

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Bedeutung genetischer Polymorphismen in
BDNF, *Bcl-2* sowie *COMT* und *MAO-A* für den
Erfolg der Therapie mit Antidepressiva**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Kemal Akdenizli
geboren in Ostfildern

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. I. Roots
 2. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. M. Bauer
 3. Prof. Dr. M. Dettling

Datum der Promotion: 20. November 2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Pharmakotherapie der Depression	6
1.2	Molekulare Mechanismen der antidepressiven Wirkung	7
1.3	Einfluss genetischer Variabilität auf die Wirksamkeit von Antidepressiva	10
1.3.1	Catechol-O-Methyltransferase (COMT)	11
1.3.2	Monoaminoxidase A (MAO-A)	12
1.3.3	Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)	15
1.3.4	Antiapoptosefaktor B-cell-lymphoma-2 (Bcl-2)	18
1.4	Zielsetzung dieser Arbeit	19
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	24
2.1.7	Verwendete Arzneimittel	24
2.1.8	Gewinnung des Untersuchungsmaterials	24
2.1.9	Software und statistische Berechnungen	25
2.2	Experimenteller Teil	25
2.2.1	Arzneimittelbestimmung im Blut	25
2.2.2	DNA- Extraktion	25
2.2.3	Genotypisierung	26

2.2.4	Geräte und Reagenzien	34
3	Ergebnisse	36
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	36
3.1.1	Alter, Nikotinkonsum, Alkoholabusus und Geschlecht	36
3.1.2	Art und Häufigkeit der diagnostizierten Depression	36
3.1.3	Art der verordneten Antidepressiva	38
3.1.4	Initiale Schwere der Depression und Response	39
3.1.5	Gewichtsveränderung nach dreiwöchiger Antidepressivatherapie	41
3.2	Genotypspezifische Auswertung	42
3.2.1	Häufigkeit der Genotypen bei depressiven Patienten und Kontrollen	42
3.2.2	Response in Abhängigkeit vom Genotyp nach drei Wochen sowie zwei Monate nach stationärer Entlassung	44
3.2.3	Genotyp und medikamentenspezifische Response	48
3.2.4	Genotyp und initiale Schwere der Depression	52
3.2.5	Genotyp und Anzahl depressiver und manischer Episoden	54
3.3	Response und klinische Merkmale	55
4	Diskussion	58
4.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	58
4.2	Genotypenspezifische Auswertung	59
4.2.1	COMT-Polymorphismus 1947G>A	59
4.2.2	MAO-A-VNTR	62
4.2.3	BDNF Polymorphismen 196G>A und -1360C>T	63
4.2.4	Bcl-2 Polymorphismus 127G>A	65
4.3	Response	66
4.4	Prädiktoren und Risikofaktoren für die Response	67

4.5	Response nach 21 Tagen	68
4.6	Katamnese als Maß der Langzeitresponse	69
4.7	Zusammenfassung	70
5	Literaturverzeichnis	71
6	Abkürzungsverzeichnis	84
7	Eidesstattliche Erklärung	87

1 Einleitung

1.1 Pharmakotherapie der Depression

Die Depression ist eine schwere, chronische und oft lebensbedrohliche psychiatrische Erkrankung mit einer Lebenszeitprävalenz von 12-17% [Angst 1997, Wittchen 2000]. Frauen erkranken ca. doppelt so häufig wie Männer [Wittchen 2000]. Viele Studien zeigen, dass Kinder depressiver Eltern signifikant häufiger und früher an Depression erkranken als Individuen ohne Depression in der Familienanamnese, und dass genetische Faktoren in der Pathogenese der Depression eine Rolle spielen [Weissman 1997].

Für die Akutbehandlung von depressiven Episoden wurde in den letzten 40 Jahren eine Reihe von Antidepressiva entwickelt, die eine stimmungsaufhellende und antriebsnormalisierende Wirkung haben. Die Pharmakotherapie stellt neben der Elektrokonvulsionstherapie (EKT) das bisher wirksamste und am besten erforschte Therapieverfahren dar.

Nach einer gängigen Einteilung unterscheidet man:

- Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva (TZA)
- Monoaminoxidase- (MAO-) Hemmer
- Selektive Serotonin- (oder Noradrenalin-) Wiederaufnahmehemmer (SSRIs, SNRIs)
- sowie die so genannten „atypischen Antidepressiva“, eine heterogene Restgruppe von Antidepressiva unterschiedlicher oder unbekannter Wirkmechanismen.

Die medikamentöse Behandlung gliedert sich in drei Phasen: Akuttherapie, Erhaltungstherapie (4-12 Monate) und Rezidivprophylaxe (jahre- bis lebenslang). Zunächst wird mit einer Monotherapie begonnen, wobei sich die Auswahl des Wirkstoffes hauptsächlich nach den Symptomen, der vermutlichen Verträglichkeit und der Komorbidität des Patienten richtet.

Trotz adäquater Therapie sprechen 30% bis 40% der Patienten nicht ausreichend auf die erste Medikation an [Bauer 2002, Nelson 2003]. Die prinzipiellen Möglichkeiten bei so

genannter Therapieresistenz (Nonresponse) umfassen den Wechsel zu Antidepressiva mit anderem Wirkungsschwerpunkt sowie die kombinierte Behandlung bzw. Augmentation.

Erschwerend für die Antidepressiva-Therapie ist, dass viele der nicht ausreichend auf die Behandlung reagierenden Patienten erst nach sechs bis acht Wochen identifiziert werden können [Thase und Rush 1995, Berlim 2008, Nierenberg 1995]. Schlechtes Ansprechen auf Antidepressiva sowie intolerable Nebenwirkungen verursachen nicht nur persönliches Leiden, sondern auch erhebliche Kosten für die Gesellschaft. Es wäre daher von großem Vorteil, solche Patienten bereits vor Beginn einer Therapie erkennen zu können.

Für das Nichtansprechen gibt es eine Reihe von denkbaren Gründen. Zu diesen gehört auch die genetische Variabilität im Metabolismus von Antidepressiva sowie in deren Zielstrukturen [Bertilsson 2002, Kirchheiner 2004].

1.2 Molekulare Mechanismen der antidepressiven Wirkung

Die neurochemische Wirkung der Antidepressiva unterscheidet sich bei akuter und längerfristiger Anwendung. Antidepressiva erhöhen die Konzentration der biogenen Amine Noradrenalin, Serotonin und/oder Dopamin im synaptischen Spalt. Dies erfolgt über verschiedene Mechanismen (Hemmung der Monoaminoxidase, Reuptake-Hemmung, prä-synaptische oder somatodendritische Autorezeptor-Downregulierung). Es war unter anderem diese Erkenntnis, die zur Postulierung der klassischen Amin-Hypothese führte. Danach kommt es bei der Depression an funktionell wichtigen Rezeptoren zu einem relativen Mangel an Noradrenalin und Serotonin. Obwohl nach Antidepressivagabe die Neurotransmitterkonzentration akut ansteigt, tritt jedoch der erwünschte thymoleptische Effekt erst nach einer mehrtägigen bis mehrwöchigen Latenz ein. Diese zeitliche Diskrepanz und einige neue molekularbiologische Erkenntnisse können durch die einfache Neurotransmitter-Theorie nicht ausreichend erklärt werden.

Neuere Hypothesen besagen, dass Depression in Folge eines Ungleichgewichts komplexer Systeme auftritt, welche an Plastizität und Neurogenese beteiligt sind, was

zu einer verminderten Widerstandsfähigkeit gegenüber Stress führt.

So konnte an Primaten gezeigt werden, dass bereits kurze Episoden sozialen Stresses die Zellproliferationsrate im hippocampalen Gyrus dentatus senken [Gould 1998]. Der Hippokampus spielt eine zentrale Rolle bei Lern- und Gedächtnisvorgängen und projiziert unter anderem auf den präfrontalen Kortex und die Amygdala, die mit Stimmungsschwankungen und Emotionen bei Depression in Verbindung stehen [Drevets 2001, Manji 2001]. Ähnlich wie Stress kann auch Depression zu atrophischen Veränderungen unterschiedlicher Hirnstrukturen v.a. des Hippokampus, des limbischen Systems und des präfrontalen Kortex führen [Bowley 2002, Pham 2003, Rajkowska 2000, Shah 1998, Sheline 2000, Sheline 2003].

Interessanterweise relativiert die Langzeittherapie mit Antidepressiva und EKT diesen Effekt und wirkt verminderter Neurogenese und Zellverlust entgegen [Czeh 2001, Stewart 2000, van der Hart 2002]. Darüber hinaus wurde in einer tierexperimentellen Studie nachgewiesen, dass chronische Gabe von Tranylcypromin, Fluoxetin und Reboxetin oder repetitive EKT-Anwendungen zu einer erhöhten Neurogenese im Hippokampus führten [Malberg 2000]. Im Tierversuch führte die Blockade der Neurogenese im Hippokampus im Modell erlernter Hilflosigkeit auch zu einer Blockade der Wirksamkeit von Antidepressiva [Dumann 2004]. Hippokampale Neurogenese scheint also eine Voraussetzung für die Wirksamkeit von Antidepressiva zu sein [Santarelli 2003]. Duman und Mitarbeiter wiesen bei Ratten nach, dass chronische Gabe von Antidepressiva unabhängig von der Substanzklasse zu einer erhöhten Expression neuroprotektiver Proteine führt, welche die Funktion und das Wachstum von Nervenzellen beeinflussen [Duman 1997]. Möglicherweise wirkt also die Antidepressiva-induzierte Neurogenese einer für Patienten mit Depression und posttraumatischer Belastungsstörung beschriebenen hippocampalen Atrophie [Sapolsky RM 1996] entgegen und mildert die neuronalen Funktionseinbußen, die sich im klinischen Bild affektiver Störungen manifestieren [Thome 2002].

Diese Befunde führten zu der Neurogenese/ Plastizitäts-Hypothese, die besagt, dass chronische Antidepressivagabe über veränderte Transmitterkonzentrationen in verschiedenen Signaltransduktionskaskaden den Transkriptionsfaktor CREB aktiviert. CREB steigert die Genexpression von neurotrophen Faktoren wie BDNF und dem

Antiapoptosefaktor Bcl-2, welche einen modulatorischen Effekt auf neuronale Plastizität und Synapsenfunktion haben [Korte 1995, D' Sa 2002]. Diese Hypothese wird unterstützt durch Studien, welche zeigen, dass es durch verschiedene Antidepressiva zu einem funktionell relevanten Anstieg der Expression von BDNF und TrkB im Limbischen System und besonders im Hippokampus kommt [Duman 1997 und 2000].

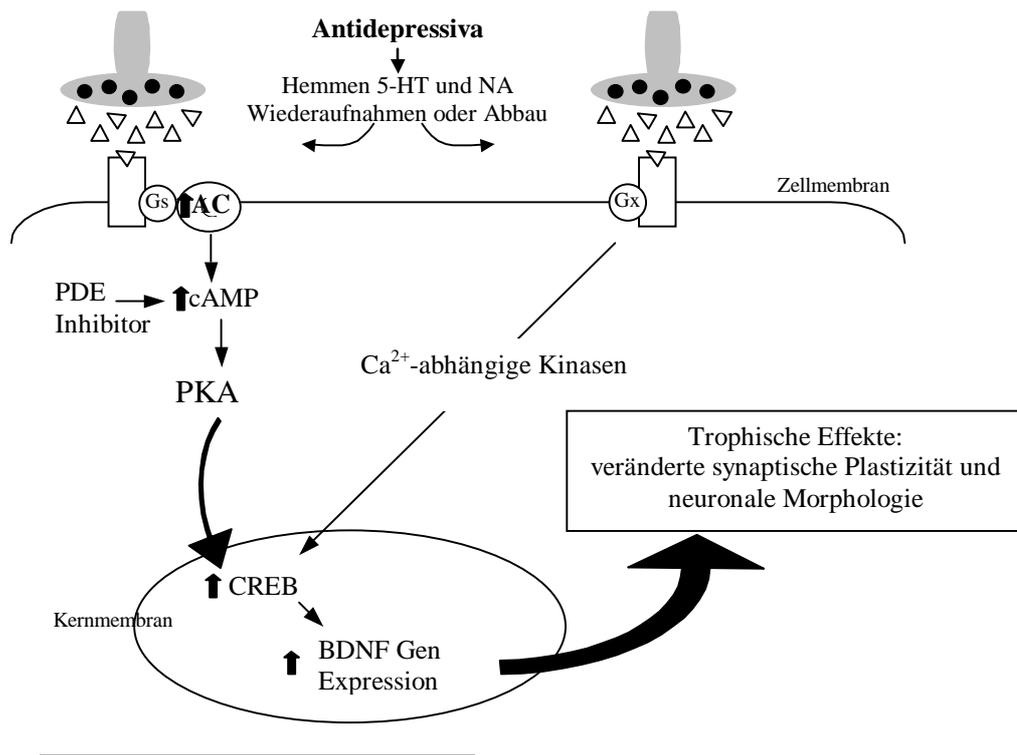


Abbildung 1: Adaptationsprozesse an der Postsynapse durch antidepressive Therapiemaßnahmen unter besonderer Berücksichtigung der cAMP-PKA-CREB Signaltransduktionskaskade. Durch Aktivierung von G-Protein gekoppelten Rezeptoren (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}) kommt es unter Vermittlung von Adenylatcyclase zu einer Erhöhung der cAMP-Konzentration. Dies führt zu einer Aktivierung der Proteinkinase A (PKA), welche ihrerseits für eine erhöhte Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors CREB (cAMP response element binding protein) verantwortlich ist. Aktiviertes Phospho-CREB induziert die Expression verschiedener Zielgene wie Neurotrophine oder SVPs, also von Genen, die für die Moleküle kodieren, die neurotrophe Effekte besitzen und synaptische Plastizität sowie neuronale Morphologie beeinflussen können [nach Duman et al. 2002].

1.3 Einfluss genetischer Variabilität auf die Wirksamkeit von Antidepressiva

Wirksamkeit und Nebenwirkungen eines Antidepressivums können sich von Patient zu Patient beträchtlich unterscheiden. Konstitutionelle Faktoren wie Körpergewicht, Geschlecht, Alter, Nieren- und Leberfunktion sowie Komorbidität und Interaktion mit anderen Arzneimitteln, Genussmitteln und Lebensmittelinhaltsstoffen erklären nur einen Teil dieser Variabilität. Ein anderer Teil beruht auf den genetischen Unterschieden zwischen den Menschen.

Die Wirkungen von Antidepressiva hängen von einer Vielzahl pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Faktoren ab. Resorption, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung weisen erblich bedingte Unterschiede auf, die man z.T. bereits kennt. So ist es heute möglich, bei wichtigen arzneimittelmetabolisierenden Enzymen (CYP2D6, CYP2C19) schnelle oder langsame Metaboliserer zu identifizieren und dementsprechend die Dosierung an die Enzymaktivität des individuellen Patienten anzupassen [Kirchheiner 2003 und 2004]. Kürzlich wurden auch Polymorphismen im Gen (ABCB1) eines Medikamententransporters der Blut-Hirn Schranke entdeckt, die Einfluss auf die Verteilung bestimmter Antidepressiva haben und signifikant mit der Response zusammenhängen [Uhr 2008].

Als schwieriger hat sich das Aufdecken von Zusammenhängen zwischen therapeutischer Wirkung und genetischen Variablen in Zielstrukturen für antidepressive Wirkstoffe erwiesen. Antidepressiva haben einen komplexen Wirkmechanismus, der sich direkt und indirekt auf eine Vielzahl molekularbiologischer Abbau- und Synthesewege auswirkt. Hinzu kommt, dass der Erkrankung Depression ein vielschichtiger Pathomechanismus zugrunde liegt, in dem die genetische Variabilität ebenfalls an verschiedenen Stellen eine Rolle spielt. Daraus ergibt sich eine kaum überschaubare Zahl genetischer Varianten, deren Untersuchung im Zusammenhang mit der Therapieresponse theoretisch sinnvoll wäre, um herauszufinden, ob sie einen klinisch relevanten Beitrag leisten.

Für die vorliegende Arbeit wurden Polymorphismen in unterschiedlichen Zielstrukturen ausgewählt, bei denen sich aufgrund der Ergebnisse publizierter Studien ableiten ließ,

dass eine Assoziation mit der Wirkung von Antidepressiva bestehen könnte.

1.3.1 Catechol-O-Methyltransferase (COMT)

Das Enzym COMT baut Katecholamine (Adrenalin, Norepinephrin und Dopamin) ab. Deshalb haben Veränderungen in der Aktivität des Enzyms Konsequenzen für Katecholamin-Signaltransduktionswege. Ein häufiger funktioneller Polymorphismus im COMT-Gen, welches auf Chromosom 22q11 liegt [Grossmann 1992], führt zu einer Enzymvariante mit hoher und zu einer mit niedriger Aktivität.

Die COMT-Aktivität ist ein zum Teil autosomal dominant vererbtes Merkmal, wobei Kaukasier in circa 25% der Fälle eine niedrige, zu 50% eine mittlere und zu 25% eine hohe Enzymaktivität aufweisen [Brunello 2002].

Aufgrund des „Single Nucleotide Polymorphism“ (SNP) 1947G>A im Codon 158 der membrangebundenen Enzymform sowie entsprechend in Codon 108 der löslichen Enzymform kommt es auf Proteinebene zum Aminosäureaustausch von Valin gegen Methionin [Kunugi 1997]. Dies beeinflusst die Temperaturlabilität des Enzyms. So ist bei homozygoten Trägern des Wildtypallels (1947G) die COMT-Aktivität drei- bis viermal höher als bei homozygoten Trägern des 1947A-Allels, die Enzymaktivität heterozygoter Merkmalsträger liegt dazwischen [Weinshillbom 1977, Spielman 1981, Lotta 1995, Lachman 1996].

Einige biochemische Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einer Major Depression und bipolaren Störungen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine niedrigere COMT-Enzymaktivität besitzen [Puzynski 1983, Karege 1987]. So ist zu vermuten, dass eine Dysfunktion im Katecholamin-Stoffwechsel mit der Ätiologie dieser Erkrankungen zusammenhängt. Dennoch ist die Interpretation dieser Studien schwierig, da sie zu verschiedenen und zum Teil auch zu widersprüchlichen Ergebnissen führten. Einerseits mag dies an niedrigen Patientenzahlen liegen, andererseits spielen auch unterschiedliche Häufigkeiten des Polymorphismus in den ethnischen Gruppen eine Rolle.

Eine Studie von Gytierrez et al. [Gutiérrez 1997] fand keinen Zusammenhang zwischen COMT-Genotyp und affektiven Störungen. Li et al. [Li 1997] konnten hingegen aufgrund ihrer Untersuchungen postulieren, dass das 1947A-Allel entweder einen

Risikofaktor für bipolar affektive Störungen bei Chinesen ist oder sich im Kopplungsungleichgewicht mit einem benachbarten, hierfür prädisponierenden Gen oder Polymorphismus befindet.

Szegedi et al. fanden kürzlich in einer Studie bei 102 Patienten mit einer Major Depression, dass Wildtypträger und Heterozygote eine signifikant bessere Response gegenüber Mirtazapin, nicht aber gegenüber Paroxetin zeigten [Szegedi 2005].

Der Polymorphismus wird außerdem mit kognitiver Response und der Verbesserung von Arbeitsgedächtnis-Leistungen unter Therapie mit Antipsychotika [Weickert 2004] sowie mit unbefriedigender Response gegenüber konventionellen Neuroleptika oder der Äthiologie der Schizophrenie an sich [Illi 2003, Wonodi 2003] in Verbindung gebracht. Unter männlichen Patienten, die Selbstmord begingen, fand eine Studie eine signifikant niedrigere Zahl homozygoter Wildtypträger und schlussfolgerten, dieser Genotyp könne einen protektiven Faktor gegenüber Suizid bei männlichen Patienten darstellen [Ono 2004].

Des Weiteren wurde der Polymorphismus mit unterschiedlichen Formen menschlichen Verhaltens in Zusammenhang gebracht. So berichten Horowitz et al. [Horowitz 2000] von Assoziationen mit ADHD [Eisenberg 1999], mit Gewalt bei schizophrenen Patienten [Kotler 1999, Lachman 1998, Strous 1997], mit Rapid Cycling bei bipolar Erkrankten [Kirov 1998, Papolos 1998], mit den Persönlichkeitsmerkmalen Neugier und Hartnäckigkeit [Benjamin 2000] sowie mit Zwangserkrankungen [Karayiorgou 1999].

1.3.2 Monoaminoxidase A (MAO-A)

MAO ist ein mitochondriales Enzym, das den Abbau unterschiedlicher biogener Amine, wie zum Beispiel die Neurotransmitter Serotonin, Norepinephrin und Dopamin, katalysiert. Menschen und andere Säugetiere produzieren zwei Isoenzymformen der MAO: MAO-A und MAO-B. Diese unterscheiden sich in Molekulargewicht, Substrataffinität, immunologischen Eigenschaften und in der gewebspezifischen Expression. MAO-A desaminiert bevorzugt Serotonin und Norepinephrin und ist eines der Schlüsselenzyme im Metabolismus von Neurotransmittern [Berry 1994, Meas 1995,

Wahlund 1995]. MAO-B spielt im Phenylalanin- und Benzylamin-Stoffwechsel eine Rolle [Bach 1988, Donnelly 1977, Cawthon 1981].

MAO-A und MAO-B werden durch eng verlinkte Gene kodiert, die direkt hintereinander auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms zwischen den Banden Xp11.23 und Xp11.4 liegen. Sie sind zu 73% homolog und besitzen eine identische Intron-Exon-Struktur [Sabol 1998].

Ein funktioneller Polymorphismus (MAO-A-VNTR), der 1,2 kb vor dem MAO-A-Gen liegt, beeinflusst über die Transkription des MAO-A-Promotors die Enzymaktivität. Die Mutation besteht aus einer Sequenz von 30 bp, die sich entweder dreimal, dreieinhalbmal, viermal oder fünfmal wiederholt. Dies führt zu einer jeweils unterschiedlich effizienten Transkription des Gens. Allele mit dreieinhalb oder vier Kopien (L-Allel) werden zwei- bis zehnmal effizienter transkribiert als Allele mit nur drei Kopien der Matrize (S-Allel) [Sabol 1998, Deckert 1999, Denney 1999].

Es gibt zahlreiche Assoziationsstudien, die einen Zusammenhang aufzufinden versuchten zwischen dem MAO-A-VNTR und psychiatrischen Erkrankungen, und die widersprüchliche Ergebnisse lieferten. Einige kommen zu negativen Ergebnissen [Yu 2005, Furlong 1999, Yoshida 2002, Kunugi 1999, Syagailo 2001, Garpenstrand 2002]. Andere Studien berichten von einer Assoziation des MAO-A-VNTR mit Panikstörungen [Deckert 1999], Zwangserkrankungen [Camarena 1998], bipolaren Erkrankungen [Preisig 2000], Alzheimer [Takehashi 2002] und Schizophrenie [Jonsson 2003]. Bei bipolaren Patienten, insbesondere bei Frauen, wird auch über eine Assoziation mit Suizidalität und dem MAO-A-VNTR berichtet [Ho 2000].

Auch zur Assoziation mit Major Depression gibt es widersprüchliche Studien. Einige Studien [Furlong 1999, Kunugi 1999, Syagailo 2001, Cusin 2002, Yoshida 2002] wiesen keine Assoziation mit depressiven Erkrankungen nach. Schulze et al. dagegen [Schulze 2000] fanden in ihrer Studiengruppe von 146 depressiven deutschen Patienten eine Assoziation zwischen dem VNTR-L-Allel und dem Auftreten von depressiven Episoden bei Frauen. Yu et al. [Yu 2005] bestätigte dies in einer chinesischen Population und postulierte, dass der MAO-A-VNTR in die Pathogenese der Major Depression involviert sein könnte.

Bezüglich der Response liegen einige positive Assoziationsstudien vor. Illi et al. [Illi 2003] zeigte, dass Nonresponder sechsmal häufiger einen Genotyp mit niedriger COMT- und MAO-Aktivität aufwiesen als Responder. Die Autoren interpretierten ihre Ergebnisse dahingehend, dass der COMT-Genotyp mit einer unbefriedigenden Response für herkömmliche Neuroleptika zusammenhänge und der MOA-A-Genotyp hierbei eine additive Rolle spiele.

Einiges weist darauf hin, dass MAO-A auch bei der individuellen Antidepressiva-Response eine Rolle spielen könnte. MAO-A eliminiert die Neurotransmitter Norepinephrin, Dopamin und Serotonin aus dem synaptischen Spalt und bildet die spezifische Zielstruktur der ersten synthetischen Antidepressiva, der MAO-Inhibitoren (MAO-I). Über eine Interaktion mit Serotonin-Rezeptoren (SERT) beeinflusst es wahrscheinlich die Wirkungen von SSRIs [Meas 1995].

Yu et al. [Yu 2005] fand bei 133 weiblichen chinesischen Patienten mit Major Depression nach vierwöchiger Therapie eine signifikant schlechtere Response gegenüber Fluoxetin und Paroxetin bei Trägerinnen des VNTR-L-Allels. Allerdings fand eine andere Studie [Yoshida 2002] bei 66 japanischen Patienten mit Major Depression nach sechswöchiger Therapie mit Fluvoxamin keinen signifikanten Zusammenhang zwischen MAO-A-Genotyp und Response.

Auch in europäischen Studien konnte das Ergebnis von Yu et al. nicht repliziert werden. Cusin et al. [Cusin 2002] fanden bei 248 italienischen Patienten mit Major Depression und 195 depressiven bipolaren Patienten keinen Einfluss des Polymorphismus auf das Therapieergebnis mit den SSRI Fluvoxamin und Paroxetin. Ebenso wenig fand Müller et al. [Müller 2002] bei 62 deutschen depressiven Patienten eine Assoziation zwischen MAO-A-Varianten und der Response auf Moclobemid.

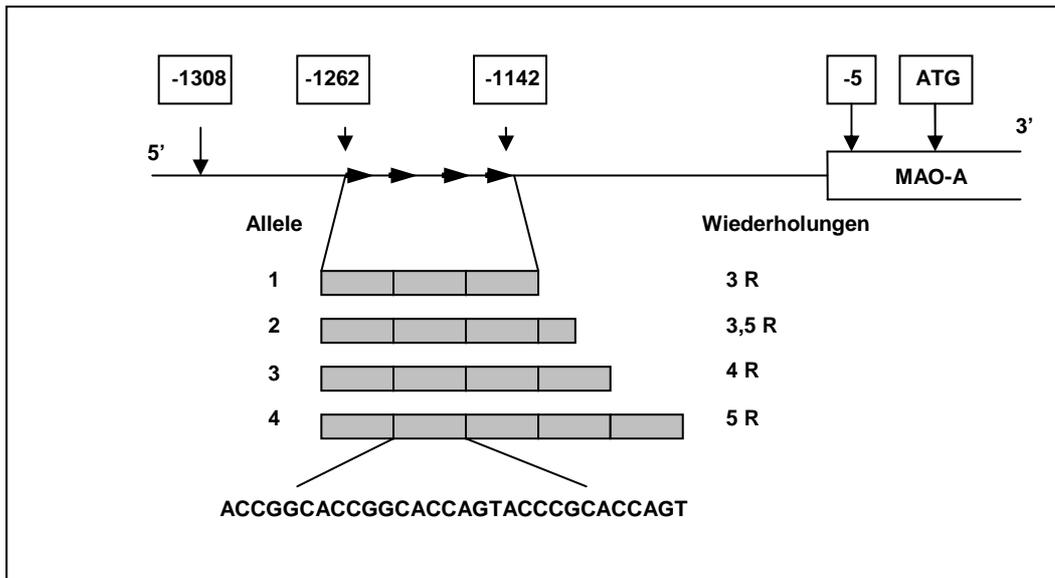


Abbildung 2: MAO-A-Gen und MAO-A-VNTR-Wiederholungssequenz mit Position und Allel-Bezeichnung. [Abbildung und Einteilung nach Sabol et al., 1998].

1.3.3 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

BDNF ist ein 27 kDA großes Polypeptid und gehört zur Familie der Neurotrophine. BDNF wird in großem Umfang im menschlichen Gehirn exprimiert und spielt während der Entwicklung sowie im Erwachsenenalter eine wichtige Rolle beim Überleben, der Differenzierung und dem Wachstum von Neuronen im zentralen und peripheren Nervensystem [Alderson 1990, Ghosh 1994, , Huang 2001, Schinder 2000]. Außerdem reguliert BDNF die Art und Weise, wie Netzwerke von Neuronen miteinander kommunizieren und beeinflusst die Aktivität einer Unterklasse des exzitatorischen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors (NMDA). Dieser wiederum bewirkt Veränderungen neuronaler Verbindungsstärken, indem er wichtige Formen der synaptischen Plastizität reguliert.

Eine Reihe von Gründen sprechen dafür, dass BDNF eine bedeutende Rolle bei der Antidepressivatherapie spielt.

Erstens zeigen Stress-exponierte Ratten im Depressionsmodell eine verminderte BDNF-Expression im Hippokampus, wobei dieser Effekt durch langfristige Gabe von Antidepressiva, einschließlich der SSRIs, umkehrbar ist [Smith 1995, Nibuya 1995, Rogoz 2005]. Selbst die bisher als potenziell nervenschädigend eingeschätzte

Elektrokrampftherapie (EKT) fördert die BDNF-Expression und induziert das Wachstum von Hippokampusneuronen [Vaidya 1999]. Dies wurde in Postmortemstudien bestätigt, die bei verstorbenen, zuvor mit Antidepressiva behandelten Patienten eine erhöhte hippocampale BDNF-Aktivität nachwies [Chen 2001]. Auch neuere Studien zeigen, dass durch Antidepressivatherapie sowie durch EKT Neurotrophin und cAMP-Signaltransduktions-Kaskaden hochreguliert werden, welche für Plastizität und Überleben von Neuronen wichtig sind, und dass BDNF, der Transkriptionsfaktor CREB (cAMP response element-binding-protein), Bcl-2 und Map-Kinasen eine Schlüsselrolle bei der Response gegenüber Antidepressiva einnehmen [Duman 1997, 2002, 2004; Manji 2002].

Zweitens wurden im Tiermodell der Depression durch direkte BDNF-Infusion in Rattengehirne nachgewiesen, dass exogen zugeführtes BDNF antidepressive Wirkungen besitzt [Siuciak 1997].

Des Weiteren steht die Tatsache, dass durch Stress und Depression die Expression von BDNF herunterreguliert wird, im Einklang mit der Beobachtung, dass eine Reihe von Hirnstrukturen wie z. B. der Hippokampus bei einer Depression atrophieren können [Shah 1998, Manji 2001]. Dies führte zur der Hypothese, dass Depression möglicherweise eine neurodegenerative Erkrankung sein könnte, und dass neuroprotektiven Faktoren wie BDNF dem entgegen wirken [Altar 1999, D'Sa 2002].

Das menschliche BDNF-Gen (MIM*113505) ist etwa 43 kb lang und liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11 (11p13) [Maisonpierre 1991]. Es besteht aus fünf Exons. Die ersten vier Exons enthalten Promoter-Elemente, welche die BDNF-Expression kontrollieren. Das Exon 5 enthält die für das Protein BDNF kodierende Region.

Der -1360C>T Polymorphismus liegt in der 5'UTR (5' untranslated region) von Exon 1 [Kunugi 2001]. Er wurde von Kunugi et al. entdeckt und mit späterer Erstmanifestation von Alzheimer in Verbindung gebracht. Aufgrund dieses Befundes wurde die Vermutung geäußert, dass das BDNF -1360T-Allel zu einer niedrigeren BDNF-Expression führt [Kanemoto et al. 2003]. In einer Studie zu Essstörungen bestand außerdem ein Zusammenhang mit dem Verlauf der Bulimie [Ribases 2004]. Zur Response gegenüber Antidepressiva und dem BDNF Polymorphismus -1360C>T gibt

es bisher keine Studien.

Der Polymorphismus 196G>A liegt in der kodierenden Region auf Exon 5 des BDNF-Gens und führt zu einem Aminosäureaustausch (Valin⁶⁶Methionin). Es handelt sich hierbei um einen funktionellen Polymorphismus, wobei das A-Allel mit einer höheren hippocampalen BDNF-Sekretion assoziiert ist [Egan 2003]. Einige Studien weisen darauf hin, dass niedrige BDNF-Spiegel mit Major Depression assoziiert sind [Altar 1999, Duman 1999, Nestler 2002]. Lang et al. [Lang 2005] beschrieben eine Assoziation des BDNF-Polymorphismus 196G>A mit depressiven und ängstlichen Persönlichkeitsmerkmalen. Eine Studie fand eine Assoziation mit geriatrischer Depression [Hwang 2006]. Eine weitere Studie fand hingegen keinen Zusammenhang zwischen Major Depression bzw. Panikerkrankungen und dem Polymorphismus [Lam 2004].

Hall et al. [Hall 2003] berichtet über einen protektiven Einfluss des BDNF-196A-Allels gegenüber Zwangserkrankungen. Ribase et al. [Ribases 2003, 2004, 2005] beschreibt eine starke Assoziation zwischen Essstörungen und dem BDNF-196A-Allel. Studien zu einer möglichen Assoziation mit bipolaren Erkrankungen sind widersprüchlich [Kunugi 2004, Nakata 2003, Neves-Pereira 2002, Lohoff 2005, Sklar 2002]. Höchstwahrscheinlich spielen hier ethnische Unterschiede eine Rolle.

Zur Antidepressivaresponse und dem BDNF-Polymorphismus wurden bisher drei asiatische Studien veröffentlicht, die Ergebnisse sind allerdings inkonsistent: Eine koreanische Studie von Choi et al. [Choi 2006] zeigte bei Trägern des BDNF-196A-Allels nach achtwöchiger Therapie mit dem SSRI Citalopram eine signifikant bessere Response. Dagegen fand eine chinesische Studie [Tsai et al. 2003] bei heterozygoten Trägern des BDNF-Polymorphismus 196G>A einen Trend zu einer besseren Response nach Therapie mit dem SSRI Fluoxetin. Auch in einer kürzlich veröffentlichten Studie aus Japan [Yoshida et al. 2006] zeigten Heterozygote eine bessere Response auf die Therapie mit dem SSRI Fluvoxamin und dem SSNRI Milnacipran. Für eine genauere Beurteilung des Einflusses von BDNF 196G>A auf die Antidepressivaresponse sind daher weitere Studien mit europäischen Populationen sinnvoll.

1.3.4 Antiapoptosefaktor B-cell-lymphoma-2 (Bcl-2)

Die Hypothese, dass die Antidepressiva-Response das Zellüberleben regulierende und neurotrophe Vorgänge einschließt, führte unter anderem zu dem wichtigen antiapoptotischen Protein Bcl-2 [Manji 2002, Duman 2002]. Unter Apoptose versteht man den programmierten Zelltod. In der Entwicklung des Gehirns werden durch diesen physiologischen Prozess überschüssige Zellen entfernt. Auch im adulten Gehirn spielt Apoptose für den Zelltod bei chronisch neurodegenerativen Erkrankungen sowie bei Depression eine wichtige Rolle. Im Gegensatz zur Nekrose läuft die Apoptose programmiert und durch ein kompliziertes Netzwerk von proapoptotischen (BAX, BAD) und antiapoptotischen (Bcl-2, Bcl-xL) Proteinen reguliert ab [D'Sa 2002]. Diese Proteine regulieren die Ausschüttung von Cytochrom C aus Mitochondrien ins Zytoplasma. Dadurch werden Cysteinproteasen, so genannte Caspasen, aktiviert. Durch DNA-Fragmentierung und Membranolyse bewirken Caspasen letztendlich den Zelltod [D'Sa 2002].

Die genauen Mechanismen, durch die Bcl-2 die Apoptose verhindert, sind unklar. Wahrscheinlich fördert dieses Protein einerseits die Ausschüttung von Kalzium und unterstützt andererseits die mitochondriale Kalziumaufnahme. Außerdem könnte es auch die Freisetzung von Cytochrom C und anderer apoptotischer Moleküle blockieren und somit die Aktivierung von den Zelltod herbeiführenden Caspasen verhindern [Adams 2001, Kuhlmann 2002].

Die Rolle von Bcl-2 bei der Therapie mit Antidepressiva wird u.a. durch Untersuchungen an Ratten belegt. So führt eine langfristige Gabe der Antidepressiva Amitriptylin und Venlafaxin zu einem immunhistochemisch messbaren Anstieg von Bcl-2 in Hippokampusneuronen von Ratten [Xu 2003].

Das Bcl-2-Gen kodiert für ein Protein mit einer relativen Molekülmasse 25 000 und ist auf intrazellulären Membranen lokalisiert. Es besteht aus 2 Exons und liegt auf Chromosom 18 [Tsujiimoto 1986, Hockenbery 1990, Kuhlmann 2002]. Der Polymorphismus 127G>A in Exon 2 des Bcl-2-Gens führt zu einem Austausch von Alanin gegen Threonin im Codon 43. In-vitro-Expressionsstudien in Pre-B-Zelllinien ergaben, dass die Proteinvariante des Bcl-2-127A-Allels gegenüber der des G-Allels

schwächer antiapoptotisch wirksam ist. Außerdem wurde berichtet, dass Träger des A-Allels eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber Autoimmunerkrankungen aufweisen [Komaki 1998, Wu 2002]. Während die A-Allelfrequenz bei Japanern bei ca 7% liegt [Komaki 1998], ist es bei Kaukasiern jedoch sehr selten. So waren in einer deutschen Studie mit 105 MS-Patienten und einer Kontrollgruppe von 99 Probanden alle Studienteilnehmer homozygote Wildtypträger [Kulhmann 2002].

Der Polymorphismus ist jedoch unseres Wissens nach noch nie in einem depressiven europäischen Kollektiv untersucht worden. Aufgrund der Rolle von Bcl-2 in den adaptiven Prozessen nach langfristiger Antidepressivagabe ist Bcl-2 ein Kandidatengen für die Response gegenüber Antidepressiva.

1.4 Zielsetzung dieser Arbeit

Die aktuellen Erklärungsmodelle zur Entstehung der Depression weisen - hauptsächlich auf der Grundlage von Tierversuchen - einer Reihe von neurobiologischen Faktoren eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Erkrankung zu. Damit lässt sich eine Vielzahl von Kandidatengenen definieren, deren Produkte direkt oder indirekt am Krankheitsgeschehen bzw. Wirkmechanismus von Antidepressiva beteiligt sein könnten. Da vermutlich die meisten dieser Kandidatengene polymorph sind, kann die genetische Variabilität möglicherweise auch teilweise die großen interindividuellen Unterschiede in der Wirksamkeit erklären, die bei der Therapie mit Antidepressiva beobachtet wurden.

In dieser Arbeit soll im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie untersucht werden, ob und in welchem Umfang ausgewählte erbliche Polymorphismen in den Genen von COMT (1947G>A), MAO-A (VNTR), BDNF (-1360C>T und 196G>A) und Bcl-2 (127G>A) Einfluss auf die Wirksamkeit einer Therapie mit unterschiedlichen Antidepressiva haben. Dazu wurden die Genotypfrequenzen von Patienten, die wegen einer schweren Depression stationär aufgenommen worden waren, ermittelt und deren Häufigkeit mit der von gesunden Kaukasiern verglichen. Im zweiten Schritt wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen Genotyp und initialer Schwere der Depression, Response nach dreiwöchiger Therapie sowie zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus herzustellen.

2 Material und Methoden

2.1 Klinischer Teil

2.1.1 Studiendesign

Die der Arbeit zugrunde liegende Studie ist eine prospektive Kohortenstudie (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 den behandelnden bzw. datenerhebenden Ärzten nicht bekannt war. Die Studie fand nach Zustimmung der zuständigen Ethikkommission statt.

2.1.2 Untersuchte Patienten und Kontrollgruppe

In die Studie wurden insgesamt 312 Patienten eingeschlossen, die mit der Diagnose einer depressiven Erkrankung akut in eine Klinik aufgenommen und mit Antidepressiva behandelt worden sind. Es wurden ausschließlich Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen.

Die Kontrollgruppe bestand aus 163 gesunden kaukasischen Probanden (44% weiblich, 56% männlich) mit einem Durchschnittsalter von 39 Jahren.

2.1.3 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden primär depressive Patienten, die aufgrund ihrer Krankheit in eine Klinik aufgenommen und dort stationär mit Antidepressiva behandelt wurden. Die Diagnosestellung erfolgte durch den behandelnden Stationsarzt und den Oberarzt. Sie wurde mit Hilfe des M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview), eines verkürzten psychiatrischen Interviews auf der Basis von DSM-IV und ICD-10, durch den Studienarzt bestätigt. Einen Überblick über die Einschlussdiagnosen gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Einschlussdiagnosen

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) • 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) 	<p>Major Depression, einzelne Episode (269.2)</p> <p>Major Depression, rezidivierend (296.3)</p>
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) 	<p>Bipolar I Stör., letzte Episode depressiv 296.5)</p> <p>Bipolar II Stör. (296.89)</p>
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 (F 39) 	<p>nicht näher bezeichnete depressive Störung (311)</p> <p>Nicht näher bezeichnete bipolare Störung (296.80)</p>
Anpassungsstörungen mit depressiver Stimmung	<ul style="list-style-type: none"> • Anpassungsstörung, verlängerte depressive Reaktion (F43.21) 	<p>Anpassungsstörung mit depressiver Stimmung (309)</p>

2.1.4 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die jünger als 18 oder älter als 70 Jahre waren, die nicht mit Antidepressiva behandelt wurden sowie Patienten, die an primär nicht affektiven Krankheiten, an organisch depressiven Störungen (wie z. B. depressiven

Störungen bei Demenz, psychischen Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen) oder an Persönlichkeitsstörungen litten. Patienten mit Lebererkrankung 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

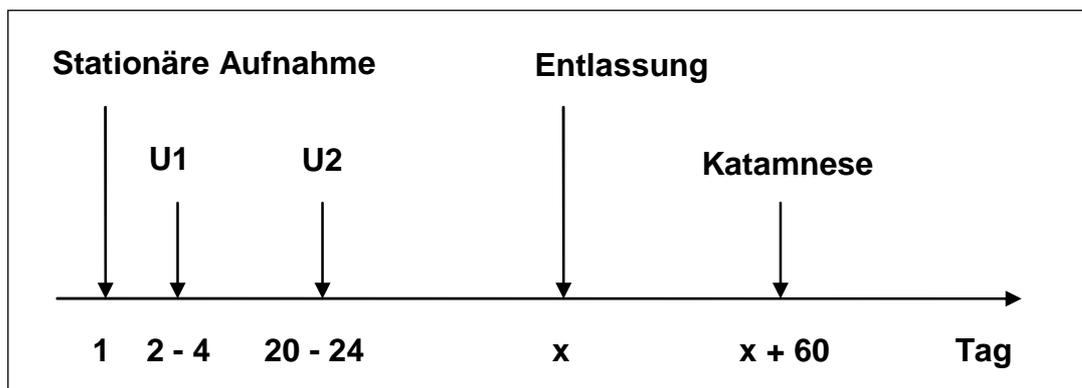


Abbildung 3: Ablauf der Studie

Die Patienten wurden zwischen dem ersten und dem vierten Tag nach stationärer Aufnahme bzw. Medikationsbeginn (U1) in die Studie eingeschlossen, über einen Zeitraum von 22 Tagen beobachtet (U2) 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 zum Zeitpunkt 1 (U1)

In einem ca. 60 Minuten dauernden Patienteninterview wurde mit Hilfe der Fremdbeurteilungsskalen Clinical Global Impressions Scale (CGI) [Guy 1976], Global Assessment Scale (GAS) und der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) [Hamilton 1960] der Schweregrad der Depression beurteilt. Bei letzterer handelt es sich um eine Fremdbeurteilungsskala für Erwachsene. Sie besteht aus 21 Fragen, von denen neun mit einer fünfstufigen Skala bewertet werden, eines mit einer vierstufigen und elf mit einer

dreistufigen. Die Überprüfung der Aufnahmediagnose erfolgte anhand des Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.).

Die Antidepressiva-Plasmaspiegel wurden im Rahmen des therapeutischen Drugmonitoring (TDM) bestimmt. Zur Genotypisierung wurde einmalig zweimal 8 ml Blut in EDTA-Röhrchen abgenommen.

Außerdem wurden Laborwerte erhoben (ASAT, ALAT, Gesamtprotein, Gesamtbilirubin, Albumin, Leukozytenzahl, Kreatinin, Prothrombinzeit), um schwere Krankheiten auszuschließen, die die Verstoffwechslung der Medikamente einschränken. An drei aufeinander folgenden Tagen wurde der Blutdruck gemessen und an einem Tag ein EKG und eine Leberultraschalluntersuchung gemacht sowie das Körpergewicht gemessen.

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

Untersuchung zum Zeitpunkt 2 (U2)

In einem ca. 30-minütigen Interview wurden mit Hilfe von HDRS, CGI und GAS die Schwere der Depression und die Therapieeffizienz dokumentiert. Der Blutdruck wurde an drei aufeinander folgenden Tagen gemessen. Es erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung von Medikamentenplasmaspiegeln, Leberwerten, Kreatinin, Leukozytenzahl, Protein, Albumin und Prothrombinzeit. Weiterhin wurde ein EKG gemacht und das Körpergewicht aufgezeichnet.

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 Abfall des HDRS um mindestens 50%, Erhöhung des GAS sowie eine Verbesserung mit möglichst niedrigen CGI-Werten.

Tabelle 2: Zeitschema der Untersuchungen

Maßnahme	Tag nach Aufnahme/Medikationsbeginn	Untersuchungen
Untersuchung 1	Tag 1(-3)	Psychiatrische Befunderhebung (HDRS, GAS, CGI, MINI, 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, CG)

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; GAS: Global assessment scale; CGI: Clinical global impressions; UAW1: Selbstbeurteilungsbögen; UAW2: Fremdbeurteilungsbogen

2.1.6 Definition von Response

Die Response wurde als prozentuale Veränderung der Schwere der Depression auf der HDRS zwischen den Untersuchungszeitpunkten 1 und 2 ermittelt.

Der Therapieerfolg wurde wie folgt definiert:

- HDRS-Abfall 0-25 % - Nonresponse
- HDRS-Abfall 26-49% - Partialresponse
- HDRS-Abfall > 50% - Response.

2.1.7 Verwendete Arzneimittel

Die Patienten wurden unabhängig von ihrer individuellen medikamentösen antidepressiven Therapie in die Studien aufgenommen. Um die Wirkung unterschiedlicher Antidepressiva zu beobachten, wurde die Studie als Anwendungsbeobachtung konzipiert. Es wurden auf dem Markt befindliche Antidepressiva in der jeweils zugelassenen Dosierung verwendet. 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 10 ml Serum für die Bestimmung des Medikamentenspiegels verwendet.

2.1.9 Software und statistische Berechnungen

Die umfangreichen Patientendaten wurden in einer Access[®]-Datenbank (Microsoft, USA) archiviert. Für die statistische Untersuchung wurde das Programm SPSS[®] 11.0 für Windows (SPSS Inc., USA) verwendet.

Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Allelvarianten wurden mit nicht-parametrischen Tests ermittelt, wobei bei Vergleichen zwischen mehreren Untergruppen der Kruskal-Wallis-Test, der CHI²-Test und der ANOVA-Test verwendet wurden.

Die Analyse der Häufigkeitsunterschiede zwischen Therapieerfolg und Anzahl aktiver Allele erfolgte mittels des Chi-Quadrat-Test.

2.2 Experimenteller Teil

2.2.1 Arzneimittelbestimmung im Blut

Für die Konzentrationsbestimmungen der verschiedenen Antidepressiva bzw. deren Metaboliten wurde das Blut nach der Entnahme 10 min. bei 5000 U/min zentrifugiert, das Serum von den festen Blutbestandteilen getrennt und bei -20 °C gelagert. Die Serum-Konzentrationsbestimmung erfolgte in der Klinischen Pharmakologie der Universität Göttingen.

2.2.2 DNA- Extraktion

Die DNA wurde mit Hilfe des vollautomatischen Extraktionsautomaten MagNA Pure[®] LC (Roche Diagnostics) aus Vollblut extrahiert. Alle hierfür benötigten Reagenzien und Arbeitsmaterialien wurden von der Firma Roche geliefert (s. Tabelle 3).

Anschließend wurde die DNA photometrisch quantifiziert. Es wurden 50 µl der extrahierten Probe sowie 50 µl Elutionspuffer als Leerwert verwendet. Neben der

Konzentrationsbestimmung diente die photometrische Messung der Qualitätssicherung. Der Quotient der Extinktion bei 280/ 260 lässt auf die Qualität der isolierten DNA schließen und sollte zwischen 1,6 und 2,0 liegen. Anschließend wurde die DNA in Eppendorfgeläße gefüllt und bei 4°C aufbewahrt.

2.2.3 Genotypisierung

Die Genotypisierung der 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 und mit Cybergreen gefärbt und visualisiert. Anhand des Schnittmusters konnte nun der Genotyp zugeordnet werden.

Die Reaktionsansätze und die entsprechenden Cycloerprogramme zur Bestimmung der in dieser Arbeit untersuchten Polymorphismen des COMT, BDNF, Bcl-2 und MAO-A-Gens werden im Folgenden dargestellt.

Zur Herstellung des PCR-Reaktionsansatzes wurden die bei -20°C gelagerten Reagenzien in einem halbautomatischen Schüttler aufgetaut, anschließend auf Eis gestellt und entsprechend dem vorgegebenen Ansatz pipetiert. Nach zweimaligem Mischen und Zentrifugieren wurde der Reaktionsansatz auf die PCR-Platte verteilt. Die Zugabe von genomischer DNA (bzw. des verdünnten Long-Amplifikationsproduktes bei der Nested-PCR) erfolgte kurz vor dem Cycloerstart 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-Geläße in den auf 85-90°C erhitzten Cycloer 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 MAO-A-VNTR-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. Im Folgenden werden die Methoden im Einzelnen dargestellt.

2.2.3.1 PCR und RFLP: COMT 1947G>A

Tabelle 3: Nachweis des Polymorphismus COMT 1947G>A mittels PCR-RFLP

PCR Mastermix:	Reagenzien	Menge (µl)	
	10* Puffer (Genen Craft)	4,0 µl	
	MgCl ₂ (50 mM)	1,6 µl	
	dNTPs (Rapidozym, 2 mM)	2,0 µl	
	H ₂ O (steril,bidest)	30 µl	
	Comt_F03 (10 µM)	1,0 µl	
	Comt_F03 (10 µM)	1,0 µl	
	Biotherm Polymerase	0,2 µl	
	→ 40 µl Mastermix + 1,5 µl genomische DNA pro Probe.		
Cyclerprogramm:	2 min 94°C 10x [30s 94°C - 30s (62°C-1°C) - 1 min 72°C] 25x [30s 94°C - 30s 52°C - 1 min 72°C] 7 min 72°C		
Elektrophorese:	30 min bei 120 Volt auf 2,5%igem Agarosegel 20 µl (10 µl PCR-Produkt und 10 µl Laufpuffer) auftragen DNA-Standard: 2 µl 50bp DNA-Leiter		
Auswertung:	371bp-Fragment		
Enzymmastermix:	H ₂ O (steril, bidest)	7,5 µl	
	Puffer Neb 4	2 µl	
	Enzym NlaIII	0,5 µl	
	→ je 10 µl PCR-Produkt und 10 µl Enzymmastermix über Nacht bei 37°C schütteln und inkubieren.		
Elektrophorese:	120 min bei 100 Volt auf 4%iges Agarosegel mit Nussiva, 2 Kämme 30µl (20µl Verdau + 10µl Laufpuffer) auftragen DNA-Standard: 2 µl 50bp DNA-Leiter		
Auswertung:	Gel nach 2 h im Cybergreen [®] Färbebad unter UV-Licht fotografieren.		
Genotyp:	GG	GA	AA
Enzymaktivität:	Hoch	intermediär	Niedrig
Phänotyp:	Val/Val	Val/Met	Met/Met
Muster (bp):	228	228	228
	89	89	-
	-	71	71
	54	54	54
	-	18	18

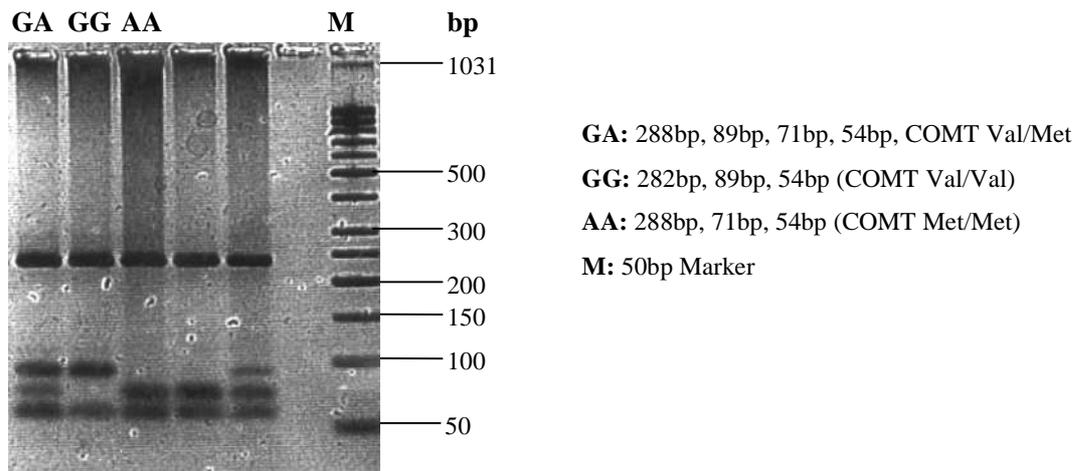


Abbildung 4: **COMT 1947G>A**

2.2.3.2 PCR und RFLP: BDNF 196G>A (Val⁶⁶Met)

Tabelle 4: Nachweis des Polymorphismus BDNF 196G>A mittels PCR-RFLP

PCR Mastermix:	Reagenzien	Menge (µl)
	10* Puffer (Genen Craft)	4,0
	DMSO	2,0
	MgCl ₂ (50 mM)	1,2
	dNTPs (Rapidozym, 2 mM)	1,0
	H ₂ O (steril, bidest)	30,6
	BDNF 196-f (5,1 µM)	0,5
	BDNF 196-r (5,0 µM)	0,5
	Biotherm Polymerase	0,2
	→ 40 µl Mastermix + 2 µl genomische DNA pro Probe	
Cyclerprogramm:	2 min 94°C 35x [40s 94°C – 40s 57°C – 2 min 72°C] 3 min 72°C	
Elektrophorese:	30 min 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:	171 bp Fragment	
Enzymmastermix:	H ₂ O (steril, bidest)	12,8µl
	Puffer Y ⁺ / Tango	2,0µl
	Enzym Eco 72i	0,2µl
	→ Je 5 µl PCR-Produkt + 15 µl Enzymmastermix über Nacht bei 37°C schütteln und inkubieren.	
Elektrophorese:	120 min bei 100 Volt auf 3%iges Agarosegel, 2 Kämme 30 µl (20 µl Verdau + 10 µl Laufpuffer) auftragen DNA-Standard: 2 µl 50bp DNA-Leiter	

Auswertung: → Gel nach 2h im Cybergreen® Färbegrad unter UV-Licht fotografieren.

Genotyp:	GG	GA	AA
Phänotyp:	Val/Val	Val/Met	Met/Met
Muster (bp):	-	171	171
	99	99	-
	72	72	-

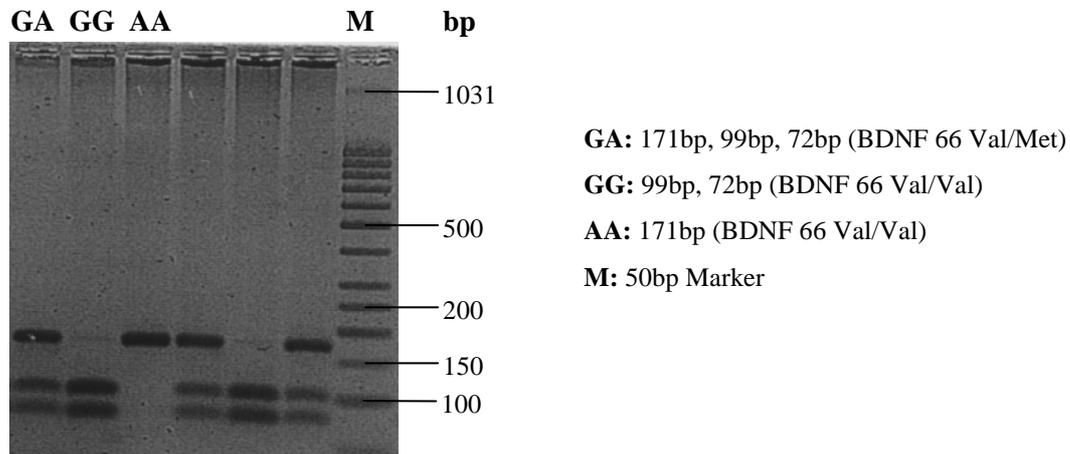


Abbildung 5: **BDNF 196G>A**

2.2.3.3 PCR und RFLP: BDNF -1360C>T

Tabelle 5: Nachweis des Polymorphismus BDNF -1360C>T mittels PCR-RFLP

PCR Mastermix:	Reagenzien	Menge (µl)
	10* Puffer (Genen Craft)	4,0
	DMSO	4,0
	MgCl ₂ (50 mM)	1,0
	dNTP's (Rapidozym, 2 mM)	1,0
	H ₂ O (steril,bidest)	28,8
	BDNF 1360 f	0,5
	BDNF 1360 r	0,5
	Biotherm Polymerase	0,2

→ 40 µl Mastermix + 2 µl genomische DNA pro Probe

Cyclerprogramm:	2 min 94°C
(touchdown)	10x [40s 94°C – 40s (72°C-1°C) – 2 min 72°C]
	25x [40s 94°C – 40s 62°C – 2 min 72°C]
	3 min 72°C

Elektrophorese:	30 min 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: 223 bp Fragment

Enzymmastermix:	H ₂ O (steril, bidest)	7,9
	Puffer Neb 2	2,0
	Enzym Hinf I	0,1

→ Je 10µl PCR-Produkt + 10 µl Enzymmastermix über Nacht bei 37°C schütteln und inkubieren.

Elektrophorese: 110 min bei 120 Volt auf 4,5%iges Agarosegel mit Nussiva, 1 Kamm
30 µl (20 µl Verdau + 10 µl Laufpuffer) auftragen
DNA-Standard: 2 µl 50bp DNA-Leiter

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

Genotyp:	CC	CT	TT
Muster (bp):	78	78	-
	-	63	63
	18	18	18
	-	15	15

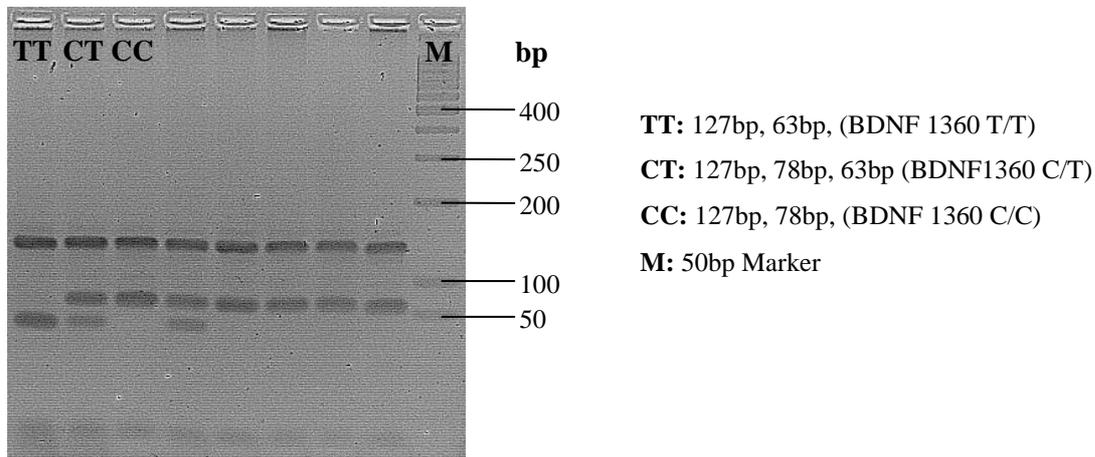


Abbildung 6: **BDNF -1360 C>T**

2.2.3.4 Semi-nested PCR-RFLP: Bcl-2 127G>A (Ala⁴³TR)

Tabelle 6: Nachweis des Polymorphismus Bcl-2 127G>A mittels Semi-nested PCR

PCR Mastermix:	Reagenzien	Menge (µl)
(outer piece)	10* Puffer (Genen Craft)	4,0
	DMSO	2,0
	MgCl ₂ (50mM)	1,0
	dNTP's (Rapidozym, 2mM)	1,0
	H ₂ O (steril,bidest)	30,8
	Bcl-2 NF01 (5,0 nmol/ml)	0,5
	Bcl-2 LR02 (5,0 nmol/ml)	0,5
	Biotherm Polymerase	0,2

→ 40 µl Mastermix + 2 µl genomische DNA pro Probe

Cyclerprogramm: 2 min 94°C
 (outer piece) 35x [40s 94°C – 40s 64°C – 2 min 72°C]
 3 min 72°C

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

PCR Mastermix: 10* Puffer (Genen Craft) 4,0
 (inner piece) MgCl₂ (50 mM) 0,8
 dNTP's (Rapidozym, 2mM) 1,0
 H₂O (steril,bidest) 33
 Bcl-2 NF01 (5,0 nmol/ml) 0,5
 Bcl-2 LR02 (5,0 nmol/ml) 0,5
 Biotherm Polymerase 0,2

→ 40 µl Mastermix + 2 µl PCR Produkt des outer Fragments [1:50 verdünnt]

Elektrophorese: Zur PCR Kontrolle wie beim outer piece s.o.
 Auswertung: 178bp-Fragment

Enzymmastermix: H₂O (steril, bidest) 12,5
 Puffer 0+ 2,0
 Enzym Bgl I 0,5

→ Je 5 µl PCR-Produkt + 15 µl Enzymmastermix über Nacht bei 37°C schütteln und inkubieren.

Elektrophorese: 110 min bei 120 Volt auf 4,5%iges Agarosegel mit Nussiva, 2 Kämme
 30 µl (20 µl Verdau + 10 µl Laufpuffer) auftragen
 DNA-Standard: 2 µl 50bp DNA-Leiter

Auswertung: → Gel nach 2h im Cybergreen[®] Färbebad unter UV-Licht fotografieren.

	GG	GA	AA
Genotyp:	Ala/Ala	Ala/Thr	Thr/Thr
Phänotyp:	-	178	178
Muster (bp):	157	157	-
	21	21	-

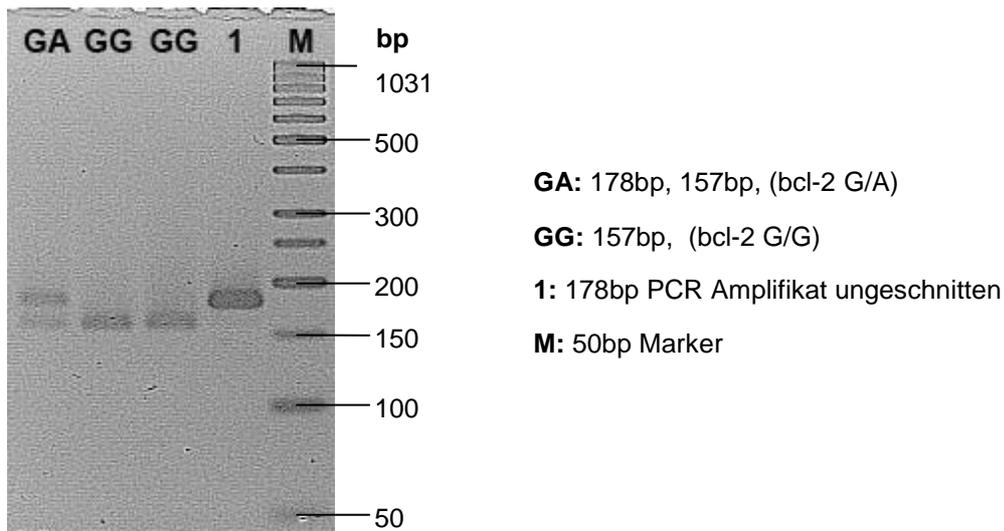


Abbildung 7: **Bcl-2** 127 G>A

2.2.3.5 MAO-A-VNTR

Tabelle 7: Nachweis des Polymorphismus MAO-A-VNTR mittels PCR

PCR Mastermix:	Reagenzien	Menge (µl)
	10* Puffer (Genen Craft)	2,5
	DMSO	5,0
	MgCl ₂ (50 mM)	1,2
	dNTP's (Rapidozym, 2 mM)	1,0
	H ₂ O (steril,bidest)	38,9
	MAO PT 1 (5,0 µM)	0,5
	BDNF 196-r (5,0 µM)	0,5
	Biotherm Polymerase	0,4
	→ 50 µl Mastermix + 2 µl genomische DNA pro Probe	
Cyclerprogramm:	2 min 94°C 27x [40s 94°C – 40s 64°C – 2 min 72°C] 7 min 72°C	
Elektrophorese:	180 min bei 120 Volt auf 2%igem Agarosegel, 1 Kamm 60 µl (50 µl PCR-Produkt + 10 µl Laufpuffer) auftragen, DNA-Standard: 2 µl 50bp DNA-Leiter.	
Auswertung:	→ Gel nach 2h im Cybergreen [®] Färbegrad unter UV-Licht fotografieren.	
Allele:	1	2
Muster (bp):	-	-
	-	-
	-	380
	-	365
	350	-
	-	-
	-	410
	-	-

2.2.3.6 Übersicht über SNPs und die PCR-RFLP-Reaktionen

Tabelle 8: Gene und SNPs

Gen	Genlokus	Accession-Nr.	SNP-Name	SNP-Lokus
COMT	22q11		COMT 1947G>A	Codon 158
BDNF	11p13	MIM*113505	BDNF 196G>A	Exon 5
		AF411339	BDNF -1360C>T	5'UTR von Exon 1
Bcl-2	Chromosom 18	AC009267	Bcl-2 127G>A	Exon 2, Codon 43
MAO-A	Xp11.23	CX992114	MAO-A-VNTR	Intron 1

Tabelle 9: Übersicht aller PCR-RFLP-Reaktionen

SNP	PCR-Primer	Fragment- länge (bp)	Restriktions- enzym	Wildtyp-Allel (bp)	Defizientes Allel (bp)
COMT 1947G>A	Comt_F03	371	NlaIII	228, 89, 54	228, 71, 54, 18
	Comt_R01				
BDNF 196G>A	BDNF196-f	171	Eco 72I	99, 72	171
	BDNF196-r				
BDNF -1360 C>T	BDNF1360-f	223	Hinf I	127, 78, 18	127, 63, 18, 15
	BDNF1360-r				
Bcl-2 127G>A	Bcl-2 NF 01	PCR1			
	Bcl-2 LR 02				
Bcl-2 127G>A	Bcl-2 NF 01	PCR2: 178	BglI	157, 21	178
	Bcl-2 NR 01				
MAO-A- VNTR	MAOaPT1	Allel 1: 350			
	MAOaPB1	Allel 2: 365			
		Allel 3: 380			
		Allel 4: 410			

Tabelle 10: Primersequenzen

Primer	Primersequenz	Richtung	Produkt-Nr. (TIB MOLBIOL)
Comt_F03	5'-gCT CAT CAC CAT CgA gAT CA	F	430484
Comt_R01	5'-ACC CAT ACA AgC ATT CAT CA	r	430485
BDNF196-f	5'-ACT CTg gAg AgC gTg AAT gg	F	456911
BDNF196-r	5'-ACT ACT gAg CAT CAC CCT ggA	r	456910
BDNF1360-f	5'-Cag Agg AgC Cag CCC ggT gCg	F	456909
BDNF1360-r	5'-CTC CTg CAC CAA gCC CCA TTC	r	456908
semi-nested außen:			
Bcl-2 NF 01	5'- CCC gTT gCT TTT CCT CTg ggA	f	467042
Bcl-2 LR 02	5'- TgC ggC Tgg Atg ggg CgT gTg	r	467041
semi-nested innen:			
Bcl-2 NF 01	5'- CCC gTT gCT TTT CCT CTg ggA	f	467042
Bcl-2 NR 01	5'-ggg Agg AgA AgA TgC CCg CCg Cgg gg	r	467043
MAOaPT1	5'- ACA gCC TgA CCG Tgg AgA Ag	F	467037
MAOaPB1	5'-gAA Cgg ACg CTC CAT TCg gA	r	467038

f = forward-Primer, r = reverse-Primer

2.2.4 Geräte und Reagenzien

Tabelle 11: Geräte

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

Tabelle 12: Reagenzien

Reagenzien	Hersteller
BioTherm™ DNA Polymerase, 5 U/μl	Gene Craft, Deutschland
dNTPs	MBI Fermentas
Diverse DNA-Oligonukleotide (PCR-Primer)	TIB [®] MOLBIOL
Restriktionsendonukleasen	MBI Fermentas, New England Biolabs
10 x PCR – Puffer 25 mMCL	MBI Fermentas
DNA - Marker (50 bp)	MBI Fermentas
Agarose (“Molecular Biolay Grade”, “Qualex Gold™”)	Eurogentec, Thermo Hybaid
NuSieve [®] GTG [®] Agarose	Biozym

Tabelle 13: Puffer

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 Aqua bidest., mit Magnetrührer gelöst	

3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 312 Patienten in die Studie eingeschlossen. Vier Patienten wurden ausgeschlossen, da sich die Diagnose „Major Depression“ im Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) nicht bestätigte. Da im Studienverlauf immer wieder Patienten aus unterschiedlichen Gründen ausschieden (z.B. wegen Verlegung, Entlassung, Suizid, Abbruch der Teilnahme seitens des Patienten), war die Zahl der Studienteilnehmer an den 3 Untersuchungszeitpunkten unterschiedlich. Die Response gegenüber Antidepressiva nach dreiwöchiger Therapie konnte bei 210 Patienten ermittelt werden. Für die Auswertung der Response zwei Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus standen noch 67 Patienten zur Verfügung.

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1 Alter, Nikotinkonsum, Alkoholabusus und Geschlecht

Von den 312 in die Studie eingeschlossenen depressiven Patienten waren 38% Männer (120) und 62% Frauen (192). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei Männern wie bei Frauen bei ca. 45 Jahren.

Insgesamt waren 47% der Patienten (147) Nichtraucher. 53% (165) waren aktuell oder in Vergangenheit Raucher. Der Anteil der Raucher war mit 63% bei Männern deutlich höher als bei Frauen (46%).

Die Grunddatenerhebung ergab weiterhin, dass bei 81% der Patienten (254) keine Alkoholabhängigkeit bestand, bei 6% (21) eine Alkoholabhängigkeit fraglich war und dass bei 11% (37) sicher eine Alkoholabhängigkeit vorlag. Der Anteil der Männer unter den Alkoholabhängigen betrug 68%.

3.1.2 Art und Häufigkeit der diagnostizierten Depression

In Tabelle 24 sind die ICD-10-Diagnosen der 312 hospitalisierten depressiven Patienten aufgelistet, wobei die fünf häufigsten fett hervorgehoben sind. Es handelt sich hierbei um schwere depressive Episoden ohne psychotische Symptomatik (24,4%),

Anpassungsstörungen (16,3%), depressive Episoden ohne weitere Spezifizierung (15,1%), rezidivierende depressive Störungen mit gegenwärtig schwerer depressiver Episode ohne psychotische Symptomatik (12,8%) und mittelgradig depressive Episoden ohne psychotische Symptomatik (12%). Die Häufigkeit der verbleibenden Diagnosen lag unter 10%.

Tabelle 14: Art und Häufigkeit der diagnostizierten Depression bei 312 hospitalisierten Patienten anhand des ICD-10-Schlüssels

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	Dysthymia	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

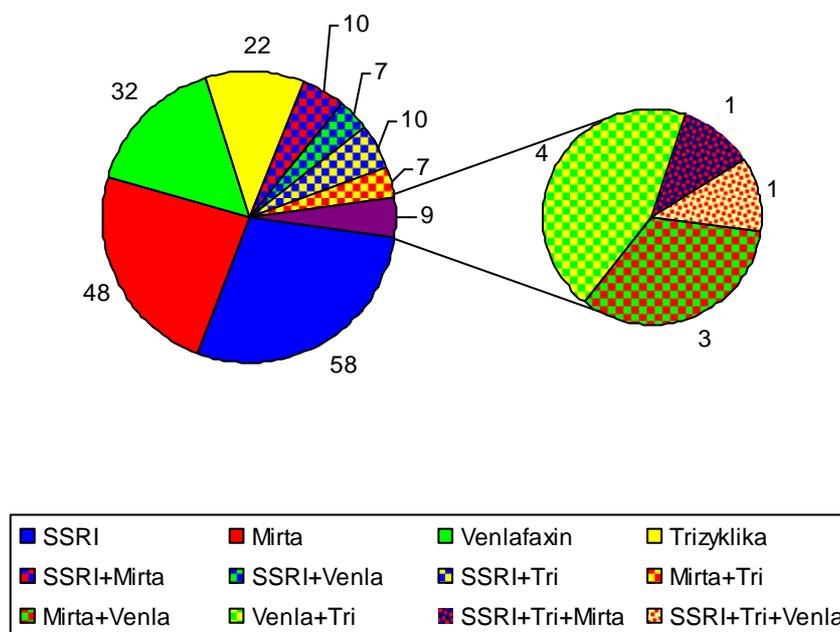
3.1.3 Art der verordneten Antidepressiva

Von den 312 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde von 116 Patienten SSRI, von 105 Patienten Mirtazapin, von 73 Patienten trizyklische Antidepressiva, von 58 Patienten Venlafaxin und von 18 Patienten andere Antidepressiva (Reboxetin, Johanniskraut, Mianserin, MAO-Hemmer, Nefazodon, Trazodon) eingenommen. Die Mehrzahl der Patienten erhielt diese Medikamente in Monotherapie.

Abbildung 9 zeigt, mit welchen Wirkstoffen die 210 Patienten behandelt worden waren, deren Therapieresponse ausgewertet werden konnte. Danach wurden 30% der Patienten mit SSRI behandelt, 24% mit Mirtazapin, 16% mit Venlafaxin, 11% mit trizyklischen Antidepressiva. Die übrigen 15% erhielten eine Kombination aus zwei verschiedenen Antidepressiva, zwei Patienten erhielten eine Dreierkombination.

Abbildung 8: Antidepressive Medikation von 210 Patienten mit vollständigen Daten zum Untersuchungszeitpunkt 2 (n = Patientenzahl).

Verordnete Antidepressiva



3.1.4 Initiale Schwere der Depression und Response

Die 210 Patienten waren bei Einschluss in die Studie, wie aus den Beurteilungsskalen HRDS, CGI und GAS hervorgeht schwer depressiv. Im Folgenden werden Mittelwerte der Initialen Schwere der Depression und Ihre klinische Bedeutung dargestellt:

- HRDS 29,4 (SD 7,3): Dieser Wert zeigt ein schweres depressives Syndrom an.
- GAS 40.3 (SD 11.9): GAS-Werte von 31 bis 40 bedeuten eine Beeinträchtigung der Realitätskontrolle oder der Kommunikation oder eine starke Beeinträchtigung in mehreren Bereichen wie z.B. in der Arbeit, der Schule oder in familiärer Beziehung. GAS-Werte von 41 bis 50 stehen für ernste Symptome (Suizidgedanken, schwerer Zwangsrituale und häufige Ladendiebstähle) oder eine ernste Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen und schulischen Leistungsfähigkeit (z.B. keine Freunde, Unfähigkeit eine Arbeitsstelle zu halten).
- CGI 5.1 (SD 0.7): Einschätzung der Studienärzte als „deutlich krank“.

Die nachfolgenden Abbildung veranschaulicht den Verlauf der Depression der Patienten anhand des HDRS Gesamtwertes.

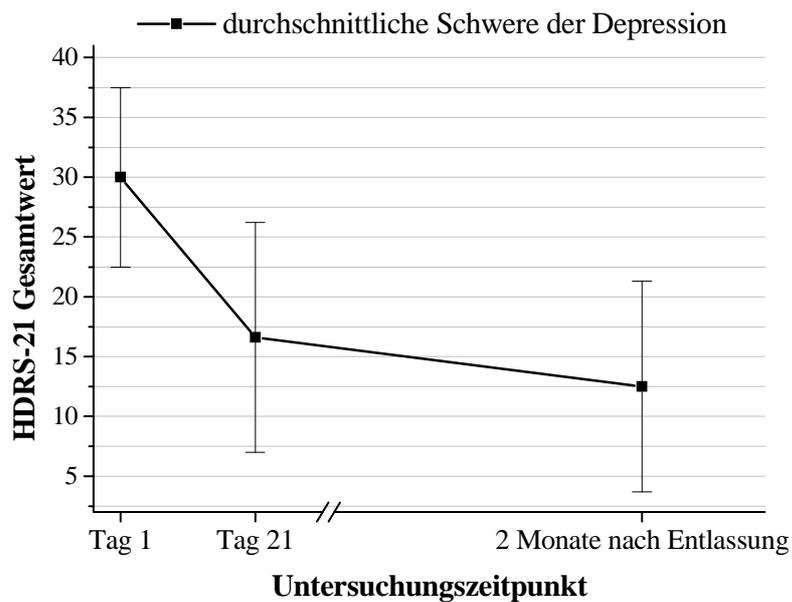


Abbildung 9: Schwere der Depression - initial, nach 21 Tagen sowie zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus.

Unter den 210 Patienten dieser Studie, bei denen der Responderstatus nach 21 Tagen erhoben werden konnte, waren 91 Patienten Responder, 62 Partialresponder und 57 Nonresponder.

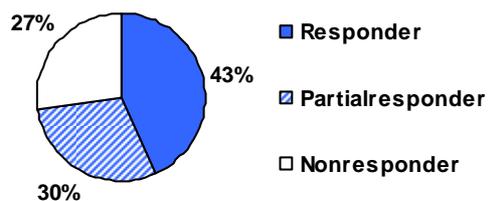


Abbildung 10: Response nach 21 Tagen in Prozent

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.

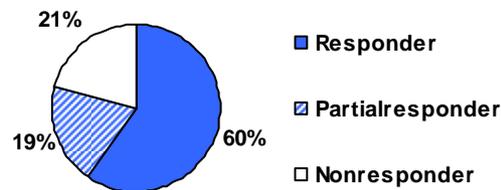


Abbildung 11: Response zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus in Prozent

In der nachfolgenden Tabelle ist die Response nach 21 Tagen sowie die zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus sowie die Remission ersichtlich. Ein HDRS Gesamtwert von 7-12 wurde als Remission bewertet.

Tabelle 15: Response und Grad der Remission depressiver Symptomatik

Art der Response	Besserung	Häufigkeit nach 21 Tagen n=210	Häufigkeit 2 Monate nach Entlassung n=67
Response	≥ 50%	43,4%	59,7 %
Patialresponse	26-49%	29,5%	19,4%
Nonresponse	≤ 25%	27,1	20,8%
Remission	HRDS ≤ 7		33,8%

3.1.5 Gewichtsveränderung nach dreiwöchiger Antidepressivatherapie

Bei insgesamt 248 Patienten konnte die Körpergewichtsveränderung nach dreiwöchiger Antidepressivatherapie ermittelt werden. Die durchschnittliche Gewichtszunahme lag bei 0,8 kg. Der nachfolgenden Tabelle ist die medikamentenspezifische durchschnittliche Gewichtszunahme zu entnehmen.

Tabelle 16: Medikamentenspezifische Gewichtsveränderung nach dreiwöchiger Therapie

Medikation mit	Patientenanzahl (n)	Gewichtsveränderung (kg)	Standard-Abweichung
Mirtazapin	62	1,5	2,3
SSRI	84	0,1	2,5
Trizyklika	45	1,9	6,0
Venlafaxin	45	-0,09	2,6
Andere Antidepressiva	12		
Gesamt	248	0,8	3,5

3.2 Genotypspezifische Auswertung

3.2.1 Häufigkeit der Genotypen bei depressiven Patienten und Kontrollen

3.2.1.1 COMT 1947G>A

Der Polymorphismus COMT 1947G>A wurde bei 258 Patienten bestimmt. Die Allelfrequenz von 1947A betrug 0,49 bei den Patienten und 0,45 in der Kontrollgruppe.

Die Genotypen waren unter Patienten und Kontrollen ähnlich häufig. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied. (Chi-Quadrat-Test: $p=0,571$)

Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung der Genotypen von COMT 1947G>A bei depressiven Patienten und Kontrollen

Genotyp G>A	Enzymaktivität	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)	Häufigkeit Kontrolle (%)	Anzahl Kontrolle (n)
GG	Hoch	70	27,1	31,2	48
GA	Intermediär	119	46,1	47,4	73
AA	Niedrig	69	26,8	21,4	33
		258	100%	100%	154

3.2.1.2 MAO-A-VNTR

245 Patienten wurden bezüglich des MAO-A-VNTR genotypisiert. Die Allele 1 und 3 (Varianten mit drei und vier Wiederholungen) waren die häufigsten Allele. Die Allelfrequenz von Allel 1 betrug 0,40 bei den Patienten und 0,30 in der Kontrollgruppe. Die Allelfrequenz von Allel 3 betrug 0,59 bei den Patienten und 0,68 in der Kontrollgruppe. Die Allele 2 und 4 (Varianten mit 3,5 und 4 Wiederholungen) waren mit einer Allelfrequenz von unter 0,01 in beiden Gruppen sehr selten.

Tabelle 18: Häufigkeit von MAO-A-VNTR-Genotypen bei depressiven Patienten und Kontrollen

MAO-A-VNTR Enzymaktivität	Genotyp	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)	Häufigkeit Kontrolle* (%)	Anzahl Kontrolle (n)
Short (S/ SS) Niedrig	1/1	62	25,3	18,52	10
Short/Long (S/L) Intermediär	1/2	3	1,2	0,00	0
	1/3	68	27,8	22,22	12
	3/4	3	1,2	1,85	1
Long (L/ LL) Hoch	2/3	1	0,4	3,70	2
	3/3	108	44,1	53,70	29
Gesamt		245	100	100,00	54

Nach der funktionellen Einteilung betrug die Allelfrequenz des Allel S (Short) 0,40 bei den Patienten und 0.30 bei der Kontrollgruppe. Bei der Verteilung der Genotypen bestand bei Kontrollen und Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test: $p=0,138$)

3.2.1.3 BDNF 196G>A und -1360C>T

Von 256 bzw. 254 Patienten erfolgte die Genotypisierung des BDNF-Gens bezüglich der Polymorphismen 196G>A bzw. -1360C>T. Die Allelfrequenz von 196A betrug 0,19 bei den depressiven Patienten und 0.19 bei den Kontrollen, die Genotypen waren bei Patienten und Kontrollen gleich häufig. Das -1360T-Allel hatte eine Frequenz von 0,053 bei depressiven Patienten und von 0,064 bei den Kontrollen und war somit ähnlich häufig. Auch hier bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen (Chi-Quadrat-Test: $p=0,740$).

Der homozygote Wildtyp GG von BDNF 196G>A wurde bei 64,5% unserer Patienten gefunden, der heterozygote Genotyp GA bei 32,4% und 3,1% hatten den Genotyp AA. Bezüglich -1360C>T waren die Mehrheit der Patienten (89,4%) homozygote Träger des Wildtypallels (CC), nur 10,6% waren heterozygote Merkmalsträger (Genotyp CT). Der Genotyp TT kam unter den depressiven Patienten nicht vor (Tab. 19).

Tabelle 19: Häufigkeit der Polymorphismen 196G>A und -1360C>T des BDNF-Gens bei Patienten und Kontrollen

BDNF	Genotyp	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)	Anzahl Kontrolle (n)	Häufigkeit Kontrolle (%)
196G>A	GG	165	64,5	103	65,19
	GA	83	32,4	51	32,28
	AA	8	3,1	4	2,53
	Gesamt	256	100	158	100
-1360 C>T	CC	227	89,4	115	87,1
	CT	27	10,6	17	12,9
	TT	0	0	0	0
	Gesamt	254	100	132	100

3.2.1.4 Bcl-2 127G>A

Bei der Untersuchung des Polymorphismus 127G>A im Antiapoptosegen Bcl-2 fanden wir nur einen heterozygoten Merkmalsträger. Alle übrigen Patienten besaßen den Genotyp GG. In unserer Kontrollgruppe waren alle Träger des GG-Genotyps.

Tabelle 20: Häufigkeit des Polymorphismus Bcl-2 127G>A bei Patienten und Kontrollen

Bcl-2	Genotyp	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)	Anzahl (n) Kontrolle	Häufigkeit Kontrolle (%)	Anzahl Kontrolle (n)
127G>A	GG	255	99,6	90	100	150
	GA	1	0,4	-	0	0
	AA	0	-	-	0	0
	Gesamt	256	100	90	100	150

3.2.2 Response in Abhängigkeit vom Genotyp nach drei Wochen sowie zwei Monate nach stationärer Entlassung

3.2.2.1 COMT 1947G>A

Die Response wurde als prozentuale Verbesserung der Werte auf der Hamilton-Depression-Rating- Skala gemessen. Sie unterschied sich bei den verschiedenen COMT1947G>A-Genotypen weder nach dreiwöchiger Therapie noch zwei Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung statistisch signifikant (Tab. 21).

Tabelle 21: Response nach dreiwöchiger Therapie bzw. zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus in Abhängigkeit vom COMT1947G>A-Genotyp

Genotyp	Response nach 3 Wochen			Response 2 Monate nach Entlassung		
	Mittelwert (SD)	n	p-wert*	Mittelwert (SD)	n	P-Wert*
Gesamt	GG	43% (32)	0,88	54% (57)	16	0,94
	GA	46% (26)		52% (33)	39	
	AA	43% (36)		50% (27)	12	
	Gesamt				67	
♂	GG	59% (29)	0,079	-0,5% (100)	4	
	GA	49% (27)		53% (33)	10	
	AA	36% (35)		37% (47)	2	
	Gesamt	47% (31)		38% (57)	16	
♀	GG	36% (37)		74% (22)	10	0,106
	GA	44% (26)		48% (35)	22	
	AA	49% (30)		52% (33)	9	
	Gesamt	43% (30)		55% (33)	41	

*ANOVA Test

Bei einer nach Geschlechtern getrennten Auswertung ergab sich bei Männern mit GG-Genotyp (höhere Enzymaktivität) nach drei Wochen ein Trend zu einer besseren Response ($p=0,079$). Bei Frauen mit GG-Genotyp war ein Trend in dieselbe Richtung erst zwei Monate nach stationärer Entlassung zu sehen.

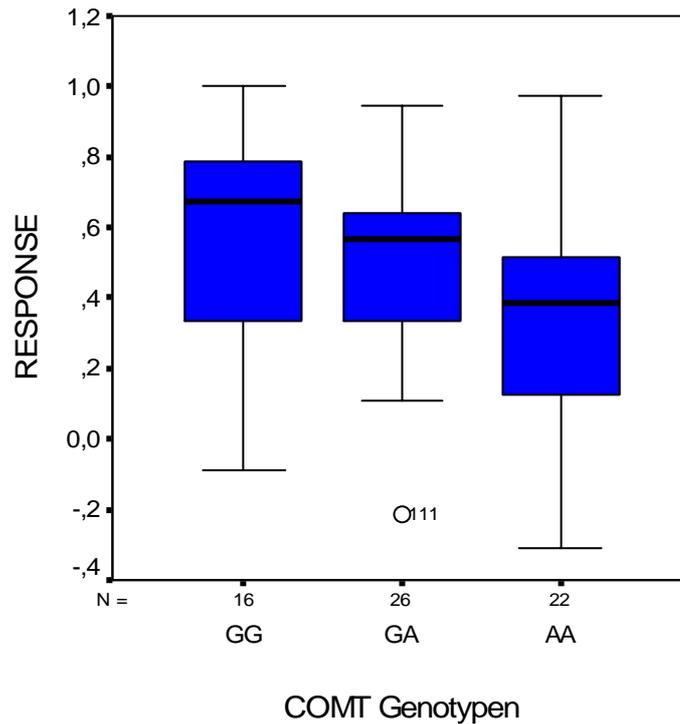


Abbildung 12: Darstellung von COMT Genotyp und Response männlicher Patienten anhand einer Kastengrafik mit jeweils Median als Balken, oberem- und unterem Quartil als Kästchen sowie Extremwerten als Antennen. Bei männlichen Trägern des COMT-1947GG-Genotyps zeigt sich nach 3 Wochen ein Trend zu einer besseren Response ($p=0,079$ Linearity=0,026).

3.2.2.2 MAO-A-VNTR

Für den S-Genotyp des MAO-A-VNTR, der zu einer niedrigeren Enzymaktivität führt, ergab sich bei den Männern eine durchschnittlich etwas bessere Response nach dreiwöchiger Therapie (53% versus 43%, $p=0,174$). Frauen mit dem SS-Genotyp hatten zwei Monate nach stationärer Entlassung durchschnittlich höhere Responsewerte. Dies war allerdings nicht statistisch signifikant ($p=0,702$). Wie aus Tabelle 22 ersichtlich, hatten unabhängig vom Geschlecht Patienten mit dem S-Allel durchschnittlich etwas bessere Responsewerte. Wie aus Tabelle 23 hervorgeht, besteht auch zwischen Responderstatus und MAO-A Genotyp kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 22: Response nach dreiwöchiger Therapie bzw. zwei Monate nach stationärer Entlassung in Abhängigkeit vom MAO-A-Genotyp

	Genotyp (Enzymaktivität)	Response nach 3 Wochen			Response 2 Monate nach Entlassung		
		Mittelwert (SD)	N	P-Wert*	Mittelwert (SD)	n	P-Wert*
Gesamt	S/ SS (niedrig)	48% (32)	42	0,704	52% (37)	10	0,999
	SL (mittel)	44% (32)	49		52% (31)	16	
	L/ LL (hoch)	43% (31)	72		51% (42)	28	
♂	S (niedrig)	53% (35)	26	0,174	24% (39)	3	0,632
	L (hoch)	43% (29)	34		44% (65)	12	
	Gesamt	47% (32)	60		40% (61)	15	
♀	SS (niedrig)	39% (16)	16	0,831	64% (32)	7	0,702
	SL (mittel)	44% (29)	49		52% (31)	16	
	LL (hoch)	44% (33)	38		57% (34)	16	
	Gesamt	44% (30)	103		56% (32)	39	

*ANOVA-Test

Tabelle 23: Responderstatus nach dreiwöchiger Therapie in Abhängigkeit vom MAO-A-VNTR-Genotyp

	Responderstatus	MAO-A S/ SS		MAO-A SL		MAO-A L/ LL		Gesamt	P-Wert*	
		%	(n)	%	(n)	%	(n)			%
♂	Nonresponder	19,2	(5)	-	-	26,5	(9)	23,3	(14)	0,538
	Partialresponder	19,2	(5)	-	-	26,5	(9)	23,3	(14)	
	Responder	61,5	(16)	-	-	47,1	(16)	53,3	(32)	
	Gesamt	100	(26)	-	-	100	(34)	100	(60)	
♀	Nonresponder	18,8	(3)	26,5	(13)	34,2	(13)	28,2	(29)	0,102
	Partialresponder	56,3	(9)	34,7	(17)	18,4	(7)	32,0	(33)	
	Responder	25,0	(4)	38,8	(19)	47,4	(18)	39,8	(41)	
	Gesamt	100	(16)	100	(49)	100	(38)	100	(103)	
Gesamt			(42)		(49)		(72)		(163)	

*ANOVA

3.2.2.3 BDNF 196G>A und BDNF -1360C>T

Nach dreiwöchiger Therapie standen nur noch vier Patienten mit dem AA-Genotyp des Polymorphismus BDNF 196G>A und nach drei Monaten sogar nur noch ein einziger Patient für die Auswertung zur Verfügung. Diese Fallzahlen erwiesen sich als zu klein, um etwas über den Einfluss auf die Response aussagen zu können. Ähnlich verhielt es sich auch bei den noch selteneren Varianten von BDNF1360C>T und Bcl-2 127G>A (s. Tab. 24).

Tabelle 24: Response nach drei Wochen bzw. zwei Monate nach stationärer Entlassung in Abhängigkeit von BDNF-Polymorphismen

Polymorphismus	Genotyp	Fallzahl	Response nach 3 Wochen	Fallzahl	Response 2 Monate nach Entlassung
		n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)
BDNF 196G>A	GG	115	45% (32)	46	58% (27)
	GA	60	42% (30)	20	44% (57)
	AA	4	49% (20)	1	34%
	Gesamt	179		67	
BDNF -1360 C>T	CC	157	46% (31)	61	51% (41)
	CT	21	39% (28)	8	58% (27)
	TT	-		-	-
	Gesamt	178		69	

3.2.2.4 Bcl-2 127G>A

In unserer Patientengruppe gab es nur einen heterozygoten Merkmalsträger. Dieser Patient hatte nach 21 Tagen eine Verbesserung der Response von 19% und war damit Nonresponder. Zum Messzeitpunkt zwei Monate nach der Entlassung liegen keine Daten für diesen Patienten vor. Homozygote Träger der Variante kamen in unserem Patientenkollektiv nicht vor.

3.2.3 Genotyp und medikamentenspezifische Response

Im Folgenden wurde die Response nach 21 Tagen medikamentenspezifisch in Abhängigkeit der jeweiligen Genotypen ausgewertet. Die verabreichten Antidepressiva wurden hierzu in Gruppen zusammengefasst. Dadurch wurden die Gruppen erheblich kleiner, sodass auf die Auswertung der seltenen Genotypen BDNF -1360C>T und Bcl-2 127G>A verzichtet wurde. Im Folgenden wird daher nur auf die Genotypen COMT 1947G>A, BDNF 196G>A und den MAO-A-VNTR eingegangen.

3.2.3.1 Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)

Es wurden 87 Patienten, die selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Sertralin, Citalopram, Fluoxetin oder Paroxetin erhielten, gemeinsam im Bezug auf ihre Response betrachtet. Bei 75 dieser Patienten konnte der Genotyp ermittelt werden.

COMT 1947G>A

Patienten mit dem COMT-Genotyp 1947GG hatten mit durchschnittlich 24,72% eine signifikant schlechtere Response als Träger der Genotypen AA und GA (45,80% für GA und 46,85% für AA; $p=0,030$). Auch zeigt sich ein Trend dahingehend, dass nach dreiwöchiger Therapie Träger des Genotyps GG häufiger Nonresponder waren (52,6%, $p=0,051$, Tab. 26).

Tabelle 25: Response der mit SSRI behandelten Patienten nach 3 Wochen in Abhängigkeit vom COMT-1947G>A-Genotyp

Genotyp COMT 1947G>A	Fallzahl N	Response (%)		P-Wert*
		Mittelwert	SD	
GG	19	24,72	29,59	0,030
GA	32	45,80	26,89	
AA	24	46,85	33,63	
Gesamt	75	40,80	30,93	

*ANOVA

Tabelle 26: Responderstatus der mit SSRI behandelten Patienten nach 3 Wochen in Abhängigkeit vom COMT-1947G>A-Genotyp

	G/G % (n)	G/A % (n)	A/A % (n)	Gesamt %(n)	P-Wert*
Nonresponder	52,6 (10)	18,8 (6)	33,3 (8)	32,0 (24)	0,051
Partialresponder	31,6 (6)	25,0 (8)	20,8 (5)	25,3 (19)	
Responder	15,8 (3)	56,3 (18)	45,8 (11)	42,7 (32)	
Gesamt % (n)	25,3 (19)	42,7 (32)	32,0 (24)	100 (75)	

*Pearson Chi-Quadrat-Test

MAO-A-VNTR

Der MAO-A-VNTR hatte weder in der Gesamtgruppe noch geschlechtsspezifisch einen Einfluss auf die Response nach dreiwöchiger SSRI-Therapie. Die etwas besseren Response-Mittelwerte bei Trägern des SS-Genotyps, der zu einer niedrigeren Enzymaktivität führt, sind, wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich wird, statistisch nicht signifikant.

Tabelle 27: Response der mit SSRI behandelten Patienten in Bezug auf den MAO-A-VNTR

MAO-A-VNTR	Genotyp	Fallzahl	Response		
		N	Mittelwert (%)	SD	P-Wert*
♂	niedrig S	10	49,84	30,67	
	hoch L	10	38,19	34,02	
	Gesamt	20	44,03	31,27	
♀	niedrig SS	9	38,00	21,82	
	interm. SL	23	43,88	30,30	
	hoch LL	16	31,68	34,80	
	Gesamt	48	38,71	30,94	
Gesamt	niedrig S/ SS	19	44,23	26,81	0,445
	interm. SL	23	43,88	30,30	
	hoch L/ LL	26	34,19	34,78	
	Gesamt	69	40,33	30,91	

*ANOVA

BDNF 196G>A

Wie aus Tabelle 28 ersichtlich, hatten unter den mit SSRI behandelten Patienten Träger des Genotyps BDNF 196GG etwas bessere Responderaten.

Tabelle 28: Response der mit SSRI behandelten Patienten im Bezug auf BDNF196G>A

Genotyp BDNF 196G>A	Fallzahl	Response (%)		
	N	Mittelwert	SD	P-Wert*
GG	45	41,38	32,42	0,646
GA	27	38,46	28,96	
AA	1	68,57	-	
Gesamt	73	41,48	30,94	

*ANOVA

3.2.3.2 Trizyklische Antidepressiva

Insgesamt erhielten 45 Patienten trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Doxepin, Clomipramin, Desipramin und Nortriptylin.

Wie auch unter den mit SSRIs behandelten Patienten hatten unter den mit trizyklischen Antidepressiva behandelten Patienten Träger des AA-Genotyps von COMT 1947G>A durchschnittlich die besten Response-Mittelwerte (55%). Danach kamen heterozygote Träger (46%) und Träger des GG-Genotyps (41%). Die Unterschiede waren jedoch wie auch bei den Polymorphismen von MAO-A und BDNF nicht signifikant (s. Tab. 29).

Tabelle 29: Response der mit trizyklischen Antidepressiva behandelten Patienten nach dreiwöchiger Behandlung bezogen auf den Genotyp

Polymorphismus	Genotyp/ Enzymaktivität	Fallzahl	Response (%)		
			Mittelwert	SD	P-Wert
COMT 1947G>A	GG hoch	7	40,38	44,2	0,457
	GA mittel	18	45,95	24,9	
	AA niedrig	12	55,10	40,3	
	Gesamt	37	47,8	33,8	
MAO-A-VNTR	S/ SS niedrig	10	51,29	40,7	0,714
	SL mittel	12	48,95	31,1	
	L/ LL hoch	11	52,52	27,7	
	Gesamt	33	50,85	32,2	
BDNF 196G>A	GG	26	42,74	31,7	0,430
	GA	10	66,48	41,7	
	AA	1	40,00		
	Gesamt	37	33,86	33,8	

3.2.3.3 Mirtazapin

69 Patienten erhielten das atypische Antidepressivum Mirtazapin. Wie aus Tabelle 30 ersichtlich, bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Genotypen und der Response nach dreiwöchiger Therapie.

Tabelle 30: Response der mit Mirtazapin nach dreiwöchiger Behandlung behandelten Patienten bezogen auf den Genotyp

Polymorphismus	Genotyp / Enzymaktivität	Fallzahl n	Response nach 3 Wochen (%)		P-Wert
			Mittelwert	SD	
COMT 1947G>A	GG hoch	20	49,96	39,8	0,293
	GA mittel	26	39,00	26,5	
	AA niedrig	11	40,82	22,4	
	Gesamt	57	43,20	31,1	
MAO-A-VNTR	S/ SS niedrig	10	55,86	31,5	0,703
	SL mittel	20	36,86	26,9	
	L/ LL hoch	24	45,76	30,7	
	Gesamt	54	44,33	29,7	
BDNF 196G>A	GG	38	42,60	34,8	0,987
	GA	16	44,72	23,9	
	AA	3	42,60	19,0	
	Gesamt	57	43,30	31,1	

3.2.3.4 Venlafaxin

47 Patienten erhielten das Antidepressivum Venlafaxin. Die untersuchten Genotypen hatten keinen Einfluss auf die Response (Tab. 31).

Tabelle 31: Response der mit Venlafaxin behandelten Patienten nach dreiwöchiger Therapie bezogen auf den Genotyp

Polymorphismus	Genotyp / Enzymaktivität	Fallzahl N	Response nach 3 Wochen (%)		P-Wert*
			Mittelwert	SD	
COMT 1947G>A	GG	11	54,69	30,5	0,610
	GA	16	48,35	30,8	
	AA	10	39,68	34,5	
	Gesamt	37	47,89	31,4	
MAO-A-VNTR	S/ SS niedrig	8	55,59	38,4	0,194
	SL mittel	6	65,59	20,0	
	L/ LL hoch	19	39,81	32,2	
	Gesamt	33	48,32	32,9	
BDNF 196G>A	GG	25	51,13	30,7	0,490
	GA	11	39,84	34,3	
	AA	-	-	-	
	Gesamt	36	47,68	31,8	

*ANOVA

3.2.4 Genotyp und initiale Schwere der Depression

Die Mittelwerte der Global Assessment Scale (GAS1) und der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS1) unterscheiden sich zu Beginn der Studie bei den unterschiedlichen Genotypen der Polymorphismen COMT 1947G>A, BDNF 196G>A und BDNF -1360 C>T sowie des MAO-A VNTR nicht signifikant (Tab. 32).

Die 255 Träger des Bcl-2 GG-Genotyps hatten einen initialen Mittelwert von 30 im Hamilton. Der einzige Träger des GA-Genotyps hatte einen initialen HDRS-Wert von 21.

Tabelle 32: Korrelation zwischen Genotyp und initialer Schwere der Depression

Genotyp		Fallzahl	HDRS1	GAS1
			Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
COMT 1947G>A	GG	66	30 (8)	39 (11)
	GA	117	30 (7)	37 (11)
	AA	67	30 (7)	38 (13)
	Gesamt	250		
BDNF 196G>A	GG	172	30 (7)	38 (11)
	GA	83	30 (8)	38 (12)
	AA	9	36 (5)	30 (11)
	Gesamt	264		
BDNF -1360 C>T	CC	220	30 (8)	38 (12)
	CT	27	30 (6)	36 (10)
	TT	-	-	-
	Gesamt	247		
Bcl-2 127G>A	GG	248	30 (7)	37 (12)
	GA	1	Konstant	Konstant
	AA	-	-	-
	Gesamt	249		
MAO-A-VNTR niedrige Enzymaktivität	männlich	38	28,1 (6)	39,6 (11)
	weiblich	24	28,9 (7)	40,3 (12)
	Gesamt	62	28,4 (6)	39,9 (11)
Intermediäre Enzymaktivität	männlich	-	-	-
	weiblich	64	30,6 (6)	37,3 (11)
	Gesamt	64	30,6 (6)	37,3 (11)
hohe Enzymaktivität	männlich	52	30,2 (8)	35,9 (12)
	weiblich	54	30,8 (7)	38,5 (11)
	Gesamt	106	30,5 (8)	37,2 (2)
	Gesamt	232		

BDNF HDRS-1 $p=0,573$; MAO-A für GAS-1 $p=0,31$; für HDRS-1 $p=0,131$

3.2.5 Genotyp und Anzahl depressiver und manischer Episoden

Aus den vorliegenden Daten lässt sich kein Zusammenhang zwischen den untersuchten Polymorphismen und der initialen Schwere der Depression sowie der Anzahl der bereits durchgemachten depressiven bzw. manischen Phasen ableiten.

Tabelle 33: Anzahl depressiver und manischer Episoden bezogen auf die untersuchten Genotypen von COMT, MAO-A, BDNF und Bcl-2

Polymorphismus	Genotyp (Enzymaktivität)	Fallzahl	Anzahl depressiver Episoden	Anzahl manischer Episoden	
		n	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
COMT 1947G>A	GG (hoch)	56	2,9 (4)	0,01 (0,1)	
	GA (intermediär)	105	4,0 (7,5)	0,79 (3,0)	
	AA (niedrig)	59	3,5 (4)	0,23 (0,7)	
	Gesamt	220			
MAO-A VNTR	niedrig	männlich	34	3,9 (5)	0,7 (2)
		weiblich	24	3,9 (10)	0,2 (1)
		Gesamt	58	3,9 (7)	0,5 (2)
	intermed.	männlich	-	-	-
		weiblich	59	3,0 (4)	0,4 (1)
		Gesamt	59		
	hoch	männlich	45	4,0 (7)	0,9 (4)
		weiblich	46	3,2 (4)	0,1 (1)
		Gesamt	91	3,6 (6)	0,5 (3)
	Gesamt	männlich	81	3,9 (6)	0,8 (3)
		weiblich	129	3,3 (6)	0,2 (1)
		Gesamt	208	3,5 (6)	0,5 (2)
BDNF 196G>A	GG	135	4,0 (7)	0,5 (2,6)	
	GA	72	2,7 (3)	0,4 (1,1)	
	AA	6	3,8 (4)	0	
BDNF -1360 C>T	CC	188	3,6 (6,2)	0,5 (2,3)	
	CT	24	2,7 (3,4)	0,4 (0,2)	
	TT	-	-	-	
Bcl-2 127G>A	GG	213	3,6 (6)	0,5 (2,2)	
	GA	1	0	0	
	AA	-	-	-	

MAO-A: Anzahl depressiver Episoden $p=0,66$; Anzahl manischer Episoden $p=0,87$; BDNF: Anzahl depressiver Episoden $p=0,669$; Anzahl manischer Episoden $p=2,701$

3.3 Response und klinische Merkmale

Wie aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich untersuchten wir klinische Merkmale der 210 in die Studie eingeschlossenen Patienten und ihren Einfluss auf die Response nach dreiwöchiger Therapie.

Tabelle 34: Response und Klinische Merkmale

	Non-responder n=57	Partial-responder n=62	Responder n=91	Gesamt n=210	P-Wert
Alter (Jahre; MW und SD)	49,0 (13,2)	44,5 (12,0)	45,0 (12,0)	45,9 (12,4)	0,083
BMI MW und (SD)	26,53 (6,4)	24,98 (5,0)	24,63 (4,7)	25,25 (5,3)	0,099
Anzahl depressiver Episoden MW und (SD)	6,1 (14,4)	3,7 (5,5)	3,7 (5,0)	4,4 (9,0)	0,368
Anzahl manischer Episoden MW und (SD)	2,5 (13,9)	2,5 (13,9)	0,5 (2,0)	1,1 (7,7)	0,255
Suizidversuche MW und (SD)					0,018
Kein bisheriger Suizidversuch	35 (61,4)	35 (61,4)	51 (57,3)	116 (56,0)	
Ein bisheriger Suizidversuch	7 (12,3)	16 (26,2)	24 (27,0)	47 (22,7)	
Zwei bisherige Suizidversuche	3 (5,3)	11 (18,0)	10 (11,2)	27 (13,0)	
> zwei bisherige Suizidversuche	12 (21,1)	11 (18,0)	4 (4,5)	27 (13,0)	
Keine Angaben		1	2	3	
Initiale Schwere der Depression MW und (SD)					
GAS-1	36,9 (13,3)	37,5 (11,7)	41,1 (10,8)	38,8 (11,9)	0,06
HDRS-1	28,7 (8,0)	31,6 (7,4)	30,4 (7,3)	30,3 (7,6)	0,112
CGI-1	5,0 (0,7)	5,2 (0,7)	5,1 (0,7)	5,1 (0,7)	0,627
Psychiatrische Erkrankungen in der Familie					0,049
Keine (in %)	31,6%	31,6%	36,8%	100%	
Bei Verwandten 1. Grades (%)	20,3%	25,7%	54,1%	100%	
Keine Angaben (n)		1	2	3	
Einkommen aus:	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	0,002
- Eigener Tätigkeit	28,1 (16)	17 (27,4)	51,6 (47)	38,1 (80)	
in %	20%	21,3%	58,8%	100%	
- Nicht aus eigener Tätigkeit	71,9 (41)	72,6 (45)	48,4 (44)	61,9 (130)	
in %	31,5%	34,6%	33,8%	100%	
Gesamt	100 (57)	100 (62)	100 (91)	100 (210)	
Einkommen aus nicht-selbständiger Tätigkeit*	Non-responder % (n)	Partial-responder % (n)	Responder % (n)	Gesamt % (n)	
• Erwerbsunfähigkeitsrente	48,8 (20)	37,8 (17)	36,4 (16)	40,8 (53)	0,052
• Arbeitslosenhilfe	22,0 (9)	44,4 (20)	25,0 (11)	30,8 (40)	0,006
• Angehörige	9,8 (4)	4,4 (2)	9,1 (4)	7,7 (10)	0,610
• Sozialhilfe	9,8 (4)	8,8 (4)	0	6,2 (8)	0,041
• Andere Quellen	9,8 (4)	4,4 (2)	29,5 (13)	14,6 (19)	0,036
Gesamt	41	45	44	130	

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, % = Prozent, n = Anzahl, *Bei der Frage „Einkommen aus nichtselbständiger Tätigkeit“ waren Mehrfachantworten möglich.

Das Durchschnittsalter der Patienten, von denen nach dreiwöchiger Therapie die Response zu ermitteln war, lag bei 46 Jahren. Im Durchschnitt waren die Nonresponder unter ihnen mit 49 Jahren am ältesten.

Der Bodymassindex (BMI) aller Patienten lag im Durchschnitt bei 25,25. Auffällig ist, dass Nonresponder mit 26,5 durchschnittlich einen höheren BMI aufwiesen als Partialresponder (25,0) und Responder (24,6).

Übergewichtige Patienten (BMI > 25) hatten nach 21 Tagen durchschnittlich eine Response von 41,93%. Normalgewichtige Patienten (BMI 18,5-24,9) hatten durchschnittlich eine bessere Response von 44,98%. Unter untergewichtigen Patienten lag diese sogar bei 52,39%.

Die 210 Patienten hatten durchschnittlich 4,4 depressive Episoden erlebt. Dass Nonresponder häufiger depressive und manische Episoden erlitten wurde statistisch nicht belegt.

Bezüglich der Suizidanamnese war auffällig, dass die 27 Patienten, die mehr als zwei Suizidversuche unternommen hatten, eine schlechte Response aufwiesen (40,7% Partialresponder, 44,4% Nonresponder und nur 14,8% Responder). Wie aus der Tabelle ersichtlich war der Zusammenhang zwischen Suizidversuchen und Schlechter Response statistisch signifikant ($p = 0,018$).

Anhand des HRDS und des CGI wurde kein Zusammenhang zwischen initialer Schwere der Depression und schlechter Response gefunden. Es ließ sich jedoch bei Respondern ein leichter Trend ($p=0,06$) zu etwas höheren, d.h. schlechteren GAS-Werten nachweisen (41,1). GAS-Werte der Partialresponder (37,5) und Nonresponder (36,9) waren besser.

Die initiale Schwere der Depression im HDRS-1 korrelierte mit dem Responderstatus zwei Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung. Responder zu diesem Zeitpunkt (zwei Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus) hatten initial statistisch signifikant höhere Werte ($p=0,011$). Wie aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich, war dies anhand der Bewertungsskalen GAS und CGI nicht signifikant nachweisbar, es existierte jedoch ein Trend in dieselbe Richtung.

Tabelle 35: Initiale Schwere der Depression (HDRS-1, GAS-1, CGI-1) und Response zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus

Initiale Schwere der Depression		Nonresponder	Partialresponder	Responder	Gesamt
GAS-1	Mittelwert	45,3	40,5	38,5	40,3
	SD	11,1	9,8	12,5	11,9
HDRS-1	Mittelwert	24,7	28,5	31,3	29,4
	SD	5,4	6,0	7,6	7,3
CGI-1	Mittelwert	5,0	4,9	5,2	5,1
	SD	0,6	0,6	0,8	0,7
Gesamt		14	13	40	67

GAS-1 nicht signifikant.; HDRS-1: $p=0,011$; CGI-1 nicht signifikant

Die Gruppe der Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Familie enthielt signifikant ($p=0,049$) mehr Responder (54,1%) als die Patientengruppe ohne psychiatrische Erkrankungen in der Familie (36,8%).

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Einkommensquelle und Response nach dreiwöchiger Therapie. So waren Responder seltener Empfänger von Arbeitslosen- oder Sozialhilfe.

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Studien zum Einfluss genetischer Varianten auf die Pharmakotherapie der Depression kommen häufig zu widersprüchlichen Ergebnissen. Ein Grund dafür könnten die Unterschiede im Studiendesign und Patientenkollektiv sein.

Bei den 312 in dieser Arbeit untersuchten Patienten handelte es sich um teilweise schwer depressive Patienten, die stationär behandelt wurden. In einigen Studien, die zu positiven Ergebnissen kamen, war dies nicht der Fall. So schließen einige Studien Patienten mit depressiven Episoden in der Vorgeschichte, besonders schwere Depression oder bereits bekannte Nonresponder von vornherein aus. Andere untersuchten ambulant behandelte Patienten mit weniger schwerer Depression [Szegeci 2005].

Durch das naturalistische Design unserer Studie ist unser Patientenkollektiv für stationär in Deutschland behandelte depressive Patienten und deren medikamentöse Therapie repräsentativ. Das Intention-to-treat-Design ermöglichte es zudem, eine relativ große Fallzahl zu erreichen (n=312). Die Power der Studie lag damit für die Response nach 21 Tagen in Zusammenhang mit den jeweiligen Genotypen je nach Fallzahl zwischen 81-94%.

Die Untergruppen depressiver Störungen entsprachen der erwarteten Verteilung in Deutschland [Bauer 1998], wobei die häufigsten Diagnosen depressive Episoden (65%) gefolgt von Anpassungsstörungen (16%) und depressiven Episoden bipolarer Störungen (4,5%) waren.

Die in dieser Studie verschriebenen Antidepressiva sind repräsentativ für das Verschreibungsverhalten in deutschen psychiatrischen Stationen. So wurden laut einer Studie der Universitätsklinik Essen an über 5000 Patienten ähnlich häufig SSRI (27%) und TZA (14%) verschrieben wie in unserer Studie (SSRI 33% und TZA 17%) [Davis 2006].

Das Durchschnittsalter in unserer Studie war mit 45 Jahren durchaus repräsentativ für stationär behandelte depressive Patienten, wenn man bedenkt, dass das durchschnittliche Ersterkrankungsalter auf ca. 30 Jahre geschätzt wird und erste Episoden meist mild und unbehandelt verlaufen [Wittchen 2000].

Das Geschlechterverhältnis von Frauen (62%) und Männern (38%) spiegelt sehr gut das für Frauen erhöhte Erkrankungsrisiko wider. Frauen erkranken doppelt so häufig an einer Depression wie Männer [Angst 1997, Möller 2005]. Auch in der „Basisstudie Depression“ fand sich ein sehr ähnliches Geschlechterverhältnis (63,1% Frauen und 37,9% Männer) [Möller 2005].

Die Prävalenz des Nikotinabusus unserer Patienten (52,8%) war wie auch in anderen psychiatrischen Kollektiven (35-54%) gegenüber der deutschen Allgemeinbevölkerung (27%) deutlich erhöht [Batra 2000, WHO 1997]. Von Interesse für Studien zur Response gegenüber Antidepressivatherapie ist auch, dass Rauchen durch Enzyminduktion die Plasmaspiegel von z. B. Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin und Desipramin senkt [Linnoila 1981].

Die Komorbidität von Depression und Alkoholabhängigkeit ist relativ hoch und wird in der Literatur mit 10-30% angegeben [Bauer 1998]. Diese Komorbidität konnten wir auch in unserem Patientenkollektiv beobachten. So lag bei 12% der Patienten eine gesicherte Alkoholabhängigkeit vor, und bei weiteren 7% wurde eine Alkoholabhängigkeit vermutet.

4.2 Genotypenspezifische Auswertung

4.2.1 COMT-Polymorphismus 1947G>A

Insgesamt wurde der Polymorphismus COMT 1947G>A unter den 258 depressiven Patienten etwa gleich häufig detektiert wie in der kaukasischen Normalbevölkerung und unterscheidet sich, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht, nicht von der Häufigkeitsverteilung gesunder kaukasischer Kontrollen in anderen Studien (Tab. 36).

Tabelle 36: Häufigkeit von COMT 1947G>A-Genotypen bei depressiven Patienten und Kontrollen, Vergleich der eigenen Werte mit publizierten Studien

	n	Polymorphismus 1947G>A des COMT-Gens		
		GG	GA	AA
Patienten, eigene Werte	258	26,8 (69)	46,1 (119)	27,1 (70)
Kontrollen, eigene Werte	154	21,4 (33)	47,4 (73)	31,2 (48)
Kontrollen, Illi et al. 2003,	94	23,4 (23)	48,9 (46)	27,7 (25)
Kontrollen, Arias et al. 2006,	164	29,9 (49)	49,4 (81)	20,7 (34)

Wie erwartet unterschied sich die initiale Schwere sowie die Anzahl bisher erlebter depressiver und manischer Episoden bei den COMT-1947G>A-Genotyp-Trägern nicht signifikant.

COMT-Genotyp und Response

Insgesamt unterschied sich die Response nach dreiwöchiger Therapie sowie zwei Monate nach stationärer Entlassung bei Trägern unterschiedlicher COMT-1947G>A-Genotypen nicht signifikant. Eine geschlechterspezifische Betrachtung ergab unter männlichen homozygoten Trägern des A-Allels einen Trend zu schlechterer Response im Verhältnis zu homozygoten Trägern des Wildtypallels (36% versus 59% $p=0,079$). Unter weiblichen homozygoten Trägern des A-Allels war eine schlechtere Response (52% versus 74% $p=0,106$) zwei Monate nach stationärer Entlassung in Form eines Trends nachzuweisen.

Es gibt bisher erst wenige Studien zur Response gegenüber Antidepressiva und dem COMT -1947G>A-Polymorphismus.

Eine Studie von Szegedi et al. weist darauf hin, dass der Polymorphismus COMT 1948G>A die Response auf Mirtazapin beeinflussen könnte [Szegedi 2005]. Er zeigte bei insgesamt 53 mit Mirtazapin behandelten Patienten, dass Träger des AA-Genotyps eine langsamere und schwächere Response aufwiesen als Träger des GG-Genotyps oder Heterozygote.

Physiologisch erklärte dies Szegedi mit der wesentlichen Rolle der COMT beim Abbau von Noradrenalin: Mirtazapin ist ein zentral wirksamer Antagonist an präsynaptischen α_2 -Rezeptoren und verstärkt dadurch indirekt die noradrenerge und serotonerge Neurotransmission. Die verminderte Wirkung von Mirtazapin bei COMT-Genotyp 1947AA könnte dadurch zustandekommen, dass bei diesen Patienten die niedrigere COMT-Aktivität zu höheren synaptischen Konzentrationen von Noradrenalin führt, was über Herabregulierung der zentralen präsynaptischen α_2 -Rezeptoren zu einer schlechteren antidepressiven Wirkung von Mirtazapin führen könnte.

Wir konnten bei 57 Patienten, die Mirtazapin erhielten und bezüglich COMT genotypisiert wurden, keine signifikanten Unterschiede bei der Response nach drei Wochen feststellen. Ebenso wenig war bei diesen Patienten die Response zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus abhängig vom COMT-Genotyp.

Dass wir das Ergebnis von Szegedi et al. nicht reproduzieren konnten, kann

verschiedene Ursachen haben. Anzuführen sind hier vor allem Unterschiede im Studiendesign. Szegedi untersuchte ambulant behandelte Patienten, wohingegen wir ausschließlich stationär behandelte Patienten untersuchten. Auch die Ausschlusskriterien unterschieden sich von denen unserer Studie. So wurden bei Szegedi bereits als Nonresponder bekannte Patienten ausgeschlossen, in unserer Studie jedoch nicht. Es ist daher möglich, dass die Patienten in unserer Studie schwerer depressiv waren und die Vergleichbarkeit dadurch möglicherweise eingeschränkt ist. Als Schwachpunkt unserer Studie könnte sich zudem erweisen, dass wir den Verlauf der Depression nur am Tag 21 sowie zwei Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung kontrollierten. Demgegenüber wurden die Patienten in Szegedis Studie an den Tagen 7, 14, 21, 28 und 42 mit Hilfe des HAMD-17 untersucht.

Eine Studie von Arias und Serretti et al. [Arias 2006] weist darauf hin, dass COMT möglicherweise die antidepressive Wirkung von SSRIs im Verlauf der Therapie verlangsamt. Die Autoren beobachteten bei 139 stationär mit Citalopram behandelten spanischen Patienten nach sechs und acht Wochen bei Trägern des AA-Genotyps eine signifikant schlechtere Response. Nach der zwölften Woche war dieser Unterschied jedoch nicht mehr nachzuweisen. Sie interpretierten dies dahingehend, dass das A-Allel die Geschwindigkeit der SSRI-Response beeinflusse, aber dieser Effekt möglicherweise über eine kontinuierliche Therapie wieder verloren gehe.

Im Gegensatz dazu hatten in unserer Studie unter den 75 mit SSRI (Sertralin, Citalopram, Fluoxetin oder Paroxetin) behandelten Patienten Träger des GG-Genotyps nach drei Wochen eine signifikant schlechtere Response (ANOVA $p=0,03$) als heterozygote Merkmalsträger und Träger des Genotyps AA. Da wir keine Messungen nach sechs oder acht Wochen durchführten, können wir nicht ausschließen, dass sich dieser Effekt eventuell wieder umkehrt. Bei den 23 Patienten, bei denen der HDRS zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus vorliegt, war dieser Effekt nicht mehr nachzuweisen. Zudem sind die Fallzahlen zu diesem Zeitpunkt sehr klein, sodass auch die Aussagekraft gering ist. Auf der Grundlage der vorliegenden Daten ist nicht auszuschließen, dass der COMT1947G>A-Genotyp einen Einfluss auf die SSRI-Response in der dritten Woche hat, um aber den Einfluss auf die weitere Behandlungszeit und die Therapie zu klären, sind weitere Studien mit engmaschigeren Untersuchungen und größeren Fallzahlen nötig.

4.2.2 MAO-A-VNTR

Die Häufigkeit und Verteilung des MAO-A-VNTR in unserer Studie ist vergleichbar mit anderen Studien und der gesunden Kontrollgruppen. Die S Allelfrequenz in unserer Patientengruppe betrug 0,40 und unterschied sich weder signifikant von der S Allelfrequenz in der Patientengruppe (0,33) von Cusin et al noch von der in der Kontrollgruppe (0,33) von Cusin et al (Qui-Quadrat-Test: $p= 0,129$). Die Kontrollgruppe war in unserer Studie zu klein um eine statistisch zuverlässige Aussage treffen. Die Allelfrequenz in unserer Kontrollgruppe betrug 0,3 (Der Chi-Quadrat-Test ergab mit $p=0,138$ keinen Unterschied zur Patientengruppe).

Tabelle 37: Vergleich der Häufigkeit der MAO-A-VNTR-Genotypen der vorliegenden Studie mit Literaturwerten

	Gesamt	MAO-A-VNTR-Genotyp, Häufigkeit % (n)		
		S/ SS	SL	L/ LL
Patienten, eigene Werte	245	25,3 (62)	30,2 (74)	44,5 (109)
Kontrollen, eigene Werte	54	18,5 (10)	24,1 (13)	57,4 (31)
Cristina Cusin et al. 2002, Patienten	416	19,0 (79)	27,6 (115)	53,3 (222)
Cristina Cusin et al. 2002a, Kontrollen	539	23,7 (128)	18,2 (98)	58,1 (313)

Der Vergleich von initialer Schwere der Depression, Anzahl depressiver und manischer Episoden in der Vorgeschichte bei den verschiedenen MAO-A-Merkmalsträgern ergab auch bei einer geschlechtsspezifischen Auswertung keine statistisch signifikanten Unterschiede.

MAO-A-Varianten zeigten weder in der Gesamtgruppe noch bei einer geschlechtsspezifischen Betrachtung eine signifikante Assoziation mit der Response nach 21 Tagen oder der Response zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Auch eine medikamentenspezifische Auswertung insbesondere von SSRI ergab keinen Hinweis auf Einflüsse des Genotyps auf die Response.

Diese Ergebnisse sind im Einklang mit der Studie von Cusin et al., die 416 stationär mit SSRI behandelten depressiven Patienten untersuchten [Cusin 2002]. Sie zeigten in ihrer Studie ebenfalls, dass MAO-A-Genotyp-Varianten weder einen Einfluss auf klinische Merkmale wie beispielsweise initialen Schwere der Depression und Anzahl vorausgegangener depressiver Episoden noch auf die Response der Therapie mit SSRI hatten.

Hingegen beschreibt Yu et al. in einer in China durchgeführten Studie an 230 ambulant behandelten depressiven Patienten eine schlechtere Response auf das SSRI Fluoxetin bei weiblichen L-Allel-Trägern [Yu 2005]. Diese Ergebnisse stehen unseren Ergebnissen wie auch den Ergebnissen der Studie von Cusin et al. [Cusin 2002] gegenüber, die keinen signifikanten Einfluss des Polymorphismus auf die Therapie mit den SSRI Fluvoxamin und Paroxetin fanden. Möglicherweise liegt dies an den genetischen Unterschieden zwischen Kaukasiern und Asiaten.

Die Allelfrequenzen des MAO-A-VNTR unterscheiden sich in verschiedenen Populationen. Das S-Allel kommt bei Chinesen (65,9%) und Japanern (60%) wesentlich häufiger vor als bei Europäern und US-Amerikanern (25-38%). Entsprechend unterscheiden sich auch die Allelfrequenzen bei depressiven Patienten asiatischer und europäischer Herkunft. So ist nach einer 2005 veröffentlichten chinesischen Studie von Yu et al. das S-Allel in China (52,6%) und Japan (58,4-59%) bei depressiven Patienten wesentlich häufiger als in Europa und Amerika (32%), wo es bei depressiven Patienten wie bei gesunden Kontrollen gleich verteilt ist [Yu 2005, Samochowiec 2004, Schulze 2000, Kunugi 1999, Yoshida 2002].

Weitergehende Untersuchungen zum Einfluss dieses Polymorphismus auf die Response erscheinen daher sinnvoll, um die widersprüchlichen Ergebnisse zu erklären.

4.2.3 BDNF Polymorphismen 196G>A und -1360C>T

Die Häufigkeit der BDNF-Polymorphismen 196G>A und -1360C>T waren in der Gruppe der depressiven Patienten nicht signifikant anders verteilt als in unserer Kontrollgruppe oder in anderen Studie mit kaukasischen Patienten (siehe Tabelle 38).

So weicht die BDNF 196A-Allelfrequenz von 0,19 bei unseren Patienten und Kontrollen nicht signifikant von der BDNF 196-Allelfrequenz (0,18) unter amerikanischen Kaukasier ab ($p=0,856$). Wie aus Tabelle 38 hervorgeht, ergab auch eine Meta-Analyse von Studien an depressiven Kaukasiern und Kontrollen eine mit unseren Ergebnissen vergleichbare Allel-Verteilung [Verhagen 2008].

Allerdings scheint das A-Allel von BDNF 196G>A in verschiedenen Populationen unterschiedlich häufig zu sein. Es kommt, wie aus Tabelle 38 ersichtlich, in China, Japan und Korea signifikant häufiger vor als bei Kaukasiern ($p<0,001$). Auch die Meta-Analyse von Verhagen et al. bestätigt dies [Verhagen 2008].

Tabelle 38: Vergleich der Genotypfrequenzen der Polymorphismen 196G>A und -1360C>T des BDNF-Gens aus der vorliegenden Studie mit Literaturwerten.

BDNF 196G>A	N	Studienort/ Ethnizität	Genotyp (%)			Allel Frequenz
Referenz			GG	GA	AA	Allel-196A
Patienten, eigene Werte	256	Deutschland	64,5	32,4	3,1	0,19
Kontrollen, eigene Werte	158	Deutschland	65,1 9	32,2 8	2,53	0,19
Egan et al. 2003, Kontrollen	133	USA	68,4	27,1	4,5	0,18
Verhagen et al. 2008 Patienten	2229	Meta-Analyse Kaukasier	65,0	32,0	3,0	0,19
Verhagen et al. 2008 Kontrollen	9743	Meta-Analyse Kaukasier	64,7	32,0	3,4	0,19
Nakata et al. 2003, Kontrollen	190	Japan	33,1	49,5	17,4	0,42
Tsai et al. 2003, Kontrollen	255	China	19,2	57,3	23,5	0,52
Choi et al. 2006, Kontrollen	128	Korea	25,8	53,1	21,1	0,48
Verhagen et al. 2008 Patienten	583	Meta-Analyse Asiaten	26,8	47,2	26,0	0,49
Verhagen et al. 2008 Kontrollen	1100	Meta-Analyse Asiaten	26,4	53,0	20,6	0,47
BDNF -1360C>T	N	Studienort	Genotyp (%)			Allel Frequenz
Referenz			CC	CT	TT	Allel-1360T
Patienten, eigene Werte	256	Deutschland	89,4	10,6	0	0,053
Kontrollen, eigene Werte	132	Deutschland	87,1	12,9	0	0,064
Bagnoli et al. 2004, Kontrollen	97	Italien	85,5	14,4	0	0,072
Nakata et al. 2003, Kontrollen	190	Japan	94,2	5,8	0	0,029
Kajja 2007, Patienten	119	China	84,9	14,3	0,8	0,079

Der SNP BDNF-1360C>T wurde in dieser Studie so selten detektiert, dass eine statistische Auswertung nicht möglich ist. Darum konzentriere ich mich im Folgenden ausschließlich auf den SNP BDNF 196G>A.

Unsere Studie ergab, dass der BDNF Polymorphismus 196G>A keinen Einfluss auf die initiale Schwere der Depression und die Anzahl anamnestisch erhobener manischer oder depressiver Episoden hatte. Diese Ergebnisse decken sich mit denen in einem von Kato et al. 2007 veröffentlichten Review, der nach Sicht der bisherigen Literatur zu dem Schluss kommt, dass ein Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus BDNF 196G>A und dem Auftreten einer Depression unwahrscheinlich ist [Kato 2007].

Zudem fanden sich zwischen Polymorphismus und Response weder eine Assoziation nach dreiwöchiger antidepressiver Therapie noch zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Auch eine medikamentenspezifische Auswertung ergab keine Hinweise auf einen Einfluss dieses Polymorphismus auf die Response.

Da das 196A-Allel in asiatischen Populationen häufiger vorkommt als in europäischen, sind Studien mit unterschiedlichen ethnischen Populationen nicht direkt vergleichbar.

Es wurden bisher drei asiatische Studien zu BDNF und Antidepressivaresponse veröffentlicht, die Ergebnisse sind allerdings inkonsistent: Eine koreanische Studie von Choi et al. zeigte, dass unter 83 depressiven Patienten, die Citalopram einnahmen, A-Allel-Träger nach achtwöchiger Therapie eine signifikant bessere Response aufwiesen [Choi 2006]. Auf der anderen Seite fand eine chinesische Studie unter 110 depressiven Patienten [Tsai 2003] bei heterozygoten BDNF-Trägern einen Trend zu einer besseren Response nach Therapie mit dem SSRI Fluoxetin. Auch eine kürzlich veröffentlichte Studie aus Japan [Yoshida 2006] konnte zeigen, dass unter 54 mit dem SSRI Fluvoxamin und 80 mit dem SNRI Milnacipran behandelten Patienten heterozygote BDNF-Träger eine bessere Response aufwiesen.

Ein Grund dafür, dass in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen BDNF-Genotyp und Response gegenüber Antidepressiva gezeigt werden konnte, könnten die schon beschriebenen erheblichen ethnischen Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Genotypen sein. Unserer Kenntnis nach gibt es bisher noch keine veröffentlichte europäische Studie zu BDNF und Response auf Antidepressivatherapie, sodass weitere Untersuchungen nötig sind. Aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen in den o.g. Populationen wäre es daher sinnvoll, diese Studien v.a. in Europa mit höheren Fallzahlen unter Beachtung der ethnischen Zugehörigkeit durchzuführen.

4.2.4 Bcl-2 Polymorphismus 127G>A

Bcl-2 127G>A ist ein funktioneller Polymorphismus, wobei das Produkt des A-Allels eine schwächere antiapoptotische Aktivität als das des Wildtyps besitzt [Komaki 1998]. Der Studie von Komaki et al. zufolge tritt er in Japan unter Patienten mit Diabetes mellitus Typ1, systemischem Lupus erythematodes und rheumatoider Arthritis häufiger als unter gesunden Kontrollen auf. Die Untersuchung des 127G>A-Polymorphismus in Hinblick auf die Antidepressivaresponse lag nahe, da zum einen der Polymorphismus noch nie bei depressiven Kaukasiern untersucht worden ist und zum anderen das Bcl-2-

Protein in den adaptiven Prozessen nach langfristiger Antidepressivagabe eine Rolle zu spielen scheint.

Unter den 256 depressiven Patienten unserer Studie fanden wir nur in einem Fall die heterozygote Bcl-2-Variante GA. Alle übrigen Patienten waren Träger des Bcl-2 Wildtyps GG. In unserer gesunden Kontrollgruppe (n=90) befanden sich ausschließlich Träger des Bcl-2 Wildtyps GG.

Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass der Polymorphismus bei Kaukasiern sehr selten ist und wahrscheinlich unter 1% liegt. Dies wird von anderen Autoren bestätigt. So waren in einer deutschen Studie mit 105 MS-Patienten und einer Kontrollgruppe von 99 Probanden alle Träger des G-Allels [Kuhlmann 2002]. Eine weitere Studie ergab ebenfalls, dass der Polymorphismus unter 1371 dänisch-, finnisch- und baskischen Kaukasiern nicht auftrat [Heding 2001]. Bei Japanern wurde eine Häufigkeit des A-Allels von 7,4 % beschrieben (n = 290) [Komaki 1998]. Es scheinen somit deutliche interethnische Unterschiede bei der Allelfrequenz zu bestehen.

Es ist also anzunehmen, dass dieser Bcl-2-Polymorphismus bei Kaukasiern weder in der Pathologie der Depression noch in der Antidepressivatherapie eine wichtige Rolle spielt.

4.3 Response

Die Response wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert und in vielen Studien darum anders gemessen. Das beruht auf der Verwendung verschiedener Skalen als Maß für die Schwere der Depression. Die gebräuchlichsten sind die Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) und die Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale (MADRS).

In der nachfolgenden Tabelle sind etablierte Definitionen von Response und Remission unter der Anwendung der HDRS und MADRS nach Hirschfeld et al. dargestellt [Hirschfeld 2002].

Tabelle 39: Definitionen von Response und Remission

Response	Besserung \geq 50% HDRS oder MADRS
Partialresponse	Besserung 25-49% HDRS oder MADRS
Nonresponse	Besserung $<$ 25% HDRS oder MADRS
Remission	MADRS Gesamtscore 8-12 HDRS Gesamtscore 7-12

Nach Hirschfeld et al. 2002

Einige Autoren definieren Response auch als eine absolute Abnahme des HDRS um mindestens 8 Punkte [Seretti 2001a und b].

Nach Rush et al. liegen bei der typischen Population von Patienten in achtwöchigen Wirksamkeitsstudien von Antidepressiva die Responderate bei gerade 50% und die Remissionsrate bei 30-40% der Intention-to-treat-Gruppe [Rush 2006]. Dies verhielt sich in unserer Studie ebenso.

4.4 Prädiktoren und Risikofaktoren für die Response

Aus klinischer Sicht sind inadäquate Diagnose, Komorbidität sowie inadäquate Dosierung der Antidepressiva [Leon 2003] wichtige Risikofaktoren für schlechte Response oder Therapieresistenz [Möller 2005]. So ist die korrekte Diagnose essentiell, da bei bestimmten depressiven Subtypen eine schwache Response auf bestimmte Antidepressiva bekannt ist [Hirschfeld 2002]. Ungefähr dreiviertel der Patienten mit einer behandlungsresistenten Depression zeigen komorbide psychiatrische Störungen wie Persönlichkeits- und Panikstörungen, Alkohol- und Substanzabusus und Neurotizismus [Sharma 1995].

Darüber hinaus wurden eine große Anzahl von Merkmalen als Prädiktoren für eine schlechte Response oder Therapieresistenz untersucht. Wir erhoben in dieser Studie einige klinische Merkmale, die in der Literatur [Möller 2005, Sharan und Saxena 1998, Kloiber 2007, Berlim 2008] als relevant für ein schlechtes Ansprechen auf Antidepressiva beschrieben wurden. Dazu gehören:

- Eine schwache Ausprägung der depressiven Symptomatik: Dies bestätigte sich in unserer Studie. So hatten Patienten, die zwei Monate nach stationärer Entlassung Nonresponder waren, eine signifikant schwächere depressive Symptomatik (HDRS-1: $p=0,011$) als Partialresponder und Responder. Nach

einem Zeitraum von 21 Tagen zeichnete sich dies jedoch noch nicht ab.

- Suizidversuche: Auch in unserer Studie hatten Nonresponder signifikant häufiger Suizidversuche unternommen ($p=0,018$).
- Anzahl früherer depressiver Episoden vor der Behandlung: In unserer Studie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der Response und der Anzahl von depressiven oder auch manischen Episoden vor der Behandlung beobachten.
- Mangel an sozialer Unterstützung: Dies wurde von uns nicht direkt gemessen. Allerdings konnten wir beobachten, dass Nonresponder signifikant häufiger ihren Lebensunterhalt nicht aus eigenen Mitteln bestritten, sondern von Arbeitslosenhilfe oder Sozialhilfe lebten ($p=0,002$).
- Affektive Störungen in der Familienanamnese [Sharan und Saxena 1998]: Dies konnte in unserer Studie nicht repliziert werden.
- Übergewicht: In unserer Studie wiesen Nonresponder durchschnittlich einen höheren BMI ($p=0,099$) auf. Eine Studie von Kloiber et al. untersuchte 408 Patienten und fand bei Patienten mit hohem BMI signifikant schlechtere Response [Kloiber 2007]. Übergewicht stellt wahrscheinlich einen Risikofaktor für Nonresponse dar.

Des Weiteren fand sich in unserer Studie bei Nonrespondern ein Trend zu höherem Alter ($p= 0,083$). Bisher gibt es keine ausreichenden Belege dafür, dass ein höheres Alter an sich einen Risikofaktor für Nonresponse darstellt. Möglicherweise führen in dieser Patientengruppe weitere mit dem Alter assoziierte Risikofaktoren wie häufigere depressive Episoden und eine höhere Anzahl an Begleiterkrankungen zu einer schlechteren Response [Mitchell 2005, Berlim 2008].

4.5 Response nach 21 Tagen

Was den Zeitraum angeht, der für eine Beurteilung der Response nötig ist, so findet sich in der Literatur, dass mindestens sechs Wochen erforderlich sind, die Wirksamkeit einer Medikation zu bewerten. Das volle Ausmaß der Symptomreduktion lässt sich frühestens nach acht bis zehn Wochen beurteilen. Entsprechend lang sind die Zeiträume, die für Therapiestudien bei depressiven Patienten empfohlen werden [Rush 2001]. Allerdings gibt es auch Studien, die belegen, dass sich die Response schon wesentlich früher abzeichnet. Benkert und Hippus beschreiben, dass die meisten Patienten, die nach zehn

Tagen Behandlung eine Besserung von mindestens 20% erlebten, nach vier Wochen eine mindestens 50%ige Besserung aufweisen [Benkert und Hippus 2005]. So belegen große Studien, dass frühes Ansprechen nach zwei Wochen Behandlung mit hoher Sensitivität eine Response im weiteren Verlauf der Therapie anzeigen und umgekehrt [Szegeci 2003, Papakostas 2007, Henkel 2008].

Da ein längerer Beobachtungszeitraum wesentlich aufwendiger ist, höhere Kosten verursacht und mit einer höheren Abbrecherrate verbunden ist, haben wir den frühestmöglichen Zeitpunkt (21 Tage) gewählt, um die Response zu bestimmen.

4.6 Katamnese als Maß der Langzeitresponse

In unserer Studie wurde die Response zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus erneut erhoben, um die Langzeitresponse zu erfassen. Insgesamt waren zu diesem Zeitpunkt 59,7 % der Patienten unserer Studie Responder. Einige andere Studien beziehen sich auf die Remission, definiert als Erreichen der vollständigen Rückbildung der Symptome. Von den meisten Autoren wird Remission mit einem HDRS-Wert von unter 7 definiert. Nach dieser Definition waren in unserer Studie zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus 33,8% der Patienten in Remission, was nach Rush der durchschnittlich zu erwartende Rate entspricht [Rush 2006].

4.7 Zusammenfassung

In dieser prospektiven klinischen Studie wurde an stationär behandelten depressiven Patienten untersucht, ob die Polymorphismen der Kandidatengene COMT (1947G>A), MAO-A (VNTR), BDNF (-1360C>T und 196G>A) und Bcl-2 (127G>A) Einfluss auf die Antidepressivatherapie haben. Von den 312 in die Studie eingeschlossenen Patienten standen noch 210 nach dreiwöchiger Therapie und 67 zwei Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung für die Bewertung der Response zur Verfügung.

Ergebnisse:

- Die untersuchten Polymorphismen waren in unserer Studie bei den depressiven Patienten genauso häufig wie in der Normalbevölkerung.
- Die Minorallele der Polymorphismen BDNF -1360C>T und Bcl-2 127G>A waren bei Patienten und Kontrollen so selten, dass eine Beeinflussung der Depression oder der Response auf Antidepressiva unwahrscheinlich ist.
- Die untersuchten Polymorphismen hatten keinen Einfluss auf initiale Schwere der Depression oder die Anzahl depressiver oder manischer Episoden in der Anamnese. Auch konnten wir insgesamt keinen Einfluss der untersuchten Polymorphismen auf die Response nach drei Wochen bzw. zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus feststellen.
- Wir fanden unter männlichen homozygoten Trägern des COMT-1947A-Allels nach 21 Tagen Therapie einen Trend zu schlechterer Response. Bei Frauen war ein Trend in dieselbe Richtung zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus festzustellen.
- Unter 75 mit SSRI behandelten Patienten wiesen Träger des COMT1947GG-Genotyps nach 21 Tagen eine signifikant schlechtere Response auf. Zwei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus war dies jedoch nicht mehr nachweisbar. Eventuell hat der COMT-Genotyp also Einfluss auf die SSRI-Response in der dritten Therapiewoche. Bei diesen Untergruppen waren die Fallzahlen jedoch klein und damit die Power gering.

Um Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen und Trends in Untergruppen nachzugehen, erscheinen prospektive Studien mit Untersuchungen einzelner Antidepressiva und einer größeren Patientenzahl sinnvoll.

5 Literaturverzeichnis

- Adams 2001; Adams JM, Cory S: Life-or-death decisions by the Bcl-2 protein family. Trends Biochem Sci. (2001) Jan; 26(1):61-6 Review.
- Alderson 1990; Alderson RF, Alterman A, Barade YA, Lindsay RM: Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. Neuron (1990) 5297-306
- Altar 1999; Altar CA: Neurotrophins and depression. Trends Pharmacol Sci. (1999) Feb; 20 (2):59-61.
- Angst 1997; Angst J, Merikangas K: The depressive spectrum: diagnostic classification and course. J Affect Disord (1997) 45: 31-39
- Arias 2006; Arias B, Serretti A, Lorenzi C, Gastó C, Catalán R, Fañanás L: Analysis of COMT gene (Val 158 Met polymorphism) in the clinical response to SSRIs in depressive patients of European origin. J Affect Disord (2006) Feb; 90(2-3):251-6. Epub 2005 Dec 13
- Bach 1988; Bach AW, Lan NC, Johnson DL, Abell CW, Bembenek ME, Kwan SW, Seeburg PH, Shih JC: cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis off differences in enzymatic properties. Proc Natl Acad Sci USA. (1988) 85, 4934-4938
- Bagnoli 2004; Bagnoli S, Nacmias B, Tedde A et al.: Brain-derived neurotrophic factor genetic variants are not susceptibility factors to alzheimer's disease in Italy. Ann. Neurol. (2004). 55, 447-448
- Batra 2000; Batra A: Tabakabhängigkeit und Rauchentwöhnung bei psychiatrischen Patienten. Fortschr Neurol Psychiat. (2000) 68, 80-92
- Bauer 1998; Bauer Michael: Epidemiologie depressiver Erkrankungen. Hrsg.: Gastpar M. T.: Antidepressiva. Band 1 Stuttgart - New York, Georg Thieme Verlag, (1998) S.1-7
- Bauer 2002; Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ Acute and continuation treatment of major depressive disorder World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of major depressive disorder World J Biol Psychiatry 2002 5-43
- Benjamin 2000; Benjamin J, Osher Y, Lichtenberg P, Bachner-Melman R, Gritsenko I, Kotler MRHB, Valsky VMD, Ebstein RP: An interaction between catechol-Omethyltransferase (COMT) and serotonin promoter region (5-HTTLPR) polymorphisms cotribute to Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) persistence scores in normal subjects. Neuropsychobiology. (2000) 41(1): 48-53
- Benkert und Hippus 2005; Otto Benkert, Hanns Hippus: Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. Springer, (2005) Seite 47-55, ISBN 3540218939.
- Berlim 2008; Berlim MT, Fleck MP, Turecki G, Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: An overview. Annals of Medicine (2008) 40:2, 149-159
- Berry 1994; Berry MD, Juorio AV, Paterson IA: The funcional role of monoamine oxidase A and B in the

- mamalian central nervous system. *Prog Neurobiol* (1994) 42, S.375-391
- Bertilsson 2002; Bertilsson L, Dahl MJ, Dalen P, Al-Shurbaji A: Molecular genetics of CYP 2D6 clinical focus of psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* (2002) 53, 111-122
- 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
- Brunello 2002; Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, Leonard B, Montgomery S, Nelson JC, Paykel E, Versiani M, Racagni G: The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *European Neuropsychopharmacology* (2002) 12, 461-475
- Camarena 1998; Camarena B, Cruz C, Delafuente JR, Nicolini H: A higher frequency of a low activity related allele of the MAO-A gene in females with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet* (1998) 8, 255-257
- Cawthon 1981; Cowthon RM, Printa JE, Haseltine FP, Breakefield XO: Differences in the structure of A and B forms of human monoamine oxidase. *J Neurochem* (1981) 37, 363-372
- Chen 2001; Chen B, Dowlatsahi D, McQueen GM, Wang JF, Young LT: Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* (2001) 50, 260-265
- Choi 2006; Choi MJ, Kang RH, Lim SW, Oh KS, Lee MS: Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and citalopram response in major depressive disorder. *Brain Res.* (2006) Nov 6; 1118(1):176-82. Epub 2006 Sep 18
- Cusin 2002; Cusin C, Serretti A, Zanardi R, Latuanda E, Rossini D, Lilli R et al.: Influence of a monoamine oxydase A and Serotonin receptor 2A polymorphism in antidepressant activity. *Int J Neuropsychopharmacol* (2002) 5, 27-35
- Cusin 2002a; Cusin C, Serretti A, Lattuada E et al.: Association Study of MAO-A, COMT, 5HT2A, DRD2 and DRD4 Polymorphisms with Illness Time Course in Mood Disorders. *Am J of Medical Genetics* (2002) 114: 380-390
- 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. *Proc Natl Acad Sci USA* (2001) 98, 12796-12801
- D'Sa 2002; D'Sa C and Duman RS: Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disorders* (2002) 4, 183-194
- Davis 2006; Davis E, Bunk C, Specka M und Gaspar M: Psychotropic drug prescription in a psychiatric university hospital in Germany. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (2006) 30, 1109-1116
- Deckert 1999; Deckert J, Catalano M, Synagailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, Nothen MM, Maffei P, Franke P, Fritze J, Maier W, Propping P, Berckermann H, Bellodi L, Lesch KP:

- Excess of high activity monoamine oxidase A genen Promotor alleles in female patients with panic disorders. *Hum Mol Genet.* (1999) 8, 4, 621-624
- Denney 1999; Denney RM, Koch H, Craig IW: Association between monoamine oxidase a activity in human male skin fibroblasts and genotype of the MAOA promoter-associated variable number tandem repeat. *Human Genet* (1999) 105, 542-551
- Donnelly 1977; Donnelly CH, Murphy DL: Substrate and inhibitor-related characteristics ppf human platelet monomanie oxidase. *Biochem Pharmacol.* (1977) 26, 853-858
- Drevets 2001; Drevets WC: Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implication for the cognitive-emotional features of mood-disorders. *Current Opinions of Neurobiology* (2001) 11, 240-249
- Duman 1997; Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ: A Molecular and Cellular Theory of Depression. *Arch Gen Psychiatry* (1997) 54, 597-606
- Duman 1999; Duman RS, Charney DS: Cell atrophy and loss in major depression. *Biol Psychiatry* (1999) May 1; 45(9):1083-4
- Duman 2000; Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C: Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* (2000) Oct 15; 48(8):732-9
- Duman 2002; Duman RS: Synaptic plasticity and mood disorders. *Molecular Psychiatry* (2002) 7, 29-34
- Duman 2004; Duman RS: Depression: A Case of Neuroal Life and Death? *Biological Psychiatry* (2004) 56, 140-145
- Egan 2003 ; Michael F. Egan et al.: The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. *Cell* (2003) 112, 257-269
- Eisenberg 1999; Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky A, Gitensenko I, Nemanow I, Ebstein RPA haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high-enzyme activity val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet* (1999) Oct 15; 88(5): 497-502
- Faltermaier-Temizel 1997; Faltermaier-Temizel M, Laakmann G, Baghai T, Kuhn K: Prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg beim depressiven Syndrom. *Der Nervenarzt* (1997) 68, 1, 62-66
- Fava 1996; Fava M, Davidson KG: Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* (1996) 19, 179-200
- Furlong 1999; Furlong RA, Ho LW, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter. *Am J Genet* (1999) 88, 398-406
- Garpenstrand 2002; Garpenstrand H, Norton N, Damberg M, Rylander G, Forslund K, Mattila-Evenden M et al: A regulatory monoamine oxydase a promoter polymorphism and personality traits. *Neuropsychobiology* (2002) 46, 190-193

- Ghosh 1994; Ghosh, A.: Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science*. (1994) 263, 1618-1623,
- 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
- Grossmann 1992; Grossmann MH, Emanuel BS, Budarf ML: Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2. *Genomics* (1992) 12, 822-825
- Gutiérrez 1997; Gutiérrez B, Bertranpetit J, Guillamat R, Vallès V, Arranz MJ, Kerwin R, Fañanás L: Association analysis of the catechol O-methyltransferase gene and bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* (1997) Jan; 154(1):113-115.
- Guy 1976; Guy W: *Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology* revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD (1976)
- Hall 2003; Hall D, Dhillon A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M: Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* (2003) Aug; 73(2): 370-6. Epub 2003 Jun 27.
- Hamilton 1960; Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1960) Feb; 23:56-62
- Heding 2001; Heding PE, Karlsen AE, Veijola R, Nerup J, Pociot F: No evidence of a functionally significant polymorphism of the BCL2 gene in Danish, Finnish and Basque type 1 diabetes families. *Genes Immun* (2001) Nov 2 (7): 398-400
- Henkel 2008; Henkel V, Seemüller F, Obermeier M, Adli M, Bauer M, Mundt C, Brieger P, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Mayr A, Möller HJ, Riedel M. 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 Affect Disord* (2008) Nov 21
- Hirschfeld RMA, Montgomery SA, Aguglia E et al.: Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *J Clin Psychiatry* 63: 826-837
- Ho 2000; Ho LW, Furlong RA, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC Genetic association with clinical characteristics in bipolar affective disorder and recurrent unipolar depressive disorder *Am J Med Genet* (2000) 96, 36-42
- Hockenbery 1990; Hockenbery D, Nuñez G, Millman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ: bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* (1990) Nov 22;348(6299):334-6
- Horowitz 2000; Horowitz R, Kotler M, Shufman E, Aharoni S, Kremer I, Cohen H, Ebstein RP Confirmation of an Excess of the High Enzyme Activity COMT Val Allele in Heroin Addicts in a Family-Based Haplotype Relative Risk Study. *Am J Med Genet* (2000) Oct 9; 96(5): 599-603

- Huang 2001; Huang EJ, Reichardt LF: Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev. Neurosci* (2001) 24, 677-736
- Hwang 2006; Hwang JP, Tsai SJ, Hong CJ, Yang CH, Lirng JF, Yang YM: The Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression. *Neurobiol Aging* (2006) Dec; 27(12):1834-7
- Ian Reid 2001; Ian C. Reid and Caroline A. Stewart: How antidepressants work. *British Journal of Psychiatry* (2001) 178, S.299-303
- Illi 2003; Illi A, Mattila KM, Kampman O, Anttila S, Roivas M, Lahtimäki T et al: Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* (2003) 23: 429-434
- Jonsson 2003; Jonsson EG, Norton N, Forslund K, Matilla-Evenden M, Raylander G, Asberg M et al.: Association between a promoter variant in the monoamine oxidase A gene and schizophrenia. *Schizophr Res* (2003) 61, 31-37
- Kaija 2007; Kaija H, Sami A, Martti H, Esa L, Riikka R, Kari M, Terho L: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphisms G196A and C270T are not associated with response to electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2007) Feb; 257(1):31-5
- Kanemoto 2003; Kanemoto K, Kawasaki J, Tarao Y, Kumaki T, Oshima T, Kaji R, Nishimura M: Association of partial epilepsy with brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms. *Epilepsy Res* (2003) 53, 255-258
- Karayiorgou 1999; Karayiorgou M, Sobin C, Blundell ML, Galke BL, Malinova L, Goldberg P, Ott J, Gogos JA: Family-based association studies support a sexual dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* (1999) 45, 1178-1189
- Karege 1987; Karege F, Boiver P, Gaillard JM, Tissot R: The decrease of erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in depressed patients and its diagnostic significance. *Acta Psychiatr Scand* (1987) 76, 303-308
- Kato 2007; Kato T: Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci* (2007) Feb; 61(1):3-19.
- 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
- Kirov 1998; Kirov G, Murphz KC, Arranz MJ, Jones I, McCandles F, Kunugi H, Murráz RM, McGuffin

- P, Collier DA, Owen MJ and Craddock N: Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Molec Psychiatry* July (1998) Volume 3, Number 4, Pages 342-345
- Kloiber 2007, Stefan Kloiber, Marcus Ising, Simone Reppermund, Sonja Horstmann, Tatjana Dose, Matthias Majer, Josef Zihl, Hildegard Pfister, Paul G. Unschuld, Florian Holsboer, and Susanne Lucae: Overweight and Obesity Affect Treatment Response in Major Depression. *Biol Psychiatry* (2007) 62, 321–326
- Komaki 1998; Komaki S, Kohno M, Matsuura N, Shimadzu M, Adachi N, Hoshide R, Nishiyama S, Matsuda: The polymorphic 43Thr bcl-2 protein confers relative resistance to autoimmunity: an analytical evaluation. *Hum Genet* (1998) Oct; 103(4):435-40
- Kirov 1998; Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandles F, Kunugi H, Murray RM, McGuffin P, Collier DA, Owen MJ, Craddock N: Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* (1998) 3, 342-345
- 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
- Kotler 1999; Kotler M, Peretz B, Cohen H, Averbuch AV, Grinshpoon A, Gritsenko I, Nemanov L, Ebstein PR: Homicidal behavior in schizophrenia associated with genetic polymorphism determining low catechol-O-methyltransferase (COMT) activity. *Am J Med Genet* (1999) Dec 15; 88(6): 628-33.
- Kunugi 1997; Kunugi H, Nanko S, Ueki A, Otsuka E, Hattori M, Hoda F, Vallada HP, Arranz MJ, Collier DA: High and low activity alleles of catechol-O-methyltransferase gene: ethnic difference and possible association with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 1997 Jan 17; 221(2-3):202-4.
- Kunugi 1999; Kunugi H, Ishida S, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Hattori M, Hirose T, Nanko S: A functional polymorphism in the promoter region of monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Mol Psychiatry* (1999) Jul 4(4):393-5
- Kunugi 2001; Kunugi H, Ueki A, Otsuka M, Isse K, Hirasawa H, Kato N, Nabika T, Kobayashi S, Nanko S: A novel polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene associated with late-onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* (2001) Jan; 6(1):83-6.
- Kunugi 2004; Kunugi H, Iijima Y, Tatsumi M, Yoshida M, Hashimoto R, Kato T, Sakamoto K, Fukunaga T, Inada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Yamada K, Yoshikawa T: No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder in a Japanese population: a multicenter study. *Biol Psychiatry* (2004) Sep 1;56(5):376-8
- Kuhlmann 2002; Kuhlmann T, Glas M, zum Bruch C, Mueller W, Weber A, Zipp F, Brück W: Investigation of bax, bcl-2, bcl-x and p53 gene polymorphisms in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* (2002) Aug; 129(1-2):154-60.
- Lachman 1996; Lachman HM, Papolos DF, Saito T, et al.: Human catechol-O-methyltransferase

- pharmacogenetics: description of a funktional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* (1996) 6, S.234-250,
- Lachman 1998; Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J Association between catechol-O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder *Am J Psychiatry* (1998) 155:835-837
- Lam 2004; Lam P, Cheng C-Y, Hong C-J, Tsai S-J: Association study of a Brain-Derived Neurotrophic Factor (Val66Met) Genetic Polymorphism and Panic Disorder. *Neuropsychobiology* (2004) 49, 178-181
- Lan 1989; Lan NC, Heinzmann C, Gal A, Klisak I, Orth U, Lai E, Grimsby J, Sparkes RS, Mohandas T, Shih JC: Human monoamine oxidase A and B genes map to Xp11.23 and are deleted in a patient with Norrie disease. *Genomics* (1989) 4, S.552-559
- Lang 2005; Lang UE, Hellweg R, Kalus P, Bajbouj M, Lenzen KP, Sander T, Kunz D, Gallinat J: Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Jun;180(1):95-9. Epub 2005 Jan 26
- Laux 2003; Laux G: Affektive Sörungen. in Möller, Laux, Kapfhammer *Psychiatrie & Psychotherapie Berlin Heidelberg New York Springer* (2003) 1151-1211
- Leon 2003; Leon AC, Solomon DA, Mueller TI et al.: A 20-year longitudinal observational study of somatic antidepressant treatment effectiveness. *Am J Psychiatry* (2003) 160, S.727-733,
- Levey 1989; Levy ER, Powell JF, Buckle VJ, Hsu Yp Breakfield OX, Craig IW, : Localisation of human monoamine oxidase A gene to Xp11.23-11.4 by in situ hybridization: implications for Norrie disease. *Genomics* (1989) 5, S.368-370,
- Li 1997; Li T, Vallada H, Curtis D, Arranz M, Xu K, Cai G, Deng H, Liu J, Murray R, Liu X, Collier DA: Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism: frequency analysis in Han Chinese subjects and allelic association of the low activity allele with bipolar affective disorder. *Pharmacogenetics* (1997) Oct; 7 (5): 349-53
- Linnoila 1981; Linnoila M, George L, Guthrie S, Leventhal B. Effect of alcohol consumption and cigarette smoking on antidepressant levels of depressed patients. *Am J Psychiatry* (1981) Jun; 138(6):841-2
- Lotta 1995; Lotta T, Vidgren J, Tilgman C et al.: Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thramolabile variant of the enzyme . *Biochemistry* (1995) 34, S.4202-4210
- Lohoff 2005; Lohoff FW, Sander T, Ferraro TN, Dahl JP, Gallinat J, Berrettini WH: Confirmation of association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar I disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2005) Nov 5; 139 B (1): 51-3
- Meas 1995; Maes M, Meltzer HY: The serotonin hypothesis of major depression. Hrsg.: Bloom FE,

- Kupfer DJ: psychopharmacology: the fourth generation of progress. New York, Raven Press, 1995 S.933-944,
- Maisonpierre 1991; Maisonpierre PC, Le Bea MM, Espinosa R, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, Squinto S, Furth ME, Yancopoulos GD Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distribution and chromosomal localizations *Genomics* (1991) 10, 558-568
- Malberg 2000; Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS: Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat brain. *Neuroscience* (2000) 20, 9104-9110
- Manji 2001; Manji HK, Drevets WC, Charney DS: The cellular Neurobiology of depression. *Nature* (2001) 5, 541-547
- Manji 2002; Manji HK, Chen G: PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Mol Psychiatry* (2002) 7 Suppl 1:S46-56. Review
- Meas 1995; Meas M, Meltzer HY: The serotonin hypothesis of major depression Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York Raven (1995) 933-944
- Mitchell 2005; Mitchell AJ und Subramanian H: Prognosis of Depression in Old Age Compared to Middle Age: A Systematic Review of Comparative Studies. *Am J Psychiatry* (2005) 162, 1588-1601
- Möller 2005; Möller HJ, Bauer M, Berghöfer A, Adli M: Therapieresistenz unipolarer depressiver Erkrankungen: Häufigkeit, Prädiktoren, Risikofaktoren. Hrsg.: Adli M: Akute und therapieresistente Depressionen. 2 Heidelberg, Springer Medizin Verlag (2005) S.22-34
- Müller 2002; Müller DJ, Schulze TG, Macciardi F, Ohlraun S, Gross MM, Scherk H, Neidt H, Syagailo YV, Grässle M, Nöthen MM, Maier W, Lesch K-P und Rietschel M: Moclobemide response in depressed patients: Association study with a functional polymorphism in the Monoamine Oxidase A promoter. *Pharmacopsychiatry* (2002) 35, S.157-158,
- Müller 2000; Müller DJ, Schulze TG, Macciardi F, Ohlraum S, Gross MM, Bauer I, Scherk H, Kischkel E, Neidt H, Syagailo YV, Grassle M, Nothen MM, Maier W, Lesh KP, Rietschel M: Moclobemid response in depressed patients: association study with a functional polymorphism in the monoamine oxidase-A promoter. *Neuropsychiatric Genetics Eighth World Congress on Psychiatric Genetics* 96(4) Versailles, France Wiley-Liss (2000) 537
- Nakata 2003; Nakata K, Ujike H, Sakai A, Uchida N, Nomura A, Imamura T, Katsu T, Tanaka Y, Hamamura T, Kuroda S: Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with bipolar disorder. *Neurosci Lett* (2003) Jan 30; 337(1):17-20
- Nelson 2003; Nelson JC, Managing treatment resistant major depression, *J Clin Psychiatry* 2003 64 Suppl 15-12
- Nestler 2002; Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM: Neurobiology of depression. *Neuron* (2002) Mar 28;34(1):13-25, Review

- Neves-Pereira 2002; Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL: The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* (2002) Sep;71(3):651-5. Epub 2002 Aug 2.
- Nibuya 1995; Nibuya M, Morinobu S, Duman RS Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995;15:7539-7547
- 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, S.1500-1503,
- Ono 2004; Ono H, Shirakawa O, Nushida H, Ueno Y, Maeda K Association between catechol-O-methyltransferase function and male suicide completers. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1374-7
- Ozelius 1988; Ozelius L, Hsu YP, Bruns G, Powell JF, Chen S, Weyler W, Utterback M, Zucker D, Haines J, Trofatter JA, et al.: Human monoamine oxidase gene (MAOA): chromosome position Xp21-Xp11 and DNA polymorphism. *Genomics* (1988) 3, S.53-58
- Papakostas 2007; Papakostas GI, Petersen T, Sklarisky KG, Nierenberg AA, Jonathan EA, Fava M: Timing of clinical improvement and symptom resolution in the treatment of major depressive disorder. *Psychiatry Research* (2007) 107: 1361-1366
- Papolos 1998; Papolos DF, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM Ultra- ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele *Mol Psychiatry* 1998;3:346-349
- 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
- Pintar 1981; Pintar JE, Barbosa J, Francke U, Castiglione CM, Hawkins M Jr, Breakefield XO: Gene for monoamine oxidase type A assigned to the human X chromosome. *J Neurosci* (1981) 1, S.166-175
- Preisig 2000; Preisig M, Bellivier F, Fenton BT, Baud P, Berney A, Courtet P, Hardy P, Gollaz J, Leboyer M, Mallet J, Matthey ML, Mouthon D, Neidhart E, Nosten-Bertrand M et al.: Association between bipolar disorders and monoamine oxidase A gene polymorphisms: result of a multicentre study. *Am J Psychiatry* (2000) 157, 948-955
- Puzynski 1983; Puzynski S, Bidzinski A, Mrozed S, Zaluska M, : Studies on biologic amine metabolizing enzymes (DBH,COMT, MAO) and pathogenesis of affective illness. *Acta Psychiatr Scand.* 1983, 67, S.96-100,
- Rajkowska 2000; Rajkowska G: Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biological Psychiatry* (2000) 48, 766-777
- Ribasés 2003; Ribasés M, Gratacòs M, Armengol L, de Cid R, Badía A, Jiménez L, Solano R, Vallejo J, Fernández F, Estivill X: Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is

- associated with anorexia nervosa restrictive type. *Mol Psychiatry* (2003) Aug; 8(8): 745-51
- Ribasés 2004; Ribasés M, Gratacòs M, Fernández-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderlüh M, Cavallini MC, Cellini E, Di Bella D, Erzegovesi S, Foulon C, Gabrovsek M, Gorwood P, Hebebrand J, Hinney A, Holliday J, Hu X, Karwautz A, Kipman A, Komel R, Nacmias B, Remschmidt H, Ricca V, Sorbi S, Wagner G, Treasure J, Collier DA, Estivill X. Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Hum Mol Genet* (2004) Jun 15; 13(12):1205-12. Epub 2004 Apr 28
- Ribasés 2005; Ribasés M, Gratacòs M, Fernández-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderlüh M, Cristina Cavallini M, Cellini E, Di Bella D, Erzegovesi S, Foulon C, Gabrovsek M, Gorwood P, Hebebrand J, Hinney A, Holliday J, Hu X, Karwautz A, Kipman A, Komel R, Nacmias B, Remschmidt H, Ricca V, Sorbi S, Tomori M, Wagner G, Treasure J, Collier DA, Estivill X. Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. *Eur J Hum Genet* (2005) Apr; 13(4):428-34.
- Rogoz 2005; Rogoz Zofia, Beata Legutko: Combined treatment with imipramine and metzapone induces hippocampal and cortical brain-derived neurotrophic factor gene expression in rats. *Pharmacological Reports* (2005) 57, 840-844
- Rush 2001; Rush AJ, Kupfer DJ: Strategies and tactics in the treatment of depression. In: Gabbard GO (ed.) *Treatment of Psychiatric Disorders*. (2001) Third Edition, American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC, pp. 1417-1439
- Rush 2006; Rush AJ, Bernstein IH, Trivedi MH, Carmody TJ, Wisniewski S, Mundt JC, Shores-Wilson K, Biggs MM, Woo A, Nierenberg AA, Fava M: An evaluation of the quick inventory of depressive symptomatology and the hamilton rating scale for depression: a sequenced treatment alternatives to relieve depression trial report. *Biol Psychiatry* (2006) 15; 59(6):493-501.
- Sabol 1998; Sabol SZ, Hu S, Hammer D: A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promotor. 1998, 103, S.273-279
- Samochowiec 2004; Samochowiec J, Hajduk A, Samochowiec A, Horodnicki J, Stepień G, Grzywacz A, Kucharska-Mazur J: Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum. *Psychiatry Res.* (2004) Aug 30; 128(1):21-6
- 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
- Sapolsky 1996; Sapolsky RM: Why stress is bad for your brain. *Science* (1996) 273, 749-750
- Schinder 2000; Schinder AF, Poo A: The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity *Trends Neurosci* (2000) 23, 639-645
- Schulze 2000; Schulze TG, Müller DJ, Krauss H, Scherk H, Ohlraun S, Sygailo YV, Windemuth C, Neidt H, Grässle M, Papassotiropoulos A, Heun R, Nöthen MM, Maier W, Lesch KP, Rietschel

- M: Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *Am J Med Genet* (2000) Dec 4; 96 (6):801-3
- Seretti 2001a; 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 2001b; 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
- Serretti 2004; Serretti A, Artioli P: From molecular biology to pharmaceuticals - a review of the literature on antidepressant treatment and suggestions of possible candidate genes. *Psychopharmacology* (2004) 17 4490-503
- Shah 1998; Shah, P. J., Ebmeier, K. P., Glabus, M. F. et al: Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *British Journal of Psychiatry* (1998) 172, 527-532
- Sharan and Saxena 1998, Sharan P and Saxena S: Treatment-resistant depression: clinical significance, concept and management. *Natl Med J India* (1998) 11, S.69-79
- Sharma 1995; Sharma V, Mazmanian D, Persad E, Kueneman K: A comparison of comorbid patterns in treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Can J Psychiatry*. 1995 Jun; 40(5):270-4.
- 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
- Siuciak 1997; Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lidsay RM 1997 Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* (1997) 56, 131-137
- Sklar 2002; Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim YM, Tsan G, Schaffner S, Kirov G, Jones I, Owen M, Craddock N, DePaulo JR, Lander ES: Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Brain-derived neurotrophic factor*. *Mol Psychiatry* (2002) 7(6):579-93
- Smith 1995; Smith MA, Makino S, Kvetnansky R et al: Stress alters the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *Journal of Neuroscience* (1995) 15, S.1768-1777,
- Spielman 1981 Spielman RS, Weinshilboum RM: Genetics of red cell COMT activity: analysis of thermal stability and family data. *Am J Med Genet* (1981) 10, S.279-290,
- Steward 1993, Steward C & Reid I: Electric convulsive stimulation and synaptic plasticity. *Brain Research* (1993) 620, S.139-141,
- Stewart 2000; Stewart C, Reid I: Repeated ECS and fluoxetine administration have equivalent effects on

- hippocampal synaptic plasticity. *Psychopharmacology* (2000) 48, 217-223
- Strous 1997; Strous RD, Bark N, Parasani SS, Volavka J, Lachman HM: Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behaviour. *Psychiatry Res* (1997) 69:71-77
- Syagailo 2001; Syagailo YV, Stober G, Grassle M, et al. : Association analysis of the functional monoamine oxidase A gene promoter polymorphism in psychiatric disorders. *Am J Med Genet* (2001) 105, S.168-171,
- Szegedi 2003: Szegedi A, Müller MJ, Angheliescu I, Klawe C, Kohnen R, Benkert O. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* (2003) Apr; 64(4):413-20.
- Szegedi 2005; Szegedi A, Rujescu D, Tadic A, Muller MJ, Kohnen R, Stasse HH, Dahmen N The catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met polymorphism affects short-term treatment response to mirtazapine, but not to paroxetine in major depression. *Pharmacogenomics J.* (2005) noch nicht gedruckte epub 49-53
- Takehashi 2002; Takehashi M, Tanaka S, Masliah E, Ueda K: Association of monoamine oxidase A gene polymorphism with Alzheimer's disease and Lewy body variant. *Neurosci Lett* (2002) 327, 79-82
- Thase 1995; Thase ME, Rush AJ: *Psychopharmacology: The fourth Generation of Progress.* New York Raven Press (1995) 1081-1097
- 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
- Tsai 2003; Tsai SJ, Cheng CY, Yu YW, Chen TJ, Hong CJ: Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2003) Nov 15; 123 B (1): 19-22
- Tsujimoto 1986; Tsujimoto Y, Croce CM: Analysis of the structure, transcripts, and protein products of bcl-2, the gene involved in human follicular lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1986) Jul; 83(14):5214-8
- Uhr 2008; Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, Lucae S, Ising M et al.: Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron.* (2008) Jan 24; 57(2): 203-9.
- Vaidya 1997; Vaidya VA, Terwilliger RM, Duman RS: Role of 5-HT_{2A} receptors in the stress-induced down-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neurosci Lett* (1999) Feb 26; 262 (1):1-4.
- 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
- Verhagen 2008; Verhagen M, van der Meij A, van Deurzen P et al.: Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Molecular Psychiatry* (2008), 1-2
- Wahlund 1995; Wahlund B, Saaf J, Wetterberg L: Clinical Symptoms and platelet monoamine oxidase in subgroups and different states of affective disorders. *J Affect Disord* (1995) 35, S.75-87
- Weickert 2004; Weickert TW, Goldberg TE, Mishara A, Apud JA, Kolachana BS, Weinberger DR: Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype predicting working memory response to antipsychotic medications. *Biol Psychiatry* 2004;56:677-682
- Weinshilboum 1977; Weinshilboum RM, Raymond FA: Inheritance of low erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in man. *Am J Hum Genet* (1977) 29, S.125-135,
- 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: *Tabacco 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
- Wonodi 2003; Wonodi I, Stine OC, Mitchell BD, Buchanan RW: Association Between Val108/158Met Polymorphism of the COMT Gene and Schizophrenia. *Am J Med Genet B* 2003;120B:47-50
- Wu 2002; Wu H, Shen N, Gu Y, Zhou D, Qian J, Wang Y, Bao C, Chen S: Association between bcl-2 gene polymorphism with systemic lupus erythematosus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. [2002] Apr 10;82(7):467-70. Chinese
- Xu 2003; Xu H, Steven Richardson J, Li XM: Dose-related effects of chronic antidepressants on neuroprotective proteins BDNF, bcl-2 and Cu/Zn-SOD in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* (2003) Jan; 28(1):53-62.
- Yoshida 2002; Yoshida K, Naito S, Takahashi H, Sato K, Ito K, Kamata M et al.: Monoamine oxidase: a gene polymorphism, tryptophanhydroxylase gene polymorphism and antidepressant response to fluoxetine in Japanese patients with major depressive disorder. *Prog neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:1279-1283
- Yoshida 2006; Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Takahashi H, Inoue K, Suzuki T et al.: The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine. *J Psychopharmacol* (2007) Aug; 21(6):650-6. Epub 2006 Nov 8.
- Yu 2005; Younger W-Y Yu, Shih-Jen Tsai, Chen -Jee Hong, Tai-Jui Chen, Ming-Chao Chen and Chih-Wei Yang: Association Study of a Monoamine Oxidase A Gene Promotor Polymorphism with Major Depressive Disorder and Antidepressant Response. *Neuropsychopharmacology* (2005) 30, 1719-1723

6 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AD	Antidepressivum
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
Bcl-2	Antiapoptosefaktor B-cell-lymphoma-2
BMI	Body Mass Index
Bp	Basenpaare
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
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
MAO-A	Monoaminoxidase A
n	Anzahl
p	Signifikanzniveau (festgelegt auf 0,05)
PCR	Polmymerase-Kettenreaktion
RFLP	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
SD	Standardabweichung
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SSRI	Selectiver Serotoninaufnahmehemmer
SUMHDRS	Summe der HDRS Werte
VNTR	Variable Number of Tandem Repeat
ZNS	Zentrales Nervensystem

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ivar Roots für die Überlassung des Dissertations-Themas. Für die engagierte Hilfe bei der Durchführung der Arbeit möchte ich mich zudem bei den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Pharmakologie und der Klinik für Psychiatrie der Charite bedanken.

Insbesondere gilt hier mein Dank Frau Prof. Dr. Julia Kirchheiner, Frau Dr. Gabriele Laschinski, Herrn Dr Mark Goldammer sowie Herrn Prof Dr. Michael Bauer und Frau Dr. Johanna Sasse für Ihre wertvolle fachliche Unterstützung.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Anja und Jasmin aus dem Labor für Molekulargenetik der Klinischen Pharmakologie der Charite für die exzellente Einweisung im Labor und die freundliche Zusammenarbeit bedanken.

Meinen Eltern sowie meinen Geschwistern Meryem und Marcel danke ich für Ihre stetige Motivation und Ihre liebevolle Unterstützung.

7 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Kemal Akdenizli, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Bedeutung genetischer Polymorphismen in *BDNF*, *Bcl-2* sowie *COMT* und *MAO-A* für den Erfolg der Therapie mit Antidepressiva“ 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