

Aus dem Institut der Klinischen Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Bedeutung genetischer Polymorphismen in den
Genen *ACE*, *CREB1* und *TPH1* für Erfolg und
Verlauf der Antidepressivatherapie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von

Andrea Neidhardt

geboren in Johannesburg, Südafrika

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. I. Roots
 2. Prof. Dr. med. J. Kirchheiner
 3. Prof. Dr. med. A. Heinz

Datum der Promotion: 20. November 2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Pharmakotherapie der Depression	6
1.1.1	Neuroplastische Veränderungen bei Antidepressiva-Langzeittherapie	9
1.2	Genetische Variabilität in Zielstrukturen der Antidepressiva-Therapie	11
1.2.1	Tryptophanhydroxylase	11
	Single Nucleotide Polymorphism TPH1 218 A>C	12
1.2.2	Angiotensin Converting Enzyme (ACE)	14
	ACE Insertion/ Deletion Polymorphismus (ACE I/ D)	15
1.2.3	cAMP-response- element binding Protein (CREB)	16
	CREB Polymorphismen (CREB -933 T>C und CREB -413 G>A)	18
1.3	Zielsetzung der Arbeit	18
2	Material und Methoden	20
2.1	Klinischer Teil	20
2.1.1	Studiendesign	20
2.1.2	Untersuchte Patienten und Kontrollgruppe	20
2.1.3	Einschlusskriterien	20
2.1.4	Ausschlusskriterien	21
2.1.5	Studienablauf	22
2.1.6	Definition von Response	23
2.1.7	Verwendete Arzneimittel	24
2.1.8	Gewinnung des Untersuchungsmaterials	24
2.1.9	Software und statistische Berechnungen	24
2.2	Experimenteller Teil	25
2.2.1	Arzneimittelbestimmung im Blut	25
2.2.2	DNA-Extraktion	25
2.2.3	Genotypisierung	25
2.2.4	Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und Analyse von Restriktionslängenpolymorphismen (RFLP)	25

2.2.5	PCR und RFLP: cAMP-Response-Element-Binding-Protein, T933C	27
2.2.6	PCR und RFLP: cAMP-Response- Element- Binding Protein, G413A	28
2.2.7	PCR und RFLP: TPH 1 (A218C)	29
2.2.8	ACE-Insertion/Deletion- (I/D) Polymorphismus	30
2.2.9	Übersicht über die SNPs und PCR-RFLP-Reaktionen	32
2.2.10	Geräte und Reagenzien	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe	34
3.1.1	Geschlechterverhältnis, Nikotin- und Alkoholabhängigkeit	34
3.1.2	Alter, Gewicht und Responderstatus des Patienten	34
3.1.3	Schwere, Art und Häufigkeit der diagnostizierten Depression (ICD-10-Diagnosen)	35
3.1.4	Verschriebene Antidepressiva	36
3.1.5	Response	37
3.2	Ergebnisse der Genotypisierung	38
3.2.1	Genotypenverteilung in der Patienten- und in der Kontrollgruppe	38
3.2.2	Beziehung zwischen Genotyp und Response	40
3.2.3	Einfluss des Genotyps auf die Wirksamkeit unterschiedlicher Antidepressiva	44
3.2.4	Zusammenhang zwischen Genotyp und initialer Schwere der Depression	46
3.2.5	Zusammenhang zwischen TPH1-A218C-Genotyp und Suizidalität, Angst und Alkoholabhängigkeit	47
4	Diskussion	50
4.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	50
4.1.1	Studiendesign	50
4.1.2	Art der verschriebenen Antidepressiva	50
4.1.3	Art und Häufigkeit der diagnostizierten Depression (ICD-10-Diagnosen)	50

4.1.4	Geschlechterverhältnis, Alter, Nikotin- und Alkoholabhängigkeit	51
4.1.5	Response	51
4.2	Häufigkeitsverteilungen der beobachteten Genotypen	53
4.3	Zusammenhang zwischen Antidepressivaresponse und Genotyp	54
4.3.1	ACE-I/D-Genotyp	54
4.3.2	TPH1-A218C-Genotyp	56
	Weitere mit dem TPH1-A218C-Genotyp untersuchte Assoziationen	58
5	Zusammenfassung	63
6	Literaturverzeichnis	64
7	Abkürzungsverzeichnis	78
8	Eidesstattliche Erklärung	81

1 Einleitung

Depression ist eine schwere, chronische und oft lebensbedrohliche psychiatrische Erkrankung, die Individuen jeden Alters und jeder ethnischen Herkunft betrifft [Bauer 2002]. Die Lebenszeitprävalenz depressiver Störungen variiert von Land zu Land. In internationalen Studien liegt das Lebenszeitrisiko für depressive Störungen zwischen 16% und 20%, wobei Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer [Jakobi 2004]. Die Einjahresprävalenz in Deutschland liegt zwischen 5% und 10 % [Wittchen 2000]. Viele Studien zeigen, dass Kinder depressiver Eltern signifikant häufiger und früher an Depression erkranken als Menschen ohne Depression in der Familienanamnese und dass genetische Faktoren in der Pathogenese der Depression eine Rolle spielen [Weissman 1997].

Bis zu 56% der Patienten mit depressiven Störungen begehen in ihrem Leben einen Suizidversuch, 10 bis 15% aller Patienten mit Depression (zur Klassifikation der Depression siehe ICD-10 Tabelle S.23) nehmen sich in Deutschland das Leben [Ballenger 1999]. Für die Mehrzahl der Patienten ist die Depression ein chronischer bzw. wiederkehrender Zustand mit einer Rückfallrate von 13% innerhalb der ersten 6 Monate und 87% nach 15 Jahren [Mueller 1999].

Die wachsende Inzidenz der Depression führt zunehmend zu Arbeitsunfähigkeit und Arbeitsausfällen. Die Weltgesundheitsorganisation prognostiziert, dass die unipolare Depression innerhalb der nächsten Jahrzehnte in den Industrienationen eine so hohe Prävalenz erreichen wird, dass sie nach den kardiovaskulären Erkrankungen an Stelle zwei der Krankheiten mit der größten Einschränkung der Lebensqualität stehen wird [Murray 1997].

1.1 Pharmakotherapie der Depression

Für die Akutbehandlung von depressiven Episoden wurde in den letzten 40 Jahren eine Vielzahl vergleichbar wirksamer Medikamente entwickelt. Als Antidepressiva (Thymoleptika) wird eine Klasse chemisch unterschiedlicher Medikamente bezeichnet, die bei Patienten mit depressiven Symptomen eingesetzt werden und die eine stimmungsaufhellende (thymoleptische) und antriebsnormalisierende Wirkung haben. Sie stellen neben der Elektrokonvulsionstherapie (EKT) und der Psychotherapie das bisher wirksamste und am stärksten erforschte Therapieverfahren der Depression dar.

Die medikamentöse Behandlungsstrategie gliedert sich in 3 Phasen: die Akuttherapie, die Erhaltungstherapie (4-12 Monate) und die Rezidivprophylaxe (jahres- bis lebenslang).

Antidepressiva wurden bisher meist in vier Gruppen unterteilt [Benkert und Hippus 2009a] Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva (TZA), Monoaminoxidase-(MAO-) Hemmer, Selektive Serotonin- (oder Noradrenalin-) Wiederaufnahmehemmer (SSRIs, SNRIs) und so genannte atypische Antidepressiva, eine sehr heterogene Restgruppe von Antidepressiva unterschiedlicher oder unbekannter Wirkmechanismen. Zunächst wird eine Monotherapie mit einem Antidepressivum angestrebt, wobei als Auswahlkriterien Verträglichkeit, Wirksamkeitsspektrum und nicht zuletzt Kosten eine Rolle spielen.

Nach den Richtlinien der American Society of Psychopharmacology kann die Wirksamkeit einer antidepressiven Therapie frühestens nach 6 Wochen endgültig beurteilt werden [Fava 1996, Thase 1995]. Allerdings liegt die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges bei einem Patienten, bei dem die Antidepressivatherapie nach vier Wochen keine Wirkung zeigte (Nonresponder), nach acht Wochen nur bei 20% [Nierenberg 1995]. Neuere Studien zeigen, dass die Response nach zwei Wochen ein relativ guter Vorhersagewert dafür ist, wie sich die Response im weiteren Verlauf der Therapie entwickelt [Papakostas 2007].

Trotz adäquater Therapie sprechen nämlich zwischen 30% und 50% der Patienten nicht ausreichend auf die erste Medikation an [Bauer 2002, Nelson 2003]. Eine in der Forschung übliche und weit verbreitete Definition der Nonresponse ist eine Verbesserung der Punktschere in standardisierten klinischen Untersuchungstests wie dem Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), dem Clinical Global Impression Scale (CGI) oder dem Montgomery Asberg Rating Scale (MADRS) um weniger als 25%. Eine Verbesserung um 26% bis zu 49% wird als partielles therapeutisches Ansprechen (Partial-Response) und eine Verbesserung um mehr als 50% als therapeutisches Ansprechen (Response) definiert [Bauer 2002, Thase 2003]. Remission wird meist als absolute Summe von 7 Punkten oder weniger im HDRS bzw. 8 im MADRS definiert. Unter Therapieresistenz wird klinisch meist eine unzureichende Besserung der depressiven Symptomatik auf mindestens zwei Antidepressiva mit verschiedenen Wirkungsspektren trotz ausreichender Dosierung und Behandlungsdauer verstanden [Benkert und Hippus 2009 b, Helmchen 1990].

Gründe für eine mangelnde Response bzw. Therapieresistenz gegenüber Antidepressiva

sind mögliche Fehldiagnosen, mangelnde Compliance, inadäquate Behandlung und Variabilität in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (genetische Variabilität im Metabolismus von Antidepressiva sowie in deren Zielstrukturen) [Uhr 2008, Kirchheiner 2003]. Aufgrund der geringen Anzahl an bisher durchgeführten Langzeituntersuchungen und der Vielzahl möglicher Einflussfaktoren gibt es bisher sehr wenige und unsichere Prädiktoren bezüglich Therapieresponse und Therapieresistenz [Kirchheiner 2003, Seretti 2002]. Folgende klinische Merkmale wurden in der Literatur als relevant für ein eher schlechtes Ansprechen auf AD beschrieben [Möller 2005]: Auffälligkeiten der Primärpersönlichkeit, Anzahl und Dauer früherer psychiatrischer stationärer Behandlungen, Nichtansprechen auf frühere Behandlung mit AD, schwache Ausprägung und/ oder Chronifizierung der depressiven Symptomatik, Wahnideen, fehlende Vitalstörungen, schlechte soziale Adaptation und unzureichende Besserung in den ersten 10-20 Tagen der Antidepressivabehandlung.

Ein depressiver Patient muss eine nicht wirksame Therapie und evtl. damit einhergehende Nebenwirkungen bis zu sechs Wochen in Kauf nehmen, bevor die Therapie als ineffektiv erkannt und modifiziert werden kann. Schlechtes Ansprechen auf Antidepressiva sowie schwere Nebenwirkungen verursachen nicht nur persönliches Leiden, sondern auch erhebliche Kosten im Gesundheitswesen [Härter 2004]. Es wäre daher von großem Vorteil, wenn Prädiktoren für die Wirksamkeit von Antidepressiva existierten, mit deren Hilfe die Therapie individuell gestaltet und die Zahl der unnötigen, kostenintensiven Behandlungsversuche reduziert werden könnte.

1.2 Theorien zum molekularen Wirkmechanismus von Antidepressiva

Klassische Amin- und Serotoninhypothesen postulieren, dass es bei der Depression zu einem relativen Mangel an Noradrenalin und Serotonin an funktionell wichtigen Rezeptoren kommt. Die meisten Antidepressiva erhöhen auf unterschiedlichen Wegen die Konzentration der biogenen Amine Noradrenalin, Serotonin und/oder Dopamin im synaptischen Spalt. Dies erfolgt je nach Antidepressivum entweder durch Hemmung der Rückresorption dieser Neurotransmitter (Hemmung spezifischer Transporter), durch Hemmung des abbauenden Enzyms oder durch Blockade von präsynaptischen Auto- und Heterorezeptoren, die eine Feedback-Hemmung der Ausschüttung der Neurotransmitter vermitteln. Die neurochemische Wirkung der Antidepressiva unterscheidet sich bei akuter und längerfristiger Anwendung. Über eine Vielzahl von

Mechanismen (Monoaminoxidase-Inhibitoren, Wiederaufnahme-Hemmer, präsynaptische oder somatodendritische Autorezeptor-Herunterregulierung) bewirken verschiedene Antidepressiva akut einen Konzentrationsanstieg von Katecholaminen und Serotonin in der Synapse. Zu einer klinischen Besserung der depressiven Symptomatik kommt es jedoch erst nach circa 14 Tagen [Benkert und Hippus 2009 c].

Aufgrund dieser zeitlichen Diskrepanz zwischen Veränderungen der Neurotransmitterkonzentration und dem Wirkungseintritt und aufgrund neuerer molekularbiologischer Funde (z. B. adaptive Veränderungen auf G-Protein-, Second-messenger- und Genexpressionsebene und Veränderungen der Sensitivität unterschiedlicher prä- und postsynaptischer Rezeptoren bzw. Signaltransduktionsmechanismen [Benkert und Hippus d]) kann der Wirkmechanismus von Antidepressiva durch einfache Neurotransmitter-Theorien nicht ausreichend erklärt werden. Man geht davon aus, dass die Beeinflussung der Neurotransmitterkonzentrationen lediglich den ersten Schritt einer Kaskade von Mechanismen darstellt, die über die Veränderung der Signaltransduktion auf zellulärer Ebene zu einer veränderten Genexpression und letztlich zu morphologischen Veränderungen im Gehirn führt [Pittenger 2008].

1.1.1 Neuroplastische Veränderungen bei Antidepressiva-Langzeittherapie

Neuere Hypothesen gehen davon aus, dass Depression in Folge eines Ungleichgewichts komplexer Systeme auftritt, die an der Regulation von Plastizität und Neurogenese beteiligt sind [Pittenger 2008, Kempermann 2003, Manji 2001, D'Sa 2002, Duman 2000].

Der Hippokampus spielt eine zentrale Rolle bei Lern- und Gedächtnisvorgängen und projiziert u.a. auf den präfrontalen Kortex und die Amygdala, die mit Stimmungsschwankungen und Emotionen bei Depression in Verbindung gebracht werden [Pittenger 2008, Drevets 2001, Manji 2001]. An Primaten konnte gezeigt werden, dass bereits kurze Situationen sozialen Stresses die Zellproliferationsrate im hippokampalen Gyrus dentatus senken [Gould 1998]. Ähnlich wie bei Stress kann es auch bei Depression zu atrophischen Veränderungen unterschiedlicher Hirnstrukturen v.a. des Hippokampus, des limbischen Systems und des präfrontalen Kortex kommen [Bowley 2002, Pham 2003, Rajkowska 2000, Shah 1998, Sheline 2000, Sheline 2003;].

Interessanterweise relativieren chronische Antidepressivagabe und EKT diesen Effekt und wirken verminderter Neurogenese und Zellverlust entgegen [Czeh 2001, Stewart 200, van der Hart 2002]. Darüber hinaus wurde in einer tierexperimentellen Studie nachgewiesen, dass chronische Gabe der Antidepressiva Tranylcypromil, Fluoxetin und Reboxetin oder repetetive Auslösung von EKT zu einer erhöhten Neurogenese im Hippokampus führte [Malberg 2000, Steward 1993]. Umgekehrt führte die Blockade der Neurogenese im Hippokampus im Tierversuch im Modell der erlernten Hilflosigkeit auch zu einer Blockade der Wirksamkeit von Antidepressiva [Duman 2004]. Hippokampale Neurogenese scheint also eine Voraussetzung für die Wirksamkeit von Antidepressiva zu sein [Santarelli 2003]. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass bei 5HT1a-Knockout-Mäusen die antidepressive Neurogeneseregulation blockiert und der antidepressive Effekt von SSRI im Verhalten nicht zu beobachten ist [Santarelli 2003]. Duman zeigte, dass chronische Gabe von Antidepressiva bei Ratten unabhängig von der Substanzklasse zu einer erhöhten Expression neuroprotektiver Proteine führt, die Funktion und Wachstum von Nervenzellen beeinflussen [Duman 1997]. Wallace et al. konnten zeigen, dass verminderte CREB- Aktivität im Nucleus Accumbens durch eine vermehrte Expression von Kalium Kanälen zu verminderter Erregbarkeit von Nervenzellen führte, was ängstliche Verhaltensmuster induzierte und durch Antidepressivagabe reversierbar war [Wallace 2009]. Diese Ergebnisse führten zu einer neuen Neurogenese/ Plastizitätshypothese der Antidepressivawirkung. Diese geht davon aus, dass die durch Antidepressiva-Langzeittherapie induzierte Neurogenese und Plastizitätszunahme einer für Patienten mit Depression beschriebenen (hippokampalen) Atrophie entgegen wirkt und neuronale bzw. kognitive Funktionseinbußen, die sich im klinischen Bild affektiver Störungen manifestieren, mildert [Pittenger 2008, Thome 2002].

Bei chronischer Antidepressivagabe wird über veränderte Transmitterkonzentrationen und darunter liegende Signaltransduktionskaskaden der Transkriptionsfaktor CREB aktiviert, der die Genexpression von neurotrophen Faktoren wie BDNF und Antiapoptosefaktor steigern. Diese CREB-regulierten Zielgene haben einen modulatorischen Effekt auf neuronale Plastizität und Synapsenfunktion [Wallace 2009, Blendy 2006, D'Sa 2002, Korte 1995]. Durch verschiedenen Antidepressiva kommt es zu einer vermehrten Expression von CREB und zu einem funktionell relevanten Anstieg der Expression von BDNF und dessen Rezeptor, trkB, im limbischen System und

besonders im Hippokampus [Wallace 2009, Rantamäki 2007, Tardito 2006, Duman 1997].

1.2 Genetische Variabilität in Zielstrukturen der Antidepressiva-Therapie

Trotz identischer Antidepressiva-Konzentrationen in Gewebe und Plasma gibt es bei der therapeutischen Response erhebliche interindividuelle Unterschiede. Ursachen für diese Unterschiede scheinen u. a. in der genetischen Variabilität von Zielstrukturen antidepressiver Therapie, z.B. in Transportmolekülen und Rezeptoren, zu liegen [Uhr 2008, Kirchheiner 2004].

An Polymorphismen in Transmittersystemen und intrazellulären Signal-Transduktions-Molekülen sowie neurotrophen Faktoren und deren Rezeptoren und ihrer Bedeutung für die Antidepressivatherapie wird derzeit intensiv geforscht. Zu den Kandidatengen für die Antidepressivaresponse gehören u. a. das Tryptophanhydroxylase1-Gen, das ACE- und das CREB1-Gen.

1.2.1 Tryptophanhydroxylase

Die Tryptophanhydroxylase ist das die Geschwindigkeit der Serotoninbiosynthese bestimmende Enzym. Das *Tryptophanhydroxylase-(TPH 1)* Gen ist auf Chromosom 11 (11p15.3- p14) lokalisiert worden [Boularand 1990]. Das Gen ist 29 kb lang und beherbergt 11 Exons. Kürzlich wurde auf Chromosom 12 (12q15) ein weiteres Gen gefunden, das ausschließlich für eine Isoform der TPH im Gehirn kodiert: *TPH 2* [Walther 2003a]. Diese Entdeckung führte zu dem Konzept, dass beim Vertebraten zwei Serotoninsysteme existieren und nach derzeitigen Erkenntnissen unabhängig voneinander reguliert werden [Walther 2003, Seretti 2004]. TPH1 und TPH2 werden zu etwa gleichen Anteilen im Gehirn exprimiert, in extrakraniellen Organen des Körpers findet sich nur TPH1, im Hirnstamm dagegen überwiegt TPH2 [Zill 2004]. Es wurde kürzlich an Ratten nachgewiesen, dass in den Raphekernen, wo sich die meisten serotonergen Nervenzellen befinden, nach mehrtägiger Stressexposition vermehrt mRNA von TPH1 exprimiert wurde, nicht hingegen von TPH2 [Abumaria 2008]. Des Weiteren fanden Gizatullin et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen Stress-induzierter Depression und TPH1, nicht jedoch TPH2 [Gizatullin 2006, Gizatullin 2008].

Vieles deutet darauf hin, dass TPH als geschwindigkeitsbestimmendes Enzym der

Serotoninsynthese eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Depression und in der Antidepressivatherapie spielt. Bei affektiven Erkrankungen findet sich im Gehirn ein relativer Serotoninmangel und erniedrigter Serotonin-Stoffwechsel [Roy 1989]. Viele Studien haben gezeigt, dass bei depressiven Patienten die Serotonintransporter-Bindungsdomänen reduziert und die Serotonin-Rezeptordichte im Gehirn und in Blutplättchen erhöht ist, was auf eine Interaktion zwischen peripherem und dem Serotoninsystem im Gehirn hindeutet [Briley 1980, Hrdina 1993].

Der Ausgangsstoff der Tryptophanhydroxylase, Tryptophan, wurde früher als Monotherapeutikum und auch in Kombination mit anderen Antidepressiva als Antidepressivum verwendet [Walinder 1976, Young 1991]. Es wurde auch beschrieben, dass ein Mangel an Tryptophan bei zu diesem Zeitpunkt gesunden depressiven Patienten zu einer erneuten depressiven Episode führte [Smith 1997]. Im Vergleich zu Gesunden konnten außerdem bei Depressiven wiederholt niedrigere periphere Tryptophankonzentrationen nachgewiesen werden [Porter 2008]. Es konnte an Ratten gezeigt werden, dass die Langzeitgabe des Antidepressivums Sertralin zu einer erhöhten mRNA-Expression und Proteintranslation von TPH1 führte [Kim 2002]. Diese Ergebnisse deuten auf eine zentrale Rolle der TPH in der Antidepressivatherapie hin.

Single Nucleotide Polymorphism TPH1 218 A>C

Auf Intron 7 des TPH1-Gens liegen in Position 218 und 779 zwei Polymorphismen (218A>C und 779A>C), die in einem starken Linkage-Disequilibrium stehen und in Westeuropa mit einer Häufigkeit von 0,6 (C-Allel) und 0,4 (A-Allel) vorkommen [Nielsen 1997]. Da Position 218 sich auf einer potentiellen GATA-Transkriptionsfaktor-Bindungsregion befindet, beeinflusst der Polymorphismus an dieser Stelle möglicherweise die Genexpression [Serretti 2004] und wurde in einer allerdings bisher unreplizierten Studie mit einer geringeren Serotonin-Synthese assoziiert [Jonsson 1997], hat also möglicherweise auch funktionelle Auswirkungen auf den Serotonin-Metabolismus in Gehirn und Blutplättchen.

Neuere Haplotypenanalysen zeigen, dass bestimmte Haplotypen u. a. der Polymorphismen TPH1 A218C und A779C auf dem Intron 7 sowohl bei nordeuropäischen Kaukasiern als auch bei asiatischen Menschen hochsignifikant mit Major Depression assoziiert sind und als genetische Risikofaktoren für Depression angesehen werden können [Gizatullin 2006]. In demselben Kollektiv konnte hingegen

keine Assoziation mit TPH2-Polymorphismen gezeigt werden [Gizatullin 2008]

Du et al. fand bei depressiven kanadischen Patienten westeuropäischen Ursprungs, die Träger des TPH1-218AA-Genotyps waren, signifikant höhere somatische Angst-Scores im HAM-D-21 als bei Trägern der Genotypen AC und CC [Du 2001]. TPH1 gilt zudem als wichtigstes Kandidatengen für Suizidalität und Suizidversuche [Bondy 2009]. Es gibt zahlreiche Studien, die den TPH1-A218C-Polymorphismus im Zusammenhang mit Suizidalität bzw. Suizidversuch untersuchten. Die Ergebnisse sind inkohärent, jedoch deuten neuere Metaanalysen daraufhin, dass bei europäischen Kaukasiern ein Zusammenhang zwischen dem TPH1-218A-Allel und Suizidalität bzw. Suizidversuch besteht [Li 2006, Courtet 2005, Bellivier 2004, Rujescu 2003]. Interessanterweise wurde das TPH1-218A-Allel auch mit Nonresponse gegenüber dem Phasenprophylaktikum Lithium assoziiert, welches von vielen Autoren als ausgesprochen gut anti-suizidal wirksam bezeichnet wurde [Courtet 2005, Seretti 1999]. Der Polymorphismus ist weiterhin im Zusammenhang mit der Antidepressiva-Response untersucht worden. In drei Studien wurde bei Trägern der Genotypen AA und AC eine signifikant schlechtere Response beobachtet als bei Trägern des CC-Genotyps: Seretti et al. fanden eine Assoziation zwischen dem 218A-Allel und einer verzögerten Response gegenüber den Antidepressiva Paroxetin und Fluoxetin bei kaukasischen Patienten [Seretti 2001 a, Seretti 2001 b]. Dieselben Autoren fanden auch einen Trend bei Trägern des 218A-Allels zur Nonresponse gegenüber Lithium [Seretti 1999]. Response wurde in diesen Studien als Abnahme des HAM-D-21 um mind. 8 Punkte definiert. Eine Studie in Korea untersuchte 68 mit Citalopram behandelte depressive Patienten und fand zwar keinen Zusammenhang mit der Response, jedoch bei A-Allel-Trägern signifikant geringere Remissionsraten [Ham 2006]. Zuvor hatten dieselben Autoren die Response gegenüber gängigen Antidepressiva (SSRI und Trizyklika) insgesamt untersucht und keinen Einfluss des Polymorphismus auf die Response gefunden [Ham 2005].

In zwei japanischen Studien konnte der Zusammenhang zwischen dem AA-Genotyp und verzögerter Antidepressiva-Response nicht repliziert werden [Kato 2007, Yoshida 2002]. Die Fallzahlen dieser Studien betragen 93 bzw. 100. Gründe für diese widersprüchlichen Ergebnisse könnten in den unterschiedlichen Definitionen der Response, der unterschiedlichen ethnischen Herkunft der untersuchten Patienten oder auch in der unterschiedlichen Fallzahl der Studien liegen. Zur Klärung dieser Widersprüche besteht Bedarf an Studien mit größeren Fallzahlen.

1.2.2 Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

Das ACE-Gen wurde auf Chromosom 17 (17q23) lokalisiert [Mattei 1998] und beherbergt 26 Exons [Hubert 1991]. ACE spielt eine wichtige Rolle in der Blutdruckregulation über das Renin-Angiotensin-System. Das Enzym spaltet von Angiotensin I zwei Aminosäuren ab, wodurch Angiotensin II entsteht [Ng 1976]. Angiotensin II fungiert u. a. als Neurotransmitter und interagiert sowohl mit dem Dopamin- als auch mit dem Noradrenalin-System [Jenkins 1995, Mendelsohn 1993].

Ein Zusammenhang zwischen Depression und kardiovaskulären Krankheiten ist bekannt [Kirchheiner 2004] und es wurde gezeigt, dass Risikofaktoren, die zu einer kardiovaskulären Erkrankung führen können, auch Risikofaktoren für affektive Erkrankungen darstellen [Naber 2000, Bondy 2002].

ACE ist mit suizidalem Verhalten und mit Depression assoziiert worden. Im Gehirn wird ACE v. a. in postsynaptischen Membranen im Putamen, dem Globus pallidus und der Substantia nigra exprimiert [Barnes 1992, Bardelay 1989]. Eine lösliche Form ist im Plasma und Liquor nachweisbar [Oksanen 1985]. Bei einem Vergleich der ACE-Konzentrationen in der Substantia nigra einer Suizidgruppe mit einer Nicht-Suizidgruppe fanden sich höhere ACE-Konzentrationen in der Substantia nigra der Suizidgruppe [Arregui 1980].

ACE baut im Gehirn Neuropeptide wie den Neurotransmitter Substanz P (SP) ab (s. Ab. 1). SP spielt wahrscheinlich eine Rolle in der Ätiologie von affektiven Störungen und beeinflusst möglicherweise die Wirksamkeit von Antidepressiva: Rimon et al. fanden im Liquor depressiver Patienten höhere Konzentrationen an SP als bei schizophrenen Patienten oder einer gesunden Kontrollgruppe [Rimon 1984]. Neuere Studien fanden auch einen Zusammenhang zwischen der Konzentration von Substanz P im Blut und der Wirksamkeit von Antidepressiva; dabei wiesen Nonresponder einen signifikanten SP-Anstieg im Blut auf [Bondy 2003, Lieb 2004]. Interessant ist auch, dass nach Gabe von Antidepressiva offenbar die SP-Konzentration in Arealen des Gehirns, in denen ACE exprimiert wird, sinkt [Shirayama 1996].

Umgekehrt scheinen Substanz-P-Antagonisten, z. B. MK-869, antidepressive Wirkungen aufzuweisen [Kramer 1998] und werden daher als eine mögliche Klasse neuartiger Antidepressiva angesehen. Über einen antidepressiven Effekt von ACE-Hemmern ist ebenfalls berichtet worden [Braszko 1992, Vuckovic 1991, Zubenko 1984]. Da Anwendung von ACE-Hemmern die Dopaminkonzentration im Striatum

erhöht [Jenkins 1997], interagieren diese offenbar mit Neurotransmitter-Systemen. Die Ergebnisse dieser und anderer Studien führten dazu, dass das ACE-Gen als Kandidatengen für die Antidepressiva-Response angesehen wird.

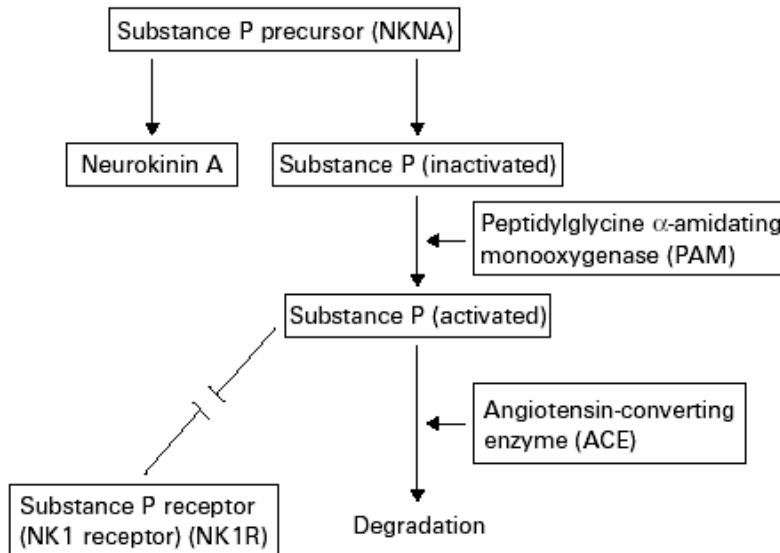


Abbildung 1: Synthese und Abbau von Substanz P (SP) (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Julien Medlewicz [aus: Mendlewicz 2005])

ACE Insertion/ Deletion Polymorphismus (ACE I/ D)

Im Intron 16 des ACE- Gens befindet sich ein funktioneller 287 Basenpaar langer Insertion/ Deletion- (I/D) Polymorphismus, der für ca. 50% der interindividuellen Unterschiede in der ACE-Konzentration und -Aktivität verantwortlich gemacht wird [Rigat 1990, Tiret 1992]. Träger des D-Allels weisen höhere ACE- und Substanz-P-Konzentrationen im Blutplasma auf als Träger des I-Allels [Arinami 1996]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen diesem Polymorphismus und zahlreichen Krankheiten ist untersucht worden: Das D-Allel des ACE-I/D-Polymorphismus gilt als Risikofaktor für den myokardialen Infarkt [Cambien 1992] und möglicherweise auch für Hypertonie, ventrikuläre Hypertrophie, Kardiomyopathie u. a. Herz-Kreislaufkrankungen [Niu 2002]. Depression ist ebenfalls ein Risikofaktor für Herz-Kreislaufkrankungen [Musselman 1998, Penninx 2001]. Umgekehrt können zerebrovaskuläre Erkrankungen zu Depression führen. Eine Interaktion beider Krankheiten ist gut dokumentiert, der genaue Mechanismus dieser Interaktion ist aber bisher unbekannt [Bondy 2002]. Auch in dieser Hinsicht ist das ACE-Gen interessant, da es in der Genese beider Krankheiten eine Rolle zu spielen scheint.

Der ACE-DD-Genotyp scheint weiter in Kombination mit dem COMT-LL-Genotyp für eine erheblich schlechtere Response gegenüber Neuroleptika verantwortlich zu sein [Illi 2003].

Eine japanische Arbeitsgruppe fand das D-Allel des ACE-I/D-Polymorphismus in einem Kollektiv depressiver japanischer Patienten häufiger als bei gesunden japanischen Kontrollen [Arinami 1996] und interpretierte dies dahingehend, dass das D-Allel ein Risikofaktor für affektive Störungen sein könnte. Andere Studien konnten dieses Ergebnis allerdings nicht replizieren [Furlong 2000, Meira-Lima 2000, Pauls 2000]. Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen dem ACE-I/D-Polymorphismus und der Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Adrenokortikalen-Achse bei depressiven Patienten beschrieben [Baghai 2002].

Dieselben Autoren beschrieben auch eine bei D-Allel-Trägern geringere Rückfallrate als bei I-Allel-Trägern nach Schlafentzug bei depressiven Patienten, welcher einen kurzfristigen antidepressiven Effekt hat [Baghai 2003]. Weiterhin gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem ACE-I/D-Genotyp und der Antidepressivaresponse:

In einer Studie mit depressiven kaukasischen Patienten (n=99) wurde das I-Allel mit höheren Werten im HAM-D17 und einer verzögerten Antidepressivaresponse assoziiert [Baghai 2001]. Eine Studie mit japanischen depressiven Patienten und kleinerer Fallzahl (n=58) konnte dies nicht replizieren [Hong 2002].

Eine weitere Studie an kaukasischen depressiven Patienten (n=313; 119 Männer, 194 Frauen) bestätigte bei weiblichen Patientinnen eine Assoziation zwischen I-Allel und schlechteren Werten im HAM-D17 bzw. schlechter Wirksamkeit von Antidepressiva, nicht hingegen bei männlichen Patienten [Baghai 2004]. Möglicherweise liegt dies an einem geschlechtsspezifisch zu geringen Abbau von Substanz P durch ACE. Es ist im Tierversuch gezeigt worden, dass Testosteron die Aktivität von ACE erhöht [Jaiswal 1985] und dass Östrogen die mRNA-Expression von ACE senkt [Gallagher 1999]. Die Arbeitsgruppe um Bondy und Baghai erweiterte die Studie auf 273 Patienten und konnte daraufhin einen signifikanten Zusammenhang zwischen D-Allel und besserer Response gegenüber Antidepressiva nach vier Wochen zeigen [Bondy 2005].

1.2.3 cAMP-response- element binding Protein (CREB)

CREB ist ein Transkriptionsfaktor, der die cAMP-abhängige Genexpression über das

Binden an cAMP-Response-Elemente (CRE) verschiedener Gene reguliert. Das CREB1-Gen wurde auf Chromosom 2 (2q32.3-q34) lokalisiert [Taylor 1990]. So wird z. B. die Expression des für Nervenwachstum und Neuroplastizität wichtigen Brain Derived Neurotrophic Factors (BDNF) durch CREB reguliert. CREB wird über die cAMP-Kaskade, über Kalzium abhängige Proteinkinasen oder über einen dritten Weg phosphoryliert und damit aktiviert, woraus eine vermehrte Expression verschiedener Gene resultiert [Thome 2000] (s. a. Abb. 2). Die Aktivität dieser Kaskade wird durch Antidepressivagabe moduliert (s. a. Ab. 2) [Malberg 2005].

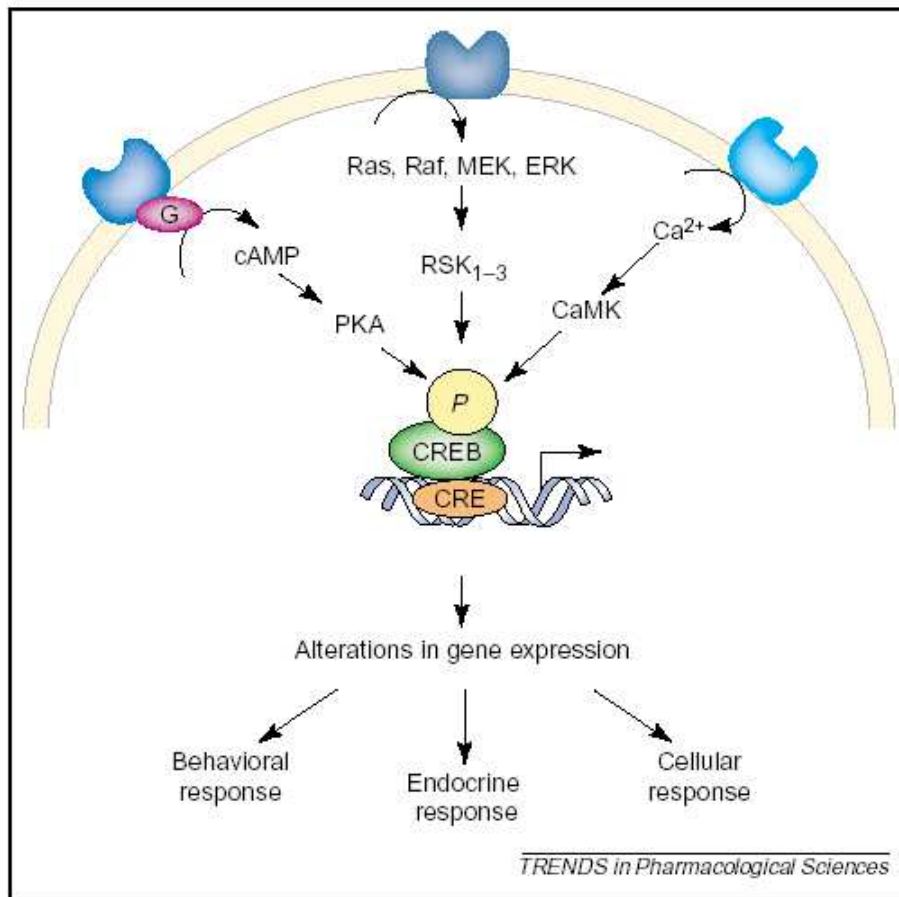


Abbildung 2: Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors CREB durch Antidepressiva (mit freundlicher Genehmigung von Julie A. Blendy und Jessica E. Malberg; aus: Antidepressant action: to the nucleus and beyond. Trends in Pharmacological Sciences Vol.26 No.12 December 2005, 631-638). Die Abbildung zeigt die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors CREB nach Antidepressivaeinnahme durch verschiedene intrazelluläre Kaskaden, die zu einer Änderung der Genexpression führen, was wiederum unterschiedliche Veränderungen im Hormonstoffwechsel, auf zellulär und auf Verhaltensebene nach sich zieht.

Verschiedene Studien weisen daraufhin, dass CREB-vermittelte molekulare Funktionen bei depressiven Patienten geringer ausgeprägt sind und dass Antidepressiva wirken, indem sie diesen Effekt umkehren [Wallace 2009, Tardito 2006, Dwivedi 2003]. Die

Expression von CREB ist bei depressiven Patienten, die einen Suizid begehen, signifikant geringer als bei nicht an Suizid Verstorbenen [Dwivedi 2003]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei verstorbenen depressiven Patienten die Konzentration an CREB-Protein im temporalen Kortex nur bei den Patienten, die mit Antidepressiva behandelt worden waren, höher war [Dowlathshahi 1998]. Durch chronische, nicht jedoch akute Antidepressivagabe wird die Expression von CREB stark gesteigert [Wallace 2009, Thome 2000, Nibuya 1996]. Es scheint weiter einen Zusammenhang zwischen der unter antidepressiver Therapie auftretenden Zunahme an Synapsen und Neuroplastizität und der beschriebenen vermehrten Expression von CREB zu geben [Rantamäki 2007, Duman 1997]. CREB wird daher als ein mögliches Ziel antidepressiver Therapie und der durch sie ausgelösten molekularen Adaptionen im Gehirn angesehen [Wallace 2009, Rantamäki 2007, Blendy 2006].

CREB Polymorphismen (CREB -933 T>C und CREB -413 G>A)

Im Promotor des CREB-Gens wurden in Position -933 und -413 zwei Polymorphismen entdeckt und bei schizophrenen Patienten häufiger gefunden als bei gesunden Kontrollen [Kawanishi 1999].

Viele Studien weisen auf eine Bedeutung von CREB in der Antidepressivatherapie hin. Die *CREB -933 und -413* Polymorphismen sind allerdings bisher noch nicht auf einen Zusammenhang mit der Antidepressivaresponse untersucht worden. Es könnte sein, dass sie auch Bedeutung für die Ätiologie der Depression und für die Antidepressivaresponse haben.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass der molekulare Wirkmechanismus der Antidepressiva sehr komplex ist und weit über die Erhöhung der Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt hinausgeht. Letztere ist nur der erste Schritt, der eine ganze Reihe von Folgereaktionen in Gang setzt, die schließlich zu lang anhaltenden Änderungen der neuronalen Funktion führen. Die Vielzahl der daran beteiligten Strukturen und Regelkreise und deren genetische Varianz könnte eine Erklärung dafür sein, weshalb es bei der therapeutischen Wirksamkeit von Antidepressiva so große interindividuelle Unterschiede gibt.

Aus der großen Zahl der Kandidatengene, deren Produkte an diesen Prozessen direkt oder indirekt beteiligt sind, wurden die Gene für Tryptophanhydroxylase 1, für das Angiotensin-konvertierende Enzym und für den Transkriptionsfaktor cAMP response element binding protein ausgewählt, um den Einfluss in der Literatur beschriebener Polymorphismen auf die Wirksamkeit einer Therapie mit Antidepressiva zu untersuchen. Hierzu wurden im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie bei depressiven, hospitalisierten Patienten die Polymorphismen ACE I/D, TPH1 A218C/TPH1 A779C, CREB1 T933C und CREB1 G413A bestimmt und der klinische Verlauf dokumentiert. Dabei ist diese Studie die erste, die die beiden CREB1-Polymorphismen in einem depressiven Patientenkollektiv untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Klinischer Teil

2.1.1 Studiendesign

Die der Arbeit zugrunde liegende multizentrische Studie ist als eine prospektive Kohortenstudie angelegt. Es handelt sich um eine Anwendungsbeobachtung. Ausgewertet wurden die Daten aller Patienten unabhängig davon, ob die Behandlung vor Studienabschluss endete (Intention-to-treat-Analyse).

Eine Blindung erfolgte insofern, als dass der jeweilige Genotyp der Patienten weder den behandelnden bzw. Daten erhebenden Ärzten noch den Patienten bekannt war. Die Studie fand nach Zustimmung der zuständigen Ethikkommission statt.

2.1.2 Untersuchte Patienten und Kontrollgruppe

In die Studie wurden insgesamt 348 Patienten eingeschlossen, die mit der Diagnose einer depressiven Erkrankung akut in eine Klinik aufgenommen und mit Antidepressiva behandelt wurden. Um eine genetisch einheitliche Population zu erhalten, wurden ausschließlich Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen. Es wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Die Kontrollgruppe bestand aus 163 gesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 39 Jahren. 44% waren weiblich und 56% männlich.

2.1.3 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden primär depressive Patienten, die mit Antidepressiva behandelt wurden. Die Diagnosestellung erfolgte durch den behandelnden Stationsarzt und den Oberarzt. Sie wurde mit der Kurzversion des SKID I durch den Studienarzt bestätigt (siehe Tab. 1).

Tabelle 1 Einschlussdiagnosen nach ICD-10

Diagnose	ICD-10	DSM-IV
Major depression	<ul style="list-style-type: none">• Leichte depressive Episode (F32.03)• Mittelgradige depressive Episode (F32.1)• Schwere depressive E. ohne psychotische Symptome (F32.2)	Major Depression, einzelne Episode (269.2)

	<ul style="list-style-type: none"> • schwere depressive E. mit psychotischen Symptomen (F32.3) • Rezidivierende depressive Störung: <ul style="list-style-type: none"> • gegenwärtig leichte Episode (F33.0) • gegenwärtig mittelgradige Episode (F33.1) • gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome (F33.2) • gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen (F33.3) 	Major Depression, rezidivierend (296.3)
Bipolare Störung (I,II)	<ul style="list-style-type: none"> • Gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive E. (F31.3) • Gegenwärtig schwere depressive E. ohne psychotische Symptome (F31.4) • Gegenwärtig depressive E. mit psychotischen Symptomen (F31.5) 	Bipolar I Stör., letzte Episode depressiv (296.5) Bipolar II Stör. (296.89)
Nicht näher bezeichnete depressive Störung	<ul style="list-style-type: none"> • nicht näher bezeichnete depressive Episode (F32.9) • sonstige rezidivierende depressive Störung (F33.8) • nicht näher bezeichnete depressive Störung (F33.9) • sonstige bipolare affektive Störung (F38) • nicht näher bezeichnete affektive Störung (F39) 	nicht näher bezeichnete depressive Störung (311) Nicht näher bezeichnete bipolare Störung (296.80)
Anpassungsstörungen mit depressiver Stimmung	<ul style="list-style-type: none"> • Anpassungsstörung, verlängerte depressive Reaktion (F43.21) 	Anpassungsstörung mit depressiver Stimmung (309)

2.1.4 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die jünger als 18 und älter als 70 Jahre alt waren, die nicht mit Antidepressiva behandelt wurden, sowie Patienten, die an primär nicht affektiven Krankheiten oder an organisch depressiven Störungen litten (wie z. B. depressiven Störungen bei Demenz oder psychischen Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen) oder Patienten mit schizoaffektiven Störungen und Persönlichkeitsstörungen. Patienten, die an einer Lebererkrankung litten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Primär eingeschlossene Patienten wurden wieder aus der Studie ausgeschlossen, wenn sich die Diagnose änderte oder wenn gravierende Umstände eine weitere Teilnahme verhinderten.

2.1.5 Studienablauf

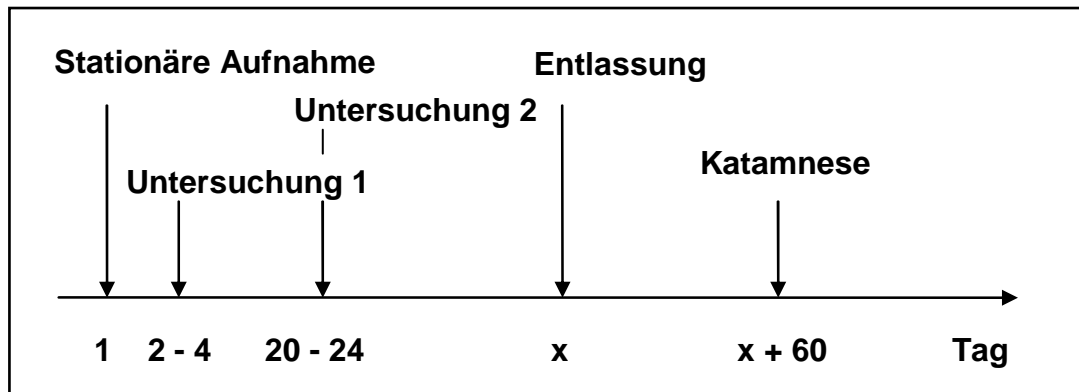


Abbildung 3 Ablauf der Studie

Die Patienten wurden zwischen dem ersten und vierten Tag nach stationärer Aufnahme bzw. Medikationsbeginn (Untersuchung 1) in die Studie eingeschlossen und über einen Zeitraum von 22 Tagen beobachtet und zwei Monate nach der Entlassung in einer Katamnese nachuntersucht.

Die Patienten erklärten sich nach Aufklärung durch den betreffenden ärztlichen Mitarbeiter schriftlich zur Teilnahme an der Untersuchung bereit.

Untersuchung 1

In einem ca. 60 Minuten dauernden Patienteninterview wurden mit Hilfe der Clinical Global Impressions (CGI), der Global Assessment Scale (GAS) und dem aus 21 Items bestehenden Hamilton Depression Rating Scale (HDRS oder HAMD-21) der Schweregrad der Depression und u. a. das Suizidrisiko beurteilt [Hamilton 1960]. Zur Überprüfung der Aufnahmediagnose wurde das Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) erhoben.

Die Antidepressiva-Plasmaspiegel wurden im Rahmen des Therapeutischen Drugmonitoring (TDM) am Institut für Klinische Pharmakologie in Göttingen von einer anderen Arbeitsgruppe bestimmt. Zur Genotypisierung wurde einmalig 2 x 8 ml Blut in EDTA-Röhrchen abgenommen.

Außerdem wurden folgende Laborwerte erhoben: ASAT, ALAT, Gesamtprotein, Gesamtbilirubin, Albumin, Leukozytenzahl, Kreatinin und INR. An drei aufeinander folgenden Tagen wurde der Blutdruck gemessen und an einem Tag ein EKG und eine Leberultraschalluntersuchung durchgeführt sowie das Körpergewicht erhoben.

Die gesamte, d.h. auch die internistische Medikation, und sämtliche während der Studiendauer auftretenden Nebenwirkungen wurden dokumentiert.

Untersuchung 2

In einem ca. 30-minütigen Interview wurden mit Hilfe des HDRS, CGI und GAS die Schwere der Depression und die Therapieeffizienz dokumentiert. Der Blutdruck wurde an drei aufeinander folgenden Tagen gemessen. Es erfolgte ein Blutentnahme zur Bestimmung der Medikamentenplasmaspiegel, der Leberwerte, Kreatinin, Leukozytenzahl, Gesamtprotein, Albumin und INR. Weiterhin wurde ein EKG aufgezeichnet und das Körpergewicht dokumentiert.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden zum einen in einer Selbstbeurteilungsskala durch die Patienten, zum anderen durch eine Fremdbeurteilungsskala und den CGI durch den Studienarzt erfasst.

Die Therapieeffizienz wurde definiert als ein Abfall des HDRS um mindestens 50%, eine Erhöhung des GAS sowie eine Verbesserung mit möglichst niedrigen Werten des CGIs.

Tabelle 2: Zeitschema der Untersuchungen im Einzelnen

Maßnahme	Tag nach Aufnahme/ Medikationsbeginn	Untersuchungen
Untersuchung 1	Tag 1(-3)	Psychiatrische Befunderhebung (HDRS, GAS, CGI) EKG
	Tag 2(-4)	Antidepressiva-Plasmaspiegel, Genotypisierung, Grunddatenbogen, Medikationsbogen, Laborwerte
Untersuchung 2	Tag 20-22	Antidepressiva-Plasmaspiegel, UAW1, UAW2, psychiatrische Befunderhebung (HDRS, CGI) Laborwerte, EKG
Katamnese	Tag x + 60	Katamnesebogen, psychiatrische Befunderhebung (HDRS, GAS, CGI)

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; GAS: Global assessment scale; CGI: Clinical Global Impressions; UAW1: Selbstbeurteilungsbögen für die Patienten, 1x wöchentlich auszufüllen; UAW2: Fremdbeurteilungsbogen

2.1.6 Definition von Response

Die Response in % wurde in dieser Studie aus dem Abfall der Schwere der Depression anhand des Hamilton Depression Rating Scale an Tag 1-3 (HDRS 1) und Tag 20/ 21 (HDRS 2) bzw. zwei Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus (HDRS 3) ermittelt und mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Response in \%} = 1 - \frac{\text{HDRS 2}}{\text{HDRS 1}} \times 100$$

Patienten mit einem Abfall von 0-25% nach dreiwöchiger Therapie bzw. zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus wurden als Nonresponder, Patienten mit einem Abfall von 50% oder mehr wurden als Responder definiert. Die Patienten, die einen Abfall zwischen 26-49% aufwiesen, wurden als Partial-Responder definiert.

Die Schwere der Depression vor dem Beginn der Pharmakotherapie wurde anhand von HDRS 1, GAS 1 und CGI 1 an Tag 1-3 der Studie ermittelt.

2.1.7 Verwendete Arzneimittel

Um die Wirkung unterschiedlicher Antidepressiva zu beobachten, wurde die Studie als Anwendungsbeobachtung konzipiert. Patienten wurden unabhängig vom Wirkstoff ihres Antidepressivums eingeschlossen. Bei den verschriebenen Medikamenten handelt es sich um krankenhausbliche Medikationen bekannter, sich auf dem Markt befindlicher Antidepressiva, die nach den üblichen Dosierungsvorschriften verwendet wurden.

Die Studie spiegelt also das Verschreibungsverhalten psychiatrischer Stationen deutscher Krankenhäuser wider.

Die Compliance der Patienten wurde indirekt durch Blutspiegelbestimmungen kontrolliert.

2.1.8 Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Zur DNA-Extraktion wurden pro Patient zwei EDTA-Monovetten mit jeweils 8 ml venösem Blut für die Genotypisierung sowie je Antidepressivum 10 ml Serum für die Bestimmung des Medikamentenspiegels im Blut verwendet.

2.1.9 Software und statistische Berechnungen

Die umfangreichen Patientendaten wurden in einer Access®-Datenbank (Microsoft, USA) archiviert. Die pharmakokinetische Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm WinNonlin® (SCI-Software, USA), für die statistische Untersuchung wurde das Programm SPSS® 8.0 für Windows (Statistical Package for the Social Sciences; Inc., USA) verwendet.

Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Genotypen wurden mit nicht-parametrischen Tests ermittelt, wobei bei Vergleichen zwischen mehreren

Untergruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet wurde (bzw. bei einem Vergleich zwischen nur zwei Gruppen der Mann-Whitney-Test) und bei einer erkennbaren Rangfolge der Jonckheere-Terpstra-Trend-Test.

Die Analyse der Häufigkeitsunterschiede zwischen Therapieerfolg und Genotyp erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) und ANOVA.

2.2 Experimenteller Teil

2.2.1 Arzneimittelbestimmung im Blut

Nach der Blutentnahme wurde für die Konzentrationsbestimmungen der verschiedenen Antidepressiva-Metaboliten das Blut 10 Minuten bei 5000 U/min zentrifugiert, das Serum von den festen Blutbestandteilen getrennt und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Die Blutkonzentrationsbestimmung erfolgte in der Klinischen Pharmakologie der Universitätsklinik Göttingen.

2.2.2 DNA-Extraktion

Die DNA wurde vollautomatisch mit Hilfe des MagNA Pure® LC (Cat no. 3 003 990) Extraktionsautomaten von Roche Diagnostics unter Verwendung des MagNA Pure® LC D Isolation Kit I aus 5 ml Vollblut extrahiert. Zur Qualitätsicherung wurde die DNA nach der Extraktion photometrisch quantifiziert. Die DNA wurde in Eppendorfgefäße gefüllt und bei 4°C aufbewahrt.

2.2.3 Genotypisierung

Die Genotypisierung der aus Vollblut gewonnenen genomischen DNA erfolgte mittels Polymerase-Kettenreaktionen (PCR), anschließendem Verdau mit Restriktionsendonukleasen sowie Auftrennung durch Gelelektrophorese. Hierzu wurden die entstandenen unterschiedlich langen PCR-Fragmente mittels Gelelektrophorese aufgetrennt, mit dem Farbstoff Cyber Green gefärbt, unter UV-Licht sichtbar gemacht und fotografiert. Anhand des Schnittmusters konnte der Genotyp zugeordnet werden.

2.2.4 Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und Analyse von Restriktionslängenpolymorphismen (RFLP)

Im Folgenden werden die einzelnen Reaktionsbedingungen zur Bestimmung der in

dieser Arbeit untersuchten Polymorphismen des ACE-, CREB- und TPH-Gens dargestellt. Zur Herstellung des PCR-Reaktionsansatzes wurden die bei -20°C gelagerten Reagenzien in einem halbautomatischen Schüttler aufgetaut, auf Eis gestellt und in den vorgegebenen Ansatz pipettiert. Die Zugabe der DNA (bzw. des verdünnten Amplifikationsproduktes bei der Nested-PCR) erfolgte kurz vor dem Cyclostart in einem extra dafür vorgesehenen Raum, um das Risiko einer Kontamination zu vermindern. Nach nochmaligem Mischen und Zentrifugieren des nun vollständigen Reaktionsansatzes wurden die PCR-Gefäße in den auf 85-90°C erhitzten Cyclo gestellt. Dieser sogenannte Hot-Start bewirkte den sofortigen Beginn der DNA-Hitzedenaturierung zur Vermeidung von Kontamination durch unspezifische Amplifizierung durch die DNA-Polymerasen.

Die Bestimmung der Genotypen des ACE I/D-Polymorphismus konnte bereits nach diesem Schritt mittels gelelektrophoretischer Auftrennung der spezifischen Fragmente erfolgen. Zur Genotypisierung der übrigen Polymorphismen wurden die PCR-Produkte mit den entsprechenden Restriktionsendonukleasen verdaut und die gewonnenen Restriktionsergebnisse anschließend auf einem Agarosegel der Länge nach aufgetrennt und nach Färbung mit Cybergreen mit einem digitalen Videosystem dokumentiert.

2.2.5 PCR und RFLP: cAMP-Response-Element-Binding-Protein, T933C

Zur Detektion der CREB-Genotypen wurde eine Nested-PCR durchgeführt.

PCR Mastermix: (Äußeres Fragment)	Reagenzien	Menge (µl)
	10*Puffer (Gene Craft)	4,
	MgCl ₂ (50 mM)	0,8
	H ₂ O (steril, bidest.)	32
	Primer 5UL F02 (5 nM)	0,5
	Primer 5UL R02 (5 µM)	0,5
	Biotherm Polymerase	0,2
	DMSO (5%)	2

→ 40 µl Mastermix + 2 µl genomische DNA pro Probe

Cyclerprogramm: (Äußeres Fragment)	2 Minuten 94°C
	35x (40 s 94°C – 40 s 58°C – 2 m in 72°C)
	3 min 72°C

Elektrophorese:	30 Minuten bei 120 Volt auf 2,5%igem Agarosegel
	20 µl (10 µl PCR-PRodukt + 10 µl Laufpuffer) auftragen
	DNA- Standard: 2 µl 50bp-DNA-Leiter
Auswertung:	1053-bp-Fragment

PCR Mastermix: (Inneres Fragment)	Reagenzien	Menge (µl)
	10*Puffer (Gene Craft)	4
	MgCl ₂ (50 mM)	1
	H ₂ O (steril, bidest.)	33
	dNTPs (2 mM)	1
	Primer m1 F01 (5 µM)	0,5
	Primer m1 R01 (5 µM)	0,5
	Biotherm Polymerase	0,2

→ 40 µl Mastermix + 2 µl des 1:9 mit H₂O verdünnten langen PCR-Fragments

Cyclerprogramm: (Inneres Fragment)	2 Minuten 94°C
	20x (40 s 94°C – 40 s 60°C – 2 m in 72°C)
	3 min 72°C

Elektrophorese: (Inneres Fragment)	30 Minuten bei 120 Volt auf 2,5%igem Agarosegel
	20 µl (10 µl PCR-Produkt + 10 µl Laufpuffer) auftragen
	DNA-Standard: 2 µl 50 bp-DNA-Leiter
Auswertung:	349-bp-Fragment

Restriktionsmastermix (Inneres Fragment)	Reagenzien	Menge (µl)
	Puffer Neb3	2
	H ₂ O (steril, bidest.)	15,5
	Enzym Cac8	0,5

→ 18 µl Mastermix + 10 µl PCR Produkt über Nacht bei 37°C schüttelnd inkubiert

Elektrophorese: 90 Minuten bei 120 Volt auf 3,5%igem Agarosegel
(Endprodukt) 20 µl (10 µl PCR-Produkt + 10 µl Laufpuffer) auftragen
DNA-Standard: 2 µl 50bp-DNA-Leiter

→ Gel nach 2 h im Cybergreen Färbebad unter UV-Licht fotografieren

Auswertung:

CREB T933C: Muster (bp):	TT	T/C	CC
	208	208	-
	-	122	122
	113	113	113
	-	86	86
	19	19	19
	9	9	9

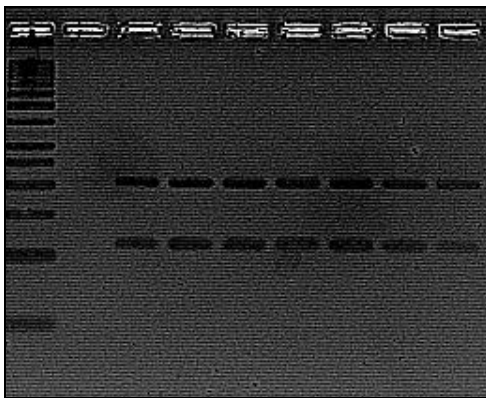


Abbildung 4 Restriktionsprodukte von CREB1 T933C: 208 bp und 113 bp langes Fragment des Genotypen TT

2.2.6 PCR und RFLP: cAMP-Response- Element- Binding Protein, G413A

Zur Detektion der CREB-Genotypen wurde eine Nested-PCR durchgeführt.

PCR Mastermix: (Äußeres Fragment)	Reagenzien	Menge (µl)
	10*Puffer (Gene Craft)	4
	MgCl ₂ (50 mM)	0,8
	H ₂ O (steril, bidest.)	32
	Primer 5UL F02 (5 µM)	0,5
	Primer 5UL R02 (5 µM)	0,5
	Biotherm Polymerase	0,2
	DMSO (5%)	2

→ 40 µl Mastermix + 2 µl genomische DNA pro Probe

Cyclerprogramm: 2 Minuten 94°C
(Äußeres Fragment) 35x (40 s 94°C – 40 s 58°C – 2 m in 72°C)
3 Minuten 72°C

Elektrophorese: 30 Minuten bei 120 Volt auf 2,5%igem Agaosegel
(Äußeres Fragment) 20 µl (10 µl PCR-Produkt + 10 µl Laufpuffer) auftragen
DNA-Standard: 2 µl 50bp-DNA-Leiter

Auswertung: 1053 bp Fragment

PCR Mastermix: (Inneres Fragment)	Reagenzien	Menge (µl)
	10*Puffer (Gene Craft)	4
	MgCl ₂ (50 mM)	1,8
	H ₂ O (steril, bidest.)	32
	Primer m2 F02 (5 µM)	0,5
	Primer m2 R01 (5 µM)	0,5
	Biotherm Polymerase	0,2
	DMSO (5%)	2
	→ 40 µl Mastermix + 2 µl 1:9 mit H ₂ O verdünntes PCR-Produkts des langen Fragments	

Cyclerprogramm:
(Inneres Fragment) 2 Minuten 94°C
20x (40 s 94°C – 40 s 67°C – 1mi n 72°C)
3 Minuten 72°C

Elektrophorese:
(Inneres Fragment) 30 Minuten bei 120 Volt auf 2,5%igem Agaosegel
20 µl (10 µl PCR-Produkt + 10 µl Laufpuffer) auftragen
DNA-Standard: 2 µl 50bp-DNA-Leiter

Auswertung: 313-bp-Fragment

Restriktionsmastermix	Reagenzien	Menge (µl) für 1 Probe à 10 µl
	Puffer Y ⁺ / TANGO™	2
	H ₂ O (steril, bidest.)	7,5
	Hph I	0,5
	→ 10 µl Mastermix + 5 µl PCR Produkt; über Nacht bei 37°C unter Schütteln inkubiert	

Elektrophorese:
(Inneres Fragment) 120 Minuten bei 100 Volt auf 3,5%igem Agaosegel
20 µl (10 µl PCR-Produkt + 10 µl Laufpuffer) auftragen
DNA-Standard: 2 µl 50bp-DNA-Leiter

Auswertung: → Gel nach 2 h im Cybergreen Färbebad unter UV Licht fotografieren

CREB T413C-Genotyp	GG	G/A	AA
Muster [bp]	294	294	-
	-	166	166
	-	128	128
	19	19	19

2.2.7 PCR und RFLP: TPH 1 (A218C)

PCR Mastermix	Reagenzien	Menge (µl)
	10*Puffer (Gene Craft)	4
	MgCl ₂ (50 mM)	2,4
	dNTPs (2 mM)	1
	H ₂ O (steril, bidest.)	31,4
	Primer Se F (5 µM)	0,5
	Primer Se R (5 µM)	0,5
	Biotherm Polymerase	0,2
	Gesamt	40

→ 40 µl Mastermix + 2 µl genomische DNA pro Probe

Cyclerprogramm: 2 Minuten 94°C
35x (40 s 94°C – 40 s 63°C – 2 min 72°C)
3 Minuten 72°C

Elektrophorese: 30 Minuten bei 120 Volt auf 2,0%igem Agarosegel
20 µl (10 µl PCR-Produkt + 10 µl Laufpuffer) auftragen
DNA-Standard: 2 µl 50bp-DNA-Leiter

Auswertung: 931-bp-Fragment

Restriktionsmastermix	Reagenzien	Menge (µl)
	H ₂ O	15,5
	Buffer Neb 3	2
	<i>Cac8</i>	0,5

→ 18 µl Mastermix + 2 µl PCR Produkt über Nacht unter Schütteln bei 37°C inkubiert

Elektrophorese: 90 Minuten bei 120 Volt auf 3,0%igem Agarosegel
20 µl (10 µl PCR-Produkt + 10 µl Laufpuffer) auftragen
DNA-Standard: 2 µl 50bp-DNA-Leiter

Auswertung: → Gel nach 2 h im Cybergreen Färbebad unter UV-Licht fotografieren

Genotyp TPH A218C	AA	A/C	CC
Muster (bp)	621	621	621
	310	310	-
	-	250	250
	-	60	60

2.2.8 ACE-Insertion/Deletion- (I/D) Polymorphismus

PCR Mastermix:	Reagenzien	Menge (µl)
	10*Puffer (Gene Craft)	4
	MgCl ₂ (50 mM)	1,4
	dNTPs (2 mM)	1
	H ₂ O (steril, bidest.)	32,4
	Primer ACE F01	0,5
	Primer ACE R01	0,5
	Biotherm Polymerase	0,2
	Gesamt	40

→ 40 µl Mastermix + 2 µl genomische DNA

Cyclerprogramm: 2 Minuten 94°C
35x (40 s 94°C – 40 s 60°C – 2 min 72°C)
3 Minuten 72°C

Elektrophorese: 45 Minuten bei 120 Volt auf 3,0%igem Agarosegel
20 µl (10 µl PCR-Produkt + 10 µl Laufpuffer) auftragen
DNA-Standard: 2 µl 50bp-DNA-Leiter

→ Gel nach 2 h im Cybergreen Färbebad unter UV-Licht fotografieren

Auswertung ACE I/D-

Genotyp	DD	D/I	II
Muster [bp]	180	180	-
	-	480	480

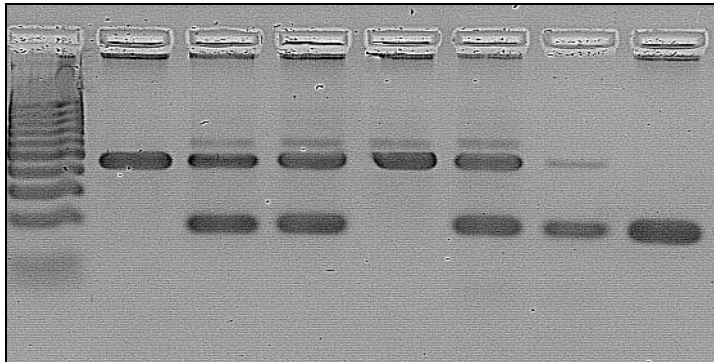


Abbildung 5 ACE I/D (Gel nach Elektrophorese und Färbung mit CyberGreen) von links: 100bp-Marker, II (480bp)/ ID (480bp, 180 bp)/ ID/ II/ ID/ DD (180bp)/ DD

I/D-Genotypen wurden mit Hilfe eines insertionsspezifischen Primers überprüft:

PCR Mastemix	Reagenzien	Menge (µl)
	10*Puffer (Gene Craft)	4
	dNTPs (2 mM)	1
	H ₂ O (steril, bidest.)	33,8
	Primer ACE F01	0,5
	Primer ACE ISP	0,5
	Biotherm Polymerase	0,2
	Gesamt	40
	→ 40 µl Mastermix + 2 µl genomische DNA	

Cyclerprogramm: 2 Minuten 94°C
 35x (40 s 94°C – 30 s 65°C – 1,5 min 72°C)
 3 Minuten 72°C

Elektrophorese: 45 Minuten bei 120 Volt auf 3,0%igem Agarosegel
 20 µl (10 µl PCR-Produkt + 10 µl Laufpuffer) auftragen
 DNA-Standard: 2 µl 50bp-DNA-Leiter

Auswertung: → Gel nach 2 h im Cybergreen Färbebad unter UV-Licht fotografieren

Genotyp ACE	DD	D/I	-
Muster [bp]	-	300	-

2.2.9 Übersicht über die SNPs und PCR-RFLP-Reaktionen

Übersicht über Gene und SNPs

Gen	Genlokus	Accession-Nr.	SNP-Name	SNP-Lokus
ACE	17q23	NT 010783	ACE * I/D <i>alu</i> repeat	Intron16 Cod. 158
CREB	2q32.3- q34	NT 00540313	- 933 T>A	Promotorregion
CREB	2q32.3- q34	NT 00540313	- 413 G>A	Promotorregion
TPH	11p5.3- p14	NM 004179	218 A>C und 779 A>C	Intron 7

Übersicht über RFLP Analyse

Polymorphismus	Fragmentlänge (bp)	Restriktionsenzym	Fragmentlängen nach Verdau
ACE I/D	480/ 180	-	-
ACE I/D (ISP)	300	-	-
CREB (LF)	1053	-	-
CREB -933 T>C	349	<i>Cac8</i>	208, 122, 113, 86, 19, 9
CREB -413 G>A	313	<i>HphI</i>	294, 166, 128, 19
TPH 218 A>C	931	<i>Cac8</i>	621, 310, 250, 60

Primersequenzen

Primer	Primersequenz	Anzahl der Basen	Produkt Nr. (TIB MOLBIOL®)
ACE F01	5`-AGACCACTCCCATCCTTTCT 3`	20	468854
ACE R01	5`-GGCCATCACATTCGTCAGAT 3`	20	468855
ACE ISP	5`-TGGGACCACAGCGCCCGCCACTAC 3`	24	468856
CREB1 5UL F02	5`-CAAGGAGAGGGGCTGCAGAGTTCAC 3`	24	451853
CREB1 5UL R02	5`-CTCCGTCCTGCTTTTCGTTTACAG 3`	23	451854
CREB1 m1F01	5`-GGTGCGAATCCCTGCTGTAG 3`	20	430893
CREB1 m1R01	5`-AGGTCTGCTGCGCCTCTG 3`	18	430894
CREB1 m2 F02	5`-TCTAGCCCGCCGGTGACCG 3`	19	435865
CREB1 m2 R01	5`-AGCTAGGCCCGGAGCAGCTC 3`	20	435866
TPH1 Se F01	5`-TTCAGATCCCTTCTATACCCAGAG 3`	24	438624
TPH1 Se R01	5`-GGACATGACCTAAGAGTTCATGGC 3`	24	438625

2.2.10 Geräte und Reagenzien

Geräte und Hersteller

Geräte	Hersteller
Thermocycler GeneAmp™ PCR System 9600 und 9700	Perkin Elmer/ Applied Biosystems
Gradientencycler: Mastercyclergradient	Eppendorf
GS-GR Zentrifuge	Beckmann
Halbautomatischer Schüttler „Magnetrührer“	Janke & Kunke
Videosystem Eagleeye™ II	Stratagene
Bio Photometer	Eppendorf
Inkubationsschrank OV3	Biometra
Diverse Flachbrett-Elektrophoresekammern und Elektrophorese-Spannungsgeräte	Protrans, Biorad, Biometra
Verbrauchsartikel des Laborbedarfs (Einmal-Pipettenspitzen, Reaktionsgefäße unterschiedlicher Größe, PCR-Gefäße)	Eppendorf, Greiner Biozym, Falcon
Wage OWA Labor	VEB Wagentechnik, Nagema
Mikrowellengerät „Dimension4“	Panasonic

Reagenzien und Hersteller

Reagenzien	Hersteller
BioTherm™ DNA Polymerase: 5 U/µl	Gene Craft Germany
DNTPs	MBI Fermentas
Diverse DNA-Oligonukleotide (PCR-Primer)	TIB® MOLBIOL
Restriktionsendonukleasen (Cac8, HphI)	MBI Fermentas, New England Biolabs
Puffer	MBI Fermentas
DNA-Marker 50-bp-Marker	MBI Fermentas
Agarose (“Molecular Biolay Grade”, “Qualex Gold™”)	Eurogentec, Thermo Hybaid
NuSieve® GTG® Agarose	Biozym

Reagenzien und Zusammensetzung

Reagenzien	Zusammensetzung
10 x TBE-Puffer	Tris 900 mM Borsäure 900 mM 0,5 EDTA, pH 8,0 20 mM
Probenauftragspuffer	15 g Ficoll-400 0,25 g Bromphenolblau Ad 100 ml Aquadest bidest., mit Magnetrührer gelöst

3 Ergebnisse

Es wurden 312 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Response und die Nebenwirkungen konnten insgesamt bei 210 Patienten ausgewertet werden. Die Response zwei Monate nach der Entlassung aus der stationären Behandlung konnte bei 67 Patienten ausgewertet werden.

Bei vier Patienten wurde die Diagnose Major Depression durch das Mini International Neuropsychiatric Interview nicht bestätigt, daher wurden diese vier Patienten aus der Studie ausgeschlossen.

Einige Patienten nahmen aus verschiedenen Gründen und von unterschiedlichen Zeitpunkten an nicht mehr an der Studie teil. Es liegen also von diesen Patienten nur die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten vor. Dadurch ist die Anzahl der Patienten dieser Studie je nach Untersuchungszeitpunkt unterschiedlich. Gründe für den Studienabbruch waren u. a. Verlegung in andere stationäre oder ambulante Einrichtungen, Entlassung oder Suizid.

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe

3.1.1 Geschlechterverhältnis, Nikotin- und Alkoholabhängigkeit

Von 312 Patienten waren 62% weiblich und 38% männlich. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei ca. 45 Jahren.

Unter den 312 Patienten waren 47% Nichtraucher. 53% Patienten waren entweder zum Zeitpunkt der Befragung oder in der Vergangenheit Raucher. Von 120 männlichen Patienten waren 63% und von 192 weiblichen Patientinnen 46% Raucher.

Es bestand außerdem bei 8% eine fragliche und bei 12% eine sichere Alkoholabhängigkeit. Die restlichen 80% der Patienten zeigten keine Alkoholabhängigkeit. Der Anteil der Männer unter den sicher Alkoholabhängigen war mit 68% höher als der der Frauen.

Die Kontrollgruppe bestand aus 163 gesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 39 Jahren. 44% waren weiblich und 56% männlich.

3.1.2 Alter, Gewicht und Responderstatus des Patienten

Das durchschnittliche Alter der Nonresponder lag mit 49 Jahren etwas über dem der

Responder und Partialresponder, die durchschnittlich 45 Jahre alt waren. Der Altersunterschied war allerdings nicht signifikant ($p=0,083$). Es bestand ein Trend zu einem leicht höheren Durchschnittsalter bei Nonrespondern. Das Gewicht der Patienten wurde mit Hilfe des Body Mass Index (BMI) bestimmt. Der BMI berechnet sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm (kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Metern [m^2] ($BMI=kg/m^2$). Von den 210 Patienten waren 5% untergewichtig, 52% normalgewichtig, 26% übergewichtig und 17% adipös. Nonresponder wiesen mit durchschnittlich $26,5 kg/m^2$ Übergewicht auf. Partialresponder und Responder lagen mit $24,98$ und $24,63 kg/m^2$ noch im Bereich des Normalgewichts. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,099$).

3.1.3 Schwere, Art und Häufigkeit der diagnostizierten Depression (ICD-10-Diagnosen)

Das Patientenkollektiv war im Durchschnitt schwer depressiv. Der HDRS1-Mittelwert in der Gesamtgruppe der 312 Patienten lag bei 30 Punkten, was einer schweren depressive Episode entspricht. Der Mittelwert des GAS1 lag bei 40. GAS Werte zwischen 39 und 40 bedeuten eine Beeinträchtigung der Realitätskontrolle oder Kommunikation oder eine starke Beeinträchtigung in mehreren Bereichen wie z. B. Schule, Arbeit oder familiärer Beziehung. GAS- Werte zwischen 41-50 stehen für ernste Symptome (Suizidgedanken, schwere Zwangsrituale oder häufige Ladendiebstähle) oder eine ernste Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen und/ oder schulischen Leistungsfähigkeit (z.B. keine Freunde, Unfähigkeit eine Arbeitsstelle zu halten). Die Patienten wurden mit Hilfe des CGI im Durchschnitt als „deutlich krank“ bewertet.

Tabelle 2 zeigt die Art der ICD-10-Diagnosen von 312 Patienten und entsprechend die Häufigkeiten einzelner Diagnosen. Die häufigste Diagnose war die Diagnose einer schweren depressiven Episode ohne psychotische Symptome (F32.20) gefolgt von der einer Anpassungsstörung (F43.20). An dritter Stelle stand die Diagnose einer depressiven Episode ohne weitere Klassifizierung (F32). Darauf folgten die Diagnosen rezidivierende depressive Störung mit einer gegenwärtig schweren depressiven Episode ohne psychotische Symptome (F33.20) und rezidivierende depressive Störung mit

gegenwärtig mittelgradiger depressiver Episode ohne psychotische Symptome (F32.10). Die restlichen gestellten Diagnosen werden aus Tabelle 2 ersichtlich (häufigste Diagnosen fett).

Tabelle 2: Art und Häufigkeiten der gestellten ICD-10-Diagnosen

ICD-10	Diagnose ICD-10	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
25.10	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	3	1,0
31	Bipolare affektive Störung	2	0,6
31.30	Gegenwärtig leichte oder mittelgradig depressive Episode	4	1,3
31.40	Gegenwärtig schwere depressive Episode	8	2,6
32	Depressive Episode	47	15,1
32.10	Mittelgradige depressive Episode	38	12,2
32.20	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	76	24,4
32.30	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	6	1,9
32.90	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	1	0,3
33	Rezidivierende depressive Störung	1	0,3
33.10	Gegenwärtig mittelgradig depressive Episode	11	3,5
33.20	Gegenwärtig schwere depressive Episode, ohne psychotische Symptome	40	12,8
33.30	Gegenwärtig schwere depressive Episode, mit psychotischen Symptomen	7	2,2
34.10	Dysthymie	3	1,0
41	Andere Angststörungen	4	1,3
41.10	Generalisierte Angststörungen	1	0,3
41.20	Angst und depressive Störung, gemischt	3	1,0
43	Reaktion auf schwere Belastungsstörung und Anpassungsstörung	1	0,3
43.20	Anpassungsstörungen	51	16,3
Xx	Nicht näher klassifizierte Depression	5	1,6
Gesamt		312	100,0

3.1.4 Verschiedene Antidepressiva

Insgesamt wurden 18 verschiedene Antidepressiva verordnet. Diese lassen sich in fünf Gruppen zusammenfassen: SSRI, Mirtazapin, Venlafaxin, Trizyklische Antidepressiva und andere.

Tabelle 3 Verschriebene Antidepressiva

Antidepressiva-Gruppe	Wirkstoff
SSRI	Citalopram, Desipramin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin
Mirtazapin	Mirtazapin
Venlafaxin	Venlafaxin
Trizyklika	Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin und Trimipramin
Andere	Nefazodon, Trazodon, Moclobemid, Mianserin, Reboxetin und Johanniskraut

Von den 312 in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten 58 Patienten Venlafaxin, 73 Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin und Trimipramin), 116 SSRI, 105 Mirtazapin und 18 andere Antidepressiva (MAO-Hemmer, Mianserin, Reboxetin und Johanniskraut). Von den 210 Patienten, bei denen die Response ausgewertet werden konnte, nahmen 17% (45) trizyklische Antidepressiva, 33% (87) SSRI, 27% (69) Mirtazapin, 18% (47) Venlafaxin und 5% (12) Patienten andere Antidepressiva ein. Einige Patienten nahmen mehr als ein Medikament ein

3.1.5 Response

Von den 210 Patienten dieser Studie, bei denen der Responderstatus nach 21 Tagen erhoben werden konnte, waren 91 Patienten Responder, 62 Partialresponder und 57 Nonresponder. Der Anteil der Frauen unter den Nonrespondern war mit 31% deutlich höher als der der Männer mit 21% (s. a.Tabelle 4). Insgesamt zeigten Frauen mit einem Anteil von 39% an den Respondern eine schlechtere Response als Männer, die zu 50% Responder waren.

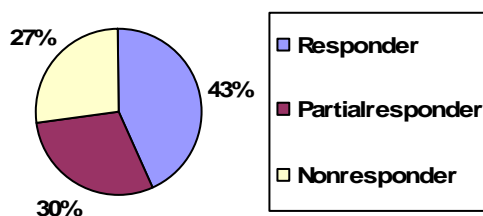


Abbildung 6 Response nach 21 Tagen

Bei 67 Patienten konnte die Response zwei Monate nach der Entlassung aus der stationären Behandlung ausgewertet werden. Davon waren 40 Patienten Responder, 13

Partialresponder und 14 Nonresponder. Von den 46 Patientinnen waren 63% zwei Monate nach der Entlassung aus der stationären Behandlung Responder. Unter den 21 männlichen Patienten waren 52% Responder.

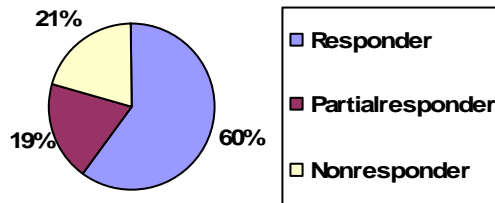


Abbildung 7: Response 60 Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus

Tabelle 4 Response 21 Tage nach Behandlungsbeginn, geschlechtsbezogene Auswertung

Patienten	Nonresponder		Partialresponder		Responder		Gesamt n
	%	(n)	%	(n)	%	(n)	
männlich	19,7	(16)	30,3	(22)	50,0	(39)	77
weiblich	29,9	(41)	31,3	(40)	38,8	(52)	133
Gesamt	26,2	(57)	31,0	(62)	42,8	(91)	210

Tabelle 5 Response 2 Monate nach Entlassung aus stationärer Behandlung, geschlechtsbezogene Auswertung

Patienten	Nonresponder		Partialresponder		Responder		Gesamt N
	%	(n)	%	(n)	%	(n)	
männlich	23,8	(5)	23,8	(5)	52,4	(11)	21
weiblich	19,6	(9)	17,4	(8)	63,0	(29)	46
Gesamt	20,9	(14)	19,4	(13)	59,7	(40)	67

3.2 Ergebnisse der Genotypisierung

3.2.1 Genotypenverteilung in der Patienten- und in der Kontrollgruppe

Tryptophanhydroxylase-1-Gen, A218C/ A779C

Der A218C-Polymorphismus im Gen der Tryptophanhydroxylase 1 wurde bei 312 der in die Studie eingeschlossenen Patienten untersucht. Die Allelfrequenz des C-Allels betrug 0,57 bei den Patienten und 0,64 bei den Kontrollen. 18% der depressiven

Patienten trugen den Genotyp AA, 51% den Genotyp AC und 38% den Genotyp CC. In der aus 79 gesunden kaukasischen Probanden bestehenden Kontrollgruppe fand sich bei 11% der Probanden der AA-Genotyp, bei 50% der AC- und bei 39% der CC-Genotyp. In der Häufigkeitsverteilung gab es zwischen Depressiven und Kontrollen keine signifikanten Unterschiede (Chi Quadrat Test: $p=0,311$).

Tabelle 6 Häufigkeit von TPH1-A218C-Genotypen in der Patienten- und in der Kontrollgruppe

TPH A218C-Genotyp	Häufigkeit Depressive (%)	Anzahl Depressive (n)	Häufigkeit Kontrollen (%)	Anzahl Kontrollen (n)
AA	17,6	55	11,4	9
AC	50,9	159	49,4	39
CC	31,4	98	39,2	31
Gesamt	100	312	100	79

Angiotensin-Converting-Enzyme-Gen, Insertion/ Deletion-Polymorphismus

Bei 246 depressiven Patienten wurde der ACE-Insertion/ Deletion-Polymorphismus untersucht. Die Frequenz des I-Allels betrug 0,49 in der Patienten- und 0,45 in der Kontrollgruppe. 22% trugen den II-Genotyp, 54% den ID-Genotyp und 24% den DD-Genotyp. In der Kontrollgruppe von 163 gesunden kaukasischen Probanden wurde bei 20 % der Genotyp II, bei 50% der ID- und bei 30% der DD-Genotyp nachgewiesen. In der Häufigkeitsverteilung gab es zwischen Depressiven und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede (Chi Quadrat Test: $p=0,571$).

Tabelle 7 Häufigkeitsverteilung der ACE-I/D-Genotypen in der Patienten- und in der Kontrollgruppe

ACE- I/ D-Genotyp	Häufigkeit Patienten (%)	Anzahl (n) Patienten	Häufigkeit Kontrolle (%)	Anzahl (n) Kontrolle
II	21,9	54	19,6	32
ID	54,1	133	50,3	82
DD	24,0	59	30,1	49
Gesamt	100	246	100	163

Gen des cAMP response element binding protein 1, G413A und T933C

CREB1 G413A

Der G413A-Polymorphismus im CREB1-Gen wurde bei 300 Patienten untersucht. Bei keinem dieser Patienten wurde das A-Allel gefunden, alle waren homozygote Träger

des Wildtypallels. Aufgrund des seltenen Vorkommens von CREB1 G413A wurde die Untersuchung dieser Variante nicht fortgeführt.

CREB1 T933C

Auf den CREB1-T933C-Polymorphismus wurden 312 Patienten untersucht. Bis auf eine Ausnahme waren alle Patienten homozygote Träger des Wildtypallels. Bei einer Patientin mit rezidivierender depressiver Episode wurde der heterozygote Genotyp TC gefunden. Sie war Nonresponder, die Response zwei Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus konnte nicht erfasst werden. Aufgrund der Seltenheit von CREB1 T933C erübrigte sich eine weitere Auswertung.

3.2.2 Beziehung zwischen Genotyp und Response

3.2.2.1 ACE-I/D-Genotyp

Response 21 Tage nach Behandlungsbeginn

Die Response und der ACE-Genotyp konnten bei 177 Patienten ausgewertet werden (Tab. 8). Bei Trägern des II-Genotyps lag der Mittelwert der Response bei 49,6%, während Träger des DD-Genotyps eine schlechtere Response zeigten (39,2%) und die Träger des heterozygoten Genotyps ID mit einer Response von 44,9% in der Mitte lagen. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p=0,147$).

Tabelle 8 Response und Responderstatus 21 Tage nach Therapiebeginn bezogen auf den ACE-Genotyp

ACE-Genotyp	Response in %, Median	Response in % Mittelwert (SD)	Responderstatus (n)			Anzahl (n)	P-Wert (ANOVA)
			NR	PR	R		
DD	34,8	39,2 (28,3)	17 (36,2)	11 (20,8)	15 (19,5)	43	0,147
ID	42,9	45,0 (31,9)	25 (53,2)	29 (54,7)	44 (57,1)	98	
II	50,0	49,6 (30,6)	5 (10,6)	13 (24,5)	18 (23,4)	36	
Gesamt	42,4	44,5 (30,8)	47 (100)	53 (100)	77 (100)	177	

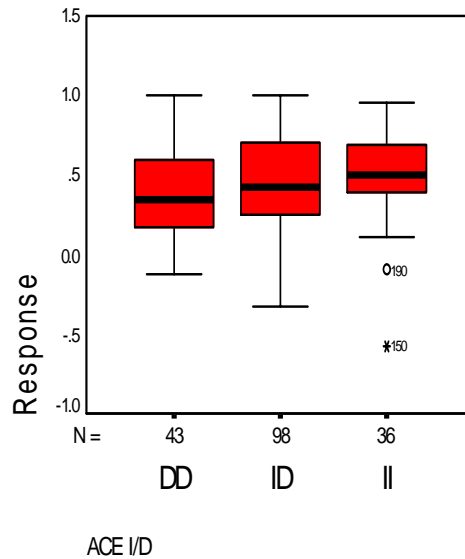


Abbildung 8 Response (in Prozent) nach 21 Tagen in Abhängigkeit des ACE-I/D-Genotyps dargestellt als Kastengraphik; der Median ist als Balken, oberes und unteres Quartil als Kasten sowie Extremwerte als Antennen dargestellt. Kreise markieren Ausreißer.

Bei der Betrachtung des Responderstatus zeigte sich, dass unter den Trägern des DD-Genotyps 39,5% Nonresponder und 34,9% Responder waren, während sich unter den homozygoten und heterozygoten Trägern des I-Allels 22,4% Nonresponder und 46,3% Responder befanden (Chi Quadrat Test: $p=0,085$, Linearität= $0,048$).

Response 2 Monate nach Entlassung

Die Response zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus konnte bei 58 Patienten ausgewertet werden. Auch zum zweiten Untersuchungszeitpunkt zeigte sich eine tendenziell schlechtere Response bei Trägern des Wildtypallels. So wurde für die Träger des DD-Genotyps im Mittel ein Wert von 33,5% errechnet, für Träger des ID-Genotyps 55,1% und für II-Genotyp-Träger 61,1% (ANOVA: $p=0,15$, s. a. Tabelle 9). Damit lagen die Mittelwerte der Träger der Genotypen ID und II im Bereich der Response, während der Mittelwert der Träger des DD-Genotyps im Bereich der Partialresponse lag.

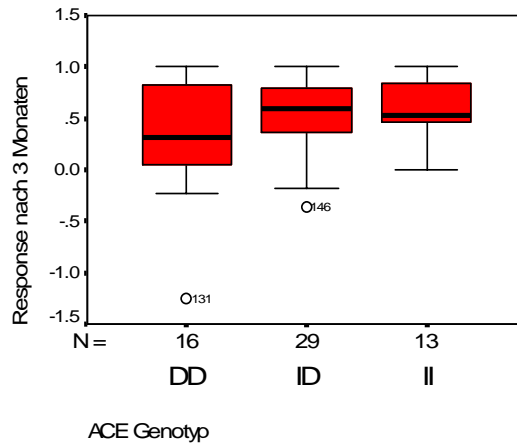


Abbildung 9 Response (in Prozent) zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus in Anhängigkeit des ACE-I/D-Genotyps dargestellt als Kastengraphik; der Median ist als Balken, oberes und unteres Quartil als Kasten sowie Extremwerte als Antennen dargestellt. Kreise markieren Ausreißer.

Entsprechend waren zum Untersuchungszeitpunkt zwei Monate nach der Entlassung aus stationärer Behandlung nur 37,5% der Patienten mit dem Genotyp DD Responder und 43,8% Nonresponder, während sich unter den Trägern der Genotypen ID und II 66,7% Responder und 14,3% Nonresponder befanden (Chi-Quadrat-Test: $p=0,046$).

Tabelle 9 Response zwei Monate nach stationärer Entlassung in Abhängigkeit vom und ACE-I/D- Genotyp

ACE-I/D-Genotyp	Response in %, Mittelwert (SD)		Responderstatus			Anzahl (n)	P-Wert (ANOVA)
			NR	PR	R		
DD	33,5	(57,1)	7 (53,8)	3 (27,3)	6 (17,6)	16	0,15
ID	55,1	(35,7)	5 (38,5)	5 (45,5)	19 (55,9)	29	
II	61,1	(28,9)	1 (7,7)	3 (27,3)	9 (26,5)	13	
Gesamt	50,5	(42,1)	13 (100)	11 (100)	34 (100)	58	

3.2.2.2 TPH1-A218C-Genotyp

Response 21 Tage nach Behandlungsbeginn

Bei insgesamt 172 Patienten konnte die Response und der TPH1-A218C-Genotyp ausgewertet werden. Patienten mit AA-Genotyp zeigten im Durchschnitt eine Response von 49% (± 30), Patienten mit AC-Genotyp hatten eine Response von 42% (± 32) und Träger des CC-Genotyps eine Response von 45% (± 27). Die Response lag im Durchschnitt bei 45% (± 30). Auch bei der Betrachtung des Responderstatus zeigte sich kein unterschied zwischen den drei Genotypen (Chi-Quadrat-Test: $p=0,398$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem TPH1-A218C-Genotyp und der Antidepressivaresponse bestand (ANOVA $p=0,604$).

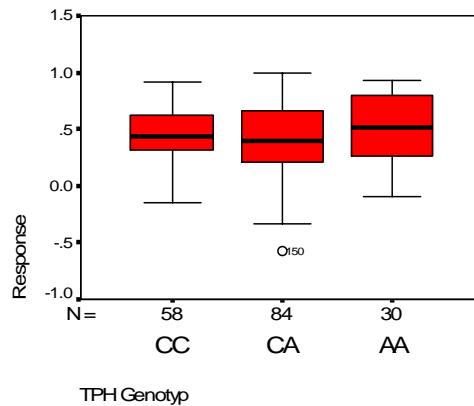


Abbildung 10: Response (in Prozent) 21 Tage nach Behandlungsbeginn in Abhängigkeit der unterschiedlichen TPH1-A218C-Genotypen dargestellt als Kastengraphik; der Median ist als Balken, oberes und unteres Quartil als Kasten sowie Extremwerte als Antennen dargestellt. Kreise markieren Ausreißer.

Auch bei der Betrachtung des Mutationsstatus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Response (Chi Quadrat Test: nach drei Wochen: $p=0,398$, 2 Monate nach Entlassung: $p= 0,600$).

Tabelle 10: Response drei Wochen nach Behandlungsbeginn in Abhängigkeit vom TPH1-Genotyp

TPH1-A218C-Genotyp	Response in %, Mittelwert (SD)	Responderstatus			Gesamt N (%)	P-Wert (ANOVA)
		NR N (%)	PR N (%)	R N (%)		
AA	48,8 (30,3)	7 (15,9)	7(13,2)	16 (21,3)	30 (17,4)	0,604
AC	42,3 (32,4)	26 (59,1)	24 (45,3)	34(45,3)	84 (48,8)	
CC	44,9 (27,3)	11 (25,0)	22 (41,5)	25 (33,3)	58 (33,7)	
Gesamt	45,3 (30,3)	44 (100)	53 (100)	75 (100)	172 (100)	

Response 2 Monate nach Entlassung

Für die Auswertung standen die Daten von 55 Patienten zur Verfügung. Patienten mit AA-Genotyp hatten eine Response von durchschnittlich $38\% \pm 54$, die entsprechenden Werte für Patienten mit AC- und CC-Genotyp waren $53\% \pm 36$ bzw. $54\% \pm 36$ (ANOVA: $p=0,497$). Damit zeigte sich auch zum Untersuchungszeitpunkt 2 Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem TPH1-A218C-Genotyp und der Response.

3.2.3 Einfluss des Genotyps auf die Wirksamkeit unterschiedlicher Antidepressiva

3.2.3.1 ACE-I/D-Genotyp

Bei den 45 Patienten unter Mirtazapintherapie zeigten Patienten mit DD-Genotyp eine durchschnittliche Response von 29,3%, Patienten mit ID-Genotyp eine durchschnittliche Response von 52,6% und mit II-Genotyp von 51,3% (ANOVA $p=0,068$, s.a. Abb. 11, Tab. 11). Bei der Betrachtung des Responderstatus zeigte sich derselbe Trend: I-Allel-Träger waren häufiger Responder als D-Allel-Träger (Chi-Quadrat-Test: $p=0,050$).

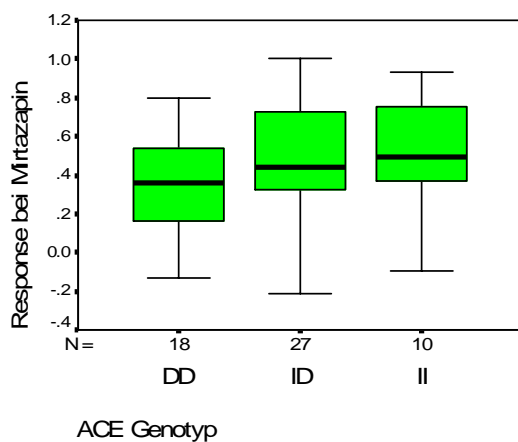


Abbildung 11: ACE- I/D-Genotyp und Response (in Prozent) gegenüber Mirtazapin nach 21 Tagen dargestellt als Kastengraphik; der Median ist als Balken, oberes und unteres Quartil als Kasten sowie Extremwerte als Antennen dargestellt.

Für 14 Patienten unter Mirtazapintherapie lagen auch Daten zur Response zwei Monate nach Entlassung vor. Auch zu diesem späteren Untersuchungszeitpunkt waren I-Allel-Träger statistisch signifikant häufiger Responder. So zeigten DD-Genotypträger eine mittlere Response von -3%, Patienten mit ID- oder II-Genotyp dagegen hatten eine mittlere Response von 70% bzw. 73% (ANOVA $p=0,045$). Fasst man homozygote und heterozygote Träger des I-Allels zusammen, so stellt man fest, dass sich 2 Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus unter ihnen 89% Responder und 11% Nonresponder befanden, während unter den Trägern des Wildtyps DD kein Responder und 60% Nonresponder waren (Chi-Quadrat-Test: $p=0,005$).

In Tabelle 11 ist die Response für beide Untersuchungszeitpunkte für die verwendeten

antidepressiven Wirkstoffgruppen in Abhängigkeit vom ACE-I/D-Genotyp zusammengefasst. Mit Ausnahme von Mirtazapin bestand keine signifikante Korrelation zwischen Response und ACE-I/D-Genotyp. Es war allerdings auffällig, dass unter Venlafaxin DD-Genotypträger eine bessere Response aufwiesen als die Träger des II- Genotyps, während es allen anderen Medikamentengruppen umgekehrt war.

Tabelle 11 Einfluss des ACE-I/D-Genotyps auf die antidepressive Wirksamkeit der verwendeten Medikamente

Medikamentengruppe	ACE I/D-Genotyp	Response nach 21 Tagen (%)		N	p-Wert	Response 2 Monate nach Entlassung (%)		n	p-Wert
		Mittelwert	SD			Mittelwert	SD		
Mirtazapin	DD	29,3	26,5	18	0,068	-3,7	69,4	5	0,045
	ID	52,6	26,8	27		70,9	31,7	5	
	II	51,3	30,0	10		72,5	15,6	4	
Venlafaxin	DD	66,9	28,3	7	0,439	85,0	-	1	0,473
	ID	45,8	36,6	19		12,7	46,5	6	
	II	44,9	3,5	6		31,0	-	1	
SSRI	DD	39,2	40,0	17	0,568	58,6	47,4	6	0,734
	ID	38,6	37,7	30		49,0	33,6	11	
	II	44,0	47,7	15		66,2	33,1	3	
Citalopram	DD	37,8	23,7	11	0,069	84,5	13,8	3	0,598
	ID	19,0	28,6	12		92,5	10,6	2	
	II	49,8	39,3	12		100	-	1	
Trizyklika	DD	9,1	-	1	0,286	-	-	0	0,681
	ID	50,8	24,2	16		77,3	18,7	6	
	II	76,5	19,1	2		50,0	70,7	2	

3.2.3.2 TPH1-A218C-Genotyp

Wie aus Tabelle 12 hervorgeht, bestand keinerlei Zusammenhang zwischen dem Genotyp von TPH1-A218C/ A779C und der Response gegenüber SSRI, Trizyklischen AD, Venlafaxin oder Mirtazapin.

Tabelle 12 Einfluss des TPH1-A218C-Genotyps auf die antidepressive Wirksamkeit der verwendeten Medikamente

Medikamentengruppe	TPH1-A218C-Genotyp	Response nach 21 Tagen (%)		n	p-Wert	Response 2 Monate nach Entlassung (%)		n	p-Wert
		Mittelwert	SD			Mittelwert	SD		
Mirtazapin	CC	42,0	30,4	19	0,571	24,1	88,0	6	0,425
	CA	40,5	25,4	30		56,6	33,6	9	
	AA	57,9	30,8	4		86,7	-	1	
Venlafaxin	CC	53,0	30,6	10	0,519	38,0	11,2	2	0,790
	CA	48,7	31,1	19		58,0	53,0	5	
	AA	35,2	43,8	7		34,6	76,1	3	
SSRI, gesamt	CC	43,5	24,8	27	0,147	40,9	40,8	9	0,503
	CA	34,6	32,3	29		62,3	42,3	7	
	AA	52,0	30,5	16		59,3	22,4	5	
Citalopram	CC	42,5	30,7	9	0,381	77,3	10,9	2	0,367
	CA	27,7	34,6	19		94,7	6,7	3	
	AA	44,2	28,0	7		-	-	-	
Paroxetin	CC	43,2	26,0	10	0,216	26,8	19,7	3	0,427
	CA	58,8	25,5	3		42,1	17,6	2	
	AA	72,0	15,9	3		57,5	32,8	2	
Trizyklika	CC	51,8	29,5	7	0,928	71,8	27,2	3	0,749
	CA	46,1	36,3	22		54,3	42,4	5	
	AA	47,3	22,7	6		64,2	35,2	6	

3.2.4 Zusammenhang zwischen Genotyp und initialer Schwere der Depression

Die initiale Schwere der Depression wurde mit Hilfe der Bewertungsskalen HDRS1, CGI1 und GAS1 am Tag 1 bis 3 der stationären Aufnahme gemessen. Der HDRS1-Mittelwert in der Gesamtgruppe der 312 Patienten lag bei 29,8 Punkten. Eine Korrelation zwischen der initialen Schwere der Depression bzw. der Summe der Items und den Genotypen von ACE-I/D und TPH1-A218C war nicht zu erkennen. Auch in der geschlechtsspezifischen Auswertung unterschieden sich die HDRS1-Mittelwerte nicht signifikant voneinander.

Tabelle 13 Einfluss des ACE-I/D-Genotyps auf die initiale Schwere der Depression (Bewertungsskalen HRDS1, GAS1 und CGI1)

ACE-I/D	Fälle			HRDS1-Mittelwert (SD)			GAS1 MW (SD)	CGI1 MW (SD)
	m	w	ges.	männlich	weiblich	gesamt		
II	10	33	43	31,7 (5,5)	30,2 (7,8)	30,9 (6,7)	39,1 (10,0)	5,2 (0,6)
ID	37	61	98	28,1 (7,7)	30,7 (7,7)	29,7 (7,8)	37,4 (11,2)	5,1 (0,7)
DD	16	20	36	30,2 (10,7)	32,3 (7,2)	31,8 (8,0)	36,3 (12,2)	5,0 (0,6)
Gesamt	63	114	177	30,0 (8,0)	31,1 (7,6)	30,8 (7,6)	37,5 (11,5)	5,1 (0,7)

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 14 Einfluss des TPH1-A218C-Genotyps auf die initiale Schwere der Depression (Bewertungsskalen HRDS 1, GAS1 und CGI1)

TPH1-A218C-Genotyp	Fälle	HRDS1 Mittelwert (SD)	GAS1 Mittelwert (SD)	CGI1 Mittelwert (SD)
AA	46	29,3 (6,8)	40,0 (10,8)	5,0 (0,84)
AC	115	32,4 (11,9)	35,3 (11,7)	5,2 (0,66)
CC	80	29,5 (7,3)	38,4 (12,5)	5,2 (0,64)
Gesamt	241	30,4 (8,6)	37,2 (11,6)	5,2 (0,68)

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.2.5 Zusammenhang zwischen TPH1-A218C-Genotyp und Suizidalität, Angst und Alkoholabhängigkeit

Suizidalität

Die Frage drei (Suizid) der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS1_3) erfasst das Ausmaß der Schwere der Suizidalität mit Punktwerten von Null (keine Suizidalität) bis maximal vier (jeder ernst zu nehmende Versuch). Zur Schwere der Suizidalität vor Therapiebeginn und dem TPH1-A218C-Genotyp lagen Daten von 256 Patienten vor. Patienten mit dem TPH1-218AA-Genotyp hatten mit durchschnittlich 2,0 Punkten statistisch signifikant höhere Werte als Patienten mit dem TPH1-218CC-Genotyp (1,4 Punkte), der Wert der Heterozygoten (1,8 Punkte) lag dazwischen (ANOVA: $p=0,024$).

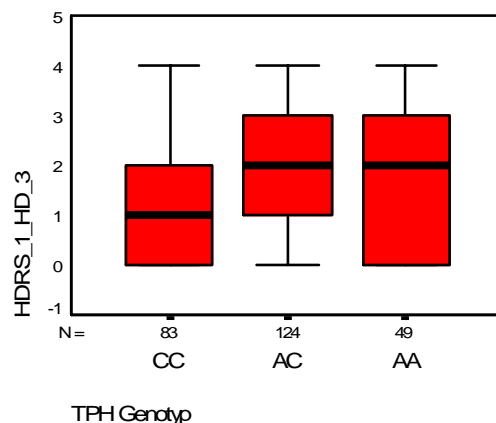


Abbildung 12 Initiale Suizidalität in Abhängigkeit des TPH1-A218C-Genotyps, gemessen mit HDRS 1 Item 3 dargestellt als Kastengraphik; der Median ist als Balken, oberes und unteres Quartil als Kasten sowie Extremwerte als Antennen dargestellt. Kreise markieren Ausreißer.

Nach dreiwöchiger antidepressiver Therapie bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe des Punktwert in der Frage drei (HDRS2_3) zwischen den TPH1-A218C-Genotypen mehr, die durchschnittlichen Punktwerte betragen $0,3 \pm 0,8$

Punkte für den CC-Genotyp, $0,4 \pm 0,9$ für den Genotyp AC und $0,6$ Punkte $\pm 1,0$ für den Genotyp AA ($p=0,433$).

Die Differenz der Punktwerte in Frage drei vor Beginn der Therapie und nach dreiwöchiger Therapie mit Antidepressiva ist in Abbildung 13 dargestellt: Die Punktwerte der Patienten mit TPH1-218AA-Genotyp nahmen durchschnittlich um $1,6 \pm 1,6$ ab, die der AC-Genotypträger um $1,4 \pm 1,2$ Punkte und die der CC-Genotypträger um durchschnittlich $1,1 \pm 1,5$ Punkte (ANOVA: $p=0,291$).

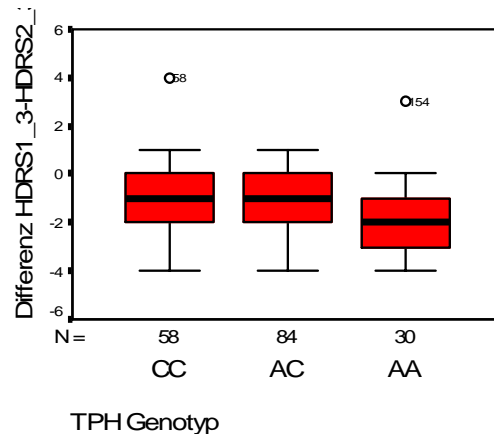


Abbildung 12 TPH Genotyp und Punktedifferenz in der Frage drei im HDRS (Suizidalität) dargestellt als Kastengraphik; der Median ist als Balken, oberes und unteres Quartil als Kasten sowie Extremwerte als Antennen dargestellt. Kreise markieren Ausreißer.

Von den Patienten mit dem TPH1-AA-Genotyp hatten mehr als die Hälfte (51%) in ihrem Leben einen oder mehr als einen Suizidversuch unternommen, während es bei den CC-Genotypträgern 42% und bei AC-Genotypträgern 43% waren. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Bei den Fragen N1 bis N6 im Mini Neuropsychiatric Interview handelt es sich um Fragen zum Suizidrisiko des Patienten, die in der Frage N7 als Gesamtsuizidrisiko zusammengefasst werden, wenn eine der Fragen bejaht wurde. Je niedriger die Summe der Punktwerte, desto höher war das Suizidrisiko. Insgesamt wurden 172 Patienteninterviews ausgewertet. Bei dem Frage N7 erhielten Patienten mit dem CC-Genotyp durchschnittlich $1,3 \pm 0,46$ Punkte, Patienten mit AC-Genotyp $1,2 \pm 0,42$ und Patienten mit AA-Genotyp durchschnittlich $1,1 \pm 0,43$ Punkte (ANOVA: $p=0,126$). Bei der Gesamtpunktzahl der Fragen N1-6 wiesen Patienten mit dem CC-Genotyp mit durchschnittlich $8,5 \pm 3,6$ Punkten etwas höhere Werte auf als Patienten mit dem AC-

und dem AA-Genotyp ($8,3 \pm 2,8$ bzw. $7,5 \pm 2,2$; ANOVA: $p=0,286$). Damit zeigte sich bei Trägern des TPH1-AA-Genotyps auch im MINI ein höheres Suizidrisiko. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Angst

Die Ausprägung psychischer Angst wurde mit Frage 10 im HDRS1 erfasst. Es lagen Ergebnisse für insgesamt 172 Patienten vor. Patienten mit CC-Genotyp ($n=58$) hatten durchschnittlich $2,6 \pm 1,2$ Punkte, Patienten mit AC-Genotyp $2,7 \pm 1,1$ ($n=84$) und Patienten mit dem AA-Genotyp ($n=30$) durchschnittlich $2,2 \pm 1,0$ Punkte (Chi-Quadrat-Test: $p=0,081$). Die Ausprägung psychischer Angst nahm bei AA-Genotypträgern nach dreiwöchiger antidepressiver Therapie signifikant stärker ab als bei AC- und CC-Genotypträgern ($0,4 \pm 1,3$ Punkte vs. $1,1 \pm 1,6$ Punkte vs. $1,2 \pm 1,3$ Punkte, ANOVA: $p=0,039$).

Bei dem Item 11 im HDRS1, welches somatische Angst erfasst, bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den TPH1-A218C-Genotypen.

Alkoholabhängigkeit

Bei 255 Patienten mit bekanntem TPH1-A218C/A779C-Genotyp lagen Informationen über den Alkoholkonsum vor. 13% (33) der Patienten waren alkoholabhängig. Alkoholabhängigkeit war unter den Patienten mit dem heterozygoten AC-Genotyp signifikant seltener: AC- Genotypträger wiesen in 6,5% eine Alkoholabhängigkeit auf, während es bei AA-Genotypträgern 22,4% und bei CC-Genotypträgern 16,9% waren (Chi-Quadrat-Test: $p=0,008$).

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

4.1.1 Studiendesign

Durch das Intention-to-treat-Design der Studie konnte eine relativ hohe Fallzahl erreicht werden (n=312). Die Studie hat deshalb eine relativ hohe Aussagekraft. So betrug die Power bei der Auswertung von Genotyp und der Gesamtresponse nach 21 Tagen zwischen 81 und 91% (je nach Fallzahl). Wichtig für den Vergleich mit anderen Studien ist, dass es sich um stationär behandelte Patienten handelte und die Ausprägung der Depression durchschnittlich mittelgradig bis schwer war (Durchschnitt des HDRS1 vor Therapie war 30). Die Messung der Response in dieser Studie wurde anhand der prozentualen Abnahme des HDRS vorgenommen. Es handelt sich dabei um die am weitesten verbreitete Methode, was die Vergleichbarkeit mit anderen Studien verbessert.

4.1.2 Art der verschriebenen Antidepressiva

Die Studie spiegelt das Verschreibungsverhalten von Ärzten in einem deutschen psychiatrischen Universitätsklinikum wider: es wurden 17% trizyklische Antidepressiva, 33% SSRI, 27% Mirtazapin, 18% Venlafaxin und 5% andere Antidepressiva verschrieben. Eine Studie mit über fünftausend Patienten an der deutschen Universitätsklinik Essen fand mit 27% verschriebenen SSRIs und 14% verschriebenen Trizyklischen Antidepressiva ein ähnliches Verschreibungsverhalten wie unsere Studie [Davids 2006]. Bei den in dieser Studie verwendeten Antidepressiva handelte es sich um die für Deutschland üblichen Antidepressiva in der empfohlenen Dosierung. Die Patientencompliance wurde indirekt über den Medikamentenplasmaspiegel bei jedem Patienten überprüft.

4.1.3 Art und Häufigkeit der diagnostizierten Depression (ICD-10-Diagnosen)

Die prozentualen Anteile der Untergruppen aus dem Spektrum der depressiven Störungen entsprachen der erwarteten Häufigkeitsverteilung eines depressiven Kollektivs: Den Hauptanteil machten mit insgesamt 65% die unterschiedlichen depressiven Episoden aus gefolgt von Anpassungsstörungen mit 16% und depressiven

Episoden bipolarer Störungen mit 4,5%. In seinem Beitrag zur Epidemiologie depressiver Erkrankungen gibt Bauer bezogen auf Deutschland ähnliche Prävalenzen an [Bauer 1998].

4.1.4 Geschlechterverhältnis, Alter, Nikotin- und Alkoholabhängigkeit

Das Verhältnis zwischen den 312 weiblichen und männlichen Patienten dieser Studie war ca. 2:1 (62% und 38%). Dies entspricht den veröffentlichten epidemiologischen Daten zu Patienten mit unipolarer Depression [Möller et al. 2005 a]. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei ca. 45 Jahren. Dies deckt sich mit Angaben anderer Studien u. a. des Kompetenznetzes Depression, welches in einer Studie mit 686 depressiven deutschen Patienten ein durchschnittliches Alter von 44,7 Jahren fand [Papakostas 2007, Khan 2005, Bauer 1998, Bauer 2005]. Die Prävalenz der Alkoholerkrankung in dieser Studie entsprach mit 12%-20% der in der Literatur mit 10-30% angegebenen Komorbidität von Depression und Alkoholerkrankung [Bauer 1998]. Der Anteil der rauchenden Patienten war mit 53% in unserer Studie verglichen mit 27% Rauchern in der Normalbevölkerung in Deutschland [WHO 1997] erhöht. Dieses Ergebnis ist aber insofern nicht überraschend, als dass aus verschiedenen Studien bekannt ist, dass die Prävalenz des Nikotinabusus` bei psychiatrischen Patienten zwischen 35% und 54% liegt und insbesondere bei schizophrenen und depressiven Patienten (sowohl ambulant als auch stationär) sehr viel höher ist als in der Normalbevölkerung [Batra 2000]. Die möglichen Ursachen für diesen Zusammenhang zwischen Depression und Rauchen konnten bisher aber noch nicht befriedigend erklärt werden [Batra 2000].

4.1.5 Response

Von den 210 Patienten dieser Studie waren 43 % Responder, 31% Partialresponder und 26% Nonresponder. Unter 67 Patienten, bei denen die Response zwei Monate nach der Entlassung aus der stationären Behandlung ausgewertet werden konnte, waren 60% Responder, 19% Partialresponder und 21% Nonresponder. Die Zahlen decken sich mit denen der publizierten Literatur, die von einem Anteil von 40-50% Respondern ausgeht [Bauer 2005]. Die Studie spiegelt insofern ein depressives Patientenkollektiv mit einer durchschnittlichen Therapiewirksamkeit wider. Das Verhältnis von Frauen zu Männern entsprach mit ca. 2:1 der normalen Geschlechterverteilung innerhalb eines (unipolar)

depressiven Patientenkollektivs [Jakobi 2004, Möller et al. 2005 a]. Männer waren häufiger Responder als Frauen. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Die meisten Studien fanden bisher ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern bei der Response gegenüber Antidepressiva [Kornstein 2006]. Es gibt allerdings auch viele Studien, die Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten bei der Response in beide Richtungen fanden: Eine größere Metaanalyse mit insgesamt 323 depressiven Patienten aus 15 untersuchten Studien kam zu dem Ergebnis, dass die prozentuale Response im HDRS17 gegenüber SSRI bei Frauen signifikant höher war als bei Männern [Khan 2005]. Kürzlich wurde auch eine kanadische Studie veröffentlicht, die zu dem Ergebnis kam, dass Männer nach achtwöchiger antidepressiver Therapie signifikant häufiger Responder sind als Frauen [Grigoriadis 2007]. Ob und in wie weit das Geschlecht die Response gegenüber Antidepressiva beeinflusst, kann somit nach gegenwärtigem Erkenntnisstand nicht als geklärt gelten.

Nonresponder hatten durchschnittlich einen höheren BMI als Partialresponder und Responder. Es konnte zwar ein Trend festgestellt werden (ANOVA: $p=0,099$), jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Über den Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Response gibt es bisher wenig Literatur. Eine neuere amerikanische Studie fand bei 348 ambulanten, antidepressiv behandelten Patienten, dass ein größeres Körpergewicht die Wahrscheinlichkeit der Nonresponse erhöht [Papakostas 2005]. In dieser Studie wurde eine fixe Dosis von 20 mg Fluoxetin unabhängig von dem Körpergewicht der Patienten verabreicht. In vielen anderen Gebieten der Medizin werden Medikamente gewichtsadaptiert verabreicht, Antidepressiva bisher jedoch nicht. Die Studie von Papakostas et al. und auch der Trend in unserer Studie scheinen darauf hinzudeuten, dass in manchen Fällen durch gewichtsbezogene Dosierung die Therapie effektiver gestaltet werden kann.

Nonresponder waren in dieser Studie durchschnittlich älter als Responder (ANOVA: $p=0,083$). Zahlreiche Studien konnten keinen allgemeinen Zusammenhang zwischen Alter und Response bzw. Remission durch Antidepressiva zeigen [Thase 2005]. Es gibt in der Literatur jedoch Hinweise darauf, dass jüngere prämenopausale Frauen besser auf SSRI ansprechen als ältere postmenopausale Frauen und Männer aller Altersgruppen [Kornstein 2000, Thase 2005].

4.2 Häufigkeitsverteilungen der beobachteten Genotypen

Die in dieser Studie in der Kontrollgruppe ermittelten Frequenzen für die einzelnen Genotypen weichen nicht auffällig von den Werten ab, die andere Autoren bei gesunden Kaukasiern gefunden haben. Die Zahl der bezüglich TPH1A218C genotypisierten Probanden war allerdings in dieser Studie vergleichsweise klein. Die Häufigkeitsverteilung der Genotypen von ACE-I/D und TPH1A218C bei depressiven Patienten unterschied sich nicht signifikant von der Häufigkeitsverteilung in der Kontrollgruppe (s. Tabellen 15 und 16). Eine Assoziation von ACE-I/D- oder TPH1-A218C-Genotyp und dem Auftreten einer Depression lässt sich aus diesem Ergebnis nicht ableiten.

Tabelle 15 Häufigkeiten von ACE-I/D-Genotypen bei depressiven Patienten und Kontrollen im Vergleich mit Werten anderer Autoren

Referenz	Teilnehmerzahl	Studien- gruppe	ACE-I/D-Genotyp (%)		
			II	ID	DD
Diese Studie	163	Kontrollen	19,6	50,1	30,3
Diese Studie	246	Patienten	21,6	54,0	24,4
Baghai et al. 2001*	99	Kontrollen	28,2	46,5	25,3
Bagahi et al. 2001*	99	Patienten	21,2	48,5	30,3
Baghai et al. 2004**	313	Patienten	18,5	53,4	28,1

*Baghai et al. 2001, kaukasische Patienten und Kontrollen **Baghai 2004, kaukasische Patienten

Tabelle 166 Häufigkeit von TPH1-A218C-Genotypen bei depressiven Patienten und Kontrollen im Vergleich mit Werten anderer Autoren

Referenz	Teilnehmerzahl	Studiengruppe	TPH1-A218C-Genotyp (%)		
			AA	AC	CC
Diese Studie	79	Kontrollen	11,4	49,4	39,2
Diese Studie	312	Patienten	17,7	50,9	31,4
Seretti et al.*	143	Patienten	13,9	42,6	43,5
Antilla et al.**	398	Kontrollen	20,9	52,1	27,0
Galfalvy et al.***	236	Patienten	20,8	51,7	27,6

*Seretti 2004b, kaukasische Patienten **Antilla 2007, kaukasische Kontrollen ***Galfalvy 2008, kaukasische Patienten

Die beiden Polymorphismen des CREB1-Gens G413A und T933C wurden meines Wissens nach noch nie bei depressiven kaukasischen Patienten untersucht. Kawanishi et al. fanden die beiden Polymorphismen ursprünglich bei japanischen schizophrenen Patienten, als sie die Promotorregion des Gens gezielt auf Varianten untersuchten. In der Kontrollgruppe wurden diese beiden Varianten nicht gefunden. Allerdings war das untersuchte Kollektiv relativ klein (100 Kontrollen, 80 Fälle). In unserer Studie fanden wir das 413A-Allel bei keinem der Studienteilnehmer und das 933C-Allel lediglich einmal in heterozygoter Form, und zwar bei einem depressiven Patienten.

4.3 Zusammenhang zwischen Antidepressivaresponse und Genotyp

4.3.1 ACE-I/D-Genotyp

Betrachtet man die Analyse der Antidepressivaresponse für die unterschiedlichen ACE-I/D-Genotypen insgesamt, so scheint sich abzuzeichnen, dass homozygote Träger des D-Allels tendenziell eine schlechtere Response zeigen als homozygote und heterozygote Träger des I-Allels, auch wenn der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen nur beim Responderstatus statistische Signifikanz erreicht, nicht jedoch beim gemittelten HDRS-Abfall. Der Anteil der Responder war bei Patienten mit II- oder ID-Genotyp nach dreiwöchiger Therapie tendenziell höher und zwei Monate nach der Entlassung aus der stationären Behandlung statistisch signifikant höher als bei Patienten mit DD-Genotyp ($p=0,085$ und $p=0,046$). Bei den 45 mit Mirtazapin behandelten Patienten war der Anteil an Respondern bei Patienten mit DD-Genotyp nach dreiwöchiger Therapie niedriger ($p=0,050$) und zwei Monate nach Entlassung statistisch signifikant niedriger ($p=0,005$) als bei Patienten mit II-Genotyp. Allerdings waren hier die Fallzahlen klein ($n=45$ bzw. 14). Bei der gemeinsamen Auswertung der verschiedenen eingesetzten Antidepressiva (SSRI, Mirtazapin und Trizyklika) zeigte sich ein Trend zu besserer Response bei Patienten mit II-Genotyp zwei Monate nach Entlassung ($p=0,052$). Die schlechteren Therapieergebnisse beim DD-Genotyp sind damit in unserer Studie statistisch allenfalls grenzwertig nachweisbar; die erhobenen Werte weisen aber alle in die gleiche Richtung.

Bisher wurde das D-Allel mit Depression und erhöhten zerebralen Substanz-P-Konzentrationen [Arinami 1996, Baghai 2006], mit Schlaganfällen, Herzinfarkt [Baudin

2000] und intrazerebralen Hämorrhagien [Slowik 2004] und mit höheren Kortisolblutwerten bzw. Störungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse [Baghai 2002, Baghai 2006] assoziiert. Erhöhte Kortisolwerte und Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, die sich mit der Remission zurückbilden, werden als wichtige endokrinologische Funde bei der Depression und Response angesehen [Baghai 2002]. ACE baut das Neuropeptid Substanz P (SP) ab, welches die CRH-Expression und Sekretion inhibiert. D-Allel-Träger haben eine signifikant höhere Enzymaktivität und paradoxer Weise auch eine höhere zerebrale SP-Konzentrationen und höhere Kortisolsekretion als Träger des I-Allels [Baghai 2004]. Es konnte auch gezeigt werden, dass bei Nonresponse gegenüber Antidepressiva die zerebrale SP-Konzentration steigt, während sie bei Respondern abnimmt [Shirayama 1996, Lieb 2004, Bondy 2003]. Möglicherweise ist also das D-Allel ein Risikofaktor für eine schlechtere Response gegenüber Antidepressiva.

Andererseits fanden Bondy et al. bei 273 kaukasischen depressiven und bipolaren Patienten nach vierwöchiger medikamentöser Therapie eine signifikant bessere Response bei D-Allel-Trägern ($p=0,035$) [Bondy 2005]. Hong et al. beobachteten bei 58 Patienten keinen Zusammenhang zwischen dem ACE-I/D-Polymorphismus und der Antidepressivaresponse [Hong 2002]. Es handelte sich in der Studie von Hong et al. allerdings auch nicht um Kaukasier.

Somit kommen die Studie von Bondy et al. und unsere Studie bezüglich des Einflusses des D-Allels auf die Therapieresponse zu entgegengesetzten Ergebnissen. Diese Diskrepanz kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen ist die Fallzahl unserer Studie mit 177 evtl. zu klein, um den Effekt des D-Allels zeigen zu können. Zum anderen wurde in unserer Studie die Response bereits nach drei Wochen antidepressiver Therapie gemessen anstatt nach 4 bis 6 Wochen, was zur vollständigen Erfassung der Responder besser gewesen wäre. Möglicherweise wäre der Trend einer besseren Response bei I-Allelträgern in unserer Studie nach 4 bis 6 Wochen signifikant oder auch nicht mehr nachweisbar gewesen. Ein weiterer Schwachpunkt unserer Studie ist, dass die Einnahme von ACE-Hemmern sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht erfasst bzw. ausgeschlossen wurden, was in der Studie von Bondy et al. geschah. Es ist nicht auszuschließen, dass die Einnahme von ACE-Hemmern sowie das Vorliegen einer Herz-Kreislauf Erkrankung, v. a. einer Hypertonie, nicht nur das periphere, sondern

auch das zentrale RAS-System beeinflusst und sich somit auch auf die Ergebnisse unserer Studie ausgewirkt hat.

Es ist weiterhin möglich, dass andere Polymorphismen des ACE-Gens, die mit dem ACE-I/D-Polymorphismus gekoppelt sind, einen stärkeren Einfluß auf die Antidepressivaresponse haben. Baghai et al. zeigte an 834 deutschen Patienten, dass der ACE-Polymorphismus Rs4291, der sich im inkomplettem Linkage-Disequilibrium mit dem ACE-I/D-Polymorphismus befindet, hochsignifikant mit unipolarer Depression assoziiert ist [Baghai 2006]. Möglicherweise existiert eine stärkere Assoziation zwischen anderen Polymorphismen wie dem Rs4291 Polymorphismus, die mit ACE-I/D-Polymorphismus gelinkt sind, und der Antidepressivaresponse, was die relativ schwache Assoziation erklären würde.

Insgesamt war die Studie von Bondy et al. aufgrund der höheren Fallzahl und des Ausschlusses von ACE-Hemmer-Einnahme aussagekräftiger als unsere Studie. Bei künftigen Studien sollte die Response wöchentlich über sechs bis acht Wochen nach Hospitalisation erfasst werden und die Einnahme von ACE-Hemmern bzw. das Vorliegen einer Hypertonie sollte zum Ausschluss aus der Studie führen. Außerdem sollten weitere ACE-Polymorphismen, wie z. B. Rs4291, mit untersucht werden.

4.3.2 TPH1-A218C-Genotyp

In unserer Studie zeigte sich bei 172 Patienten kein Zusammenhang zwischen dem TPH1-A218C-Genotyp und der Antidepressivaresponse, weder drei Wochen nach Therapiebeginn noch zwei Monate nach der Entlassung.

Die Autorengruppe um Seretti hat drei Studien publiziert, die bei Trägern der Genotypen TPH1-218AA und TPH1-218AC eine signifikant schlechtere Response gegenüber Antidepressiva beobachteten als bei Trägern Genotyps TPH1-218CC. Seretti et al. fanden eine Assoziation zwischen dem 218A-Allel und einer verzögerten Response gegenüber Paroxetin und Fluoxetin [Seretti 2001 a, Seretti 2001 b] sowie einen Trend bei Trägern des 218A-Allels zur Nonresponse gegenüber dem Phasenprophylaktikum Lithium [Seretti 1999]. Die Fallzahl der Paroxetinstudie war 121, die der Fluoxetinstudie 121 und die der Lithiumstudie 108. Response wurde in diesen Studien als Abnahme des HDRS-21 um mind. 8 Punkte definiert. Diese

Definition ist in der gängigen Literatur unüblich, vielmehr wird als Response überwiegend eine Abnahme der Punkte des HDRS um mind. 50% bezeichnet. Dies mag eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Studien von Seretti et al. und den Ergebnissen anderer Autoren bieten.

In zwei japanischen und einer koreanischen Studie, die Response als 50%ige Reduktion der Punkte im HDRS definierten, konnte der Zusammenhang zwischen dem Genotyp TPH1-218AA und einer verzögerten Response gegenüber Antidepressiva nicht repliziert werden [Kato 2007, Yoshida 2002, Ham 2005]. Die Fallzahlen dieser Studien waren mit 80, 93 und 54 kleiner als die der Studien von Seretti et al. Auf der anderen Seite fanden Ham et al. kürzlich eine Assoziation zwischen dem TPH1-218A-Allel und schlechterer Remission (nicht jedoch Response) bei Gabe von Citalopram über 8 Wochen bei 68 koreanischen Patienten ($p=0,0173$) [Ham 2006]. Die Arbeitsgruppe konnte aber wegen mangelnder Kontrolle der Medikamentenspiegel nicht sicher ausschließen, dass der Effekt auf unterschiedlich hohen Medikamentenspiegeln basierte [Ham 2006]. Kim et al. fanden bei 46 koreanischen Patienten mit Depression und Panikerkrankungen keinen Zusammenhang zwischen dem TPH1-A218C-Polymorphismus und der Response gegenüber Antidepressiva [Kim 2006].

Unsere Studie ist meines Wissens die erste (veröffentlichte) Studie, die den TPH1-A218C-Polymorphismus und die Response gegenüber Antidepressiva bei deutschen Patienten untersucht. Wir konnten weder einen Zusammenhang zwischen dem TPH1-A218C-Polymorphismus und der allgemeinen noch mit der medikamentenspezifischen Response gegenüber SSRIs zeigen. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Kato, Ham, Kim und Yoshida [Kato 2007, Kim 2006, Ham 2005, Ham 2006, Yoshida 2002] und stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen von Seretti et al. [Seretti 1999, Seretti 2001a, Seretti 2001b] und teilweise auch zu der zweiten Studie von Ham et al. [Ham 2006]. Gründe für diese Widersprüche könnten u. a. in den Unterschieden bei der Definition von Response und in den Unterschieden der untersuchten Medikamente sowie den unterschiedlichen Fallzahlen der Studien liegen. Unsere Studie hat mit 172 Patienten insgesamt die höchste Fallzahl, allerdings sind die medikamentenspezifischen Fallzahlen kleiner als die der italienischen Studien. Die Anzahl der Patienten, die SSRI einnahmen, war 72. Bei einzelnen SSRIs waren die Fallzahlen noch kleiner (n Paroxetin =16; n Citalopram=35, Fluoxetin=7). Die Power war damit zu klein, um eine Assoziation zwischen dem TPH1-218A-Allel und Response

gegenüber Paroxetin bzw. Fluoxetin ausschließen zu können. Bei der Auswertung aller Patienten (n=172) konnten wir jedoch mit einer relativ hohen Power (83%) zeigen, dass in unserem Kollektiv kein Zusammenhang zwischen dem TPH1-A218C-Polymorphismus und der Response gegenüber AD besteht.

Inzwischen wurde auf Chromosom 12 (12q15) ein weiteres Gen gefunden, das ausschließlich für eine Isoform der TPH im Gehirn kodiert: TPH 2 [Walther 2003a]. TPH 1 und TPH 2 werden zu etwa gleichen Anteilen im Gehirn exprimiert, jedoch in unterschiedlichen Hirnarealen. In extrakraniellen Organen des Körpers wird nur TPH 1 exprimiert, im Hirnstamm dagegen überwiegt TPH 2. Es ist bisher nicht vollständig geklärt, inwiefern TPH1 und TPH2 interagieren. In einer Studie von Zill et al. konnte ein SNP im TPH2- Gen ausfindig gemacht werden, welcher signifikant mit Major Depression assoziiert ist ($p=0,0001$) [Zill 2004]. Des Weiteren wurden kürzlich zwei Polymorphismen im TPH2- Gen, rs10897346 und rs1487278, mit der Response gegenüber Antidepressiva, insbesondere SSRI, assoziiert [Tzvetkov 2008]. Möglicherweise ist das TPH2-Gen aufgrund seiner primären Expression im Gehirn ein spezifischeres Kandidatengen für die Wirksamkeit von Antidepressiva als TPH1.

Weitere mit dem TPH1-A218C-Genotyp untersuchte Assoziationen

Suizidalität

Von 255 depressiven Patienten hatten Träger des TPH1-218AA-Genotyps bei den Teilfragen 3 zur Suizidalität im Hamilton Depression Rating Scale signifikant höhere Werte als Patienten mit AC- und CC-Genotyp ($p=0,024$). Mit der Anzahl der Suizidversuche korrelierte der TPH1-A218C-Genotyp jedoch in dieser Studie nicht ($p=0,552$).

Diese Beobachtung scheint zu zeigen, dass das TPH1-218A-Allel zu Todeswünschen und Suizidgedanken bei depressiven Patienten disponiert, allerdings in dieser Studie nicht mit der Anzahl der Suizidversuche korreliert. Ergebnisse von Metaanalysen zahlreicher Studien, die in vielen Fällen einzeln betrachtet, keine signifikante Korrelation zwischen dem TPH1-218A-Allel und suizidalem Verhalten nachweisen konnten, sprechen für eine Disposition der A-Allelträger zu suizidalem Verhalten: Li et al. untersuchte 34 Studien, von denen 24 das A-Allel bei suizidalen Patienten signifikant häufiger fanden als bei gesunden Kontrollen ($p=0,016$) [Li 2006], Bellivier et al.

untersuchte 18 Studien und fand eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem A-Allel und suizidalem Verhalten [Bellivier 2004] und Rujescu et al. untersuchte sieben Studien mit kaukasischen und drei mit asiatischen Patientenkollektiven und fand bei 2077 Personen mit suizidalem Verhalten signifikant häufiger das TPH1-218A-Allel ($p=0,000015$) [Rujescu 2003]. Die Assoziation zwischen A-Allel und Suizidalität war bei europäischen Studien deutlicher als bei asiatischen. Eine Haplotypenanalyse bei 626 chinesischen psychiatrischen Patienten ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Haplotypen A/A/A in den Positionen -6526, 218 und 779 im TPH1-Gen und suizidalem Verhalten [Liu 2006]. Interessanterweise wurde das TPH1-218A-Allel auch mit Nonresponse gegenüber Lithium assoziiert, welches von vielen Autoren als ausgesprochen gut anti-suizidal wirksam eingestuft wurde [Courtet 2005, Seretti 1999]. Auf der anderen Seite fand eine Studie in Finnland einen Zusammenhang zwischen dem TPH1-218C-Allel und suizidalem Verhalten bzw. einer erhöhten Anzahl an Suizidversuchen bei alkoholabhängigen finnischen Patienten [Nielsen 1998].

Dass bei Betrachtung einzelner Studien oft kein Zusammenhang zu bestehen scheint, Metaanalysen derselben Studien jedoch einen signifikanten statistischen Zusammenhang zwischen suizidalem Verhalten und dem TPH1-218A-Allel ergeben, liegt wahrscheinlich an der sehr viel höheren Fallzahl und Power der Metaanalysen. Andererseits ist bei dem Vergleich einzelner Studien äußerst problematisch, dass die Studien Patientenkollektive mit unterschiedlichen Grundkrankheiten analysieren und unterschiedliche Definitionen von Suizidalität verwenden: viele Studien haben - wie die unsere - depressive suizidale Patienten untersucht, andere dagegen bipolare, schizophrene oder intoxikierte suizidale Patienten, und einige Studien schlossen Patienten mit psychiatrischen Grunderkrankungen sogar aus. Es ist möglich, dass durch die unterschiedlichen Grunderkrankungen der untersuchten Patienten widersprüchlichen Ergebnisse zustande kommen bzw. die Aussage der Metaanalysen beschränkt sind.

Ein weiteres Problem stellen heterogene Definitionen von Suizidalität bzw. suizidalem Verhalten dar. Suizidales Verhalten stellt eine komplexe psychiatrische Störung mit unterschiedlichen Ausprägungen und zum Teil unterschiedlichen genetischen Komponenten dar. Courtet et al. plädieren deshalb dafür, Suizidgedanken als eigenen Phänotyp einer komplex vererbten psychiatrischen Erkrankung anzusehen und von (wiederholten) Suizidversuchen, erfolgtem Suizid und gewaltsamem Suizid abzugrenzen [Courtet 2005]. Dies könnte eine Erklärung dafür bieten, dass in unserer

Studie Suizidgedanken bei depressiven Patienten signifikant mit dem TPH1-218AA-Genotyp korrelieren, die Anzahl der Suizidversuche jedoch nicht.

Galfalvy et al. fanden kürzlich in einer prospektiven Studie, die das suizidale Verhalten von u. a. 236 kaukasischen Patienten mit Major Depression über ein Jahr beobachtete, einen starken Zusammenhang mit dem TPH1- A218C- Polymorphismus und einen Polymorphismus in der Promotorregion des Gens, TPH1 A-6526G [Galfalvy 2008]. Die Studie zeigte, dass Träger des TPH1-218AA-Genotyps mit steigenden HDRS Werten ein signifikant höheres Suizidrisiko hatten als die Träger der anderen Genotypen. Eine Haplotypenanalyse zeigte des Weiteren, dass die beiden Polymorphismen in einem Linkage Disäquilibrium liegen und dass homozygote Träger der Risikoallele TPH1-218A und TPH1 -6526G ein vierfach erhöhtes Suizidrisiko aufwiesen [Galfalvy 2008].

Es ist unwahrscheinlich, dass ein derart komplexes Phänomen wie Suizidalität nur von einem einzelnen Gen bzw. Polymorphismus abhängt. Derzeit wird im Zusammenhang mit Suizidalität intensiv am serotonergen System und insbesondere an dem TPH1-A218C-Polymorphismus geforscht, jedoch scheint u. a. auch die Hypothalamus-Hypophysen- Axe eine Rolle zu spielen [Bondy 2009].

Die Ursache für die insgesamt widersprüchlichen Ergebnisse liegt wahrscheinlich in unterschiedlichen Fallzahlen, zu undifferenzierten Betrachtungsweisen und unscharfen Definitionen der komplexen Phänomene suizidalen Verhaltens und Suizidgedanken, in psychopathologisch und ethnisch heterogenen Patientenkollektiven oder auch in anderen SNPs, die im Linkage- Disäquilibrium mit TPH1 A218C liegen (z.B. TPH1 A779C und TPH1 A-6526G) [Bondy 2009, Galfalvy 2008]. Um mehr Klarheit über die genetische Komponente von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten zu gewinnen, sind Studien mit sehr großen Fallzahlen nötig, bei denen o. g. Fehlerquellen möglichst minimiert werden.

Angst

Vor Beginn der antidepressiven Therapie wiesen Patienten mit TPH1-218AA-Genotyp die niedrigsten Werte in der Teilfrage 10 des HDRS1 (psychische Angst) auf. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,081$). Unter antidepressiver Therapie war die Abnahme der Angstscores bei Patienten mit AA-Genotyp nach drei Wochen signifikant

geringer als die der Patienten mit dem CA- und CC-Genotyp ($p=0,039$). Es ist allerdings nicht sicher auszuschließen, dass es sich hierbei lediglich um eine Konvergenz der Mittelwerte handelt. Auch die Standardabweichung war relativ hoch. Ob möglicherweise psychische Angst bei Depression unter Trägern des AA-Genotyps schlechter mit Antidepressiva behandelbar ist als bei CA- und CC-Genotypträgern, kann daher in dieser Studie nicht geklärt werden.

Es gibt bisher kaum Studien, die bei der Erhebung des HDRS einzelne HDRS-Cluster wie Angst, Suizidalität etc. bzw. das Ansprechen dieser Phänomene auf Antidepressiva untersucht haben. Besonders psychische Symptome bei Angststörungen, wie z. B. Ängste im interpersonellen Bereich, Grübelneigung, Anspannung etc., scheinen pathophysiologisch u. a. mit dem serotonergen System zusammenzuhängen und sprechen besonders gut auf SSRI (zugelassen sind Duloxetin, Escitalopram, Paroxetin und Venlafaxin) an [Benkert und Hippus 2009 e]. Dies spricht für eine Rolle des serotonergen Systems in dem insgesamt komplexen psychopathologischen Phänomen Angst bei Depression.

Du et al. fand bei 135 kanadischen depressiven Patienten (HDRS17 mild. 18 Punkte) westeuropäischen Ursprungs mit TPH1-218AA-Genotyp signifikant höhere somatische Angstscores im HDRS als bei den anderen beiden Genotypen ($p=0,009$) [Du 2001]. Die somatischen Angstscores waren in unserer Studie allerdings unauffällig, während die psychischen Angstscores bei Du et al. unauffällig waren. Dies mag daran liegen, dass psychische und somatische Angst evtl. mit dem HDRS nicht exakt voneinander abgrenzbar sind. Um eine mögliche Rolle des TPH1-A218C-Polymorphismus □ bei Phänomenen wie psychischer Angst im Zusammenhang mit Depression zu untersuchen sind weitere Studien notwendig.

Alkoholabhängigkeit

Heute wird angenommen, dass ein zentrales Serotonindefizit eine Rolle in der Pathophysiologie der Alkoholabhängigkeit spielt [Lesch 2005]. TPH ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der Serotoninbiosynthese. Ob und inwiefern der TPH1-A218C-Polymorphismus die zentrale Serotoninkonzentration und damit vielleicht auch indirekt eine Disposition zur Alkoholabhängigkeit beeinflusst, ist noch nicht bekannt.

Die homozygoten TPH1-218-Genotypen AA und CC waren bei den 33 alkoholabhängigen depressiven Patienten unserer Studie signifikant häufiger als der heterozygote Genotyp (Chi Quadrat Test: $p=0,008$). Dies könnte für einen protektiven Effekt des AC-Genotyps gegenüber Alkoholabhängigkeit sprechen. Bei einem Vergleich von 159 alkoholabhängigen deutschen Patienten mit einer 161 Personen umfassenden Kontrollgruppe fanden auch Angheliescu et al. signifikant häufiger die homozygoten Genotypen bei den Alkoholabhängigen ($p=0,012$) [Angheliescu 2005]. Gleiches gilt für die Studie von Fehr et al., die 159 alkoholabhängige deutsche Patienten und 87 gesunden deutschen Kontrollpersonen untersuchte ($p=0,01$) [Fehr 2001].

Es gibt jedoch auch Studien, die für eine Korrelation zwischen dem TPH1-218A-Allel bzw. dem 779A-Allel und der Alkoholabhängigkeit sprechen [Ishiguru 1999, Nielsen 1994]. In diesen Studien wurden allerdings finnische und japanische Patienten untersucht. Es könnte sein, dass diese abweichenden Befunde zumindest teilweise durch ethnische Unterschiede bedingt sind.

Limitationen der Studie

Ein Schwachpunkt dieser Studie ist der Zeitpunkt der zweiten Erhebung des HDRS nach drei Wochen. Die antidepressive Wirksamkeit sollte optimaler Weise erst nach 4-6 Wochen beurteilt werden. Allerdings gibt es neuere Studien, die darauf hinweisen, dass bei Respondern die frühe klinische Response nach zwei bis vier Wochen sehr wahrscheinlich als prädiktiver Wert für Response im weiteren Verlauf der Therapie angesehen werden kann und umgekehrt [Benkert und Hippus 2009 c, Henkel 2008, Papakostas 2007, Nierenberg 1995].

Ein weiterer Schwachpunkt der Studie ist, dass die Anzahl der bereits vorgenommenen Therapieversuche mit Antidepressiva in dieser Studie nicht erfasst wurde. Dies ist insofern von Interesse, als dass stationär behandelte depressive Patienten häufig hinsichtlich Therapieresistenz vorselektiert sind, da der Einweisungsgrund in die Klinik häufig der ungenügende Therapieerfolg im ambulanten Bereich ist [Möller 2005]. Es ist davon auszugehen, dass mit jedem misslungenen Therapieversuch die Wahrscheinlichkeit einer Response gegenüber Antidepressiva um ca. 15-20% sinkt [Bauer 2002].

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss der Polymorphismen TPH1 A218C/A779C, CREB1 G413A, CREB1 T933C und ACE I/D auf den Erfolg der Therapie mit Antidepressiva bei 312 depressiven kaukasischen stationär behandelten Patienten.

Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv war repräsentativ für in Deutschland stationär behandelte depressive Patienten. Die Kontrollgruppe (n = 163) bestand aus gesunden kaukasischen Probanden und war repräsentativ für die deutsche Normalbevölkerung. Der Therapieverlauf wurde mit Hilfe der HDRS zu drei Zeitpunkten (Aufnahme, nach 21 Tagen Behandlung, 2 Monate nach Entlassung) beurteilt.

Die Häufigkeitsverteilung der Polymorphismen TPH1 A218C und ACE I/D entsprach der der Normalbevölkerung. Der ACE-I/D-Polymorphismus hat möglicherweise einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie mit Antidepressiva. In der Gruppe der homozygoten Träger des D-Allels waren weniger Responder als unter homozygoten und heterozygoten I-Allel-Trägern. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war 2 Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung statistisch signifikant ($p=0,046$), allerdings war die Fallzahl zu diesem Zeitpunkt nur noch klein ($n=58$). Unser Ergebnis ist deshalb nur als ein Hinweis auf eine potentielle Rolle des ACE-I/D-Polymorphismus bei der Wirksamkeit von Antidepressiva zu werten und muss durch weitere Studien bestätigt werden.

Der Polymorphismus TPH1 A218C hatte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Antidepressivatherapie. Die Ergebnisse der Studie lieferten jedoch Hinweise dafür, dass das A-Allel mit der Schwere der Suizidalität bei depressiven Patienten korreliert und dass sich der AC-Genotyp möglicherweise protektiv gegenüber der Anfälligkeit für Alkoholabhängigkeit auswirken könnte.

Die Minorallele der CREB1-Polymorphismen G413A und T933C traten bei Patienten und Kontrollen mit unter 1% so selten auf, dass sich eine statistische Analyse erübrigte.

6 Literaturverzeichnis

- Abumaria 2008; Nashat Abumaria, Adema Ribic, Christoph Anacker, Eberhard Fuchs, Gabriele Fluegge: Stress Upregulates TPH1 but not TPH2 mRNA in the Rat Dorsal Raphe Nucleus: Identification of Two TPH2 mRNA Splice Variants. *Cell Mol Neurobiol* (2008) 28, 331-342
- Angelescu 2005; Ion Angelescu, Christoph Klawe, Christoph Fehr, Peter Singer, Alexandra Schleicher, Hubertus Himmerich, Christoph Hiemke, Norbert Dahmen, Armin Szegedi: The TPH intron 7 A218C polymorphism and TCI dimension scores in alcohol-dependent patients: hints to nonspecific psychopathology. *Addictive Behaviors* (2005) 30 1135–1143
- Arinami 1996; Arinami T, Li L, Mitsushio H, Itokawa M, Hamaguchi H, Toru M An Insertion / Deletion Polymorphism in the Angiotensin Converting Enzyme Gene Is Associated with Both Brain Substance P Contents and Affective Disorders. *Biol Psychiatry* (1996) 40, 1122-1127
- Arregui 1980; Arregui A, Mackay A VP, Spokes EG, Iversen LL Reduced activity of angiotensin converting enzyme in basal ganglia in early onset schizophrenia. *Psychol Med* (1980) 10, 307-313
- Arzneimittelkommission 2006; Müller-Oerlinghausen B und Lasek R: (Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) Empfehlungen zur Therapie der Depression Arzneiverordnung in der Praxis. (Juli 2006) *Band 33, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)* 41
- Baghai 2001; Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Minov P, Schwarz MJ, de Jonge S: Possible influence of the insertion/ deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene on therapeutic outcome in affective disorders. *Mol Psychiatry* (2001) 6, 258-259
- Baghai 2002; Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Minov C, Zill P, Ella R, Eser D, Oezer S, Bondy B, Rupprecht R: Hypthalamic-pituitary-adrenocortical axis dysreguation in patients with major depression is influenced by the insertion/ deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene. *Neuroscience Letters* (2002) 328, 299-303
- Baghai 2003; Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Zill P, Ella R, Eser D, Deiml T, Minov C, Rupprecht R, Bondy B: Influence of a functional polymorphism within the angiotensin I-converting enzyme gene on partial sleep deprivation in patients with major depression. *Neuroscience Letters* (2003) 339, 223-226
- Baghai 2004; Baghai TC, Schule C, Zill P, Deiml T, Eser D, Zwanzger P, Ella R, Rupprecht R, Bondy B: The angiotensin I converting enzyme insertion/ deletion polymorphism influences the outcome in major depressed women, but not in men. *Neuroscience Letters* (2004) 363, 38-42

- Baghai 2006; TC Baghai, EB Binder, C Schule, D Salyakina, D Eser, S Lucae, P Zwanzger, C Habberger, P Zill, M Ising, T Deim, M Uhr, T Illig, H-E Wichmann, S Modell, C Nothdurfter, F Holsboer, B Müller-Myhsok, H-J Möller, R Rupprecht and B Bondy: Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Molecular Psychiatry* (2006) *11*, 1003–1015
- Ballenger 1999; Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Goldberg D, Magruder KM, Schulberg HC, Tylee A, Wittchen HU: Consensus statement on the primary care management of depression from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* (1999) *60 Suppl 7*, 54-61
- Bardelay 1989; Bardelay C, Mach E, Worcel M, Hunt P: Angiotensin- converting enzyme in rat brain and extraneural tissues visualized by quantitative autoradiography using 3H-trandolprilate. *J Cardiovasc Pharmacol* (1989) *14*, 511-518
- Barnes 1992; Barnes K, Turner AJ, Kenney AJ: Membrane localization of endopeptidase -24.11 and peptidyl dipeptidase A (angiotensin converting enzyme) in the pig brain: A study using subcellular fractionation and electron microscopic immunocytochemistry. *J Neurochemistry* (1992) *58*, 2088-2096
- Batra 2000; Batra A: Tabakabhängigkeit und Raucherentwöhnung bei psychiatrischen Patienten. *Fortschr Neurol Psychiat* (2000) *68*, 80-92
- Baudin 2000; Bruno Baudin: Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Drug Response. *Clin Chem Lab Med* (2000) *38 (9)*, 853-856
- Bauer 1998; Michael Bauer: Epidemiologie depressiver Erkrankungen. Hrsgb. Markus T. Gastpar; Titel: Antidepressiva, Stuttgart, Thieme Verlag (1998) 1-6
- Bauer 2002; Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ: World federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP): Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* (2002) 35-43
- Bauer 2005; Rush AJ, Möller H-J, Ebel H, Algermissen C, Saß H, Linden M, Müller-Örlinghausen B, Reischies F M, Schäfer M, Heinz A, Onken M, Ströhle A, Yaeger D, Altshuler LL et al.: Aktueller Stand und Perspektiven der Forschung Hrsgb.: Bauer M, Berghöfer A und Adli M; Titel: Akute und Therapieresistente Depressionen. 2. Auflg., Berlin, Springer Medizin Verlag (2005) S. 6 3-540-40617-4
- Bellivier 2004; Frank Bellivier, Pauline Chaste and Alain Malafosse: Association between the TPH Gene A218C Polymorphism and Suicidal Behavior: A Meta-Analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* (2004) *124*, B87–91
- Benkert und Hippus 2009 a; Benkert Otto, Hippus Hanns: Kompendium der Psychiatrischen

- Pharmakotherapie, 7. Auflage, Heidelberg, Springer Verlag (2009) S. 1
- Benkert und Hippus 2009 b; Benkert Otto, Hippus Hanns: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 7. Auflage, Heidelberg, Springer Verlag (2009) S. 66-67
- Benkert und Hippus 2009 c; Benkert Otto, Hippus Hanns: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 7. Auflage, Heidelberg, Springer Verlag (2009) S. 60-61
- Benkert und Hippus 2009 d; Benkert Otto, Hippus Hanns: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 7. Auflage, Heidelberg, Springer Verlag (2009) S. 3-5
- Benkert und Hippus 2009 e; Benkert Otto, Hippus Hanns: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 7. Auflage, Heidelberg, Springer Verlag (2009) S. 24
- Blendy 2006; July A Blendy: The Role of CREB in Depression and Antidepressant Treatment. *Biol Psychiatry* (2006) 59, Issue 12, 144-1150
- Bondy 2002; Bondy B, Baghai TC, Zill P, Botterlender R, Jaeger M, Minov C et al.: Combined action of the ACE D- and G-protein beta3 T- allele in major depressive depression: a possible link to cardiovascular disease? *Mol Psychiatry* (2002) 7, 1120-1126
- Bondy 2003; Bondy B, Baghai TC, Minov C, Schüle C, Schwarz MJ, Zwanzger P, Rupprecht R, Möller HJ: Substance P Levels Are Increased in Major Depression: Preliminary Results. *Biol Psychiatry* (2003) 53, 538-542
- Bondy 2005; Brigitta Bondy, Thomas C. Baghai, Peter Zill, Cornelius Schule, Daniela Eser, Tobias Deiml, Peter Zwanzger, Robin Ella, Rainer Ruprecht.: Genetic variants in the angiotensin I-converting-enzyme (ACE) and angiotensin II receptor (AT1) gene and clinical outcome in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (2005) 29, 1094 – 1099
- Bondy 2009; Brigitta Bondy and Peter Zill: Neurobiology of Suicide. *Molecular Biology of Neuropsychiatric Disorders, Nucleic Acids and Molecular Biology*. Springer Verlag Berlin Heidelberg (2009) S. 205-227.
- Boularand 1990; Boularand S, Darmon MC, Ganem Y, Launay JM, Mallet J: Complete coding sequence of human tryptophan hydroxylase. *Nucleic Acid Res* (1990) 18, 42-57
- Bowley 2002; Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL: Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biological Psychiatry* (2002) 52, 404-412
- Braszko 1992; Braszko JJ, Kupryszewski K, Witczuk B, Wisniewski K: Angiotensin II, some of its fragments and saralasin affect dopamine in the striatum but not in the olfactory tubercle. *Pharmacol Res* (1992) 25, 9-10
- Briley 1980; Briley MS, Langer SZ, Raisman R, Sechter D, Zarifian E: Tritiated imipramine binding sites are decreased in platelets of untreated depressed patients. *Science* (1980) 209, 303-305

- Cambien 1992; Cambien F, Poirier O, Lecerf L et al.: Deletion polymorphism at the angiotensin-converting enzyme gene is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* (1992) 359, 641-644
- Courtet 2005; Philippe Courtet, Fabrice Jollant, Didier Castelneau, Catherine Buresi and Alain Malafosse: Suicidal Behavior: Relationship Between Phenotype and Serotonergic Genotype. *American Journal of Medical Genetics (2005) Part C (Semin. Med. Genet.)* 133, C25-33
- Czeh 2001; Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M et al.: Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* (2001) 98, 12796-12801
- D'Sa 2002; D'Sa C and Duman RS: Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disorders* (2002) 4, 183-194
- Daids 2006; Daids E, Bunk C, Specka M und Gastpaar M: Psychotropic drug prescription in a psychiatric university hospital in Germany. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (2006) 30, 1109-1116
- Dowlatshahi 1998; Dowlatshahi D, Mac Queen GM, Wang JF et al.: Increased cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. *Lancet* (1998) 352, 1754-1755
- Drevets 2001; Drevets WC: Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood-disorders. *Current Opinions of Neurobiology* (2001) 11, 240-249
- Du 2001, Du L, Bakish D, Hrdina PD: Tryptophan Hydroxylase gene 218 A/C polymorphism is associated with somatic anxiety in major depressive disorder. *Journal of affective disorders* (2001) 65, 37-44
- Duman 1997; Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ: A Molecular and Cellular Theory of Depression. *Arch Gen Psychiatry* (1997) 54, 597-606
- Duman 2000; Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C: Neural Plasticity and Survival in Mood Disorders. *Biological Psychiatry* (2000) 48, 732-739
- Duman 2004; Duman RS: Depression: A Case of Neuroal Life and Death? *Biological Psychiatry* (2004) 56, 140-145
- Dwivedi 2003; Dwivedi Y, Rao JS, Rizavi HS, Kotowski J, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN: Abnormal Expression and Functional Characteristics of Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element Binding Proteins in Postmortem Brain of Suicide Subjects. *Arch Gen Psychiatry* (2003) 60, 273-282
- Fava 1996; Fava M, Davidson KG: Definition and epidemiology of treatment-resistant

- depression. *Psychiatr Clin North Am* (1996) 19, 179-200
- Fehr 2001; Fehr, Christoph, Schleicher, Alexandra, Szegedi, Armin, Anghelescu, I.O.N., Klawe, Christoph, Hiemke, Christoph and Dahmen, Norbert: Serotonergic polymorphism in patients suffering from alcoholism, anxiety disorders and narcolepsy. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* (2001) 25, 965-982.
- Furlong 2000; Furlong RA, Keramatipour M, Rubinsztein JS, Michael A, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC: No association of a Insertion/Deletion Polymorphism in the Angiotensin I Converting Enzyme Gene with Bipolar or Unipolar Affective Disorders. *Am J Med Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* (2000) 96, 733-735
- Galfalvy 2008; Hanga Galfalvy, Yung-yu Huang, Maria A. Oquendo, Dianne Currier, J. John Mann: Increased risk of suicide attempt in mood disorders and TPH1 genotype. *J. Affect. Disord.* (2008) in Press (doi:10.1016/j.jad.2008.09.019)
- Gallagher 1999; Gallagher PE, Li JR, Lenhart JR, Chappell MC, Brosnihan KB Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hypertension* (1999) 33, 323-328
- Gizatullin 2006; Rinat Gizatullin, Ghazal Zaboli, Erik G. Jönsson, Marie Åsberg, and Rosario Leopardi: Haplotype Analysis Reveals Tryptophan Hydroxylase (TPH) 1 Gene Variants Associated with Major Depression. *Biol Psychiatry* (2006) 59, 295–300
- Gizatullin 2008; Rinat Gizatullin, Ghazal Zaboli, Erik G Joensson, Marie Asberg, Rosario Leopardi: The tryptophan hydroxylase (TPH) 2 gene unlike TPH-1 exhibits no association with stress induced depression. *J Affect Disorders* (2008) 107, 175-179
- Gould 1998; Gould E, Tanapat P, Mc Eween B, Flügge G, Fuchs E: Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Neurobiology* (1998) 95, 3168-3171
- Grigoriadis 2007; Grigoriadis S, Konarski JZ, Kennedy SH, Mancini DA und McIntyre RS: Sex differences in antidepressant response in a Canadian Primary-Care Sample. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (2007) 27 (1) 95-97
- Ham 2006; Byung-Joo Ham, Boun-Chul Lee, Jong-Woo Paik, Rhee-Hun Kang, Myoung-Jin Choi, Ihn-Geun Choi, Min-Soo Lee: Association between the tryptophan hydroxylase-1 gene A218C polymorphism and citalopram antidepressant response in a Korean population. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (2006), 31, 104-107
- Ham 2005; Byung-Joo Ham, Min-Soo Lee, Heon-Jeong Lee, Rhee-Hun Kang, Chang-Su Han, Myoung-Jin Choi et al.: No association between the tryptophan hydroxylase gene polymorphism and major depressive disorders and antidepressant response in a Korean population. *Psychiatric Genetics* (2005) 15, 299–301

- Hamilton 1960; Hamilton M: Rating Scale for Depression. *J Neurol. Neurosurg. Psychiat.* (1960) 23, 56-62
- Härter 2004; Härter M, Sitta P, Ferdinand K, Metzger R, Wiegand W, Schell G, Stieglitz RD, Wolfersdorf M, Felsenstein M, Berger M: Externe Qualitätssicherung bei stationärer Depressionsbehandlung. *Dtsch Aerztebl.* (2004) 27, S 101A1970-1974
- Helmchen 1990; Helmchen H: Gestuftes Vorgehen bei Resistenz gegen Antidepressiva-Therapie. Hrsgb Möller HJ, Titel: Therapieresistenz unter Antidepressiva-Behandlung. Berlin, Springer Verlag, 1990, S.237-250
- Henkel 2008; Verena Henkel, Florian Seemüller, Michael Obermeier, Mazda Adli, Michael Bauer, Christoph Mundt et al.: Does early improvement triggered by antidepressants predict response/ remission? -Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *J Affective Disorders* 2008 Nov 21. [Epub ahead of print]
- Hong 2002; Hong C-J, Wang Y-J, Tsai S-J: Association study of Angiotensin I-converting enzyme polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *J Neural Transm* (2002) 109, 1209-1214
- Hrdina 1993; Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sotonyi P, Palkovits M: 5-HT uptake sites and 5-HT receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/ depressives: increased 5-HT sites in cortex and amygdala. *Brain Res.* (1993) 614, 37-44
- Hubert 1991; Hubert C, Houot AM, Corvol P et al.: Structure of the angiotensin I- converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem* (1991) 266, 15377-15383
- Illi 2003; Illi A, Kampman O, Antilla S, Roivas M, Matilla KM, Lehtimäki T, Leinonen E: Interaction between angiotensin-converting enzyme and catechol-O-methyltransferase genotypes in schizophrenics with poor response to conventional neuroleptics. *E Neuropsychopharmacol* (2003) 13, 147-151
- Ishiguru 1999; Ishiguru H, Saito T, Shibuya H, Toru M and Arinami: The 5' region of the tryptophan hydroxylase gene: Mutation search and association study with alcoholism. *Journal of Neural Transmission* (1999) 106, 1017-1025
- Jaiswal 1985; Jaiswal AK, Panda JN, Kumar MV, Joshi P: Androgen dependence of testicular and epididymal angiotensin converting enzyme. *Andrologia* (1985) 17, 92-97
- Jakobi 2004; Jacobi F, Wittchen HU, Höltling C et al.: Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in a general population: Results from the German health interview and examination survey (GHS). *Psychological Medicine* (2004), 34:4:597-611
- Jenkins 1995; Jenkins TA, Allen AM, Chai SY, Mendelsohn FA: Interactions of angiotensin II with central catecholamines. *Clin. Exp. Hypertens.* (1995) 17, 267-280

- Jenkins 1997; Jenkins TA, Mendelsohn FA, Chai FY: Angiotensin converting enzyme modulates dopamine turnover in the striatum. *J Neurochem* (1997) 68, 1304-1311
- Jonsson 1997; Jonsson EG, Goldman D, Spurlock G, Gustavsson JP, Nielsen DA, Linnoila M, Owen MJ, Sedvall GC: Tryptophan Hydroxylase and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms: relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* (1997) 247, 297-302
- Kato 2007; Kato M, Wakeno M, Okugawa G, Fukuda T, Azuma J und Kinoshita T und Seretti A: No Association of TPH1 218 A/C Polymorphism with Treatment Response and Intolerance to SSRIs in Japanese Patients with Major Depression. *Neuropsychobiology* (2007) 56, 167-171 published online march 2008
- Kawanishi 1999; Kawanishi Y, Harada S, Tachikawa H, Okubo T, Shiraishi H: Novel variants in the promoter region of CREB gene in schizophrenic patients. *J Hum Genet* (1999) 44, 428-430
- Kempermann 2003; Kempermann G, Kronenberg G: Depressed New Neurons? -Adult Hippocampal Neurogenesis and a Cellular Plasticity Hypothesis of Major Depression. *Biological Psychiatry* (2003) 54, 499-503
- Khan 2005; Khan A, Brodhead AE, Schwartz KA, Kolts RL, Brown WA: Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* (2005) 25; 318-324
- Kim 2002; Kim SW, Park SY, Hwang O: Up-regulation of tryptophan hydroxylase expression and serotonin synthesis by sertraline. *Mol Pharmacol* (2002) 61, 778- 785
- Kim 2006; Won Kim, Young Hee Cho, Kyung-Sik Yoon, Dae-Yeon Cho, Chi-Un Pae, Jong-Min Woo: Tryptophan hydroxylase and serotonin transporter gene polymorphism does not affect the diagnosis, clinical features and treatment outcome of panic disorder in the Korean population. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (2006) 30, 1413–1418
- Kirchheiner 2003; Kirchheiner J, Bertilsson L, Bruus H, Wolff A, Roots I, Bauer M: Individualized Medicine-Implementation of Pharmacogenetic Diagnostics in Antidepressant Drug Treatment of Major Depressive Disorders. *Pharmacopsychiatry* (2003) 36, *Suppl* 3, 235-243
- Kirchheiner 2004; Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong M-L, Licino J, Roots I, Brockmüller J: Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Molecular Psychiatry* (2004) 9, 442-473
- Kornstein 2000; Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, Gelenberg AJ, Davis SM, Harrison WM, Keller MB: Gender Differences in Treatment

- Response to Sertraline Versus Imipramine in Chronic Depression. *Am J Psychiatry* (2000) 157, 91445-52
- Kornstein 2006; Kornstein SG, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Stewart DE: Duloxetine efficacy for major depressive disorder in male vs. female patients: data from 7 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. (2006) 67(5) 761-70
- Korte 1995; Korte M, Carroll P, Brem G, Thoenen H, Bonhoeffer T: Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci USA* (1995) 92, 8856-8860
- Kramer 1998; Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J et al. Distinct mechanisms for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* (1998) 281, 1640-1645
- Lesch 2005; Klaus-Peter Lesch: Alcohol dependence and gene x environment interaction in emotion regulation: Is serotonin the link? *European Journal of Pharmacology* (2005) *Volume 526, Issues 1-3*, 113-124
- Li 2006; Dawei Li and Lin He: Further clarification of the contribution of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotypic meta-analyses. *Hum Genet* (2006) 119, 233–240
- Lieb 2004; Lieb K, Walden J, Grunze H, Fiebich BL, Berger M, Normann C: Serum Levels of Substance P and Response to Antidepressant Pharmacotherapy. *Pharmacopsychiatry* (2004) 37, 238-239
- Liu 2006; X Liu, H Li, W Qin, G He, D Li, Y Shen, J Shen, N Gu, G Feng, L He: Association of TPH1 with suicidal behaviour and psychiatric disorders in the Chinese population. *J Med Genet* (2006) 43:e4e4
- Malberg 2000; Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS: Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat brain. *Neuroscience* (2000) 20, 9104-9110
- Malberg 2005; Jessica E. Malberg and Julie A. Blendy: Antidepressant action: to the nucleus and beyond. *Trends in Pharmacological Sciences* (2005) *Vol.26 No. 12*, 631-638.
- Manji 2001; Manji HK, Drevets WC, Charney DS: The cellular neurobiology of depression. *Nature* (2001) 5, 541-547
- Mattei 1989; Mattei MG, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Roehkel N, Corvol P, Soubrier F: Angiotensin converting enzyme maps on chromosome 17. *Cytogen Cell Genet* (1989) 51, 10-41
- Meira-Lima 2000; Meira-Lima I, Pereira AC, Motá GFA, Krieger JE, Vallada H: Angiotensinogen and angiotensin converting enzyme gene polymorphisms and the risk of bipolar affective disorder in humans. *Neuroscience Letters* (2000) 293; 103-106

- Mendelsohn 1993; Mendelsohn FA, Jenkins TA, Berkovic SF: Effects of angiotensin II on dopamine and serotonin turnover in the striatum of conscious rats. *Brain Res.* (1991) 613, 221-229
- Mendlewicz 2005; Julien Mendlewicz, Pierre Oswald, Stephan Claes, Isabelle Massat, Daniel Souery, Christine Van Broeckhoven and Jurgen Del-Favero: Patient-control association study of substance P-related genes in unipolar and bipolar affective disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2005) 8, 1–9
- Möller 2005; Möller H.-J.: Akute und therapieresistente Depressionen. Aus: Bauer M, Berghöfer A, Adli M, Möller HJ et al.: Therapieresistenz unipolarer depressiver Erkrankungen: Häufigkeit, Prädiktoren, Risikofaktoren. 2. Auflg. Heidelberg Springer Medizin Verlag (2005) S. 21-38
- Möller et al. 2005 a; Möller H-J, Laux G und Deister A: *Psychiatrie und Psychotherapie*, Stuttgart, Thieme Verlag (2005) S. 78 ISBN 3-13-128543-5
- Mueller 1999, Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD: Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow up. *Am J Psychiatry* (1999) 156, 1000-1006
- Murray 1997; Murray CJL, Lopez AD: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* (1997) 349, 1498- 1342
- Musselman 1998; Musselman, D.L., Evans, D.L. & Nemeroff, C.B.: The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology and treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* (1998) 55, 580-592
- Naber 2000; Naber CK, Husing J, Wolfhard U, Erbel R, Siffert W Interaction of the ACE D allele and the GNB3 825T allele in myocardial infarction. *Hypertension* (2000) 36, 986-989
- Nakata 2002; Kenji Nakata et al: Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with bipolar disorder. *Neuroscience Letters* (2002) 337, 17-20
- Nelson 2003; Nelson JC: Managing treatment resistant major depression. *J Clin Psychiatry* (2003) 64 *Suppl* 15-12
- Ng 1967; Ng KK, Vane JR: Conversion of angiotensin I to angiotensin II. *Nature* (1967) 216, 762-766
- Nibuya 1996; Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS Chronic Antidepressant Treatment Increases the Expression of cAMP Response Element Binding Protein (CREB) in Rat Hippocampus. *J of Neurosci* (1996) 16 (7) 2365-2372
- Nielsen 1994; Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila M: Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arc Gen Psychiatry* (1994) 51, 34-38

- Nielsen 1997; Nielsen DA, Jenkins GL, Stefanisko KM, Jefferson K, Goldman D: Sequence, splice site and population frequency distribution analysis of the polymorphic human tryptophan hydroxylase intron 7. *Brain Res. Mol. Brain* (1997) *45*, 145-148
- Nielsen 1998; Nielsen D A, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown G, Long JC, Goldman D and Linnoila M: A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Archives of General Psychiatry* (1998) *55*, 593-602
- Nierenberg 1995; Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M: Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry* (1995) *152*, 1500-1503
- Niu 2002; Niu T, Chen X, Xu X: Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion/ Deletion Polymorphism and Cardiovascular Disease. *Drugs* (2002) *62*, 977-993
- Oksanen 1985; Oksanen V, Fyhrquist H, Somer H, Gronhagen-Riska C: Angiotensin converting enzyme in cerebrospinal fluid: a new assay. *Neurology* (1985) *35*, 1220-1223
- Papakostas 2005; George I. Papakostas, Timothy Petersen, Dan V. Iosifescu, Alana M. Burns, Andrew A. Nierenberg, Jonathan E. Alpert, Jerrold F. Rosenbaum and Maurizio Fava: Obesity among outpatients with major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2005) *8*, 59–63
- Papakostas 2007; George I. Papakostas, Timothy Petersen, Katherine G. Sklarsky, Andrew A. Nierenberg, Jonathan E. Alpert, Maurizio Fava: Timing of clinical improvement and symptom resolution in the treatment of major depressive disorder. *Psychiatry Research* (2007) *149*, 195-200
- Pauls 2000; Pauls J, Bandelow B, Rüther E, Kornhuber J: Polymorphism of the gene of angiotensin converting enzyme: lack of association with mood disorders. *J Neural Transm* (2000) *107*; 1361-1366
- Penninx 2001; Penninx BW, Beekman AT, Honig A et al.: Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* (2001) *58*, 221-227
- Pham 2003; Pham K, Nacher J, Hof PR, Mc Ewen BS: Repeated restrained stress suppresses neurogenesis and reduces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *European Journal of Neuroscience* (2003) *17*, 879-886
- Pittenger 2008; Christopher Pittenger and Ronald S Duman: Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms. *Neuropsychopharmacology* (2008) *33*, 88–109
- Porter 2008; Richard J Porter, Roger T Mulder, Peter R Joyce, Allison L Miller, Martin Kennedy: Tryptophan hydroxylase gene (TPH1) and peripheral tryptophan levels in depression. *J Affect Disorders* (2008) *109*, 209-212

- Rajkowska 2000; Rajkowska G: Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biological Psychiatry* (2000) *48*, 766-777
- Rantamäki 2007; Tomi Rantamäki, Panu Hendolin, Aino Kankaanpää, Jelena Mijatovic, Petteri Piepponen, Enrico Domenici et al.: Pharmacologically Diverse Antidepressants Rapidly Activate Brain-Derived Neurotrophic Factor Receptor TrkB and Induce Phospholipase-C Signaling Pathways in Mouse Brain. *Neuropsychopharmacology* (2007) *32*, 2152–2162;
- Rigat 1990; Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F: An insertion / deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* (1990) *86*, 1343-1346
- Rimon 1984; Rimon R, Le Greves P, Nyberg F, Heikkila L, Salmela L, Terenius L: Elevation of substance P-like peptides in the CSF of psychiatric patients. *Biol Psychiatry* (1984) *19*, 509-516
- Roy 1989; Roy A, De Jong J, Linnoila M: Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. A five-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* (1989) *46*, 609-612
- Rujescu 2003; Dan Rujescu, Ina Giegling, Tetsuya Sato, Annette M. Hartmann, and Hans-Jürgen Möller: Genetic Variations in Tryptophan Hydroxylase in Suicidal Behavior: Analysis and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry* (2003) *54*, 465–473
- Santarelli 2003, Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Dulawa S et al. : Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* (2003) *301*, 805-809
- Seretti 1999; Seretti A, Zanardi R, Lilli R, Lorenzi C, Gasperini M, Smeraldi E: Tryptophan hydroxylase gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J Psychiatric Research* (1999) *33*, 371-377
- Seretti 2001 a; Seretti A, Zanardi R, Cusin C, Rossini D, Lorenzi C, Smeraldi E: Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity. *Eur Neuropsychopharmacol* (2001) *11*, 375-380
- Seretti 2001 b; Seretti A, Zanardi R, Rossini D, Cusin C, Lilli R, Smeraldi E: Influence of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter genes on fluvoxamine antidepressant activity. *Mol Psychiatry* (2001) *6*, 586-592
- Seretti 2002; Seretti A, Lilli R, Smeraldi E: Pharmacogenetics in affective disorders. *Eu J Pharmacol* (2002) *438*, 117-128
- Seretti 2003; Seretti A, Lorenz C, Cusin C, Zanardi R, Lattuada E, Rossini D et al.: SSRIs antidepressant activity is influenced by G beta 3 variants. *Eur Neuropsychopharmacol* (2003) *13*, 117-122
- Seretti 2004 a; Alessandro Seretti Christina Cusin, David Rossini, Paola Artioli, Danilo Dotoli

- and Raffaella Zanardi: Further evidence of a Combined Effect of SERTPR and TH on SSRIs Resonse to mood disorders. *Am J Med Genetics* (2004) 129B,36-40
- Seretti 2004 b; Seretti A, Artioli P: From molecular biology to pharmacogenetis: a review of the literature on antidepressant treatment and suggestions of possible of candidate genes. *Psychopharmacology* (2004) 174, 490-503
- Sheline 2000; Sheline YI: 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: The role of stress and medical comorbidity *Biological Psychiatry* (2000) 48, 791-800
- Sheline 2003; Sheline Y, Gado MH, Kraemer HC: Untreated depression and hippocampal volume loss *American Journal of Psychiatry.* (2003) 160, 1-3
- Shirayama 1996; Shirayama Y, Mitsushio H, Takashima M, Ichikawa H, Takahashi K: Reduction of substance P after chronic antidepressive treatment in the striatum, substancia nigra and amygdala of the rat. *Brain Res* (1996) 739, 70-78
- Slowik 2004; A. Slowik, W. Turaj, T. Dziedzic, A. Haefele, J. Pera, M. T. Malecki, L.Glodzik-Sobanska, P. Szermer, D. A. Figlewicz and A. Szczudlik: DD genotype of ACE gene is a risk factor for intracerebral hemorrhage. *Neurology* (2004) 63, 359-361
- Smith 1997; Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ: Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* (1997) 34, 9915-919
- Stewart 200; Stewart C, Reid I: Repeated ECS and fluoxetine administration have equivalent effects on hippocampal synaptic plasticity. *Psychopharmacology* (2000) 48, 217-223
- Tardito 2006; Tardito D, Perez J, Tiraboschi E et al.: Signaling Pathways Regulating Gene Expression, Neuroplasticity and Neurotrophic Mechanisms in the Action of Antidepressants: A critical Overview. *Pharmacological Reviews* (2006) 58, 115-134
- Taylor 1990; Taylor AK, Klisak I, Mohandas T, Sparkes RS, Gaynor R, Lusk AJ: Assignment of the human gene for CREB1 to chromosome 2q32.3-q34. *Genomics* (1990) 7, 416-421
- Thase 1995; Thase ME, Rush AJ: *Psychopharmacology: The fourth Generation of Progress.* New York Raven Press (1995) 1081-1097
- Thase 2003; Thase ME: New approaches to managing difficult-to-treat depressions. *J Clin Psychiatry* (2003) 64 (Suppl 1) 3-4
- Thase 2005; Michael E.Thase, Richard Entsuah, Marc Cantillon and Susan G. Kornstein: Relative Antidepressant Efficacy of Venlafaxine and SSRIs: Sex-Age Interactions. *Journal of Women's Health* (2005) 14 (7) 609 -616
- Thome 2000; Thome J, Sakai N, Shin K-H, Steffen C, Zhang Y-Z, Impey S, Storm D, Duman RS: cAMP Response Element-Mediated Gene Transcription Is Upregulated by Chronic Antidepressant Treatment. *J Neurosci* (2000) 20 (11), 4030-4036

- Thome 2002; Thome J, Duman RS, Henn FA: Molekulare Aspekte antidepressiver Therapie. Transsynaptische Effekte auf Signaltransduktion, Genexpression und neuronale Plastizität. *Nervenarzt* (2002) 73, 595-599
- Tiret 1992; Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier F: Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I - converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* (1992) 51, 197-205
- Tzvetkov 2008; Tzvetkov MV, Brockmüller J, Roots I, Kirchheiner J: Common genetic variations in human brain- specific tryptophan hydroxylase-2 and response to antidepressant treatment. *Pharmacogenet Genomics* (2008) 18(6):495-506.
- Uhr 2008; Manfred Uhr, Alina Tontsch, Christian Namendorf, Stephan Ripke, Susanne Lucae, Marcus Ising et al.: Polymorphisms in the Drug Transporter Gene ABCB1 Predict Antidepressant Treatment Response in Depression. *Neuron* (2008) 57, Issue 2, 203-209
- van der Hart 2002; van der Hart M, Czeh B, der Biurrun G, Michaelis T, Watanabe T, Natt O et al.: Substance P receptor antagonist and clomipramine prevent stress-induced alterations in cerebral metabolites, cytochrome in the dentate gyrus and hippocampal volume. *Molecular Psychiatry* (2002) 7, 933-941
- Vuckovic 1991; Vuckovic A, Cohen BM, Zubenko GS: The use of captopril in treatment-resistant depression: an open trial. *J Clin Psychopharmacology* (1991) 11, 395-396
- Walinder 1976; Walinder J, Skott A, Carlsson A, Nagy A, Bjorn- Erik R: Potentiation of the antidepressant action of clomipramine by tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* (1976) 33, 1384-1389
- Wallace 2009; Wallace DL, Han MH, Graham DL, Green TA, Vialou V, Iñiguez SD et al.: CREB regulation of nucleus accumbens excitability mediates social isolation-induced behavioral deficits. *Nat Neurosci* (2009) Jan 18; [Epub ahead of print]
- Walther 2003 a; Walther DJ, Peter JU, Bashammakakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H, Bader M: Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* (2003) 299(5603):76
- Walther 2003 b; Walther DJ, Bader M A: Unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol* (2003) 66, 1673-1680
- Weissman 1997; Weissman MM, Warner V, Wickramaratne P, Moreau D, Olfson M, Offspring of depressed parents. 10 Years later. *Arch Gen Psychiatry* (1997) 54(10), 932-940
- WHO 1997; The World Health Organisation: Tobacco or Health: A global status report. Genf 1997.

- Wittchen 2000; Wittchen H: Epidemiology of affective disorders. Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N: Contemporary Psychiatry, Heidelberg, Springer (2000) S. 231-241
- Yoshida 2002; Yoshida K, Naito S, Takahashi H, Sato K, Ito K, Kamata M, Higuchi H, Shimizu T, Itoh K, Inoue K, Tezuka T, Suzuki T, Ohkubo T, Sugawara K, Otani K: Monoamine oxidase: A gene polymorphism, tryptophan hydroxylase gene polymorphism and antidepressant response to fluvoxamine in Japanese patients with major depressive disorders. Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry (2002) 26, 1279-1283
- Young 1991, Young SN: Use of tryptophan in combination with other antidepressant treatments. J Psychiatry Neurosci (1991) 16, 241-246
- Zill 2004; Zill P, Baghai TC; Zwanzger P, Schüle C, Eser D, Rupprecht R, Möller H-J, Bondy B, Ackenheil MSNP and hapotype analysis of a novel tryptophanhydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression. Molecular Psychiatry (2004) 9, 1030-1036
- Zubenko 1984; Zubenko GS, Nixon RA: Mood-elevating effect of captopril in depressed patients. Am J Psychiatry (1984) 141, 110-111

7 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AD	Antidepressivum
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BMI	Body Mass Index
bp	Basenpaare
CGI	Clinical Global Impression
CREB	cAMP-response-element binding protein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
GAS	Global Assessment Scale
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
n	Anzahl
p	Signifikanzniveau (festgelegt auf 0,05)
PCR	Polmymerase Kettenreaktion
RFLP	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
SD	Standardabweichung
SNP	Single Nucleotide Polymorphismus
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SSRI	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
SUMHDRS	Summe der HDRS Werte
TPH	Tryptophanhydroxylase
ZNS	Zentrales Nervensystem

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Ivar Roots für die Überlassung des Dissertations- Themas. Ich möchte mich außerdem bei den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Pharmakologie und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Charité Mitte bedanken: Insbesondere bei Herrn Prof. Dr. Dr. Michael Bauer, Frau Prof. Dr. Julia Kirchheiner, Herrn Dr. Mark Goldammer, Frau Dr. Gabriele Laschinski und Frau Dr. Johanna Sasse, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit fachlich zur Seite standen.

Für die Einarbeitung und die unkomplizierte Zusammenarbeit im Labor möchte ich mich bei Anja und Jasmin bedanken.

Ich danke all meinen Freunden und meiner Familie für die moralische Unterstützung. Meinen Eltern danke ich besonders für ihr Verständnis und ihre liebevolle Unterstützung. Kemal, Lena, Lotti und meiner Schwester Ele danke ich ganz besonders für die wunderbare Zeit und die Dinge, die wir zusammen erlebt haben, und aus denen ich u. a. immer wieder Kraft und Motivation für diese Arbeit geschöpft habe.

8 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Andrea Neidhardt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Bedeutung genetischer Polymorphismen in den Genen *ACE*, *CREB1* und *TPHI* für Erfolg und Verlauf der Antidepressivatherapie" selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt.

Berlin, den 5. Februar 2009