsart blieb weiterhin signifikant (HR = 1,48; p = 0,019).

Tab. 18: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps mit der Response während des 1. Beobachtungszeitraums nach Dichotomisierung des Genotyps (T/T vs. C/T + C/C) (n = 298)

Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp T/T vs. C/T + C/C	0,032	1,77	0,337; 0,953	4,581

Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch	0,019	1,48	1,067; 2,054	5,508
Geschlecht männlich vs. weiblich	0,059			

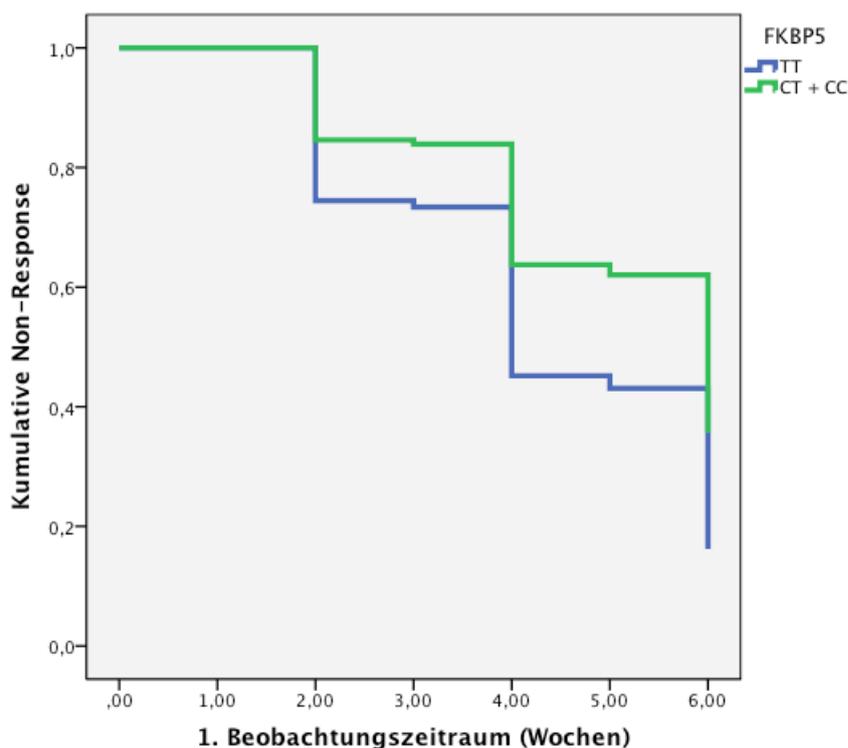


Abb. 5: Überlebenskurven nach Dichotomisierung des Genotyps in Bezug auf die Response innerhalb des 1. Beobachtungszeitraumes (n = 298)

Im Cox-Regressionsmodell zur Berechnung der Remission für die 3 Genotypen blieb der Einfluss des Genotyps signifikant ($p = 0,031$). Die C/T-Gruppe zeigte eine niedrigere Remissionswahrscheinlichkeit gegenüber der T/T-Gruppe (HR = 0,45; $p = 0,010$). Auch die Remissionswahrscheinlichkeit der C/C-Gruppe war niedriger im Vergleich zur T/T-Gruppe mit einem Trend zur Signifikanz (HR = 0,61; $p = 0,092$). Von den mit eingeschlossenen Kovariaten zeigte die Behandlungsart weiterhin einen signifikanten Einfluss, wobei die Remissionswahrscheinlichkeit der standardisiert behandelten Patienten gegenüber den naturalistisch Behandelten 1,86-fach erhöht war

(HR = 1,86; p = 0,002). Zudem übte der HAMD-Baseline einen signifikanten Einfluss auf die Remission aus (HR = 0,95; p = 0,001). Wiederum zeigte der Einfluss des Geschlechts einen Trend zur Signifikanz. Die restlichen Variablen waren auch hier deutlich von der Grenze zur Signifikanz entfernt.

Tab. 19: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps (3 Genotypen) mit der Remission während des 1. Beobachtungszeitraums (n = 298)

Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp	0,031			6,941
C/T vs. T/T	0,010	0,45	0,246; 0,826	6,646
C/C vs. T/T	0,092	0,61	0,338; 1,085	2,846
Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch	0,002	1,86	1,258; 2,752	9,677
HAMD-Baseline	0,001	0,95	0,915; 0,978	10,647
Geschlecht männlich vs. weiblich	0,079			

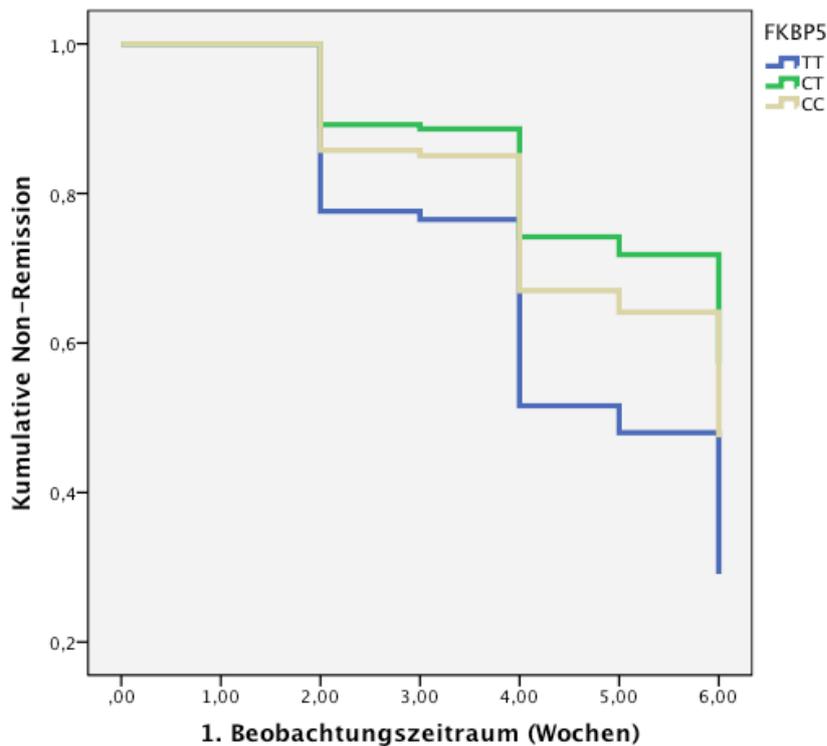


Abb. 6: Überlebenskurven für die 3 Genotypen in Bezug auf die Remission innerhalb des 1. Beobachtungszeitraumes (n = 298)

Auch bzgl. der Remission wurde zur Verdeutlichung des Unterschiedes zwischen C-Allel-Trägern und T/T-Patienten eine Dichotomisierung der Genotyp-Variable durchgeführt. Die T/T-Träger zeigten hierbei eine 1,89-mal höhere Wahrscheinlichkeit zu remittieren gegenüber den C-Allel-Trägern (HR = 1,89; p = 0,027). Auch hier gab es keine wesentlichen Änderungen der Werte der übrigen Variablen im Vergleich zur vorhergehenden Rechnung mit 3 Genotypen. Der Einfluss des HAMD-Baseline und der Behandlungsart auf die Remission blieb signifikant (jeweils p = 0,002) und das Geschlecht wies weiterhin einen Trend zur Signifikanz auf.

Tab. 20: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps mit der Remission während des 1. Beobachtungszeitraums nach Dichotomisierung des Genotyps (T/T vs. C/T + C/C) (n = 298)

Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp				

T/T vs. C/T + C/C	0,027	1,89	1,077; 3,304	4,920
Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch	0,002	1,87	1,262; 2,758	9,772
HAMD-Baseline	0,002	0,95	0,916; 0,980	9,713
Geschlecht männlich vs. weiblich	0,061			

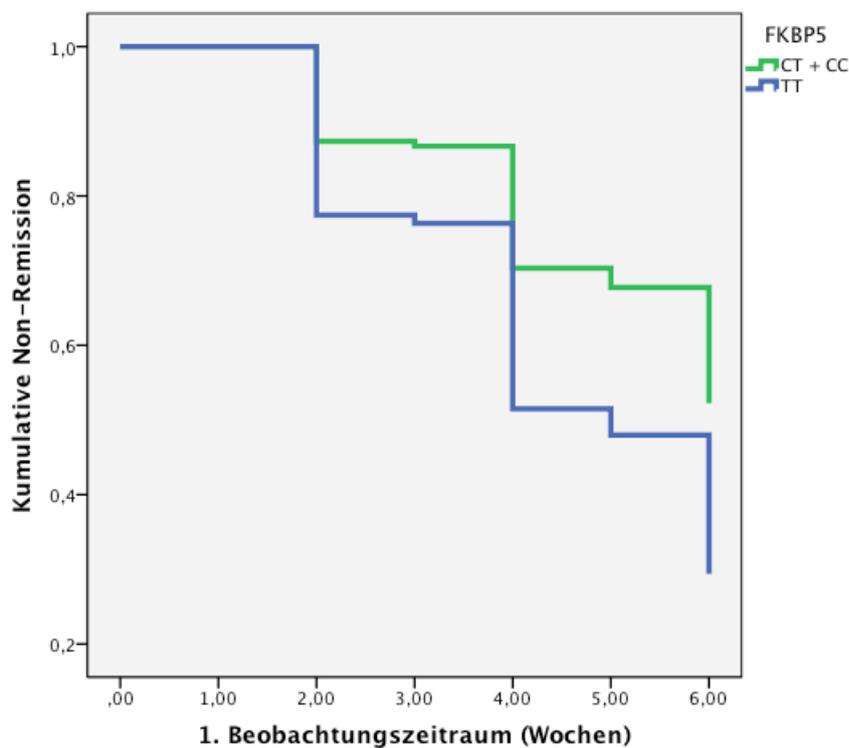


Abb. 7: Überlebenskurven nach Dichotomisierung des Genotyps in Bezug auf die Remission innerhalb des 1. Beobachtungszeitraumes (n = 298)

3.2.2.2 Gesamter Beobachtungszeitraum

Betrachtet man die gesamte Studiendauer von bis zu 14 Wochen hinsichtlich der Response, so blieb der Einfluss des Genotyps signifikant. Bei der Gegenüberstellung von den C/T- bzw. C/C-Patienten vs. T/T-Patienten zeigte sich jeweils eine signifikant schlechtere Ansprechwahrscheinlichkeit der C-Allel-Träger (s. Tab. 21). Die Gruppen

der C-Allel-Träger haben sich im Vergleich zum ersten Messzeitraum noch mehr einander angenähert, was an den Kurven in Abb. 8 deutlich wird. Der Einfluss der Behandlungsart lag knapp über der Signifikanzgrenze. Das Geschlecht war diesmal weit vom Signifikanzniveau entfernt. Dafür zeigte der Schweregrad mit einem p-Wert von 0,096 einen Trend zur Signifikanz.

Tab. 21: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps (3 Genotypen) mit der Response während des gesamten Beobachtungszeitraums (n = 298)

Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp	0,028			
C/T vs. T/T	0,010	0,52	0,313; 0,857	6,549
C/C vs. T/T	0,011	0,53	0,320; 0,862	6,478
Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch	0,052			
Schweregrad	0,096			

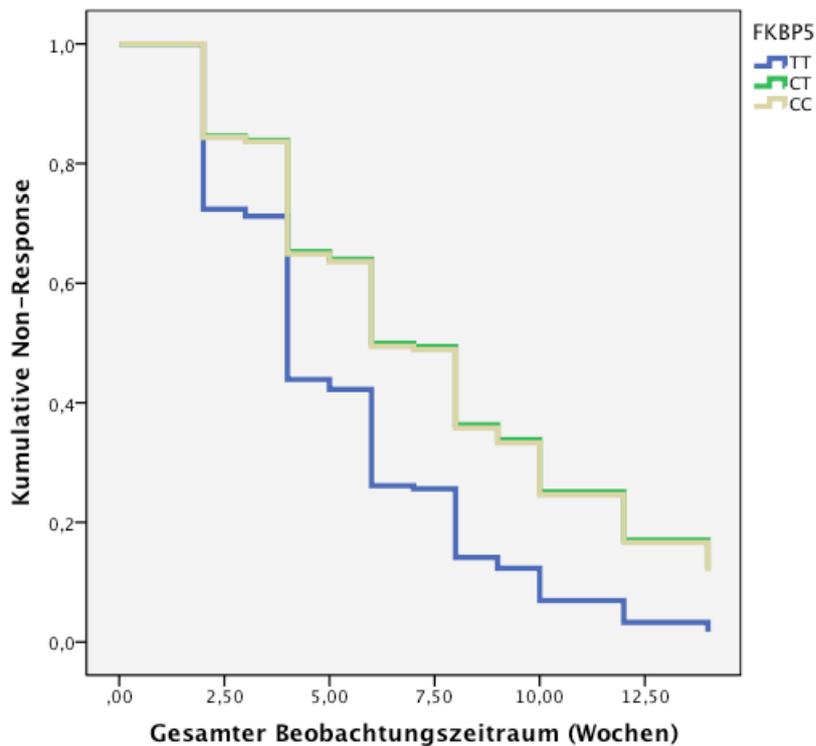


Abb. 8: Überlebenskurven für die 3 Genotypen in Bezug auf die Response innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes (n = 298)

Bei Dichotomisierung des Genotyps zeigten die T/T-Patienten eine annähernd doppelt so hohe Ansprechwahrscheinlichkeit wie die C-Allel-Träger (s. Tab. 22). Das Ergebnis war hier noch deutlicher als während des ersten Beobachtungszeitraumes. Dies wird in Abb. 9 ersichtlich.

Tab. 22: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps mit der Response während des gesamten Beobachtungszeitraums nach Dichotomisierung des Genotyps (T/T vs. C/T + C/C) (n = 298)

Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp T/T vs. C/T + C/C	0,008	1,92	1,189; 3,089	7,137
Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch	0,052			

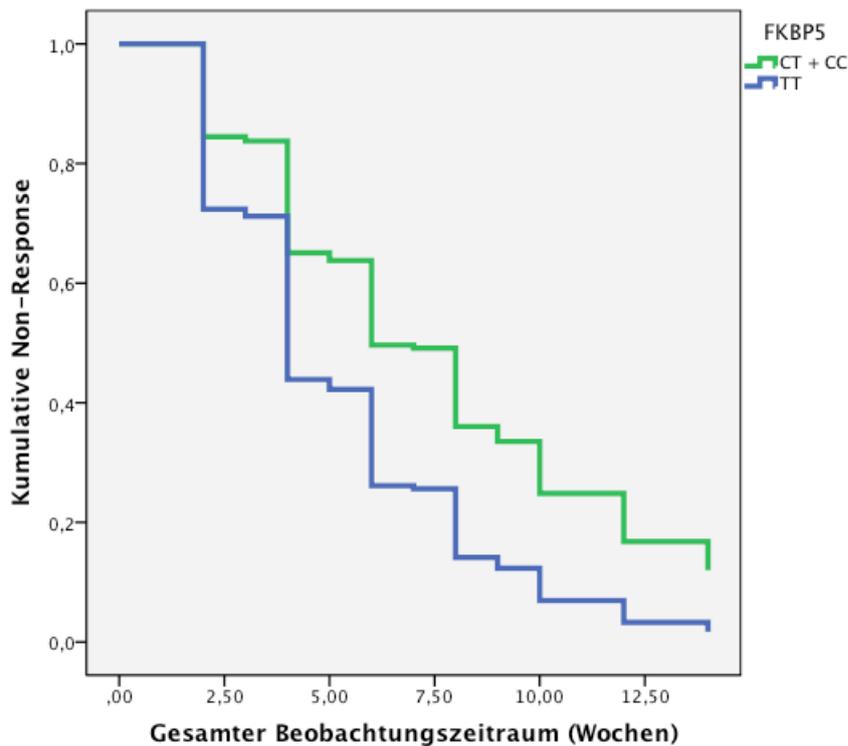


Abb. 9: Überlebenskurven nach Dichotomisierung des Genotyps in Bezug auf die Response innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes (n = 298)

Beim Untersuchen der Remission über den gesamten Studienverlauf blieb der signifikante Einfluss des Genotyps erhalten. Beim Vergleich der Genotypgruppen untereinander zeigte sich erneut eine schlechtere Remissionswahrscheinlichkeit der C/C- bzw. C/T- Patienten gegenüber den T/T-Patienten (s. Tab. 23). Bzgl. der Behandlungsart war die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Remission für die standardisiert behandelten Patienten doppelt so hoch wie für die naturalistisch Behandelten (HR = 2,02; p = 0,000). Der HAMD-Baseline übte – wie schon innerhalb des ersten Beobachtungszeitraumes – hinsichtlich der Remission einen signifikanten Einfluss aus. Die Werte der übrigen Variablen waren nicht signifikant.

Tab. 23: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps (3 Genotypen) mit der Remission während des gesamten Beobachtungszeitraums (n = 298)

Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp	0,047			6,128

C/T vs. T/T	0,014	0,50	0,290; 0,871	6,001
C/C vs. T/T	0,027	0,54	0,315; 0,933	4,889
Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch	0,000	2,02	1,441; 2,835	16,639
HAMD-Baseline	0,001	0,95	0,924; 0,979	11,494

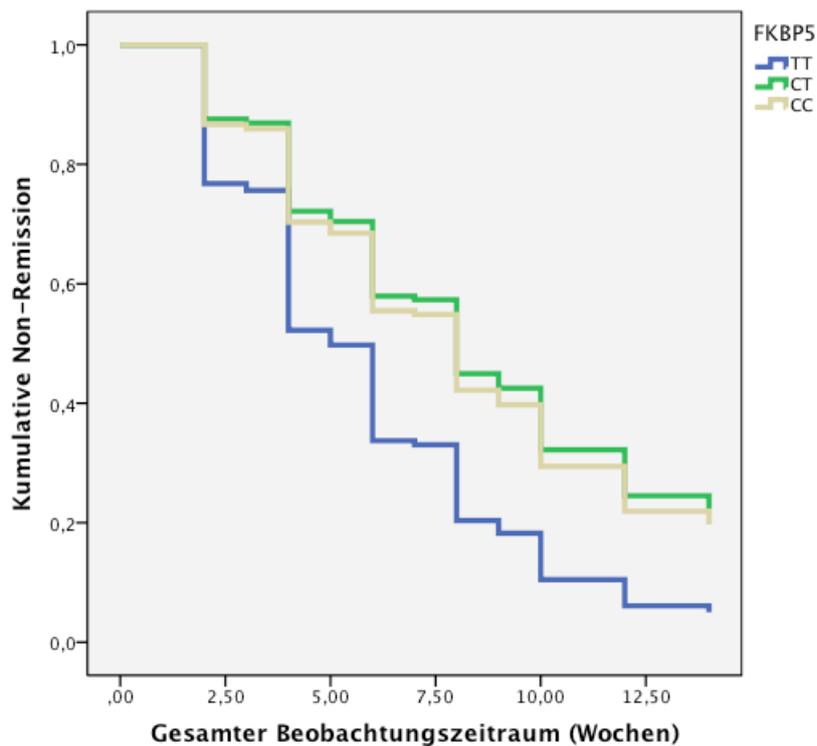


Abb. 10: Überlebenskurven für die 3 Genotypen in Bezug auf die Remission innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes (n = 298)

Nach Dichotomisierung der Genotyp-Variable zeigten die T/T-Patienten eine fast doppelt so hohe Remissionswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den C-Allel-Trägern (HR = 1,91; p = 0,015). Die Werte für die Behandlungsart, den HAMD-Baseline und die übrigen Variablen änderten sich im Vergleich zur vorherigen Rechnung mit drei Genotypen kaum (s. Tab. 24).

Tab. 24: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps mit der Remission während des gesamten Beobachtungszeitraums nach Dichotomisierung des Genotyps (T/T vs. C/T + C/C) (n = 298)

Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp T/T vs. C/T + C/C	0,015	1,91	1,135; 3,219	5,935
Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch	0,000	2,03	1,448; 2,845	16,884
HAMD-Baseline	0,001	0,95	0,925; 0,980	11,254

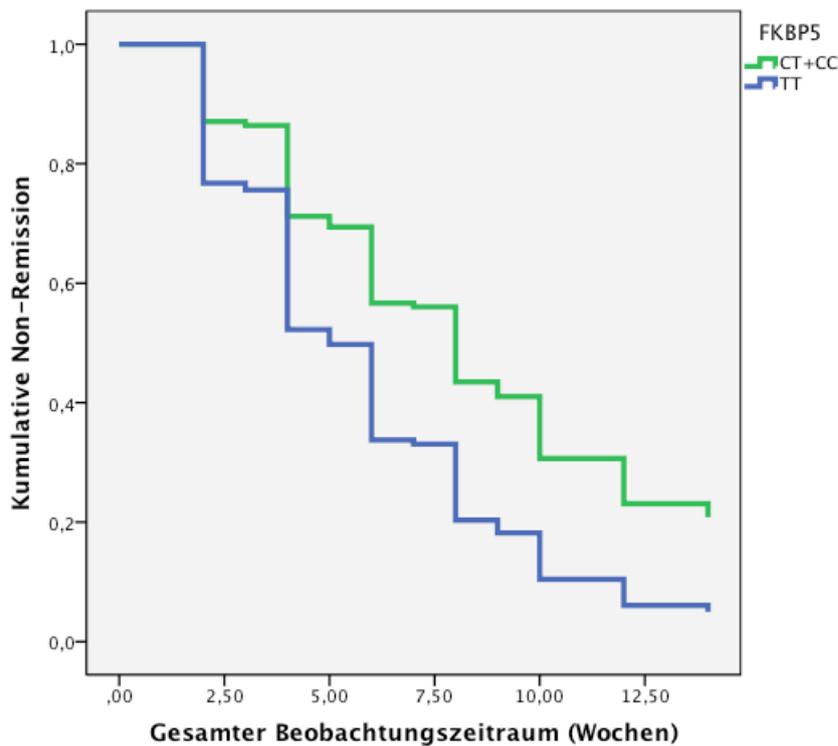


Abb. 11: Überlebenskurven nach Dichotomisierung des Genotyps in Bezug auf die Remission innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes (n = 298)

3.3 Medikamentöse Behandlung

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analysen zu den medikamentösen Aspekten dargestellt. Unter 3.3.1 wird zunächst die Sub-Fragestellung nach Unterschieden zwischen den antidepressiven Substanzklassen erörtert. Anschließend folgt unter 3.3.2 die Beantwortung der zweiten Hauptfragestellung, also der Frage nach einer bestehenden Interaktion zwischen Genotyp und Behandlungsart.

3.3.1 Verschiedene Substanzklassen

Zur Untersuchung des Genotypeffekts in den verschiedenen Substanzklassen wurden die Antidepressiva wie unter 2.4 beschrieben in fünf verschiedene Medikamentengruppen unterteilt: SSRI, Tri-/Tetrazyklika, dual wirksame SNRI (meist Venlafaxin), NaSSA (Mirtazapin/Mianserin), Kombination mehrerer Antidepressiva. Die antidepressive Behandlung war wie oben beschrieben für insgesamt 278 Patienten erfasst. Da die mit Reboxetin bzw. mit MAO-Hemmern behandelten Patienten ob der kleinen Gruppengrößen nicht in die Analyse mit einbezogen wurden, konnten für die Untersuchung des ersten Beobachtungszeitraumes 265 Patienten berücksichtigt werden und für die gesamte Beobachtungsdauer 266 Patienten. Um zu ermitteln, ob es hinsichtlich des Effekts des Genotyps Unterschiede zwischen den Substanzgruppen gab, wurde wie unter 2.4 beschrieben die Produktvariable aus der Medikamentenvariable und der Genotypvariable gebildet und in die Cox-Regressionsanalyse mit aufgenommen. Die Produktvariable zeigte keinen signifikanten Einfluss auf Response bzw. Remission unabhängig davon, welche Substanzklasse als Referenzkategorie gewählt wurde. Die p-Werte lagen in den vier Rechnungen für Response bzw. Remission während des ersten bzw. zweiten Messzeitraums zwischen 0,374 und 0,804 und somit deutlich über dem Signifikanzniveau. Eine Interaktion zwischen Genotyp und Substanzklasse war nicht nachzuweisen. Der Effekt des Genotyps unterschied sich also nicht signifikant zwischen den verschiedenen Substanzklassen.

3.3.2 Interaktion von Genotyp und Behandlungsart

Wie sich unter 3.2 nebenbefundlich zeigte, war die Response- und Remissionswahrscheinlichkeit der naturalistisch behandelten Patienten gegenüber den standardisiert behandelten erwartungsgemäß signifikant niedriger. In Hinblick auf Alters- und Geschlechterverteilung, Vorhandensein psychotischer Symptome, Schweregrad und Aufnahme-HAMD-Wert gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In diesem Abschnitt soll dargelegt werden, ob der FKBP5-Genotyp einen Einfluss auf den Effekt einer algorithmusgestützten Behandlung hatte.

Um das Vorliegen einer Interaktion von Genotyp und Behandlungsart zu untersuchen wurde die unter 2.4 beschriebene Produktvariable aus Genotyp und Behandlungsart in die Cox-Regressionsanalyse als Kovariate eingeschlossen unter Beibehaltung der übrigen Kovariaten. In einer ersten Rechnung wurde untersucht, ob ein synergistischer Effekt zwischen Behandlung nach Algorithmus und T/T-Genotyp vorlag. Hierbei entsprach die Produktvariable einer Gegenüberstellung der Patienten, die zugleich homozygote T-Allelträger waren und standardisiert behandelt wurden (kodiert mit 1) mit den restlichen Patienten (kodiert mit 0). Das Ergebnis war jedoch deutlich entfernt vom Signifikanzniveau, so dass ein solcher Effekt bei den T/T-Patienten verneint werden konnte. Dies spricht gegen eine eindeutige Überlegenheit der standardisierten Behandlung bei den T/T-Trägern. Abb. 13 stellt die Ergebnisse der Rechnung am Beispiel der Remission über den gesamten Beobachtungszeitraum graphisch dar. Von den ebenfalls eingeschlossenen Kovariaten zeigten der Genotyp, die Behandlungsart und der HAMD-Baseline einen signifikanten Einfluss auf die Remission, nicht jedoch die Produktvariable ($p = 0,601$).

In einer weiteren Rechnung wurde untersucht, ob ein synergistischer Effekt zwischen naturalistischer Behandlung und C-Allel-Träger-Status vorlag. Hierbei entsprach die Produktvariable einer Gegenüberstellung der Patienten, die zugleich C-Allel-Träger waren und naturalistisch behandelt wurden (kodiert mit 1) mit den restlichen Patienten (kodiert mit 0). Dabei zeigte die Produktvariable innerhalb des ersten Messzeitraumes und in Hinblick auf die Remission innerhalb des gesamten Messzeitraumes einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis. In Hinblick auf die Response

über den gesamten Zeitraum hinweg ergab sich ein Trend zur Signifikanz. Die naturalistisch behandelten C-Allel-Träger zeigten nur eine etwa halb so hohe Response- bzw. Remissionswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den restlichen Patienten. Der Einfluss der Produktvariable war infolge des synergistischen Effekts stärker als der Einfluss von Genotyp und Behandlungsart einzeln, welche als Kovariaten ebenfalls in die Rechnung eingeschlossen worden waren. Es lag eine Wechselwirkung zwischen naturalistischer Behandlung und C-Allel-Trägerstatus vor. Bei den C-Allel-Trägern übte die Behandlungsart also einen entscheidenden Einfluss aus, anders als bei den T/T-Trägern. Tab. 25 stellt die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse in Hinblick auf die Produktvariable (C-Allel-Träger & naturalistische Behandlung vs. restliches Sample) dar, in Abb. 12 wird der Zusammenhang exemplarisch für die Remission über den gesamten Messzeitraum verdeutlicht. Neben der Produktvariable erreichte von den berücksichtigten Kovariaten lediglich der HAMD-Baseline einen signifikanten Einfluss auf die Remission. In Tab. 36 im Anhang finden sich die Ergebnisse sämtlicher in die Rechnung einbezogener Kovariaten für die Remission über den gesamten Zeitraum.

Tab. 25: Einfluss der Produktvariable aus Genotyp und Behandlungsart auf Response bzw. Remission in der Cox-Regressionsanalyse. In die Analyse einbezogene Kovariaten: Genotyp (T/T vs. C/T+C/C), Behandlungsart (standardisiert vs. naturalistisch), Produktvariable Genotyp x Behandlungsart, HAMD-Baseline, Geschlecht, Alter, psychotische Symptome und Schweregrad. In der Tabelle sind die Werte der Produktvariable Genotyp x Behandlungsart dargestellt (C-Allel-Träger & naturalistische Behandlung vs. übrige Patienten). Es lag ein synergistischer Effekt von Genotyp und Behandlungsart vor. (n = 298)

Einfluss der Produktvariable Genotyp x Behandlungsart (C-Allel-Träger & naturalistische Behandlung vs. restliches Sample)				
	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
Response 1. Messzeitraum	0,006	0,62	0,444; 0,874	7,506
Remission 1. Messzeitraum	0,001	0,49	0,321; 0,732	11,889
Response 2. Messzeitraum	0,055			

Remission 2. Messzeitraum	0,000	0,46	0,324; 0,654	18,768
--------------------------------------	-------	------	--------------	--------

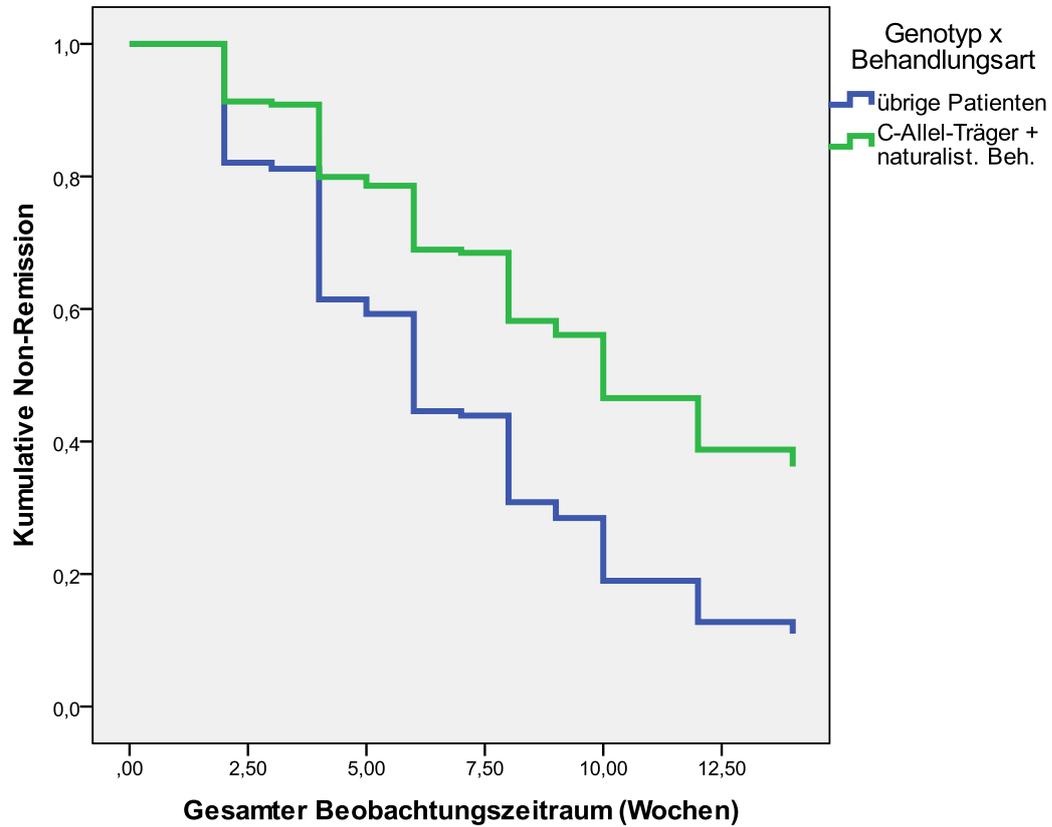


Abb. 12: Überlebenskurven der Produktvariable Genotyp x Behandlungsart (naturalistisch behandelte C-Allel-Träger vs. übrige Patienten) in Bezug auf die Remission innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes (n = 298); grün: Patienten, die gleichzeitig C-Allel-Träger waren und naturalistisch behandelt wurden, blau: alle übrigen Patienten. Es lag ein signifikanter Unterschied vor (HR = 0,46; p = 0,000).

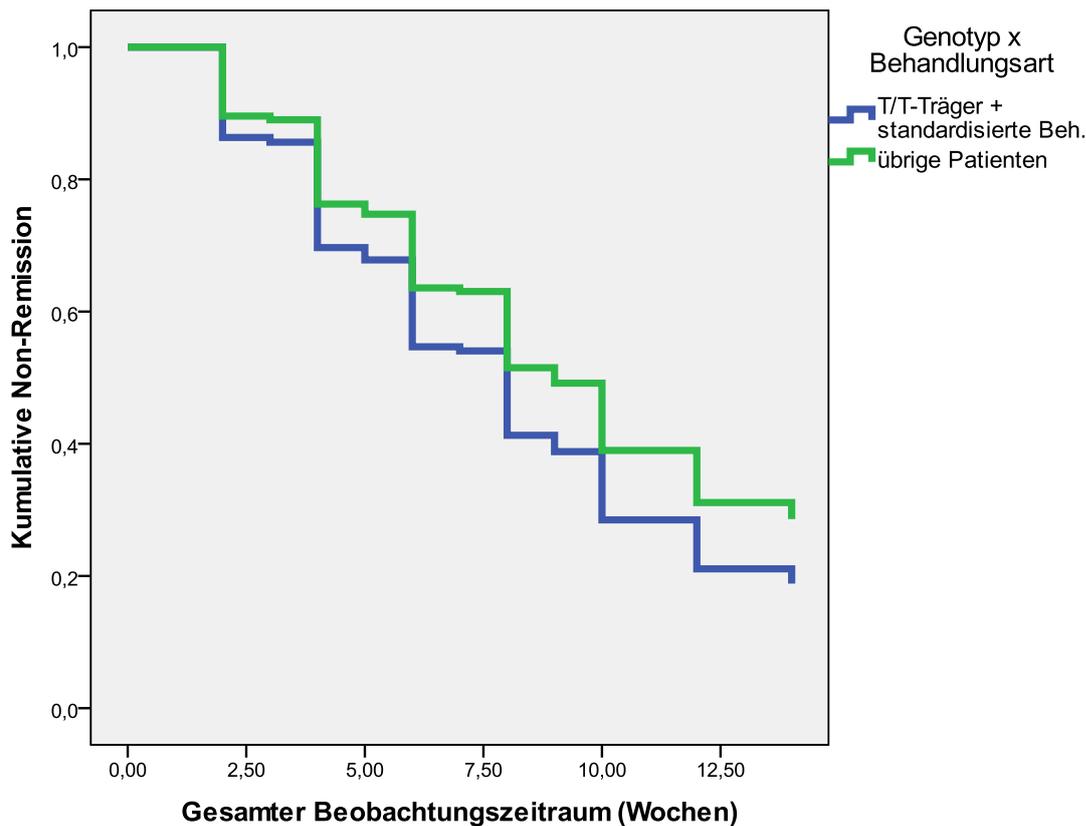


Abb. 13: Überlebenskurven der Produktvariable Genotyp x Behandlungsart (standardisiert behandelte T/T-Träger vs. übrige Patienten) in Bezug auf die Remission innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes (n = 298); blau: Patienten, die gleichzeitig T/T-Träger waren und standardisiert behandelt wurden, grün: alle übrigen Patienten. Es lag kein signifikanter Unterschied vor ($p = 0,601$).

Dieser Zusammenhang zwischen Genotyp und Behandlungsart ließ sich nochmals veranschaulichen durch eine nach Genotyp getrennte Durchführung der Cox-Regressionsanalyse. Eine selektiv für die T/T-Patienten durchgeführte Cox-Regression unter Einbeziehung der Kovariaten Behandlungsart, HAMD-Baseline, Geschlecht, Alter, psychotische Symptome und Schweregrad ergab keinen signifikanten Einfluss der Behandlungsart auf die Response bzw. Remission. Die p-Werte lagen zwischen 0,398 und 0,977 und befanden sich damit in allen vier Rechnungen weit über dem Signifikanzniveau. Eine graphische Darstellung für die Remission über den gesamten Beobachtungszeitraum findet sich in Abb. 15. Hierbei erreichte von den berücksichtigten Kovariaten der HAMD-Baseline einen Trend zur Signifikanz, die Behandlungsart übte mit $p = 0,629$ keinen signifikanten Einfluss auf die Remission aus. Eine selektiv für die C-Allel-Träger durchgeführte Cox-Regression hingegen zeigte eine bis zu doppelt so hohe Response- bzw. Remissionswahrscheinlichkeit für standardisiert

behandelte Patienten. Hinsichtlich der Response innerhalb des gesamten Messzeitraumes wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt, die übrigen Rechnungen ergaben jeweils signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (s. Tab. 26 und Abb. 14). Diese Ergebnisse zeigen, dass die C-Allel-Träger in besonderem Maße von einer Standardisierung der Therapie profitierten, wohingegen der Behandlungsmodus bei den T/T-Trägern weniger entscheidend zu sein schien.

Tab. 26: Einfluss der Behandlungsart auf Response bzw. Remission bei den C-Allel-Trägern berechnet mittels Cox-Regressionsanalyse unter Einbeziehung der Kovariaten Behandlungsart, HAMD-Baseline, Geschlecht, Alter, psychotische Symptome und Schweregrad (n = 275)

Einfluss der Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch bei den C-Allel-Trägern				
	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
Response 1. Messzeitraum	0,016	1,53	1,083; 2,172	5,806
Remission 1. Messzeitraum	0,002	1,95	1,277; 2,967	9,577
Response 2. Messzeitraum	0,051			
Remission 2. Messzeitraum	0,000	2,10	1,465; 2,997	16,401

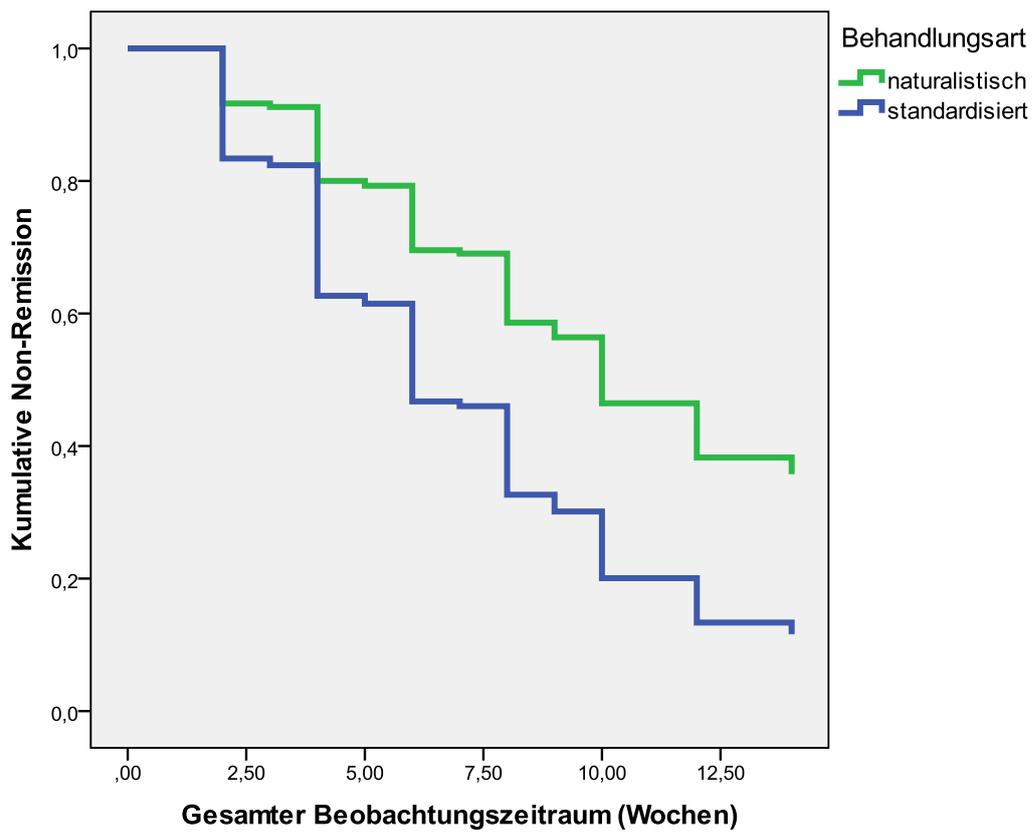


Abb. 14: Überlebenskurven der naturalistisch vs. standardisiert behandelten C-Allel-Träger in Bezug auf die Remission innerhalb des gesamten Messzeitraumes (n = 275). Es lag ein signifikanter Unterschied vor (HR = 2,10; p = 0,000).

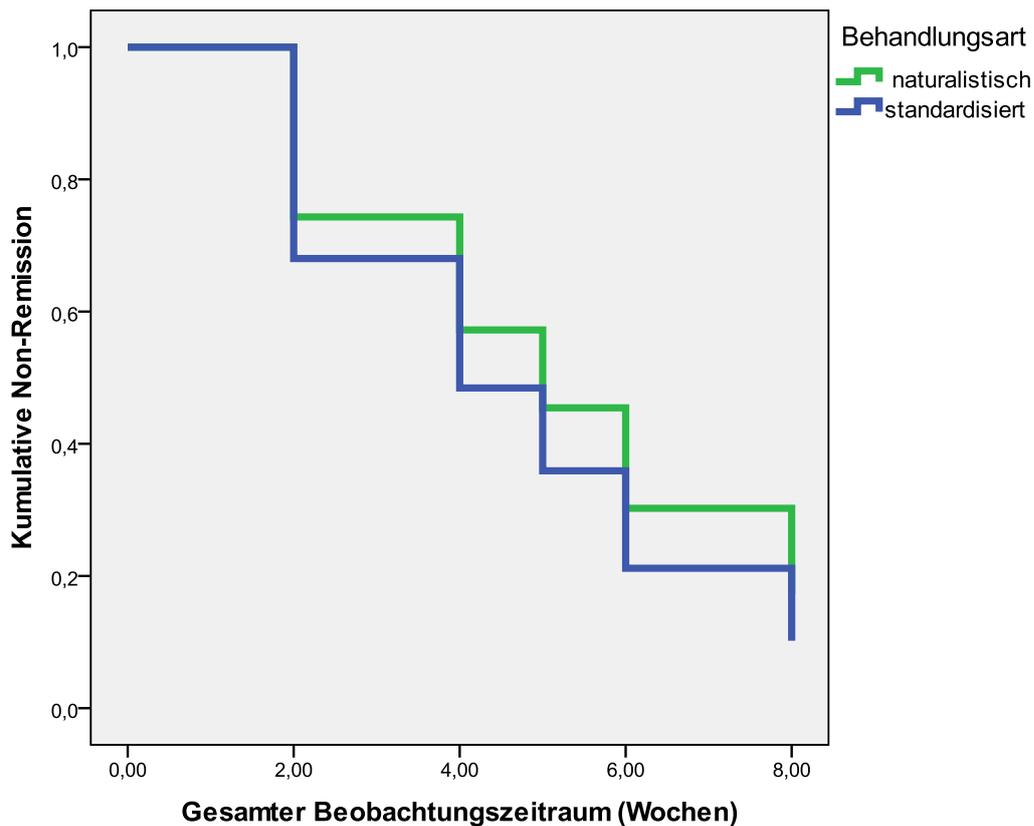


Abb. 15: Überlebenskurven der naturalistisch vs. standardisiert behandelten T/T-Träger in Bezug auf die Remission innerhalb des gesamten Messzeitraumes (n = 23). Es lag kein signifikanter Unterschied vor ($p = 0,629$).

4 Diskussion

Wir konnten zeigen, dass bei stationär behandelten Patienten mit Depression der FKBP5-Genotyp einen signifikanten Einfluss auf das Therapieansprechen ausübte und damit die vorangegangenen zitierten Studien replizieren. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass eine Interaktion zwischen Genotyp und Behandlungsart (standardisiert vs. naturalistisch) bestand. Die C-Allel-Träger profitierten entscheidend von einer strukturierten Behandlung nach Algorithmus, wohingegen das Therapieansprechen der TT-Träger nicht signifikant von der Behandlungsart abhing.

4.1 Assoziation des Genotyps mit Response und Remission

Hier sollen zunächst die Ergebnisse der ersten Hauptfragestellung, welche die Assoziation des Genotyps mit Response und Remission untersuchte, diskutiert werden. Die homozygoten T-Allelträger des Polymorphismus rs1360780 im FKBP5-Gen zeigten eine signifikant höhere Response- und Remissionswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den C-Allel-Trägern. Der Effekt war bereits während des ersten Beobachtungszeitraumes deutlich und war auch darüber hinaus wirksam. Tendenziell war eine Zunahme des Effekts über die Studiendauer hinweg zu verzeichnen. Über den gesamten bis zu 14 Wochen andauernden Beobachtungszeitraum hinweg zeigten die T/T-Träger eine annähernd doppelt so hohe Response- und Remissionswahrscheinlichkeit als die C-Allel-Träger. Die Ergebnisse stimmen mit den Studien von Binder et al. 2004 und Kirchheiner et al. 2008 überein, welche ebenfalls einen Effekt des Genotyps auf die Ansprechwahrscheinlichkeit konstatierten. Dies ist die erste Arbeit, die die Assoziation des untersuchten Polymorphismus mit Response und Remission während eines gesamten Therapieprozesses untersucht hat. Es konnte gezeigt werden, dass der Einfluss des Genotyps über einen langen Therapieprozess hinweg auch nach Einsatz verschiedener Medikamente und unterschiedlicher Augmentationsstrategien erhalten bleibt.

Neben dem Genotyp hatte innerhalb beider Messzeiträume erwartungsgemäß die als Kovariate eingeschlossene Behandlungsart (standardisiert vs. naturalistisch) einen signifikanten Einfluss auf Response bzw. Remission. Hinsichtlich der Remission erreichte zudem der HAMD-Baseline signifikante Werte. Der Einfluss des HAMD-Baseline auf die Remission ist erklärbar, da die Remissionswahrscheinlichkeit bei einem niedrigeren Aufnahme-HAMD aufgrund der geringeren Distanz zum Cut-off-Wert von 9 höher ist. Von den übrigen Kovariaten erreichte lediglich das Geschlecht innerhalb des ersten Messzeitraumes einen Trend zur Signifikanz mit einer tendenziell schlechteren Response- und Remissionswahrscheinlichkeit bei den männlichen Patienten. Der Einfluss des Geschlechts war über den gesamten Beobachtungszeitraum von 14 Wochen hinweg nicht mehr vorhanden. Es handelte sich dabei am ehesten um einen mit der vorliegenden Stichprobe im Zusammenhang stehenden Zufallsbefund, welcher sich in den unter 4.1.1 bzw. 4.1.2 aufgeführten Vergleichsstudien so nicht zeigte. Bei Kirchheiner et al. fand sich sogar umgekehrt eine

erhöhte Ansprechwahrscheinlichkeit für männliche Patienten (Kirchheiner, Lorch et al. 2008). Der Einfluss des Geschlechts auf die Antidepressivaresponse wäre jedoch ein interessanter Ansatz für weitere Studien.

Im Folgenden soll ein Vergleich mit vorangegangenen Studien erfolgen, welche ebenfalls die Assoziation des Polymorphismus rs1360780 im FKBP5-Gen mit dem Ansprechen auf Antidepressiva untersucht haben.

4.1.1 Studien mit nachweisbarem Effekt des Genotyps

Die Befunde stimmen mit den Ergebnissen von Binder et al. 2004 überein. An einem Sample von 294 depressiven Patienten und 339 Kontrollen untersuchten sie zunächst eine Reihe von SNPs in acht Regulatorgenen des HPA-Systems in Hinblick auf ihre Assoziation mit der Antidepressivaresponse nach zwei und fünf Wochen sowie mit der Remission bei Entlassung. Die Response war hierbei definiert als eine HAMD-Reduktion von > 25 % nach zwei Wochen (early response) bzw. > 50 % nach fünf Wochen, der Remission entsprach ein HAMD von ≤ 10 . Es ergab sich eine signifikante Assoziation zwischen drei SNPs in FKBP5 mit der Response bzw. der Remission, darunter der Polymorphismus rs1360780. Daraufhin erfolgten weitere Genotypisierungen von 27 SNPs in und um FKBP5. Dabei zeigten wiederum drei SNPs eine starke Assoziation mit der Antidepressiva-Response nach zwei Wochen: rs4713916 in der vermuteten Promoterregion, rs1360780 in Intron 2 und rs3800373 im nicht translatierten 3'-Ende. In der Folge führten Binder et al. Genotypisierungen dieser drei SNPs an einem unabhängigen, kleineren Sample depressiver Patienten durch. Der Polymorphismus rs1360780 zeigte weiterhin eine signifikante Assoziation mit der Response, der Polymorphismus rs3800373 wies einen Trend zur Assoziation auf. Da rs1360780 die höchste Signifikanz zeigte, wurden für diesen Polymorphismus weitere Untersuchungen durchgeführt. In beiden Samples zeigte sich eine signifikante Überrepräsentation von homozygoten T-Allelträgern unter den Respondern. Die T/T-Patienten zeigten über den gesamten Verlauf von fünf Wochen eine signifikant schnellere Antidepressiva-Response. So brauchten die T/T-Patienten bei Binder et al. im Durchschnitt 3.18 Wochen bis zur Response, wohingegen die C/C- und C/T-Patienten mit durchschnittlich 5.03 Wochen signifikant länger brauchten. Die Werte der C/C- und C/T-Patienten lagen stets dicht beisammen und unterschieden sich signifikant

von denen der T/T-Träger. Ein weiterer wichtiger Befund in der beschriebenen Studie war, dass die T/T-Patienten mehr als doppelt so viele vorangegangene Episoden aufwiesen im Vergleich zu den C-Allel-Trägern (Binder, Salyakina et al. 2004).

Etwas anders verhielt es sich bei Kirchheiner et al. 2008, wo die Response-Raten nach drei Wochen bei 179 Patienten gemessen wurden. In dieser Studie war insbesondere die Ansprechrate der heterozygoten Patienten hoch, höher als die der T/T-Träger. Aus diesem Grund wurden für weitere Untersuchungen die Träger der Variante zusammengefasst und der C/C-Gruppe gegenübergestellt. Es ergab sich eine nahezu zweifach höhere Chance auf ein positives Therapieansprechen im Laufe des Beobachtungszeitraums für T-Allel-Träger ($p = 0,04$; OR = 1,8). (Kirchheiner, Lorch et al. 2008). Bezüglich des Ansprechens der heterozygoten Patienten unterschieden sich die Ergebnisse von Kirchheiner et al. von den vorliegenden Ergebnissen sowie von den Ergebnissen von Binder et al. In der vorliegenden Studie wiesen die C/T-Patienten ähnliche Response- bzw. Remissionsraten auf wie die C/C-Patienten, teilweise zeigten die Heterozygoten sogar etwas schlechtere Werte als die C/C-Patienten. Auch in dieser Arbeit erfolgte in einem zweiten Schritt eine Dichotomisierung. Anders als bei Kirchheiner et al. wurden jedoch die Wildtyp-Allel-Träger zusammengefasst und den T/T-Trägern gegenübergestellt. Somit konnten die bestehenden Unterschiede nochmals verdeutlicht werden. Trotz der Ergebnisse von Kirchheiner et al. war eine Dichotomisierung von C-Allel- versus T/T-Träger hier vertretbar, da dies im Einklang mit den Ergebnissen der Binder-Studie stand.

Insgesamt war der Effekt des Genotyps bei Binder et al. deutlich ausgeprägter als bei Kirchheiner et al. und in der vorliegenden Arbeit. Binder et al. stellten eine mehr als fünffach höhere Ansprechrate bei homozygoten Trägern des T-Allels fest im Vergleich zu den C-Allel-Trägern. In der aktuellen Arbeit zeigten die T/T-Patienten in der Cox-Regressionsanalyse eine knapp zweifach erhöhte Response- bzw. Remissionswahrscheinlichkeit mit einer zunehmenden Tendenz zum Ende der Studie hin. Betrachtet man lediglich die Response- und Remissionsraten in den vorliegenden Ergebnissen, so ergab der Vergleich der Genotypen mittels Chi-Quadrat-Test nur nach Dichotomisierung des Genotyps in Hinblick auf die Remission während des ersten Messzeitraumes einen signifikanten Unterschied (s. Tab. 16). Allerdings wäre ein reiner Vergleich der Responder- bzw. Remitterraten infolge des langen Beobachtungszeitraumes und der fehlenden Berücksichtigung von zensierten Fällen hier wenig aussagekräftig gewesen.

Anders als bei Binder et al. konnte weder in der Studie von Kirchheiner et al. noch in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den Genotypen hinsichtlich der Anzahl vorangegangener Episoden festgestellt werden. Aufgrund der fehlenden Werte im vorliegenden Sample war die Aussagekraft bzgl. eines Zusammenhanges von Episodenanzahl und Genotyp jedoch gemindert.

4.1.2 Studien ohne nachweisbaren Effekt des Genotyps

Es liegen auch Studien vor, die keinen Einfluss des FKBP5- Genotyps zeigen konnten. So konnten Lekmann et al. bei der Untersuchung des STAR*D-Samples zwar eine Assoziation des Polymorphismus rs4713916 im FKBP5-Gen mit der Remission feststellen, jedoch keine signifikante Assoziation mit rs1360780 (Lekman, Laje et al. 2008). In der STAR*D-Kohorte wurden alle Patienten mit Citalopram behandelt. Lekmann et al. untersuchten ein Sample von 1809 ambulanten Patienten unterschiedlicher Ethnizität und gesunden 739 Kontrollen. Tsai et al. untersuchten die Response nach vier Wochen bei 125 chinesischen ambulanten Patienten, die mit Fluoxetin behandelt wurden. Sie konnten die Ergebnisse von Binder et al. ebenfalls nicht replizieren, weder in Bezug auf die Response noch die Episodenanzahl (Tsai, Hong et al. 2007). Papiol et al. untersuchten verschiedene Gene des HPA-Systems, u.a. FKBP5. Das Sample bestand aus 159 ambulanten Patienten spanischen Ursprungs und 96 gesunden Kontrollen. Die Patienten wurden mit Citalopram behandelt. Auch sie konnten keine signifikanten Ergebnisse für den untersuchten Polymorphismus (rs1360780) finden. Sie fanden lediglich einen Unterschied bzgl. der Response in der 4. Woche in einem Polymorphismus des CRHR2-Gens (Papiol, Arias et al. 2007).

Eine mögliche Erklärung für das Nicht-Übereinstimmen der Ergebnisse mit den genannten Studien könnte die Ethnizität sein. Möglicherweise ist der Effekt nur bei Patienten zentraleuropäischen Ursprungs nachweisbar. In der vorliegenden Studie, sowie in den Studien von Binder und Kirchheiner, in denen ein positiver Effekt des Genotyps nachweisbar war, wurden jeweils nur Probanden zentraleuropäischen Ursprungs eingeschlossen. Darüber hinaus fällt auf, dass in den genannten Studien ohne positiven Befund jeweils nur ein Antidepressivum zum Einsatz kam, wobei es sich stets um ein SSRI handelte (Citalopram bzw. Fluoxetin), hierzu mehr unter 4.2.2.

Außerdem wurden in den drei genannten Studien jeweils ambulante Patienten untersucht. Möglicherweise ist der Effekt nur bei schwerer erkrankten stationären Patienten nachweisbar. Dies könnte damit zusammenhängen, dass der Einfluss der Medikation auf die Therapie mit der Krankheitsschwere zunimmt.

4.1.3 Therapieresistenz

Trotz der überlegenen Ansprechwahrscheinlichkeit der T/T-Patienten gegenüber den C-Allel-Trägern in der vorliegenden Studie gab es auch bei den T/T-Trägern Patienten mit zunächst therapieresistenten Verläufen, welche innerhalb des ersten Messzeitraums nicht auf die Therapie ansprachen. Folglich können der FKBP5-Genotyp und die bei den T/T-Trägern ohnehin weniger ausschlaggebende Behandlungsart (hierzu Näheres unter 3.3.2) nicht allein entscheidend für das Therapieansprechen gewesen sein. Es muss – wie auch zu erwarten war – noch andere hier nicht berücksichtigte Ursachen für Therapieresistenz bei diesen Trägern des „günstigen“ Genotyps geben. Dennoch blieb der Effekt des Genotyps auch bei den „späten“ Respondern bzw. Remittern bestehen. Dies spricht für den relativ stabilen Effekt des Genotyps über längere Zeit hinweg. Der Einfluss des Genotyps auf das therapeutische Ansprechen zeigt sich also selbst bei initialen Non-Respondern (deren Non-Response auch auf andere biologische oder psychologische Faktoren zurückzuführen ist).

4.2 Medikamentöse Behandlung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen zur medikamentösen Behandlung diskutiert. Hierbei soll zunächst auf den Effekt des Genotyps in den verschiedenen Substanzklassen eingegangen werden. Anschließend werden die Ergebnisse der Frage nach einer Interaktion von Genotyp und Behandlungsart diskutiert.

4.2.1 Verschiedene Substanzklassen

In der vorliegenden Studie unterschied sich der Einfluss des Genotyps auf Response bzw. Remission zwischen den Substanzklassen nicht signifikant. Eine Interaktion zwischen den Variablen Genotyp und Substanzklassen mit Einfluss auf Response bzw. Remission konnte nicht gefunden werden. Da keine Interaktion nachzuweisen war sowie aufgrund der relativ kleinen Antidepressiva-Gruppengrößen, wurde eine Einzelauswertung nach Substanzklassen wie sie bei Binder et al. 2004 erfolgte nicht durchgeführt.

Kirchheiner et al. 2008 fanden eine höhere Chance zu respondieren für T-Allel-Träger, wobei der Effekt bei Patienten, die mit Venlafaxin oder einer Kombination von mehreren Antidepressiva behandelt wurden, am stärksten ausgeprägt war. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte nach Kirchheiner et al. sein, dass der Effekt deutlicher wird, wenn der Patient kein rein selektiv wirksames Medikament erhalten hat. Binder et al. 2004 hingegen erhielten annähernd identische Ergebnisse bzgl. der Response für die drei in ihrer Studie untersuchten Antidepressiva-Hauptklassen (SSRI, TZA und Mirtazapin). Auch in dieser Arbeit war ein von der Substanzklasse abhängiger Effekt des Genotyps nicht nachzuweisen. Das könnte darauf hindeuten, dass die Mechanismen, über welche FKBP5 in das Behandlungsansprechen eingreift, dem primären Bindungsprofil der Antidepressiva nachgeschaltet sind (Binder 2009).

4.2.2 Interaktion von Genotyp und Behandlungsart

Die zweite Hauptfragestellung dieser Studie war die nach einer möglichen Interaktion von Genotyp und Behandlungsart mit Auswirkung auf Response bzw. Remission. Die Ergebnisse zeigten einen synergistischen Effekt zwischen naturalistischer Behandlung und C/T- bzw. C/C-Genotyp. Dies bedeutet, dass bei C-Allel-Trägern eine naturalistische Behandlung das bei diesen Patienten ohnehin weniger gute Therapieansprechen nochmals verschlechterte. Anders herum betrachtet impliziert dies, dass insbesondere die Träger des „ungünstigen“ C-Allels von einer standardisierten Behandlung profitierten. Bei T/T-Trägern schien der Therapiemodus weniger entscheidend zu sein. Letztere zeigten unabhängig von der Therapieform eine

signifikant höhere Ansprechwahrscheinlichkeit. Der Genotyp hatte also einen Einfluss auf den Effekt der algorithmusgestützten Pharmakotherapie. Tab. 27 veranschaulicht diese Zusammenhänge zwischen Genotyp und Behandlungsart nochmals in vereinfachter Form.

Tab. 27: vereinfachte Darstellung des Zusammenhangs zwischen Genotyp und Behandlungsart in Hinblick auf Response/Remission. T/T-Träger zeigten unabhängig von der Behandlungsart eine überlegene Ansprechwahrscheinlichkeit (zwei Pluszeichen). Patienten mit C-Allel und standardisierter Behandlung (ein Pluszeichen) zeigten eine niedrigere Ansprechwahrscheinlichkeit gegenüber den T/T-Patienten, jedoch eine erhöhte Ansprechwahrscheinlichkeit im Vergleich zu den Patienten mit C-Allel und naturalistischer Behandlung (Minuszeichen).

	T/T-Genotyp	C/C- / C/T-Genotyp
Standardisierte Behandlung	++	+
Naturalistische Behandlung	++	-

Die Befunde waren unabhängig vom Messzeitraum. C-Allel-Träger profitierten sowohl in der Monotherapiephase als auch in späteren Phasen des Algorithmus von der Behandlung nach Algorithmus, während bei den T/T-Trägern unabhängig von der Phase des Algorithmus kein signifikanter Unterschied zwischen standardisierter und naturalistischer Behandlung bestand. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass zwischen den beiden Behandlungsmodi Unterschiede vorlagen, welche besonders bei C-Allel-Trägern Einfluss auf den Therapieerfolg hatten. Die standardisierte Behandlung unterschied sich von der naturalistischen Behandlung im Wesentlichen durch klare sequentielle Therapievorgaben sowie eine geringere Anzahl an Therapiestrategien und Medikamenten (Adli, Rush et al. 2003, Bauer, Pfennig et al. 2009). Die Algorithmusbehandlung beugte durch ihre zeitlichen Vorgaben therapeutischem Aktionismus und Polypharmazie vor. Sie begünstigte somit einerseits das Ausschöpfen einer einmal gewählten Therapiestrategie und sicherte andererseits einen rechtzeitigen Strategiewechsel bei nicht suffizientem Ansprechen. Den Ergebnissen nach zu urteilen kam eine derart strukturierte Behandlung besonders den C-Allel-Trägern, also den Patienten, welche zu einem schlechteren Therapieansprechen neigen, zu gute.

Eine standardisierte und qualitätsgesicherte Behandlung kann somit einen „genetischen Nachteil“ bzgl. des Therapieansprechens teilweise kompensieren. Folglich näherten sich die Therapieergebnisse der C-Allel-Träger denen der T/T-Träger bei Behandlung nach Algorithmus an. Je standardisierter und konsequenter die Behandlung, desto geringer schien der Einfluss des Genotyps zu sein. Möglicherweise liefert dieser Zusammenhang eine weitere Erklärung dafür, dass der Einfluss des Genotyps auf die Response nicht in allen Studien nachgewiesen werden konnte. In sämtlichen unter 4.1.2 genannten Studien ohne nachweisbaren Effekt erfolgte eine einheitliche Antidepressivamonotherapie mit einem SSRI. Die Studien, in welchen die T/T-Träger ein signifikant besseres Ansprechen zeigten, waren hingegen naturalistisch konzipiert. Im Rahmen der Projekte, aus welchen die Patienten für die vorliegende Studie rekrutiert wurden, erhielten natürlich auch die naturalistisch behandelten Patienten eine adäquate Behandlung, wobei diese sich am Ermessen des jeweiligen Stationsarztes und nicht an einem Algorithmus orientierte. Eine grundsätzlich adäquate Behandlung erscheint selbstverständlich auch für den Therapieerfolg der T/T-Patienten unerlässlich.

Was die Aussagekraft der gefundenen Interaktion einschränkt, ist der geringe Anteil an homozygoten T-Allelträgern mit nur 7,72 % des gesamten Samples. Die Ergebnisse sind somit als präliminär einzustufen. Um auszuschließen, dass die Unabhängigkeit der T/T-Patienten vom Behandlungsmodus in der zufälligen Verteilung der Stichprobe begründet ist, wäre eine Replikation des Befundes an einem größeren Sample erforderlich.

4.3 Erklärungsansätze der Ergebnisse auf biochemischer Ebene

Möglicherweise ist die höhere Ansprechwahrscheinlichkeit der T/T-Patienten auf genetische Unterschiede in der HPA-Systemregulierung zurückzuführen. FKBP5 setzt die Sensitivität des GR für Cortisol herab. Hierdurch kommt es zu einer Beeinträchtigung des über neuronale Glucocorticoidrezeptoren vermittelten negativen Feedbackmechanismus des HPA-Systems. Für T/T-Träger konnten erhöhte FKBP5-Level im Vergleich zu C-Allel-Trägern nachgewiesen werden (Binder, Salyakina et al. 2004). Folglich kommt es bei T/T-Trägern zu einer verminderten GR-Sensitivität im Vergleich zu den C-Allel-Trägern. Dies geht mit einem höheren Risiko einer HPA-Dysregulation für T/T-Träger einher. Paradoxerweise scheint sich die GR-Sensitivität

beim Vorliegen einer aktuellen Depression umzukehren. So ist die Dysregulation des HPA-Systems während einer depressiven Episode bei den C-Allel-Patienten stärker ausgeprägt als bei den T/T-Patienten (Binder 2009). Durch eine engere Kopplung von FKBP5-Expression und Cortisolleveln bei den T/T-Trägern scheint deren HPA-Systemregulation allgemein weniger stabil und stärker auf Umwelteinflüsse reagibel zu sein als das der C-Allel-Träger. Dies würde wiederum das überlegene Therapieansprechen der T/T-Träger erklären, da bei diesen die Substanzen leichter in die Regulation des HPA-Systems eingreifen können. Binder et al. konnten eine signifikant höhere Korrelation von Cortisol-Plasma-Leveln und FKBP5-mRNA-Leveln bei T/T-Trägern im Vergleich zu C/C- und C/T-Patienten zeigen. Dies suggeriert, dass bei T/T-Trägern die Signalübertragung des GR und die HPA-System-Reaktivität in stärkerem Maße von der Interaktion zwischen FKBP5 und dem GR kontrolliert werden. Der in der Einleitung beschriebene intrazelluläre Feedbackmechanismus – also die Glucocorticoid-induzierte FKBP5-Expression – scheint bei T/T-Trägern eine größere Rolle zu spielen.

Im Dex/CRH-Test bei Aufnahme wurde für depressive T/T-Patienten eine signifikant niedrigere ACTH-Antwort im Vergleich zu den anderen Genotypen beschrieben (Binder, Salyakina et al. 2004). Dies deutet – entgegen den Erwartungen – auf eine geringere Auslenkung des HPA-Systems bei gegenwärtig depressiven T/T-Trägern im Vergleich zu depressiven C-Allel-Trägern hin. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen lag gleichwohl auch bei den T/T-Patienten im Dex/CRH-Test eine Dysregulation des HPA-Systems vor. Hinsichtlich der Cortisollevel konnten keine Unterschiede zwischen den Genotypen konstatiert werden, weder bei Messung der basalen Cortisollevel noch nach Dexamethasoninduktion. Der Unterschied in der ACTH-Antwort lässt die Schlussfolgerung zu, dass es bei depressiven Patienten unabhängig vom Genotyp zu einer Dysregulation des HPA-Systems mit verminderter GR-Sensitivität kommt, welche jedoch bei T/T-Patienten vergleichsweise weniger stark ausgeprägt ist. Binder et al. folgerten daraus, dass T/T-Träger zwar ebenso schwer depressiv sind wie andere Individuen, aber ihre HPA-System-Regulation während der depressiven Episode weniger beeinträchtigt ist. Möglicherweise können Antidepressiva dadurch sowie durch das engere Zusammenspiel von Cortisol und FKBP5 bei T/T-Trägern schneller zu einer Normalisierung des HPA-Systems und somit zu einem klinischen Ansprechen führen. Bekannt ist, dass Antidepressiva die CRH- und folglich die Cortisollevel senken. Denkbar ist, dass aufgrund der engeren Korrelation von Cortisolleveln und FKBP5-

Expression durch eine antidepressive Behandlung verringerte Cortisollevel bei T/T-Trägern rascher zu niedrigeren FKBP5-Leveln führen und damit zu einer höheren Sensitivität von neuronalen Glucocorticoidrezeptoren. Infolge eines stärker ausgeprägten intrazellulären Feedbackmechanismus ist eine Wiederherstellung der normalen HPA-Funktion mittels Antidepressiva bei T/T-Patienten möglicherweise schneller zu erreichen.

Bei C-Allel-Trägern hingegen führen erhöhte Cortisollevel weniger schnell zu erhöhten FKBP5-Leveln. Ihr HPA-System scheint stabiler und weniger reagibel zu sein. Ist jedoch die Schwelle zur Depression überschritten, so liegt bei den C-Allel-Patienten eine verhältnismäßig stärkere HPA-Dysregulation vor. Zugleich zeigt sich das HPA-System der C-Allel-Träger auch im Zustand der Depression weniger reagibel. In der schwereren Dysregulation des HPA-Systems während einer depressiven Episode bei C-Allel-Trägern und in der geringeren Korrelation von Cortisolleveln und FKBP5-Expression liegt möglicherweise auch ein Erklärungsansatz für das besondere Profitieren dieser Patienten von einer standardisierten Behandlung. Die beschriebenen Faktoren führen zu einer langsameren und schlechteren Beeinflussbarkeit des HPA-Systems durch Antidepressiva bei Patienten mit C-Allel. Somit käme dem Ausreizen der gewählten Therapiestrategie bei diesen Patienten besondere Bedeutung zu. Die geringere Remissionswahrscheinlichkeit der C-Allel-Träger über den gesamten Studienverlauf deutet darauf hin, dass diese eher zu Therapieresistenz neigen, möglicherweise ebenfalls bedingt durch die beschriebenen biochemischen Mechanismen. Folglich ist ein rechtzeitiger Wechsel einer nicht ausreichend wirksamen Therapiestrategie bei diesen Patienten potentiell noch bedeutsamer.

4.4 Methodenkritik

4.4.1 Stärken der Studie

Ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal dieser Arbeit zu den Vorgängerstudien lag in dem langen, bis zu 14 Wochen betragenden Beobachtungszeitraum über einen gesamten vielgestaltigen Therapieprozess hinweg. Binder et al. 2004 untersuchten z. B. eine Assoziation des Genotyps mit dem frühen Ansprechen nach zwei Wochen, dem späten Ansprechen nach fünf Wochen sowie der Remission. Kirchheiner et al. 2008

untersuchten das frühe Ansprechen nach einem Zeitraum von drei Wochen. Darüber hinaus ermöglichte das Studiendesign eine Genotyp-abhängige Evaluation der Effektivität einer algorithmusgestützten Behandlung im Vergleich zu einer naturalistischen Behandlung. Diese Studie ist die erste, die diesen Zusammenhang untersucht hat. Durch die Untersuchung eines mit unterschiedlichen Antidepressiva behandelten Patientensamples war außerdem die Ermittlung einer Interaktion von Genotyp und Substanzklassen möglich.

Zugunsten einer größeren Homogenität des Patientenkollektivs wurden in diese Studie keine bipolaren Patienten eingeschlossen anders als in den Studien von Binder et al. 2004 und Kirchheiner et al. 2008. Außerdem wurden nur Patienten ab einem HAMD-Wert von 15 eingeschlossen. Somit handelte es sich um eine relativ homogene Stichprobe mittel- bis schwergradig unipolar depressiver Patienten in stationärer Behandlung. Die Geschlechter waren dabei der Epidemiologie entsprechend mit 187 weiblichen und 111 männlichen Patienten zugunsten der Frauen etwas stärker vertreten. Insgesamt handelte es sich trotz z. T. fehlender Werte um ein gut charakterisiertes Patientensample.

4.4.2 Schwächen der Studie

Hinsichtlich des Patientenkollektivs bestand die Schwierigkeit in erster Linie darin, dass die Patienten drei unterschiedlichen Projekten entnommen waren. Den Einschluss von Patienten aus unterschiedlichen Projekten rechtfertigte jedoch das enge Zusammenhängen dieser Projekte. In Hinblick auf die erste Hauptfragestellung war die medikamentöse Behandlung relativ heterogen, nämlich teils naturalistisch, teils standardisiert und mit verschiedenen Substanzklassen. Durch den Verzicht auf eine Eingrenzung war es jedoch möglich eine ausreichend große Patientenstichprobe von 298 Patienten zu erhalten. Für die Variablen Persönlichkeitsstörung, Episodendauer und Episodenanzahl lagen nur unvollständige Datenangaben vor, so dass ein Einschluss in die Cox-Regressionsanalyse nicht möglich war. Die lückenhaften Angaben schmälerten insbesondere die Aussagekraft bzgl. eines Zusammenhanges zwischen Genotyp und Episodenanzahl. Besonders in Hinblick auf die zweite Hauptfragestellung ist der geringe Prozentsatz an homozygoten T-Allelträgern als

limitierender Faktor anzusehen, wodurch die Ergebnisse bzgl. einer Interaktion von Genotyp und Behandlungsart als präliminär zu werten sind.

4.5 Einordnung der Ergebnisse in den gegenwärtigen Forschungsstand

4.5.1 Antidepressivaresponse als polygenes Phänomen

Zu Beginn lag der Schwerpunkt bei der Suche nach genetischen Polymorphismen mit Einfluss auf die Antidepressivaresponse auf dem Cytochrom-P-450-System sowie auf dem Serotoninsystem. Geleitet von der Annahme, dass es einen gemeinsamen Signalweg gibt, der der Monoaminaktivierung nachgeschaltet ist und der der Wirksamkeit verschiedener Klassen von Antidepressiva zugrunde liegt, galt das Forschungsinteresse in der Folge zunehmend anderen relevanten Modellen (Kemp, Gordon et al. 2008). Hierzu gehört das Stresshormonsystem. Abgesehen von FKBP5 fand sich noch für weitere Gene des HPA-Systems eine Assoziation mit der Antidepressivaresponse. So beschrieben Licinio et al. in einer Studie mit 80 Patienten eine Assoziation eines aus drei SNPs bestehenden Haplotyp im CRHR1-Gen mit der Response auf Desipramin bzw. Fluoxetin (Licinio, O'Kirwan et al. 2004). Papiol et al. beobachteten bei G-Allel Trägern des Polymorphismus rs2270007 im CRHR2-Gen eine signifikant schlechtere Response in der vierten Behandlungswoche (Papiol, Arias et al. 2007). Van Rossum et al. untersuchten bei einem Kollektiv von 490 Patienten und 496 gesunden Kontrollpersonen drei Polymorphismen des Glucocorticoidrezeptors, wobei eine signifikant schnellere Response bei Trägern des ER22/23EK-Polymorphismus festgestellt werden konnte. Darüber hinaus konstatierten sie eine erhöhte Suszeptibilität für Depression sowohl bei ER22/23EK-Trägern als auch bei Trägern des BclI-Restriktions-Längen-Polymorphismus (van Rossum, Binder et al. 2006).

Allen diesen Studien ist gemein, dass sie sich auf Kandidatengene konzentriert haben, die mit dem Wirkmechanismus von Antidepressiva bzw. ihrer Pharmakokinetik in Verbindung gebracht worden sind. Eine nicht hypothesengeleitete Herangehensweise findet sich bei Ising et al. Sie führten eine genomweite Studie durch, in welcher sich der Einfluss einzelner SNPs für sich betrachtet auf das Therapieansprechen als eher moderat erwies. Sie fanden über 300 SNPs, die in engem Zusammenhang mit dem Therapieerfolg standen. Ausgehend von diesen SNPs kategorisierten sie die Patienten

als Träger einer hohen gegenüber einer niedrigen Anzahl von Response-Allelen. Zusätzlich untersuchten sie den prädiktiven Effekt von klinischen Charakteristika in Kombination mit der Allelverteilung. Sie stellten fest, dass Patienten mit einer komorbiden Angsterkrankung und einer niedrigen Anzahl von Response-Allelen das schlechteste Therapieergebnis zeigten (Ising, Lucae et al. 2009). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass das Ansprechen auf Antidepressiva von einem Zusammenspiel vieler unterschiedlicher Gene bestimmt wird. Dabei müssen die interessanten Kandidatengene nicht zwangsläufig zu einem der bisher mit Antidepressivaresponse in Verbindung gebrachten Systeme gehören. Auf welche Weise Antidepressiva ihre Wirkung ausüben ist noch nicht vollständig bekannt. Somit stellen genomweite Studien eine sinnvolle Herangehensweise dar, um bisher nicht mit der Antidepressivatherapie in Verbindung gebrachte Gene mit Einfluss auf die Response zu identifizieren. Doch auch die bereits untersuchten Gene innerhalb der bisher bekannten Modelle scheinen Potential für weitere Erkenntnisse zur Antidepressiveresponse zu bieten. In vier Genen des HPA-Systems konnte bisher eine Assoziation mit dem Ansprechen auf Antidepressiva nachgewiesen werden: im CRHR1-Gen, CRHR2-Gen, im Glucocorticoidrezeptor-Gen und im FKBP5-Gen. Dies untermauert die Wichtigkeit des Stresshormonsystems in der Therapie der Depression. Dem FKBP5-Gen scheint hierbei als Regulator des HPA-Systems eine entscheidende Bedeutung zuzukommen.

4.5.2 Stressvulnerabilität und Therapieansprechen

Es gibt Befunde, die darauf hin deuten, dass das FKBP5-Gen auch bei der Entwicklung einer Depression sowie anderen stressassoziierten psychischen Erkrankungen eine Rolle spielt. Wie oben erwähnt, ist bei T/T-Trägern des Polymorphismus rs1360780 die FKBP5-Induktion enger an die Aktivierung des Glucocorticoidrezeptors im Sinne eines intrazellulären Feedbackmechanismus gekoppelt. Dies führt zu höheren Cortisol-induzierten FKBP5-Leveln, wodurch die GR-Sensitivität beeinflusst wird. Es gibt noch weitere Polymorphismen innerhalb von FKBP5, die mit einer erhöhten Glucocorticoid-vermittelten FKBP5-Induktion in Verbindung gebracht werden (u.a. rs9296158, rs3800373, rs9470080). Infolge des hohen Maßes an gemeinsamem Auftreten (Linkage Disequilibrium) dieser Polymorphismen - inklusive des hier Untersuchten - ist es schwierig, genau einen ursächlichen funktionellen Polymorphismus auszumachen

(Binder 2009). Es konnte gezeigt werden, dass diese Polymorphismen mit einem höheren Risiko für aktuelle PTSD-Symptome bei Kindesmissbrauch in der Vorgeschichte einhergehen (Binder, Bradley et al. 2008). Die Varianten im FKBP5-Gen scheinen bei Vorliegen von Kindheitstraumata die Resilienz bzw. das Risiko für die Entwicklung einer PTSD zu beeinflussen (Gillespie, Phifer et al. 2009). Ising et al. fanden heraus, dass gesunde Kontrollen, die homozygot für die Allele mit hoher FKBP5-Induktion waren, eine signifikant langsamere Erholung von durch Stress hervorgerufenen erhöhten Cortisolleveln zeigten einhergehend mit vermehrten Angstsymptomen in der Erholungsphase (Ising, Depping et al. 2008). Touma et al. generierten FKBP5-knock-out-Mäuse und stellten fest, dass deren emotionales Verhalten sich unter normalen Umgebungsbedingungen nicht von dem anderer Mäuse unterschied; unter forcierten Stressbedingungen führte die Deletion von FKBP5 jedoch zu einem aktiveren Coping-Verhalten (Touma, Gassen et al. 2011). In der STAR*D-Studie wurde eine Überrepräsentation der mit einer erhöhten FKBP5-Induktion assoziierten Allele bei unipolar Depressiven im Vergleich zu den Kontrollen beschrieben (Lekman, Laje et al. 2008). Dieser Befund konnte durch Binder et al. 2004 und durch Papiol et al. 2007 nicht unterstützt werden – möglicherweise infolge von zu niedrigen Patientenzahlen in diesen Studien. Die höhere Episodenzahl der T/T-Träger bei Binder et al. 2004 tendiert jedoch in dieselbe Richtung. Der Zusammenhang zwischen stressassoziierten Erkrankungen und dem FKBP5-Gen spricht für das Vorliegen einer Gen-Umwelt-Interaktion einhergehend mit einem protektiven Effekt bei C-Allel-Trägern des hier untersuchten Polymorphismus. Eine überschießende FKBP5-Induktion als Folge von Cortisolausschüttung als Reaktion auf einen Stressor scheint bei T/T-Trägern zu einem beeinträchtigten negativen Feedbackmechanismus des HPA-Systems zu führen und somit zu einer länger anhaltenden Erhöhung des Cortisolspiegels. Diese verlängerte Stressantwort führt möglicherweise zu einer erhöhten Vulnerabilität für stressassoziierte Erkrankungen (Binder 2009).

Andererseits führen Antidepressiva infolge der größeren Reagibilität und Beeinflussbarkeit des HPA-Systems bei T/T-Patienten des untersuchten Polymorphismus schneller zu einer Normalisierung des HPA-Systems und somit zu einem klinischen Ansprechen. Entscheidend hierbei scheinen - wie unter 4.3 beschrieben - die während einer depressiven Episode im Vergleich zu den C-Allel-Patienten weniger ausgeprägte HPA-Dysregulation und das engere Zusammenspiel von Cortisol und FKBP5 zu sein. Diese Mechanismen führen möglicherweise auch bei

anderen Varianten, die mit einer erhöhten FKBP5-Induktion durch Glucocorticoide einhergehen, zu einer schnelleren Therapieresponse. Hierbei ist besonders der Polymorphismus rs3800373 zu erwähnen, der bei Binder et al. in einer ersten Testung eine signifikante Assoziation mit der Antidepressivaresponse zeigte und bei der Untersuchung an einem Replikationssample noch einen Trend zur Signifikanz aufwies. Dieser Polymorphismus wird in einem hohen Maß mit dem in dieser Arbeit untersuchten Polymorphismus gemeinsam vererbt (Binder, Salyakina et al. 2004).

Somit stellen die T/T-Träger des hier untersuchten Polymorphismus einerseits Risikoallelträger dar in Hinblick auf die Vulnerabilität für stressassoziierte Erkrankungen, andererseits zeigen sie ein signifikant schnelleres Therapieansprechen und eine höhere Wahrscheinlichkeit der Response und Remission auch über einen mehrwöchigen Therapieverlauf hinweg. Dies passt ins Modell, dass die T/T-Patienten als Träger des höheren biologischen Erkrankungsrisikos eine homogenere Gruppe von Depressiven darstellen mit einer HPA-Abweichung, die sie besser auf Antidepressiva ansprechen lässt.

4.6 Klinische Relevanz

Die erneute Replikation des Einflusses des Polymorphismus rs1360780 in unserer Arbeit legt nahe, dass dieser Polymorphismus – zumindest unter mittel- bis schwerdepressiven Patienten zentraleuropäischen Ursprungs – einen prädiktiven Wert in Hinblick auf die Antidepressivatherapie besitzt. Möglicherweise kann er einen Beitrag zu einer personalisierten Therapie leisten, wie sie für die Zukunft angestrebt wird. Denkbar wäre z.B. ein Gentest unter Berücksichtigung mehrerer relevanter Polymorphismen zu Beginn der antidepressiven Behandlung zur Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit. Derzeit gibt es jedoch keine klaren Konsequenzen bzgl. der Medikamentenauswahl, die sich daraus ableiten lassen, da der Effekt des Genotyps sich zwischen den Substanzklassen nicht signifikant zu unterscheiden scheint.

Besonders für C-Allel-Träger scheint eine strukturierte Behandlung nach einem Algorithmus entscheidend für den Therapieerfolg zu sein. T/T-Patienten hingegen sprechen der Studienlage nach auf die vorhandenen Medikamente vergleichsweise schnell an und zeigen eine hohe Remissionswahrscheinlichkeit. Die besseren Therapieergebnisse der T/T-Patienten scheinen unabhängig vom Behandlungsmodus

zu sein. Unter adäquater Behandlung nach freiem Ermessen des Arztes zeigen sie kein schlechteres Ansprechen als unter einer algorithmusgestützten Behandlung. Wie bereits dargelegt, besteht jedoch der Studienlage nach eine Überlegenheit der standardisierten gegenüber der naturalistischen Behandlung, weshalb auch für T/T-Patienten eine strukturierte algorithmus- oder leitliniengestützte Therapie grundsätzlich zu wünschen ist. Wie bereits beschrieben, zeigen gesunde T/T-Träger höhere FKBP5-Level und somit eine geringere GR-Sensitivität als gesunde C-Allel-Träger. Die Studienlage deutet daraufhin, dass sie dadurch infolge einer Gen-Umwelt-Interaktion eine höhere Vulnerabilität für stressassoziierte Erkrankungen aufweisen. Möglicherweise ist für diese Patienten also die Prävention bzw. Rezidivprophylaxe von besonderer Bedeutung.

5 Anhang

Hier finden sich die Ergebnisse aller eingeschlossenen Kovariaten zu den oben beschriebenen Cox-Regressionsanalysen in tabellarischer Form. Tab. 28 bis Tab. 35 stellen die Ergebnisse der Fragestellung nach der Assoziation des FKBP5-Genotyps mit Response bzw. Remission dar. In Tab. 36 und Tab. 37 werden die Ergebnisse zur Frage nach einer Interaktion von Genotyp und Behandlungsart aufgeführt. Die Ergebnisse beziehen sich hierbei auf die in Abb. 12 bzw. Abb. 14 dargestellten Cox-Regressionsanalysen.

Tab. 28: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps (3 Genotypen) mit der Response während des 1. Beobachtungszeitraums (n = 298)

Signifikante Variablen				
Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp	0,025			7,387
C/T vs. T/T	0,010	0,48	0,274; 0,836	6,668
C/C vs. T/T	0,108	0,64	0,377; 1,102	2,576
Behandlungsart				
standardisiert vs. naturalistisch	0,017	1,49	1,075; 2,071	5,714
Nicht signifikante Variablen				
Geschlecht				
männlich vs. weiblich	0,082			
Alter	0,412			
Schweregrad	0,557			
HAMD-Baseline	0,290			
Psychotische				

Symptome ja vs. nein	0,417
--------------------------------	-------

Tab. 29: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps mit der Response während des 1. Beobachtungszeitraums nach Dichotomisierung des Genotyps (T/T vs. C/T + C/C) (n = 298)

Signifikante Variablen				
Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp T/T vs. C/T + C/C	0,032	1,77	0,337; 0,953	4,581
Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch	0,019	1,48	1,067; 2,054	5,508
Nicht signifikante Variablen				
Geschlecht männlich vs. weiblich	0,059			
Alter	0,480			
Schweregrad	0,692			
HAMD-Baseline	0,430			
Psychotische Symptome ja vs. nein	0,431			

Tab. 30: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps (3 Genotypen) mit der Remission während des 1. Beobachtungszeitraums (n = 298)

Signifikante Variablen

Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp	0,031			6,941
C/T vs. T/T	0,010	0,45	0,246; 0,826	6,646
C/C vs. T/T	0,092	0,61	0,338; 1,085	2,846
Behandlungsart				
standardisiert vs. naturalistisch	0,002	1,86	1,258; 2,752	9,677
HAMD-Baseline	0,001	0,95	0,915; 0,978	10,647
Nicht signifikante Variablen				
Geschlecht				
männlich vs. weiblich	0,079			
Alter	0,204			
Schweregrad	0,394			
Psychotische Symptome				
ja vs. nein	0,527			

Tab. 31: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps mit der Remission während des 1. Beobachtungszeitraums nach Dichotomisierung des Genotyps (T/T vs. C/T + C/C) (n = 298)

Signifikante Variablen				
Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp				
T/T vs. C/T+C/C	0,027	1,89	1,077; 3,304	4,920

Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch	0,002	1,87	1,262; 2,758	9,772
HAMD-Baseline	0,002	0,95	0,916; 0,980	9,713
Nicht signifikante Variablen				
Geschlecht männlich vs. weiblich	0,061			
Alter	0,240			
Schweregrad	0,479			
Psychotische Symptome ja vs. nein	0,544			

Tab. 32: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps (3 Genotypen) mit der Response während des gesamten Beobachtungszeitraums (n = 298)

Signifikante Variablen				
Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp	0,028			
C/T vs. T/T	0,010	0,52	0,313; 0,857	6,549
C/C vs. T/T	0,011	0,53	0,320; 0,862	6,478
Nicht signifikante Variablen				
Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch	0,052			
Geschlecht männlich vs. weiblich	0,595			

Alter	0,656
Schweregrad	0,096
HAMD-Baseline	0,278
Psychotische Symptome ja vs. nein	0,926

Tab. 33: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps mit der Response während des gesamten Beobachtungszeitraums nach Dichotomisierung des Genotyps (T/T vs. C/T + C/C) (n = 298)

Signifikante Variablen				
Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp T/T vs. C/T+C/C	0,008	1,92	1,189; 3,089	7,137
Nicht signifikante Variablen				
Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch	0,052			
Geschlecht männlich vs. weiblich	0,592			
Alter	0,668			
Schweregrad	0,105			
HAMD-Baseline	0,294			
Psychotische Symptome ja vs. nein	0,924			

Tab. 34: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps (3 Genotypen) mit der Remission während des gesamten Beobachtungszeitraums (n = 298)

Signifikante Variablen				
Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
FKBP5-Genotyp	0,047			6,128
C/T vs. T/T	0,014	0,50	0,290; 0,871	6,001
C/C vs. T/T	0,027	0,54	0,315; 0,933	4,889
Behandlungsart				
standardisiert vs. naturalistisch	0,000	2,02	1,441; 2,835	16,639
HAMD-Baseline	0,001	0,95	0,924; 0,979	11,494
Nicht signifikante Variablen				
Geschlecht				
männlich vs. weiblich	0,595			
Alter	0,556			
Schweregrad	0,113			
Psychotische Symptome				
ja vs. nein	0,680			

Tab. 35: Ergebnisse der Cox-Regressionsüberlebensanalyse zur Untersuchung der Assoziation des FKBP5-Genotyps mit der Remission während des gesamten Beobachtungszeitraums nach Dichotomisierung des Genotyps (T/T vs. C/T + C/C) (n = 298)

Signifikante Variablen				
Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald

FKBP5-Genotyp T/T vs. C/T + C/C	0,015	1,91	1,135; 3,219	5,935
Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch	0,000	2,03	1,448; 2,845	16,884
HAMD-Baseline	0,001	0,95	0,925; 0,980	11,254
Nicht signifikante Variablen				
Geschlecht männlich vs. weiblich	0,580			
Alter	0,592			
Schweregrad	0,137			
Psychotische Symptome ja vs. nein	0,683			

Tab. 36: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zur Untersuchung einer Interaktion zwischen Genotyp und Behandlungsart. Die Tabelle bezieht sich auf die in Abb. 12 im Ergebnisteil dargestellte Cox-Regressionsanalyse und zeigt den Einfluss der Produktvariable Genotyp x Behandlungsart (naturalistisch behandelte C-Allel-Träger vs. übrige Patienten) auf die Remission über den gesamten Beobachtungszeitraum inklusive der Ergebnisse der übrigen miteinbezogenen Kovariaten; (n = 298)

Signifikante Variablen				
Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
Produkt Genotyp x Behandlungsart C-Allel-Träger + naturalistische Behandlung vs. übrige Patienten	0,000	0,46	0,324; 0,654	18,768

HAMD-Baseline	0,001	0,95	0,924; 0,978	11,985
Nicht signifikante Variablen				
FKBP5-Genotyp T/T vs. C/T + C/C	0,186			
Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch	0,884			
Geschlecht männlich vs. weiblich	0,667			
Alter	0,500			
Schweregrad	0,153			
Psychotische Symptome ja vs. nein	0,702			

Tab. 37: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zur Untersuchung des Einflusses der Behandlungsart selektiv bei den C-Allel-Trägern in Hinblick auf die Remission über den gesamten Beobachtungszeitraum. Die Tabelle bezieht sich auf die in Abb. 14 im Ergebnisteil dargestellte Cox-Regressionsanalyse. (n = 275)

Signifikante Variablen				
Variable	p	HR	95 % Konfidenzintervall für HR	Wald
Behandlungsart standardisiert vs. naturalistisch	0,000	2,10	1,465; 2,997	16,401
HAMD-Baseline	0,003	0,96	0,928; 0,985	8,852
Nicht signifikante Variablen				
Geschlecht männlich vs. weiblich	0,651			

Alter	0,435
Schweregrad	0,164
Psychotische Symptome ja vs. nein	0,593

6 Literaturverzeichnis

Adli, M., M. Bauer and A. J. Rush (2006). "Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review." Biol Psychiatry **59**(11): 1029-1038.

Adli, M., A. J. Rush, H. J. Möller and M. Bauer (2003). "Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time." Pharmacopsychiatry **36 Suppl 3**: S222-229.

Arató, M., C. M. Bánki, G. Bissette and C. B. Nemeroff (1989). "Elevated CSF CRF in suicide victims." Biol Psychiatry **25**(3): 355-359.

Bauer, M., A. Pfennig, M. Linden, M. N. Smolka, P. Neu and M. Adli (2009). "Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression." J Clin Psychopharmacol **29**(4): 327-333.

Binder, E. B. (2009). "The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders." Psychoneuroendocrinology **34 Suppl 1**: S186-195.

Binder, E. B., R. G. Bradley, W. Liu, M. P. Epstein, T. C. Deveau, K. B. Mercer, Y. Tang, C. F. Gillespie, C. M. Heim, C. B. Nemeroff, A. C. Schwartz, J. F. Cubells and K. J. Ressler (2008). "Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults." JAMA **299**(11): 1291-1305.

Binder, E. B. and F. Holsboer (2006). "Pharmacogenomics and antidepressant drugs." Ann Med **38**(2): 82-94.

Binder, E. B. and C. B. Nemeroff (2010). "The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies." Mol Psychiatry **15**(6): 574-588.

Binder, E. B., D. Salyakina, P. Lichtner, G. M. Wochnik, M. Ising, B. Pütz, S. Papiol, S. Seaman, S. Lucae, M. A. Kohli, T. Nickel, H. E. Künzel, B. Fuchs, M. Majer, A. Pfennig, N. Kern, J. Brunner, S. Modell, T. Baghai, T. Deiml, P. Zill, B. Bondy, R. Rupprecht, T. Messer, O. Köhnelein, H. Dabitz, T. Brückl, N. Müller, H. Pfister, R. Lieb, J. C. Mueller, E. Löhmußaar, T. M. Strom, T. Bettecken, T. Meitinger, M. Uhr, T. Rein, F. Holsboer and B. Müller-Myhsok (2004). "Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment." Nat Genet **36**(12): 1319-1325.

Brady, L. S., H. J. Whitfield, R. J. Fox, P. W. Gold and M. Herkenham (1991). "Long-term antidepressant administration alters corticotropin-releasing hormone, tyrosine hydroxylase, and mineralocorticoid receptor gene expression in rat brain. Therapeutic implications." J Clin Invest **87**(3): 831-837.

Bühl, A. (2010). SPSS 18 Einführung in die moderne Datenanalyse. München, Pearson Studium.

Ebmeier, K. P., C. Donaghey and J. D. Steele (2006). "Recent developments and current controversies in depression." Lancet **367**(9505): 153-167.

Gawlik, M. (2007). Assoziations- und Haplotypuntersuchung der Kandidatengene DAOA und FKBP5 bei Patienten mit manisch-depressiver Erkrankung, mit monopolarer Depression oder zyklischer Psychose, Medizinische Fakultät der Universität Würzburg.

Gillespie, C. F., J. Phifer, B. Bradley and K. J. Ressler (2009). "Risk and resilience: genetic and environmental influences on development of the stress response." Depress Anxiety **26**(11): 984-992.

Gold, P. W. and G. P. Chrousos (2002). "Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states." Mol Psychiatry **7**(3): 254-275.

Guggenmoos-Holzmann, I. and K.-D. Wernecke (1995). Medizinische Statistik. Berlin, Blackwell Wissenschafts-Verlag.

Hartline, K. M., M. J. Owens and C. B. Nemeroff (1996). "Postmortem and cerebrospinal fluid studies of corticotropin-releasing factor in humans." Ann N Y Acad Sci **780**: 96-105.

Holsboer, F. (2000). "The corticosteroid receptor hypothesis of depression." Neuropsychopharmacology **23**(5): 477-501.

Horn, F. (2005). Biochemie des Menschen. Stuttgart, Thieme.

Ising, M., A. M. Depping, A. Siebertz, S. Lucae, P. G. Unschuld, S. Kloiber, S. Horstmann, M. Uhr, B. Müller-Myhsok and F. Holsboer (2008). "Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls." Eur J Neurosci **28**(2): 389-398.

Ising, M., S. Horstmann, S. Kloiber, S. Lucae, E. B. Binder, N. Kern, H. E. Künzel, A. Pfennig, M. Uhr and F. Holsboer (2007). "Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker?" Biol Psychiatry **62**(1): 47-54.

Ising, M., S. Lucae, E. B. Binder, T. Bettecken, M. Uhr, S. Ripke, M. A. Kohli, J. M. Hennings, S. Horstmann, S. Kloiber, A. Menke, B. Bondy, R. Rupprecht, K. Domschke, B. T. Baune, V. Arolt, A. J. Rush, F. Holsboer and B. Müller-Myhsok (2009). "A genomewide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression." Arch Gen Psychiatry **66**(9): 966-975.

Keck, M. E. (2008) "Vom Stress zur Depression und zurück - ein Teufelskreis (Fortbildung)." Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie und Neurologie.

Kemp, A. H., E. Gordon, A. J. Rush and L. M. Williams (2008). "Improving the prediction of treatment response in depression: integration of clinical, cognitive, psychophysiological, neuroimaging, and genetic measures." CNS Spectr **13**(12): 1066-1086; quiz 1087-1068.

- Kirchheiner, J., L. Bertilsson, H. Bruus, A. Wolff, I. Roots and M. Bauer (2003). "Individualized medicine - implementation of pharmacogenetic diagnostics in antidepressant drug treatment of major depressive disorders." *Pharmacopsychiatry* **36 Suppl 3**: S235-243.
- Kirchheiner, J., R. Lorch, E. Lebedeva, A. Seeringer, I. Roots, J. Sasse and J. Brockmüller (2008). "Genetic variants in FKBP5 affecting response to antidepressant drug treatment." *Pharmacogenomics* **9**(7): 841-846.
- Lekman, M., G. Laje, D. Charney, A. J. Rush, A. F. Wilson, A. J. Sorant, R. Lipsky, S. R. Wisniewski, H. Manji, F. J. McMahon and S. Paddock (2008). "The FKBP5-gene in depression and treatment response--an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Cohort." *Biol Psychiatry* **63**(12): 1103-1110.
- Levinson, D. F. (2006). "The genetics of depression: a review." *Biol Psychiatry* **60**(2): 84-92.
- Licinio, J., F. O'Kirwan, K. Irizarry, B. Merriman, S. Thakur, R. Jepson, S. Lake, K. G. Tantisira, S. T. Weiss and M. L. Wong (2004). "Association of a corticotropin-releasing hormone receptor 1 haplotype and antidepressant treatment response in Mexican-Americans." *Mol Psychiatry* **9**(12): 1075-1082.
- Lorch, R. (2010). Einfluss von genetischen Varianten des Glukokortikoidrezeptors sowie von FKBP5 auf die Response auf Antidepressiva bei Patienten mit majorer Depression, Medizinische Fakultät der Universität Ulm.
- Löffler, G., P. E. Petrides and P. C. Heinrich (2006). *Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin, Springer.
- Moeller, H. J. (2005). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart, Thieme.
- Montani, T., A. Zumstein, C. Lengen, R. Bachmann, T. Ingenbleek, M. Pitterl, M. Adli, G. Berger, H. J. Haug and M. E. Keck (2007). "Vergleich eines systematischen Therapiealgorithmus mit der Standardbehandlung nach freiem klinischem Ermessen bei Patienten mit einer depressiven Episode: Befunde aus der Zürcher Stufenplanstudie." *Der Nervenarzt* **78**(2): 112.
- Nemeroff, C. B., E. Widerlöv, G. Bissette, H. Walléus, I. Karlsson, K. Eklund, C. D. Kilts, P. T. Loosen and W. Vale (1984). "Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients." *Science* **226**(4680): 1342-1344.
- Papiol, S., B. Arias, C. Gastó, B. Gutiérrez, R. Catalán and L. Fañanás (2007). "Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment." *J Affect Disord* **104**(1-3): 83-90.
- Scharf, S. H., C. Liebl, E. B. Binder, M. V. Schmidt and M. B. Müller (2011). "Expression and regulation of the Fkbp5 gene in the adult mouse brain." *PLoS One* **6**(2): e16883.
- Seemüller, F., M. Riedel, M. Obermeier, M. Bauer, M. Adli, K. Kronmüller, F. Holsboer, P. Brieger, G. Laux, W. Bender, I. Heuser, J. Zeiler, W. Gaebel, E. Dichgans, R.

- Bottländer, R. Musil and H. J. Möller (2010). "Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode." Eur Neuropsychopharmacol **20**(5): 346-355.
- Simon, G. E., M. VonKorff, M. Piccinelli, C. Fullerton and J. Ormel (1999). "An international study of the relation between somatic symptoms and depression." N Engl J Med **341**(18): 1329-1335.
- Sinars, C. R., J. Cheung-Flynn, R. A. Rimerman, J. G. Scammell, D. F. Smith and J. Clardy (2003). "Structure of the large FK506-binding protein FKBP51, an Hsp90-binding protein and a component of steroid receptor complexes." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(3): 868-873.
- Strom, T. M. and T. F. Wienker. "<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>" Retrieved 14.11., 2011.
- Touma, C., N. C. Gassen, L. Herrmann, J. Cheung-Flynn, D. R. Büll, I. A. Ionescu, J. M. Heinzmann, A. Knapman, A. Siebertz, A. M. Depping, J. Hartmann, F. Hausch, M. V. Schmidt, F. Holsboer, M. Ising, M. B. Cox, U. Schmidt and T. Rein (2011). "FK506 binding protein 5 shapes stress responsiveness: modulation of neuroendocrine reactivity and coping behavior." Biol Psychiatry **70**(10): 928-936.
- Tsai, S. J., C. J. Hong, T. J. Chen and Y. W. Yu (2007). "Lack of supporting evidence for a genetic association of the FKBP5 polymorphism and response to antidepressant treatment." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **144B**(8): 1097-1098.
- van Rossum, E. F., E. B. Binder, M. Majer, J. W. Koper, M. Ising, S. Modell, D. Salyakina, S. W. Lamberts and F. Holsboer (2006). "Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression." Biol Psychiatry **59**(8): 681-688.
- Vermeer, H., B. I. Hendriks-Stegeman, B. van der Burg, S. C. van Buul-Offers and M. Jansen (2003). "Glucocorticoid-induced increase in lymphocytic FKBP51 messenger ribonucleic acid expression: a potential marker for glucocorticoid sensitivity, potency, and bioavailability." J Clin Endocrinol Metab **88**(1): 277-284.
- Wiethoff, K., M. Bauer, T. C. Baghai, H. J. Möller, R. Fisher, D. Hollinde, J. Kiermeir, I. Hauth, G. Laux, J. Cordes, P. Brieger, K. T. Kronmüller, J. Zeiler and M. Adli (2010). "Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German Algorithm Project." J Clin Psychiatry **71**(8): 1047-1054.
- Wochnik, G. M., J. Rüegg, G. A. Abel, U. Schmidt, F. Holsboer and T. Rein (2005). "FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells." J Biol Chem **280**(6): 4609-4616.
- Zobel, A. W., A. Yassouridis, R. M. Frieboes and F. Holsboer (1999). "Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression." Am J Psychiatry **156**(6): 949-951.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Carina Rampp, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss eines Polymorphismus im FKBP5-Gen (rs1360780) auf Antidepressivatherapie sowie auf den Effekt einer algorithmusgestützten Behandlung: eine Studie aus dem German Algorithm Project“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

14.02.2014

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Thomas Stamm für die Betreuung und Unterstützung meiner Arbeit vom Erarbeiten der Thematik, des Studiendesigns über die Strukturierung bis hin zur kritischen Überprüfung des Inhalts. Seine konstruktiven Ratschläge und Ideen trugen entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit bei. Mein herzlicher Dank gilt auch Frau Prof. Dr. med. Julia Stingl für ihre freundliche und fachlich kompetente Kooperation, ihre ständige Ansprechbarkeit sowie für ihre Anregungen. Zudem möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Julia Stingl und Herrn PD Dr. med. Rainald Mössner für die Durchführung der Genotypisierungen bedanken. Mein Dank gilt auch Frau Dr. phil. Katja Wiethoff, Herrn Prof. Dr. Dr. Martin Keck, Herrn Dr. phil. Tristan Montani und Herrn Dr. med. Florian Seemüller für ihre Kooperation und Unterstützung bzgl. der Patientendaten. Darüberhinaus möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Peter Schlattmann und Herrn Dr. rer. nat. Ulrich Gauger für die statistische Beratung danken.

Abschließend geht mein besonderer Dank an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. med. Mazda Adli für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die Vermittlung der für diese Arbeit entscheidenden Kontakte sowie für seine wegweisenden Anregungen und Ideen. Er vermittelte stets Motivation und Begeisterung und gab immer wieder wesentliche Impulse, welche die Arbeit voranbrachten.

