

Aus der  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Zusammenhang zwischen der neuronalen Tryptophanhydroxylase und der  
Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei  
unipolar depressiven Patienten**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Anja Gemkow

aus

Königs Wusterhausen

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. rer. nat. Peter Zill

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Heike Künzel

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1</b>	<b>DIE DEPRESSION .....</b>	<b>8</b>
1.1.1	DEFINITION .....	8
1.1.2	EPIDEMIOLOGIE .....	9
1.1.3	SYMPTOMATIK.....	10
1.1.4	DIAGNOSTIK .....	11
1.1.5	ANTIDEPRESSIVE THERAPIE UND HEILUNGSCHANCEN .....	11
<b>1.2</b>	<b>ÄTIOPATHOGENESE DER DEPRESSION .....</b>	<b>16</b>
1.2.1	PSYCHOLOGISCHE FAKTOREN .....	16
1.2.2	STOFFWECHSELSTÖRUNGEN – DIE HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSEN-NEBENNIERENRINDEN-ACHSE (HPA-ACHSE).....	17
1.2.3	NEUROBIOLOGISCHE FAKTOREN – DAS SEROTONERGE SYSTEM .....	21
1.2.4	GENETISCHE FAKTOREN – DIE NEURONALE TRYPTOPHANHYDROXYLASE (TPH2).....	26
<b>2</b>	<b>ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT .....</b>	<b>28</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>RAHMENBEDINGUNGEN UND STUDIENDESIGN .....</b>	<b>29</b>
3.1.1	EIN-UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	29
3.1.2	REKRUTIERUNG.....	30
3.1.3	STUDIENDESIGN .....	30
<b>3.2</b>	<b>KLINISCHE MESSINSTRUMENTE .....</b>	<b>31</b>
3.2.1	HAMD – HAMILTON-DEPRESSIONS-SKALA .....	31
3.2.2	CGI – CLINICAL GLOBAL IMPRESSION .....	32
3.2.3	MADRS – MONTGOMERY ASBERG DEPRESSION RATING SCALE .....	32
<b>3.3</b>	<b>DNA-AUFBEREITUNG UND SEQUENZIERUNG DER SINGLE NUCLEOTID POLYMORPHISMEN.....</b>	<b>33</b>
3.3.1	DNA-PRÄPARATION .....	33
3.3.2	AUSWAHL DER SNPs IM TPH2-GEN .....	33

3.3.3	GENOTYPISIERUNG .....	36
<b>3.4</b>	<b>KOMBINierter DEXAMETHASON-SUPPRESSIONS UND CORTICOTROPIN-RELEASING-HORMON STIMULATIONSTEST (DEX/CRH-TEST) .....</b>	<b>40</b>
<b>3.5</b>	<b>MESSUNG DER KORTISOL- UND ACTH-KONZENTRATIONEN IM SERUM.....</b>	<b>41</b>
<b>3.6</b>	<b>STATISTISCHE AUSWERTUNG .....</b>	<b>41</b>
<b>3.7</b>	<b>KONTROLLEN .....</b>	<b>42</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>43</b>
<b>4.1</b>	<b>STICHPROBENBESCHREIBUNG .....</b>	<b>43</b>
4.1.1	DEMOGRAFISCHE DATEN, GESCHLECHT- UND ALTERSVERTEILUNG.....	43
4.1.2	DIAGNOSEN NACH ICD-10 UND DSM-IV .....	44
4.1.3	BEWERTUNGSSKALEN IM VERLAUF DER ERKRANKUNG .....	44
4.1.4	FAMILIENANAMNESE .....	45
4.1.5	KRANKHEITSVERLAUF .....	46
4.1.6	MEDIKAMENTE UND APPARATIVE BEHANDLUNGSMETHODEN .....	46
4.1.7	RESPONSE.....	47
<b>4.2</b>	<b>EINFLUSS DER TPH2-POLYMORPHISMEN RS11178997, RS11178998, RS10748185 UND RS4565946 AUF DIE AKTIVITÄT DER HPA-ACHSE, GEMESSEN DURCH DEN KOMBINIERTEN DEX/CRH- TEST BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN .....</b>	<b>48</b>
4.2.1	VERGLEICH DER ALLEL- UND GENOTYPENVERTEILUNG DER SNPS RS11178997, RS11178998, RS10748185 UND RS4565946 .....	49
4.2.2	ANALYSE DER HPA-ACHSEN-AKTIVITÄT BESTIMMT MITTELS KOMBINIERTEM DEX/CRH-TEST IN ABHÄNGIGKEIT DER GENOTYPENVERTEILUNG DER SNPS RS11178997, RS11178998, RS10748185 UND RS4565946.....	49
<b>4.3</b>	<b>AUSWERTUNG DER KLINISCHEN MESSINSTRUMENTE: EINFLUSS DER SNPS RS11178997, RS11178998, RS10748185 UND RS4565946 .....</b>	<b>62</b>
4.3.1	ÜBERSICHT DER HAMD-17- UND CGI-ITEM-1-BEWERTUNGSSKALEN DER GESAMTEN PATIENTENSTICHPROBE IM STUDIENVERLAUF .....	62
4.3.2	ANALYSE EINER KORRELATION ZWISCHEN DER PSYCHOPATHOLOGIE UND DEN GENOTYPEN DER SNPS RS11178997, RS11178998, RS10748185 UND RS4565946 IM STUDIENVERLAUF .....	63

4.3.3	VERGLEICH DER ALLEL- UND GENOTYPENVERTEILUNG DER SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 UND rs4565946 ZWISCHEN RESPONDERN UND NONRESPONDERN .....	65
<b>4.4</b>	<b>EINFLUSS DER SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 UND rs4565946 AUF DIE HPA-ACHSEN-AKTIVITÄT VON RESPONDERN UND NONRESPONDERN .....</b>	<b>66</b>
4.4.1	rs11178997.....	66
4.4.2	rs11178998.....	70
4.4.3	rs10748185.....	73
4.4.4	rs4565946.....	76
<b>4.5</b>	<b>ANALYSE DER KLINISCHEN MESSINSTRUMENTE IN DEN GRUPPEN DER RESPONDER UND NONRESPONDER: EINFLUSS DER SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 UND rs4565946 ...</b>	<b>79</b>
4.5.1	ÜBERSICHT DER HAMD-17- UND CGI-ITEM-1-SUMMENWERTE DER RESPONDER UND NONRESPONDER IM STUDIENVERLAUF .....	79
4.5.2	ANALYSE EINER KORRELATION ZWISCHEN DER PSYCHOPATHOLOGIE UND SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 UND rs4565946 IN DER GRUPPE DER RESPONDER UND DER GRUPPE DER NONRESPONDER IM STUDIENVERLAUF .....	82
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>85</b>
<b>5.1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>85</b>
<b>5.2</b>	<b>PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODEN .....</b>	<b>85</b>
5.2.1	EPIDEMIOLOGIE .....	85
5.2.2	SKALEN, EIN-UND AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	87
5.2.3	THERAPIE.....	88
5.2.4	MESSMETHODEN .....	89
5.2.5	KONTROLLEN.....	90
<b>5.3</b>	<b>AUSWERTUNG DER SINGLE NUCLEOTID POLYMORPHISMEN (SNPs).....</b>	<b>90</b>
5.3.1	rs11178997.....	90
5.3.2	rs11178998.....	94
5.3.3	rs10748185 UND rs4565946.....	97
<b>5.4</b>	<b>RESPONSE .....</b>	<b>101</b>
<b>5.5</b>	<b>LIMITIERENDE FAKTOREN .....</b>	<b>106</b>

<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>107</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>111</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>122</b>
<b>8.1</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>122</b>
<b>8.2</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>124</b>
<b>8.3</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>129</b>
<b>8.4</b>	<b>CURRICULUM VITAE.....</b>	<b>FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</b>
<b>8.5</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>132</b>
<b>8.6</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>133</b>

# 1 Einleitung

Melancholie, Schwermut, Trübsinn: Jeder dieser Begriffe stand in der Geschichte für einen pathologischen Seelenzustand, heute bekannt als Depression. In der antiken Medizin wurde die Melancholie als Folge eines Ungleichgewichts der Säfte im Sinne der Humoralpathologie gedeutet (Schott H 2006). Bis in das 19. Jahrhundert hinein galt für die Melancholie die Vorstellung des Überwiegens der „schwarzen Galle“ (gr. melas = schwarz; chloë = Galle). Entsprechend verfolgten Therapieansätze die Wiederherstellung des Gleichgewichts der „Säfte“ mittels Diät, Bädern bis hin zum Aderlass (Schott H 2006). Ab dem 19. Jhd. wurde der Begriff der Depression häufiger benutzt, die „Melancholie“ als Bezeichnung verlor zunehmend an Bedeutung (Schott H 2006).

Wie der Begriff der Depression selbst, unterlagen auch die Theorien um die Ätiologie wie auch die Therapieansätze im Laufe der Zeit einem Wandel. Zwar reichten die humoralpathologischen Vorstellungen bis in das 19. Jhd. hinein, jedoch gab es bereits im Mittelalter die Vorstellung einer ursächlichen Hirnerkrankung. Durch die zufällig entdeckte antidepressive Wirkung des Psychopharmakons Imipramin, ursprünglich eingeführt als Neuroleptikum, entstanden neue Forschungsansätze der Pathophysiologie der Depression. Stichworte sind die Neurotransmitter-Dysbalance-Hypothese und die Serotonin-Mangel-Hypothese (Schott H 2006; Coppen 1969). Später rückten auch Stoffwechselstörungen in den Fokus der Wissenschaft. So konnte ein fehlender Abfall der Kortisol- und ACTH-Plasmakonzentration nach Gabe von Dexamethason bei depressiven Patienten im Sinne einer Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) beobachtet werden (Carroll et al. 1981). Erstmals genetische Ursachen wurden im 20. Jhd. postuliert, allerdings ohne diese nachweisen zu können. Seit den 60iger Jahren wurden familiengenetische Untersuchungen zu uni- und bipolaren Störungen durchgeführt (Schulte-Körne and Allgaier 2008). Heute ist das gehäufte familiäre Auftreten depressiver Störungen gut belegt (Schulte-Körne and Allgaier 2008). Doch die Entstehung der Depression und auch

anderer psychiatrischen Erkrankungen kann nicht hinreichend allein durch Vererbbarkeit erklärt werden. Warum werden nur manche Menschen nach traumatischen Erfahrungen krank, andere nicht? Wie ist das unterschiedliche Ansprechen auf Therapiemodelle und unterschiedliche Medikationen erklärbar? Antworten erhofft man sich in dem jüngeren Forschungsgebiet der Epigenetik. Sie befasst sich mit der Frage, welche Faktoren in der Lage sind, die Aktivität und/oder Funktion bestimmter Gene zu beeinflussen ohne Veränderung der DNA-Sequenz selbst.

Genetische Variationen im Tryptophanhydroxylase2-Gen (TPH2) sind schon länger Gegenstand der Forschung. Als geschwindigkeitsbestimmendes Enzym ist die TPH2 maßgeblich an der neuronalen Serotoninsynthese beteiligt (Fitzpatrick 1999).

Wir haben in vorliegender Arbeit sogenannte Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNPs), erbliche genetische Variationen im TPH2-Gen, bezüglich ihrer Assoziationen mit der Aktivität der HPA-Achse bei unipolar depressiv Erkrankten untersucht.

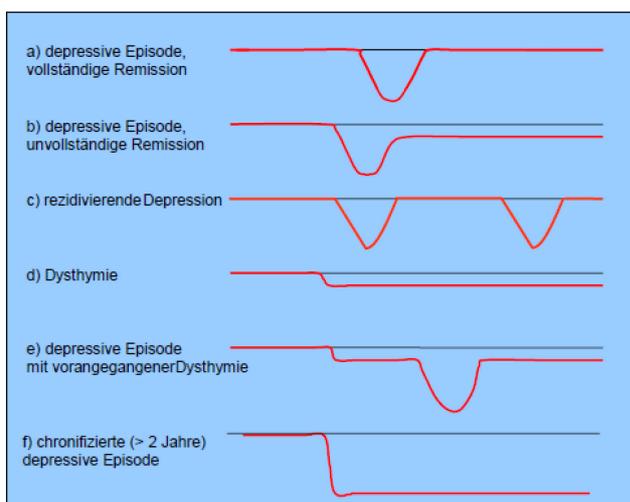
## 1.1 Die Depression

### 1.1.1 Definition

Eine Depression ist eine psychische Störung, die Menschen auf der ganzen Welt und in jeder sozialen Schicht betreffen kann. Personen mit niedrigerem sozioökonomischem Status haben jedoch eine höhere Wahrscheinlichkeit, depressiv zu werden insbesondere in Bezug auf Bildung und Einkommen (Lorant et al. 2003; Busch et al. 2013).

Hauptsymptome sind depressive Stimmung, Antriebslosigkeit und Interessenverlust. Dazu kommen unter anderem Traurigkeit, Interessenlosigkeit, Verlust an Genussfähigkeit, Schuldgefühle, geringes Selbstwertgefühl, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Konzentrationsschwächen. Das Ausmaß und die Intensität der Symptome sind dabei individuell sehr verschieden (DGPPN 2015a).

Die Klassifikation erfolgt nach ICD-10 und kann nach Schweregraden in leicht (F32.0), mittelgradig (F32.1), schwer (F32.2) und schwer mit psychotischen Symptomen (F32.3) unterteilt werden (ICD-10-GM 2018). Zudem erfolgt eine Einteilung nach Dauer und Verlauf, im ICD-10 unterteilt in: Rezidivierend (F33.-) und Anhaltend (F34.-) (ICD-10-GM 2018). Die unterschiedlichen Verlaufsformen sind in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1** Mögliche Verläufe der unipolaren depressiven Störung; Quelle: S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2. Auflage 2015 Version 5 (DGPPN 2015a)

Depressionen weisen eine hohe Komorbidität mit anderen psychischen Störungen wie Angst- und Panikstörungen, Suchterkrankungen sowie Zwangs- und Essstörungen auf (Kessler et al. 1996). Darüber hinaus haben depressive Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten verschiedener somatischer Erkrankungen (Honda and Goodwin 2004). Gehäuft konnten Zusammenhänge zwischen der Depression und u.a. arteriosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Migräne, Asthma bronchiale, Allergien, Diabetes mellitus und Infektionskrankheiten gefunden werden (Honda and Goodwin 2004; Tiemeier et al. 2004; Baumeister H 2005; McDaniel et al. 1995; Popkin et al. 1988).

Milde Formen können ohne Medikamente, mittels Gesprächs- und oder Verhaltenstherapie behandelt werden. Mittlere bis schwere Fälle müssen jedoch meist medikamentös und unterstützend durch professionelle Gesprächstherapie behandelt werden (DGPPN 2015a). Auch apparative Behandlungsmethoden stehen als supportive Maßnahmen zur Verfügung. Hierzu zählen u.a. die Lichttherapie bei saisonal abhängiger Depression (Ruhmann et al. 1998), die repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bei nicht Ansprechen auf alleinige Pharmakotherapie (DGPPN 2015a; Berlim et al. 2014) und als ultima ratio, aber mit nachgewiesener Wirkung bei therapieresistenter schwerer Depression, die Elektrokrampftherapie (EKT) (Group 2003; DGPPN 2015a).

### **1.1.2 Epidemiologie**

Das Risiko, im Laufe des Lebens an einer Depression zu erkranken, liegt national wie international bei 16-20% (Ebmeier, Donaghey, and Steele 2006; DGPPN 2015b).

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass Frauen gegenüber Männern doppelt so häufig betroffen sind (Kessler 2003; Kuehner 2003; Bennett et al. 2005; Jacobi et al. 2004). Ging man früher davon aus, dass sich die Erkrankung erstmals zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr manifestiert, so gibt es mittlerweile neue Erkenntnisse, wonach in über 50% der Fälle das Alter bei Ersterkrankung noch unter 30 Jahren liegt (Jacobi et al. 2014). In Deutschland liegt die Prävalenz ebenfalls am höchsten bei

den 18- bis 29-Jährigen und insgesamt bei 8,1%, wobei auch hier die Prävalenz bei Frauen deutlich höher liegt (W: 10,2%, M: 6,1%) (Busch et al. 2013). Etwa 50% bis 85% der Patienten mit einer Erstmanifestation einer depressiven Episode entwickeln im Verlauf ihres Lebens eine oder mehrere weitere Episoden. Etwa 10% der depressiv Erkrankten entwickeln einen chronischen Verlauf (U. Kempermann et. al. 2008).

### **1.1.3 Symptomatik**

Hauptsymptome der Depression sind: depressive, gedrückte Stimmung, Interessenverlust und Freudlosigkeit, Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkungen (Janca et al. 1993). Zusatzsymptome können verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit sein, ein vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, negative Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, Schlafstörungen und verminderter Appetit (DGPPN 2015a).

Zusätzlich kann in der ICD-10 bei leichten bis mittelgradigen Episoden angegeben werden, ob ein somatisches Syndrom vorliegt. Mindestens 4 der folgenden typischen Symptome müssen dafür zutreffen: Interessenverlust oder der Verlust der Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten, mangelnde Fähigkeit auf eine freundliche Umgebung oder freudige Ereignisse emotional zu reagieren, frühmorgendliches Erwachen (2 oder mehr Stunden vor der gewohnten Zeit), Morgentief, psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit, deutlicher Appetitverlust, Gewichtsverlust und deutlicher Libidoverlust.

Bei schweren depressiven Episoden kann nach ICD-10 zusätzlich das Vorliegen von psychotischen Symptomen klassifiziert werden. Dazu zählen Wahnideen, Halluzinationen oder ein depressiver Stupor.

Auftreten können die genannten Symptome monophasisch, rezidivierend/chronisch oder im Rahmen eines bipolaren Verlaufs.

Der Leidensdruck Betroffener kann enorm sein und sich, je nach Verlauf und Ausprägung der Symptome, mehr oder weniger stark auf Beruf oder soziales Umfeld

auswirken. Die Suizidrate bei depressiv Erkrankten ist um das 20-Fache höher als in der Durchschnittsbevölkerung (Harris and Barraclough 1997).

#### **1.1.4 Diagnostik**

Laut aktueller Leitlinie müssen zur Diagnosestellung mindestens 2 Hauptsymptome über mindestens 2 Wochen bestehen. Eine Zeitspanne unter 2 Wochen kann berücksichtigt werden, wenn die Symptome besonders stark ausgeprägt sind (DGPPN 2015a). Die Einteilung des Schweregrades erfolgt durch die Bestimmung der Anzahl der Zusatzsymptome. Bestehen, zusätzlich zu den 2 Hauptsymptomen, 2 Zusatzsymptome handelt es sich definitionsgemäß um eine leichte Episode (F32.0), bei 3-4 Zusatzsymptomen um eine mittelgradige Episode (F32.1) bzw. bei mindestens 4 weiteren Zusatzsymptomen um eine schwere Episode (F32.2) (DGPPN 2015a).

Zur klinischen Verlaufskontrolle haben sich verschiedene Skalen bewährt. Zu den Selbstbeurteilungsskalen zählen u.a. der Fragebogen zur Depressionsdiagnostik (FDD-DSM-IV) oder die Geriatriische Depressionsskala (GDS). Fremdbeurteilungsskalen sind beispielhaft die Hamilton-Skala (HAMD) oder die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

Das Erkennen einer Depression kann erschwert sein, da Patienten nicht selten Schwierigkeiten haben über psychische Probleme zu sprechen und zudem, bei milden Verläufen, an nicht eindeutigen Symptomen wie allgemeiner körperlicher Abgeschlagenheit, Appetitstörungen und funktionellen Störungen (Magen-Darm-Beschwerden, Dyspnoe, Herzrhythmusstörungen) leiden (FL Komarahadi 2008).

#### **1.1.5 Antidepressive Therapie und Heilungschancen**

Liegt eine behandlungsbedürftige Depression vor, so stehen verschiedene therapeutische Maßnahmen sowie eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung. Grundsätzlich richtet sich die Art der Behandlung nach den klinischen Faktoren (Symptomstärke, Erkrankungsverlauf sowie persönliche Präferenzen des Patienten). Die

primären Behandlungsstrategien sind die aktiv-abwartende Begleitung („watchful waiting“), die medikamentöse Behandlung, die psychotherapeutische Behandlung und die Kombinationstherapie. Zusätzlich stehen Licht- oder Wächtherapie, Sport- und Bewegungstherapien, die neuere transkranielle Magnetstimulationstherapie und in besonders schweren Fällen, bei Versagen aller anderen Behandlungsmethoden, die Elektrokrampftherapie (EKT). Die EKT kommt in schweren, therapieresistenten Fällen dann zum Einsatz, wenn andere Behandlungen kontraindiziert sind, eine besondere Dringlichkeit vorliegt (z.B. Suizidalität), der Patient die Behandlung ausdrücklich wünscht oder ein gutes Ansprechen erwartet wird bei bereits erfolgreich stattgehabter Behandlung mit der EKT. In 60-80% der Fälle kann eine Remission erreicht werden mit einer maximalen Response nach zwei bis vier Wochen (Group, Stuart Carney, and Joanne Eastaugh 2003).

Allgemeine Behandlungsziele sind, die Symptome der depressiven Störung zu vermindern und eine vollständige Remission zu erreichen, die Mortalität (insbesondere durch Suizid) zu verringern, die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit wiederherzustellen, das seelische Gleichgewicht wieder zu erlangen und die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls zu vermindern (Ballenger 1999; Ferrier 1999; Keller 2003; Zimmerman et al. 2006).

Bei der Pharmakotherapie werden verschiedene Substanzklassen unterschieden, die einzelnen Wirkstoffe sind in Tabelle 1 dargestellt:

1. Die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (TZA) wirken in unterschiedlichem Ausmaß auf die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin aus dem synaptischen Spalt und erhöhen so deren zentrale Wirkung. Nachteil dieser Substanzen ist, dass sie auf zentrale und periphere Rezeptoren (histaminerge, cholinerge, alpha1-adrenerge) blockierend wirken und so zahlreiche Nebenwirkungen verursachen (kardiovaskulär, intestinal, serotonerges Syndrom uvm.)(Müller 2002). Zudem ist die Kombination mit anderen Substanzklassen, die erwartungsgemäß den Serotoninspiegel erhöhen (MAOI und SSRI) wegen des möglichen Serotoninsyndroms (psychopathologische Auffälligkeiten,

neuromuskuläre Hyperaktivität und autonome Instabilität) kontraindiziert bzw. nur bei besonderer Vorsicht möglich.

2. Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) verhindern die Aufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt und verstärken damit, durch Konzentrationserhöhung, dessen zentrale Wirkung, welche bereits in vielen klinischen Studien gegenüber Placebos nachgewiesen wurden (Mittmann et al. 1997; Barbui and Hotopf 2001; Gerson et al. 1999; MacGillivray et al. 2003). Dosisabhängig kann es auch hier zu kardiovaskulären Nebenwirkungen kommen und besonders bei Kombination mit ebenfalls serotoninagonistischen Wirkstoffen zu einer Überdosierung von Serotonin und dem damit verbundenen Serotonin-Syndrom.
3. Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) hemmen je nach Substanztyp irreversibel oder reversibel den Abbau von Neurotransmittern wie Noradrenalin, Dopamin und Serotonin. Diese stehen dem zentralen Nervensystem somit länger als Neurotransmitter zur Verfügung. Auch bei diesen Substanzen soll der antidepressive Effekt durch Konzentrationserhöhung des jeweiligen Botenstoffs erzielt werden, was in mehreren Studien belegt werden konnte (Versiani, Amrein, and Stabl 1997; Amrein et al. 1997). Wegen der Gefahr eines Serotoninsyndroms ist die Kombination mit anderen Serotoninagonisten nicht sinnvoll und bei Wechsel ein zeitlicher Abstand einzuhalten.
4. Weitere Substanzklassen: Selektive Serotonin/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI wie Venlafaxin und Duloxetine) und Selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNDRI) wie Bupropion, hemmen je nach Substanzklasse ebenfalls die Wiederaufnahme der entsprechenden Neurotransmitter aus dem synaptischen Spalt, wirken also nach dem gleichen Prinzip wie die schon genannten Wiederaufnahmehemmer. Alpha2-Rezeptor-Antagonisten wie Mirtazapin führen zu einer verstärkten Noradrenalin- und Serotoninfreisetzung in den synaptischen Spalt und verstärken die serotonerge Aktivität über die 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren, in dem sie dort stimulierend wirken. Sie werden auch als noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva

(NaSSA) bezeichnet. Melatonin-Rezeptor-Agonisten und Serotonin 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Antagonisten verstärken die zentrale Wirkung von Serotonin und haben zusätzlich einen positiven Effekt auf den Schlaf-Wach-Rhythmus indem sie als Agonisten an den Melatonin-1- und 2-Rezeptoren wirken. Die Wirksamkeit dieser Substanzen ist ebenfalls in placebokontrollierten Studien nachgewiesen worden (DGPPN 2015a).

5. Als Phasenprophylaktikum und Stimmungsstabilisierer kommt Lithium sowohl additiv als auch zur Rezidivprophylaxe zum Einsatz. Die Behandlung erfordert allerdings besondere Kenntnisse und Beachtung bestimmter Maßgaben (Serumspiegel, Nierenfunktion, Intoxikation) bei Arzt und Patient (McKnight et al. 2012).

Verschiedene Studien stellten die These auf, dass die Wirkung von Antidepressiva nicht nur auf einer Plasmaspiegelerhöhung von Serotonin beruht. So konnte festgestellt werden, dass sie z.B. auch eine Reduktion von Kortisol, dem sogenannten Stresshormon, erzielen können (Binder et al. 2009; Rinne et al. 2003; Heuser et al. 1996).

Die Heilungschancen nach einer einzelnen depressiven Episode sind, bei entsprechender Vorsorge, gut. Das Rückfallrisiko nach einer ersten Episode (bezogen auf die Lebenszeit) beträgt, ohne Vorsorge, etwa 50%, bei schweren Depressionen 75%. Ungünstig auf die Prognose wirken sich z.B. Substanzmissbrauch (Alkohol, andere Drogen), Ess-Störungen, begleitende Angst- und Zwangsstörungen sowie chronische Verläufe aus. Wichtigster Faktor für das Rückfall- bzw. Wiedererkrankungsrisiko ist die Anzahl früherer Episoden. Unter einem Rückfall versteht man das Wiederauftreten von Krankheitsanzeichen bevor es zur wirklichen Genesung gekommen ist. Nach drei Episoden einer Major Depression liegt die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit bereits bei 90%. Selbst Patienten, die nach einer ersten depressiven Episode über fünf Jahre beschwerdefrei waren, entwickelten in einer prospektiven Verlaufsstudie über weitere 10 Jahre in 58% der Fälle eine erneute Episode (Psychiatrie und Psychotherapie, up2date 2008; 2: 73-87 Uta Kempermann, Marie Henke, Johanna Sasse, Michael Bauer).

**Tabelle 1 Antidepressive Substanzklassen und Wirkstoffbeispiele**

Substanzklasse	Wirkstoffe
TZA	Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin
SSRI	Fluoxetin, Citalopram, Fluvoxamin
MAOI	Tranlycypromin, Moclobemid
SSNRI	Duloxetin, Venlafaxin
SNDRI	Bupropion
NaSSA	Mirtazapin, Mianserin
Melatonin-Rezeptor-Agonisten und 5-HT <sub>2C</sub> -Rezeptor-Antagonisten	Agomelatin

## 1.2 Ätiopathogenese der Depression

Die Depression ist sehr wahrscheinlich eine Erkrankung mit multifaktoriellem Hintergrund (Abbildung 2). Genetische und neurobiologische Faktoren, Stoffwechselstörungen der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse, psychologische Faktoren und deren Interaktion, spielen bei der Entstehung einer depressiven Störung eine Rolle (DGPPN 2015a).

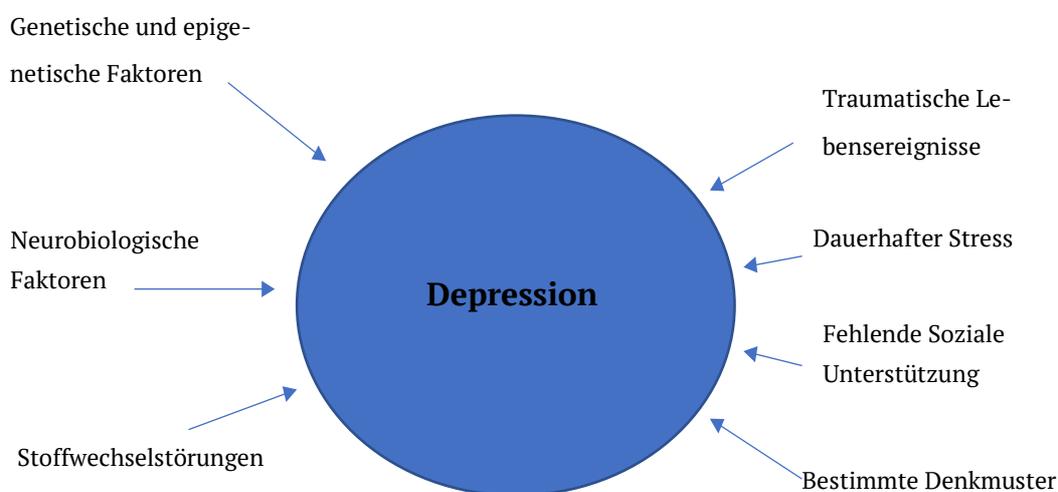


Abbildung 2 Multifaktorielles Erklärungsmodell der Depression, eigene Darstellung

### 1.2.1 Psychologische Faktoren

Zu den psychologischen Faktoren zählt man Stressreaktionen auf traumatische Lebensereignisse, wie zum Beispiel den Verlust einer geliebten Person, Unfälle oder Kindheitstraumata wie Misshandlung. Aber auch bestimmte Denkmuster, dauerhafter Stress und fehlende soziale Unterstützung zählen zu den einflussreichen Faktoren, die zur Manifestation einer depressiven Störung beitragen können. Insbesondere die frühkindlichen Erfahrungen, erlernte Muster, mit Stress umzugehen und chronischer Stress haben Einfluss auf die spätere Entstehung einer Depression (Barnes and Prosen 1985; Crook and Eliot 1980; Lara and Klein 1999).

## 1.2.2 Stoffwechselstörungen – Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse)

Eine Störung des Hormonstoffwechsels ist nachweislich ebenfalls von entscheidender Bedeutung bei der Entstehung einer depressiven Störung (Holsboer 2000; Pariante 2003). Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) ist bei der Reaktion des menschlichen Organismus auf Stress von großer Bedeutung. Durch sie kann der Körper angemessen auf physiopsychische Belastung reagieren. Mittels negativer Feedback-Mechanismen wird die Reaktion auf mehreren Ebenen fein reguliert und physiologisch, bei Nachlassen des entsprechenden Reizes, auch wieder adäquat beendet.

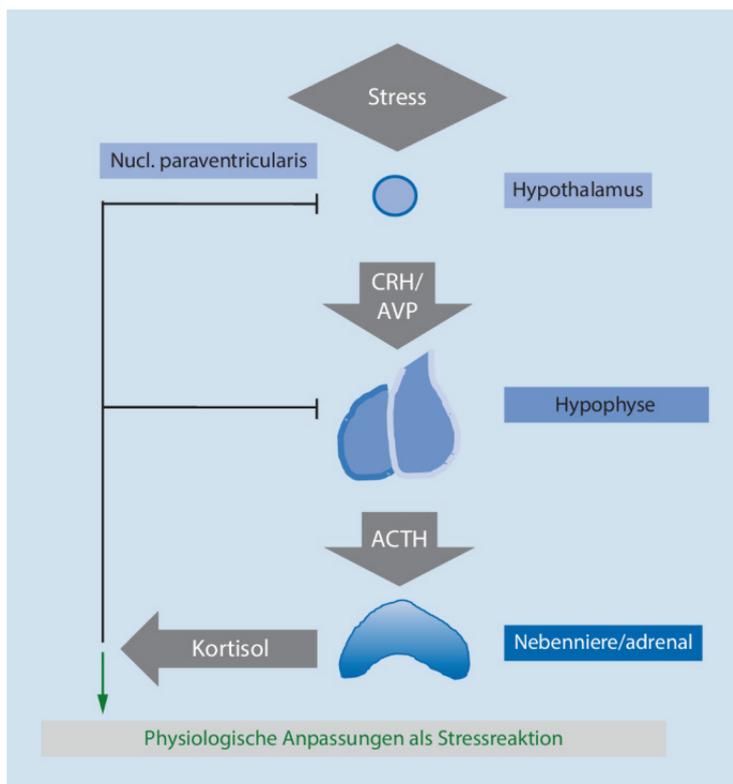


Abbildung 3 Darstellung der HPA-Achse (Bullmann 2020)

Der Hypothalamus bildet dabei das oberste Zentrum (Abbildung 3). Er stellt die wichtigste Hirnregion zur Anpassung des Organismus an Belastung dar und ist gleichzeitig die Schnittstelle zwischen neuronalem und endokrinem System.

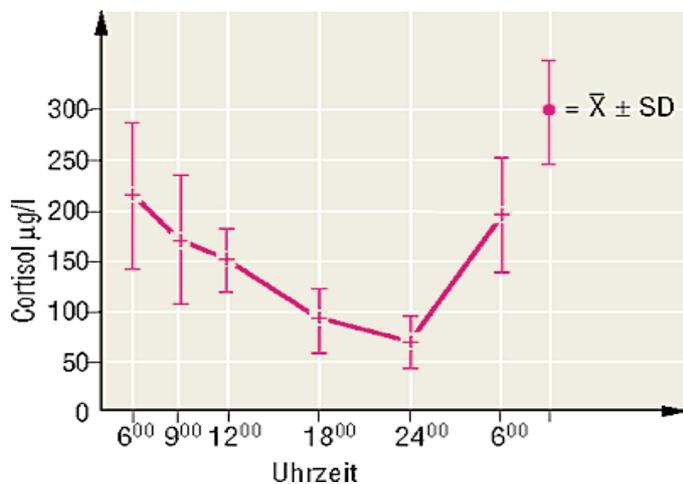
Wird der Hypothalamus, genauer der Nucleus paraventricularis (PVN) aktiviert, löst dies Reaktionen auf neuronaler Ebene (Aktivierung des Sympathikus) und endokrine Reaktionen (Ausschüttung CRH und AVP) aus.

Die vom Hypothalamus ausgehende neuronale Stressantwort führt zu Nervenimpulsen, die an den Sympathikus weitergeleitet werden, welcher dann verschiedene Prozesse in Gang bringt (z.B. Erweiterung der Bronchien, Pulssteigerung, Herabregulieren der Verdauung). Zielgewebe hierbei sind die glatte Muskulatur, Blutgefäße und Drüsen. In der Nebennierenrinde bewirkt der aktivierte Sympathikus die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin, Hormone, welche zu einer Blutdrucksteigerung führen.

Als Verbindung zur endokrinen Achse wird die Ausschüttung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Vasopressin (AVP) im Hypothalamus ausgelöst. Vasopressin oder auch Antidiuretisches Hormon (ADH) führt zu einer verstärkten Resorption von Wasser und damit zu einer Blutdrucksteigerung. CRH stimuliert weiter die Hypophyse zur Ausschüttung von Adrenokortikotropin (ACTH). Dieses Steroidhormon regt die Zellen der Nebennierenrinde zur Bildung und Ausschüttung von Kortisol, Mineralkortikoiden und Sexualhormonen an. Kortisol, ein Glukokortikoid, erhöht Aufmerksamkeit, Muskelreflexe, Konzentration und die Schmerzschwelle. Es stellt dem Körper durch seine katabole Wirkung Glucose bereit, es verringert Appetit und sexuelle Erregbarkeit. Es wirkt überwiegend über Glukokortikoidrezeptoren (GR) regulierend auf die Ausschüttung der im menschlichen Gehirn gebildeten Releasing-Hormone CRH und AVP (Abbildung 3) und steuert somit seine eigene Biosynthese und damit letztlich Beginn und Ende einer Stressreaktion (Myers, McKlveen, and Herman 2012).

Schon die Sezernierung von CRH erfolgt pulsatil, folgt also einer tageszeitlichen Rhythmik, welche sich auf die ACTH- und Kortisolausschüttung auswirkt. Bei einem gesunden, nicht gestressten Menschen wird ACTH täglich in 7 – 10 Perioden verstärkt ausgeschüttet.

Der größte Anteil davon in den frühen Morgenstunden, womit auch der messbar erhöhte Plasma-Kortisol-Spiegel am Morgen zu erklären ist (Abbildung 4).



**Abbildung 4 Tagesprofil Kortisol bei Gesunden; modifiziert nach Urban und Fischer 2003-Roche Lexikon Medizin, 5. Auflage**

Im Vergleich zu den ebenfalls bei Stress produzierten Steroidhormonen Adrenalin und Noradrenalin, tritt die Wirkung von Kortisol erst verzögert ein. Die Erklärung dazu findet sich in den unterschiedlichen Wirkmechanismen und Kaskaden, welche die Hormone auslösen. Während die Steroidhormone direkt an Rezeptoren binden und dort g-Protein-gekoppelte Prozesse vermitteln, die wiederum eine prompte Reaktion hervorrufen, wirkt Kortisol auch auf Transkriptionsebene. Über die Bindung an Glukokortikoidrezeptoren werden diese als Transkriptionsfaktoren aktiviert und können die Expression einer Reihe verschiedener Zielgene herbeiführen. Dazu zählen zum Beispiel Enzyme der Glukoneogenese (Breitstellung von Glucose) oder die vermehrte Expression von Beta2-adreno-Rezeptoren (Adrenalin-aktivierter-Rezeptor, überwiegend der Lunge und glatten Muskulatur). Kortisol kann die Expression von proinflammatorischen Proteinen beeinflussen und gleichzeitig wird, durch Bindung an Glukokortikoidrezeptor-Komplexe, die Expression von antiinflammatorischen Proteinen gefördert. Kortisol unterdrückt damit immunchemische Prozesse und wirkt so entzündungshemmend.

Eine Dysregulation der HPA-Achse und eine damit verbundene Erhöhung der Plasma-ACTH- und Kortisol-Spiegel ist schon lange Gegenstand der Forschung als eine der Ursachen für depressive und andere psychische Störungen. Auf allen

Regulationsebenen der HPA-Achse konnten erhöhte Messwerte für die entsprechenden Hormone gefunden werden.

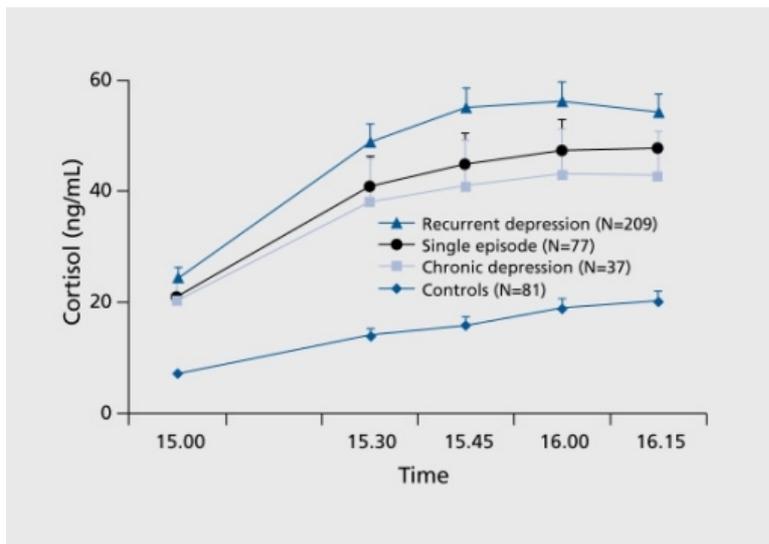
So konnte z.B. eine erhöhte Anzahl von CRH-sezernierenden Neuronen im Gehirn nachgewiesen werden (Holsboer and Ising 2010; Merali et al. 2004).

Nachgewiesen wurden auch messbar erhöhte ACTH- und Kortisol-Spiegel im Serum depressiver Patienten (Holsboer and Ising 2010; Burgese and Bassitt 2015; Heuser, Yassouridis, and Holsboer 1994b; Holsboer 2001; Garcia-Leon et al. 2019; Gaffey et al. 2018).

Schon früh konnte beobachtet werden, dass bei depressiven Patienten kein ausreichender Abfall der Plasmakonzentrationen von Kortisol und ACTH nach Gabe von Dexamethason messbar war (Carroll et al. 1981). Die Gabe von Dexamethason sollte im gesunden menschlichen Körper eine physiologische Herabregulierung der Ausschüttung von Kortisol und ACTH bewirken. Dexamethason ist ein künstliches, langwirksames Glukokortikoid und wirkt ca. 25-mal stärker als körpereigenes Kortisol (Parente 2017). Es stimuliert den körpereigenen negativen Feedback-Kreislauf und reguliert die Ausschüttung von CRH aus dem Hypothalamus. Damit wirkt es hemmend auf die weitere Ausschüttung von endogenem ACTH und Kortisol. Bei einer normal funktionierenden HPA-Achse ist die Stressreaktion somit beendet.

Exakter konnte der Nachweis mittels kombiniertem Dexamethason/CRH-Hemmtest erbracht werden (Abbildung 5). Dabei wird am Vorabend Dexamethason per os verabreicht. Am Folgetag wird der Kortisol-Basalspiegel im Serum um 15:00 Uhr gemessen und anschließend intravenös humanes CRH injiziert. Anschließend werden die Blutplasmakonzentrationen von Kortisol und ACTH alle 15 Minuten bis 16:15 Uhr bestimmt. Nach Vorbehandlung mit Dexamethason und einer zusätzlichen intravenösen Gabe von CRH bei depressiven Patienten konnten signifikant höhere Kortisol- und ACTH-Werte als bei den gesunden Kontrollen nachgewiesen werden (Holsboer and Ising 2010; Heuser, Yassouridis, and Holsboer 1994b).

Mit Hilfe dieses sehr sensitiven Tests konnte eine Störung der Regulation in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bei depressiven Patienten gezeigt werden (Varghese and Brown 2001; Hohne et al. 2014; Hatzinger et al. 1995).



**Abbildung 5 Erhöhte Kortisol-Konzentrationen im Serum nach DEX/CRH-Test bei depressiv erkrankten Probanden (Holsboer and Ising 2010)**

Es zeigte sich ebenso ein Rückgang der Kortisol-Spiegel nach Remission durch Behandlung depressiver Patienten mit Antidepressiva (Heuser et al. 1996; Rinne et al. 2003; Nothdurfter et al. 2014; Lenze et al. 2011; Binder et al. 2009).

Darüber hinaus wird auch die Kortikosteroidrezeptor-Hypothese diskutiert, nach der die gestörte HPA-Achsen-Funktion auch auf eine verminderte Funktion von Kortikosteroidrezeptoren zurückzuführen ist. Kortisol bindet an den Mineralkortikoidrezeptor (MR) mit einer geringeren Affinität als an den Glukokortikoidrezeptor (GR) (Myers, McKlveen, and Herman 2012). Die Bindung an den GR vermittelt beim gesunden Menschen ein negatives Feedback, welches die Kortisolausschüttung hemmt. Es wird vermutet, dass verschiedene genetische Varianten, zu einer unterschiedlichen, bzw. gestörten Expression des GR führt und somit zu dauerhaft erhöhten Kortisol-Konzentrationen (Modell et al. 1997; Holsboer 2001).

### 1.2.3 Neurobiologische Faktoren – Das serotonerge System

Der Einfluss neurobiologischer Faktoren auf die Entstehung einer Depression ist ebenfalls unumstritten und wichtiger Gegenstand sowohl vorangegangener als auch

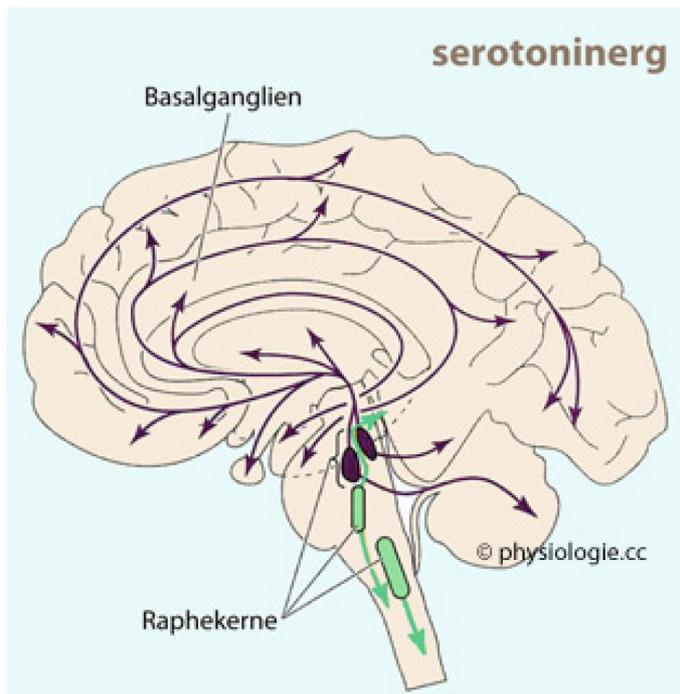
aktueller Forschung. Speziell der Mangel an Neurotransmittern wie zum Beispiel Serotonin, Dopamin und Noradrenalin im menschlichen Gehirn scheint großen Einfluss zu haben.

Die Amin-Defizit-Hypothese wurde bereits vor über 40 Jahren aufgestellt. Sie beruht auf der Annahme einer verminderten Konzentration von Neurotransmittern wie Noradrenalin, Dopamin und Serotonin im synaptischen Spalt (Coppin 1969). Bestätigt hat sich diese Hypothese durch die Wirkung der unterschiedlichen Antidepressiva, die deren Verbleib im synaptischen Spalt verlängern und so deren Wirkung verlängern. Bekannte Vertreter sind die Serotonin-Wiederaufnahme Hemmer (SSRI). Sie blockieren Serotonintransporter (SERT) und verhindern so die Wiederaufnahmen in den synaptischen Spalt. Damit soll sich die Serotoninkonzentration im Gehirn erhöhen.

Serotonin (5-Hydroxytryptamin=5HT) ist ein biogenes Amin, welches als Neurotransmitter im peripheren und zentralen Nervensystem vorkommt.

Es wird in zwei Schritten aus der Aminosäure Tryptophan gebildet. Im ersten und gleichzeitig geschwindigkeitsbestimmenden Schritt findet eine Hydroxylierung durch die Tryptophanhydroxylase (TPH) statt. Im zweiten Schritt wird das entstandene Hydroxytryptophan durch Decarboxylierung zum Amin umgesetzt und anschließend in Vesikeln gespeichert.

Etwa 90% des Serotonins wird in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts synthetisiert. Thrombozyten enthalten ebenfalls, gespeichert in Vesikeln ihrer Zellmembran, große Mengen Serotonin. Sie importieren den Stoff über spezifische Transporter, da sie ihn selbst nicht bilden können. Da Serotonin nicht die Blut-Hirnschranke passieren kann, muss es auch separat im Gehirn gebildet werden. Dort befindet sich das meiste Serotonin in den Raphekernen des Hirnstamms. Serotonerge Neurone entspringen den dorsalen und kaudalen Raphekernen und projizieren zum Hypothalamus, zum Kortex, zu Amygdala und Hippocampus, zu den Basalganglien und zum Hirnstamm (Abbildung 6).



**Abbildung 6 Serotonerge Projektionen im Gehirn nach: Boron/Boulpaep, Medical Physiology, 1st ed. 2003**

Die Wirkung von Serotonin wird über viele verschiedene 5HT-Rezeptoren zentral und peripher vermittelt und ist sehr vielfältig.

Im ZNS sind serotonerge Neurone an Funktionen wie Emotionen, wie Aggression und Angst, Schlaf-Wach-Rhythmus, Lernprozessen, Regulation der Körpertemperatur beteiligt. Zentral werden ebenfalls das Schmerzempfinden, der Schlaf, das Essverhalten und das Sexualverhalten beeinflusst. Ein gestörtes serotonerges System spielt eine große Rolle bei Erkrankungen wie Depression, Zwangserkrankungen und Angststörungen.

Außerhalb des ZNS wirkt Serotonin steigernd auf die Darmperistaltik, dilatiert die Gefäße in der Skelettmuskulatur und bewirkt in den Gefäßen der Lunge und der Nieren eine Vasokonstriktion. Bei Gefäßverletzungen degranulieren Thrombozyten wobei Serotonin aus ihren Vesikeln freigesetzt wird und durch Vasokonstriktion die Thrombozytenaggregation unterstützt wird.

Serotonin wird durch Wiederaufnahme in die Präsynapse aus dem synaptischen Spalt entfernt. Spezielle Transporter für Serotonin (SERT) befördern den Neurotransmitter zurück in Vesikel wo er gespeichert wird.

Diesen Schritt nutzen Psychopharmaka wie SSRI's, indem selektiv die Wiederaufnahmerezeptoren blockiert wird und das Serotonin so länger im synaptischen Spalt verweilt. Damit steigt die Konzentration des Neurotransmitters im Gehirn. Nach der Amin-Defizit-Hypothese wirkt die so angehobene Serotoninkonzentration stimmungsaufhellend. Abgebaut wird Serotonin in der Leber zu 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5HIAA), welches dann durch die Nieren ausgeschieden wird. Auch dies ist ein pharmakologischer Angriffspunkt. Das entsprechende Enzym kann durch die sogenannten MAO-Inhibitoren gehemmt und der Abbau von Serotonin reduziert werden. Auch dies soll erhöhte Serotoninkonzentrationen bewirken. Nach dem Abbau von Serotonin wird der Metabolit 5HIAA mit dem Urin ausgeschieden. Auf diese Weise ist es möglich, mittels 5HIAA-Konzentration im Urin, den relativen Serotoninumsatzwert zu messen. Dies wird zum Beispiel als diagnostisches Kriterium bei Serotoninproduzierenden Neuroendokrinen Tumoren genutzt. Allerdings eignet sich dieses Verfahren nicht um die tatsächliche Serotonin-Konzentration im Körper und besonders im ZNS depressiver Patienten zu messen. Im Verlauf einer Behandlung mit SSRI sanken in Studien die Konzentration des Metaboliten 5HIAA aufgrund negativer Rückkopplungsmechanismen. Daraus wurde gefolgert, dass ein erniedrigter 5HIAA-Nachweis nicht zwangsläufig auch mit niedrigen Serotonin-Konzentrationen einhergeht (Mann 1999). Damit hat sich die Bestimmung der 5HIAA-Konzentrationen im Urin nicht als Verlaufsparemeter depressiver Erkrankungen etabliert. In einigen Studien konnten verminderte Konzentrationen des Serotonin-Metaboliten 5HIAA nicht im Urin, jedoch im Liquor depressiver Patienten nachgewiesen werden (Dencker et al. 1966; Mendels et al. 1972; Åsberg et al. 1984; Mårtensson et al. 1989). Außerdem konnte man nachweisen, dass reduzierte Konzentrationen von 5HIAA im Liquor Depressiver mit dem Schweregrad der Symptomatik korrelierten (Nemeroff 2002). Mehrfach konnte in Untersuchungen gezeigt werden, dass ein Mangel an Serotonin und seinem Vorläufer der Aminosäure Tryptophan bei der Entstehung der Depression eine wesentliche Rolle spielt (Lesch 2004; Rinne et al. 2003; Mendels et al. 1975).

Die Tryptophanhydroxylase (TPH1/2) ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym bei der Serotoninsynthese (Fitzpatrick 1999). Sie kommt in 2 Isoformen im menschlichen Körper vor.

Die Expression wird durch intrazelluläres Calcium gesteuert, unterliegt einem zirkadianen Rhythmus und wird hormonell durch Glukokortikoide beeinflusst (Clark et al. 2008; Chen et al. 2017; Lenicov et al. 2007; Malek, Pevet, and Raison 2004).

In Mausmodellen wurde das Gen der TPH1 ausgeschaltet und festgestellt, dass in den Mäusen mit fehlender TPH1 Expression nahezu normale Serotonin-Konzentrationen im ZNS zu messen waren, während in der Peripherie erwartungsgemäß kein Serotonin mehr nachweisbar war. Dies war der Nachweis einer zweiten, ausschließlich zentral vorkommenden TPH (Walther et al. 2003). Zill et al. konnten die TPH2 in einer post-mortem-Studie im menschlichen Kortex, Thalamus, Hippocampus, Amygdala und Hypothalamus nachweisen (Zill, Buttner, et al. 2004).

Das humane TPH2-Gen befindet sich auf Chromosom 12q15, umfasst 11 Exons und deckt eine Region von 93,5 kb ab. Es besteht zu 70% Sequenzhomologie zur TPH1 (Walther et al. 2003).

Reguliert durch die Tryptophanhydroxylase 2, zeigen sich Effekte vor allem auf zentraler Ebene. Es besteht ein Zusammenhang mit Verhalten, Kognition, Schlaf, Essstörungen, psychiatrischen Erkrankungen, Epilepsie, Suchtverhalten und anderem. Die periphere Wirkung des Serotonins ist hingegen auf die Expression der Tryptophanhydroxylase 1 zurückzuführen, welche Auswirkungen auf Gefäße, Immunsystem und vieles mehr hat. Man spricht deshalb von der Dualität des serotonergen Systems (Abbildung 7).

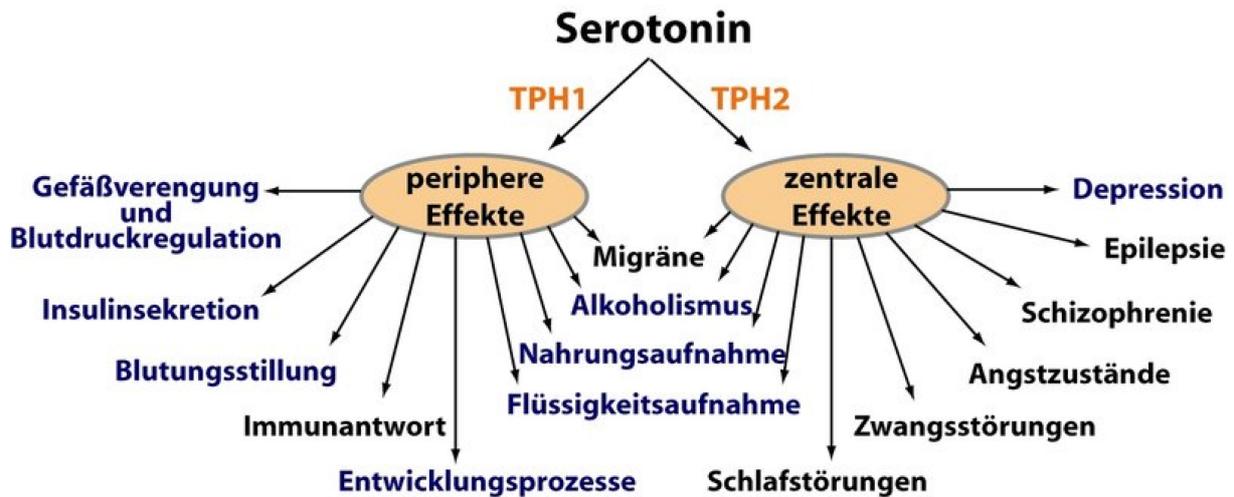


Abbildung 7 Dualität des serotonergen Systems, TPH: Tryptophanhydroxylase 1 und 2, modifiziert nach: Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (Walther et al. 2003)

Besonders der Einfluss von Glukokortikoiden ist von entscheidender Bedeutung für die Depressionsforschung, da Patienten mit Depression erhöhte Blutkortisolwerte aufweisen, die mit einer erhöhten HPA-Achsen Aktivität in Zusammenhang stehen. Es ist in mehreren Studien nachgewiesen worden, dass Glukokortikoide, speziell Kortisol, repressiv auf die TPH2-Expression wirken.(Clark et al. 2008; Heydendael and Jacobson 2009).

#### 1.2.4 Genetische Faktoren – Die neuronale Tryptophanhydroxylase (TPH2)

Die Heritabilität einer Depression liegt zwischen 31% und 42% (Sullivan, Neale, and Kendler 2000). Studien zur Vererbbarkeit, sowie Zwillings- und Adoptionsstudien haben gezeigt, dass es eine deutliche genetische Disposition für die Depression gibt (Schulte-Korne and Allgaier 2008; McGuffin et al. 2003; Mattejat and Remschmidt 2008; Lieb et al. 2002).

Zur Erforschung von Assoziationen zwischen genetischen Varianten und bestimmten Erkrankungen eignen sich die sogenannten Single-Nukleotid-Polymorphismen, kurz SNPs. Bei SNPs handelt es sich um kleine Punktmutationen in der DNA, bei denen eine Base gegen eine andere ausgetauscht wird. Diese genetische Variabilität macht etwa 90% unseres Genoms aus und führt zur genetischen Individualität. SNPs können

sowohl in kodierenden Abschnitten eines Gens als auch außerhalb liegen. Sie können Einfluss auf die Expressionsrate eines Gens haben, wenn sie zum Beispiel in der Promoterregion liegen oder direkten Einfluss auf die zu transkribierenden Proteine haben. Sie sind sehr stabil und vererben sich über mehrere Generationen.

Da der Neurotransmitter Serotonin nachweisbar mit der Depression und auch anderen psychischen Erkrankungen in Zusammenhang steht, liegt es nahe, dass sich Forscher auf Gene, die mit der Serotoninproduktion (TPH) oder dessen Transport (5-HTT) in Verbindung stehen, konzentrieren.

Es gibt verschiedene Untersuchungen zu unterschiedlichen Kandidatengenen, welche mit der unipolaren Depression und/oder der bipolaren Störung im Zusammenhang stehen sollen. Darunter Assoziationen zwischen Polymorphismen in der Promoterregion des Serotonintransporter-Gens (5-HTT), sowohl bei der unipolaren als auch bei der bipolaren Depression (Lesch and Gutknecht 2005; Petito et al. 2016; Mushtaq et al. 2014a; Oo et al. 2016; Cao et al. 2018).

Es gibt ebenfalls zahlreiche Studien über den Zusammenhang zwischen Polymorphismen des TPH-Gens und der unipolaren Depression. So wurde eine Isoform der TPH, die TPH-2, gefunden, welche ausschließlich im Gehirn produziert wird und damit für die Serotoninproduktion im menschlichen Gehirn essentiell ist (Zill, Buttner, et al. 2004; Walther et al. 2003). Polymorphismen in der Promotorregion des TPH-2 Gens wurden mit unterschiedlichen Expressionsraten in Verbindung gebracht und die HPA-Achsen-Aktivität in Abhängigkeit verschiedener Genotypen der Polymorphismen im TPH-2-Gen untersucht (Zill, Baghai, et al. 2004; Scheuch et al. 2007; Illi et al. 2009; Gao et al. 2012; Latsko et al. 2016; Wigner et al. 2018).

## 2 Zielsetzung dieser Arbeit

Veränderungen des zentralen serotonergen Systems sowie eine Dysregulation der HPA-Achsen-Aktivität, haben eine Schlüsselfunktion in der Pathophysiologie depressiver Störungen (Holsboer and Barden 1996).

Die neuronale Tryptophanhydroxylase (TPH2) scheint dabei als das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der zentralen Serotoninbiosynthese von entscheidender Bedeutung zu sein. Für Polymorphismen im TPH2-Gen wurden bereits signifikante Zusammenhänge mit Veränderungen der HPA-Achsen-Aktivität bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen gefunden (Heuser et al. 1996; Pariante 2003; Varghese and Brown 2001; Belvederi Murri et al. 2016; Cherian, Schatzberg, and Keller 2019).

Daher wurden in dieser Studie 30 Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNPs) im TPH2-Gen bezüglich ihrer Assoziationen mit der Aktivität der HPA-Achse bei 268 unipolar depressiven Patienten untersucht. Folgende Fragen sollten genauer evaluiert werden:

1. Gibt es signifikante Zusammenhänge zwischen der Genotypen- und Allelverteilung der TPH2-SNPs und der HPA-Achsen-Aktivität?
2. Zeigen sich Korrelationen zwischen der Psychopathologie während der antidepressiven Therapie und den Genotypen der TPH2-SNPs?
3. Gibt es eine Beziehung zwischen der HPA-Achsen-Aktivität nach Unterteilung der Patienten in Responder und Nonresponder und den Genotypen der TPH2-SNPs?
4. Gibt es eine Beziehung zwischen Psychopathologie während der antidepressiven Therapie nach Unterteilung der Patienten in Responder und Nonresponder und den Genotypen der TPH2-SNPs?

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Rahmenbedingungen und Studiendesign

Die vorliegende Arbeit entstand in 2 Phasen. Der erste Teil, der Patientenakquise, Betreuung und Datenerhebung umfasste, wurde von 2002-2009 durchgeführt. Der zweite Teil, der die Aufarbeitung der Daten und die Auswertung umfasste, entstand 2016-2021.

#### 3.1.1 Ein-und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Alter zwischen 18 und 80 Jahren
- Patienten mit einer aktuellen depressiven Episode im Rahmen einer Major Depression (DSM-IV: 296.2x, 296.3x, 296.0x, 311, 300.4) oder einer bipolar affektiven Störung (DSM-IV: 296.5x, 296.8x) mit einer Summenpunktzahl von mindestens 18 Punkten und mehr, gemessen anhand der HAMD-17-Beurteilungsskala zur Klassifikation der Schwere einer Depression
- Eine schriftliche Einwilligungserklärung lag vor

Ausgeschlossen wurden Patienten in Folge von:

- Aktueller Substanzabusus
- Signifikante somatische Komorbiditäten (z.B. Nebennierenstörungen)
- Komorbide Borderline-Persönlichkeitsstörung oder dissoziale Persönlichkeitsstörung
- DSM IV Achse I-Störungen, die nicht als Einschlusskriterium definiert sind

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilian-Universität München bewilligt und nach den Grundsätzen der Good Clinical Practice (GCP) der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuell gültigen Revision durchgeführt.

### **3.1.2 Rekrutierung**

Alle Teilnehmer der Studie wurden in der Psychiatrischen Klinik der LMU München, Nußbaumstraße 7 in 80336 München, sowohl auf den Stationen als auch im ambulanten Bereich rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte in den Jahren 2002 bis 2009. Die Probanden wurden aus der Allgemeinbevölkerung in Süddeutschland rekrutiert und sind Kaukasier. Alle Patienten haben sich, nach ausführlicher Aufklärung über die Art, Dauer und Ziele der Studie, schriftlich zur Teilnahme bereit erklärt. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie von erfahrenen Psychiatern mit Hilfe von strukturierten Interviews zu Art und Dauer ihrer Erkrankung befragt. Zudem erfolgte eine ausführliche Anamnese zu Vorerkrankungen (psychiatrisch und internistisch), Medikamentenkonsum, sozialem Umfeld und zu biometrischen Daten (Größe/Gewicht). Im Anschluss erfolgte eine Blutentnahme. Die strukturierten Interviews wurden nach 4 Wochen und bei Entlassung wiederholt. Die Blutabnahmen erfolgten wöchentlich einmal und bei Entlassung.

### **3.1.3 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive klinische Verlaufsstudie mit Kontrollgruppe. Der Studienzeitraum umfasste 7 Jahre. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen individuellen genetischen Merkmalen und dem Krankheitsverlauf bei depressiven Patienten. Dazu wurden in regelmäßigen Abständen strukturierte Interviews von erfahrenen Psychiatern geführt sowie biochemischen Marker im Blut bestimmt.

## 3.2 Klinische Messinstrumente

Zu Beginn und im Laufe Ihres stationären Aufenthaltes, wurden die Patienten durch erfahrene Psychiater befragt und mit Hilfe unterschiedlicher klinischer Messinstrumente diagnostiziert. Der HAMD-17 und der CGI wurden jeweils bei Studieneinschluss nach 4 Wochen und bei Entlassung erhoben.

Verschlüsselt wurden die Diagnosen nach ICD-10 System und DSM-IV Kriterien.

### 3.2.1 HAMD – Hamilton-Depressions-Skala

Die Hamilton Depression Scale (HAMD) ist eine Fremdbeurteilungsskala. Der Patient wird zu unterschiedlichen Symptomen, wie zum Beispiel Schlafstörungen, Suizidalität oder Angstgefühlen befragt. Es gibt verschiedene Skalen mit einer unterschiedlichen Anzahl von abzufragenden Items (Symptomen). Aus der Anzahl der Items ergibt sich die Nomenklatur: HAMD-21, HAMD-24, HAMD-17, HAMD-14). Im Rahmen dieser Studie wurde die Hamilton Depression Skala mit 17 Items, nachfolgend als HAMD-17 benannt, genutzt.

Jedes Item wird durch den Interviewer in einem maximal 30-minütigen Gespräch erfragt, möglichst nicht direkt, und anschließend bewertet mit einer Skala von 0 bis 4 (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittelmäßig, 3 = schwer, 4 = sehr schwer), woraus sich im Ergebnis eine Gesamtpunktzahl ergibt.

Die Einteilung der Schwere der Depression ergibt sich zum Beispiel für den HAMD-17 aus der Gesamtpunktzahl wie folgt:

0 - 8 Punkte	Keine Depression, klinisch unauffällig oder remittiert
9 - 16 Punkte	Leichte Depression
17 - 24 Punkte	Mittelschwere Depression
≥ 25 Punkte	Schwere Depression

Je höher die Punktzahl, umso stärker ist die Depression. 0 ist die niedrigste erreichbare Punktzahl und 66 der maximal erreichbare Wert, der hier für eine schwere Depression steht.

### **3.2.2 CGI – Clinical Global Impression**

Die Clinical Global Impression Skala setzt sich aus 3 Skalen zusammen und ist ebenfalls eine Fremdbeurteilungsskala. Sie wurde entwickelt, um, einen Gesamteindruck von Symptomschwere, Ansprechen auf die Behandlung und den Krankheitsverlauf eines Patienten, abbilden zu können. Die Beurteilung erfolgt durch den Arzt.

In der Clinical Global Impression-Severity-Skala wird die Schwere der Erkrankung des Patienten zum Zeitpunkt der Beurteilung im Vergleich zu früheren Erfahrungen des Patienten bewertet. Die Einteilung erfolgt auf einer 7-Punkte-Skala (1 = Normal, überhaupt nicht krank – 7 = Unter den extremsten Patienten). Bei der Clinical Global Impression-Improvement-Skala wird der Krankheitsverlauf mit 1 – 7 Punkten bewertet (1 = sehr verbessert – 7 = sehr viel schlimmer).

Der Clinical Global Impression-Efficacy Index bewertet in einem 4x4 System den therapeutischen Effekt und gleichzeitig die mit der Behandlung einhergehenden Nebenwirkungen (vollständige Remission oder nahezu vollständige Remission – unverändert oder schlechter X keine Nebenwirkungen – Nebenwirkungen überwiegen den therapeutischen Effekt).

Bei der Erhebung des CGI wurde nur ein Teil des 3-teiligen Instruments verwendet: Die CGI-Severity-Skala, also die Skala zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung. Im Folgenden als CGI-Item 1 benannt.

### **3.2.3 MADRS – Montgomery Asberg Depression Rating Scale**

Die Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale ist ein Fremdbeurteilungsbogen, der als Ergänzung zur Hamilton Depression Scale eingeführt wurde, da er sensitiver für die Veränderungen der erfragten Symptome ist (Schmidtke et al. 1988). Beurteilt wird die jeweils vergangene Woche mit Hilfe von 10 Fragen, welche auf einer 7-stufigen Skala von 0 bis 6 bewertet. Daraus ergibt sich eine Gesamtpunktzahl die den Schweregrad einer Depression angibt.

Dabei liegt der Wertebereich zwischen 0 und 60 Punkten:

0 – 6	keine Depression
7 – 19	leichte Depression
20 – 34	mäßige Depression
> 34	schwere Depression

Die MADRS wurde zwar auch in dieser Studie genutzt, aber die vorliegenden Daten waren dazu so lückenhaft, dass wir entschieden, uns auf die beiden oben genannten Skalen zu beschränken.

### **3.3 DNA-Aufbereitung und Sequenzierung der Single Nucleotid Polymorphismen**

#### **3.3.1 DNA-Präparation**

Die DNA wurde aus 7,5 ml EDTA-Vollblut mittels des Invisorb Blood Giga-Kits (Invitrogen, Berlin, Deutschland) nach Herstellerangaben extrahiert.

#### **3.3.2 Auswahl der SNPs im TPH2-Gen**

Aus der über das Internet zugänglichen dbSNP-Datenbank des NCBI (National Center of Biotechnology, U.S. National Library of Medicine, Bethesda, USA: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) wurden die einzelnen Polymorphismen für das TPH2- Gen, basierend auf der Genbank Kontig-Nummer: Accession Number NT\_02941913, Contig Label CRCh38.p7 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) ausgewählt. Die rs-Nummer kennzeichnet hierbei die Referenz-SNP-ID aus der SNP-Datenbank des NCBI. Aufgrund der über 70%igen Homologie des TPH2- zum TPH1-Gen, vor allem in den kodierenden Bereichen (Exons), wurden überwiegend nur intronische SNPs ausgesucht, um eine mögliche Ko-amplifikation mit TPH1-Sequenzen weitestgehend

zu vermeiden. Zusätzlich wurde die TPH2-Spezifität der PCR-Primer durch eine BLAST-Analyse mit Hilfe des im Internet zugänglichen Programms ENSEMBL BLAST VIEW (<http://www.ensembl.org/Multi/blastview>) überprüft. Die SNPs sind über das gesamte TPH2 Gen verteilt (Tabelle 2).

**Tabelle 2 Verteilung der SNPs über dem TPH2-Gen**

SNP ID <sup>a</sup>	Kontig Position <sup>b</sup>	SNP <sup>c</sup>	Aminosäure Austausch	Genregion
rs5019656	71928663	C/T		5'-Gen-nah
rs7296838	71933264	T/A		5'-Gen-nah
rs4570625	71938143	G/T		5'-UTR
rs11178997	71938373	A/T		5'-UTR
rs11178998	71938935	A/G		5'-UTR
rs4341581	71941293	G/T		Intron 1
rs10748185	71942075	A/G		Intron 2
rs4565946	71942989	C/T		Intron 2
rs2129575	71946293	G/T		Intron 4
rs11179002	71948504	C/T		Intron 4
rs1386488	71950838	A/C		Intron 5
rs1843809	71954918	G/T		Intron 5
rs2220330	71957928	G/A		Intron 5
rs1386495	71958542	C/T		Intron 5
rs1386494	71958763	A/G		Intron 5
rs6582072	71960697	A/G		Intron 5
rs1386493	71961399	C/T		Intron 5
rs1386492	71968485	A/G		Intron 5
rs4760814	71973154	A/G		Intron 6
rs4760815	71978449	T/A		Intron 6
rs7305115	71979082	G/A	Pro/Pro	Exon 7
rs4760750	71984109	A/C		Intron 7
rs10506645	71991720	C/T		Intron 7
rs2887147	71994480	T/C	Val/Ala	Exon 8
rs1386497	71998510	A/C		Intron 8
rs1487278	72007071	C/T		Intron 8
rs9325202	72013697	A/G		Intron 8
rs17110690	72014217	A/G		Intron 8
rs1386486	72018440	C/T		Intron 8
rs4290270	72022455	T/A	Ala/Ala	Exon 9
rs1487280	72025047	A/G		Intron 9
rs7488262	72031659	G/T	Glu/Asp	Exon11
rs7296397	72037145	C/T		3'-Gen-nah

<sup>a</sup>SNP ID-Nummer aus der SNP Datenbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>); <sup>b</sup>Position im Genbank-Kontig NT\_02941913 (Orientierung: genomisch vorwärts); <sup>c</sup>Allel 1/Allel 2

### 3.3.3 Genotypisierung

SNPs im TPH2-Gen wurden mit Hilfe der ABI PRISM Snapshot-Methode (Applied Biosystems, Foster City, USA) durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine kommerzielle Mini-Sequenzierungsmethode, die auf der Verlängerung eines unmittelbar vor dem SNP gebundenen Primers mittels fluoreszenzmarkierter Dideoxynukleotiden beruht. Die Primerverlängerungs-Reaktion kann letztendlich durch automatische Kapillarelektrophorese am ABI PRISM 310 Sequenzierungsgerät detektiert werden. Eine detaillierte Beschreibung der Grundlagen dieser Methode liefert Turner et al. (Turner et al. 2002). Die erhaltenen Daten wurden mit Hilfe der Programme Genscan Analysis Version 3.7 und Genotyper Version 3.7 detektiert und ausgewertet. Die PCR-Primersequenzen des jeweiligen SNPs wurden mit dem Programm PRIMER des HUSAR Bioinformatics Lab (DKFZ, Heidelberg, Deutschland; <http://genius.embnet.dkfz-heidelberg.de/>) ermittelt. Die verwendeten SNPs sowie die Sequenz der PCR- und Snapshot-Primer sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Die PCR-Amplifizierung der polymorphen DNA-Bereiche erfolgte mittels Multiplex-PCR mit jeweils fünf SNPs. Die PCR wurde in 25 µl Gesamtvolumen durchgeführt mit 50 ng DNA, 2,5 µl 10 x PCR-Puffer, 200 µM dNTPs, 0,5 µM Vorwärts- und Rückwärtsprimer der SNPs (rs1386488, rs1843809, rs2220330, rs1386494, rs1386493 für die Multiplexreaktion 1 und rs1386495, rs6582972, rs1386492, rs4760814, rs4760815 für die Multiplexreaktion 2), und 0,5 Units Taq Polymerase (Ampli Taq Gold, Applied Biosystems, Foster City, USA).

**Tabelle 3 Mittels Snapshot Methode untersuchte SNPs im TPH2-Gen, Basenaustausch sowie Sequenz der verwendeten PCR- und Snapshot-Primer zu deren Nachweis**

SNP ID <sup>a</sup>	SNP <sup>b</sup>	Sequenzen der PCR- und Snapshot-Primer
rs1386488	C/A	F: 5'-AGG CGA ATT TTT CAC TGG TG-3` R: 5'-AAG AGC ACC TAA GCA TCA AAG G-3` SNAP: 5'-GTT TAT AAA AAG GGA TTT GAC-3`
rs1843809	G/T	F: 5'-AAC ACA TTT TTC TTT TGG GGG-3` R: 5'-AGA ACA TGA GGT TCA TGG GC-3` SNAP: 5'-(GACT) <sub>2</sub> TGA GCT CCT ACT TTA ATT AT-3`
rs2220330	G/A	F: 5'-CCT TCC CAG GTC AAT GTG TC-3` R: 5'-TGC TCC ATT TCA GAG GAA TTT T-3` SNAP: 5'-(GACT) <sub>3</sub> AAA AAT GTT CAT TAT GTT GAC-3`
rs1386495	C/T	F: 5'-GTC TGC TCA AAA GTC CAC ACC-3` R: 5'-AAT GGA GAC ATG GTT CTG CC-3` SNAP: 5'-(GACT) <sub>4</sub> CAG AAC TCA AAC CAG TCC T-3`
rs1386494	A/G	F: 5'-ACC CAA AGC CTG ACC CTC-3` R: 5'-CCC TTC TCT GCT TCG ATG AG-3` SNAP: 5'-(GACT) <sub>5</sub> TTG CCA GGG ATG TGT CAC TC-3`
rs6582072	A/G	F: 5'-CTC AGT GGC TGA AAG GAA GG-3` R: 5'-GAT GAC AAA ACA GCA CTG TTC C-3` SNAP: 5'-(GACT) <sub>2</sub> GCT GTG GAA AAC ATT AAC GCA-
rs1386493	C/T	F: 5'-TAT TGT CAC AGT GAA ATG GGT G-3` R: 5'-CTT GCA CCT TGT TTG AAA GAG-3` SNAP: 5'-(GACT) <sub>5</sub> TGC TGT TAT TAA TTT GCA CA-3`
rs1386492	A/G	F: 5'-GGT GTC TTC TGC CTC CTG AG-3` R: 5'-CTG CGA GAA GTG GAG TAG GG-3` SNAP: 5'-GAC GTA TGT CCA GGC TCC C-3`
rs4760814	A/G	F: 5'-CCA AAA GTG CCT TTT TAT TTG C-3` R: 5'-GCA GCC CAA TAA GTC TCA GC-3` SNAP: 5'-ATC AGG CAA CTG TCA GAG-3`
rs4760815	T/A	F: 5'-ATA AGC CAA TAG AGC AAG CAG G-3` R: 5'-TGA CAC ACA GCT AAG CAC CC-3` SNAP: 5'-(GACT) <sub>5</sub> -TCT ATA TTG TTT TCT GTG-3`

<sup>a</sup>SNP ID-Nummer aus der SNP-Datenbank ; <sup>b</sup>Allel 1/Allel 2

Die PCR-Bedingungen waren: Anfangs Denaturierung bei 95°C für 10 Min., anschließend 35 Zyklen bestehend aus 95°C/30 Sek., 58°C (Multiplexreaktion 1), bzw. 60°C (Multiplexreaktion 2)/30 Sek., 72°C/eine Min. und abschließend 72°C für 10 Min.. Um nicht verbrauchte dNTPs und Primer zu entfernen, wurden zum PCR Ansatz anschließend 2 µl SAP (1 Unit/µl) (USB Corporation, Cleveland, Ohio, USA), 0,1 µl EXO I (20 Units/µl) (USB Corporation, Cleveland, Ohio, USA), und 5,9 µl deionisiertes H<sub>2</sub>O gegeben, 60 Min. bei 37°C inkubiert und die Reaktion durch 15-minütige Inkubation bei 72°C gestoppt.

Die Multiplex Snapshot-Reaktion wurde im 10 µl Gesamtvolumen mit 1µl Ready Reaction Mix, 0,2 µM (Multiplexreaktion 1), bzw. 0,4 µM (Multiplexreaktion 2) Snapshot Primer der jeweiligen SNPs und 2 µl des inkubierten PCR-Ansatzes unter folgenden Bedingungen durchgeführt: 25 Zyklen bestehend aus 96°C/10 Sek., 50°C/5 Sek., 60°C/30 Sek.. Die abschließende Entfernung nicht verbrauchter dNTPs erfolgte wiederum durch enzymatischen Abbau. Dabei wurden 0,5 Units SAP zum Multiplex Snapshot-Ansatz gegeben und nochmals 60 Min. bei 37°C und 15 Min. bei 72°C inkubiert. Zu 0,5 µl dieses Ansatzes wurden 9,75 µl Formamid und 0,25 µl GS120 Längenstandard (Applied Biosystems, Foster City, USA) gegeben und die Produkte der Primer-Extensionsreaktion in einer 41 cm Kapillare (POP 4-Gel) (Applied Biosystems, Foster City, USA) am ABI PRISM 310 Kapillarelektrophoresegerät aufgetrennt.

Die in Tabelle 4 aufgeführten Polymorphismen wurden mittels der TaqMan® Methode mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen „Assay-on-Demand“-Kits am StepOnePlus (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) durchgeführt. Die PCR Reaktion wurde nach Herstellerangaben mit 50 ng DNA und TaqMan® Genotyping Master Mix in 10 µl Gesamtvolumen ausgeführt.

**Tabelle 4 Mittels Taqman Methode untersuchte SNPs im TPH2-Gen, Basenaustausch, sowie Assay-on-Demand-Nummer**

SNP ID <sup>a</sup>	SNP <sup>b</sup>	Assay-on-Demand-ID <sup>c</sup>
rs5019656	C/T	C_26385302_10
rs7296838	T/A	C_29092978_10
rs4570625	G/T	C_226207_10
rs11178997	A/T	C_175723136_10
rs11178998	A/G	C_27855794_10
rs4341581	G/T	C_27865828_10
rs10748185	A/G	C_31110850_20
rs4565946	C/T	C_26385313_10
rs2129575	G/T	C_8376202_10
rs11179002	C/T	C_31110855_10
rs7305115	G/A	C_8376164_10
rs4760750	A/C	C_8376146_10
rs10506645	C/T	C_30277975_20
rs2887147	T/C	C_15841806_10
rs1386497	A/C	C_8872295_10
rs1487278	C/T	C_8872276_10
rs9325202	A/G	C_30475959_10
rs17110690	A/G	C_33094005_10
rs1386486	C/T	C_8376042_10
rs4290270	T/A	C_26385365_10
rs1487280	A/G	C_8872233_10
rs7488262	G/T	C_29092997_10
rs7296397	C/T	C_29092999_10

<sup>a</sup>SNP ID-Nummer aus der SNP-Datenbank; <sup>b</sup>Allel 1/Allel 2; <sup>c</sup>Assay-on-Demand-Nummer von Applied Biosystems (Foster City, CA, USA)

Die Auswertung erfolgte unter einfachblinden Bedingungen durch zwei unabhängige Personen. Das Laborpersonal hatte keinerlei Information zur Herkunft der DNA-Proben und wurde nicht über die Diagnosen der Patienten informiert.

### **3.4 Kombiniertes Dexamethason-Suppressions- und Corticotropin-Releasing-Hormon Stimulationstest (DEX/CRH-Test)**

Der kombinierte DEX/CRH-Test wurde bei 207 unbehandelten Patienten (93 Männer, 114 Frauen; Alter: 47,18 Jahre  $\pm$  13,40 Jahre) aus der Gesamtstichprobe nach einer Auswaschzeit der vorherigen Medikation von mindestens 3 Tagen am Ende der ersten Behandlungswoche in der Klinik durchgeführt. Die Medikation zur Behandlung von Schlafstörungen war auf bis zu 1g Chloralhydrat (Chloraldurat®) begrenzt. Die Patienten erhielten am Vorabend der Untersuchung um 23.00 Uhr 1,5 mg Dexamethason (Dex, Fortecortin®, Merck, KG, Darmstadt, Deutschland).

Am Untersuchungstag wurde um 14.00 Uhr eine Braunüle in eine Unterarmvene gelegt; hierüber wurden alle Blutentnahmen durchgeführt. Der intravenöse Zugang wurde über eine Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung (40 ml pro Minute) mittels eines Perfusors offengehalten. Die Patienten lagen unter Ruhebedingungen wach im Untersuchungsraum. Nach einer Adaptionszeit von 60 Min. wurden nochmals Baseline-Proben entnommen. Um 15.00 Uhr wurden dann 100  $\mu$ g menschliches CRH Lyophilisat (CRF human, Clialfa® AG, Läufelfingen, Schweiz) innerhalb von 30 Sekunden im Bolus injiziert. Anschließend wurden bis 16.15 Uhr in 15-minütigen Zeitintervallen Blutproben entnommen. Hierbei wurden sowohl die CRH-Injektion als auch die Gewinnung der Blutproben mittels der „Durch-die-Wand-Technik“ („trough the wall technique“) durchgeführt. Alle untersuchten Patienten befanden sich alleine und unter Ruhebedingungen im Untersuchungsraum. Die Blutentnahme wurde vom Nebenraum aus durchgeführt, ohne sie dadurch zu beeinträchtigen. Die Perfusorleitungen wurden hierbei durch ein Loch in die Wand geleitet, das mittels eines Schaumstoffzylinders und der Holzklappe verschlossen und dadurch auch gegenüber dem Untersuchungsraum weitgehend schallisoliert war. Durch das gleiche Loch in der Wand verliefen alle Verbindungsschläuche zur Blutdruckmanschette und zum Pulsoxymeter. Hiermit wurden während der ganzen Untersuchung kontinuierlich die Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung) registriert.

### 3.5 Messung der Kortisol- und ACTH-Konzentrationen im Serum

Das Serum zur Messung des Kortisol- und ACTH-Konzentrationen wurde bei  $-80^{\circ}\text{C}$  bis zur gleichzeitigen Messung aller Proben eingefroren. Kortisol wurde mittels eines kommerziellen Radioimmunoassays (RIA) (Cortisol-RIA, Diagnostic Products Corporation Biermann, Bad Nauheim, Deutschland) gemessen. Die untere Nachweisgrenze betrug  $8,28\text{ nmol/l}$ , die Intra- und Interassay Variationskoeffizienten waren jeweils  $2,4\%$  und  $6,4\%$ . Zur ACTH-Bestimmung wurde ein Chemolumineszenz-Immuno-metrischer Assay verwendet. Die untere Nachweisgrenze betrug hierbei  $0,11\text{ pmol/l}$ . Die Intra- und Interassay Variationskoeffizienten waren jeweils  $3,8\%$  und  $7,0\%$ .

### 3.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm SPSS für MAC (Version 24.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois 60606, USA). Der Vergleich der Genotypen-, bzw. Allelverteilungen erfolgte mittels eines  $\chi^2$ -Tests nach Pearson mit Yates-Korrektur und falls erforderlich mit dem Fisher-Exakt-Test. Die Ergebnisse sämtlicher Genotypisierungen wurden mit dem Computerprogramm HWSIM (<http://krunch.med.yale.edu/hwsim>) auf das Hardy-Weinberg-Equilibrium getestet. Die Flächenintegrale unter den Kurven der Cortisol- und ACTH-Sekretion (area under the curve: AUC) wurden durch numerische Integration berechnet. Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest (KS-Test) für eine Probe wurde angewandt, um die Cortisol- und ACTH- Messwerte auf Normalverteilung zu überprüfen. Zur Analyse signifikanter Zeiteffekte auf die Cortisol- und ACTH-Konzentrationen nach der CRH-Injektion wurde eine Varianzanalyse für Messwiederholungen mit der Zeit als Innersubjektfaktor und dem Genotyp als Zwischensubjektfaktor durchgeführt. Es wurde mittels ANOVA nach signifikanten Unterschieden zwischen den AUC-Werten der verschiedenen Genotypen gesucht. Da der Mauchly-Test auf Sphärizität zeigte, dass keine Sphärizität der Daten angenommen werden kann, wurden für die F-Tests im Rahmen der

Analyse eine Anpassung der Freiheitsgrade nach der Greenhouse-Geisser-Methode angewandt.

Die Signifikanzgrenze für alle statistischen Tests lag bei 0,05. Zusätzlich wurden Bonferroni Korrekturen für alle multiplen Testverfahren benutzt.

### **3.7 Kontrollen**

Zusätzlich zu den Studienpatienten wurden gesunde Kontrollprobanden für die Studie rekrutiert.

Alle wurden im süddeutschen Raum rekrutiert und sind Kaukasier. Nach Aufklärung über die Art, Dauer und Ziele der Studie erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme. Anschließend wurden ebenfalls strukturierte Interviews von erfahrenen Psychiatern durchgeführt zur Detektion psychiatrischer Erkrankungen. Sämtliche Kontrollen waren diesbezüglich unauffällig und wiesen keinerlei Erkrankung im psychiatrischen Bereich auf. Anschließend erfolgten auch hier die Blutabnahmen zur DNA-Präparation und Aufbereitung. Es erfolgte der statistische Vergleich bezüglich Alter und Geschlecht, sowie der Allelverteilung.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Stichprobenbeschreibung

#### 4.1.1 Demografische Daten, Geschlecht- und Altersverteilung

Insgesamt haben 268 Patienten die Einschlusskriterien erfüllt und sich dem kombinierten DEX/CRH - Test unterzogen.

Davon waren 118 Patienten männlich (44,0%) und 150 (56,0%) weiblich.

Im Mittel waren die Patienten  $47,30 \pm 13,74$  Jahre alt, wobei der jüngste Patient 19 und der Älteste 78 Jahre alt war. Die Mehrheit der Patienten (54,5%) konnte der Altersgruppe der unter 50ig-jährigen zugeordnet werden. Alle sind kaukasischer Abstammung. Von den insgesamt 460 Kontrollen war von 429 das Geschlecht bekannt. Hier waren 218 (50,8%) männlich und 210 (49,2%) weiblich. Der Altersdurchschnitt der Kontrollen lag bei  $43,88 \pm 16,22$  und war damit etwas niedriger als in der Patientenstichprobe.

**Tabelle 5 Geschlecht und Altersverteilung**

		Patientenstichprobe	Kontrollen
Geschlecht	männlich	N=118 (44%)	N=218 (50,8%)
	weiblich	N=150 (56%)	N=210 (49,2%)
		268 (100%)	429 (100%)
Altersdurchschnitt $\pm$ SD		$47,30 \pm 13,74$	$43,88 \pm 16,22$

N= Anzahl der Patienten, SD=Standardabweichung

#### 4.1.2 Diagnosen nach ICD-10 und DSM-IV

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung depressiv und wiesen einen HAMD-17-Score von mindestens 18 Punkten auf.

Den größten Anteil bildete die Gruppe der schon mehrfach Erkrankten (rezidivierende depressive Störung) mit N=168 (62,7%), 84 Teilnehmer litten an einer erstmalig diagnostizierten depressiven Episode und bei 15 Studienteilnehmern wurde eine bipolar affektive Störung diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung befanden sich diese Patienten in einer depressiven Phase und konnten mit einem HAMD-17 von mindestens 18 Punkten ebenso in die Studie aufgenommen werden, wie die unipolar depressiven Teilnehmer.

Die Verteilung der Diagnosen nach ICD-10 und DSM-IV sind Tabelle 6 zu entnehmen.

**Tabelle 6 Diagnosen nach ICD-10 und DSM-IV**

	N	Anteil in %
bipolar affektive Störung	15	5,6
depressive Episode	85	31,7
rezidivierende depressive Störung	168	62,7

N= Anzahl der Patienten, SD=Standardabweichung

#### 4.1.3 Bewertungsskalen im Verlauf der Erkrankung

Im Durchschnitt wiesen die Patienten bei Studienbeginn 24,26 Punkte auf der HAMD-17-Skala auf und beendeten die Behandlung mit durchschnittlich 8,61 Punkten. Nach Entlassung hatten die Patienten ihre HAMD-17-Werte um durchschnittlich 66,49% verbessert.

Ebenfalls zu Beginn und bei Entlassung wurde der CGI-Item-1-Score erhoben und somit der Schweregrad der Erkrankung dargestellt. Die Patienten hatten auf dieser Skala zu Beginn der Studie durchschnittlich 5,68 Punkte und konnten sich bis zum Zeitpunkt der Entlassung um 41,9% verbessern auf durchschnittlich 3,3 Punkte.

**Tabelle 7 HAMD-17 und CGI-Item-1-Summenwerte bei Studieneinschluss (zu Baseline) und vor Entlassung, sowie prozentuale Verbesserung im Behandlungsverlauf**

		Mittelwert ± SD	Ø Verbesserung in %
HAMD-17	Baseline	26,05 ± 5,38	
	bei Entlassung	8,73 ± 5,21	66,49
CGI-Item-1	Baseline	5,68 ± 0,67	
	bei Entlassung	3,30 ± 0,95	41,90

SD=Standardabweichung

#### 4.1.4 Familienanamnese

Von allen Patienten berichteten 108 (40,4%) von bereits aufgetretenen depressiven Störungen innerhalb der Familie im Rahmen der in Tabelle 8 aufgeführten Erkrankungen wie der bipolar affektiven Störung (N= 83, 31%). Bei 115 (42,9%) Patienten fanden sich keine Hinweise auf eine familiäre Vorbelastung. Bei 4 Patienten (3%) gab es in der Familie Fälle von schizotypen Störungen, welche zu den schizophrenienahen Störungen gezählt werden.

45 (16,7%) Patienten konnten bezüglich der Familienanamnese keine Angaben machen. Unter „Andere“ sind die nicht eindeutig diagnostizierten bzw. nachvollziehbaren Fälle zusammengefasst.

**Tabelle 8 Angaben zur Familienanamnese**

	Anzahl Patienten	Anteil in %
keine familiäre Vorbelastung	115	42,9
affektive Störung, bipolar	83	31
affektive Störung, depressive Episode	8	3
schizotype Störung	4	1,5
anhaltend wahnhaftige Störung	1	0,4
Andere	12	4,5
keine Angaben	45	16,7

#### 4.1.5 Krankheitsverlauf

Im Rahmen der Datenerhebung wurde auch erfasst, wie viele depressive Phasen bereits bei Studieneinschluss erlebt wurden. Die durchschnittliche Anzahl der bereits durchgemachten Krankheitsphasen der Patienten betrug  $3,96 \pm 7,23$ . Die Streuung der Angaben war hier sehr groß von 0 bis 20 Phasen. In Tabelle 9 sind deshalb nur die häufigsten Angaben dargestellt.

**Tabelle 9 Anzahl der durchgemachten depressiven Erkrankungsphasen (bei Studieneinschluss)**

Anzahl Krankheitsphasen	N	Anteil in %
0 - 2	130	48,5
3 - 5	54	20,2
>= 6	36	13,4
keine Angaben	48	17,9

N= Anzahl der Patienten, SD=Standardabweichung

#### 4.1.6 Medikamente und apparative Behandlungsmethoden

In Tabelle 10 sind die verschiedenen Medikamentenklassen und Zusatzbehandlungen nach Häufigkeit ihres Einsatzes dargestellt.

Im Beobachtungszeitraum erhielten die meisten Patienten (N= 53, 19,78%) ein sogenanntes NASSA (spezifisch serotonerges und noradrenerges Antidepressivum). Neben den Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) waren die selektiven Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer (SNRI) ebenfalls häufig vertreten. Die Gabe von Lithium und Carbamazepin erfolgt in der Regel als Phasenprophylaktika bei biphasischen Erkrankungen wie der manisch-depressiven Störung. Ebenso wurden Benzodiazepine und Neuroleptika (z.B. Quetiapin) bei der depressiven Störung als sogenannte Augmentationstherapeutika verabreicht. Auch in diesem Patientenkollektiv kamen sowohl die EKT (Elektrokrampftherapie), als auch die tMS (transkranielle Magnetstimulation) als unterstützende Behandlungsmethoden zum

Einsatz. Bei 69 (25,74%) Patienten fanden sich entweder keine Angaben oder es wurden keine Medikamente eingenommen oder apparative Behandlungen angewandt.

**Tabelle 10 Medikation und apparative Behandlung**

Medikament/Behandlung	N	Anteil in %
NASSA	53	19,78
SSRI	29	10,82
SNRI	14	5,22
Lithium	15	5,59
Carbamazepin	5	1,87
Neuroleptika	24	8,96
Benzodiazepine	14	5,22
EKT	21	7,84
TMS	24	8,96
keine Angaben oder keine Einnahme	69	25,74

N= Anzahl der Patienten

#### 4.1.7 Response

Als Responder wurden diejenigen Patienten definiert, bei denen zum nach 4 Wochen eine Verbesserung des HAMD-17-Summenscore von 50% und mehr zu verzeichnen war. Der Anteil der Responder im Gesamtkollektiv war mit N=171 (63,8%) deutlich höher, als der Anteil der Nonresponder. Bei 48 (18%) Patienten fehlten die entsprechenden Daten, so dass die Response nicht berechenbar waren.

**Tabelle 11 Anteil Responder nach HAMD-17**

HAMD-17-Response	N	Anteil in %
ja	171	63,8
nein	49	18,2
Gesamt	220	82

N= Anzahl der Patienten, SD=Standardabweichung

## 4.2 Einfluss der TPH2-Polymorphismen rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 auf die Aktivität der HPA-Achse, gemessen durch den kombinierten DEX/CRH-Test bei depressiven Patienten

Insgesamt wurden 30 TPH2-Polymorphismen (Tabelle 12) bezüglich ihres Einflusses auf die HPA-Achsen-Aktivität bei depressiven Patienten untersucht. Dabei wiesen die Genotypen von 4 SNPs (rs11178997, rs11179998, rs10748185 und rs4565946) signifikante Ergebnisse, bei den mittels kombiniertem DEX/CRH-Test gemessenen ACTH- und Kortisol-Konzentrationen, auf. Daher beziehen sich die folgenden Ergebnisse auf die SNP rs11178997, rs11179998, rs10748185 und rs4565946.

**Tabelle 12 Liste der untersuchten SNPs mit Angabe der Lokalisation im TPH2-Gen**

rs - Nummer	Austausch	Region	rs - Nummer	Austausch	Region
rs4570625	G/T	5'-UTR	rs1386492	A/G	Intron 5
<b>rs11178997</b>	<b>A/T</b>	<b>5'-UTR</b>	rs4760814	A/G	Intron 6
<b>rs11178998</b>	<b>A/G</b>	<b>Exon 1</b>	rs4760815	T/A	Intron 6
rs4341581	G/T	Intron 1	rs7305115	G/A	Exon 7
<b>rs10748185</b>	<b>A/G</b>	<b>Intron 2</b>	rs4760750	A/C	Intron 7
<b>rs4565946</b>	<b>C/T</b>	<b>Intron 2</b>	rs10506645	C/T	Intron 7
rs2129575	G/T	Intron 4	rs2887147	T/C	Exon 8
rs11179002	C/T	Intron 4	rs1386497	A/C	Intron 8
rs136488	A/C	Intron 5	rs1487278	C/T	Exon 9
rs1843809	G/T	Intron 5	rs9325202	A/G	Intron 9
rs2220330	G/A	Intron 5	rs17110690	A/G	Exon 10
rs1386495	C/T	Intron 5	rs1386486	C/T	Intron 10
rs1386494	A/G	Intron 5	rs4290270	T/A	Exon 9
rs6582072	A/G	Intron 5	rs1487280	A/G	Intron 9
rs1386493	C/T	Intron 5	rs7488262	G/T	Exon 11

SNPs, bei denen signifikante Unterschiede zwischen den Genotypen bei Kortisol- und ACTH-Konzentrationen berechnet wurden, sind fett markiert

#### 4.2.1 Vergleich der Allel- und Genotypenverteilung der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946

Alle untersuchten SNPs befanden sich sowohl in der Patienten- (N=268), als auch in der Kontrollgruppe (N=460) im Hardy-Weinberg-Equilibrium. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Allel- und Genotypenverteilung aller untersuchten SNPs im TPH2-Gen gefunden werden (Tabelle 13).

**Tabelle 13 Allelverteilung der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 in der Patienten- und Kontrollstichprobe**

SNP	Polymorphismus	Allelfrequenz		Signifikanz
		Gesamtstichprobe	Kontrollen	
rs11178997	A/T	0,93/0,07	0,92/0,08	p=0,972;X <sup>2</sup> (1)=0,00.
rs11178998	A/G	0,93/0,07	0,92/0,08	p=0,695;X <sup>2</sup> (1)=0,15
rs10748185	G/A	0,51/0,49	0,54/0,46	p=0,948;X <sup>2</sup> (1)=0,00.
rs4565946	C/T	0,53/0,47	0,58/0,42	p=0,506;X <sup>2</sup> (1)=0,44

X<sup>2</sup>-Test nach Pearson mit Yates-Korrektur

#### 4.2.2 Analyse der HPA-Achsen-Aktivität bestimmt mittels kombiniertem DEX/CRH-Test in Abhängigkeit der Genotypenverteilung der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946

In der Patientenstichprobe wurde der kombinierte DEX/CRH-Test bei Aufnahme in die Klinik (Baseline) und anschließend in wöchentlichen Intervallen durchgeführt. Im Folgenden sind die gemessenen Kortisol- und ACTH-Konzentrationen zum jeweils ersten Messzeitpunkt (bei Studieneinschluss=Baseline) und zum letzten Messzeitpunkt (vor Entlassung) für alle 4 SNPs in Tabellen und Grafiken dargestellt.

#### 4.2.2.1 rs11178997

In Tabelle 14 sind die Kortisol- und ACTH-Konzentrationen in Abhängigkeit des rs11178997-Genotyps zum ersten (Baseline) und zum letzten Messzeitpunkt (vor Entlassung) dargestellt. Sowohl die Kortisol- als auch die ACTH-Konzentrationen unterschieden sich für die Genotypen deutlich bei Studieneinschluss (Baseline). Der TT-Genotyp wies dabei sowohl zum Zeitpunkt bei Studieneinschluss (Baseline), als auch beim letzten Messzeitpunkt (vor Entlassung), erhöhte Konzentrationen auf. Die statistische Analyse der AUC-Werte mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) ergab dabei statistisch signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt der ersten Messung (Baseline).

Aufgefallen war auch, dass die Kortisol- und ACTH-Konzentrationen des heterozygoten Genotyps (AT) zum letzten Messzeitpunkt sogar etwas höher waren als die des gleichen Genotyps zum Zeitpunkt der Baseline.

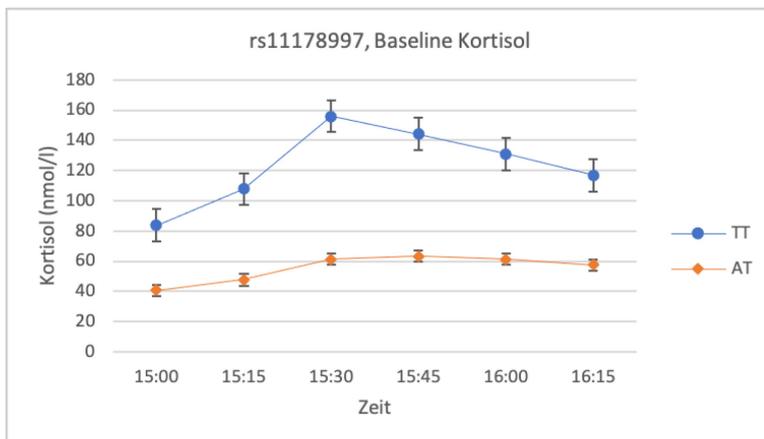
**Tabelle 14 Vergleich der Kortisol- und ACTH-Konzentrationen (AUC-Werte) in Abhängigkeit des rs11178997 Genotyps bei Studieneinschluss (Baseline) und vor Entlassung**

Messzeitpunkt	Genotyp	N	Mittelwert ± SD	Minimum	Maximum	Signifikanz
<i>Kortisol</i>						
Baseline	TT	165	337,07±332,42	21,23	1418,33	<b>p=0,003(F=9,37)</b>
	AT	30	148,08±138,83	15,75	553,8	
vor Entlassung	TT	150	295,54±310,19	4,96	1372,43	p=0,052(F=3,84)
	AT	25	171,05±159,39	41,7	645,45	
<i>ACTH</i>						
Baseline	TT	163	1283,06±1214,13	135,53	5898,98	<b>p=0,003(F=8,89)</b>
	AT	30	611,37±522,42	121,5	2215,13	
vor Entlassung	TT	138	1112,67±1114,19	75,75	5705,18	p=0,100(F=2,74)
	AT	22	705,88±733,25	130,8	3152,25	

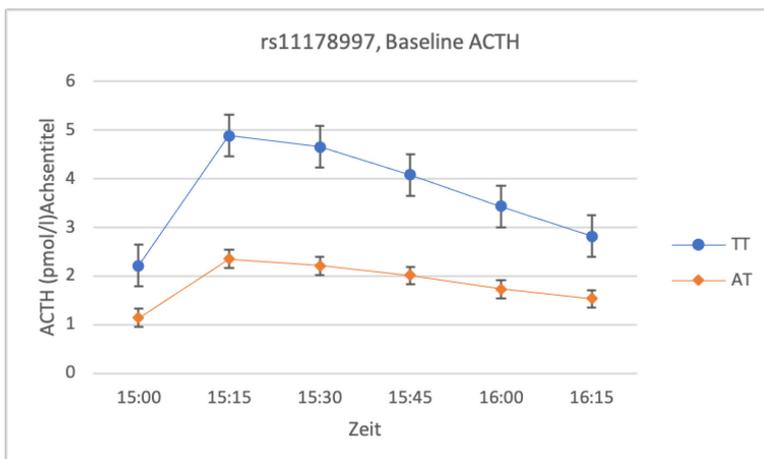
Signifikante Werte sind fett dargestellt; p-Wert-Berechnung mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA)

N= Anzahl der Patienten, SD=Standardabweichung

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen die Kortisol- und ACTH-Konzentrationen in Abhängigkeit des rs11178997 Genotyps während des DEX/CRH-Tests zum ersten Messzeitpunkt (Baseline). Wie schon die Mittelwerte der Kortisol- und ACTH-Konzentrationen in Tabelle 11 zum Zeitpunkt Baseline, waren auch die einzelnen Werte zu den verschiedenen Messpunkten bei Baseline deutlich unterschiedlich und wiesen stets statistisch signifikante Werte auf ( $p < 0,05$ ) auf.

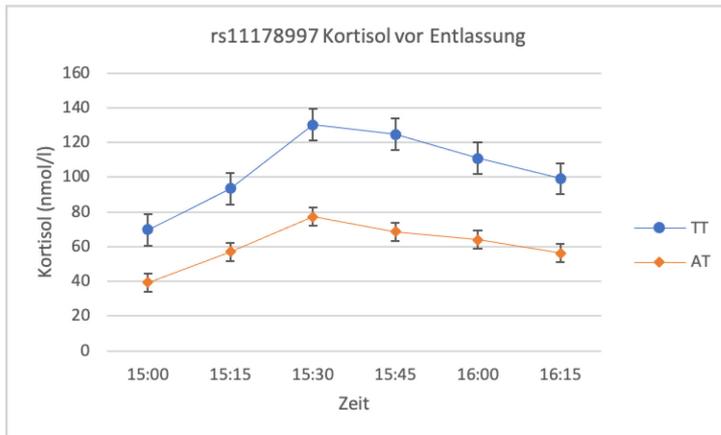


**Abbildung 8** Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178997 Genotyps zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:  $F=9,37$ ,  $p=0,003$

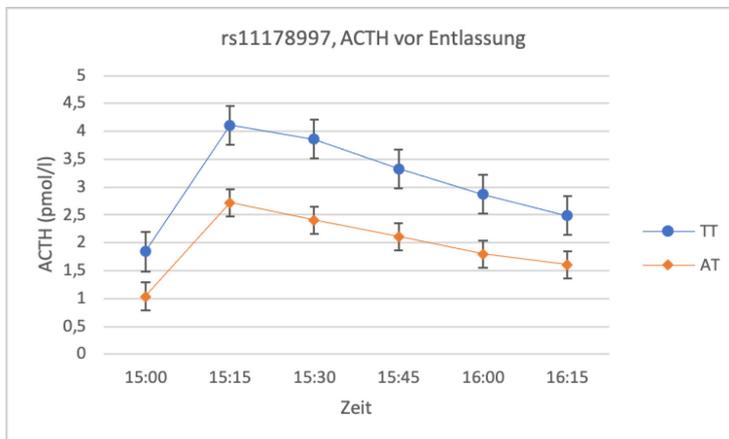


**Abbildung 9** Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178997 Genotyps zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:  $F=8,89$ ;  $p = 0,003$

In den Abbildungen 10 und 11 sind die Kortisol- und ACTH-Konzentrationen in Abhängigkeit des rs11178997 Genotyps vor Entlassung dargestellt. Im Vergleich zu den Konzentrationen zum Zeitpunkt bei Studieneinschluss unterschieden sich die Genotypen hier nicht statistisch signifikant.



**Abbildung 10** Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178997 Genotyps zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=3,84; p = 0,052



**Abbildung 11** Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178997 zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=2,74; p = 0,100

#### 4.2.2.2 rs11178998

Nach univariater Varianzanalyse (ANOVA) der AUC-Werte konnten, wie in Tabelle 15 und den Abbildungen 12 und 13 dargestellt, jeweils zum Zeitpunkt der ersten Messung (Baseline) sowohl für die Kortisol-als auch die ACTH-Konzentrationen signifikante Unterschiede hinsichtlich der rs11178998 Genotypen festgestellt werden. Bei der letzten Messung (vor Entlassung) waren die Kortisol-Konzentrationen des heterozygoten GA-Genotyps im Vergleich zu den Kortisol-Konzentrationen des homozygoten AA-Genotyps zwar höher, dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ( $p=0,233$ ). Auch die ACTH-Konzentrationen unterschieden sich bei Entlassung nicht signifikant ( $p=0,204$ ).

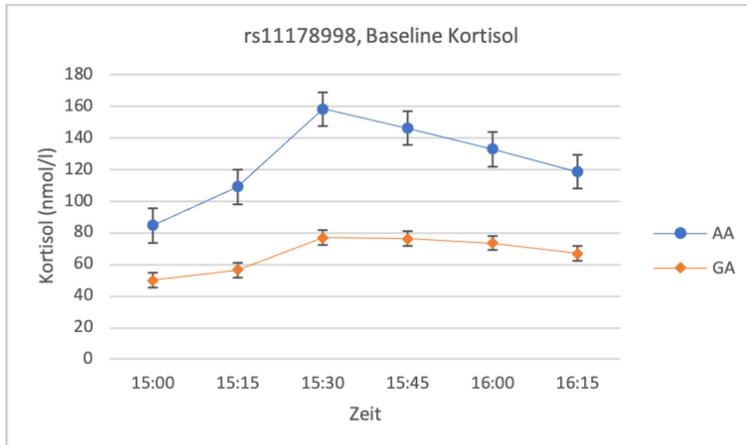
**Tabelle 15 Vergleich der Vergleich der Kortisol-und ACTH-Konzentrationen (AUC-Werte) in Abhängigkeit des rs11178998 Genotyps bei Studieneinschluss (Baseline) und vor Entlassung**

Messzeitpunkt	Genotyp	N	Mittelwert $\pm$ SD	Minimum	Maximum	Signifikanz
<i>Kortisol</i>						
Baseline	AA	160	340,07 $\pm$ 335,21	21,23	1418,33	<b>p=0,013(F=6,26)</b>
	GA	27	174,05 $\pm$ 190,71	15,75	817,57	
vor Entlassung	AA	147	295,02 $\pm$ 311,63	4,95	1372,43	p=0,233(F=1,43)
	GA	25	464,55 $\pm$ 1564,00	41,7	7938,15	
<i>ACTH</i>						
Baseline	AA	159	1292,28 $\pm$ 1223,27	135,53	5898,88	<b>p=0,041(F=4,22)</b>
	GA	27	789,91 $\pm$ 818,47	138	3773,4	
vor Entlassung	AA	135	1107,81 $\pm$ 1123,66	75,75	5705,08	p=0,204(F=1,63)
	GA	22	748,95 $\pm$ 938,24	130,8	3773,4	

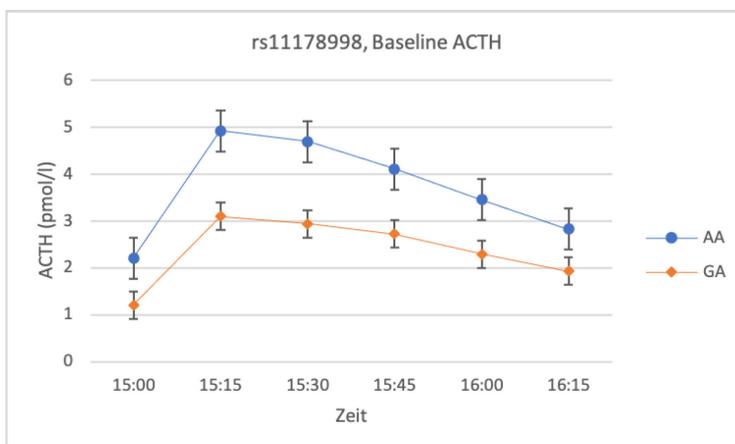
Signifikante Werte sind fett dargestellt; p-Wert-Berechnung mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA)

N= Anzahl der Patienten, SD=Standardabweichung

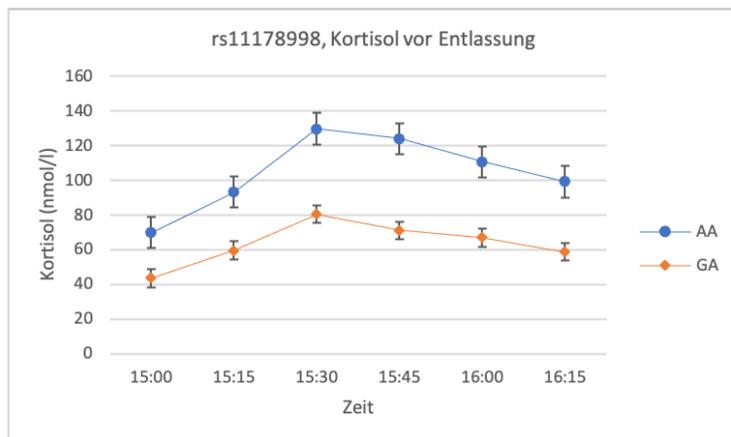
In den Abbildungen 12-15 sind die jeweiligen Kortisol- und ACTH-Konzentrationen während des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit vom rs11178998 Genotyps bei Studieneinschluss (Baseline) und bei Entlassung dargestellt.



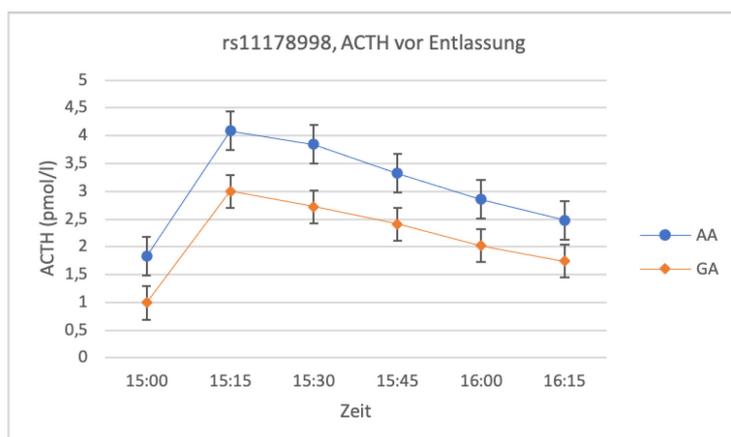
**Abbildung 12 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178998 Genotyps zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=6,26;  $p = 0,013$**



**Abbildung 13 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178998 Genotyp zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=4,22;  $p = 0,041$**



**Abbildung 14** Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178998 Genotyps zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=1,43;  $p = 0,233$



**Abbildung 15** Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178998 Genotyps zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=1,63;  $p = 0,204$

#### 4.2.2.3 rs10748185

Da die Frequenz des homozygoten AA-Genotyps des SNP rs10748185 sehr gering war ( $<0,02$ ), erfolgte die statistische Auswertung durch den Vergleich der Genotypengruppen AA/GA versus GG. Es zeigten sich nach univariater Varianzanalyse der AUC-Werte der ermittelten ACTH-Konzentrationen zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Genotypen. Hier wies der Genotyp GA/AA signifikant höhere

ACTH-Konzentrationen auf als der homozygote GG-Genotyp. Bei den Kortisol-Konzentrationen konnten weder für den Zeitpunkt Baseline noch zum Zeitpunkt der letzten Messung (vor Entlassung) statistisch signifikante Unterschiede gefunden werden. Auffallen war allerdings, dass die gemessenen Kortisol- und ACTH-Konzentrationen des homozygoten GG-Genotyps zum Zeitpunkt der letzten Messung (vor Entlassung) höher waren als bei der ersten Messung (bei Studieneinschluss). Die Werte sind Tabelle 16 zu entnehmen.

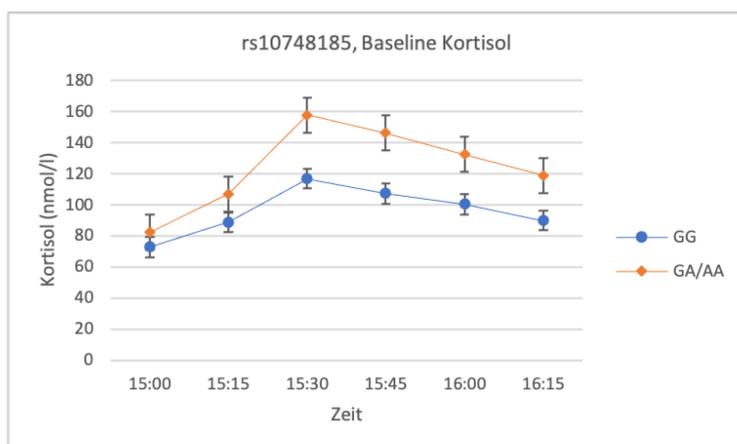
**Tabelle 16 Vergleich der Kortisol- und ACTH-Konzentrationen (AUC-Werte) in Abhängigkeit des rs10748185 Genotyps bei Studieneinschluss (Baseline) und vor Entlassung**

Messzeitpunkt	Genotyp	N	Mittelwert ± SD	Minimum	Maximum	Signifikanz
<i>Kortisol</i>						
Baseline	GA/AA	136	331,73±328,63	26,25	1418,33	p=0,207(F=1,59)
	GG	57	259,46±296,26	15,75	1230,83	
vor Entlassung	GA/AA	124	290,78±316,86	136,57	37865,21	p=0,670(F=0,40)
	GG	54	384,42±1073,15	544,21	219013,56	
<i>ACTH</i>						
Baseline	GA/AA	136	1336,71±1285,69	135,53	5154,97	<b>p=0,017(F=4,17)</b>
	GG	56	859,71±745,79	121,5	3773,4	
vor Entlassung	GA/AA	114	1076,61±1112,51	16,68	1256,28	p=0,985(F=0,985)
	GG	49	1044,26±1047,18	47,89	950,67	

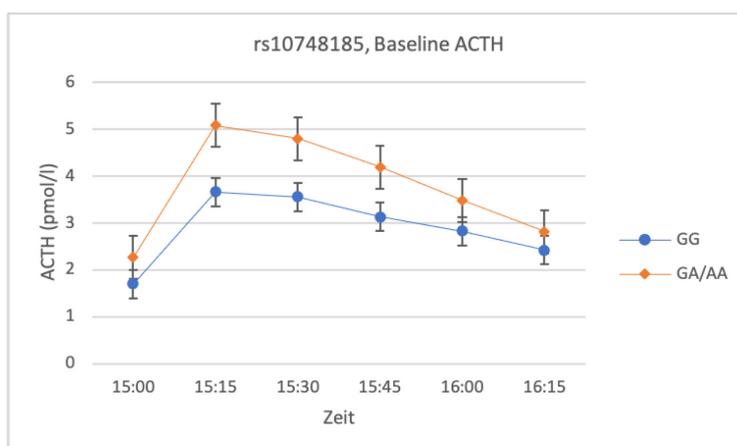
Signifikante Werte sind fett dargestellt; p-Wert-Berechnung mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA)

N= Anzahl der Patienten, SD=Standardabweichung

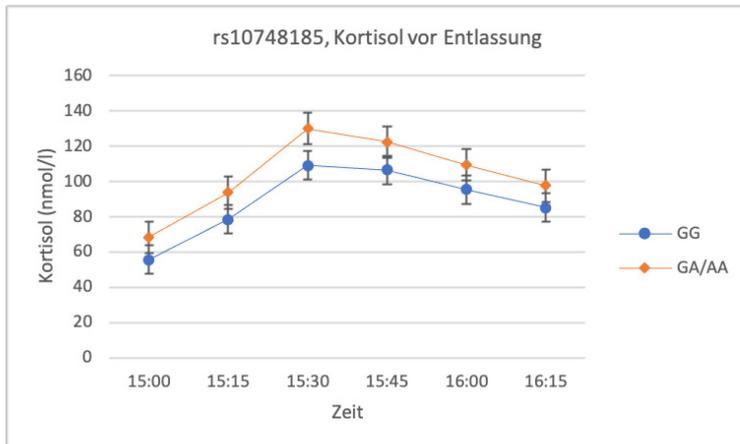
Die ACTH-Konzentrationen unterschieden sich statistisch signifikant zwischen dem kombinierten Genotyp AA/GA und dem homozygoten GG-Genotyp während des gesamten DEX/CRH-Tests bei Studieneinschluss (Baseline) ( $p=0,017$ , Abbildung 17). Wie auch aus den Abbildungen 16-19 deutlich wird, konnten für die Kortisol-Konzentrationen zu keinem Zeitpunkt (Baseline und vor Entlassung) und auch für die ACTH-Konzentrationen vor Entlassung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der rs10748185-Genotypen gefunden werden.



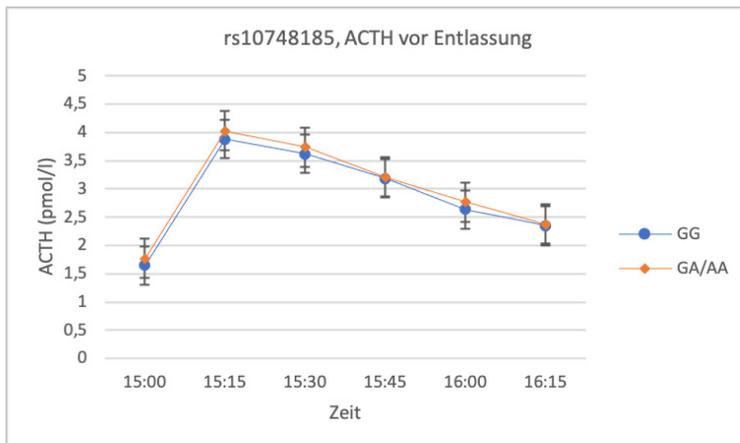
**Abbildung 16** Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests im Vergleich des rs10748185 Genotyps zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=1,59;  $p = 0,207$



**Abbildung 17** Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs10748185 Genotyps zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=4,17;  $p = 0,017$



**Abbildung 18** Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test in Abhängigkeit des rs 10748185 Genotyps zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=0,40; p = 0,670



**Abbildung 19** Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178998 Genotyps zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=0,015; p = 0,985

#### 4.2.2.4 rs4565946

Auch bei SNP rs4565946 war die Frequenz des homozygoten TT-Genotyp zu gering für eine aussagefähige Einzelanalyse ( $<0,02$ ), so dass die statistische Auswertung durch den Vergleich der Genotypengruppen TT/CT versus CC erfolgte.

Dabei wies der kombinierte TT/CT-Genotyp statistisch signifikant höhere ACTH-Konzentrationen zu Studienbeginn (Baseline) als der CC-Genotyp auf (Univariate Varianzanalyse (ANOVA) p = 0,029).

Bei den Kortisol-Konzentrationen gab es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede und auch die ACTH-Konzentrationen der Genotypen waren beim letzten DEX/CRH-Test vor Entlassung nicht mehr nennenswert Genotypen-abhängig unterscheidbar.

Wie auch bei SNP rs10748185 fiel auf, dass die Kortisol- und ACTH-Konzentrationen des homozygoten CC-Genotyps beim letzten Test, vor Entlassung, höher waren als zum Zeitpunkt Baseline (bei Studieneinschluss).

**Tabelle 17 Vergleich der Kortisol- und ACTH-Konzentrationen (AUC-Werte) in Abhängigkeit des rs4565946 Genotyps bei Studieneinschluss (Baseline) und vor Entlassung**

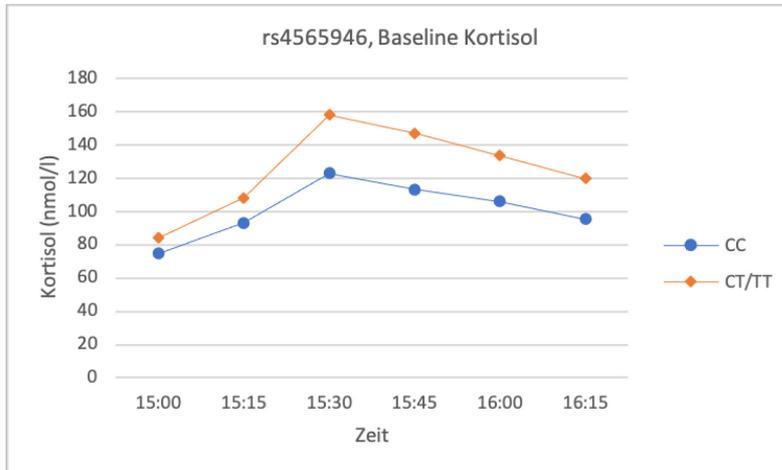
Messzeitpunkt	Genotyp	N	Mittelwert ± SD	Minimum	Maximum	Signifikanz
<i>Kortisol</i>						
Baseline	CT/TT	138	323,82±322,93	26,25	1230,83	p=0,353(F=1,05)
	CC	59	277,42±308,07	15,75	1418,33	
vor Entlassung	CT/TT	122	287,94±316,86	136,57	37865,21	p=0,671(F=0,40)
	CC	55	379,29±1064,07	544,21	219013,9	
<i>ACTH</i>						
Baseline	CT/TT	137	1308,36±1281,81	135,53	3773,4	<b>p=0,029(F=3,62)</b>
	CC	58	894,06±782,72	121,5	5898,97	
vor Entlassung	CT/TT	112	1067,82±1116,56	16,68	1256,28	p=0,867(F=0,143)
	CC	50	1033,38±1029,97	47,89	950,67	

Signifikante Werte sind fett dargestellt; p-Wert-Berechnung mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA)

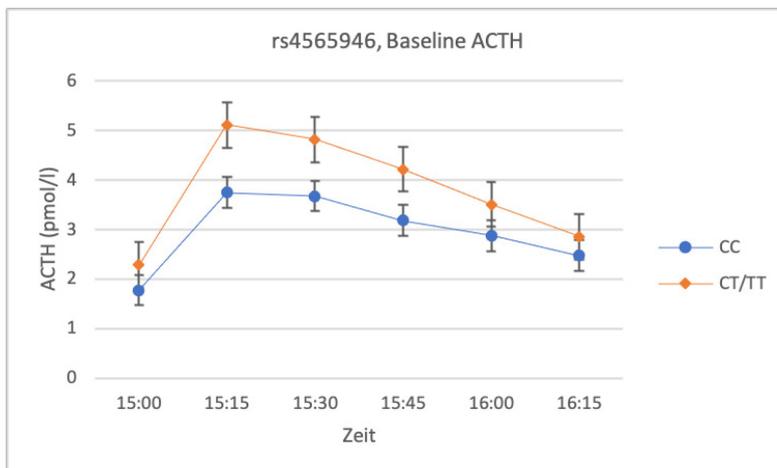
N= Anzahl der Patienten, SD=Standardabweichung

Bei der Auswertung des DEX/CRH-Tests zu Baseline konnte auch bei SNP rs4565946 festgestellt werden, dass sich die ACTH-Konzentrationen der Genotypen (CT/TT vs. CC) statistisch signifikant unterschieden. Über den gesamten Verlauf des DEX/CRH-Tests zeigte sich, dass der Genotyp CT/TT sowohl bei den Kortisol- als auch bei den ACTH-Konzentrationen zu nahezu jedem Zeitpunkt höhere Messwerte als der homozygote CC-Genotyp aufwies. Nur die Kortisol-Konzentrationen vor Entlassung waren beim CC-Genotyp höher als beim CT/TT-Genotyp. Dieser Unterschied war aber

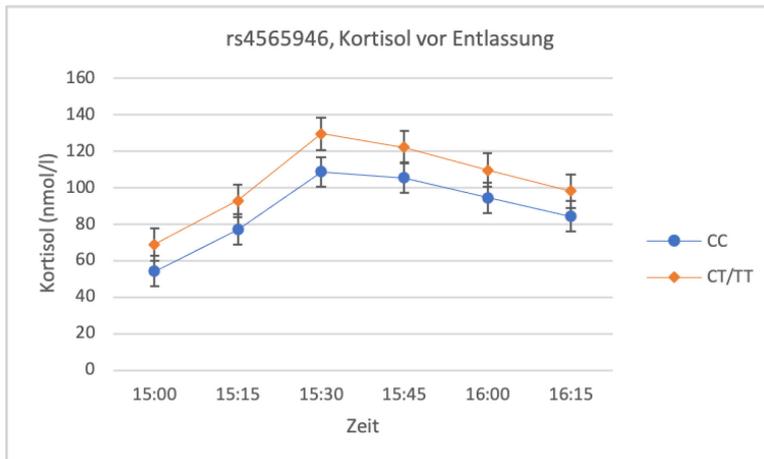
statistisch nicht signifikant. In Abbildung 20-23 sind jeweils die ACTH- und Kortisol-Konzentrationen für die Messzeitpunkte Baseline und vor Entlassung in Abhängigkeit der rs4565946-Genotypen abgebildet.



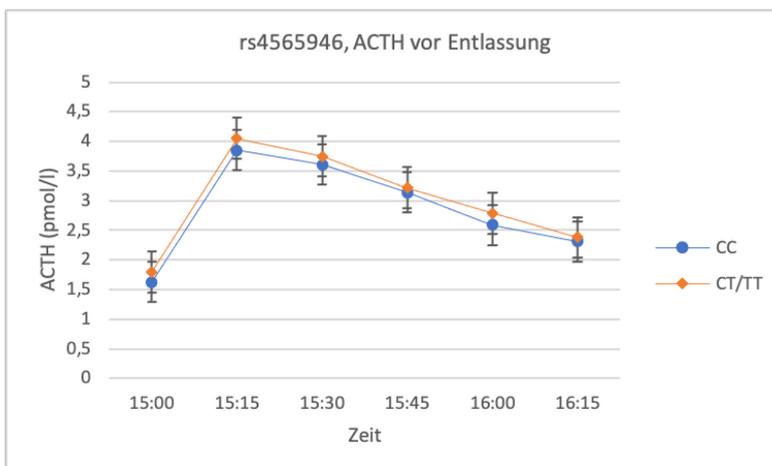
**Abbildung 20 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs4565946 Genotyps zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=1,05;  $p = 0,353$**



**Abbildung 21 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs4565946-Genotyps zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=3,62;  $p = 0,029$**



**Abbildung 22** Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs4565946-Genotyps zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=0,40; p = 0,671



**Abbildung 23** Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs4565946-Genotyps zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=0,143; p = 0,867

### **4.3 Auswertung der klinischen Messinstrumente: Einfluss der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946**

Die folgenden Auswertungen beziehen sich auf die im vorherigen besprochenen 4 SNPs bei denen signifikante Beziehungen zwischen der Genotypenverteilung und der ACTH- und Kortisol-Konzentrationen auftraten. Die Psychopathologie der Patienten wurde bei Studieneinschluss (Baseline), während der Behandlung und bei Entlassung strukturiert erhoben. Auf Basis dieser Evaluation konnten die Patienten anhand von klinischen Messinstrumenten (HAMD-17-Skala und CGI-Item-1-Skala) bezüglich des Behandlungserfolgs, des Krankheitsverlaufs und der Schwere ihrer Erkrankung bewertet werden. Im folgenden Kapitel sollte untersucht werden, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Psychopathologie und der Genotypenverteilung der untersuchten SNPs ermitteln lässt.

#### **4.3.1 Übersicht der HAMD-17- und CGI-Item-1-Bewertungsskalen der gesamten Patientenstichprobe im Studienverlauf**

Bezogen auf die gesamte Patientenstichprobe sind in der nachfolgenden Tabelle 18 die Summenwerte jeweils zum Behandlungsbeginn, nach 4 Wochen und bei Entlassung aufgelistet.

Durchschnittlich zeigten die Patienten am Ende ihrer Behandlung um 66,49% bessere Hamd-17-Werte. Bei den CGI-Item-1-Werten war die Verbesserung mit 41,87% nicht ganz so deutlich.

**Tabelle 18 HAMD -17- und CGI-Item-1-Summenwerte der Patienten im Studienverlauf**

Zeitpunkt	Hamd-17	CGI-Item 1
bei Studieneinschluss		
Anzahl Patienten (N)	193	186
Mittelwert Summenwerte $\pm$ SD	26,05 $\pm$ 5,38	5,66 $\pm$ 0,67
Woche 4		
Anzahl Patienten (N)	182	181
Mittelwert Summenwerte $\pm$ SD	15,24 $\pm$ 8,16	4,32 $\pm$ 1,19
bei Entlassung		
Anzahl Patienten (N)	185	183
Mittelwert Summenwerte $\pm$ SD	8,73 $\pm$ 5,21	3,29 $\pm$ 0,94
prozentuale Verbesserung nach		
4 Wochen in %	41,50	23,67
prozentuale Verbesserung bis Entlassung in %		
	66,49	41,87

SD=Standardabweichung

#### **4.3.2 Analyse einer Korrelation zwischen der Psychopathologie und den Genotypen der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 im Studienverlauf**

Analysiert wurden die Genotypen der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 bezüglich einer Beziehung zu den HAMD-17- und CGI-Item-1-Summenwerten zu Beginn der Studie, nach 4 Wochen und bei Entlassung.

Es zeigte sich, dass sich die HAMD-17-Summenwerte der Genotypen von rs10748185 (GG vs. GA/AA) bei Studienbeginn mit  $p=0,008$  statistisch signifikant unterschieden. Dabei zeigt der homozygote GG-Genotyp den höheren Summenwert. Ebenfalls die höheren Summenwerte zeigte der homozygote CC-Genotyp von rs4565946 zu Beginn

der Studie. Der anhand der Skala gemessene Unterschied der Genotypen war mit  $p=0,007$  ebenfalls statistisch signifikant.

Für alle anderen Werte der HAMD-17-Skala konnten bezüglich der Genotypen der untersuchten SNPs keine signifikanten Unterschiede zu keinem Zeitpunkt des Studienverlaufs gefunden werden. Dargestellt sind die Ergebnisse bezüglich der HAMD-17-Summenwerte in Tabelle 19.

**Tabelle 19 Vergleich der Genotypenverteilung und HAMD-17-Summenwerte der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 im Studienverlauf**

SNP	Genotyp	Baseline Mittelwert $\pm$ SD	Woche 4 Mittelwert $\pm$ SD	Entlassung Mittelwert $\pm$ SD
rs1118997	TT	26,42 $\pm$ 5,37	15,50 $\pm$ 8,39	9,12 $\pm$ 6,20
	AT	25,04 $\pm$ 4,97	13,96 $\pm$ 7,72	8,33 $\pm$ 5,26
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.
rs1118998	AA	26,43 $\pm$ 5,37	15,72 $\pm$ 8,31	9,18 $\pm$ 6,18
	GA	25,32 $\pm$ 4,92	14,55 $\pm$ 8,64	7,95 $\pm$ 5,25
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.
rs10748185	GG	28,22 $\pm$ 5,64	16,54 $\pm$ 8,81	8,92 $\pm$ 5,33
	GA/AA	25,79 $\pm$ 5,10	15,35 $\pm$ 8,20	8,94 $\pm$ 6,43
Signifikanz		<b>p=0,008</b>	n.s.	n.s.
rs4565946	CC	27,90 $\pm$ 5,92	16,27 $\pm$ 8,61	8,93 $\pm$ 5,73
	CT/TT	25,52 $\pm$ 4,89	14,58 $\pm$ 8,00	9,11 $\pm$ 6,18
Signifikanz		<b>p=0,007</b>	n.s.	n.s.

SD=Standardabweichung; p-Wert-Berechnung mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA),  
n.s.=nicht signifikant

Die korrelative Auswertung der CGI-Item-1-Summenwerte bezüglich einer Beziehung zu den Genotypen der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Summenwerte bezüglich der CGI-Item-1-Skala sind in Tabelle 20 dargestellt.

**Tabelle 20 Vergleich der Genotypenverteilung und CGI-Item-1-Summenwerte der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 im Studienverlauf**

SNP	Genotyp	Baseline	Woche 4	Entlassung
		Mittelwert±SD	Mittelwert±SD	Mittelwert±SD
rs1118997	TT	5,71 ± 0,64	4,41 ± 1,14	3,29 ± 0,93
	AT	5,68 ± 0,84	4,27 ± 1,35	3,2 ± 1,01
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.
rs1118998	AA	5,70 ± 0,64	4,46 ± 1,12	3,31 ± 0,92
	GA	5,58 ± 0,61	4,32 ± 1,34	3,05 ± 1,03
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.
rs10748185	GG	5,87 ± 0,73	4,56 ± 1,16	3,17 ± 0,89
	GA/AA	5,71 ± 0,64	4,43 ± 1,17	3,31 ± 0,97
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.
rs4565946	CC	5,77 ± 0,69	4,39 ± 1,19	3,12 ± 0,97
	CT/TT	5,56 ± 0,64	4,33 ± 1,16	3,36 ± 0,91
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.

SD=Standardabweichung; p-Wert-Berechnung mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA), n.s.=nicht signifikant

#### **4.3.3 Vergleich der Allel- und Genotypenverteilung der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 zwischen Respondern und Nonrespondern**

Als Nonresponder wurden diejenigen Patienten bezeichnet, die sich nach 4 Wochen um weniger als 50% der Gesamtpunktzahl auf der HAMD-17-Skala verbessern konnten. Zu den Respondern wurden diejenigen Patienten gezählt, die ihre Gesamtpunktzahl auf der HAMD-17-Skala um 50% und mehr innerhalb von 4 Wochen verbessern konnten.

Alle untersuchten SNPs befanden sich sowohl in der Gruppe der Responder (N=171), als auch in der Gruppe der Nonresponder (N=49) im Hardy-Weinberg-Equilibrium. Es

konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Allel- und Genotypenverteilung aller untersuchten SNPs im TPH2-Gen gefunden werden (Tabelle 21).

**Tabelle 21 Allelverteilung der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 zwischen Respondern versus Nonrespondern**

SNP	Polymorphismus	Allelfrequenz		Signifikanz
		Responder	Nonresponder	
rs11178997	A/T	0,93/0,07	0,91/0,09	p=0,711, X <sup>2</sup> (1)=0,13
rs11178998	A/G	0,93/0,07	0,93/0,07	p=0,786, X <sup>2</sup> (1)=0,07
rs10748185	G/A	0,65/0,35	0,69/0,31	p=0,573, X <sup>2</sup> (1)=0,31
rs4565946	C/T	0,65/0,35	0,7/0,3	p=0,399, X <sup>2</sup> (1)=0,71

X<sup>2</sup>-Test nach Pearson mit Yates-Korrektur

#### **4.4 Einfluss der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 auf die HPA-Achsen-Aktivität von Respondern und Nonrespondern**

Im Folgenden sind die gemessenen Kortisol- und ACTH-Konzentrationen des kombinierten DEX/CRH Tests zum jeweils ersten Messzeitpunkt bei Studieneinschluss (Baseline) und zum letzten Messzeitpunkt (vor Entlassung) für die Gruppe der Responder und Nonresponder in Abhängigkeit der Genotypenverteilung der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 in Tabellen und Grafiken dargestellt.

##### **4.4.1 rs11178997**

Insgesamt unterschieden sich die Kortisol- und ACTH-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Genotyp in der Gruppe der Nonresponder etwas deutlicher als in der Gruppe der Responder. Wie in den Abbildungen 24-27 dargestellt, waren die Messwerte für die Kortisol- und ACTH-Konzentrationen des homozygoten TT-

Genotyps zu Beginn und am Ende des Behandlungszeitraums z.T. statistisch signifikant höher bei den Nonrespondern.

**Tabelle 22 Kortisol- und ACTH-Konzentrationen (AUC-Werte) in der Gruppe der Responder und Nonresponder in Abhängigkeit der rs11178997-Genotypenverteilung bei Studienein-schluss (Baseline) und vor Entlassung**

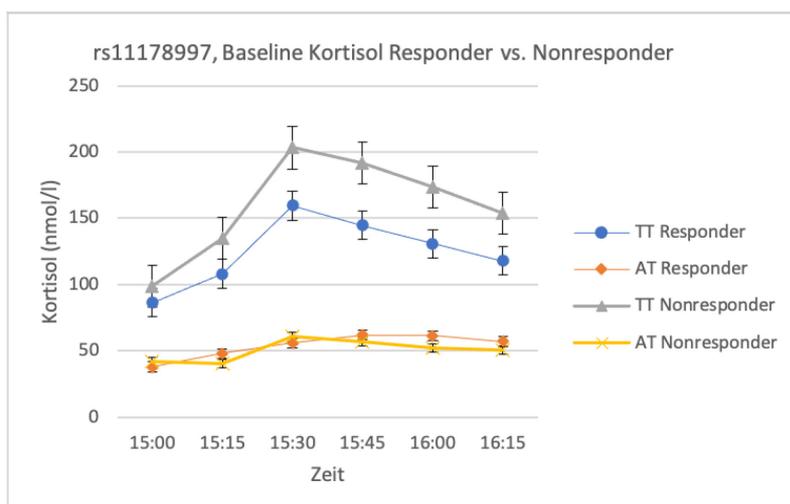
Messzeitpunkt	Genotyp	Responder			Nonresponder		
		N	Mittelwert ± SD	Signifikanz	N	Mittelwert ± SD	Signifikanz
Kortisol							
Baseline	TT	108	341,19 ± 318,74	(F=6,05)	30	453,26 ± 399,48	(F=6,62)
	AT	19	157,99 ± 132,98	<b>p=0,015</b>	7	139,73 ± 184,89	<b>p=0,005</b>
vor Entlassung	TT	100	283,01 ± 295,12	(F=2,52)	27	415,44 ± 368,53	(F=3,86)
	AT	18	169,6 ± 157,32	p=0,115	6	168,76 ± 193,54	p=0,125
ACTH							
Baseline	TT	107	1254,63 ± 1212,14	(F=4,66)	29	1606,42 ± 1354,86	(F=7,29)
	AT	19	641,59 ± 554,59	<b>p=0,033</b>	7	606,42 ± 553,35	<b>p=0,005</b>
vor Entlassung	TT	93	1052,6 ± 1067,76	(F=1,48)	23	1518,02 ± 1454,46	(F=8,73)
	AT	16	712,07 ± 795,54	p=0,226	6	689,35 ± 599,23	<b>p=0,045</b>

signifikante Werte sind fett dargestellt, p-Wert-Berechnung mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA)

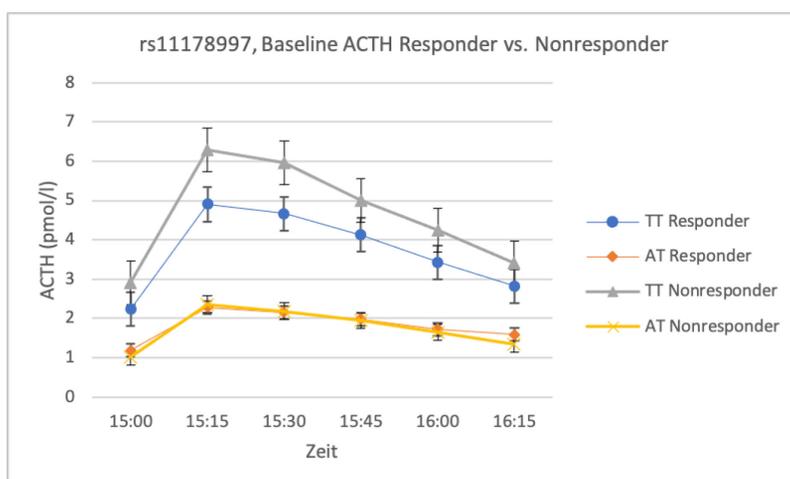
N= Anzahl der Patienten, SD=Standardabweichung

Zum Zeitpunkt Baseline konnten sowohl in der Gruppe der Responder als auch in der Gruppe der Nonresponder statistisch signifikante Unterschiede der ACTH- und Kortisol Konzentrationen während des gesamten DEX/CRH-Tests hinsichtlich der Genotypenverteilung gefunden werden. In beiden Gruppen waren die ACTH- und Kortisol Konzentrationen des TT-Genotyps statistisch signifikant erhöht.

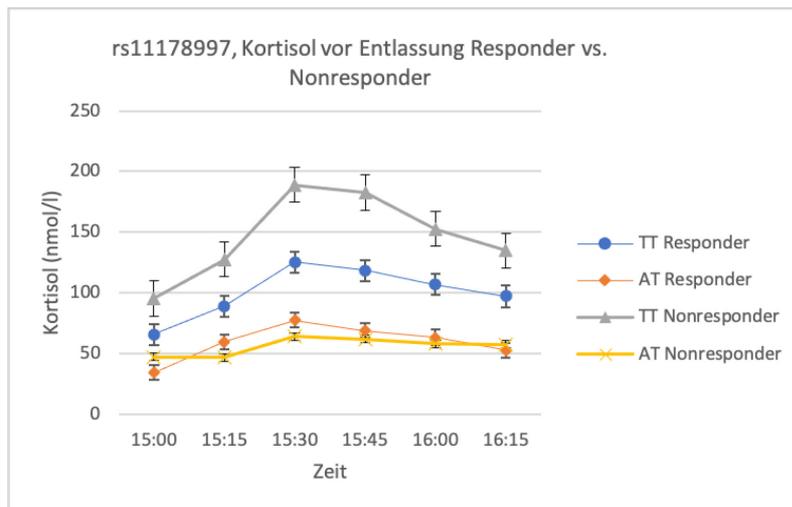
Vor Entlassung unterschieden sich nur die ACTH-Konzentrationen in Abhängigkeit der Genotypen in der Gruppe der Nonresponder statistisch signifikant (Abb. 24-27).



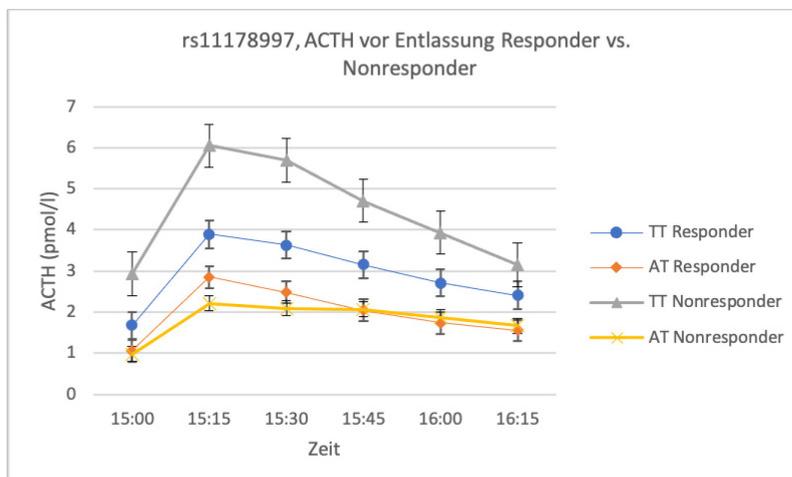
**Abbildung 24 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (TT versus AT) des SNP rs11178997 zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder:  $F=6,05$ ;  $p = 0,015$ ;  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder:  $F=6,62$ ;  $p=0,005$**



**Abbildung 25 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (TT versus AT) des SNP rs11178997 zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder:  $F=4,66$ ;  $p=0,033$   
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder:  $F=7,29$ ;  $p=0,005$**



**Abbildung 26** Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (TT versus AT) des SNP rs11178997 vor Entlassung; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s.



**Abbildung 27** Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (TT versus AT) des SNP rs11178997 vor Entlassung; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder:  $F=8,73$ ,  $p=0,045$

#### 4.4.2 rs11178998

Zum Zeitpunkt Baseline konnten statistisch signifikante Unterschiede der Kortisol-Konzentration in Abhängigkeit vom rs11178998 Genotyp in der Gruppe der Responder ermittelt werden. Der AA-Genotyp wies höhere Konzentrationen auf. In der Gruppe der Nonresponder war der AA-Genotyp mit höheren ACTH-Konzentrationen zu Baseline assoziiert. Vor Entlassung konnten weder in der Responder-, als auch Nonresponder-Gruppe signifikante Unterschiede der Kortisol- und/oder ACTH-Konzentrationen in Abhängigkeit von den Genotypen gefunden werden. Auffallend waren die deutlich höheren Messwerte sowohl der Kortisol-als auch die ACTH-Konzentrationen beim homozygoten AA-Genotyp der Gruppe der Nonresponder.

**Tabelle 23 Kortisol-und ACTH-Konzentrationen (AUC-Werte) in der Gruppe der Responder und Nonresponder in Abhängigkeit der rs11178998-Genotypenverteilung bei Studieneinschluss (Baseline) und vor Entlassung**

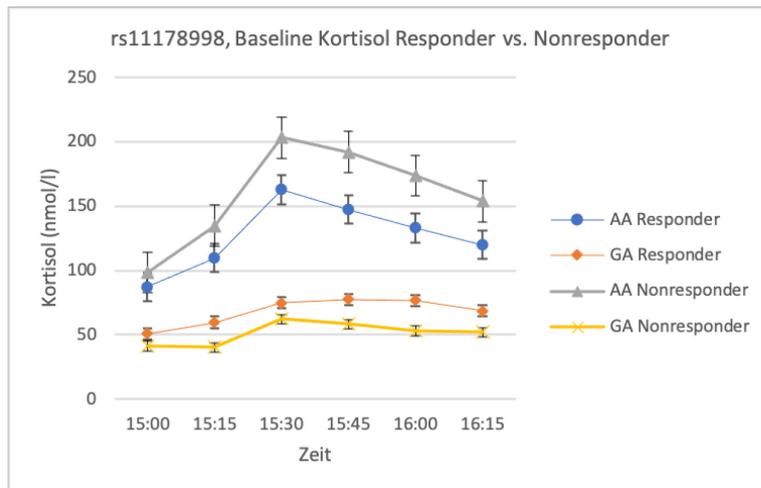
		Responder			Nonresponder		
Messzeitpunkt	Genotyp	N	Mittelwert ± SD	Signifikanz	N	Mittelwert ± SD	Signifikanz
Kortisol							
Baseline	AA	105	356,34 ± 321,49	F=4,001	28	458,85 ± 407,85	F=3,42
	GA	18	189,34 ± 203,84	<b>p=0,048</b>			
vor Entlassung	AA	97	283,57 ± 296,14	F=2,29	27	415,44 ± 268,52	F=2,47
	GA	18	580,49 ± 1841,43	p=0,133			
ACTH							
Baseline	AA	104	1271,59 ± 1223,50	F=2,44	28	1626,61 ± 1375,29	F=4,32
	GA	18	798,51 ± 925,52	p=0,121			
vor Entlassung	AA	90	1059,99 ± 1083,77	F=0,71	23	1518,01 ± 1454,46	F=6,31
	GA	16	813,29 ± 1053,90	p=0,402			

signifikante Werte sind fett dargestellt, p-Wert-Berechnung mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA)

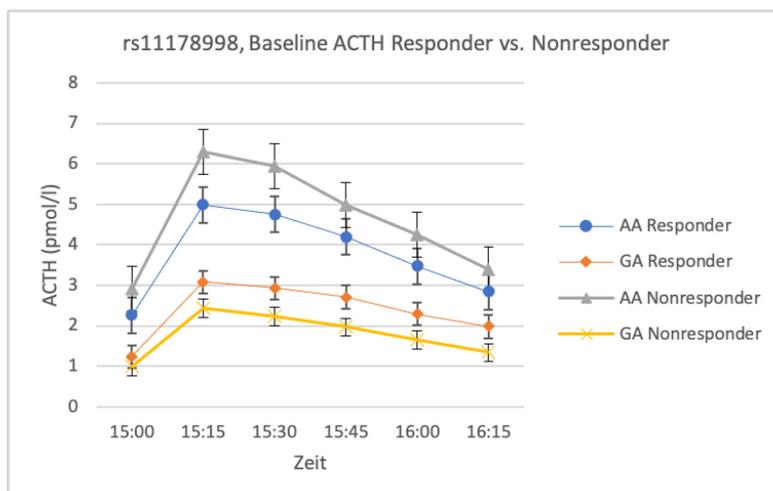
N= Anzahl der Patienten, SD=Standardabweichung

Die Abbildungen 28-31 zeigen deutlich, dass sich während des gesamten DEX/CRH-Tests zum Zeitpunkt Baseline nur die Kortisol-Konzentrationen bezüglich der

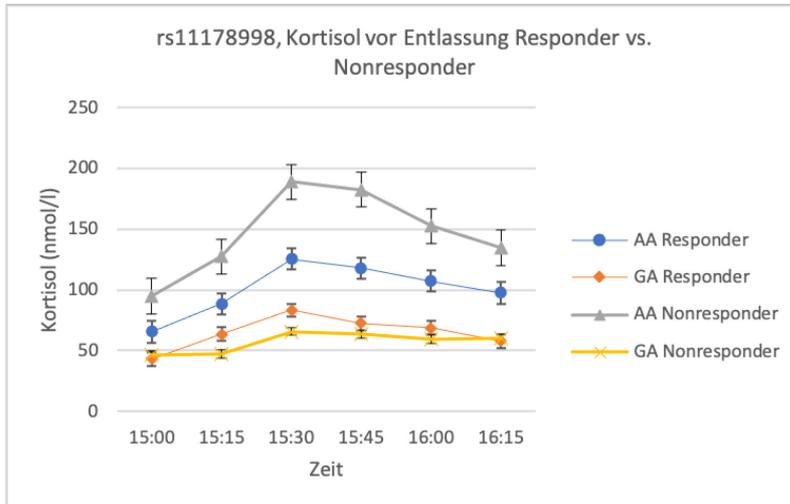
Genotypen in der Respondergruppe signifikant unterschieden. Die ACTH-Konzentrationen unterschieden sich nur in der Gruppe der Nonresponder hinsichtlich der Genotypen statistisch signifikant. Bei Entlassung konnten für keine der Gruppen signifikante Unterschiede gefunden werden.



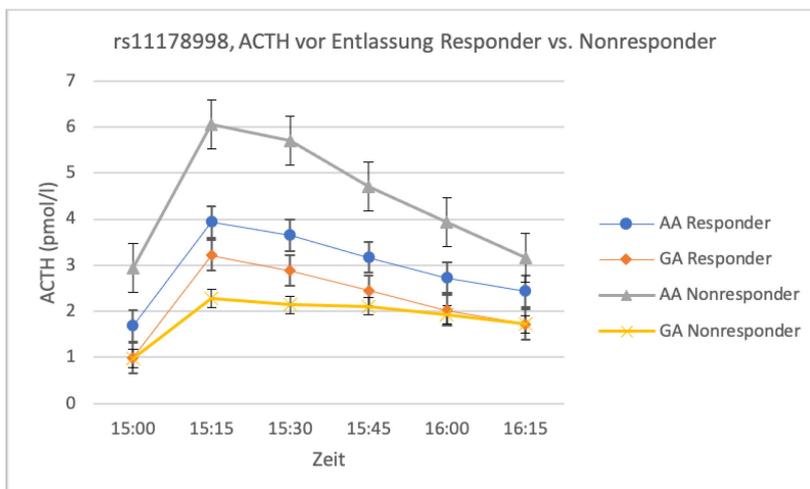
**Abbildung 28 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (AA vs. GA) des SNP rs11178998 zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder:  $F=4,001$ ,  $p=0,048$  Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s.**



**Abbildung 29 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (AA vs. GA) des SNP rs11178998 zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s. Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder:  $F=4,32$ ,  $p=0,033$**



**Abbildung 30 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (AA vs. GA) des SNP rs11178998 vor Entlassung; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s. Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s.**



**Abbildung 31 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (AA vs. GA) des SNP rs11178998 vor Entlassung; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s. Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s.**

#### 4.4.3 rs10748185

Aufgrund der geringen Frequenz des homozygoten AA-Genotyps von rs10748185 wurde die statistische Auswertung durch den Vergleich der Genotypengruppen AA/GA versus GG durchgeführt.

Es zeigten sich weder in der Gruppe der Responder, noch in der Gruppe der Nonresponder Beziehungen zwischen den Genotypen und den Kortisol- und ACTH-Konzentrationen.

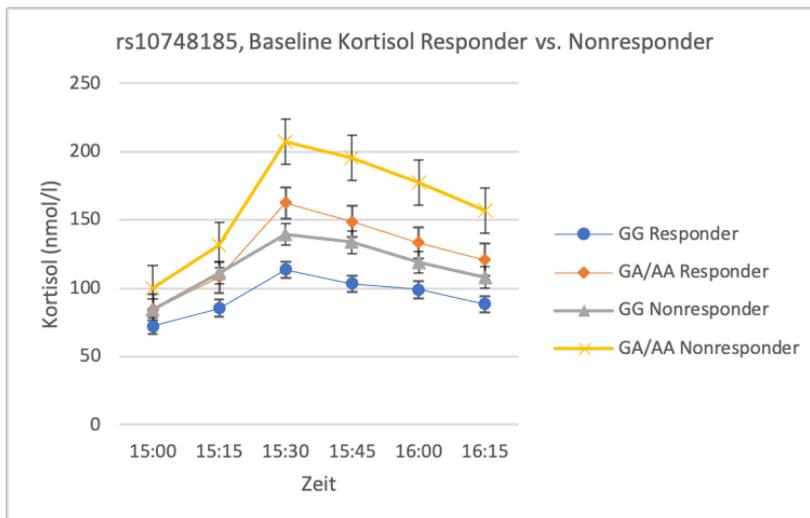
**Tabelle 24 Kortisol- und ACTH-Konzentrationen (AUC-Werte) in der Gruppe der Responder und Nonresponder in Abhängigkeit der rs10748185-Genotypenverteilung bei Studienein-schluss (Baseline) und vor Entlassung**

Messzeitpunkt	Responder				Nonresponder		
	Genotyp	N	Mittelwert ± SD	Signifikanz	N	Mittelwert ± SD	Signifikanz
Kortisol							
Baseline	GG	38	262,04 ± 288,30	F=1,12	23	429,04 ± 405,66	F=0,19
	GA/AA	86	350,89 ± 320,52	p=0,329	13	325,86 ± 364,39	p=0,453
vor Entlassung	GG	38	440,73 ± 1269,89	F=0,57	22	409,67 ± 381,54	F=1,2
	GA/AA	80	278,02 ± 304,31	p=0,563	12	288,60 ± 279,82	p=0,342
ACTH							
Baseline	GG	37	826,36 ± 722,89	F=2,72	23	1583,45 ± 1461,57	F=4,02
	GA/AA	87	1366,75 ± 1313,84	p=0,069	13	1060,71 ± 917,29	p=0,253
vor Entlassung	GG	35	1026,67 ± 1044,17	F=0,45	19	1456,59 ± 1433,71	F=0,98
	GA/AA	74	1003,39 ± 1098,91	p=0,642	11	1106,27 ± 1185,09	p=0,499

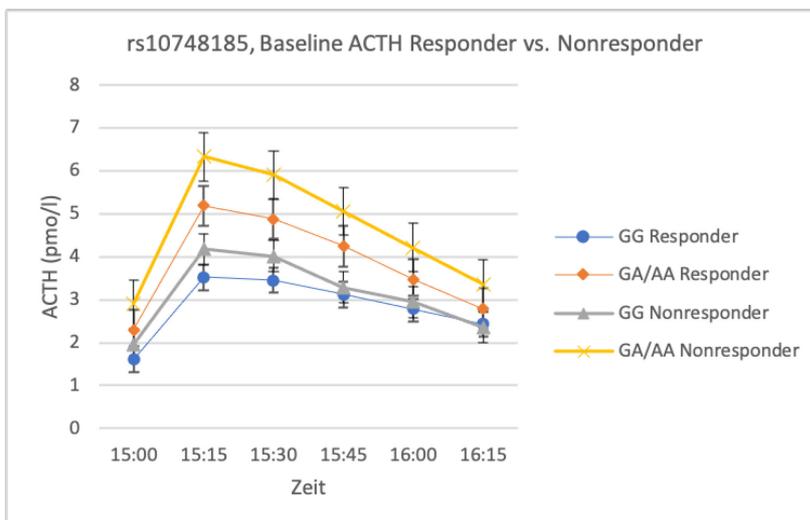
signifikante Werte sind fett dargestellt, p-Wert-Berechnung mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA)

N= Anzahl der Patienten, SD=Standardabweichung

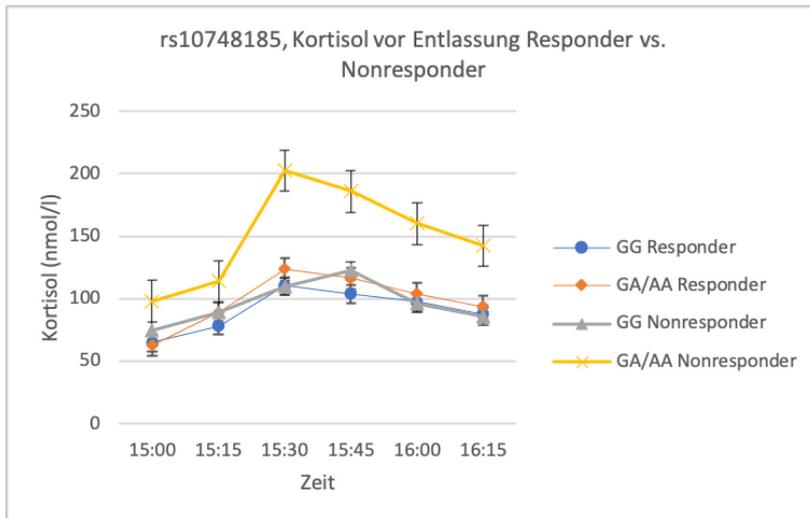
Aus den Abbildungen 32–35 wird ersichtlich, dass sich während des gesamten DEX/CRH-Tests keine signifikanten Unterschiede der Kortisol- und ACTH-Konzentrationen in Abhängigkeit von den jeweiligen Genotypen zeigte.



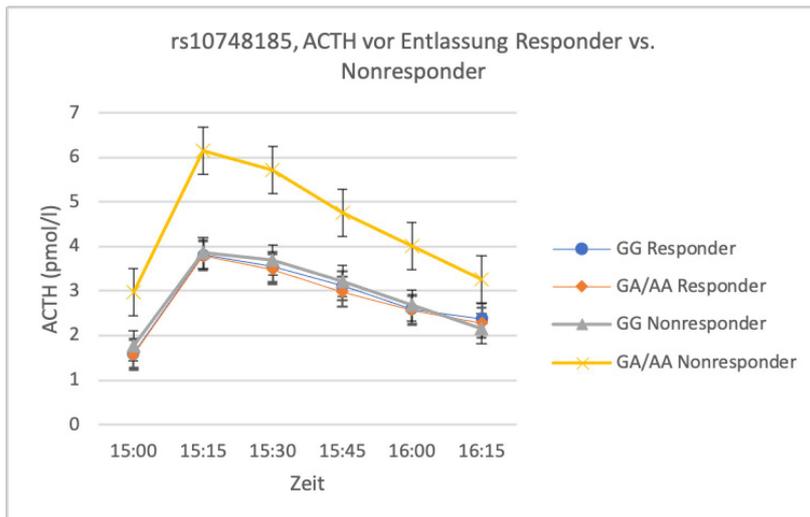
**Abbildung 32 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (GG vs. GA/AA) des SNP rs10748185 zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s. Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s.**



**Abbildung 33 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (GG vs. GA/AA) des SNP rs10748185 zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s. Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s.**



**Abbildung 34** Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (GG vs. GA/AA) des SNP rs10748185 vor Entlassung; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s.



**Abbildung 35** Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (GG vs. GA/AA) des SNP rs10748185 vor Entlassung; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s.

#### 4.4.4 rs4565946

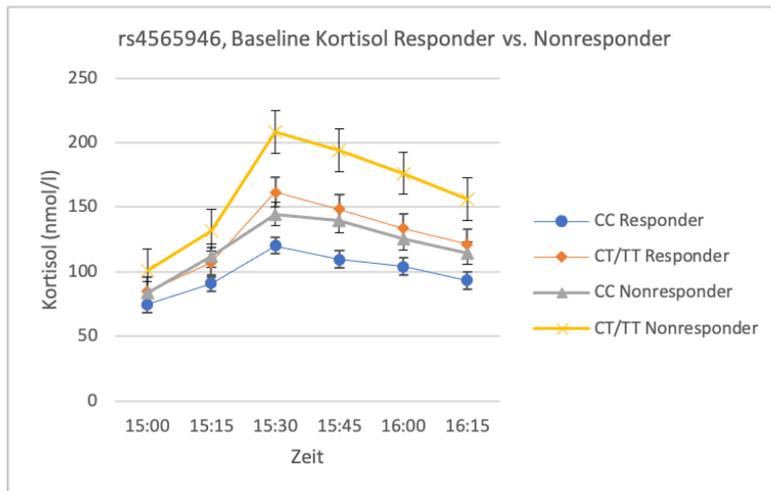
Auch bei diesem SNP erfolgte aufgrund der geringen Frequenz des homozygoten TT-Genotyps die statistische Auswertung durch den Vergleich der Genotypengruppen TT/CT versus CC. Es zeigten sich weder in der Gruppe der Responder, noch in der Gruppe der Nonresponder Beziehungen zwischen den Genotypen und den Kortisol- und ACTH-Konzentrationen.

		Responder			Nonresponder		
Messzeitpunkt	Genotyp	N	Mittelwert ± SD	Signifikanz	N	Mittelwert ± SD	Signifikanz
Kortisol							
Baseline	CC	39	276,69 ± 306,95	F=0,58	23	422,22 ± 409,43	F=0,43
	CT/TT	88	340,67 ± 317,28	p=0,561	14	355,83 ± 352,22	p=0,617
vor Entlassung	CC	39	428,00 ± 1255,26	F=0,52	21	415,72 ± 389,87	F=1,87
	CT/TT	79	273,71 ± 305,18	p=0,595	12	301,78 ± 275,06	p=0,380
ACTH							
Baseline	CC	38	851,76 ± 788,89	F=2,31	22	1602,50 ± 1493,05	F=6,52
	CT/TT	88	1339,09 ± 1319,94	p=0,104	14	1122,09 ± 871,83	p=0,232
vor Entlassung	CC	36	1000,52 ± 1022,41	F=0,9	18	1482,89 ± 1470,55	F=1,56
	CT/TT	73	997,13 ± 1120,31	p=0,918	11	1144,04 ± 1172,77	p=0,523

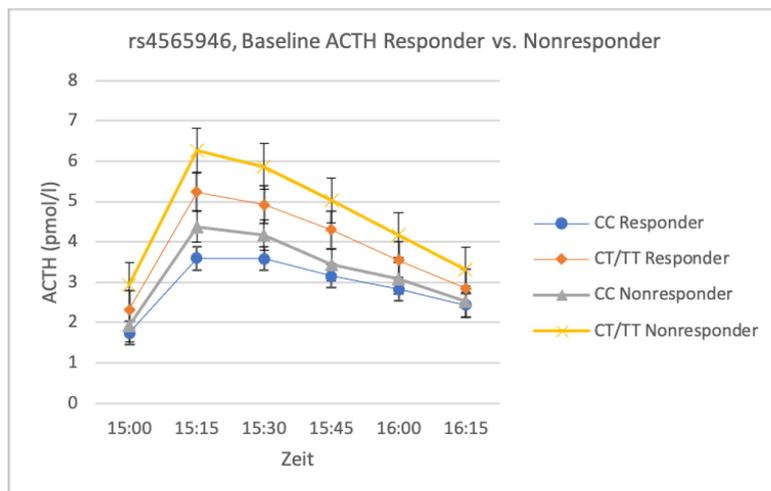
signifikante Werte sind fett dargestellt, p-Wert-Berechnung mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA),

N= Anzahl der Patienten, SD=Standardabweichung

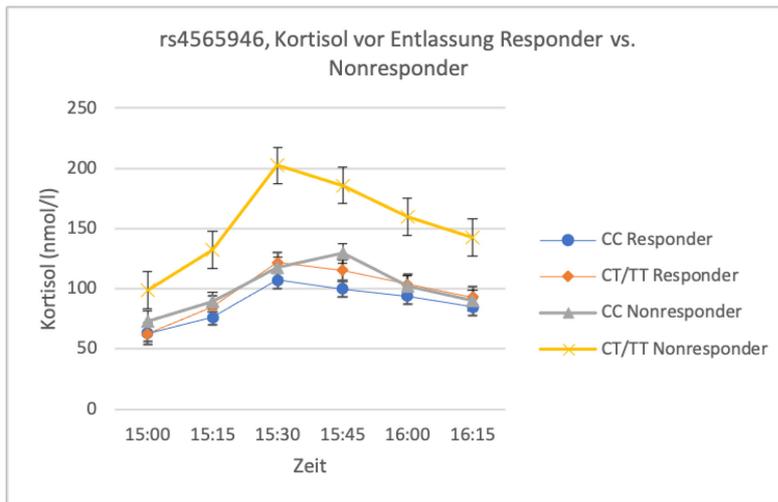
Aus den Abbildungen 36-39 wird ersichtlich, dass sich während des gesamten DEX/CRH-Tests keine signifikanten Unterschiede der Kortisol- und ACTH-Konzentrationen in Abhängigkeit vom jeweiligen Genotypen zeigte.



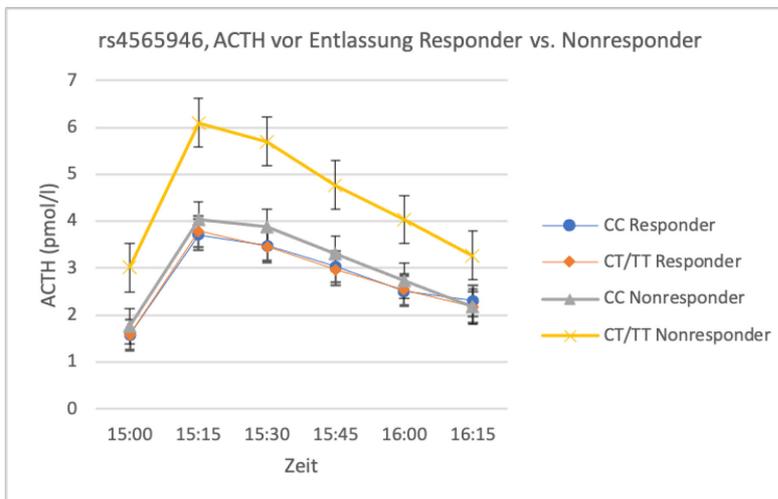
**Abbildung 36** Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (CC vs. CT/TT) des SNP rs4565946 zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s.



**Abbildung 37** Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (CC vs. CT/TT) des SNP rs4565946 zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s.



**Abbildung 38** Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (CC vs. CT/TT) des SNP 4565946 vor Entlassung; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s.



**Abbildung 39** Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (CC vs. CT/TT) des SNP rs4565946 vor Entlassung; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.  
 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s.

#### **4.5 Analyse der klinischen Messinstrumente in den Gruppen der Responder und Nonresponder: Einfluss der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946**

Analysiert wurden die Genotypen der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 bezüglich einer Beziehung zu den HAMD-17- und CGI-Item-1-Summenwerten zu Beginn der Studie, nach 4 Wochen und bei Entlassung jeweils in der Gruppe der Responder und der Gruppe der Nonresponder. Es sollte untersucht werden, ob sich der Krankheitsverlauf in den Gruppen in Abhängigkeit der einbezogenen SNPs unterscheidet.

##### **4.5.1 Übersicht der HAMD-17- und CGI-Item-1-Summenwerte der Responder und Nonresponder im Studienverlauf**

Die Werte der Nonresponder waren, wie zu erwarten, gegen Ende des Beobachtungszeitraum und zum Entlasszeitpunkt deutlich weniger gesunken, als die der Responder. Bei Studieneinschluss lagen die beiden Gruppen nach Punkten für beide Messmethoden sehr dicht zusammen.

**Tabelle 25 Vergleich der HAMD-17-Summenwerte im Studienverlauf zwischen Respondern und Nonrespondern**

Zeitpunkt	Responder	Nonresponder
bei Studieneinschluss		
Anzahl Patienten (N)	149	37
Mittelwert Summenwerte $\pm$ SD	26,19 $\pm$ 5,49	25,73 $\pm$ 4,91
Woche 4		
Anzahl Patienten (N)	138	32
Mittelwert Summenwerte $\pm$ SD	14,56 $\pm$ 8,35	19,91 $\pm$ 6,95
bei Entlassung		
Anzahl Patienten (N)	149	37
Mittelwert Summenwerte $\pm$ SD	6,64 $\pm$ 3,48	18,16 $\pm$ 4,95
prozentuale Verbesserung nach		
4 Wochen in %	44,41	22,62
prozentuale Verbesserung bis Entlassung in %		
	74,65	29,42

SD=Standardabweichung

**Tabelle 26 Vergleich der CGI-Item-1-Summenwerte im Studienverlauf zwischen Respondern und Nonrespondern**

Zeitpunkt	Responder	Nonresponder
bei Studieneinschluss		
Anzahl der Patienten (N)	139	34
Mittelwert Summenwerte $\pm$ SD	5,68 $\pm$ 0,67	5,68 $\pm$ 0,68
Woche 4		
Anzahl der Patienten (N)	131	30
Mittelwert Summenwerte $\pm$ SD	4,24 $\pm$ 1,19	4,97 $\pm$ 0,93
bei Entlassung		
Anzahl der Patienten (N)	134	28
Mittelwert Summenwerte $\pm$ SD	3,07 $\pm$ 0,83	4,29 $\pm$ 0,71
prozentuale Verbesserung nach		
4 Wochen in %	25,35	12,5
prozentuale Verbesserung bis Entlassung in %		
	45,95	24,47

SD=Standardabweichung

#### **4.5.2 Analyse einer Korrelation zwischen der Psychopathologie und SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 in der Gruppe der Responder und der Gruppe der Nonresponder im Studienverlauf**

Im nachfolgenden Kapitel sollte evaluiert werden, ob sich der Krankheitsverlauf in den Gruppen der Responder und Nonresponder in Abhängigkeit der einbezogenen SNPs unterscheidet. Dazu wurden die HAMD-17- und CGI-Item-1-Summenwerte zu Beginn der Studie, nach 4 Wochen und bei Entlassung herangezogen.

Hinsichtlich der HAMD-17 Summenwerte konnten einige interessante Ergebnisse ermittelt werden. Zu Baseline zeigten jeweils die homozygoten Genotypen der SNPs rs10748185 (GG) und rs4565946 (CC) statistisch signifikant niedrigere HAMD-17 Summenwerte als die heterozygoten Genotypen ( $p=0,05$  und  $p=0,002$ ) in der Respondergruppe. Ein gegenteiliger Effekt zeigte sich in der Gruppe der Nonresponder bei Entlassung für SNP rs10748185. Hier war der GG-Genotyp mit einem erhöhten HAMD-17 Summenwert assoziiert ( $p=0,03$ ) (Tabelle 27).

Die Analyse der CGI-Item-1 Summenwerte erbrachte für keinen Zeitpunkt, für keine Patientengruppe und für keinen SNP einen signifikanten Zusammenhang (Tabelle 28).

**Tabelle 27 Vergleich der HAMD-17-Summenwerte in der Responder- und Nonresponder-Gruppe in Abhängigkeit der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 im Studienverlauf**

SNP	Genotyp	Baseline Mittelwerte ± SD	Woche 4 Mittelwerte ± SD	Entlassung Mittelwerte ± SD
rs11178997	TT Responder	26,47 ± 5,50	14,56 ± 8,39	6,77 ± 3,51
	AT Responder	25,17 ± 4,95	12,33 ± 7,12	6,00 ± 3,52
	Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.
	TT Nonresponder	26,11 ± 4,77	20,13 ± 7,12	18,93 ± 5,36
	AT Nonresponder	25,00 ± 5,87	19,67 ± 7,76	15,33 ± 2,66
Signifikanz				
rs11178998	AA Responder	26,46 ± 5,52	14,86 ± 8,32	6,85 ± 3,54
	GA Responder	25,24 ± 4,92	13,18 ± 8,19	6,12 ± 3,79
	Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.
	AA Nonresponder	26,19 ± 4,73	20,09 ± 7,18	18,93 ± 5,31
	GA Nonresponder	26,25 ± 6,13	21,75 ± 8,66	15,75 ± 2,63
Signifikanz				
rs10748185	GG Responder	25,76 ± 5,26	14,46 ± 8,12	6,62 ± 3,47
	GA/AA Responder	28,74 ± 5,63	15,59 ± 8,75	6,67 ± 3,55
	Signifikanz	<b>p = 0,05</b>	n.s.	n.s.
	GG Nonresponder	25,67 ± 4,23	21,14 ± 8,31	20,17 ± 5,62
	GA/AA Nonresponder	26,91 ± 5,75	20,80 ± 5,62	16,37 ± 3,33
Signifikanz				
rs4565946	CC Responder	25,43 ± 0,52	13,75 ± 0,86	6,86 ± 0,35
	CT/TT Responder	28,41 ± 0,88	15,07 ± 1,31	6,43 ± 0,54
	Signifikanz	<b>p = 0,002</b>	n.s.	n.s.
	CC Nonresponder	25,14 ± 0,90	19,29 ± 1,63	19,19 ± 1,26
	CT/TT Nonresponder	26,64 ± 1,67	20,69 ± 2,20	16,79 ± 0,98

Signifikante Werte sind fett dargestellt; SD = Standardabweichung; p-Wert-Berechnung mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA), n.s.=nicht signifikant

**Tabelle 28 Vergleich der CGI-Item-1-Summenwerte in der Responder- und Nonresponder-Gruppe in Abhängigkeit der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 im Studienverlauf**

SNP	Genotyp	Baseline Mittelwerte ± SD	Woche 4 Mittelwerte ± SD	Entlassung Mittelwerte ± SD
rs11178997	TT Responder	5,70 ± 0,64	4,29 ± 1,17	3,07 ± 0,82
	AT Responder	5,69 ± 0,87	4,00 ± 2,21	2,93 ± 0,96
	Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.
	TT Nonresponder	5,69 ± 0,68	4,69 ± 0,83	4,32 ± 0,78
	AT Nonresponder	5,80 ± 0,84	5,40 ± 1,34	4,25 ± 0,50
Signifikanz				
rs11178998	AA Responder	5,69 ± 0,64	4,35 ± 1,14	3,11 ± 0,81
	GA Responder	5,60 ± 0,63	4,13 ± 1,19	2,80 ± 0,94
	Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.
	AA Nonresponder	5,72 ± 0,68	4,95 ± 0,84	4,29 ± 0,78
	GA Nonresponder	5,67 ± 0,58	5,67 ± 1,53	4,33 ± 0,58
Signifikanz				
rs10748185	GG Responder	5,71 ± 0,64	4,29 ± 1,16	3,11 ± 0,85
	GA/AA Responder	5,83 ± 0,75	4,41 ± 1,16	2,94 ± 0,76
	Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.
	GG Nonresponder	5,71 ± 0,69	5,14 ± 1,03	4,54 ± 0,78
	GA/AA Nonresponder	6,11 ± 0,60	5,38 ± 0,74	4,13 ± 0,84
Signifikanz				
rs4565946	CC Responder	5,66 ± 0,64	4,20 ± 1,16	3,15 ± 0,80
	CT/TT Responder	5,78 ± 0,73	4,25 ± 1,21	2,87 ± 0,78
	Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.
	CC Nonresponder	5,57 ± 0,15	4,89 ± 0,24	4,41 ± 0,17
	CT/TT Nonresponder	5,82 ± 0,18	5,10 ± 0,23	4,10 ± 0,23

Signifikante Werte sind fett dargestellt; SD = Standardabweichung; p-Wert-Berechnung mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA), n.s.=nicht signifikant

## **5 Diskussion**

### **5.1 Einleitung**

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 30 Polymorphismen im TPH2-Gen untersucht. Jeder der Polymorphismen wurde auf eine Beziehung zur HPA-Achsen-Aktivität in Abhängigkeit der Genotypenverteilung bei insgesamt 268 depressiven Patienten analysiert.

Die Analyse erfolgte durch die Messung der HPA-Achsen-Aktivität anhand von Kortisol- und ACTH-Konzentrationen mittels kombiniertem DEX/CRH-Test. Dabei konnten für die SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 statistisch signifikant erhöhte Kortisol- und ACTH-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Genotyp bei depressiv erkrankten Patienten gefunden werden. Untersucht wurde auch die HPA-Achsen-Aktivität in der Gruppe der Responder und Nonresponder in Abhängigkeit der Genotypen. Mit Hilfe klinischer Skalen wurde für die Gesamtstichprobe wie auch in den Gruppen der Responder und Nonresponder nach Korrelationen zwischen klinischem Verlauf und den Genotypen gesucht. Hier fielen statistisch signifikant niedrigere HAMD-17-Summenwerte für die jeweils homozygoten SNPs rs10748185 und rs4565946 in der Respondergruppe auf.

### **5.2 Patientenkollektiv und Methoden**

#### **5.2.1 Epidemiologie**

In dieser Studie sind von allen Teilnehmern 44% männlichen und 56% weiblichen Geschlechts. Diese Verteilung entspricht den epidemiologischen Daten in Deutschland die für die unipolare Depression erhoben worden sind (Wittchen 2010). Die Mehrheit der Erkrankten (54,5%) war bei Auftreten der Depression jünger als 50 Jahre. Auch dies entspricht den Angaben in der Literatur (Wittchen 2010) zum Manifestationsalter.

Wie in der Studie von Kempermann et al. (U. Kempermann et. al. 2008) beschrieben, treten bei 50 bis 85% der Patienten eine oder mehrere Rezidive im Laufe ihres Lebens auf. Auch in dieser Studie ist ein Großteil der Patienten (58,2%) schon einmal an einer Depression erkrankt.

Von den Patienten weisen insgesamt 91 (41%) eine, für affektive Störungen, positive Familienanamnese auf. In Studien wird die Wahrscheinlichkeit einer genetischen Vererbung mit 31% - 42% angegeben. Dies entspricht also den erhobenen Daten in unserem Patientenkollektiv. (Sullivan, Neale, and Kendler 2000; Lieb et al. 2002; Matiejat and Remschmidt 2008; McGuffin et al. 2003).

Es ist in einigen Studien nachgewiesen worden, dass sowohl das Alter als auch das Geschlecht, Einfluss auf die Ergebnisse des kombinierten DEX/CRH-Test haben. So haben Zobel et al. bei der Untersuchung der Kortisol-Antwort auf den Test nicht nur festgestellt, dass er einen hohen prädiktiven Wert in Bezug auf die Rückfallquote hat, sondern auch, dass sich die Sensitivität dieser Werte bei Berücksichtigung von Alter und Geschlecht noch erhöhen lässt (Zobel et al. 2001).

Auch Heuser et al. stellten in einer Studie fest, dass die Kortisol-Konzentrationen für verschiedene Altersklassen differieren (Heuser, Yassouridis, and Holsboer 1994b). Zwar haben Kunugi et al. keine signifikanten Unterschiede feststellen können, dennoch waren bei den Frauen dieser Studie die Kortisol- und ACTH-Konzentration nach DEX/CRH-Test höher als bei den Männern. In dieser Studie konnte auch ein Anstieg der Konzentrationen ab einem Alter von über 50 Jahren festgestellt werden (Kunugi et al. 2006). Schlussfolgernd aus diesen Ergebnissen, scheint der DEX/CRH bei Patienten unter 50 Jahren einen höheren prädiktiven Wert zu haben. In vorliegender Arbeit ist damit eine knappe Mehrheit als repräsentative Gruppe (unter 50 Jahre) untersucht worden, bei der zudem ein gutes Ansprechen auf den DEX/CRH-Test, mit hohem prädiktivem Wert, vorliegen könnte.

### 5.2.2 Skalen, Ein-und Ausschlusskriterien

Die Beurteilung der Schwere einer Depression erfolgt weltweit meist einheitlich mittels der HAMD-, MADRS- und CGI-Skala. Dies führt zu einer guten internationalen Vergleichbarkeit.

In dieser Studie sind Patienten eingeschlossen worden, die einen HAMD-17-Summenwert von mindestens 18 Punkten erreichten. Dies entspricht, nach ICD-10 einer mittelschweren Depression (ICD-10-GM 2018).

Es gibt unterschiedliche Verfahrensweisen bezüglich der Einschlusskriterien (Xu et al. 2016; Zill, Baghai, et al. 2004). In einigen Studien werden die Skalen auch ohne Grenzwert genutzt, um den Schweregrad der depressiven Erkrankung einzuteilen (Wigner et al. 2018; Mushtaq et al. 2014b). Die Kortisol-Erhöhung konnte in einer großen, retrospektiven Studie von Peacock et al. auch bei Patienten festgestellt werden, die lediglich nach ihrer Selbsteinschätzung, an depressiven Symptomen litten (Peacock, Scheiderer, and Kellermann 2017).

Zur Diagnostik wurden sowohl das ICD-10-System, als auch, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, die DSM-IV Kriterien genutzt. Das ICD-10-System und die DSM-IV-Kriterien sind weltweit anerkannte Instrumente zur Diagnoseklassifizierung und dienen einer erleichterten Vergleichbarkeit. Sie machen psychiatrische Diagnosen reproduzierbar und statistisch verwertbar.

Die DSM-IV-Kriterien beziehen sich speziell auf psychiatrische Diagnosen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Studie war die Version IV aktuell. Seit 2013 werden die DSM-V-Kriterien weltweit genutzt.

Die hohe Stichprobenzahl bot den Vorteil, dass Polymorphismen mit geringem prozentuaalem Anteil einiger Allelträger gut vergleichbar blieben. Allelträger, die einen zu kleinen Anteil an einem Polymorphismus hatten, wurden zum Vorteil der Vergleichbarkeit nicht berücksichtigt.

### 5.2.3 Therapie

Zugunsten der Größe der Patientenstichprobe, haben wir darauf verzichtet die Art und Dauer der Therapieform (medikamentös und nicht medikamentös) in die Studie mit einzubeziehen. Die Studie wurde unter naturalistischen Bedingungen durchgeführt.

Schule et al. konnten nachweisen, dass Mirtazapin (noradrenerg und spezifisch serotonerges Antidepressiva) in der Lage ist, die Kortisol-Spiegel in gesunden Probanden zu senken (Schule et al. 2002). Ähnliches wurde für Amitryptillin, ein trizyklisches Antidepressivum mit hemmender Wirkung auf die Monoamin-Wideraufnahme, aus dem synaptischen Spalt, berichtet. Nach einer Woche Behandlung waren deutlich niedrigere Kortisol-Spiegel zu messen, wohingegen die HAMD-Summenwerte erst nach drei Wochen Behandlung sanken (Heuser 1998). Bei der Behandlung mit SSRIs haben Rinne et al ebenfalls signifikante Reduktionen der ACTH- und Kortisol-Konzentrationen bei weiblichen Borderline-Patienten feststellen können (Rinne et al. 2003). Auch für nicht-medikamentöse Behandlungsformen, wie die Elektrokrampftherapie, wurde berichtet, dass sie die Kortisol-Spiegel in depressiven Patienten positiv beeinflussen, also senken können (Swartz 1992; Burgese and Bassitt 2015).

Dieses Patientenkollektiv ist nach den aktuellen nationalen S3 Leitlinien mit der Standardtherapie für depressive Erkrankungen, angepasst an die persönlichen Bedingungen und Voraussetzungen jedes Patienten, behandelt worden. Da sich die Leitlinien international beträchtlich unterscheiden, ist ein Vergleich nur national sinnvoll (M. Härter 2001). Verschiedene Studien haben nachgewiesen, dass sich das klinische Ansprechen bei verschiedenen getesteten Allelträgern der Polymorphismen deutlich unterscheiden kann in Abhängigkeit unterschiedlicher medikamentöser Behandlungen (Xu et al. 2012; Tsai et al. 2009; Xu et al. 2016). Gleiches konnte auch für die Elektrokrampftherapie festgestellt werden. Anttila et al. konnten für den SNP rs1386494 ein besseres Ansprechen auf die Behandlung feststellen (Anttila et al. 2009). Nachdem

die statistisch signifikanten Ergebnisse vorliegender Studie zum größten Teil die Kortisol- und ACTH-Konzentrationen insbesondere zu Baseline (vor Therapie) betreffen, wurden die genannten Effekte unterschiedlicher medikamentöser und nicht medikamentöser Therapien hier nicht berücksichtigt. Ein Vergleich der Kortisol- und ACTH-Konzentrationen nach Therapie könnte unter diesen Aspekten noch einmal separat erfolgen. Sollten sich Folgestudien mit der klinischen Response von Allelträgern der unterschiedlichen SNPs beschäftigen, könnte die Stichprobe nach Behandlungsart und genauer Therapieform untergliedert werden und so der Response in Abhängigkeit der Genotypen verschiedener Polymorphismen dargestellt werden. Denkbar sind dabei Vergleiche unterschiedlicher Pharmazeutika, wie auch der Vergleich nicht-medikamentöser Therapien mit medikamentösen Therapien.

#### **5.2.4 Messmethoden**

Schon sehr früh wurde nachgewiesen, dass depressive Erkrankungen mit erhöhten Kortisol-Konzentrationen einhergehen (Sachar et al. 1970; Carroll et al. 1981). Eine depressive Störung stellt für den Körper einen anhaltenden Stressfaktor dar, so dass es nahe liegt den Zusammenhang mit dem Regelkreis der HPA-Achse zu untersuchen. Mit einer Sensitivität von etwa 80%-90% ist der kombinierte DEX/CRH-Test sehr gut geeignet, um die Kortisol- und ACTH-Spiegel und somit die HPA-Achsen-Aktivität bei Patienten mit einer unipolaren Depression zu bestimmen. (Heuser, Yassouridis, and Holsboer 1994a; Varghese and Brown 2001). Es wurde mehrfach festgestellt, dass der kombinierte DEX/CRH-Test Störungen der HPA-Achse deutlich sensitiver anzeigen kann, als der einfache Dexamethason-Hemmtest (Deuschle et al. 1998; Heuser, Yassouridis, and Holsboer 1994b; Watson et al. 2006). Die Sensitivität lässt sich durch eine Geschlechtertrennung sogar noch weiter erhöhen, wobei in vorliegender Studie zugunsten der Stichprobengröße darauf verzichtet wurde (Zobel et al. 2001). Der kombinierte DEX/CRH-Test wurde standardisiert, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen.

### **5.2.5 Kontrollen**

Die Auswertung der Kontrollen ergab eine ähnliche Alters,- sowie Geschlechtsverteilung (Tabelle 5). Die Berechnung der Allelverteilung bei der Gesamtstichprobe und den gesunden Kontrollen zeigte keine statistisch relevanten Unterschiede bei SNP rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 (Tabelle 13).

## **5.3 Auswertung der Single Nucleotid Polymorphismen (SNPs)**

### **5.3.1 rs11178997**

Die Unterschiede der Kortisol- und ACTH-Konzentrationen in Abhängigkeit von den Genotypen waren zu Beginn und vor Entlassung bei diesem SNP am größten.

Bereits mehrere Studien haben sich mit diesem SNP in der regulatorischen Region des TPH2-Gens beschäftigt.

Ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Auftreten des T-Allels des SNPs und dem ADHS-Syndrom konnten Walitza et al. bei Kindern herausstellen (Walitza et al. 2005).

In einer Studie von Scheuch et al. wurde für SNP rs11178997 nachgewiesen, dass es signifikant die Expressionsrate des TPH2-Gens beeinflusst (Scheuch et al. 2007). Man untersuchte mit Hilfe von Luciferase-Assays die funktionelle Relevanz von TPH2-Promotorpolymorphismen in serotonergen Neuronen aus Raphe-Kernen von Ratten und aus menschlichen kleinzelligen Lungenkarzinomzellen (SHP-77-Zellen). Hier zeigte sich eine signifikant reduzierte TPH2-Transkriptionsrate in den serotonergen Neuronen der SHP-77-Zellen. Des Weiteren wurde mit Hilfe von Electrophoretic mobility shift assay (EMSA) die Bindung von Transkriptionsfaktoren an die Promotorregion des TPH2-Gens untersucht. Hier zeigte sich, dass der Transkriptionsfaktor POU3F2 weniger affin an das A-Allel des SNP rs11178997 bindet und damit eine verringerte

Proteinsynthese einhergeht. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass A-Allelträger dieses SNPs weniger TPH2 bilden und damit weniger Serotonin zur Verfügung haben. In der Studie von Chen et al. aus 2008 zeigte sich eine verminderte Genexpression unter anderem in Verbindung mit dem SNP rs11178997 bei bestimmten Haplotypen (rs11178997T/A, rs11178998A/G und rs4570625G/T). Man untersuchte mittels Luciferase Assay und EMSA HEK293-Zellen und RN46A-Zellen. HEK293-Zellen sind humanen Ursprungs und werden zur u.a. zur Virusvermehrung und zur Erforschung von DNA-Proteinbindung, Infektionen und Replikation genutzt. RN46A-Zellen sind medulläre Raphezellen, welche aus Ratten generiert werden. Sie sind in der Lage 5-HT(Serotonin) zu exprimieren. Auffallend war, dass in den HEK-293-Zellen eine synergistische Wirkung von rs11178997 und rs4570625 zu beobachten war. In Anwesenheit des G-Genotyp von rs11178998, war die Luciferaseaktivität für den T-Genotyp von rs11178997 erhöht und für den A-Genotyp erniedrigt. In beiden Fällen lag der T-Genotyp für rs4570625 vor. Bemerkenswert ist, dass in beiden Zellreihen die Expressionsrate der TPH2 beim TT-Genotyp verringert war. Dieses Ergebnis spiegelt zwar nicht die exakte in vivo-Situation wider, kann aber ein Hinweis auf die TPH2-Genexpression und den Einfluss der untersuchten SNPs in vivo sein.

Wie auch in der Studie von Scheuch et al. von 2007, konnte für den A-Genotyp des SNP rs11178997 eine verminderte Expressionsrate in vitro festgestellt werden (Scheuch et al. 2007; Chen, Vallender, and Miller 2008).

Im Jahr 2007 wurde in einer Studie von Zill et al. untersucht, welchen Einfluss verschiedene SNPs des TPH2-Gens, ebenfalls in der Promotorregion des Gens, auf die Regulation der HPA-Achsen-Aktivität haben. Es wurden 200 Patienten mit einer unipolaren Depression untersucht. Wie auch in vorliegender Studie wurden Kortisol- und ACTH-Konzentrationen gemessen und die Genotypen 3 verschiedener SNPs im TPH2-Gen untersucht. Träger des A-Allels zeigten bei SNP rs11178997 eine bei Aufnahme verminderte Kortisol- und ACTH-Konzentration gemessen mittels DEX/CRH-Test. Somit schien hier der TT-Genotyp mit einer zumindest vor Behandlung erhöhten HPA-Achsen-Aktivität assoziiert zu sein (Zill et al. 2007).

In der Studie von Van den Bogaert konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der unipolaren Depression und dem A-Allel des SNP rs11178997 gefunden werden (Van den Bogaert et al. 2006). Untersucht wurden unipolar depressiv erkrankte Patienten, sowie Patienten mit einer bipolaren Störung. Der Haplotyp, gebildet aus rs11178997, rs10748185, rs2129575 und rs1843809, mit der Frequenz AGTT konnte signifikant weniger oft bei Patienten mit einer unipolaren Depression gefunden werden. Zudem fand man eine signifikante Abnahme der A-Allelfrequenz bei unipolar depressiven Patienten dieser nordschwedischen Population im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Man zog daraus den Schluss, dass dieser Haplotyp damit ein protektiver Faktor sein könnte. (Van den Bogaert et al. 2006). Diese Einschätzung könnte ein Hinweis darauf sein, dass das Auftreten von Haplotypen, die den T-Genotyp von rs11178997 enthalten, mit einem erhöhten Risiko für eine unipolare Depression einhergehen.

In einer Studie von Ma et al. aus 2015 wurden, aufgrund früher festgestellter Assoziationen mit der unipolaren Depression, 3 Polymorphismen (rs11179887, rs120074175 und rs4570625) hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit negativen Lebensereignissen im Rahmen einer Depression untersucht. 289 an einer unipolaren Depression erkrankte Personen wurden genotypisiert, negative Lebensereignisse mit Hilfe einer Skala (Life Event Scale, LES) bewertet. Ma et al. fanden heraus, dass die Träger des T-Allels dieses SNP anfälliger für eine Depression waren bei geringen negativen Lebensereignissen, auch ohne sogenannte „high-negative life events“, also sehr negative Lebensereignisse. Im Vergleich dazu waren bei den anderen Genotypen eine Anfälligkeit erst bei stark negativen Lebensereignissen messbar (Ma et al. 2015). Allerdings wurden diese Lebensereignisse hier von den Probanden selbst bewertet, sodass dies sehr subjektive Kriterien waren.

In dieser Arbeit deuten die Ergebnisse darauf hin, dass der SNP rs11178997, von den hier untersuchten SNPs, den größten Einfluss auf die Aktivität der HPA-Achse zu haben scheint. Es zeigte sich, dass die Kortisol- und ACTH-Konzentrationen zu Beginn der Behandlung (Baseline) bei den homozygoten TT-Allelträgern höher waren als die der A-Allelträger. Der Unterschied war mit einem p-Wert von jeweils  $p=0,003$  deutlich

signifikant. Zum letzten Messzeitpunkt (vor Entlassung) sind für die TT-Allelträger ebenfalls höhere Konzentrationen gemessen worden, dieser Unterschied war jedoch nicht mehr signifikant.

Die Verlaufskurven für die Kortisol- und ACTH-Konzentrationen des ersten DEX/CRH-Tests, in Abbildung 8 und 9, verdeutlichen die Unterschiede noch einmal. Bei beiden Messvariablen, Kortisol und ACTH, haben die T-Allel-Träger mit deutlich höheren Konzentrationen auf den Suppressionstest reagiert.

Anhand der klinischen Skalen waren die Summenwerte der Allelträger sowohl bei HAMD-17 als auch bei CGI-Item-1, zu Baseline und vor Entlassung, nicht signifikant zu unterscheiden. Auch nach 4 Wochen und bei Entlassung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied der Werte bezüglich der Allelträger.

Bemerkenswert ist aber, dass die TT-Allelträger zu jedem Messzeitpunkt, vor und nach Behandlung, die höheren Summenwerte aufwiesen als die A-Allelträger.

Zusammenfassend sind auch in vorliegender Studie für die TT-Allelträger die höheren Kortisol- und ACTH-Konzentrationen mittels DEX/CRH-Test gemessen worden. Zusätzlich, wenn auch ohne signifikanten Unterschied, fielen höhere Summenwerte gemessen mittels klinischer Skalen auf, die zu jedem Behandlungszeitraum höher waren als die der A-Allelträger.

Damit könnte der SNP rs11178997, in der regulatorischen Region des TPH2 Gens, einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung und möglicherweise auch auf den Verlauf einer Depression haben. Es scheint einen starken Zusammenhang zwischen dem Auftreten des TT-Allels und der Dysregulation der HPA-Achse bei unipolar depressiv Erkrankten zu bestehen. Zudem scheint, bei Trägern des T-Allels, die TPH2-Expression vermindert zu sein (Scheuch et al. 2007; Chen, Vallender, and Miller 2008). Supprimierte Expressionsraten der TPH2 könnten zu verminderten neuronalen Serotonin-

Level führen, welche wiederum erhöhte Kortisol-Serum-Konzentrationen zur Folge haben könnten.

### 5.3.2 rs11178988

Bei SNP rs11178998, konnten erhöhte Kortisol- und ACTH-Konzentrationen bei den homozygoten A-Allelträgern im Vergleich zu den G-Allelträgern zu Baseline festgestellt werden. Auch dieser SNP liegt, wie rs11178997, in der regulatorischen Region des TPH2-Gens. Zu Beginn der Behandlung unterschieden sich die gemessenen Konzentrationen in Abhängigkeit der Genotypen sowohl für Kortisol, als auch für ACTH statistisch signifikant (Kortisol zu Baseline:  $p=0,013$ ; ACTH zu Baseline:  $p=0,041$ ). Die Kortisol- und ACTH-Konzentrationen waren bei den jeweiligen Messungen zu Baseline signifikant höher bei den homozygoten A-Genotypen. Dieser Unterschied war zur Entlassung (nach Behandlung) nicht mehr signifikant.

Wie bereits für SNP rs11178997 erwähnt, fanden Chen et al. heraus, dass SNP rs11178998 ebenfalls Einfluss auf die Expression des TPH2-Gens haben könnte. Bei den SNPs rs11178997 und rs4570625 hielt man eine Interaktion beider bei der Transkription für möglich, welche wiederum von der Anwesenheit des SNP rs11178998 abhängig war (Chen, Vallender, and Miller 2008). Mittels Luciferase-Assay fand man heraus, dass in HEK-293-Zellen (human embryonic kidney-Zellen) bei Auftreten eines bestimmten Haplotyps aus rs4570625G/T, rs11178997T/A und rs11178998A/G, nämlich TTA die im Vergleich niedrigste Expressionsrate in vitro messbar war. Darüber hinaus konnte eine Steigerung der Expression bei Auftreten des T-Genotyps von rs11178997 in Anwesenheit des G-Genotyps von rs11178998 gemessen werden. Bei Auftreten des A-Genotyps von rs11178997 in Anwesenheit des G-Genotyps von rs11178998 war jedoch eine reduzierte Expression gemessen worden. In sämtlichen Haplotypen in RN46A-Zellen (serotonerge Zellen aus medullären Ratten-Raphe-Zellen), die für SNP rs11178998 das G-Allel beinhalteten, war im Vergleich zum A-Allel, die Luciferase-Aktivität signifikant höher (Chen, Vallender, and Miller 2008).

Diese Messungen sprechen einerseits dafür, dass die Expression der TPH2 bei Vorliegen des A-Genotyps von rs11178998 insgesamt vermindert ist und andererseits, dass der G-Genotyp von rs11178998 einen modulierenden Einfluss auf die Synergie von rs11178997 und rs4570625 haben könnte (Chen, Vallender, and Miller 2008)

Im Widerspruch dazu konnten Scheuch et al. für die SNPs rs11178998 und rs4570625 keine Zusammenhänge mit der Transkriptionsrate des TPH2-Gens feststellen wohl aber für rs11178997 (Scheuch et al. 2007). Wie bereits für SNP rs11178997 dargestellt, untersuchte man mit Hilfe von Luciferase-Assays die funktionelle Relevanz von TPH2-Promotorpolymorphismen in serotonergen Neuronen aus Raphe-Kernen von Ratten und aus menschlichen kleinzelligen Lungenkarzinomzellen (SHP-77-Zellen). Des Weiteren wurde mit Hilfe von Electrophoretic mobility shift assay (EMSA) die Bindung von Transkriptionsfaktoren an die Promotorregion des TPH2-Gens untersucht. Beide Studien nutzten allerdings etwas unterschiedliche Methoden. Scheuch et al. verwendeten für Ihre Analysen SHP-77 Zellen zur Transfektion. Dabei sind die SHP-77-Zellen humanen Ursprungs, während die in der Studie von Chen et al. verwendeten RN46A-Zellen aus Ratten gewonnen wurden. Andere Vektoren wurden verwendet und eine etwas abweichende 5`flankierende Region im Exon 1 wurde kloniert. Beide Studien lieferten in vitro-Ergebnisse, welche nur bedingt auf in vivo-Bedingungen anwendbar sind.

Anhand der klinischen Skalen konnten weder zu Beginn (zu Baseline), noch nach 4 Wochen oder bei Entlassung signifikante Unterschiede zwischen den Genotypen gemessen anhand der HAMD-17- und CGI-Item-1-Skalen gefunden werden. Auffallend war jedoch, dass auch hier die Summenwerte beider Skalen zu jedem Zeitpunkt für den A-Genotyp höher waren im Vergleich zum G-Genotyp. Dieser Unterschied war zwar nicht statistisch signifikant, könnte aber ebenfalls ein Hinweis darauf sein, dass A-Allelträger des SNP rs11178998 eine Dysregulation der HPA-Achsen-Aktivität aufweisen, die sich tatsächlich auch im klinischen Verlauf bemerkbar macht. Natürlich bedarf es weiterer vergleichender Verlaufs-Studien, um diese These zu untermauern,

zumal die Ergebnisse bezüglich des klinischen Verlaufs in unserem Fall nicht signifikant zu unterscheiden waren.

Xu et al. konnten Zusammenhänge zwischen SNP rs11178998 und der klinischen Response bei Behandlung mit Antidepressiva feststellen (Xu et al. 2016). 281 Patienten, die an einer unipolaren Depression litten, aus verschiedenen Kliniken in China, wurden regelmäßig mittels Experteneinschätzung untersucht. Die Schwere der Depression wurde mittels HAMD-17-Skala klinisch messbar gemacht. Untersucht wurden diverse Polymorphismen die möglicherweise mit der Synthese verschiedener Proteine zur Herstellung neuronaler Transmitter, assoziiert mit der unipolaren Depression, beteiligt sind, darunter auch Polymorphismen im TPH2-Gen. Über einen Zeitraum von 6 Wochen fanden immer wieder Untersuchungen statt. Als Responder wurden diejenigen Patienten definiert, die einen nach 6 Wochen um mindestens 50% verbesserten HAMD-17 aufwiesen. Aufgefallen war, dass die A-Allelträger des SNP rs11178998 sowohl in der Gesamtgruppe (Behandlung mit SNRI und SSRI), als auch in der Untergruppe der mit nur SSRI behandelten Patienten eine signifikant bessere Response hatten. Das heißt, das nach dieser Studie möglicherweise der G-Genotyp schlechter auf die Behandlung mit Antidepressiva anspricht (Xu et al. 2016). Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu unseren Ergebnissen, erhoben mit dem gleichen klinischen Messinstrument, bei denen der A-Genotyp stets die höheren Summenpunkte, im Vergleich zum G-Genotyp, auf den klinischen Messskalen hatte. Allerdings definierte sich unsere Response mit einer Verbesserung um 50% und mehr schon nach 4 Wochen und unsere Patienten erhielten gemäß einer naturalistischen Studie unterschiedliche Therapien. Zudem gab es keine einheitliche Behandlungsdauer. Man könnte diese Ergebnisse weiter spezifizieren mit besser vergleichbaren Studiendesigns (gleiche Behandlung, gleiche Definition Response).

Zusammenfassend liefern die Ergebnisse genannter Studien (Chen, Vallender, and Miller 2008; Scheuch et al. 2007; Xu et al. 2016), wie auch die Ergebnisse vorliegender Studie, Hinweise darauf, dass Träger des A-Allels des SNP rs11178998 nicht nur mit erhöhten Stresshormon-Konzentrationen (Kortisol und ACTH) assoziiert sein

könnten und damit möglicherweise Einfluss auf die HPA-Achsen-Aktivität haben, sondern sie scheinen auch mit einer erniedrigten Expression von TPH2 assoziiert zu sein, was zu erniedrigten 5-HT-Spiegeln führen könnte. Nach der Serotonin-Mangel-Hypothese wäre dies ein entscheidender Faktor bei der Entstehung der unipolaren Depression bei Trägern des A-Allels für SNP rs11178998 im TPH-2-Gen. Damit könnte dieser SNP nicht nur posttranskriptionell Einfluss auf die HPA-Achsen-Aktivität haben, sondern schon auf Transkriptionsebene, wie es für SNP rs11178997 bereits beschrieben wurde.

### **5.3.3 rs10748185 und rs4565946**

Für SNP rs4565946 sind bereits in mehreren Studien Assoziationen mit psychiatrischen Erkrankungen gefunden worden. In einer Studie von Campos et al. ist ein Zusammenhang mit bipolaren Störungen und SNP rs4565946 nachgewiesen worden (Campos et al. 2011). Die Stichprobe umfasste 515 Probanden, davon litten 274 an einer bipolaren Störung, 241 gehörten zur Kontrollgruppe. Ausgehend davon, dass ein Serotonin-Ungleichgewicht mit Paniksymptomen einhergehen kann und Panikstörungen wiederum mit affektiven Störungen assoziiert sein können, genotypisierte man alle Probanden für 8 SNPs im TPH-2-Gen. Man fand nach der Allelanalyse einen signifikanten Zusammenhang u.a. für SNP rs4565946.

Der Zusammenhang mit der sogenannten Late-onset-Depression (LOD) wurde in einer Studie von Pereira et al. in einer brasilianischen Patientengruppe festgestellt (Pereira Pde et al. 2011). 84 Patienten mit einer LOD und 79 Kontrollpersonen wurden genotypisiert. Man untersuchte 8 SNPs im TPH-2-Gen. Die Ergebnisse deuteten auf einen Zusammenhang zwischen dem heterozygoten C/T-Allelträgern und einem verringerten Risiko einer LOD hin. Die Late-Onset-Depression beschreibt das erstmalige Auftreten einer depressiven Störung ab einem Alter von 60 Jahren und älter (Fiske, Wetherell, and Gatz 2009). Inwieweit sich die Entstehungsmechanismen unterscheiden bzw. ähneln, ist bisher noch nicht abschließend geklärt, aber auch bei älteren Patienten ist ein genetischer Zusammenhang unter vielen anderen Faktoren (gestörter

Schlaf im Alter, kardiovaskuläre Erkrankungen, zerebrale Umbauprozesse) zu berücksichtigen (Fiske, Wetherell, and Gatz 2009). Nach unseren Analysen, waren für den homozygoten CC-Genotyp bei SNP rs4565946 zu Baseline niedrigere Kortisol- und ACTH-Konzentrationen im Vergleich zum heterozygoten C/T-Genotyp gemessen worden. Für die gemessenen ACTH-Konzentrationen war der Unterschied statistisch signifikant, für die Kortisol-Konzentrationen nicht. In der Studie von Pereira et al. hingegen, war der heterozygote C/T-Genotyp weniger mit der LOD assoziiert. Zu beachten ist allerdings, dass unsere Patienten, nicht wie in der Studie von Pereira et al., alle über 60 waren, sondern schon ab 18 Jahren in die Studie eingeschlossen wurden. Zudem waren in unserer Studie die Mehrheit der Erkrankten (54,4%) jünger als 50 Jahre. Anhand der klinischen Skalen, die in vorliegender Studie verwendet wurden, war für SNP rs4565946 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Baseline errechnet worden. Träger des CC-Allels boten zu Baseline signifikant höhere Summenpunkte als die C/T-Allelträger, gemessen anhand der HAMD-17-Skala, auf. Obwohl sich dieses Ergebnis nicht in den Ergebnissen des DEX/CRH-Tests (CC-Genotyp hatte niedrigere Cortisol- und ACTH-Konzentrationen zu Baseline) widerspiegelt, könnte dieses Ergebnis die These von Pereira et al. stützen, dass der C/T-Genotyp weniger stark mit der unipolaren Depression assoziiert sein könnte. Nach Behandlung waren keine signifikanten Unterschiede mehr messbar anhand der klinischen Skalen HAMD-17 und CGI-Item-1. Bemerkenswert ist allerdings, dass die gemessenen Kortisol- und ACTH-Konzentrationen für den C/T-Genotyp erwartungsgemäß während der Behandlung sanken jedoch, die für den CC-Genotyp zum Entlasszeitpunkt gemessenen Konzentrationen, sogar höher als zu Baseline waren. Sowohl die anhand der HAMD-17- als auch der CGI-Item-1-Skala gemessenen Summenpunkte waren zu Baseline und nach 4 Wochen jeweils für den CC-Genotyp höher, zum Entlasszeitpunkt allerdings in beiden Fällen für den C/T-Genotyp. Somit scheint es, anhand der klinischen Skalen messbar, zumindest eine deutliche Tendenz zu geben, dass der CC-Genotyp stärker mit der Dysregulation der HPA-Achsen-Aktivität assoziiert sein könnte, als der C/T-Genotyp. Man könnte dies auch als schlechteres Ansprechen auf die Therapie deuten, nachdem die Summenpunkte höher als beim C/T-Genotyp waren und auch die Konzentrationen

von Kortisol und ACTH jeweils im Vergleich zu Baseline sogar noch stiegen. Vergleichbar ist dies aber nicht, da es sich in vorliegender Arbeit um eine naturalistische Studie handelt, in der nach aktuellen Leitlinien, jedoch nicht einheitlich behandelt wurde. Bei gleicher Behandlungsart/Form/Medikation wären diese Ergebnisse zu verifizieren.

Ähnliche Ergebnisse konnten wir für SNP rs10748185 feststellen. Die ACTH- und Kortisol-Konzentrationen bei Trägern des GG-Allels waren im Verlauf der Behandlung nicht erwartungsgemäß gesunken, sondern sogar noch gestiegen. Auch hier wies der homozygote GG-Genotyp die höheren Summenpunkte auf HAMD-17 und CGI-Item-1 zu Baseline und nach 4 Wochen auf. Für die Summenpunkte bei der HAMD-17 zu Baseline war dieser Unterschied im Vergleich zum G/A-Genotyp statistisch signifikant. Vor Entlassung waren die Summenwerte bei beiden Skalen für den G/A-Genotyp marginal höher.

Wie bereits erwähnt, sind für SNP rs4565946 aufgrund der Voraussetzungen dieser Studie, Ergebnisse bezüglich des klinischen Verlaufs nur bedingt aussagekräftig. Auffallend ist aber auch für SNP rs10748185, dass der homozygote GG-Genotyp höhere Summenwerte anhand der klinischen Skalen aufweist und die ACTH- und Kortisol-Konzentration im Behandlungsverlauf sogar steigen. Auch bei diesem SNP könnte somit ein Zusammenhang mit der unipolaren Depression bzw. mit dem Verlauf dieser Erkrankung bestehen. Auch ein schlechteres Ansprechen auf Therapie ist denkbar, lässt sich aber auch in diesem Fall nicht eindeutig verifizieren aufgrund der Studienbedingungen und der geringen gemessenen Unterschiede.

Zu Baseline unterschieden sich nur die ACTH-Konzentration statistisch signifikant. Bei den G/A-Allelträgern waren im Vergleich zu den GG-Allelträgern signifikant höhere ACTH-Konzentrationen messbar. Die Konzentrationen von Kortisol und ACTH fielen im Verlauf der Studie beim G/A-Genotyp aber wie erwartet und waren alle zum Entlasszeitpunkt niedriger als zu Baseline.

Zusammenfassend war bei den SNPs rs4565946 und rs10748185 auffällig, dass lediglich ein signifikanter Unterschied der ACTH-Konzentrationen zu Baseline, mittels DEX/CRH-Test, ermittelt wurde. In beiden Fällen sind höhere Konzentrationen für den heterozygoten Genotyp gemessen worden (rs4565946C/T; rs10748185G/A). Die höheren Summenwerte, gemessen anhand der klinischen Skalen, wiesen wiederum die homozygoten Genotypen auf (rs4565946CC; rs10748185GG). Hier waren für die homozygoten Genotypen (rs4565946CC; rs10748185GG) signifikant höhere Summenwerte anhand der HAMD-17-Skala zu Baseline ermittelt worden. Auch im Verlauf (zu Baseline und nach 4 Wochen) waren die Summenwerte beider Genotypen, gemessen mit beiden klinischen Skalen, höher als die der heterozygoten Allelträger (rs4565946C/T; rs10748185G/A). Zudem stiegen entgegen der Erwartung die Kortisol- und ACTH-Konzentrationen bei den homozygoten Genotypen beider SNPs (rs4565946CC; rs10748185GG) im Behandlungsverlauf an, statt wie die der heterozygoten Genotypen zu sinken. Der Unterschied der Konzentrationen bei den unterschiedlichen Genotypen beider SNPs bei Entlassung war zwar nicht statistisch signifikant, ist aber bemerkenswert im Hinblick darauf, dass auch anhand der klinischen Messinstrumente höhere Summenpunkte bei den SNPs rs4565946CC und rs10748185GG ermittelt wurden. Möglicherweise ist das ein Hinweis auf den Einfluss beider SNPs auf den klinischen Verlauf einer unipolaren Depression und die Therapie. Träger des GG-Allels, bzw. des CC-Allels könnten einen klinisch messbaren schwereren Verlauf haben und auch schlechter auf Therapie ansprechen.

Die isolierte Erhöhung der ACTH-Konzentrationen zu Baseline bei beiden SNPs (rs4565946C/T; rs10748185G/A) lässt sich nicht eindeutig mit dem klinischen Verlauf korrelieren und auch nicht abschließend erklären. Ein Einfluss auf die HPA-Achsenfunktion ohne zeitgleiche Kortisol-Erhöhung ist aus verschiedenen Gründen unwahrscheinlich. Eine isolierte ACTH-Erhöhung kommt z.B. bei Störungen der Nebennierenrinde bei denen die Kortisol-Produktion vermindert ist. Beispiele hierfür sind: Eine Hypoplasie oder Insuffizienz aufgrund von Krebs-Erkrankungen, organspezifischen Autoimmunerkrankungen oder langfristige Behandlung mit Glukokortikoiden. Es ist

unwahrscheinlich, dass bei so vielen Patienten, wie in diesem Fall, Störungen dieser Art vorliegen. Anhand unserer Ergebnisse bestätigt sich, dass eine alleinige Erhöhung der ACTH-Konzentrationen nicht mit einem klinisch schlechteren Verlauf assoziiert ist. Dies macht es unwahrscheinlich, dass diese isoliert erhöhten Werte Einfluss auf die HPA-Achsen-Aktivität und damit auf Entstehung oder Verlauf einer unipolaren Depression haben könnten.

#### **5.4 Response**

In vorliegender Studie ist der Response folgendermaßen definiert worden: Nach 4 Wochen um 50% und mehr gestiegene Summenwerte, gemessen anhand des klinischen Messinstruments, der HAMD-17-Skala. Wurden diese Summenwerte nicht erreicht, erfolgte die Einteilung in die Gruppe der Nonresponder. Insgesamt konnten 171 Patienten der Gruppe der Responder zugeordnet werden, was mit 63,8% die Mehrheit darstellt.

In der Gruppe der Responder ergaben sich bezüglich der Kortisol- und ACTH-Konzentrationen nur bei den SNPs rs11178997 und rs11178998 signifikante Unterschiede der Kortisol- und ACTH-Konzentrationen in Abhängigkeit der Genotypen.

Bei SNP rs11178997 waren die Unterschiede jeweils zur Baseline messbar. Dabei waren die signifikanten Unterschiede der Konzentrationen in Abhängigkeit der Genotypen bei den Nonrespondern etwas deutlicher als bei den Respondern (Baseline Kortisol rs11178997: Responder TT/AT  $p=0,015$ , Nonresponder TT/AT  $p=0,005$ ; Baseline ACTH rs11178997: Responder TT/AT  $p=0,033$ , Nonresponder TT/AT  $p=0,005$ ). Bei den gemessenen ACTH-Konzentrationen konnte für diesen SNP bei den Nonrespondern sogar noch zum Entlass-Zeitpunkt ein mit  $p=0,045$  signifikanter Unterschied in Abhängigkeit der Genotypen gefunden werden. In allen Fällen waren für die TT-Allelträger die höheren Konzentrationen messbar. Damit bestätigte sich, wie schon in der Gesamtstichprobe, dass die TT-Allelträger signifikant höhere ACTH- und Kortisol-

Konzentrationen aufweisen und somit möglicherweise rs11178997TT mit einer erhöhten HPA-Achsen-Aktivität assoziiert ist. Im Verlauf der Behandlung fielen die Konzentrationen bei den TT-Genotypen erwartungsgemäß ab, während die gemessenen Konzentrationen bei den AT-Genotypen im Verlauf sogar anstiegen. Obwohl die AT-Genotypen im Vergleich immer die niedrigeren Konzentrationen aufwiesen, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass der AT-Genotyp schlechter auf Therapie anspricht und damit eventuell eine schlechtere Prognose einhergeht. Diese These könnte dadurch untermauert werden, dass der Anteil der Responder in der Gruppe der TT-Allelträger (78%) größer war als bei den AT-Allelträgern (73,9%), bzw. der Anteil der Nonresponder beim AT-Genotyp (26,1%) größer als der Anteil der TT-Genotypen (21,26%). Es muss allerdings betont werden, dass es sich bei beiden Gruppen um relativ kleine Fallzahlen handelt, im Vergleich zur Gesamtstichprobe (Responder: n=117, Nonresponder: n=33). Anhand der klinischen Skalen konnten für den TT-Genotyp ebenfalls sowohl für Responder als auch für Nonresponder und in der Gesamtstichprobe höhere Summenwerte ermittelt werden. Diese Unterschiede sind zwar nicht signifikant, bestätigen aber den Verdacht, dass der TT-Genotyp des SNP rs11178997 eine erhöhte HPA-Achsenaktivität aufweist, die sich im Krankheitsverlauf, messbar anhand klinischer Skalen, widerspiegelt. Obwohl die Kortisol- und ACTH-Konzentrationen beim AT-Genotyp im Verlauf stiegen, zeigten sich hier konstant fallende Summenwerte anhand der klinischen Skalen, die fast immer niedriger als beim TT-Genotyp waren. Zusammenfassend: Der TT-Genotyp von SNP rs11178997 ist zu Baseline möglicherweise mit einer erhöhten HPA-Achsenaktivität assoziiert, scheint aber aufgrund der sinkenden Konzentrationen im Behandlungsverlauf besser auf Therapie anzusprechen. Möglicherweise ist dieser Genotyp (rs11178997TT) mit einer besseren Response verbunden, trotz initial stärkerer HPA-Achsen-Dysregulation (DEX/CRH-Test) und klinisch deutlicherer Symptomatik (HAMD-17, CGI-Item-1). Andererseits wiesen Träger des AT-Allels, sogar steigende Kortisol- und ACTH-Konzentrationen im Behandlungsverlauf auf, so dass dies vielleicht ein Hinweis auf schlechteres Ansprechen auf Therapie ist, obwohl sich dies nicht in den Summenpunkten der klinischen Skalen widerspiegelt. Damit könnte die

anfangs erhöhte HPA-Achsenaktivität bei TT-Allelträgern sogar ein positiv prädiktiver Wert in Bezug auf den Therapieerfolg sein. Der AT-Genotyp könnte nach diesen Ergebnissen mit einer schlechteren Response assoziiert sein.

Bei SNP rs11178998 war bei den Respondern zur Baseline ein knapp signifikanter Unterschied der Kortisol-Konzentrationen in Abhängigkeit der Genotypen zu finden (Baseline Kortisol AA/GA  $p=0,048$ ). Bei den Nonrespondern unterschieden sich die Werte bei Entlassung für die ACTH-Konzentrationen (Entlassung ACTH AA/GA  $p=0,033$ ). Dabei wiesen jeweils die AA-Allelträger die höheren Konzentrationen auf. Die Ergebnisse der Gesamtstichprobe bestätigen sich hier nur in der Gruppe der Responder mit zu Baseline erhöhten Kortisol-Konzentrationen beim AA-Genotyp. Auffällig waren auch hier, die signifikant erhöhten ACTH-Konzentrationen bei Nonrespondern zum Entlasszeitpunkt. Ähnlich wie bei SNP rs11178997 fielen die Kortisol- und ACTH-Konzentration während der Behandlung bei den homozygoten AA-Genotypen wieder erwartungsgemäß ab, während die Konzentrationen beim GA-Genotyp im Verlauf anstiegen. Anders als bei SNP rs11178997 stiegen aber nur die Kortisol-Konzentrationen, die ACTH-Konzentration fielen, wenn auch nur marginal, ab. In der Gruppe der Responder stiegen beim GA-Genotyp sowohl Kortisol- als auch ACTH-Konzentrationen im Verlauf, ebenso bei den Nonrespondern. Auch hier deuten die Ergebnisse daraufhin, dass der GA-Genotyp bei steigenden Kortisol- und ACTH-Konzentrationen im Behandlungsverlauf möglicherweise schlechter auf Therapie anspricht, als der AA-Genotyp bei SNP rs11178998. Der Anteil der Nonresponder bei den GA-Genotypen (21,7%) war bei diesem SNP allerdings nahezu identisch mit dem Anteil der Nonresponder bei den AA-Genotypen (21,4%), so dass hier keine Tendenz zu erkennen war. Allerdings waren auch hier die Fallzahlen gering: Responder:  $n=117$ , Nonresponder:  $n=32$ ). In der Gruppe der Responder konnten, anhand der klinischen Messinstrumente, höhere Summenpunkte für den AA-Genotyp ermittelt werden, wobei die Werte sich im Vergleich zum GA-Genotyp nicht signifikant unterschieden. Bei den Nonrespondern ergab sich kein eindeutiger Trend. Die Summenpunkte der HAMD-17-Skala waren am Ende der Behandlung beim AA-Genotyp höher als beim GA-Genotyp

ausgefallen. Hier scheinen die Ergebnisse, was das Ansprechen auf Therapie angeht, nicht so deutlich wie bei SNP rs11178997 zu sein. Auch hier spricht möglicherweise der homozygote Genotyp (AA) bei sinkenden Kortisol- und ACTH-Konzentrationen gut auf Therapie an. Der GA-Genotyp weist zwar auch bei diesem SNP steigende Kortisol-Konzentrationen auf, aber die ACTH-Konzentrationen sanken im Verlauf. Dennoch waren die höheren Summenwerte anhand der klinischen Skalen beim AA-Genotyp nachzuweisen. Damit scheint der AA-Genotyp bei SNP rs11178998 vor Behandlung mit einer HPA-Achsendysregulation assoziiert zu sein, während der GA-Genotyp bei steigenden Kortisol-Konzentrationen möglicherweise schlechter auf Therapie anspricht. Es gibt zu diesem SNP eine Studie von Xu et al. zu Response aus 2016. Man konnte Zusammenhänge zwischen SNP rs11178998 und der klinischen Response bei Behandlung mit Antidepressiva feststellen (Xu et al. 2016). Wie bereits beschrieben, wurden 281 Patienten, die an einer unipolaren Depression litten, aus verschiedenen Kliniken in China, regelmäßig mittels Experteneinschätzung untersucht. Die Schwere der Depression wurde mittels HAMD-17-Skala messbar gemacht. Über einen Zeitraum von 6 Wochen fanden immer wieder Untersuchungen statt. Als Responder wurden diejenigen Patienten definiert, die einen nach 6 Wochen um mindestens 50% verbesserten HAMD-17 aufwiesen. Auffallen war, dass die A-Allelträger des SNP rs11178998 sowohl in der Gesamtgruppe, als auch in der Untergruppe der mit SSRI behandelten Patienten eine signifikant bessere Response hatten. Nach dieser Studie könnte möglicherweise der G-Genotyp schlechter auf die Behandlung mit Antidepressiva ansprechen (Xu et al. 2016). Vorliegende Studie bekräftigt diese These. Auch unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass der GA-Genotyp schlechter auf Therapie anspricht. Allerdings definiert sich in vorliegender Studie der Response etwas anders (4 statt 6 Wochen). Zusätzlich handelt es sich um eine naturalistische Studie ohne einheitliche oder gleiche Behandlung.

Für die anderen beiden SNPs (rs10748185 und rs4565946) sind keine signifikanten Unterschiede der Kortisol- oder ACTH-Konzentrationen in Abhängigkeit von den Genotypen weder für Responder noch für Nonresponder gefunden worden. Allerdings

erbrachte die Auswertung der klinischen Messinstrumente einige interessante Ergebnisse. Der Vergleich in Abhängigkeit der Genotypen erbrachte für SNP rs10748185 und rs4565946 signifikante Unterschiede: Beim Vergleich der Genotypen in Bezug auf die Summenwerte auf der HAMD-17-Skala konnten bei den Respondern für SNP rs10748185 und SNP rs4565946 signifikant unterschiedliche Messwerte zu Beginn der Behandlung (Baseline) gefunden werden (rs10748185 zur Baseline GG vs. GA/AA:  $p=0,05$ ; rs4565946 zur Baseline CC vs. CT/TT:  $p=0,002$ ). Dabei wiesen die homozygoten Genotypen (rs10748185: GG; rs4565946: CC) die jeweils höheren Summenwerte zu Beginn der Behandlung auf. Zudem stiegen die Kortisol- und ACTH-Konzentration bei rs10748185GG im Verlauf und wiesen die höheren Summenpunkte, gemessen anhand der klinischen Skalen, auf. Bei den Nonrespondern sogar zu Beginn und bei Entlassung. Der Anteil der Nonresponder bei SNP rs10748185 war beim G/A-Genotyp mit 87,2% deutlich höher als beim GG-Genotyp mit 62,7%. Der GG-Genotyp hatte den größeren (37,3%) Anteil an den Nonrespondern als der GA-Genotyp (12,8%). Zwar lässt sich für SNP rs10748185 in vorliegender Studie nicht eindeutig nachweisen, dass er mit einer HPA-Achsen-Dysregulation assoziiert ist, aber der GG-Genotyp scheint nach unseren Auswertungen schlechter auf Therapie anzusprechen. Auch bei SNP rs4565946 stiegen im Verlauf die Kortisol- und ACTH-Konzentrationen in der Gesamtstichprobe beim CC-Genotyp. Und auch hier konnten für den CC-Genotyp in der Gesamtstichprobe signifikant höhere Summenwerte anhand klinischer Skalen zu Baseline ermittelt werden. Hier waren allerdings die Summenwerte nur nach noch nach 4 Wochen für diesen Genotyp höher, als beim CT-Genotyp. In der Gruppe der Nonresponder konnten ebenfalls zu jedem Messzeitpunkt höhere Kortisol- und ACTH-Konzentrationen für den CC-Genotyp festgestellt werden. Allerdings waren in dieser Gruppe, im Vergleich zum CT-Genotyp bei den Nonrespondern, nur bei Entlassung höhere Summenwerte anhand der HAMD-17 und CGI-Item-1 feststellbar. Der Anteil der Nonresponder bei SNP rs4565946 war mit 35,6% bei den CC-Genotypen wieder deutlich höher als beim CT-Genotyp mit 13,7%. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass auch hier nicht eindeutig nachweisbar ist, dass der CC-Genotyp mit einer HPA-Achsendysregulation assoziiert ist. Aber die steigenden Kortisol- und ACTH-

Konzentration in Kombination mit erhöhtem Anteil von Nonrespondern und erhöhte Summenwerte bei Entlassung beim CC-Genotyp, sprechen dafür, dass er möglicherweise trotz Behandlung mit einem schlechteren Verlauf bzw. mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.

## **5.5 Limitierende Faktoren**

Da unsere Patienten keine einheitliche antidepressive Therapie erhalten haben, sind die unterschiedlichen Werte der Skalen in ihrer Aussagekraft limitiert. Alle in dieser Studie genutzten Skalen sind Fremdbeurteilungsskalen und somit abhängig vom Untersucher (Schmidtke et al. 1988). Dadurch sind die Beurteilungen subjektiv und dies hat Nachteile bei der Vergleichbarkeit der Werte. Durch Verblindung oder doppelte Testung könnte die Aussagekraft dieser Skalen für Studien gesteigert werden. Eine Einschätzung durch Fachpersonal ist dennoch genauer als eine noch subjektivere Einschätzungsskala durch den Patienten selbst.

Die Genotypisierung war nicht vollständig erfolgreich, so dass nicht bei allen die Genotypen vorlagen. Dies verringerte wiederum die Fallzahl der vergleichbaren Genotypen.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich zudem um eine naturalistische Studie. Wie im Ergebnisteil dargestellt, waren die Behandlungen individuell angepasst und nicht einheitlich. Daher ist ein Vergleich diesbezüglich nur zurückhaltend beurteilbar bzw. keine eindeutigen Aussagen zum Behandlungseffekt möglich. Eine Studie mit Monotherapie bzw. einheitlicher Therapie könnte zusätzliche Aussagen zum Ansprechen auf die jeweilige Behandlung ermöglichen.

Diese Studie schließt 268 Probanden ein. Eine größere Stichprobe ist für weitere genetische Studien von Vorteil. Diese Studie bildet dennoch eine gute Ausgangstudie für weitere Studien.

## 6 Zusammenfassung

Die unipolare Depression ist mit einer Lebenszeitprävalenz von 16-20% eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen national, wie international (DGPPN 2015b). Schon mehrfach wurde nachgewiesen, dass diese Erkrankung im Zusammenhang mit einer gesteigerten Stress-Antwort, in Form einer erhöhten HPA-Achsen-Aktivität, steht (Heuser, Yassouridis et al. 1994, Holsboer 2001, Holsboer and Ising 2010, Burgese and Bassitt 2015, Gaffey, Walsh et al. 2018, Garcia-Leon, Perez-Marmol et al. 2019). Messbar wird dies anhand von Kortisol- und ACTH-Konzentrationen mittels kombiniertem DEX/CRH-Test.

Die Tryptophanhydroxylase (TPH) ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der Serotoninsynthese im menschlichen Gehirn (Fitzpatrick 1999). Ein Mangel dieses Neurotransmitters wird schon sehr lange unter anderem als Grund für das Auftreten verschiedener psychiatrischer Erkrankungen, wie der unipolaren Depression diskutiert (Coppen 1969; Mendels et al. 1975; Rinne et al. 2003; Lesch 2004). Bestärkt wird diese These durch die mehrfach nachgewiesene therapeutische Wirkung der SSRIs (DGPPN 2015b). Es gelang der Nachweis einer Isoform, der TPH2, welche ausschließlich im Gehirn exprimiert wird und damit für die Serotoninproduktion im menschlichen Gehirn essentiell ist (Zill, Buttner, et al. 2004; Walther et al. 2003).

Gegenstand dieser Arbeit ist es, die Genvarianten der TPH-2, die sogenannten Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNPs) und deren Auswirkung auf die HPA-Achsen-Aktivität bei unipolar depressiv Erkrankten zu analysieren. Gemessen, mittels kombiniertem DEX/CRH-Test, wurden Kortisol- und ACTH-Konzentrationen bei 268 Patienten im Rahmen einer naturalistischen Studie bestimmt. Die dadurch abgebildete HPA-Achsen-Aktivität wurde zu den Genotypen der SNPs im TPH2-Gen in Beziehung gesetzt und miteinander verglichen. Es konnten 4 SNPs im TPH2-Gen identifiziert werden, bei denen sich die HPA-Achsen-Aktivität und/oder die klinische Response im Vergleich der Genotypen deutlich unterschieden.

Unsere Ergebnisse deuten auf einen starken Zusammenhang mit einer HPA-Achsen-Dysfunktion bei SNP rs11178997 hin. Schon mehrfach wurde dieser SNP analysiert und Zusammenhänge sowohl mit der HPA-Achsen-Aktivität als auch mit der Expressionsrate der TPH2 gefunden. Das A-Allel dieses SNPs wurde mit einer geringeren Expression der TPH2 in der Studie von Scheuch et al. in Verbindung gebracht (Scheuch et al. 2007). Chen et al. fanden heraus, dass in Anwesenheit des G-Genotyp von rs11178998, die Luciferaseaktivität für den T-Genotyp von rs11178997 erhöht und für den A-Genotyp erniedrigt ist. Daraus wurde eine geringere Expressionsrate, ebenfalls für das A-Allel bei bestimmten Haplotypen gefolgert (Chen, Vallender, and Miller 2008). Träger des A-Allels zeigten in einer Studie von Zill et al. eine bei Aufnahme verminderte Kortisol- und ACTH-Konzentration, gemessen mittels DEX/CRH-Test, im Vergleich zu erhöhten Konzentrationen bei Trägern des TT-Genotyps (Zill et al. 2007). In einer Studie von Van den Bogaert et al. konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang mit der unipolaren Depression und dem A-Allel des SNP rs11178997 festgestellt werden (Van den Bogaert et al. 2006). Eine Abnahme des A-Allels wurde bei unipolar depressiven Patienten beobachtet (Van den Bogaert et al. 2006). Dass Träger des T-Allels möglicherweise anfälliger für Depressionen sind, fanden Ma et al. heraus (Ma et al. 2015). Unsere Ergebnisse deuten auf eine erhöhte HPA-Achsen-Aktivität bei Trägern des T-Allels hin. Die Auswertung der klinischen Messinstrumente legt nahe, dass Träger des A-Allels wiederum ein schlechteres Ansprechen auf Therapie haben könnten. Möglicherweise sind hier tatsächlich verminderte Expressionsraten der TPH2 ausschlaggebend, denn Träger des T-Allels hatten nach genannten Studien keine verminderte Expressionsrate und nach unseren Auswertungen den besseren klinischen Verlauf. Damit könnten Träger des T-Allels zwar ein erhöhtes Risiko für eine Depression haben, aber Träger des A-Allels die schlechteren Therapieaussichten. Der SNP rs11178997 könnte damit sowohl auf Transkriptionsebene als auch posttranskriptionell, erheblichen Einfluss auf die Entstehung und auch den Verlauf einer unipolaren Depression haben.

Ähnliche Ergebnisse konnten wir bei SNP rs11178998 ermitteln. Wie bereits bei SNP rs11178997 genannt, konnten Chen et al. in ihrer Studie von 2008 feststellen, dass das Vorhandensein des G-Genotyps von SNP rs11178998 zusammen mit dem Auftreten des A-Genotyps von SNP rs11178997 die Expressionsrate der TPH2 negativ beeinflussen könnte (Chen, Vallender, and Miller 2008). Dieser SNP könnte also modulierend auf SNP rs11178997, in Bezug auf die Expression der TPH2, Einfluss haben. 2016 stellten Xu et al. in einer Studie bezüglich der Response der unterschiedlichen Genotypen von SNP rs11178998 fest, dass Träger des G-Allels scheinbar schlechter auf die Behandlung mit SNRI bzw. SSRI ansprechen (Xu et al. 2016). In der bereits erwähnten Studie von Zill et al. aus 2007 wurden mittels DEX/CRH-Test bei depressiven Patienten erhöhte Kortisol- und ACTH-Konzentrationen bei Trägern des A-Allels von SNP rs11178998 festgestellt (Zill et al. 2007). Insgesamt scheinen die Ergebnisse einerseits auf einen modulierenden Effekt auf die Transkriptionsrate der TPH2 in Verbindung mit SNP rs11178997 hinzuweisen. Andererseits könnte es ein Hinweis auf möglicherweise schlechteres Ansprechen auf Therapie des G-Genotyps, bei aber erhöhter HPA-Achsen-Aktivität bei Trägern des A-Allels sein.

Bei SNP rs4565946 und SNP rs10748185 waren lediglich signifikante Unterschiede der ACTH-Konzentrationen zu Baseline darstellbar. Dies allein reicht nicht aus, um auf eine gestörte HPA-Achsen-Aktivität schließen zu können. Ohne Unterschiede der Kortisol-Konzentrationen kann hier keine eindeutige Aussage getroffen werden. Es kann sich aber um Hinweise auf eine gestörte HPA-Achsen-Aktivität handeln. Auch widersprachen sich die ermittelten Werte anhand der klinischen Messskalen in Bezug auf die gemessenen Kortisol- und ACTH-Konzentrationen. Die jeweils homozygoten Allelträger (rs4565946CC und rs10748185GG) wiesen signifikant höhere Summenwerte der klinischen Skalen auf und deren Summenwerte stiegen im Verlauf sogar, statt zu sinken. Jedoch die höheren Kortisol- und ACTH-Konzentrationen konnten bei den jeweils Heterozygoten zu Baseline gemessen werden (rs4565946C/T und rs10748185G/A). Allerdings waren passend zu den höheren Summenpunkten der homozygoten Allelträger im Verlauf steigende Kortisol- und ACTH-Konzentrationen

messbar. Diese Ergebnisse sind nicht so eindeutig wie bei SNP rs11178997 und SNP rs11178998, liefern dennoch starke Hinweise darauf, dass die homozygoten Allelträger dieser beiden SNPs möglicherweise eine klinisch schlechtere Response aufweisen und/oder sogar von Beginn an das höhere Risiko für schwerere Verläufe haben.

In weiteren Studien könnten insbesondere die Ergebnisse bezüglich SNP rs11178997 genauer untersucht werden, z.B. in Bezug auf Therapie und Response. Um die Response und den klinischen Verlauf genauer zu untersuchen, sollten sich Folgestudien speziell mit Therapien der Depression beschäftigen. Es könnte untersucht werden, ob die gefundenen Zusammenhänge sich klinisch noch eindeutiger belegen lassen und ob die offensichtlichen Zusammenhänge zwischen den unterschiedlichen Genotypen und HPA-Achsen-Aktivität auch eine Auswirkung auf Response verschiedener Therapien haben. Hierzu müsste, anders als in dieser Studie, die Therapie standardisiert werden und sich im besten Fall auf ein Medikament oder eine Form der Therapie beschränken. So könnten sich besonders für die SNPs rs11178997, rs11178998 und rs10748185 signifikante Unterschiede der Genotypen bezüglich der HPA-Achsen-Aktivität und der klinischen Response bestätigen.

Trotz der genannten limitierenden Faktoren (Behandlung, Stichprobengröße) sind die Ergebnisse aussagekräftig und bilden eine gute Grundlage für spätere genetische Studien mit größeren Stichproben, weiteren SNPs und eventuell unter Einsatz von Monotherapien.

## 7 Literaturverzeichnis

- Amrein, R., M. Stabl, S. Henauer, E. Affolter, and I. Jonkanski. 1997. 'Efficacy and tolerability of moclobemide in comparison with placebo, tricyclic antidepressants, and selective serotonin reuptake inhibitors in elderly depressed patients: a clinical overview', *Can J Psychiatry*, 42: 1043-50.
- Anttila, S., M. Viikki, K. Huuhka, M. Huuhka, H. Huhtala, R. Rontu, T. Lehtimäki, and E. Leinonen. 2009. 'TPH2 polymorphisms may modify clinical picture in treatment-resistant depression', *Neurosci Lett*, 464: 43-6.
- Åsberg, M., L. Bertilsson, B. Mårtensson, G.-P. Scalia-Tomba, P. Thorén, and L. Träskman-Bendz. 1984. 'CSF monoamine metabolites in melancholia', 69: 201-19.
- Ballenger, J. C. 1999. 'Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety', *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 22: 29-34.
- Barbui, C., and M. Hotopf. 2001. 'Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials', *Br J Psychiatry*, 178: 129-44.
- Barnes, G. E., and H. Prosen. 1985. 'Parental death and depression', *J Abnorm Psychol*, 94: 64-9.
- Baumeister H, Korinthenberg K, Bengel J, Härter M. 2005. 'Psychischen Störungen bei Asthma bronchiale- ein systematisches Review empirischer Studien', *Psychother Psychosom*, 55(5): 247-55.
- Belvederi Murri, M., D. Prestia, V. Mondelli, C. Pariante, S. Patti, B. Olivieri, C. Arzani, M. Masotti, M. Respino, M. Antonioli, L. Vassallo, G. Serafini, G. Perna, M. Pompili, and M. Amore. 2016. 'The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis', *Psychoneuroendocrinology*, 63: 327-42.
- Bennett, D. S., P. J. Ambrosini, D. Kudes, C. Metz, and H. Rabinovich. 2005. 'Gender differences in adolescent depression: do symptoms differ for boys and girls?', *J Affect Disord*, 89: 35-44.
- Berlim, M. T., F. van den Eynde, S. Tovar-Perdomo, and Z. J. Daskalakis. 2014. 'Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials', *Psychol Med*, 44: 225-39.
- Binder, E. B., H. E. Kunzel, T. Nickel, N. Kern, A. Pfennig, M. Majer, M. Uhr, M. Ising, and F. Holsboer. 2009. 'HPA-axis regulation at in-patient admission is associated with antidepressant therapy outcome in male but not in female depressed patients', *Psychoneuroendocrinology*, 34: 99-109.
- Bullmann, C. 2020. 'Bedeutung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse', *Gynäkologische Endokrinologie*, 18: 135-39.

- Burgese, D. F., and D. P. Bassitt. 2015. 'Variation of plasma cortisol levels in patients with depression after treatment with bilateral electroconvulsive therapy', *Trends Psychiatry Psychother*, 37: 27-36.
- Busch, M. A., U. E. Maske, L. Ryl, R. Schlack, and U. Hapke. 2013. '[Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]', *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56: 733-9.
- Campos, S. B., D. M. Miranda, B. R. Souza, P. A. Pereira, F. S. Neves, J. Tramontina, F. Kapczinski, M. A. Romano-Silva, and H. Correa. 2011. 'Association study of tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in bipolar disorder patients with panic disorder comorbidity', *Psychiatr Genet*, 21: 106-11.
- Cao, Z., S. Wu, C. Wang, L. Wang, J. C. Soares, S. C. He, and X. Y. Zhang. 2018. 'Serotonin transporter gene (5-HTT) rs6354 polymorphism, job-related stress, and their interaction in burnout in healthcare workers in a Chinese hospital', *Psychopharmacology (Berl)*, 235: 3125-35.
- Carroll, B. J., M. Feinberg, J. F. Greden, J. Tarika, A. A. Albala, R. F. Haskett, N. M. James, Z. Kronfol, N. Lohr, M. Steiner, J. P. de Vigne, and E. Young. 1981. 'A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility', *Arch Gen Psychiatry*, 38: 15-22.
- Chen, G. L., E. J. Vallender, and G. M. Miller. 2008. 'Functional characterization of the human TPH2 5' regulatory region: untranslated region and polymorphisms modulate gene expression in vitro', *Hum Genet*, 122: 645-57.
- Chen, Y., H. Xu, M. Zhu, K. Liu, B. Lin, R. Luo, C. Chen, and M. Li. 2017. 'Stress inhibits tryptophan hydroxylase expression in a rat model of depression', *Oncotarget*, 8: 63247-57.
- Cherian, K., A. F. Schatzberg, and J. Keller. 2019. 'HPA axis in psychotic major depression and schizophrenia spectrum disorders: Cortisol, clinical symptomatology, and cognition', *Schizophr Res*, 213: 72-79.
- Clark, J. A., R. B. Flick, L. Y. Pai, I. Szalayova, S. Key, R. K. Conley, A. Y. Deutch, P. H. Hutson, and E. Mezey. 2008. 'Glucocorticoid modulation of tryptophan hydroxylase-2 protein in raphe nuclei and 5-hydroxytryptophan concentrations in frontal cortex of C57/Bl6 mice', *Mol Psychiatry*, 13: 498-506.
- Coppen, A. J. 1969. 'Biochemical aspects of depression', *Int Psychiatry Clin*, 6: 53-81.
- Crook, T., and J. Eliot. 1980. 'Parental death during childhood and adult depression: a critical review of the literature', *Psychol Bull*, 87: 252-9.

- Dencker, S. J., U. Malm, B. E. Roos, and B. Werdinius. 1966. 'Acid monoamine metabolites of cerebrospinal fluid in mental depression and mania', *J Neurochem*, 13: 1545-8.
- Deuschle, M., U. Schweiger, U. Gotthardt, B. Weber, A. Korner, J. Schmider, H. Standhardt, C. H. Lammers, B. Krumm, and I. Heuser. 1998. 'The combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone stimulation test is more closely associated with features of diurnal activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system than the dexamethasone suppression test', *Biol Psychiatry*, 43: 762-6.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.). 2015a. 'S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung', 5.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression\*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015 [cited: YYYY-MM-DD]. DOI: 10.6101/AZQ/000364. [www.depression.versorgungsleitlinien.de](http://www.depression.versorgungsleitlinien.de). 2015b. 'S3Leitlinie unipolare Depression, 2. Auflage'.
- Ebmeier, K. P., C. Donaghey, and J. D. Steele. 2006. 'Recent developments and current controversies in depression', *Lancet*, 367: 153-67.
- Ferrier, I. N. 1999. 'Treatment of major depression: is improvement enough?', *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 6: 10-4.
- Fiske, A., J. L. Wetherell, and M. Gatz. 2009. 'Depression in older adults', *Annu Rev Clin Psychol*, 5: 363-89.
- Fitzpatrick, P. F. 1999. 'Tetrahydropterin-dependent amino acid hydroxylases', *Annu Rev Biochem*, 68: 355-81.
- FL Komarahadi, I Bermejo, A Peetz, O Borgert, M Härter. 2008. 'Qualitätsförderung in der Versorgung depressiver Erkrankungen - Transfer evaluierter QM-Tools in die Praxisroutine', *Das Gesundheitswesen*, 70: A212.
- Gaffey, A. E., E. C. Walsh, C. O. Ladd, R. M. Hoks, and H. C. Abercrombie. 2018. 'Alterations in Systemic and Cognitive Glucocorticoid Sensitivity in Depression', *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*.
- Gao, J., Z. Pan, Z. Jiao, F. Li, G. Zhao, Q. Wei, F. Pan, and E. Evangelou. 2012. 'TPH2 gene polymorphisms and major depression--a meta-analysis', *PLoS One*, 7: e36721.
- Garcia-Leon, M. A., J. M. Perez-Marmol, R. Gonzalez-Perez, M. D. C. Garcia-Rios, and M. I. Peralta-Ramirez. 2019. 'Relationship between resilience and stress: Perceived stress, stressful life events, HPA axis response during a stressful task and hair cortisol', *Physiol Behav*, 202: 87-93.
- Gerson, S., T. R. Belin, A. Kaufman, J. Mintz, and L. Jarvik. 1999. 'Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings', *Harv Rev Psychiatry*, 7: 1-28.

- Group, The UK ECT Review, Prof Philip Cowen Stuart Carney, Prof John Geddes, Prof Guy Goodwin, Robert Rogers (Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK); Karin Dearnass, Andre Tomlin (Centre for Evidence Based Mental Health, Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford);, and Prof Nick Freemantle Joanne Eastaugh, Helen Lester (Department of Primary Care and General Practice, University of Birmingham, Birmingham); Allison Harvey (Department of Experimental Psychology, University of Oxford, Oxford); Allan Scott (Royal Edinburgh Hospital, Morningside Terrace, Edinburgh)UK Ect Review Group; UK ECT Review Group. 2003. 'Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis', *Lancet*, 361: 799-808.
- Group, Uk Ect Review. 2003. 'Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis', *Lancet*, 361: 799-808.
- Harris, E. C., and B. Barraclough. 1997. 'Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis', *Br J Psychiatry*, 170: 205-28.
- Hatzinger, M., A. Z'Brun, U. Hemmeter, E. Seifritz, F. Baumann, E. Holsboer-Trachsler, and I. J. Heuser. 1995. 'Hypothalamic-pituitary-adrenal system function in patients with Alzheimer's disease', *Neurobiol Aging*, 16: 205-9.
- Heuser, I. 1998. 'Anna-Monika-Prize paper. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression', *Pharmacopsychiatry*, 31: 10-3.
- Heuser, I. J., U. Schweiger, U. Gotthardt, J. Schmider, C. H. Lammers, M. Dettling, A. Yassouridis, and F. Holsboer. 1996. 'Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects', *Am J Psychiatry*, 153: 93-9.
- Heuser, I., A. Yassouridis, and F. Holsboer. 1994a. 'The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders', *J Psychiatr Res*, 28: 341-56.
- Heuser, Isabella, Alexander Yassouridis, and Florian Holsboer. 1994b. 'The combined dexamethasone/CRH test: A refined laboratory test for psychiatric disorders', *Journal of Psychiatric Research*, 28: 341-56.
- Heydendael, W., and L. Jacobson. 2009. 'Glucocorticoid status affects antidepressant regulation of locus coeruleus tyrosine hydroxylase and dorsal raphe tryptophan hydroxylase gene expression', *Brain Res*, 1288: 69-78.
- Hohne, N., M. Poidinger, F. Merz, H. Pfister, T. Bruckl, P. Zimmermann, M. Uhr, F. Holsboer, and M. Ising. 2014. 'Increased HPA axis response to psychosocial stress in remitted depression: the influence of coping style', *Biol Psychol*, 103: 267-75.
- Holsboer, F. 2000. 'The corticosteroid receptor hypothesis of depression', *Neuropsychopharmacology*, 23: 477-501.

- — —. 2001. 'Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy', *J Affect Disord*, 62: 77-91.
- Holsboer, F., and N. Barden. 1996. 'Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation', *Endocr Rev*, 17: 187-205.
- Holsboer, F., and M. Ising. 2010. 'Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy', *Annu Rev Psychol*, 61: 81-109, C1-11.
- Honda, K., and R. D. Goodwin. 2004. 'Cancer and mental disorders in a national community sample: findings from the national comorbidity survey', *Psychother Psychosom*, 73: 235-42.
- ICD-10-GM, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen;. 2018. 'ICD-10-GM Version 2018, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Stand 22.09.2017'.
- Illi, A., E. Setälä-Soikkeli, M. Viikki, O. Poutanen, H. Huhtala, N. Mononen, T. Lehtimäki, E. Leinonen, and O. Kampman. 2009. '5-HTR1A, 5-HTR2A, 5-HTR6, TPH1 and TPH2 polymorphisms and major depression', *Neuroreport*, 20: 1125-8.
- Jacobi, F., M. Hofler, J. Strehle, S. Mack, A. Gerschler, L. Scholl, M. A. Busch, U. Maske, U. Hapke, W. Gaebel, W. Maier, M. Wagner, J. Zielasek, and H. U. Wittchen. 2014. '[Mental disorders in the general population : Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]', *Nervenarzt*, 85: 77-87.
- Jacobi, F., H. U. Wittchen, C. Holting, M. Hofler, H. Pfister, N. Müller, and R. Lieb. 2004. 'Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS)', *Psychol Med*, 34: 597-611.
- Janca, A., T. B. Ustun, T. S. Early, and N. Sartorius. 1993. 'The ICD-10 symptom checklist: a companion to the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders', *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 28: 239-42.
- Keller, M. B. 2003. 'Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond', *JAMA*, 289: 3152-60.
- Kessler, R. C. 2003. 'Epidemiology of women and depression', *J Affect Disord*, 74: 5-13.
- Kessler, R. C., C. B. Nelson, K. A. McGonagle, J. Liu, M. Swartz, and D. G. Blazer. 1996. 'Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey', *Br J Psychiatry Suppl*: 17-30.

- Kuehner, C. 2003. 'Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations', *Acta Psychiatr Scand*, 108: 163-74.
- Kunugi, H., I. Ida, T. Owashi, M. Kimura, Y. Inoue, S. Nakagawa, T. Yabana, T. Urushibara, R. Kanai, M. Aihara, N. Yuuki, T. Otsubo, A. Oshima, K. Kudo, T. Inoue, Y. Kitaichi, O. Shirakawa, K. Isogawa, H. Nagayama, K. Kamijima, S. Nanko, S. Kanba, T. Higuchi, and M. Mikuni. 2006. 'Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a Multicenter Study', *Neuropsychopharmacology*, 31: 212-20.
- Lara, M. E., and D. N. Klein. 1999. 'Psychosocial processes underlying the maintenance and persistence of depression: implications for understanding chronic depression', *Clin Psychol Rev*, 19: 553-70.
- Latsko, M. S., T. L. Gilman, L. M. Matt, K. M. Nylocks, K. G. Coifman, and A. M. Jasnow. 2016. 'A Novel Interaction between Tryptophan Hydroxylase 2 (TPH2) Gene Polymorphism (rs4570625) and BDNF Val66Met Predicts a High-Risk Emotional Phenotype in Healthy Subjects', *PLoS One*, 11: e0162585.
- Lenicov, Federico Remes, Sylvie Lemonde, Margaret Czesak, Tera M. Mosher, and Paul R. Albert. 2007. 'Cell-type specific induction of tryptophan hydroxylase-2 transcription by calcium mobilization', *Journal of Neurochemistry*, 103: 2047-57.
- Lenze, E. J., R. C. Mantella, P. Shi, A. M. Goate, P. Nowotny, M. A. Butters, C. Andreescu, P. A. Thompson, and B. L. Rollman. 2011. 'Elevated cortisol in older adults with generalized anxiety disorder is reduced by treatment: a placebo-controlled evaluation of escitalopram', *Am J Geriatr Psychiatry*, 19: 482-90.
- Lesch, K. P. 2004. 'Gene-environment interaction and the genetics of depression', *J Psychiatry Neurosci*, 29: 174-84.
- Lesch, K. P., and L. Gutknecht. 2005. 'Pharmacogenetics of the serotonin transporter', *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29: 1062-73.
- Lieb, R., B. Isensee, M. Hofler, H. Pfister, and H. U. Wittchen. 2002. 'Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study', *Arch Gen Psychiatry*, 59: 365-74.
- Lorant, V., D. Deliege, W. Eaton, A. Robert, P. Philippot, and M. Ansseau. 2003. 'Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis', *Am J Epidemiol*, 157: 98-112.
- M. Härter, I. Bermejo, A. Aschenbrenner, M. Berger. 2001. 'Analyse und Bewertung aktueller Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung depressiver Störungen', *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 69(9): 390-401.

- Ma, J., H. Xiao, Y. Yang, D. Cao, L. Wang, X. Yang, X. Qiu, Z. Qiao, J. Song, Y. Liu, P. Wang, J. Zhou, and X. Zhu. 2015. 'Interaction of tryptophan hydroxylase 2 gene and life events in susceptibility to major depression in a Chinese Han population', *J Affect Disord*, 188: 304-9.
- MacGillivray, S., B. Arroll, S. Hatcher, S. Ogston, I. Reid, F. Sullivan, B. Williams, and I. Crombie. 2003. 'Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis', *BMJ*, 326: 1014.
- Malek, Z. S., P. Pevet, and S. Raison. 2004. 'Circadian change in tryptophan hydroxylase protein levels within the rat intergeniculate leaflets and raphe nuclei', *Neuroscience*, 125: 749-58.
- Mann, J. John. 1999. 'Role of the Serotonergic System in the Pathogenesis of Major Depression and Suicidal Behavior', *Neuropsychopharmacology*, 21: 99S.
- Mårtensson, B., S. Nyberg, G. Toresson, E. Brodin, and L. Bertilsson. 1989. 'Fluoxetine treatment of depression', 79: 586-96.
- Mattejat, F., and H. Remschmidt. 2008. 'The children of mentally ill parents', *Dtsch Arztebl Int*, 105: 413-8.
- McDaniel, J. S., D. L. Musselman, M. R. Porter, D. A. Reed, and C. B. Nemeroff. 1995. 'Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment', *Arch Gen Psychiatry*, 52: 89-99.
- McGuffin, P., F. Rijdsdijk, M. Andrew, P. Sham, R. Katz, and A. Cardno. 2003. 'The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression', *Arch Gen Psychiatry*, 60: 497-502.
- McKnight, R. F., M. Adida, K. Budge, S. Stockton, G. M. Goodwin, and J. R. Geddes. 2012. 'Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis', *Lancet*, 379: 721-8.
- Mendels, J., A. Frazer, R. G. Fitzgerald, T. A. Ramsey, and J. W. Stokes. 1972. 'Biogenic amine metabolites in cerebrospinal fluid of depressed and manic patients', *Science*, 175: 1380-2.
- Mendels, J., J. L. Stinnett, D. Burns, and A. Frazer. 1975. 'Amine precursors and depression', *Arch Gen Psychiatry*, 32: 22-30.
- Merali, Z., L. Du, P. Hrdina, M. Palkovits, G. Faludi, M. O. Poulter, and H. Anisman. 2004. 'Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region', *J Neurosci*, 24: 1478-85.
- Mittmann, N., N. Herrmann, T. R. Einarson, U. E. Busto, K. L. Lanctot, B. A. Liu, K. I. Shulman, I. L. Silver, C. A. Narango, and N. H. Shear. 1997. 'The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis', *J Affect Disord*, 46: 191-217.

- Modell, S., A. Yassouridis, J. Huber, and F. Holsboer. 1997. 'Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients', *Neuroendocrinology*, 65: 216-22.
- Müller, W.E. 2002. 'Pharmakologische Grundlagen erwünschte und unerwünschter Wirkungen am Beispiel Antidepressive', *Psychopharmakotherapie*, 9: 2-18.
- Mushtaq, R., S. Shoib, T. Shah, and S. Mushtaq. 2014a. '5-Hydroxy tryptamine transporter (5HTT) gene promoter region polymorphism in anxiety and depressive disorders', *Med J Islam Repub Iran*, 28: 127.
- — —. 2014b. 'Tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphism in anxiety and depressive disorder in kashmiri population', *J Clin Diagn Res*, 8: WC01-3.
- Myers, B., J. M. McKlveen, and J. P. Herman. 2012. 'Neural Regulation of the Stress Response: The Many Faces of Feedback', *Cell Mol Neurobiol*.
- Nemeroff, C. B. 2002. 'Recent advances in the neurobiology of depression', *Psychopharmacol Bull*, 36 Suppl 2: 6-23.
- Nothdurfter, C., C. Schmotz, N. Sarubin, T. C. Baghai, A. Laenger, M. Lieb, B. Bondy, R. Rupprecht, and C. Schule. 2014. 'Effects of escitalopram/quetiapine combination therapy versus escitalopram monotherapy on hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity in relation to antidepressant effectiveness', *J Psychiatr Res*, 52: 15-20.
- Oo, K. Z., Y. K. Aung, M. A. Jenkins, and A. K. Win. 2016. 'Associations of 5HTTLPR polymorphism with major depressive disorder and alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis', *Aust N Z J Psychiatry*, 50: 842-57.
- Parente, L. 2017. 'Deflazacort: therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids', *BMC Pharmacol Toxicol*, 18: 1.
- Pariante, C. M. 2003. 'Depression, stress and the adrenal axis', *J Neuroendocrinol*, 15: 811-2.
- Peacock, B. N., D. J. Scheiderer, and G. H. Kellermann. 2017. 'Biomolecular aspects of depression: A retrospective analysis', *Compr Psychiatry*, 73: 168-80.
- Pereira Pde, A., M. A. Romano-Silva, M. A. Bicalho, L. De Marco, H. Correa, S. B. de Campos, E. N. de Moraes, K. C. Torres, B. R. de Souza, and D. M. de Miranda. 2011. 'Association between tryptophan hydroxylase-2 gene and late-onset depression', *Am J Geriatr Psychiatry*, 19: 825-9.
- Petito, A., M. Altamura, S. Iuso, F. A. Padalino, F. Sessa, G. D'Andrea, M. Margaglione, and A. Bellomo. 2016. 'The Relationship between Personality Traits, the 5HTT Polymorphisms, and the Occurrence of Anxiety and Depressive Symptoms in Elite Athletes', *PLoS One*, 11: e0156601.
- Popkin, M. K., A. L. Callies, R. D. Lentz, E. A. Colon, and D. E. Sutherland. 1988. 'Prevalence of major depression, simple phobia, and other psychiatric

- disorders in patients with long-standing type I diabetes mellitus', *Arch Gen Psychiatry*, 45: 64-8.
- Rinne, T., E. R. de Kloet, L. Wouters, J. G. Goekoop, R. H. de Rijk, and W. van den Brink. 2003. 'Fluvoxamine reduces responsiveness of HPA axis in adult female BPD patients with a history of sustained childhood abuse', *Neuropsychopharmacology*, 28: 126-32.
- Ruhrmann, S., S. Kasper, B. Hawellek, B. Martinez, G. Hoflich, T. Nickelsen, and H. J. Moller. 1998. 'Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder', *Psychol Med*, 28: 923-33.
- Sachar, E. J., L. Hellman, D. K. Fukushima, and T. F. Gallagher. 1970. 'Cortisol production in depressive illness. A clinical and biochemical clarification', *Arch Gen Psychiatry*, 23: 289-98.
- Scheuch, K., M. Lautenschlager, M. Grohmann, S. Stahlberg, J. Kirchheiner, P. Zill, A. Heinz, D. J. Walther, and J. Priller. 2007. 'Characterization of a functional promoter polymorphism of the human tryptophan hydroxylase 2 gene in serotonergic raphe neurons', *Biol Psychiatry*, 62: 1288-94.
- Schmidtke, A., P. Fleckenstein, W. Moises, and H. Beckmann. 1988. '[Studies of the reliability and validity of the German version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)]', *Schweiz Arch Neurol Psychiatr (1985)*, 139: 51-65.
- Schott H, Tölle R. 2006. 'Geschichte der Psychiatrie, C.H. Beck': 402-13.
- Schule, C., T. Baghai, M. Bidlingmaier, C. Strasburger, and G. Laakmann. 2002. 'Endocrinological effects of mirtazapine in healthy volunteers', *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26: 1253-61.
- Schulte-Körne, G., and A. K. Allgaier. 2008. '[The genetics of depressive disorders]', *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 36: 27-43.
- Sullivan, P. F., M. C. Neale, and K. S. Kendler. 2000. 'Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis', *Am J Psychiatry*, 157: 1552-62.
- Swartz, C. M. 1992. 'Electroconvulsive therapy-induced cortisol release after dexamethasone in depression', *Neuropsychobiology*, 25: 130-3.
- Tiemeier, H., W. van Dijck, A. Hofman, J. C. Witteman, T. Stijnen, and M. M. Breteler. 2004. 'Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study', *Arch Gen Psychiatry*, 61: 369-76.
- Tsai, S. J., C. J. Hong, Y. J. Liou, Y. W. Yu, T. J. Chen, S. J. Hou, and F. C. Yen. 2009. 'Tryptophan hydroxylase 2 gene is associated with major depression and antidepressant treatment response', *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33: 637-41.
- Turner, D., F. Choudhury, M. Reynard, D. Railton, and C. Navarrete. 2002. 'Typing of multiple single nucleotide polymorphisms in cytokine and receptor genes using SNaPshot', *Hum Immunol*, 63: 508-13.

- U. Kempermann et. al., *Psychiatr.* . 2008. 'Rückfallprophylaxe bei Depression', *Psychiatr. Psychother. Up2date 2008*, 2(2).
- Van den Bogaert, A., K. Slegers, S. De Zutter, L. Heyrman, K. F. Norrback, R. Adolfsson, C. Van Broeckhoven, and J. Del-Favero. 2006. 'Association of brain-specific tryptophan hydroxylase, TPH2, with unipolar and bipolar disorder in a Northern Swedish, isolated population', *Arch Gen Psychiatry*, 63: 1103-10.
- Varghese, F. P., and E. S. Brown. 2001. 'The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians', *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 3: 151-55.
- Versiani, M., R. Amrein, and M. Stabl. 1997. 'Moclobemide and imipramine in chronic depression (dysthymia): an international double-blind, placebo-controlled trial. International Collaborative Study Group', *Int Clin Psychopharmacol*, 12: 183-93.
- Walitza, S., T. J. Renner, A. Dempfle, K. Konrad, Ch Wewetzer, A. Halbach, B. Herpertz-Dahlmann, H. Remschmidt, J. Smidt, M. Linder, L. Flierl, U. Knolker, S. Friedel, H. Schafer, C. Gross, J. Hebebrand, A. Warnke, and K. P. Lesch. 2005. 'Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in attention-deficit/hyperactivity disorder', *Mol Psychiatry*, 10: 1126-32.
- Walther, D. J., J. U. Peter, S. Bashammakh, H. Hortnagl, M. Voits, H. Fink, and M. Bader. 2003. 'Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform', *Science*, 299: 76.
- Watson, S., P. Gallagher, M. S. Smith, I. N. Ferrier, and A. H. Young. 2006. 'The dex/CRH test--is it better than the DST?', *Psychoneuroendocrinology*, 31: 889-94.
- Wigner, P., P. Czarny, E. Synowiec, M. Bijak, K. Bialek, M. Talarowska, P. Galecki, J. Szemraj, and T. Sliwinski. 2018. 'Association between single nucleotide polymorphisms of TPH1 and TPH2 genes, and depressive disorders', *J Cell Mol Med*, 22: 1778-91.
- Wittchen, Hans-Ulrich; Jacobi Frank; Klose, Michael; Ryl, Livia. 2010. 'Depressive Erkrankungen', *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, RKI*.
- Xu, Z., G. P. Reynolds, Y. Yuan, Y. Shi, M. Pu, and Z. Zhang. 2016. 'TPH-2 Polymorphisms Interact with Early Life Stress to Influence Response to Treatment with Antidepressant Drugs', *Int J Neuropsychopharmacol*, 19.
- Xu, Z., Z. Zhang, Y. Shi, M. Pu, Y. Yuan, X. Zhang, L. Li, and G. P. Reynolds. 2012. 'Influence and interaction of genetic polymorphisms in the serotonin system and life stress on antidepressant drug response', *J Psychopharmacol*, 26: 349-59.
- Zill et al. , Thomas C. Baghai, Cornelius Schüle, D. Eser, Hans-Jürgen Möller, Rainer Rupprecht, Brigitta Bondy. 2007. 'Association between SNPs in the promoter region of the tryptophan hydroxylase 2 gene (TPH2) and the

- hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis dysregulation in patients with major depression ', *Personal Communication*.
- Zill, P., T. C. Baghai, P. Zwanzger, C. Schule, D. Eser, R. Rupprecht, H. J. Moller, B. Bondy, and M. Ackenheil. 2004. 'SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression', *Mol Psychiatry*, 9: 1030-6.
- Zill, P., A. Buttner, W. Eisenmenger, B. Bondy, and M. Ackenheil. 2004. 'Regional mRNA expression of a second tryptophan hydroxylase isoform in postmortem tissue samples of two human brains', *Eur Neuropsychopharmacol*, 14: 282-4.
- Zimmerman, M., J. B. McGlinchey, M. A. Posternak, M. Friedman, N. Attiullah, and D. Boerescu. 2006. 'How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective', *Am J Psychiatry*, 163: 148-50.
- Zobel, A. W., T. Nickel, A. Sonntag, M. Uhr, F. Holsboer, and M. Ising. 2001. 'Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study', *J Psychiatr Res*, 35: 83-94.

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

5HIAA	<i>5-Hydroxy-Indolessigsäure</i>
5-HT1A	<i>5-Hydroxytryptamin1A</i>
5-HTT	<i>5-Hydroxytryptamintransporter</i>
ACTH	<i>Adrenocortikotropes Hormon</i>
ADH	<i>Antidiuretisches Hormon</i>
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
AVP	<i>Arginin-Vasopressin</i>
bzw.	<i>beziehungsweise</i>
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
CRH	<i>Corticotropin-releasing-hormon</i>
dbSNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism Database</i>
DEX/CRH-Test	<i>Dexamethason und Corticotropin-Releasing-Hormon</i>
<i>Stimulationstest</i>	
DNA	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
dNTPs	<i>Deoxynukleosidtriphosphate</i>
DSM IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders -IV</i>
EDTA	<i>Ethylendiamintetraessigsäure</i>
EKT	<i>Elektrokrampftherapie</i>
FDD-DSM-IV	<i>Fragebogen zur Depressionsdiagnostik nach DSM-IV</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GDS	<i>Geriatrische Depressionsskala, Geriatrische Depressionsskala</i>
GR	<i>Glukokortikoidrezeptor</i>
gr.	<i>griechisch</i>
HAMD	<i>Hamilton-Skala</i>
HPA-Achse	<i>Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse</i>
ICD-10	<i>International Classification of Diseases 10th Revision</i>
ID	<i>Identification</i>
Jhd.	<i>Jahrhundert</i>
KS-Test	<i>Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest</i>
LMU	<i>Ludwig-Maximilians-Universität</i>
LOD	<i>Late Onset Depression</i>
MADRS	<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
MAOI	<i>Monoaminoxidase-Inhibitoren</i>
Min.	<i>Minuten</i>
MR	<i>Mineralkortikoidrezeptor</i>
N Anzahl	
NaSSA	<i>noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva</i>

NCBI	<i>National Center of Biotechnology</i>
PCR	<i>Polymerase-Kettenreaktion</i>
PVN	<i>Nucleus paraventricularis</i>
RIA	<i>Radioimmunoassay</i>
rs	<i>Reference SNP cluster ID</i>
rTMS	<i>repetitive Transkranielle Magnetstimulation</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
Sek	<i>Sekunden</i>
SERT	<i>Serotonintransporter</i>
SNDRI	<i>Selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren</i>
SNPs	<i>Single Nucleotid Polymorphismen</i>
SPSS	<i>Statistical Package für Social Sciences</i>
SSNRI	<i>Serotonin/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren</i>
SSRI	<i>Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren</i>
TPH2	<i>Tryptophanhydroxylase 2</i>
TZA	<i>Tri-und tetrazyklische Antidepressiva</i>
u.a.	<i>unter anderen</i>
UTR	<i>untranslated region</i>
uvm	<i>und vieles mehr</i>
z.B.	<i>zum Beispiel</i>
ZNS	<i>Zentrales Nervensystem</i>

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Mögliche Verläufe der unipolaren depressiven Störung; Quelle: S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2. Auflage 2015 Version 5 (DGPPN 2015a).....	8
Abbildung 2 Multifaktorielles Erklärungsmodell der Depression, eigene Darstellung .....	16
Abbildung 3 Darstellung der HPA-Achse (Bullmann 2020) .....	17
Abbildung 4 Tagesprofil Kortisol bei Gesunden; modifiziert nach Urban und Fischer 2003-Roche Lexikon Medizin, 5. Auflage .....	19
Abbildung 5 Erhöhte Kortisol-Konzentrationen im Serum nach DEX/CRH-Test bei depressiv erkrankten Probanden (Holsboer and Ising 2010).....	21
Abbildung 6 Serotonerge Projektionen im Gehirn nach: Boron/Boulpaep, Medical Physiology, 1st ed. 2003 .....	23
Abbildung 7 Dualität des serotonergen Systems, TPH: Tryptophanhydroxylase 1 und 2, modifiziert nach: Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (Walther et al. 2003).....	26
Abbildung 8 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178997 Genotyps zu Baseline; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC: $F=9,37$ , $p=0,003$ .....	51
Abbildung 9 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178997 Genotyps zu Baseline; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC: $F=8,89$ ; $p = 0,003$ .....	51
Abbildung 10 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178997 Genotyps zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC: $F=3,84$ ; $p = 0,052$ ..	52
Abbildung 11 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178997 zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC: $F=2,74$ ; $p = 0,100$ ..	52

Abbildung 12 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178998 Genotyps zu Baseline; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=6,26; p = 0,013 .....	54
Abbildung 13 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178998 Genotyp zu Baseline; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=4,22; p = 0,041 .....	54
Abbildung 14 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178998 Genotyps zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=1,43; p = 0,233..	55
Abbildung 15 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178998 Genotyps zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=1,63; p = 0,204..	55
Abbildung 16 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests im Vergleich des rs10748185 Genotyps zu Baseline; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=1,59; p = 0,207 .....	57
Abbildung 17 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs10748185 Genotyps zu Baseline; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=4,17; p = 0,017 .....	57
Abbildung 18 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test in Abhängigkeit des rs 10748185 Genotyps zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=0,40; p = 0,670..	58
Abbildung 19 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs11178998 Genotyps zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=0,015; p = 0,985	58
Abbildung 20 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs4565946 Genotyps zu Baseline; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=1,05; p = 0,353 .....	60
Abbildung 21 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs4565946-Genotyps zu Baseline; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:F=3,62; p = 0,029 .....	60

Abbildung 22 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs4565946-Genotyps zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:  $F=0,40$ ;  $p = 0,671..61$

Abbildung 23 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Tests in Abhängigkeit des rs4565946-Genotyps zum letzten Messzeitpunkt; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC:  $F=0,143$ ;  $p = 0,86761$

Abbildung 24 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (TT versus AT) des SNP rs11178997 zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder:  $F=6,05$ ;  $p = 0,015$ ; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder:  $F=6,62$ ;  $p=0,005.....68$

Abbildung 25 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (TT versus AT) des SNP rs11178997 zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder:  $F=4,66$ ;  $p=0,033$  Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder:  $F=7,29$ ;  $p=0,005.....68$

Abbildung 26 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (TT versus AT) des SNP rs11178997 vor Entlassung; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s. Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s. ....69

Abbildung 27 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (TT versus AT) des SNP rs11178997 vor Entlassung; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s. Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder:  $F=8,73$ ,  $p=0,045.....69$

Abbildung 28 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (AA vs. GA) des SNP rs11178998 zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder:  $F=4,001$ ,  $p=0,048$

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s. ....71

Abbildung 29 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (AA vs. GA) des SNP rs11178998 zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder:  $F=4,32$ ,  $p=0,033$ .....71

Abbildung 30 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (AA vs. GA) des SNP rs11178998 vor Entlassung; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s. ....72

Abbildung 31 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonrespondern in Abhängigkeit von den Genotypen (AA vs. GA) des SNP rs11178998 vor Entlassung; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s. ....72

Abbildung 32 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (GG vs. GA/AA) des SNP rs10748185 zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s. ....74

Abbildung 33 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (GG vs. GA/AA) des SNP rs10748185 zu Baseline; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s. ....74

Abbildung 34 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (GG vs. GA/AA) des SNP rs10748185 vor Entlassung; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler;

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.	
Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s. ....	75
Abbildung 35 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (GG vs. GA/AA) des SNP rs10748185 vor Entlassung; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler;	
Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.	
Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s. ....	75
Abbildung 36 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (CC vs. CT/TT) des SNP rs4565946 zu Baseline; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler;	
Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.	
Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s. ....	77
Abbildung 37 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (CC vs. CT/TT) des SNP rs4565946 zu Baseline; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler;	
Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.	
Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s. ....	77
Abbildung 38 Vergleich der Kortisol-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (CC vs. CT/TT) des SNP 4565946 vor Entlassung; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler;	
Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.	
Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s. ....	78
Abbildung 39 Vergleich der ACTH-Konzentrationen des DEX/CRH-Test bei Respondern und Nonresponder in Abhängigkeit von den Genotypen (CC vs. CT/TT) des SNP rs4565946 vor Entlassung; Mittelwerte $\pm$ Standardfehler;	
Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Responder: n.s.	
Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der AUC Nonresponder: n.s. ....	78

### 8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Antidepressive Substanzklassen und Wirkstoffbeispiele .....	15
Tabelle 2 Verteilung der SNPs über dem TPH2-Gen.....	35
Tabelle 3 Mittels Snapshot Methode untersuchte SNPs im TPH2-Gen, Basenaustausch sowie Sequenz der verwendeten PCR- und Snapshot-Primer zu deren Nachweis .....	37
Tabelle 4 Mittels Taqman Methode untersuchte SNPs im TPH2-Gen, Basenaustausch, sowie Assay-on-Demand-Nummer .....	39
Tabelle 5 Geschlecht und Altersverteilung.....	43
Tabelle 6 Diagnosen nach ICD-10 und DSM-IV.....	44
Tabelle 7 HAMD-17 und CGI-Item-1-Summenwerte bei Studieneinschluss (zu Baseline) und vor Entlassung, sowie prozentuale Verbesserung im Behandlungsverlauf.....	45
Tabelle 8 Angaben zur Familienanamnese .....	45
Tabelle 9 Anzahl der durchgemachten depressiven Erkrankungsphasen (bei Studieneinschluss) .....	46
Tabelle 10 Medikation und apparative Behandlung .....	47
Tabelle 11 Anteil Responder nach HAMD-17 .....	47
Tabelle 12 Liste der untersuchten SNPs mit Angabe der Lokalisation im TPH2-Gen	48
Tabelle 13 Allelverteilung der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 in der Patienten- und Kontrollstichprobe .....	49
Tabelle 14 Vergleich der Kortisol- und ACTH-Konzentrationen (AUC-Werte) in Abhängigkeit des rs11178997 Genotyps bei Studieneinschluss (Baseline) und vor Entlassung.....	50
Tabelle 15 Vergleich der Vergleich der Kortisol-und ACTH-Konzentrationen (AUC- Werte) in Abhängigkeit des rs11178998 Genotyps bei Studieneinschluss (Baseline) und vor Entlassung.....	53

Tabelle 16 Vergleich der Kortisol- und ACTH-Konzentrationen (AUC-Werte) in Abhängigkeit des rs10748185 Genotyps bei Studieneinschluss (Baseline) und vor Entlassung.....	56
Tabelle 17 Vergleich der Kortisol- und ACTH-Konzentrationen (AUC-Werte) in Abhängigkeit des rs4565946 Genotyps bei Studieneinschluss (Baseline) und vor Entlassung.....	59
Tabelle 18 HAMD -17- und CGI-Item-1-Summenwerte der Patienten im Studienverlauf .....	63
Tabelle 19 Vergleich der Genotypenverteilung und HAMD-17-Summenwerte der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 im Studienverlauf.....	64
Tabelle 20 Vergleich der Genotypenverteilung und CGI-Item-1-Summenwerte der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 im Studienverlauf.....	65
Tabelle 21 Allelverteilung der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 zwischen Respondern versus Nonrespondern .....	66
Tabelle 22 Kortisol- und ACTH-Konzentrationen (AUC-Werte) in der Gruppe der Responder und Nonresponder in Abhängigkeit der rs11178997-Genotypenverteilung bei Studieneinschluss (Baseline) und vor Entlassung .....	67
Tabelle 23 Kortisol- und ACTH-Konzentrationen (AUC-Werte) in der Gruppe der Responder und Nonresponder in Abhängigkeit der rs11178998-Genotypenverteilung bei Studieneinschluss (Baseline) und vor Entlassung .....	70
Tabelle 24 Kortisol- und ACTH-Konzentrationen (AUC-Werte) in der Gruppe der Responder und Nonresponder in Abhängigkeit der rs10748185-Genotypenverteilung bei Studieneinschluss (Baseline) und vor Entlassung .....	73
Tabelle 25 Vergleich der HAMD-17-Summenwerte im Studienverlauf zwischen Respondern und Nonrespondern.....	80
Tabelle 26 Vergleich der CGI-Item-1-Summenwerte im Studienverlauf zwischen Respondern und Nonrespondern.....	81
Tabelle 27 Vergleich der HAMD-17-Summenwerte in der Responder- und Nonresponder-Gruppe in Abhängigkeit der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 im Studienverlauf.....	83

Tabelle 28 Vergleich der CGI-Item-1-Summenwerte in der Responder- und Nonresponder-Gruppe in Abhängigkeit der SNPs rs11178997, rs11178998, rs10748185 und rs4565946 im Studienverlauf.....	84
--	----

## 8.4 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. rer. nat. Peter Zill für die Betreuung, die freundliche Hilfe und Unterstützung und nicht zuletzt für die Geduld.

Ich danke außerdem meiner Familie und insbesondere meinem Ehemann Jörg für die liebevolle Unterstützung und die Motivation.

## 8.5 Eidesstattliche Versicherung

Gemkow, Anja

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Zusammenhang zwischen der neuronalen Tryptophanhydroxylase und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei unipolar depressiven Patienten**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Neufahrn, 13.07.22

Ort, Datum

Anja Gemkow

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand