

KLINISCHE, GENEXPRESSIVE UND HUMORALE PRÄ- DIKTOREN PSYCHOPHARMAKOLOGISCHER EFFEKTE BEI DER DEPRESSION

Dr. med. Johannes Hennings

2022

Aus dem

Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. mult. Florian Holsboer

KLINISCHE, GENEXPRESSIVE UND HUMORALE PRÄ- DIKTOREN PSYCHOPHARMAKOLOGISCHER EFFEKTE BEI DER DEPRESSION

HABILITATIONSSCHRIFT (KUMULATIV) ZUR ERLANGUNG DER LEHRBEFÄHIGUNG

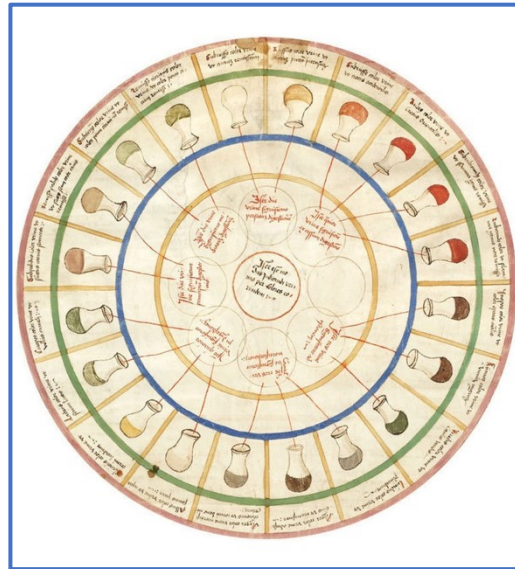
FÜR DAS FACH PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE

AN DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

vorgelegt von

Dr. med. Johannes Hennings

2022



„PREDICTION IS VERY DIFFICULT, ESPECIALLY ABOUT THE FUTURE. “

— Niels Bohr

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG	6
1 Einleitung und Zielsetzung	6
1.1 Biomarker für das Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung bei der Depression	7
1.2 Klinische Merkmale der Depression und Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung	8
1.3 Einsatz von Biomarkern (im engeren Sinne) bei der Depressionsbehandlung	10
1.4 Zielsetzung	15
2 DURCHGEFÜHRTE UNTERSUCHUNGEN	16
2.1 Klinische Untersuchungen zur Identifizierung von Prädiktoren für das Ansprechen auf eine antidepressive Behandlung: Das <i>Munich Antidepressant Response Signature</i> (MARS) Projekt.	16
2.1.1 Beschreibung der Studie	16
2.1.2 Ergebnisse	17
2.1.3 Diskussion	18
2.2 Neuroendokrinologische, serologische, genetische und genexpressive Biomarker als Prädiktoren für das antidepressive Therapieansprechen	20
2.2.1 Die Überprüfung der HPA-Achsen-Regulation mit dem Dexamethason/Corticotropin Releasing Hormon (Dex/CRH)-Test	20
2.2.2 Der Effekt der FKBP5-Expression auf die Regulation der HPA-Achse	25
2.2.3 Das Kandidatengen BDNF und NTRK2 als Prädiktor für das antidepressive Therapieansprechen: genetische, genexpressive, serologische und neuroendokrinologische Betrachtungen	26
2.2.4 RNA-Expression-Profilung als Hypothesen-freier Ansatz zur Identifizierung von Biomarkern für das antidepressive Therapieansprechen	34
2.3 Biomarker als Prädiktoren für die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Antidepressiva	40
2.3.1. Genom-weite Assoziationsstudie zum Auftreten von Suizidalität während einer antidepressiven Behandlung	40
2.3.2. Periodische Beinbewegungen unter Mirtazapin bei gesunden Männern	42
2.3.3. Metabolische Effekte und Veränderung der Energiesubstratpräferenz unter Mirtazapin	44
3 DISKUSSION UND AUSBLICK	52
Die Bedeutung klinischer Prädiktoren und Verlaufsbeobachtung für den Erfolg einer antidepressiven Behandlung	52
Hypothesen-geleitete versus Hypothesen-freie Ansätze	53
Challenge the system: Belastungsteste demaskieren pathophysiologische Vorgänge und erhöhen die Genauigkeit der Vorhersage	56
The best predictor of the future is the past?– Herausforderungen und Perspektiven der Biomarker-Forschung	57

Inhaltsverzeichnis	5
4 ZUSAMMENFASSUNG DES HABILITATIONSPROJEKTS	61
4.1 Hintergrund	61
4.2 Abgeschlossene eigene Untersuchungen	61
4.3 Resümee und Ausblick	63
5 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	66
6 LITERATUR	68
7 LEBENSLAUF	96
8 EIGENE PUBLIKATIONEN (CHRONOLOGISCH)	97
Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor	97
Originalarbeiten als Koautor	98
Kasuistiken/Case reports	99
Übersichtsartikel, Reviews, Buchbeiträge	100
Sonstige Veröffentlichungen (Kongressbeiträge, zitierfähige Abstracts)	100
9 DANKSAGUNG	105
ANHANG: RELEVANTE VERÖFFENTLICHUNGEN ZUM HABILITATIONSPROJEKT	107

Abbildung 1: Das Urinrad nach Ullrich Pinder, 1506. Farbe, Geruch und Geschmack des Urins konnten hiernach Krankheitsprozesse anzeigen. Von The Royal Library Copenhagen, via Nature.com.

1 EINLEITUNG

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Biologische Merkmale sind seit jeher Bestandteil ärztlicher Praxis und vorherrschender Krankheitsmodelle gewesen. Sie sind ein wichtiges Instrument der Diagnosefindung. Historische Beispiele hierfür sind die Säftelehre von Hippokrates und Galen (Bergdolt and Keil, 1977), das Urinrad von Pinder (Pinder, 1506) und Kretschmers Charaktertypologie (Kretschmer, 1961).

Die Erfolgsgeschichte für den Einsatz von Biomarkern in der Behandlung von Krankheiten in der modernen Medizin wurde aber erst in den letzten Jahrzehnten und zunächst im Bereich der Onkologie (Abb. 2) geschrieben. Nach der Entdeckung genetischer Hochrisikovarianten für den

Brustkrebs (Stratton and Rahman, 2008) sind heute eine Vielzahl unterschiedlicher biochemischer Entitäten als Biomarker maligner Erkrankungen bekannt. Sie erlauben mittlerweile für verschiedene Tumoren eine präzise molekularbiologische Diagnostik und maßgeschneiderte Therapie mit verbesserter Wirksamkeit und Verträglichkeit (Wu and Qu, 2015).

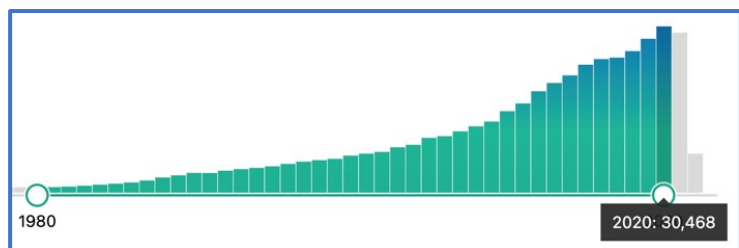


Abb. 2: Publikationen der letzten 40 Jahre zu „Biomarker and Oncology“, gelistet in PubMed (im angegebenen Zeitraum insgesamt $N=357\,355$).

Die Major Depression ist eine der häufigsten Erkrankungen, die weltweit ca. 280 Millionen Menschen betrifft und mit einer hohen individuellen und sozioökonomischen Krankheitslast verbunden ist (World Health Organization, 2022). Obwohl eine große Zahl verschiedener antidepressiver Substanzen zur Verfügung stehen, ist die klinische Wirksamkeit nicht zufriedenstellend: Nur etwa die Hälfte der Patienten spricht ausreichend auf den ersten antidepressiven Behandlungsversuch an. Auch nach wiederholten Therapieversuchen erreichen bis zu zwei Drittel der Patienten keine vollständige Remission ihrer Symptomatik, d.h. einen Zustand praktisch ohne depressive Symptomatik, der nicht von Gesunden zu unterscheiden ist (Kupfer, 2005; Rush et al., 2006). Schließlich leiden 30-40% dauerhaft unter einer residualen depressiven Symptomatik (Ferrier, 1999). Es wurde wiederholt gezeigt, dass die unzureichende Rückbildung der Symptomatik mit dauerhafter psychosozialer Beeinträchtigung und einem erhöhten Risiko für einen Rezidiv (*relapse*), bzw. erneuten depressiven Episode verbunden ist (Mintz et al., 1992; Nierenberg and Wright, 1999). Das Erreichen einer vollständigen Rückbildung der

depressiven Symptomatik (Remission) ist daher ein wichtiges, übergeordnetes Behandlungsziel. Da jeder antidepressive Behandlungsversuch mitunter viele Wochen dauert, bis sich die Wirksamkeit eines Antidepressivums erweist, das subjektive Leiden in der Depression in dieser Zeit aber weiter andauert, möchte man mit sogenannten Prädiktoren (Vorhersagevariablen oder Biomarkern) die Ansprechwahrscheinlichkeit spezifischer Behandlungsmaßnahmen möglichst frühzeitig abschätzen können und individuelle, wirksame Behandlungsstrategien auswählen (Holsboer, 2008).

1.1 BIOMARKER FÜR DAS ANSPRECHEN AUF EINE MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG BEI DER DEPRESSION

Biomarker sind charakteristische biologische Merkmale, die als Referenz für Prozesse und Krankheitszustände im Körper verwendet werden können. Neben genetischen, anatomischen, physiologischen oder biochemischen Merkmalen zählen hierzu auch klinische Eigenschaften. Biomarker sind messbarere Indikatoren für normale biologische Vorgänge, pathologische Vorgänge sowie pharmakologische oder toxikologische Effekte im Organismus und können für folgende klinisch-wissenschaftliche Fragestellungen angewandt werden (Biomarkers Definitions Working Group., 2001):

- 1 Als diagnostisches Instrument, um bei Patienten Krankheiten oder pathologische Zustände zu erkennen (z.B.: erhöhter Blutzucker für die Diagnose des Diabetes mellitus).
- 2 Um ein Stadium („Staging“) oder Ausmaß einer Krankheit zu beschreiben, was v.a. in der Onkologie Anwendung findet (z.B. Antigen CA-125 bei einigen Krebserkrankungen oder Prostata-spezifisches Antigen für die Ausdehnung oder Metastasierung des Prostatakarzinoms).
- 3 Als Indikator für die Krankheitsprognose (z.B. anatomische Messungen der Größenabnahme von bestimmten Tumoren).
- 4 Zur Vorhersage und Monitoring des klinischen Ansprechens auf eine therapeutische Intervention (z.B. Plasmacholesterin als Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen).

In der vorliegenden Arbeit werden v.a. die unter Punkt 4 genannten Biomarker - im weiteren Sinne Prädiktoren – betrachtet. Prädiktoren können auf der biologisch-chemischen Ebene sowohl genetische Merkmale, epigenetische und genexpressive Modifikationen sowie Veränderungen oder Eigenschaften von Proteinen oder der Metabolit-Zusammensetzung von Geweben oder Körperflüssigkeiten sein. Sie determinieren zusammen die sichtbaren Eigenschaften eines Organismus, den Phänotyp, der selbst Prädiktor sein kann (Abb. 3).

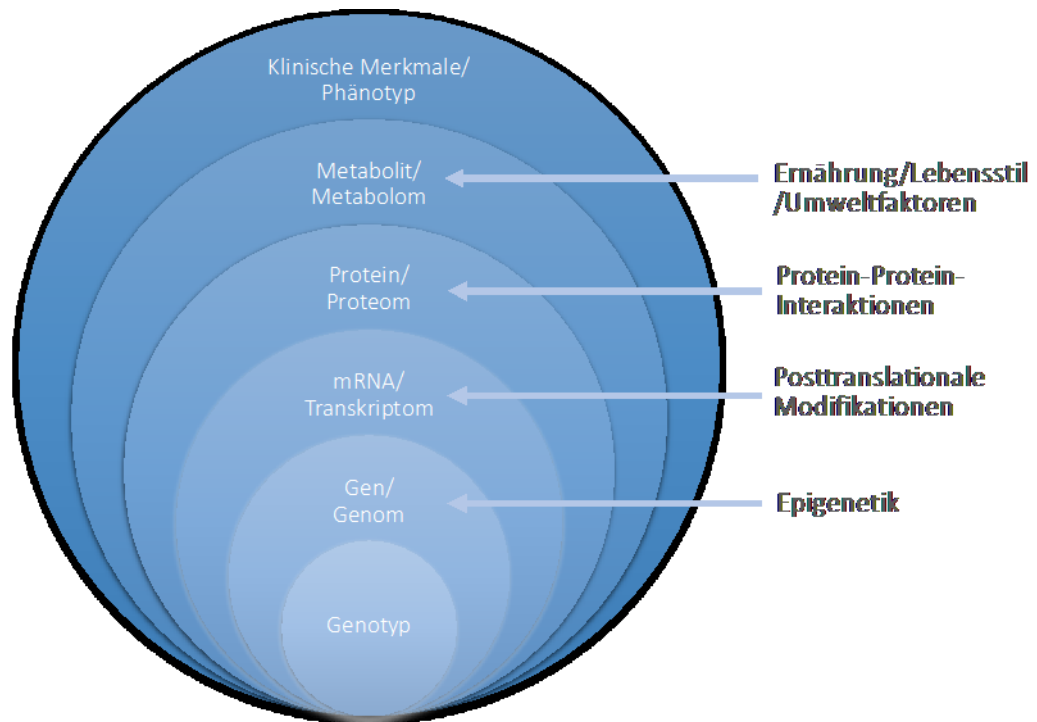


Abbildung 3: Biochemischer Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp. Die genetische Zusammensetzung eines Organismus, bzw. die Kombination von Erbanlagen (Genotyp) bilden die Grundlage für die sichtbaren Eigenschaften eines Organismus (Phänotyp; wie z.B. das Ansprechen auf eine antidepressive Substanz), bzw. einem klinischen Merkmal. Biochemische Prozesse (rechts) können auf den dazwischenliegenden Organisationsebenen modifizierend einwirken und so schließlich den Phänotyp mit beeinflussen, bzw. verändern.

1.2 KLINISCHE MERKMALE DER DEPRESSION UND ANSPRECHEN AUF EINE MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG

Seit der Entwicklung antidepressiver Substanzen wird versucht, das Ansprechen auf eine antidepressive Behandlung zu verbessern, indem klinische Merkmale von Patienten für die Auswahl des Antidepressivums herangezogen werden. In der Vorstellung, dass die Pathophysiologie der Depression individuell ist und somit auch eine individuelle Pharmakotherapie bedarf (Holsboer, 2008), soll die Zahl der erfolglosen Therapieversuche auf diese Weise möglichst

gering gehalten werden. Optimaler Weise wird bereits für den ersten Behandlungsversuch die Substanz ausgewählt, die später zur Remission führt (Tab. 1).

Klinischer Phänotyp	Empfohlene Behandlung
Atypische Depression	<ul style="list-style-type: none"> • Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI) • Bupropion
Bipolare Depression	<ul style="list-style-type: none"> • Lithium oder Stimmungsstabilisatoren • Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Bupropion
Psychotische Depression	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepressivum plus Antipsychotikum
Schwere Depression	<ul style="list-style-type: none"> • Duale Wiederaufnahmehemmer
Melancholische Depression	<ul style="list-style-type: none"> • SSRI • Trizyklische Antidepressiva (TZA) • Elektrokonvulsionstherapie (EKT)
Komorbide Angststörung	<ul style="list-style-type: none"> • Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

Tabelle 1: Empirische Empfehlungen zur Auswahl antidepressiver Behandlungsstrategien. Die Zusammenstellung basiert auf Übersichtsarbeiten (Esposito and Goodnick, 2003; Joyce and Paykel, 1989), Meta-Analysen (Anderson, 1998; Wijkstra et al., 2015), einzelner Studien (Davidson et al., 2002; Silverstone et al., 2002; Silverstone and Salinas, 2001) sowie den nationalen Versorgungsleitlinien für die unipolare und bipolare Depression (DGBS e.V. und DGPPN e.V., 2019; DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression, 2015).

Die *International Study to Predict Optimized Treatment in Depression* (iSPOT-D) wurde als Multi-Center-Studie angelegt, und möchte in einem randomisierten, kontrollierten Design die Validität von Biomarkern in der ambulanten Behandlung prospektiv überprüfen (Williams et al., 2011). Tatsächlich zeigte sich hier wenig Nutzen von Depressions-Subtypen (wie in Tab. 1) als Prädiktoren für das Ansprechen eines der drei Behandlungsarme (Citalopram, Sertralin, Venlafaxin) (Arnou et al., 2015). Einige Studien haben den Ansatz verfolgt, Variablen zu identifizieren, die mit besonders schlechtem Therapieansprechen assoziiert sind (Risikomarker). Eine gängige Definition hierfür ist bei der Depressionsbehandlung die Therapieresistenz (Souery et al., 2007), die vorliegt, wenn nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden, suffizienten Therapieversuchen noch eine deutliche depressive Symptomatik vorliegt, z.B. mind. 17 Punkte in der 17-Item-Hamilton-Depressionsskala (HAM-D) (Hamilton, 1960). In einer ersten größeren

Multicenter-Studie zur therapieresistenten Depression ($N=702$) wurden 11 Variablen identifiziert, die mit Therapieresistenz assoziiert sind (Souery et al., 2007), wobei der komorbiden Angststörung nach einer Cox-Regressionsanalyse eine übergeordnete Bedeutung Rolle zukommen: Komorbide Angst ($P<.001$, odds ratio [OR]=2.6), komorbide Panikstörung ($P<.001$, OR=3.2), Soziale Phobie ($P=.008$, OR=2.1), Persönlichkeitsstörung ($P=.049$, OR=1.7), erhöhtes Suizidrisiko ($P=.001$, OR=2.2), Depressionsschwere ($P=.001$, OR=1.7), Melancholie ($P=.018$, OR=1.5), mehr als eine stationäre Behandlung während der aktuellen Episode ($P=.003$, OR=1.6), wiederholte Krankheitsepisoden ($P=.009$, OR=1.5), früher Erkrankungsbeginn ($P=.009$, OR=2.0) sowie Nicht-Ansprechen auf das erste Antidepressivum in der Lebenszeit ($P=.019$, OR=1.6).

1.3 EINSATZ VON BIOMARKERN (IM ENGEREN SINNE) BEI DER DEPRESSIONSBEHANDLUNG

Neben klinischen Merkmalen können auch biologische Marker (Biomarker im engeren Sinne) als Prädiktoren für das Therapieansprechen oder die Entwicklung unerwünschter Arzneimittelwirkungen herangezogen werden. Für diese Marker kommt prinzipiell jedwede messbare Veränderung oder biologische Prozess in Betracht, der mit dem Krankheits- oder Heilungsgeschehen in Zusammenhang steht. Hierbei werden grundlegend zwei wissenschaftliche Herangehensweisen unterschieden:

- 1 Hypothesen-geleiteter Ansatz: Die Auswahl der zu untersuchenden Variablen erfolgt auf der Grundlage bestimmter Annahmen zu pathophysiologischen Vorgängen.
- 2 Hypothesen-freier Ansatz: Es wird keine Vorauswahl von Markern getroffen, die mit der zur Verfügung stehenden Technologie erfasst werden können. Mit diesem Ansatz können sowohl bisherige Annahmen/Hypothesen in Hinblick auf ihre Signifikanz, Effektstärke oder Reproduzierbarkeit überprüft werden, als auch neue Hypothesen generiert werden.

Die Majore Depression zählt zu den sog. komplexen Erkrankungen, die ätiologisch wahrscheinlich vielfältig und im Erscheinungsbild heterogen ist (Brigitta, 2002; Nemeroff, 2020). Zur Pathophysiologie der Depression existieren mehrere biopsychologische Modelle, die z.T. durch Zufallsbeobachtungen (*serendipidy*) entstanden sind, wie z.B. die Monoamin-Hypothese der Depression (Hirschfeld, 2000). Folgende Ansätze haben die Forschung in den letzten Jahren maßgeblich geprägt:

- 1 **Monoamin-Hypothese** (Coppen, 1967): Im Zentrum steht eine Beeinträchtigung im Bereich der aminergen Neurotransmitter Noradrenalin (NA), Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) und Dopamin (DA), die in funktionellem Zusammenhang mit der bei der Depression typischen Symptomatik stehen: Niedergedrückte Stimmung, Erschöpfung, reduzierter Antrieb, Fatigue, psychomotorische Retardierung. Die gestörte Neurotransmission kann durch unterschiedliche Mechanismen zustande kommen, die in Studien wiederholt gezeigt wurden: Funktionaler Mangel aminergere Transmitter durch verstärkte Aktivität der Monoaminoxidase (MAO), verminderte Funktion von wiederaufnehmenden Transportproteinen (hierdurch verstärkte Degradierung durch abbauende MAO), gestörte aminerge Rezeptorfunktion (durch veränderte Neurotransmitter-Affinität oder Rezeptordichte) oder in Positron-Emissions-Tomografie (PET) gefundene veränderte Transmitterbindungspotenziale verschiedener Neurotransmittersysteme, die sekundär die monoaminerge Transmission beeinflussen (siehe zur Übersicht: (Jesulola et al., 2018)). Dass einer gestörten monoaminergen Neurotransmission ursächlich eine zentrale Rolle bei der Depressionsentstehung zukommt, wird allerdings immer mehr in Frage gestellt - u.a., weil (1) auch bei nahezu vollständiger Depletion im Gehirn verfügbarer Monoamine durch die Gabe von Reserpin nur in 15% der Fälle eine Depression entsteht, weil (2) Wiederaufnahme-hemmende Antidepressiva mehrere Wochen für einen klinisch antidepressiven Effekt brauchen und, weil (3) mehrere Studien eine Beeinträchtigung im monoaminergen Transmittersystem nicht bestätigen konnten (zur Übersicht: (Nemeroff, 2020)).
- 2 **Veränderungen im Stresshormon-System, der Hypothalamus-Hypophysären-Nebennieren (HPA)-Achse und Kortikosteroid-Rezeptor-Hypothese** (Holsboer, 2000): Psychosozialer Stress hat für die Entstehung und Aufrechterhaltung einer Depression einen maßgeblichen Einfluss (Gold, 2015; Kendler and Halberstadt, 2013). Auf der biochemischen Ebene resultiert eine Überaktivität der HPA-Achse mit vermehrter Ausschüttung von Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH), Adrenokortikotropen Hormons (auch Kortikotropin, ACTH) sowie von Kortisol. Durch die anhaltend erhöhte Kortisolkonzentration stellt sich schließlich eine Resistenz bzw. Dysfunktion des Glukokortikoidrezeptors ein, wodurch negative Rückkopplungseffekte von Kortisol deutlich abgeschwächt werden bis zu einer Non-Suppression des Kortisols im

Dexamethason-Suppressionstest (DST) (Bardeleben and Holsboer, 1989; Holsboer et al., 1987, 1982; Sher, 2006; Vreeburg et al., 2009). Die Dysfunktion der HPA-Achse wiederum wird mit einer Vielzahl von klinischen und metabolischen Veränderungen assoziiert: Ausgeprägter Schuldaffekt und Hoffnungslosigkeit, Appetitabnahme, Gewichtsverlust, reduzierte Libido, Schlafstörungen, Störungen der Psychomotorik sowie überschießende Reaktion auf psychosoziale Stressoren (Heinrichs et al., 1995; Holsboer, 2000; Rubin et al., 1989; Sher, 2006). Die gestörte Regulation der HPA-Achse bei der Depression stellt auch eine Verbindung zu den wesentlichen Risiko- und Auslösefaktoren für die Entwicklung einer depressiven Störung her, wie z.B. einschneidende Lebensereignisse, erfahrener Neglect oder Missbrauch in der Kindheit (Brown et al., 1994; Kendler and Halberstadt, 2013; Kessler, 1997). Sie steht in engem funktionellem Zusammenhang mit der Regulation neuronaler Plastizität durch sog. Neurotrophine (oder neurotrophe Faktoren). Mehr noch: Veränderungen der neuronalen Plastizität sollen die „pathogenetische Lücke“ zwischen Stress und der Depression schließen (Calabrese et al., 2009):

- 3 **Neurotrophin-Hypothese** (Duman and Monteggia, 2006): Die Expression von Neurotrophinen, deren prominenteste Vertreter der *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* ist wird durch Kortisol gehemmt (Smith et al., 1995), wodurch es bei anhaltend erhöhtem Kortisol zu einer Beeinträchtigung der neuronalen Plastizität bis hin zu messbarem Substanzverlust vulnerabler Regionen kommt, wie z.B. dem Hippocampus (Malberg and Duman, 2003; Sahay and Hen, 2007). Unter der längerfristigen Verabreichung eines Antidepressivums oder EKT zeigte sich nun wiederum eine vermehrte hippocampale Neurogenese (David et al., 2009; Hanson et al., 2011; Madsen et al., 2000; Malberg et al., 2000; Marcussen et al., 2008), ein neurobiologischer Effekt, der eine wichtige Voraussetzung für die Zurückbildung der depressiven Symptomatik zu sein scheint (Hanson et al., 2011; MacQueen et al., 2008).
- 4 **Zytokine und (Neuro-)Inflammation**: Die proinflammatorischen Zytokine Interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, Interferon gamma, C-reaktives Protein (CRP), Tumornekrosefaktor α (TNF α), sowie das Chemokin *monocyte chemoattractant protein-1* wurden mit der Pathogenese der Depression in Verbindung gebracht (Strawbridge et al., 2017). Einige der bei Depressiven erhöhten, peripheren proinflammatorischen Zytokine (Miller and Raison, 2016) bewirken nach Übertritt der

Blut-Hirn-Schranke (z.B. IL-1 β und TNF α) im Gehirn direkt eine Symptomatik, die als sogenanntes *sickness behavior* bezeichnet wird, das eine syndromale Überlappung mit der Depression aufweist (i.e., Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Anhedonie, leichte Erschöpfbarkeit und Interessensverlust) (Dinan, 2009). Hirneigen ist das proinflammatorische Zytokin *translocator protein* (TSPO), das während einer depressiven Episode im Präfrontalen Kortex (PFC), im Anterioren Cingulum (ACC) und der Insula vermehrt exprimiert ist (Setiawan et al., 2015). Zwar existieren auch widersprüchliche Befunde und die pathophysiologische Rolle von Zytokinen bei der Depression ist noch nicht vollständig geklärt (zur Übersicht: (Jesulola et al., 2018)). Ähnlich wie bei den Neurotrophinen besteht aber eine bedeutungsvolle Verbindung zur HPA-Achse: Durch psychosozialen Stress induziertes CRH kann zu einer vermehrten Produktion proinflammatorischer Zytokine führen (Raison et al., 2006). In der Depression erhöhte proinflammatorische Zytokine wiederum erhöhen die GR-Resistenz wodurch die CRH-Downregulation gehemmt wird und eine verstärkte Kortisolsekretion aufrechterhalten wird (Dantzer, 2009). Weiterhin können sie direkt eine depressive Symptomatik hervorrufen, indem sie die Produktion von 5-HT hemmen und mit der Neuroplastizität und der Aktivität der MAO interferieren (Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al., n.d.; Dinan, 2009; Hayley et al., 2005).

Die vorgestellten Hypothesen und Beobachtungen sind auch Gegenstand einer Vielzahl genetischer Untersuchungen zur Depression. Nach Ergebnissen aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien geht man heute bei der unipolaren Depression von einer genetischen Komponente (Heritabilität) von etwa 30-50% aus (Nemeroff, 2020; Sullivan et al., 2000). In den Kandidatengen-Ansätzen fanden sich Assoziationen mit Varianten sogenannter Suszeptilitätsgene entsprechend o.g. Hypothesen im monoaminergen Neurotransmittersystem (z.B. Dopaminrezeptorgene (*DRD3*, *DRD4*), Serotoninrezeptorgene (*HTR1A*, *HTR2A*, *HTR1B*, *HTR2C*); Noradrenalin- (*SLC6A2*) und Dopamintransportergene (*SLC6A3*), Genen für die MAO-A, Tyrosinhydroxylase, Tryptophanhydroxylase 1 (*TPH1*), Catechol-o-Methyltransferase (*COMT*) sowie das Piccolo Präsynaptische Cytomatrixprotein (*PCLO*)), der HPA-Achse (z.B. CRH-Rezeptorgene *CRH1* und *CRH2*, das *FK506 binding protein 5* (*FKBP5*)-Gen, Gene des Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptor (MR) *NR3C1* und *NR3C2*, dem Neurotrophinsystem (v.a. dem *BDNF*-Gen) sowie dem Cytokinsystem (z.B. *IL1B*, *IL6*) (zur Übersicht: (Shadrina et al., 2018)). Diese und andere Kandidatengen-basierten Ansätze waren jedoch auch mit vielen negativen Befunden sowie

insgesamt geringen Effektstärken verbunden. Letztendlich konnte keiner dieser vielen Ansätze in genomweiten Studien (Hypothesen-freier Ansatz) bestätigt werden (Dunn et al., 2016, 2015; Flint and Kendler, 2014; Hek et al., 2013; Ripke et al., 2013). Schließlich zeigte kürzlich eine Meta-Analyse mit 135 458 Depressiven und 344 901 Kontrollen Assoziationen in 44 unabhängigen Genloci, worunter auch einige Gene waren, die für Proteine kodieren, die bekannte Angriffspunkte antidepressiver Substanzen sind (Wray et al., 2018).

Ein spezieller Ansatz genetischer Studien untersucht Effekte eines Pharmakons in Abhängigkeit genetischer Variationen (Pharmakogenetik). Ähnlich wie bei oben beschriebenen Studien zu Suszeptibilitätsgenen handelt es sich hierbei meist um Untersuchungen von Einzelnukleotidvariationen (*single nucleotide polymorphisms*; SNPs), oder um Variationen, die größere Abschnitte der DNA (Duplikationen, Deletionen) betreffen, sogenannte *copy number variations* (CNVs). Tatsächlich legen Familienstudien nahe, dass die Wahrscheinlichkeit auf ein spezifisches Antidepressivum anzusprechen, genetisch beeinflusst wird (Angst, 1964; Franchini et al., 1998; O'Reilly et al., 1994; Pare and Mack, 1971; Vesell, 1989). Zusätzlich zu den beschriebenen Kandidatengenen, die aus dem Genesemodellen der Depression abgeleitet sind, wurden in pharmakogenetischen Studien Genvarianten untersucht, deren Proteine die in Zusammenhang mit der Verstoffwechselung, bzw. Elimination antidepressiver Substanzen stehen. Diese sind in erster Linie hepatische Enzyme des Cytochrom P450 (CYP)-Systems, der UDP-Glycosyltransferase (UGT) sowie die transmembrane Transporterproteine aus der Superfamilie der *ATP-binding cassette* (ABC), die als Efflux-Pumpen für Xenobiotika in der Blut-Hirnschranke wirken (z.B. *ABCB1*) (zur Übersicht: (Zeier et al., 2018)).

In der heutigen Vorstellung werden psychologische und biologische Modelle nicht mehr getrennt voneinander betrachtet (Nemeroff, 2020). Vielmehr stehen genetische, (Entwicklungs-) psychologische und Umweltfaktoren in einem Wechselspiel mit Veränderungen auf der biochemischen Ebene, die nicht nur komplex ist, sondern auch individuell. Dennoch gibt es deutliche Hinweise, dass die Veränderungen des Stresshormon-Systems eine Art gemeinsamer Endstrecke, bzw. zentraler Mechanismen sind, die in Wechselbeziehung zu weiteren Systemen, v.a. dem Neurotrophin- und Zytokin-System stehen. Nachfolgend mögen sich weitere, häufig beobachtete Veränderungen wie hirmorphologische oder funktionelle Korrelate (z.B.

anatomische und funktionelle Veränderungen im Bereich des Hippocampus), klinische (z.B. Schlafstörungen) oder metabolische Veränderungen (z.B. erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus durch erhöhtes Kortisol) ergeben (Nemeroff, 2020; Troubat et al., 2021).

1.4 ZIELSETZUNG

Ziel der Arbeit ist die Identifizierung von klinischen, genetischen, genexpressiven und humoralen Prädiktoren (im Folgenden synonym mit Biomarkern verwendet) psychopharmakologischer Effekte von Antidepressiva, um deren möglichen Nutzen in der klinischen Anwendung zu evaluieren. Es sollen Untersuchungen zu unterschiedlichen Prädiktoren für das Ansprechen auf eine antidepressive Behandlung vorgelegt werden. Hierbei werden folgende Prädiktoren zunächst getrennt betrachtet:

- Klinische Merkmale für das Ansprechen auf eine antidepressive Behandlung.
- Biologische Marker im engeren Sinne: Neuroendokrinologische, serologische, genetische und genexpressive Biomarker als Prädiktoren.
- Biomarker als Prädiktoren für die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

2 DURCHGEFÜHRTE UNTERSUCHUNGEN

2.1 KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR IDENTIFIZIERUNG VON PRÄDIKTOREN FÜR DAS ANSPRECHEN AUF EINE ANTIDEPRESSIVE BEHANDLUNG: DAS *MUNICH ANTIDEPRESSANT RESPONSE SIGNATURE* (MARS) PROJEKT.

2.1.1 BESCHREIBUNG DER STUDIE

Das *Munich Antidepressant Response Signature* (MARS) Projekt möchte Prädiktoren für das Ansprechen auf eine antidepressive Behandlung bei der Majoren Depression identifizieren. Hierdurch soll ermöglicht werden, homogene Subgruppen von Patienten zu bilden, bei denen eine gemeinsame pathophysiologische Grundlage der Erkrankung anzunehmen ist und dadurch eine gezielte antidepressive Therapie möglich ist. Die MARS-Studie ist eine naturalistische Beobachtungsstudie, um ein möglichst wirklichkeitsgetreues Abbild der klinischen Behandlung wiederzugeben. Die Einschlusskriterien sind ein Alter > 18 Jahre, kaukasische Herkunft und das Vorliegen einer depressiven Episode mit mindestens mittlerem Schweregrad. Die depressive Episode kann eine Ersterkrankung sein oder im Rahmen einer rezidivierenden depressiven Störung oder einer bipolar affektiven Störung auftreten. Ausschlusskriterien sind depressive Episoden, die sekundär zu anderen Erkrankungen auftraten (Substanzabhängigkeit, zerebrale Ischämie), sowie das Vorliegen von schweren internistischen oder neurologischen Erkrankungen (schwere Herzinsuffizienz, Demenz).

842 Patienten, die wegen einer depressiven Episode zur stationär-psychiatrischen Behandlung an das Max-Planck-Institut für Psychiatrie (MPI-P) kamen, wurden eingeschlossen. Die Psychopathologie wurde wöchentlich mit der *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D, (Hamilton, 1960)) erhoben und die Medikation und andere Therapieverfahren dokumentiert. Blut wurde für die Analyse von DNA, RNA, Metaboliten und Proteinen gewonnen. Bei der Aufnahme und im Verlauf wurde zusätzlich bei Patienten, die hierfür gesondert zugestimmt hatten, der Dexamethason/Corticotropin Releasing Hormon (Dex/CRH)-Tests durchgeführt. Neben dem MPI-P nahmen das Bezirksklinikum Augsburg, das Klinikum Ingolstadt und die Psychiatrische Universitätsklinik in Basel/Schweiz an der Datenerhebung teil.

2.1.2 ERGEBNISSE

Bei einer mittleren Behandlungsdauer von 11.8 Wochen konnten 57.9% der Patienten eine klinische Remission erreichen (im Folgenden definiert als $HAM-D_{17} \leq 7$), wobei die initiale Symptomatik als mittelgradig bis schwer zu bezeichnen ist ($HAM-D_{21} = 24.3$ Punkte; Suizidideationen bei 34% der Patienten). Trotz einiger Unterschiede im Bereich der allgemeinen Krankheitslast (z.B. Dauer der aktuellen Episode, Anzahl früherer stationärer Aufenthalte, Anzahl an Suizidversuchen) war der klinische Behandlungsverlauf und die Remissionsraten bei Entlassung von Patienten mit einer ersten depressiven Episode, einer rezidivierenden oder bipolaren Depression nicht verschieden (Abb. 4).

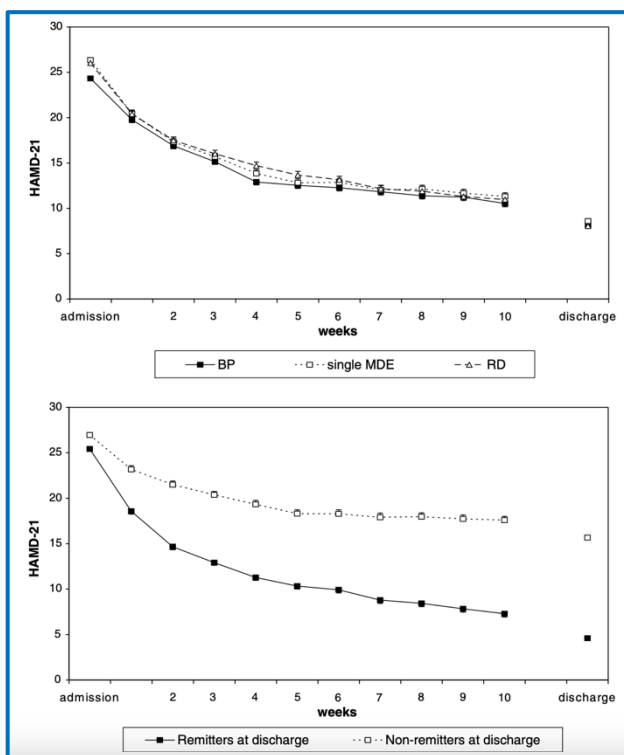


Abbildung 4: Klinischer Behandlungsverlauf in der MARS-Studie. Patienten mit einer bipolaren Depression (BP), einer ersten (single MDE) oder rezidivierenden Depression (RD) zeigten einen ähnlichen klinischen Verlauf gemessen anhand der HAM-D-Skala (oberes Bild). Patienten, die bei Entlassung eine Remission erreicht haben, unterschieden sich psychopathologisch hingegen – trotz gleicher initialer Symptomschwere – bereits ab der ersten Behandlungswoche deutlich von denjenigen, die bei Entlassung keine Remission erreichen konnten (unteres Bild). Aus (Hennings et al., 2009).

Allerdings zeigten diejenigen Patienten, die am Ende der Behandlung eine Remission erreicht haben, bereits ab der ersten Behandlungswoche einen anderen Behandlungsverlauf mit deutlich niedrigeren HAM-D-Werten (Abb. 4, unteres Bild). Trotz gleicher Symptomschwere bei Aufnahme zeigte sich in 62,7% der Patienten bereits nach zwei Wochen ein frühes Teilansprechen (*early partial response*; 25% HAM-D-Reduktion) und eine um 25% höhere Remissionsrate am Behandlungsende.

Von über 50 untersuchten Variablen aus der univariaten Perspektive wurden 14 einer multivariaten Analyse mittels logistischer Regression unterzogen. Hierbei zeigte sich frühes Teilansprechen als ein starker Prädiktor ($OR=3.236$) für das Erreichen einer Remission,

wohingegen ein Migrationshintergrund und Therapieresistenz den gegenteiligen Effekt hatten (OR=.298, bzw. OR=.186; Tab. 2).

Tabelle 2: Prädiktoren für die klinische Remission einer antidepressiven Behandlung. 14 Variablen aus der univariaten Analyse wurden mit einer logistischen Regression analysiert. Aus (Hennings et al., 2009).

Independent variable	OR	95.0% CI	P
Migration background	0.298	0.101–0.881	0.029
Treatment resistance	0.186	0.058–0.592	0.004
Partial response after 2 weeks	3.236	1.388–7.545	0.007
Age	1.004	0.957–1.053	0.867
Gender (male)	0.986	0.457–2.129	0.972
Unemployed	1.828	0.377–8.857	0.454
Age at onset	1.014	0.979–1.051	0.437
Duration of current episode prior to admission	1.000	0.996–1.005	0.923
Previous hospitalizations (n)	0.865	0.665–1.123	0.276
HAMA at admission	0.982	0.939–1.026	0.409
Partial response after 1 week	1.680	0.746–3.782	0.211
BMI at admission	1.000	0.910–1.099	0.999
ACTH AUC	1.000	0.999–1.001	0.293
Cortisol AUCnet	1.000	0.999–1.001	0.072

$N = 167$; $R^2 = 0.290$.
Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

2.1.3 DISKUSSION

Die MARS-Studie gehört zusammen mit der amerikanischen STAR*D-Studie und der europäischen GENDEP-Studie zu den großen Stichproben für Fragestellung zum Therapieansprechen bei unipolarer Depression und für pharmakogenetische Untersuchungen. Der Befund zur *early partial response* ist auch in anderen klinischen Studien (Henkel et al., 2009; Papakostas et al., 2006; Szegedi et al., 2009) gezeigt worden und hat mittlerweile auch die klinische Entscheidungsfindung bei der antidepressiven Behandlung beeinflusst (Nakajima et al., 2010).

Die MARS-Studie ist weltweit eine der größten Depressionsstudien überhaupt, die neben klinischen eine Vielzahl weiterer Variablen zum Therapieansprechen erhoben hat. Die genomweiten genetischen Daten aus dem MARS-Sample sind auch in die Datensammlung des „Psychiatric GWAS Consortium“ eingegangen. Die MARS-Studie ist wesentliche Grundlage für die hier im Weiteren vorgestellten Arbeiten meines Habilitationsprojektes.

RELEVANTE VERÖFFENTLICHUNGEN ZUM THEMA

Hennings, J.M.*, Owashi, T.*, Binder, E.B., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., Dose, T., Wollweber, B., Spieler, D., Messer, T., Lutz, R., Künzel, H., Bierner, T., Pollmächer, T., Pfister, H., Nickel, T., Sonntag, A., Uhr, M., Ising, M., Holsboer, F., Lucae, S., 2009. Clinical characteristics and

treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *J Psychiatr Res* 43, 215–229. *equal contribution.

WEITERE PUBLIKATIONEN ZUM THEMA:

Ising, M., Lucae, S., Binder, E.B., Bettecken, T., Uhr, M., Ripke, S., Kohli, M.A., **Hennings, J.M.**, Horstmann, S., Kloiber, S., Menke, A., Bondy, B., Rupprecht, R., Domschke, K., Baune, B.T., Arolt, V., Rush, A.J., Holsboer, F., Müller-Myhsok, B., 2009. A Genomewide Association Study Points to Multiple Loci That Predict Antidepressant Drug Treatment Outcome in Depression. *Arch Gen Psychiatry* 66, 966–975.

Klengel, T., Heck, A., Pfister, H., Brückl, T., **Hennings, J.M.**, Menke, A., Czamara, D., Müller-Myhsok, B., Ising, M., 2011. Somatization in major depression--clinical features and genetic associations. *Acta Psychiatr Scand* 124, 317–328.

Szesny, N., Brückl, T., Pfister, H., **Hennings, J.**, Klengel, T., Menke, A., Uhr, M., Lucae, S., Holsboer, F., Ising, M., Zihl, J., 2011. Effectiveness of a standardised cognitive training in depression and the interaction with HPA-axis regulation. *Pharmacopsychiatry* 21, A108.

2.2 NEUROENDOKRINOLOGISCHE, SEROLOGISCHE, GENETISCHE UND GENEXPRESSIVE BIOMARKER ALS PRÄDIKTOREN FÜR DAS ANTIDEPRESSIVE THERAPIEANSPRECHEN

2.2.1 DIE ÜBERPRÜFUNG DER HPA-ACHSEN-REGULATION MIT DEM DEXAMETHASON/CORTICOTROPIN RELEASING HORMON (DEX/CRH)-TEST

Die Regulation der HPA-Achse kann mit verschiedenen Methoden erfolgen. Insbesondere gegenüber dem in der Depressionsforschung häufig eingesetztem DST oder dem basalen Plasmakortisol zeigt der kombinierte Dexamethason/Corticotropin Releasing Hormon (Dex/CRH)-Test deutliche Überlegenheit in Bezug auf die Sensitivität gegenüber einer antidepressiven Medikation als auch auf die Vorhersage des Therapieansprechens (Heuser et al., 1994; Holsboer and Ising, 2010). In vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass Depressive im Vergleich zu Kontrollpersonen einerseits eine überschießende ACTH- und Kortisolantwort im Dex/CRH-Test aufweisen (Holsboer et al., 1995; Ising and Holsboer, 2006; Modell et al., 1998), andererseits eine Normalisierung der Kortisol-Antwort in einem zweiten Test während der antidepressiven Behandlung mit einer hohen Zuverlässigkeit das Therapieansprechen anzeigen kann (Ising et al., 2007a).

DER DEX/CRH-TEST ALS BIOMARKER FÜR DAS ANTIDEPRESSIVE THERAPIEANSPRECHEN

In einer eigenen Untersuchung wurde bei 329 Patienten aus der MARS-Studie bei Aufnahme in die Klinik ein Dex/CRH-Test durchgeführt und mit einer Folgeuntersuchung bei Entlassung (N=302) verglichen. Im Vergleich zum ersten Test zeigte sich eine signifikante Reduktion der Antwort des ACTH und des Kortisols, wobei sich diagnosespezifische Unterschiede darstellten: Patienten mit einer bipolaren Depression zeigten in beiden Untersuchungen die höchsten Kortisolwerte im Vergleich zu Patienten mit einer Erstepisode oder rezidivierenden unipolaren Depression (Abb. 5).

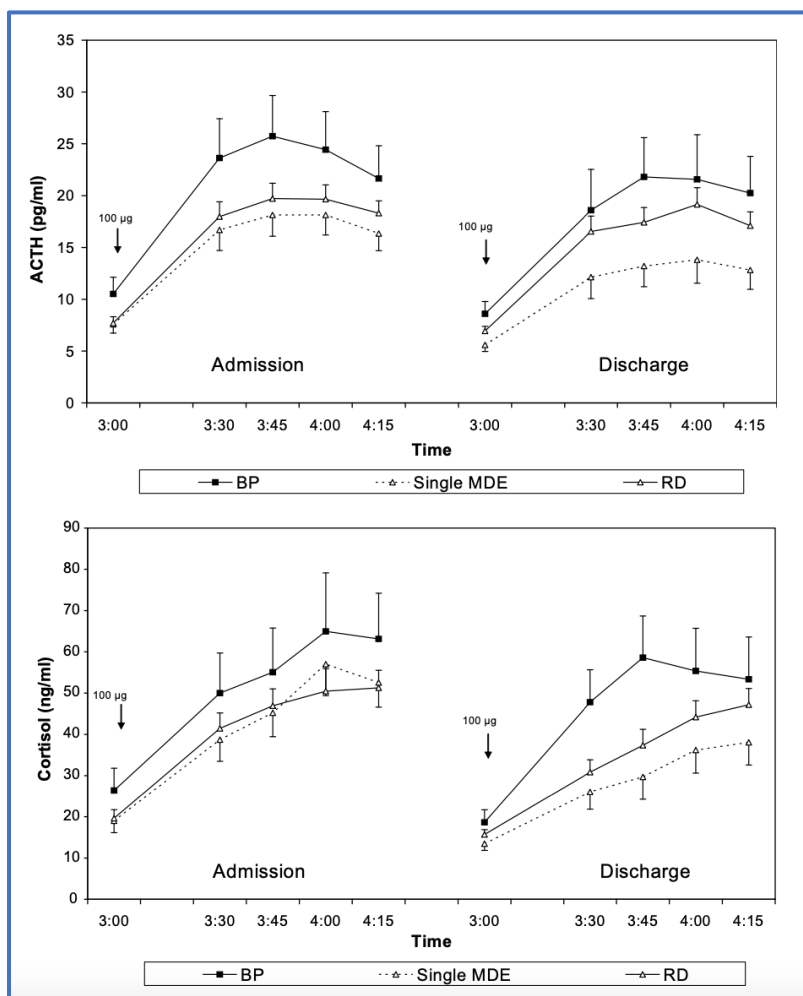


Abbildung 5: ACTH- (oberes Bild) und Kortisol-Antwort (unteres Bild) im Dex/CRH-Test bei Patienten mit einer bipolaren Depression (BP), einer Einzelepisode (single MDE) sowie einer rezidivierenden Depression (RD). In einer *repeated measures* Analyse zwischen Aufnahme (*admission*) und Entlassung (*discharge*) waren die ACTH- (A_{basal} : $P=.288$; A_{AUC} : $P=.002$; A_{AUCnet} : $P=.002$) und Kortisol-Antwort (C_{basal} : $P=.742$; C_{AUC} : $P=.014$; C_{AUCnet} : $P=.004$) bei Entlassung signifikant niedriger (alle Patienten). Patienten mit einer bipolaren Depression zeigten eine erhöhte Kortisolantwort bei Entlassung (*single MDE vs. BP*; C_{basal} : $P=.020$; *single MDE and RD vs. BP*; C_{AUC} : $P=.003$; C_{AUCnet} : $P=.020$; Alter und Geschlecht als Kovariaten). Aus (Hennings et al., 2009).

Die Normalisierung der ACTH- und Kortisolantwort zwischen Aufnahme und Entlassung war bei Patienten, die eine klinische Remission erreichten, deutlicher, was sich in einem signifikanten Interaktionseffekt des Remissionsstatus zeigte (A_{AUC} : $F=4.024$; $df=1$, $P=.046$; C_{AUCnet} : $F=3.906$; $df=1$, $P=.049$; GLM mit Alter und Geschlecht als Kovariaten; Abb. 6).

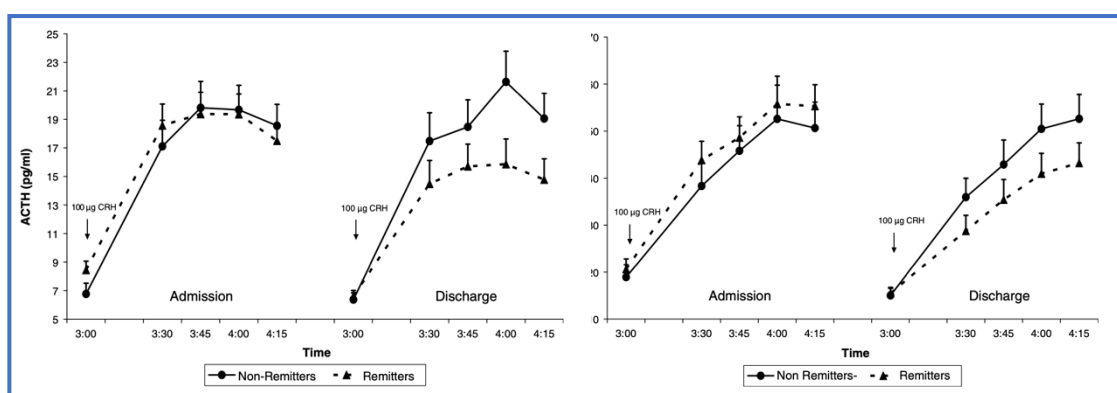


Abbildung 6: ACTH (links) und Kortisol-Antwort (rechts) im Dex/CRH-Test in Patienten mit einer Remission und Non-Remission. Aus (Hennings et al., 2009).

DER DEX/CRH-TEST ALS BIOMARKER BEI DER SUIZIDALITÄT

Eine ausbleibende oder reduzierte Suppression des Plasmakortisols im DST wurde als Zeichen einer HPA-Achsen-Überaktivität und Prädiktor für einen späteren Suizid oder Suizidversuch in verschiedenen Patientengruppen beobachtet (zur Übersicht: (O'Connor et al., 2020)). Zuletzt uneinheitliche und widersprüchliche Befunde zum DST (Chang et al., 2016) haben den Verdacht nahe gelegt, dass Non-Suppression im DST (1) v.a. in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für vollendete Suizide steht, bzw. (2) primär in Zusammenhang mit dem ausbleibenden Ansprechen auf eine antidepressive Medikation steht und nur sekundär mit einem erhöhten Suizidrisiko (Mann and Currier, 2007). Die Validität des DST als spezifischer Biomarker für Suizidalität wurde daher zunehmend in Frage gestellt (O'Connor et al., 2020). Ähnlich widersprüchliche Befunde haben sich bei der Untersuchung basaler Cortisolwerte ergeben (O'Connor et al., 2016). Für das Verständnis der Pathophysiologie der Suizidalität wegweisender dürfte aber die Untersuchung der HPA-Achse unter experimentellen Stressbedingungen sein: Im Dex/CRH-Test war die Cortisolantwort im kombinierten Dexamethason-CRH-Stimulationstest in einer vorherigen Studie aus dem MARS-Sample bei denjenigen reduziert, die gerade einen Suizidversuch unternommen hatten (Pfennig et al., 2005).

In einer eigenen Untersuchung eines großen Patientenkollektivs ($N=568$) mit genauerer Betrachtung der Psychopathologie zeigte sich während einer akuten Depression bei Patienten, die psychopathologisch „nur“ Lebensüberdross (als die leichteste Form der Suizidalität) zum Zeitpunkt der Untersuchung angaben, eine überschießende Kortisol-Antwort, wohingegen sich das Antwortverhalten von Patienten mit Suizidideationen oder einem kürzlich stattgefundenem Suizidversuch nicht von dem nicht-suizidaler Patienten unterschied (Abb. 7). Man kann spekulieren, dass der psychopathologische Zustand von Lebensüberdross subjektiv belastender erlebt wurde (und dadurch eine verstärkte Ausschüttung von Stresshormon erfolgte) als der Zustand mit Suizidideationen oder nach einem Suizidversuch. Tatsächlich haben psychologische Untersuchungen gezeigt, dass Suizidideationen sowie -versuche zu einer Abnahme seelischen Schmerzes führen können (Kleiman et al., 2018; Murrell et al., 2014), möglicherweise weil sie einen potenziellen Ausweg aus dem Leiden aufzeigen können (Chiles and Strosahl, 2004). Somit erfährt suizidales Verhalten eine negative Verstärkung im verhaltensbiologischen Sinn (Hennings, 2021, 2020). Hierzu passt die Beobachtung in unserer Studie, dass die ACTH- und Kortisol-Antwort im Dex/CRH-Test umso niedriger ausgefallen ist, je häufiger bei einem Patienten Suizidversuche in der Vorgeschichte stattgefunden haben

($r_s = -0.148$, $P = .027$, bzw. $r_s = -.141$, $P = .035$). Es handelt sich bei diesen Patienten möglicherweise um Individuen, die generell in psychisch belastenden Situationen (wie auch einer akuten Depression) mit einer attenuierten Kortisolantwort reagieren. Tatsächlich wurde in mehreren Studien bei Patienten mit früheren Suizidversuchen während experimentell hervorgerufenem Stress (z.B. im Maastricht Social Stress Test, MAST) eine attenuierte Kortisolantwort im Vergleich zu gesunden Kontrollen gefunden (McGirr et al., 2010; Melhem et al., 2016; O'Connor et al., 2017). Epigenetische Mechanismen (z.B. Methylierung am *GR*-Gen) werden in Zusammenhang mit den zeitlich überdauernden Effekten von Suizidalität auf die Regulation der HPA-Achse diskutiert und könnten diese Beobachtungen erklären (Melhem et al., 2017; Roy and Dwivedi, 2017).

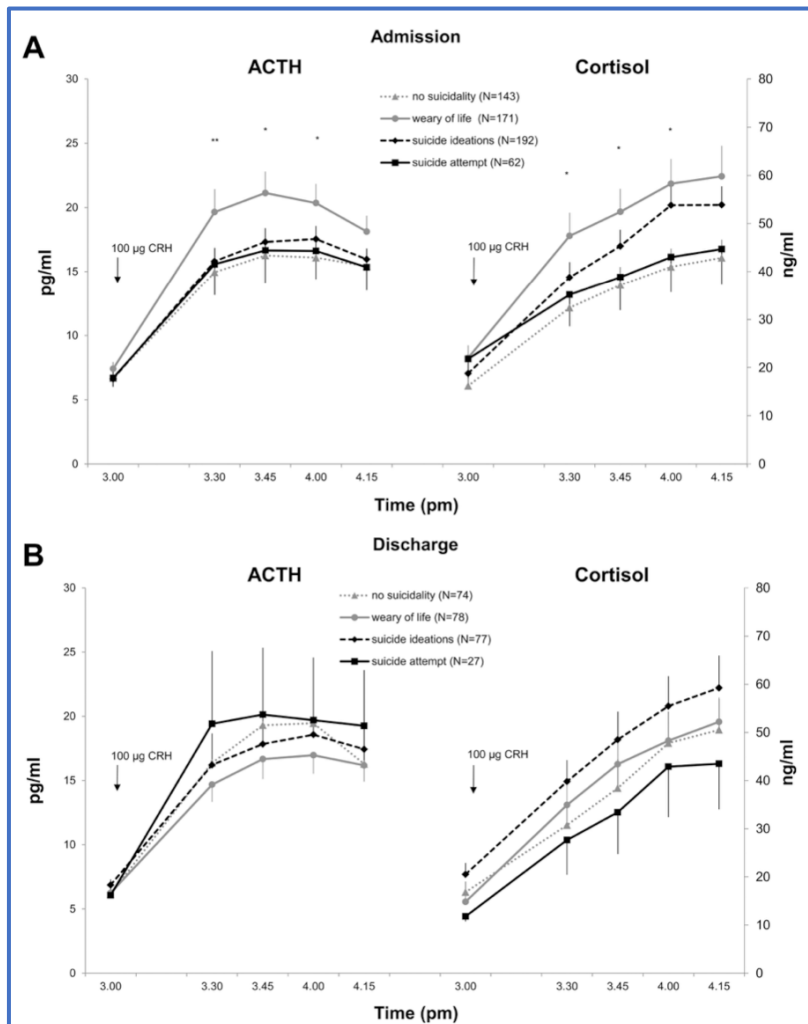


Abbildung 7: ACTH- und Kortisolantwort im Dex/CRH-Test bei akut depressiven Patienten. Beachte, dass nach CRH-Gabe die höchste Kortisolplasmakonzentration bei der „leichtesten“ Form der Suizidalität (Lebensüberdross) zu beobachten ist, wohingegen bei Patienten nach einem Suizidversuch kein signifikanter Unterschied zu nicht-suizidalen Depressiven besteht. Aus [33].

RELEVANTE VERÖFFENTLICHUNGEN ZUM THEMA

Hennings, J.M., Ising, M., Uhr, M., Holsboer, F., Lucae, S., 2021. Effects of weariness of life, suicide ideations and suicide attempt on HPA axis regulation in depression. *Psychoneuroendocrinology* 131, 105286.

Hennings, J.M.*, Owashi, T.*, Binder, E.B., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., Dose, T., Wollweber, B., Spieler, D., Messer, T., Lutz, R., Künzel, H., Bierner, T., Pollmächer, T., Pfister, H., Nickel, T., Sonntag, A., Uhr, M., Ising, M., Holsboer, F., Lucae, S., 2009. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *J Psychiatr Res* 43, 215–229. *equal contribution.

WEITERE PUBLIKATIONEN ZUM THEMA:

Hennings, J.M., 2022. Chronische Suizidalität – eine besondere Form der Suizidalität? *Nervenheilkunde* 41, 230–239.

Hennings, J.M., 2021. Das Verstärkermodell der Suizidalität: Chronische Suizidalität bei der Borderline-Persönlichkeitsstörung verstehen und behandeln. *VER* 31, 285–296.

Hennings, J.M., 2020. Function and Psychotherapy of Chronic Suicidality in Borderline Personality Disorder: Using the Reinforcement Model of Suicidality. *Front Psychiatry* 11, 199.

Horstmann, S., Dose, T., Lucae, S., Kloiber, S., Menke, A., **Hennings, J.**, Spieler, D., Uhr, M., Holsboer, F., Ising, M., 2009. Suppressive effect of mirtazapine on the HPA system in acutely depressed women seems to be transient and not related to antidepressant action. *Psychoneuroendocrinology* 34, 238–248.

2.2.2 DER EFFEKT DER FKBP5-EXPRESSION AUF DIE REGULATION DER HPA-ACHSE

FKBP51, das *FKBP5*-Genprodukt, ist ein Co-Chaperon des Glukokortikoid-Rezeptors und moduliert die Sensitivität des Rezeptors. Genetische Varianten waren mit einem frühen Therapieansprechen aber auch einem erhöhten Risiko für wiederkehrende depressive Episoden assoziiert (Binder et al., 2004). Zudem wiesen Individuen mit dem günstigen Genotyp einen höheren FKBP51-Proteingehalt in Lymphozyten und eine geringer ausgeprägte HPA-Achsen-Hyperaktivität auf (Binder et al., 2004). *FKBP5*-Polymorphismen sind zudem mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten affektiver Erkrankungen sowie der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) assoziiert und gelten als ein zentrales Kandidatengen der HPA-Achsen-Regulation und ihrer Verbindung zu psychiatrischen Erkrankungen (zur Übersicht: (Binder, 2009).

In 297 wegen einer Depression hospitalisierten Patienten aus der MARS-Studie wurde das antidepressive Therapieansprechen sowie die Regulation der HPA-Achse im Dex/CRH-Test in Abhängigkeit der *FKBP51* mRNA-Expression untersucht. Wie erwartet war eine erhöhte Expression mit einer Beeinträchtigung der HPA-Achsen-Regulation und einer erhöhten Kortisolantwort im Dex/CRH-Test assoziiert. Zudem zeigten Patienten mit einem günstigen Therapieansprechen niedrigere *FKBP51*-mRNA und -Proteinkonzentrationen im peripheren Blut auf. Dieser Effekt war zudem moderiert durch den *FKBP5*-Polymorphismus rs1360780, wobei das minore Allel mit dem ungünstigen Therapieverlauf assoziiert war.

Insgesamt bestätigen diese Befunde die Rolle von *FKBP5* in der Regulation der HPA-Achse und zeigen insbesondere die modulierende Funktion der *FKBP51*-Expression auf das antidepressive Therapieansprechen auf. FKBP51 wird somit zu einem vielversprechenden Angriffspunkt pharmakologischer Interventionen.

RELEVANTE VERÖFFENTLICHUNG ZUM THEMA

Ising, M., Maccarrone, G., Brückl, T., Scheuer, S., Hennings, J., Holsboer, F., Turck, C.W., Uhr, M., Lucae, S., 2019. FKBP5 Gene Expression Predicts Antidepressant Treatment Outcome in Depression. *Int J Mol Sci* 20.

2.2.3 DAS KANDIDATENGEN *BDNF* UND *NTRK2* ALS PRÄDIKTOR FÜR DAS ANTIDEPRESSIVE THERAPIEANSPRECHEN: GENETISCHE, GENEXPRESSIVE, SEROLOGISCHE UND NEUROENDOKRINOLOGISCHE BETRACHTUNGEN

Der *Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)* und sein Hauptrezeptor *tropomyosin-related kinase B (Trkb)*, kodiert vom *NTRK2*-Gen) sind die zentralen Kandidatengene des Neurotrophinsystems, die in der Pathophysiologie der Depression und dem antidepressiven Therapieansprechen eine tragende Rolle spielen sollen (Duman et al., 2000; Duman and Monteggia, 2006). Vorherige Studien hatten (1) meist nur eine einzelne Variante des *BDNF*-Gens (v.a. den funktionellen, nicht-synonymen *Val66Met*-Polymorphismus, rs6265) untersucht, (2) nur kleine Studiengrößen und dadurch (3) widersprüchliche, nicht-konsistente Ergebnisse erbracht (Domschke et al., 2009; Dong et al., 2009; Licinio et al., 2009; McMahon et al., 2006).

ASSOZIATIONSSTUDIE MIT *BDNF*- UND *NTRK2*-TAGGING-SNPs

In einer eigenen Assoziationsstudie an 398 Kaukasiern aus dem MARS-Projekt sowie zwei unabhängigen Replikationsstichproben ($N=249$ and $N=247$) wurden einzelne und kombinierte Einzelnukleotidvarianten (SNPs) des *BDNF*- und *NTRK2*-Gens hinsichtlich ihres Effekts auf das antidepressive Therapieansprechen untersucht. Das Besondere an dieser Studie ist, dass es einen sogenannten *tag*-SNP-Ansatz mit 18 *BDNF*- und 64 *NTRK*-tagging-SNPs (Abb. 8) verfolgte, der es erlaubte, eine nahezu vollständige Abdeckung genetischer Varianten dieser Gene zu erreichen (*pair wise* $r^2 \geq .8$; *minor allele frequency (MAF)* $\geq .01$; SNP-Abdeckung: 100% bzw. 92.8%).

Hierbei zeigten sich im Ursprungssample 7 *BDNF* SNPs and 9 *NTRK2* SNPs signifikant mit dem Therapieansprechen assoziiert, wovon 3 *NTRK2* SNPs (rs10868223, rs1659412 und rs11140778) auch in mindestens einem Replikationssample sowie dem kombinierten Sample ($N=894$) mit derselben Effektrichtung assoziiert waren ($P_{corrected}=.018$, $P_{corrected}=.015$ bzw. $P_{corrected}=.004$; $P_{corrected}$: Permutations-basierte Korrektur für multiples Testen; Abb. 9 und 10). In einer Haplotyp-basierten Analyse (Abb. 11) zeigten sich ergänzend zu der Einzelmarker-Analyse für das *BDNF*-Gen der GC-Haplotype des Block 1 (rs1030094, rs11602246) sowie der GGGACT-Haplotype des Block 3 (rs6265, rs11030109, rs10835211, rs2049046, rs4923468 und rs12273363) signifikant mit dem Therapieansprechen assoziiert ($P_{corrected}=.007$ bzw. $P_{corrected}=.007$). Zudem zeigte sich ein Gen-übergreifender Interaktionseffekt für die Varianten rs4923468 und rs1387926.

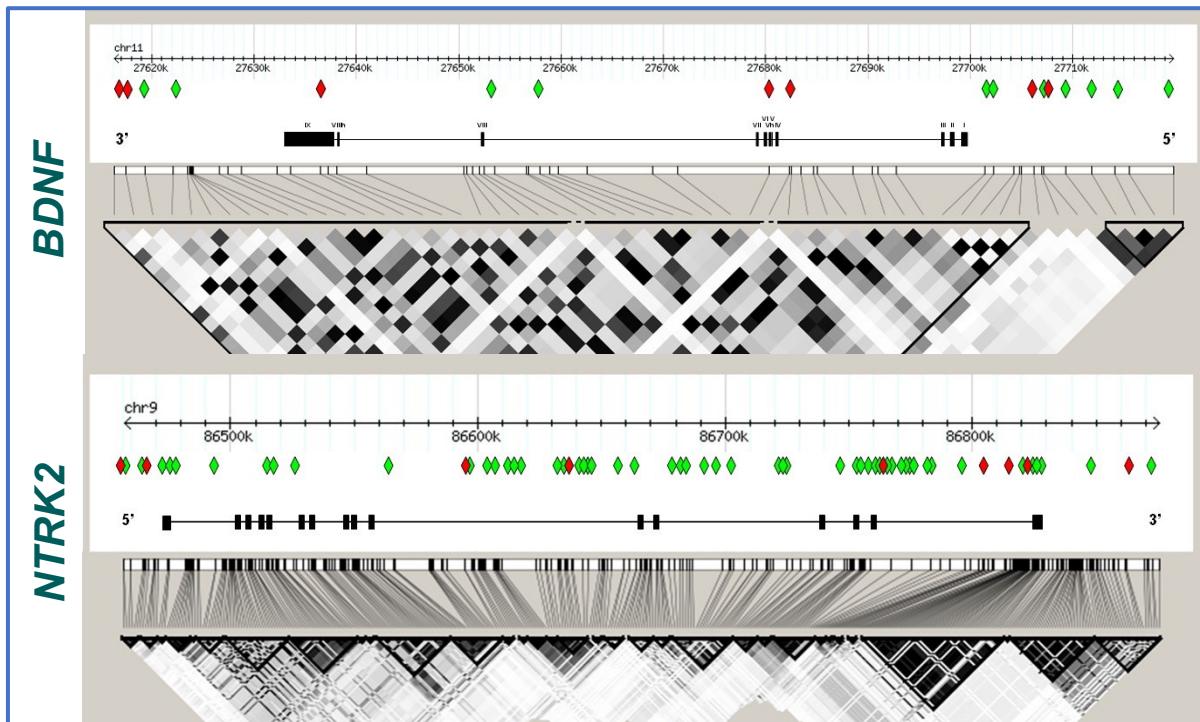


Abbildung 8: R^2 -basiertes Kopplungsungleichgewicht (*linkage disequilibrium*, LD) der *BDNF*- und *NTRK2*- Genregion (aus: HapMap for the CEU population, release 21). Rauten zeigen genotypisierte SNPs im Ursprungssample an (rot: nominale Assoziation mit Therapieansprechen). Die Exon (schwarze Balken)-Intron-Struktur der längsten *BDNF*- (NM_170731) und *NTRK2*- Isoform (NM_006180) sind nach *dbSNP build 132* dargestellt. Im Fall von *BDNF* zeigen die Balken die alternativen Exone I-IX an, wie sie von Pruunsild et al. vorgeschlagen werden (Pruunsild et al., 2007).

Zusätzlich wurde das BDNF-Protein im Serum bei einer unselektierten Stichprobe von 97 Patienten gemessen. Hier zeigte sich am Ende der Therapie bei den Remittern signifikant höhere BDNF-Konzentrationen im Vergleich zu den Non-Remittern ($P=.024$). Eine nominal signifikante Assoziation mit den *NTRK2*-SNPs rs10868223 und rs11140778 hielt einer Korrektur für multiples Testen nicht stand. In ähnlicher Weise blieben Interaktionseffekte assoziierter Varianten mit der Genexpression über eine Abfrage der *expression quantitative trait loci* (eQTL)-Datenbank (Stranger et al., 2012) nur nominal signifikant.

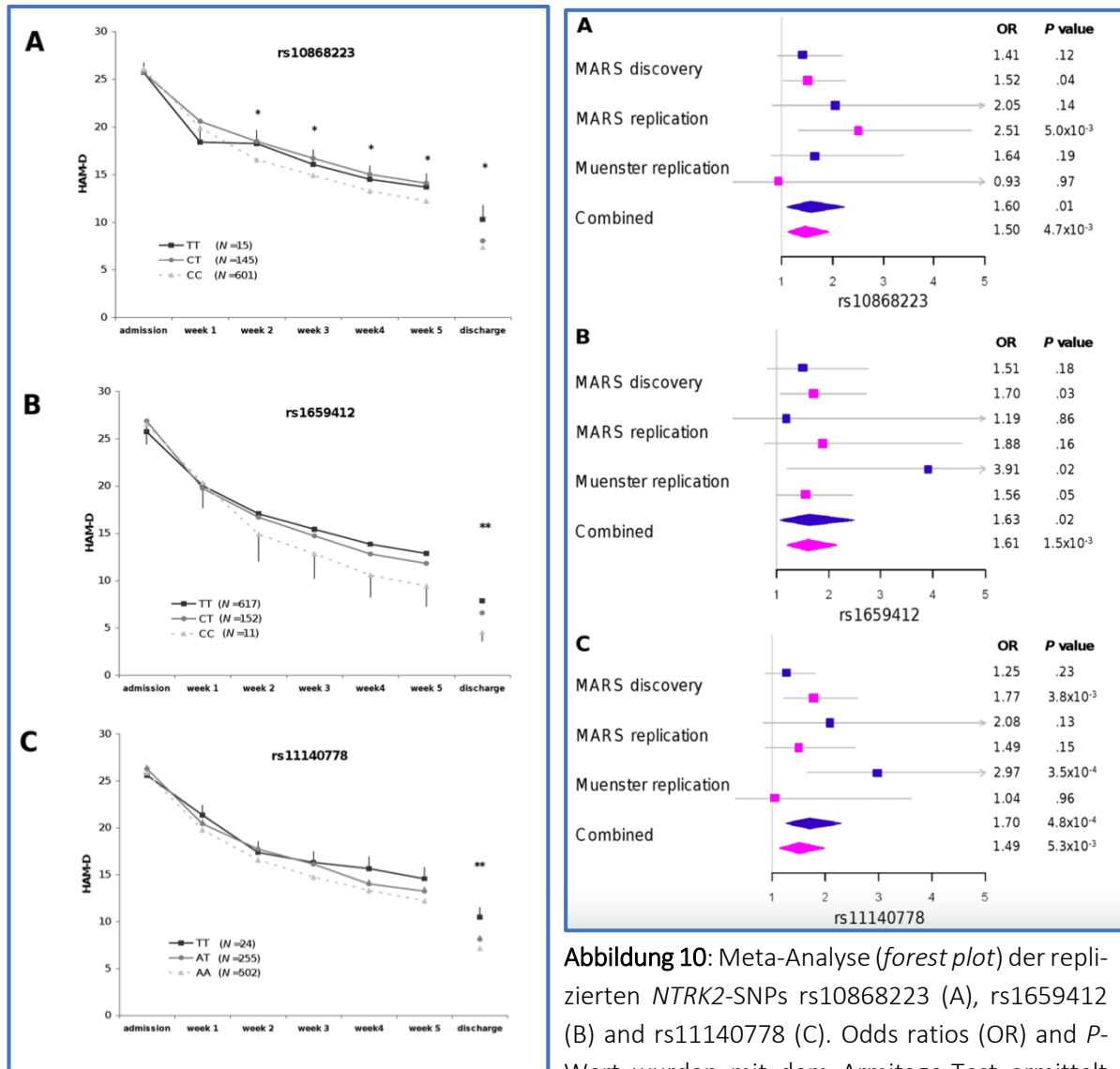


Abbildung 9: Therapieansprechen (gemessen an der HAM-D-Skala) in Abhängigkeit des rs10868223 (A), rs1659412 (B) und rs11140778 (C)-Genotyps im kombinierten Sample. Sterne geben signifikante Zwischensubjekt-Differenzen wieder (*, $P < .05$; **, $P < .01$; GLM mit Alter und Geschlecht als Kovariaten). Aus (Hennings et al., 2013).

Abbildung 10: Meta-Analyse (forest plot) der replizierten *NTRK2*-SNPs rs10868223 (A), rs1659412 (B) und rs11140778 (C). Odds ratios (OR) und *P*-Wert wurden mit dem Armitage-Test ermittelt und separate für untersuchten Phänotypen *Response* (pink) und *Remission* (blau) angegeben. Aus (Hennings et al., 2013).

Die in der Meta-Analyse signifikanten *NTRK2*-SNPs sind zuvor nicht in der Literatur beschrieben worden. Sie befinden sich in 5'-Orientierung von der Transkriptionseinheit (rs10868223, rs1659412), bzw. in einem Intron (rs11140778). Da auch die Protein- und Expressionsanalysen keine signifikanten Effekte gezeigt haben, sind die funktionellen Auswirkungen dieser Varianten noch unklar. Hierfür sind unabhängige Replikationen erforderlich.

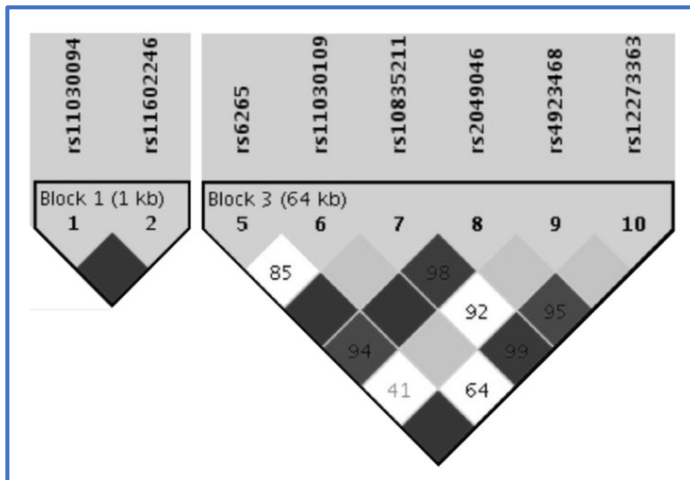


Abbildung 11: Signifikante Haplotyp-Blöcke im *BDNF*-Gen, die mit Therapieansprechen assoziiert sind (Ursprungssample, $N=398$, 82 SNPs).

ASSOZIATION VON *BDNF* MIT DER HPA-ACHSE

Aufgrund der funktionellen Verbindung des Neurotrophin-Systems mit der HPA-Achse wurde in einer weiteren Studie die Interaktion mit der HPA-Achse überprüft. Im Ursprungssample (Abb. 8) waren zwei *BDNF*-SNPs hochsignifikant mit dem Therapieansprechen assoziiert (Abb. 12). Bei einer Untergruppe von genotypisierten Patienten mit einem Dex/CRH-Test ($N=266$ bei Aufnahme und $N=190$ bei Entlassung) zeigten sich dieselben Allele, die günstig für das Therapieansprechen ('T' bei rs2049046 und 'G' bei rs11030094) waren, auch mit einer signifikant niedrigeren Kortisol-Antwort bei Entlassung assoziiert, wobei der Effekt der Allele Gen-dosis-abhängig war (je mehr günstige Allele, desto niedriger das Kortisol; Abb. 13 und 14). Umgekehrt waren die Kortisolkonzentrationen am höchsten bei denjenigen, die von beiden SNPs die homozygote ungünstige Variante trugen (Abb. 14). Wichtig in diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass diese Assoziationen unabhängig von Alter, Geschlecht, Art der Medikation sowie der Schwere der depressiven Symptomatik waren.

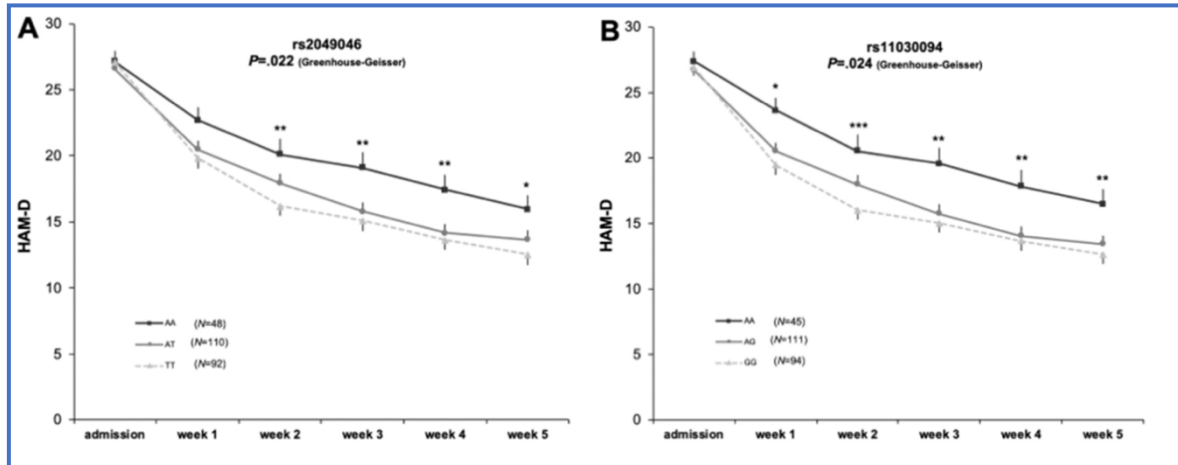


Abbildung 12: Therapieansprechen (gemessen an der HAM-D-Skala) in Abhängigkeit des rs2049046 (A) und rs11030094 (B)-Genotyps. Sterne geben signifikante Zwischensubjekt-Differenzen zu verschiedenen Zeitpunkten wieder (*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$; GLM mit Alter und Geschlecht als Kovariaten). Aus (Hennings et al., 2019b).

In dieser Studie wurde außerdem der sonst viel beachtete *Val66Met*-Polymorphismus (rs6265) untersucht, der allerdings – wie auch in anderen Studien zuvor (Domschke et al., 2009; Kang et al., 2009; Tsai et al., 2003) – für das Therapieansprechen keine signifikante Assoziation aufwies. Mittlerweile wird davon ausgegangen, dass genetische Effekte des *Val66Met*-Polymorphismus auf das Therapieansprechen vornehmlich in Asiaten und spezifisch unter SSRI zu beobachten sind (Tsai et al., 2010; Yan et al., 2014).

Die Assoziationen von rs2049046 und rs11030094 sind jedoch für die Diskussion um die Rolle von *BDNF* als Kandidatengen in der Pathophysiologie der Depression von möglicherweise großer Bedeutung: Beide SNPs wurden auch in anderen Studien in Zusammenhang mit antidepressivem Therapieansprechen, neuropsychiatrischen Erkrankungen sowie Stress-Adaptationsmechanismen und Stress-bedingten Störungen erwähnt (Hall et al., 2003; Honea et al., 2013; Liang et al., 2018; Licinio et al., 2009; van Winkel et al., 2014; Warburton et al., 2016). Nach der komplexen Struktur des *BDNF*-Gens liegt rs2049046 stromaufwärts des Exon IV (nach der aktuell vorgeschlagenen Exonstruktur; Abb. 8; Hall et al., 2003). Interessanterweise gilt die Transkription von Exon IV, V und VII als hirnspezifisch, Exon IV und VI (und I) sind zudem spezifisch in der Amygdala exprimiert, einer Hirnregion, der bei affektiven Störungen eine besondere Rolle zukommt (Pruunsild et al., 2007). Außerdem weist rs2049046 eine hohe gemeinsame Vererblichkeit ($r^2=.93$) mit rs2030324 auf, der kürzlich in einem mexikanisch-

amerikanischen Sample mit antidepressiven Therapieansprechen in Verbindung gebracht wurde (Licinio et al., 2009).

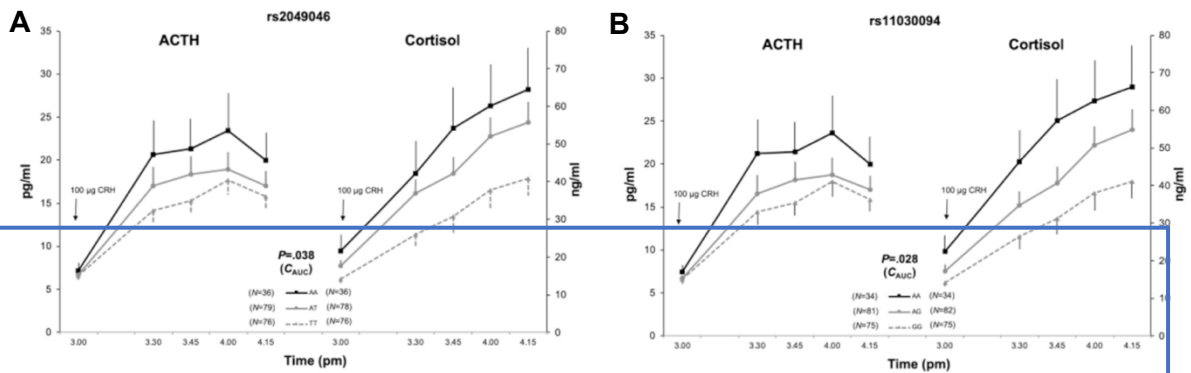
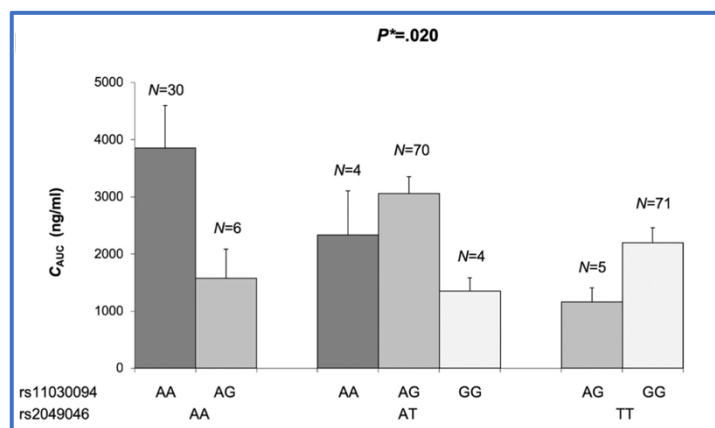


Abbildung 13: Effekte des *BDNF*-Genotyps auf die Regulation der HPA-Achse: ACTH- (jeweils links) und Kortisol-Antwort (jeweils rechts) im Dex/CRH-Test nach der antidepressiven Behandlung in Abhängigkeit des rs2049046- (A) und rs11030094-Genotyps (B). GLM mit Alter und Geschlecht als Kovariaten. Aus (Hennings et al., 2019b).

Der in 3'-Orientierung außerhalb der kodierenden Genregion befindliche rs11030094-SNP ist gleichzeitig innerhalb eines Introns der kodierenden Region von *BDNFOS* (*bdnf opposite strand*) gelegen, einem Gen, das für den funktionellen Antagonisten von BDNF kodiert (Liu et al., 2005) und daher ein interessanter Kandidat für weitere funktionelle Validierungsexperimente ist.

Abbildung 14: Interaktionseffekte der *BDNF*-Genotypen auf die HPA-Achse im Dex/CRH-Test bei Entlassung. Hormonkonzentrationen in Abhängigkeit der Genotypkonstellation. Der P-Wert (*) gibt die Signifikanz der Assoziation der Kortisolantwort mit der Anzahl der günstigen Allele (0-4) beider SNPs wieder (GLM mit Alter und Geschlecht als Kovariaten). Beachte, dass in der Konstellation mit 4 günstigen *BDNF*-Allelen (AA, AA) die Kortisolkonzentrationen am höchsten sind. Aus (Hennings et al., 2019b).



DISKUSSION UND BEDEUTUNG DER BEFUNDE

Insgesamt bieten die vorgelegten Ergebnisse weitere Hinweise darauf, dass das Neurotrophin-System in enger Wechselwirkung mit der HPA-Achse hinsichtlich antidepressiver Wirkungen steht. Sie zeigen auch auf, dass es sinnvoll ist, neben dem bereits intensiv beforschten

Val66Met-Polymorphismus weitere Varianten dieses wichtigen Kandidatengens zu untersuchen. Die Assoziationen und Funktionalität von rs2049046 und rs11030094 mit der HPA-Achse sowie dem Therapieansprechen sollte in nachfolgenden Untersuchungen überprüft werden.

RELEVANTE VERÖFFENTLICHUNGEN ZUM THEMA

Hennings, J.M., Kohli, M.A., Czamara, D., Giese, M., Eckert, A., Wolf, C., Heck, A., Domschke, K., Arolt, V., Baune, B.T., Horstmann, S., Brückl, T., Klengel, T., Menke, A., Müller-Myhsok, B., Ising, M., Uhr, M., Lucae, S., 2013. Possible Associations of NTRK2 Polymorphisms with Antidepressant Treatment Outcome: Findings from an Extended Tag SNP Approach. *PLoS ONE* 8, e64947.

Hennings, J.M., Kohli, M.A., Uhr, M., Holsboer, F., Ising, M., Lucae, S., 2019. Polymorphisms in the BDNF and BDNFOS genes are associated with hypothalamus-pituitary axis regulation in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 95, 109686.

Kohli, M.A., Salyakina, D., Pfennig, A., Lucae, S., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., **Hennings, J.**, Bradley, B.B., Ressler, K.J., Uhr, M., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B., 2010. Association of genetic variants in the neurotrophic receptor-encoding gene NTRK2 and a lifetime history of suicide attempts in depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 348–359.

WEITERE PUBLIKATIONEN ZUM THEMA:

Kohli, M.A., Lucae, S., Saemann, P.G., Schmidt, M.V., Demirkan, A., Hek, K., Czamara, D., Alexander, M., Salyakina, D., Ripke, S., Hoehn, D., Specht, M., Menke, A., **Hennings, J.**, Heck, A., Wolf, C., Ising, M., Schreiber, S., Czisch, M., Müller, M.B., Uhr, M., Bettecken, T., Becker, A., Schramm, J., Rietschel, M., Maier, W., Bradley, B., Ressler, K.J., Nöthen, M.M., Cichon, S., Craig, I.W., Breen, G., Lewis, C.M., Hofman, A., Tiemeier, H., van Duijn, C.M., Holsboer, F., Müller-Myhsok, B., Binder, E.B., 2011. The neuronal transporter gene SLC6A15 confers risk to major depression. *Neuron* 70, 252–265.

Menke, A., Sämann, P., Kloiber, S., Czamara, D., Lucae, S., **Hennings, J.**, Heck, A., Kohli, M.A., Czisch, M., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B., 2012b. Polymorphisms within the metabotropic glutamate receptor 1 gene are associated with depression phenotypes. *Psychoneuroendocrinology* 37, 565–575.

Heck, A., Pfister, H., Czamara, D., Müller-Myhsok, B., Pütz, B., Lucae, S., **Hennings, J.**, Ising, M., 2011. Evidence for associations between MDGA2 polymorphisms and harm avoidance: replication and extension of a genome-wide association finding. *Psychiatr. Genet.* 21, 257–260.

Horstmann, S., Lucae, S., Menke, A., **Hennings, J.M.**, Ising, M., Roeske, D., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B., 2010. Polymorphisms in GRIK4, HTR2A, and FKBP5 show interactive effects in predicting remission to antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 35, 727–740.

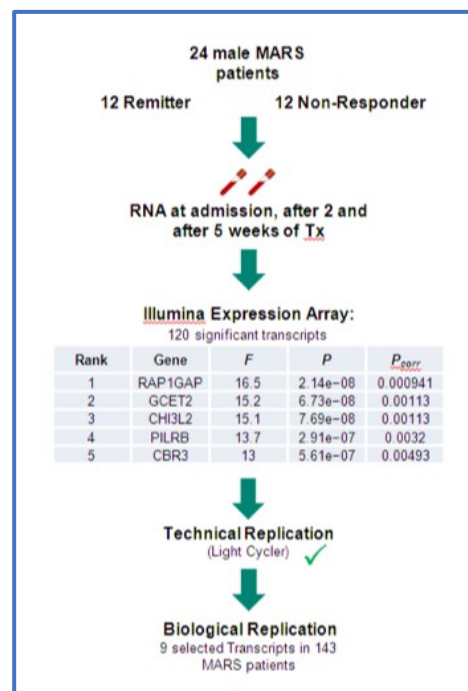
2.2.4 RNA-EXPRESSION-PROFILING ALS HYPOTHESEN-FREIER ANSATZ ZUR IDENTIFIZIERUNG VON BIOMARKERN FÜR DAS ANTIDEPRESSIVE THERAPIEANSPRECHEN

Die Hoffnung war groß, über den Einsatz von *high-throughput*-Technologien in genomweiten (Hypothesen-freien) Analysen Varianten zu entdecken, die die große Varianz beim Ansprechen auf eine antidepressive Therapie besser erklären können als die bisher eingesetzten Kandidatengen-basierten Ansätze – eine Hoffnung, die aber spätestens nach drei negativen genomweiten Studien getrübt wurde (Garriock et al., 2010; GENDEP Investigators et al., 2013; Ising et al., 2009; Uher et al., 2009).

Daher wurden bei dem vorliegenden Hypothesen-freien Ansatz zur RNA-Expression folgende Strategien eingesetzt (Abb. 15):

1. Gematchte klinische Extreme: RNA-Blutproben bei Aufnahme, nach 2 und 5 Behandlungswochen von 12 nach Alter- und Depressionsschwere gematchten männliche Patientenpaaren, die nach 5 Wochen Behandlung entweder bereits Remitter oder Non-Responder waren (d.h. weniger als 50% Reduktion des Ausgangs HAM-D aufwiesen), wurden mit einem Expressionsarray untersucht.
2. Im LightCycler® wurde mit einer klassischen *reverse transcriptase*-PCR (RT-PCR) ausgewählte Transkripte technisch repliziert.
3. Replikation in einem unabhängigen Sample ($N=142$)

Abbildung 15: Übersicht Studienablauf der mRNA-Expressionsstudie. Die RNA-Blutproben von 12 Remittern und 12 Non-Respondern (nach 5 Wochen) wurden auf einem Illumina Expressions-Array untersucht. Nach einer technischen Replikation mit einer RT-PCR wurden signifikante Assoziationen in einem unabhängigen Sample repliziert.



In der genomweiten Expressionsanalyse zeigten sich 127 Transkripte, die in einem kombinierten Kontrastmodell (Remitter vs. Non-Responder bei Aufnahme sowie nach 2 und 5 Wochen Behandlung) signifikant unterschiedlich waren. Die niedrigsten *P*-Werte wurden nach Korrektur für Multiples Testen nach der *false discovery rate* (FDR)-Methode für die Transkripte *Rap1 GTPase-activating protein* (*RAP1GAP*, $P=2.14 \times 10^{-8}$, $P_{FDR}=9.41 \times 10^{-4}$), *germinal center expressed transcript 2* (*GCET2*, $P=6.73 \times 10^{-8}$, $P_{FDR}=1.13 \times 10^{-3}$) sowie das *chitinase 3-like protein 2* (*CHI3L2*, $P=7.69 \times 10^{-8}$, $P_{FDR}=1.13 \times 10^{-3}$) gefunden, wobei die Expression jeweils in den Remittern niedriger war als in den Non-Respondern.

Nach einer technischen Replikation der Array-Befunde anhand ausgewählter Transkripte mit einer RT-PCR wurden in der biologischen Replikation bei 142 Depressiven eine niedrigere Expression von *retinoid-related orphan receptor alpha* (*RORa*, $P_{Bonferroni}=6.23 \times 10^{-4}$), *germinal center expressed transcript 2* (*GCET2*, $P_{Bonferroni}=2.08 \times 10^{-2}$) und *chitinase 3-like protein 2* (*CHI3L2*, $P_{Bonferroni}=4.45 \times 10^{-2}$) bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern bei Aufnahme gefunden (Tab. 3). Zusätzlich waren *RORa* ($P_{Bonferroni}=3.29 \times 10^{-3}$) und *leukocyte-specific protein 1* (*LSP1*; $P_{Bonferroni}=2.91 \times 10^{-2}$) nach 5 Wochen bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern signifikant erniedrigt.

		Nonresponders ^a		Responders ^a		p ^b	Non-remitters ^a		Remitters ^a		p ^b
		Mean	s.d.	Mean	s.d.		Mean	s.d.	Mean	s.d.	
<i>RORa</i>	Admission	1.10	0.35	0.93	0.25	0.0006	1.05	0.32	0.92	0.26	0.0105
	After 2 weeks (% change)	19.79	33.92	25.42	45.79	0.5163	20.24	36.84	28.93	48.94	0.3127
	After 5 weeks (% change)	3.25	38.95	4.66	41.11	0.9689	1.03	35.13	9.87	48.03	0.2749
<i>GCET2</i>	Admission	0.95	0.32	0.78	0.28	0.0021	0.90	0.32	0.76	0.26	0.0162
	After 2 weeks (% change)	12.35	30.63	23.14	54.58	0.2825	13.89	34.47	28.45	63.62	0.1409
	After 5 weeks (% change)	1.24	34.10	6.68	41.04	0.5768	1.11	32.79	10.44	46.50	0.2536
<i>CHI3L2</i>	Admission	1.33	0.74	1.11	0.62	0.0446	1.35	0.76	1.18	0.67	0.0968
	After 2 weeks (% change)	13.73	33.00	11.71	32.54	0.7466	11.24	34.77	15.41	27.69	0.5049
	After 5 weeks (% change)	10.58	30.38	14.90	37.99	0.6186	10.18	31.86	18.45	39.67	0.2471
<i>LSP1</i>	Admission	0.76	0.39	0.82	0.27	0.2631	0.75	0.33	0.86	0.30	0.0427
	After 2 weeks (% change)	10.31	33.27	15.97	42.13	0.2446	15.67	38.53	9.04	38.72	0.5172
	After 5 weeks (% change)	12.98	41.09	-1.95	34.48	0.0291	11.27	40.47	-8.28	29.42	0.0047
<i>SMARCC2</i>	Admission	0.87	0.32	0.90	0.20	0.5490	0.86	0.27	0.92	0.23	0.2106
	After 2 weeks (% change)	7.59	25.73	9.56	27.22	0.5133	9.67	24.90	6.68	29.86	0.6903
	After 5 weeks (% change)	2.66	29.74	-2.25	21.38	0.3179	2.19	27.06	-4.52	21.48	0.1619
<i>VPS13A</i>	Admission	1.09	0.22	1.02	0.21	0.0919	1.07	0.21	1.00	0.22	0.0636
	After 2 weeks (% change)	5.94	20.96	8.11	32.24	0.7332	4.30	22.63	13.32	36.31	0.1094
	After 5 weeks (% change)	0.42	26.24	2.08	28.96	0.8927	-0.80	24.51	5.51	32.93	0.2800
<i>RECQL</i>	Admission	1.25	0.33	1.18	0.30	0.1336	1.24	0.32	1.17	0.30	0.1725
	After 2 weeks (% change)	13.94	36.48	17.72	37.76	0.5302	13.84	34.70	20.93	41.87	0.3016
	After 5 weeks (% change)	3.03	33.97	4.59	36.14	0.3016	2.98	34.56	5.69	36.39	0.8388
<i>RAP1GAP</i>	Admission	1.12	2.06	1.56	7.54	0.7471	0.92	1.74	2.24	9.70	0.2255
	After 2 weeks (% change)	115.49	220.90	153.86	418.30	0.3219	156.49	353.31	97.11	335.46	0.5409
	After 5 weeks (% change)	157.89	314.37	86.77	165.87	0.1227	148.46	273.69	59.11	160.18	0.0596

Abbreviations: *RORa*, retinoid-related orphan receptor alpha; *GCET*, germinal center expressed transcript 2; *CHI3L2*, chitinase 3-like protein 2; *LSP1*, leukocyte-specific protein 1; *SMARCC2*, SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily c, member 2; *VPS13A*, vacuolar protein sorting 13 homolog A; *RECQL*, RecQ protein-like; *RAP1GAP*, Rap1 GTPase-activating protein. Bold values signify $P < 0.05$. ^aAfter 5 weeks. ^bGLM with age and sex as covariates.

Tabelle 3: Ergebnisse im Replikationssample (N=142). Aus (Hennings et al., 2015).

FUNKTIONELLE VALIDIERUNG VON *RORα*: EINFLUSS AUF DIE HPA-ACHSE IM MENSCHEN UND MAUSMODELL

Auf Grund der deutlichen Signifikanz sowie Vorberichten über eine mögliche Rolle bei psychiatrischen Krankheitsbildern, insbesondere Stress-bedingten Störungen, wurde *RORα*, das zu den sogenannten Uhrengenen (*clock genes*) zählt, für die funktionelle Validierung weiterverfolgt (Abb. 16).

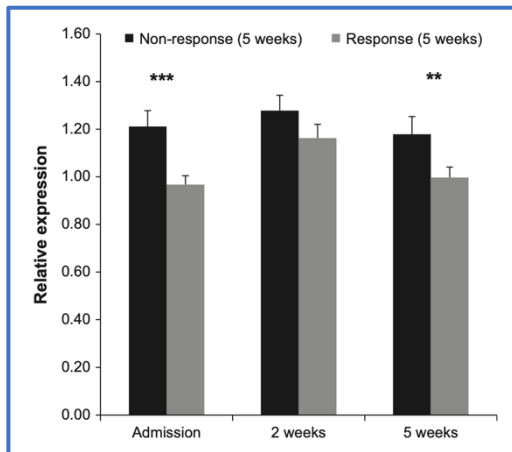


Abbildung 16: Relative *RORα*-Expression bei Respondern und Non-Respondern. GLM mit Alter und Geschlecht als Kovariaten: ** $P < .01$; *** $P < .001$. Aus (Hennings et al., 2015).

RORα knockout-(„Staggerer“)Mäuse (*RORα* sg/sf) weisen eine überschießende ACTH- und Kortisolantwort unter Stress auf (Frédéric et al., 2006), weshalb wir auch in unserer Studie den Einfluss der *RORα*-Expression auf die HPA-Achse überprüft haben: Nach Kontrolle für Alter und Geschlecht zeigte sich eine negative Korrelation der *RORα*-Expression mit ACTH (A_{max} : -231 ; $P = .0449$; $N = 80$) bei Aufnahme und mit basalem Kortisol nach 6 Wochen (-0.366 ; $P = .0258$; $N = 39$), wobei ein Einfluss der Depressionsschwere auf den Dex/CRH-Tests in der Kovariatenanalyse ausgeschlossen wurde. Dieser Befund (Abb. 17) korrespondiert mit den Beobachtungen der hormonalen Stress-Antwort in den Knockout-Mäusen.

Um die funktionelle Rolle der veränderten *RORα*-Expression, wie sie im peripheren Blut depressiver Patienten beobachtet wurde, für die Pathophysiologie der Depression weiter zu validieren, haben wir die *RORα*-Expression im Hippocampus von Mäusen eines Stress-Reaktivitätsmodells (Knapman et al., 2010) gemessen. In sog. *intermediate reactivity* -Tieren zeigte sich tatsächlich eine negative Korrelation der *RORα*-mRNA mit dem Plasmakortikosteron, dem wichtigsten Glukokortikoid der Nager (vergleichbar dem Kortisol beim Menschen) (Abb. 18).

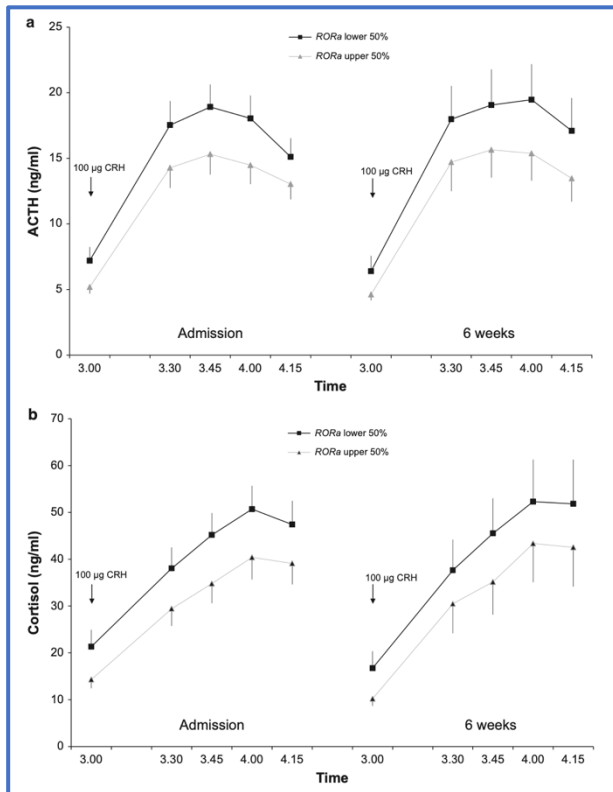
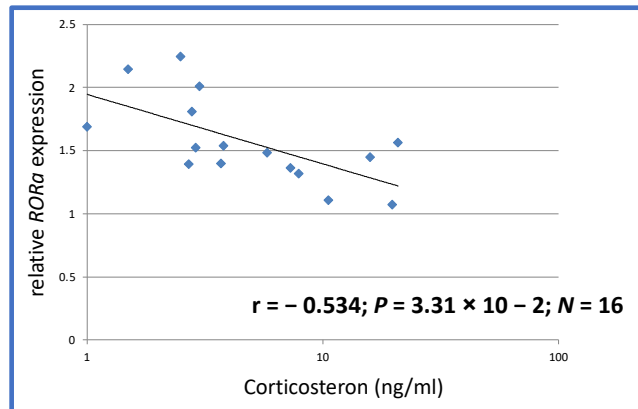


Abbildung 17: ACTH (a) und Kortisol (b) -Antwort im Dex/CRH-Test bei Aufnahme und nach 6 Wochen in Abhängigkeit von der *RORa*-Expression (obere vs. untere 50% des relativen Expressionsniveaus). Aus (Hennings et al., 2015).

Abbildung 18: Hippocampale Expression von *RORa* in Abhängigkeit der Plasmakonzentration von Kortikosteron im Mausmodell. Daten aus (Hennings et al., 2015).



EINFLUSS VON GENETISCHEN POLYMORPHISMEN (SNPs) DES RORA-GENS AUF DESSEN EXPRESSION

Die Assoziation der *RORa*-mRNA mit zwei kürzlich mit der Depression (Terracciano et al., 2010) und antidepressivem Therapieansprechen (Garriock et al., 2010) in Verbindung gebrachten *RORa*-SNPs (rs12912233 bzw. rs809736) wurde mittels der linearen Regression überprüft. Hierbei zeigte sich eine nominale Assoziation der Änderung der *RORa*-Expression nach 5 Wochen mit rs809736 ($\beta = 11.98 \pm 5.61$ (s.e.m.); $P = .0346$; Genotypverteilung: 85 (AA), 50 (AG) and 7 (GG)), wobei das G-Allel mit niedrigerer *RORa*-mRNA assoziiert war. Keine Assoziation zeigte sich für rs12912233. Bei der Abfrage der öffentlich zugänglichen

Pharmakogenetik-Datenbank des *PCG*-Projekts (<http://www.broadinstitute.org/mpg/ricopili/>; PhaCoGe Quan12 (Feb. 2013)), zeigte sich keine Assoziation von rs809736 mit antidepressivem Therapieansprechen. Für rs12912233 waren keine Daten verfügbar.

DISKUSSION UND BEDEUTUNG DER BEFUNDE

Das Uhrengen *RORa* kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der zur Steroidhormonrezeptor-Superfamilie gehört und dem eine Rolle bei der zellulären Stressantwort, der Zelldifferenzierung, Proliferation und Generierung des zirkadianen Rhythmus zukommt (Gold et al., 2003; Jetten, 2004). *RORa*-responsive Gene sind in Calcium-abhängigen *second messenger*-Signalgebung sowie glutamaterger und metabolischer Pfade eingebunden (Bass and Takahashi, 2010; Gold et al., 2003; Kang et al., 2011). *RORa* selbst ist über die *E-box*-Bindung von CLOCK-BMAL-Heterodimeren rhythmisch exprimiert und steuert so als Teil der sogenannten *stabilisierenden Schleife* der molekularen Uhr des hypothalamischen Nucleus suprachiasmaticus die *Bmal1*-Transkription (Emery and Reppert, 2004; Sato et al., 2004).

Es wird vermutet, dass Veränderungen der molekularen Uhr in der Pathophysiologie der Depression eine Rolle spielt (Albrecht, 2013; Li et al., 2013). Tatsächlich inhibiert Lithium, das auch zur antidepressiven Augmentation und zur affektiven Phasenprophylaxe eingesetzt wird, die Glycogensynthase-Kinase 3b, die wiederum die Proteinstabilität der molekularen Uhr reguliert (Klein and Melton, 1996; Yin et al., 2006). In Fibroblasten konnte jetzt gezeigt werden, dass eine Lithium-induzierte Verlängerung der zirkadianen Periode (Kripke et al., 1979) abhängig vom *RORa* rs1292233-Genotyp ist (McCarthy et al., 2013).

Rs809736, der in unserer Studie nominal mit der *RORa*-Expression assoziiert war, war zuvor in der STAR*D-Studie mit derselben Effektrichtung beschrieben worden, d.h., das Allel, das in STAR*D mit dem Therapieansprechen assoziiert war, ging in unserer Studie mit einer niedrigeren Expression von *RORa* einher (Garriock et al., 2010).

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit mit einem Hypothesen-freien (genomweiten) Ansatz ein vielversprechendes Kandidatengen für antidepressives Therapieansprechen gefunden und validiert werden. Neben der Replikation in einem unabhängigen Sample konnte eine mögliche funktionelle Verbindung zur HPA-Achse aufgezeigt werden, die auch in einem Tiermodell bestätigt wurde. Genetische Varianten von *RORa* sind in dieser und anderen Studien in Zusammenhang mit der Depression und antidepressivem Therapieansprechen beschrieben

worden, wobei die Richtung der Effekte kongruent waren. Die pathophysiologische Bedeutung der Befunde ist allerdings noch unklar, insbesondere die höhere *RORα*-Expression bei Non-Respondern. Adaptive Prozesse bei Non-Respondern könnten in Zusammenhang mit *RORα* eine Rolle spielen: Tatsächlich induziert *RORα* die Expression des Dopamin D3-Rezeptors (*DRD3*) im ventralen Striatum (Ikeda et al., 2013) und die Wiederherstellung der D3-Signalgebung ist eine wichtige Voraussetzung für das Zurückbilden der depressiven Symptomatik (Price and Drevets, 2012).

RELEVANTE VERÖFFENTLICHUNGEN ZUM THEMA

Hennings, J.M., Uhr, M., Klengel, T., Weber, P., Pütz, B., Touma, C., Czamara, D., Ising, M., Holsboer, F., Lucae, S., 2015. RNA expression profiling in depressed patients suggests retinoid-related orphan receptor alpha as a biomarker for antidepressant response. *Transl Psychiatry* 5, e538.

WEITERE PUBLIKATIONEN ZUM THEMA:

Kim, H.K., Zai, G., **Hennings, J.M.**, Müller, D.J., Kloiber, S., 2021. Changes in RNA expression levels during antidepressant treatment: a systematic review. *J Neural Transm (Vienna)* 128, 1461–1477.

2.3 BIOMARKER ALS PRÄDIKTOREN FÜR DIE ENTWICKLUNG VON UNERWÜNSCHTEN ARZNEIMITTELWIRKUNGEN VON ANTIDEPRESSIVA

In mehreren Studien wurden Biomarker für das Auftreten unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. pathologische Veränderungen unter dem Einfluss antidepressiver Substanzen untersucht.

2.3.1. GENOMWEITE ASSOZIATIONSSTUDIE ZUM AUFTRETEN VON SUIZIDALITÄT WÄHREND EINER ANTIDEPRESSIVEN BEHANDLUNG

Die Beobachtung, dass insbesondere während einer antidepressiven Behandlung mit SSRI vermehrt Suizidgedanken auftreten können, hat zu *black box*-Hinweisen für die Einnahme dieser Substanzen geführt (Masand et al., 1991; Morrato et al., 2008; Teicher et al., 1990). Obwohl Antidepressiva nachweislich zu einer Reduktion von Suizidalität führen (Licinio and Wong, 2005; Morgan et al., 2004; Rihmer and Akiskal, 2006) und Suizid-präventive Effekte haben (Angst et al., 2005), scheint es eine Untergruppe von Patienten (4-14%) zu geben, die ein erhöhtes Risiko tragen, in den ersten Wochen einer antidepressiven Medikation vermehrt Suizidideationen zu entwickeln (Jick et al., 2004; Licinio and Wong, 2005; Mulder et al., 2008, 2008; Seemüller et al., 2009).

Daher wurde in einer genomweiten Assoziationsstudie bei 397 depressiven Patienten 405 383 SNPs hinsichtlich ihres Effekts auf das neue Auftreten oder Verstärkung von Suizidgedanken (*emergence of suicidal ideation*; TESI) während einer Antidepressiven Behandlung untersucht.

32 Patienten (8.1%) entwickelten Suizidgedanken, die nachfolgend mit 329 (82.9%) verglichen wurden, die keine Zunahme von Suizidgedanken aufwiesen, bzw. 79 (19.9%), die niemals Suizidgedanken entwickelt hatten. Keine der Assoziationen erreichte die genomweite Signifikanzgrenze. Von 79 besten Kandidaten mit nominaler Signifikanz (niedrigster *P*-Wert für rs1630535 mit 1.3×10^{-7}) konnten 14 mit ebenfalls nominaler Signifikanz und demselben Risikoallel in einem unabhängigen Sample repliziert werden ($N=501$). In einer Diskriminationsanalyse mit Hilfe der besten 79 SNPs konnte mit 91%iger Genauigkeit eine zuverlässige Zuteilung von TESI vs. non-TESI getroffen werden.

Auch, wenn diese Daten auf Grund der für eine genomweite Analyse geringen Fallzahl zurückhaltend zu bewerten sind, bieten sie Anhalt dafür, dass die Kombination bestimmter genetischer Marker das Risiko für das Auftreten von TESI anzeigen kann. Der Test auf genetische

Varianten, die für TESI kodieren, könnte somit in der klinischen Anwendung vor einer antidepressiven Behandlung zu einer genaueren individuellen Risikobewertung beitragen

RELEVANTE VERÖFFENTLICHUNGEN ZUM THEMA

Menke, A., Domschke, K., Czamara, D., Klengel, T., **Hennings, J.**, Lucae, S., Baune, B.T., Arolt, V., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B., 2012. Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Neuropsychopharmacology* 37, 797–807.

2.3.2. PERIODISCHE BEINBEWEGUNGEN UNTER MIRTAZAPIN BEI GESUNDEN MÄNNERN

Periodische Beinbewegungen (*periodic leg movements*, PLMS) werden bei 20% bis 50% der Patienten mit zentraler oder obstruktiver Schlafapnoe, Narkolepsie oder REM-Schlafverhaltensstörung beobachtet (Dauvilliers et al., 2007; Hornyak et al., 2006; Olson et al., 2000). PLMS kommt aber auch bei gesunden Individuen vor, wobei die Prävalenz mit dem Alter zunimmt (Ancoli-Israel et al., 1991; Bixler et al., 1982; Scofield et al., 2008). Die höchste Prävalenz von bis zu 85% wird jedoch bei Patienten mit dem Restless-Legs-Syndrom berichtet (Trenkwalder and Paulus, 2010). Andererseits leiden die meisten Patienten mit PLMS nicht an einem RLS, so dass PLMS ein sensitiver, aber nicht spezifischer Marker für RLS ist.

Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass unter bestimmten Antidepressiva vermehrt PLMS auftreten, die die Schlafqualität signifikant beeinträchtigen können (Hoque and Chesson, 2010; Zucconi et al., 2006). Diese Beobachtungen sind für verschiedene antidepressive Substanzen gemacht worden – allerdings bisher nicht für Mirtazapin. Andererseits ist die Depression an sich mit einem erhöhten Risiko für Schlafstörungen verbunden, die mit PLMS assoziiert sind. Daher ist unklar, ob Antidepressiva erstmalig PLMS bei Patienten induzieren oder ein vorbestehendes PLMS verstärken. Die vorliegende Studie, die Teil der größeren offenen Studie *Short-term Metabolic Effects of Mirtazapine in Healthy Subjects* (SMMS, NCT00878540) ist, hat zum Ziel, diese Frage zu klären: 12 gesunde Männer haben für sieben Tage 30 mg Mirtazapin täglich zu Nacht erhalten und wurden währenddessen an mehreren Nächten polysomnografisch und mit Fragebögen zur spezifischen PLMS-Symptomatik untersucht. Mirtazapin ist ein sogenanntes noradrenerges, spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA), dem das höchste RLS-Risiko nachgesagt wird (Rottach et al., 2008).

Nach einer 3-wöchigen Vorbereitungsphase mit standardisierter Ernährung, körperlicher Aktivität und Einhalten eines geregelten Schlaf-Wach-Rhythmus verbrachten die Probanden 10 Tage in der Klinik, wo nach einem Adaptationstag zwei Baseline-Nächte ohne Mirtazapin und 7 Nächte unter Mirtazapin 30 mg *per os* im Schlaflabor aufgezeichnet wurden.

Bei 8 von 12 Probanden (67%) zeigte sich bereits nach der ersten Gabe von Mirtazapin eine deutliche Zunahme von PLMS, die sich im Laufe der folgenden Nächte wieder zurückbildete (Abb. 19). RLS-Symptome wurden nur vorübergehend und nur in 3 Probanden beobachtet. Sowohl die Verteilung der Beinbewegungs-Intervalle als auch die Periodizität des Mirtazapin-induzierten PLMS ähnelten stark dem PLMS, wie es im Rahmen eines RLS beobachtet wird

(Ferri et al., 2006b, 2006a). Dieser Befund ist insofern bemerkenswert, als dass (1) Mirtazapin-induzierte PLMS bisher nicht in klinischen Studien vorbeschrieben wurde, zumal nicht bei jungen Gesunden, die kein erhöhtes Risiko für PLMS und RLS tragen. Weiterhin wurden PLMS (2) unabhängig von RLS oder nur vereinzelt gleichzeitig bei leichtem RLS beobachtet. PLMS waren (3) vorübergehend trotz fortgesetzter Gabe von Mirtazapin.

Mirtazapin-induziertes PMLS bildete sich nach einer ersten Spitze rasch wieder zurück – eine Beobachtung die parallel zum polysomnografisch aufgezeichneten *slow wave sleep* (SWS) und REM-Schlaf verlief, was ursächlich auf die antagonistische Wirkung von Mirtazapin am 5-HT₂-Rezeptor hindeutet, die in Zusammenhang mit Antidepressiva-induziertem SWS diskutiert wird (Sharpley et al., 2000, 1994).

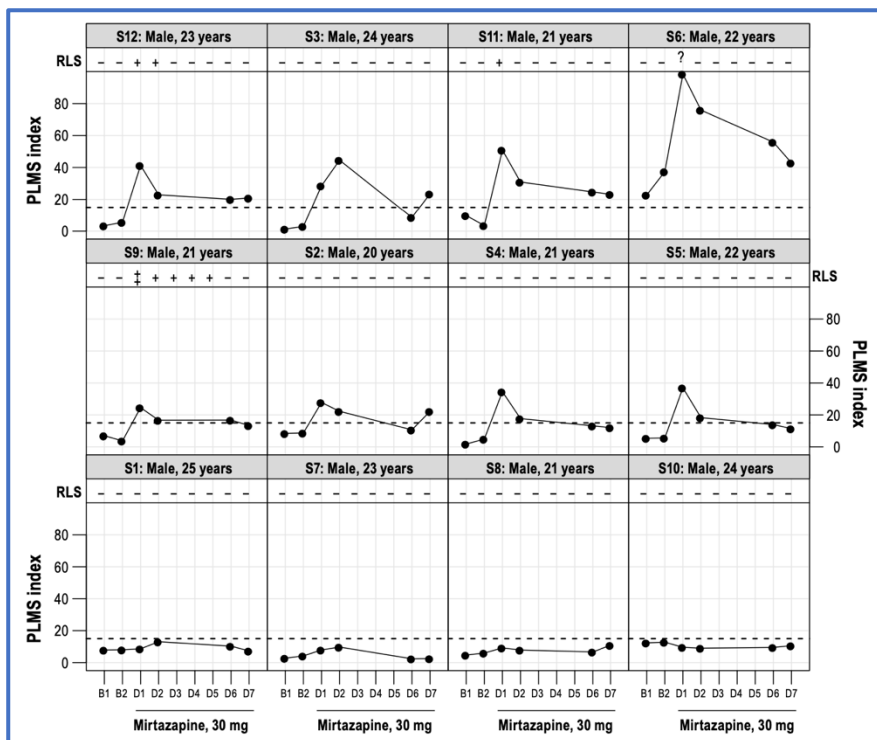


Abbildung 19: PLMS-Index und RLS Symptome vor und während der Einnahme von Mirtazapin. (B1, B2: Baseline-Nächte; D1 bis D6: Nächte unter Mirtazapin; PLMS-Index: Anzahl periodischer Beinbewegungen pro Stunde während des Schlafes; RLS: Restless-Legs-Syndrome-Symptome: - keine Symptome, + leichte Symptome, ++ moderate Symptome, ? fragliche Symptom); S: Subject). Aus (Fulda et al., 2013)

RELEVANTE VERÖFFENTLICHUNGEN ZUM THEMA

Fulda, S., Kloiber, S., Dose, T., Lucae, S., Holsboer, F., Schaaf, L., Hennings, J., 2013. Mirtazapine Provokes Periodic Leg Movements during Sleep in Young Healthy Men. SLEEP.

2.3.3. METABOLISCHE EFFEKTE UND VERÄNDERUNG DER ENERGIESUBSTRATPRÄFERENZ UNTER MIRTAZAPIN

Gewichtszunahme und metabolische Störungen unter der Behandlung mit antidepressiven Substanzen zählen zu relativ häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und können den klinischen Einsatz erheblich beschränken (nicht zuletzt wegen fehlender Compliance seitens des Patienten) und treten auch bei neueren Substanzen auf (Andersohn et al., 2009; Lee et al., 2016). Unter der oftmals in der psychiatrischen Indikation längerfristig notwendigen Einnahme können ernsthafte Folgeerkrankungen wie Adipositas, ein metabolischen Syndrom oder Diabetes mellitus entstehen (Andersohn et al., 2009). Zudem ist bekannt, dass eine gestörte Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus selbst mit einem erhöhten Risiko für eine majore Depression verbunden ist (Weber et al., 2000; Winokur et al., 1988), wobei sich beide Krankheitsbilder wechselseitig ungünstig im Behandlungsverlauf aufeinander auswirken (Clarke and Currie, 2009). Dennoch ist die Literatur uneinheitlich und besonders für das häufig verordnete Antidepressivum Mirtazapin sind gegensätzliche metabolische Effekte berichtet worden (Himmerich et al., 2006; Weber-Hamann et al., 2008).

EFFEKTE VON MIRTAZAPIN AUF DEN GLUKOSESTOFFWECHSEL BEI DEPRESSIVEN

Die Glukosetoleranz wurde daher zunächst in einer Gruppe depressiver Patienten mit einer nach Alter, Geschlecht und *body mass index* (BMI)-gematchten gesunden Kontrollgruppe im Oralen Glukosetoleranz-Test (OGTT) verglichen. Hierbei zeigten sich erhöhte Glucose- und Insulinkonzentrationen im Plasma sowie eine erniedrigte Insulinsensitivität nach Matsuda & DeFronzo bei den Depressiven im Vergleich zu den Kontrollen ($ISI_M=4.35\pm 1.7$ (SD) vs. $ISI_M=11.43\pm 4.8$ (SD), $P=.003$). Unter der Behandlung mit Mirtazapin kam es zu einer Gewichtszunahme von $74.6\text{ kg}\pm 5.8$ (SD) auf $77.4\text{ kg}\pm 5.4$ (SD) ($P=0.017$), jedoch bildete sich die erhöhte Glucose- und Insulinantwort nach 4-6 Wochen wieder zurück. Der Effekt war besonders deutlich bei der Glukosetoleranz (Abb. 20) und erreichte hier eine mittlere Effektstärke (Cohen's $d=.6$), wohingegen der bei der Insulinreduktion moderat blieb (Cohen's $d=.37$). Der Rückgang der Glukosekonzentration zeigte sich graduiert und ging mit einer Verbesserung der depressiven Symptomatik einher (HAM-D 24 ± 2.83 (SD) vs. 11.2 ± 2.95 (SD)). Nach 4-6 Wochen unter Mirtazapin waren die Glucose- und Insulinantworten nicht mehr von denen gesunder Kontrollen verschieden, wobei sich der Insulinsensitivitätsindex weiterhin signifikant von dem der Kontrollen unterschied ($ISI_M=5.47\pm 2.2$ (SD), $P=.01$).

Die basalen Serumkonzentrationen von Kortisol waren zwischen Patienten und Kontrollen nicht verschieden ($162\mu\text{g/l}\pm 50$ (SD) vs. $193\mu\text{g/l}\pm 41$ (SD); $P=0.09$) und zeigten unter Mirtazapin nur eine transiente Reduktion bei den Depressiven (ähnlich wie es bei Horstmann et al. (2009) vorbeschrieben ist). Es ist daher unwahrscheinlich, dass die beobachteten Effekte in dieser Studie auf Veränderungen des Plasmakortisols zurückzuführen sind.

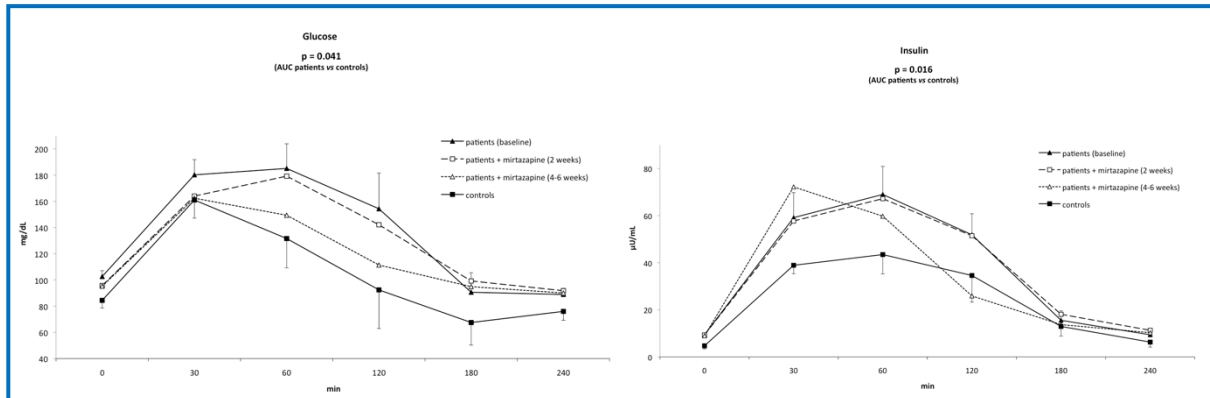


Abbildung 20: Glukose- und Insulinplasmakonzentrationen im OGTT bei unbehandelten Depressiven, nach 2 und 4-6 Wochen unter Mirtazapin sowie bei gesunden Kontrollen. Aus (Hennings et al., 2010).

Möglicherweise hat aber die antagonistische Wirkung von Mirtazapin am α_2 -adrenergen Rezeptor einen Einfluss auf die Insulinsensitivität. Tatsächlich führt die Blockade pankreatischer α_2 -Rezeptoren zu einer Disinhibition der Insulinausschüttung und reduzierten Glukagonausschüttung, was eine Reduktion der Plasmaglukose zur Folge hat (Fagerholm et al., 2011). Auch, wenn in unserer Studie insgesamt eine leichte Reduktion der Insulinausschüttung zu beobachten war, scheint bei der genauen Betrachtung der Antwortkurve, die Insulinausschüttung unter Mirtazapin schneller anzusteigen, was dem Modell einer Disinhibition der Insulinsekretion entsprechen würde (Abb. 20).

Da auch unter Paroxetin und Venlafaxin, die keine α_2 -adrenerge Wirkung besitzen, eine Verbesserung der Glukosetoleranz beobachtet worden war (Weber-Hamann et al., 2008, 2006), allerdings die psychopathologische Verbesserung möglicherweise eine Voraussetzung für die Verbesserung der Glukosetoleranz unter Antidepressiva ist (Weber-Hamann et al., 2006), wurde in einer Folgestudie die pharmakodynamischen Effekte von Mirtazapin auf den Glukose- und Energiestoffwechsel bei Gesunden näher untersucht (Hennings et al., 2019a):

EFFEKTE VON MIRTAZAPIN AUF DEN GLUKOSE- UND ENERGIESTOFFWECHSEL BEI GESUNDEN MÄNNERN UNTER STANDARDBEDINGUNGEN

In einer *Proof-of-concept*-Studie (ClinicalTrials.gov: NCT00878540) wurde die Hypothese überprüft, dass es bei außergewöhnlich gesunden Männern unter Mirtazapin zu keinen metabolischen Veränderungen kommt, wenn gleichzeitig wesentliche Umweltfaktoren wie Ernährung, Schlaf und körperliche Aktivität konstant gehalten werden.

Hierfür wurden zunächst 10 gesunde Männer unter strengen Auswahlkriterien (z.B.: Alter 20-25 Jahre, BMI 18.5 bis 25 kg/m², keine psychiatrische oder internistische Erkrankung, kein Nikotin in den letzten 6 Monaten, keine Stoffwechselerkrankung bei Erstgradverwandten, kein aktueller oder früherer Missbrauch von Alkohol oder Drogen, keine Schichtarbeit oder Zeitzonewechsel in den letzten 12 Monaten) in einer 3-wöchigen Vorbereitungsphase auf eine standardisierte Ernährung gesetzt, die auf den individuellen Kalorienbedarf angepasst wurde. Ebenso erfolgte eine Standardisierung des Schlaf-Wach-Rhythmus und die Einstellung eines moderaten Bewegungsprogramms (Abb. 21). Unter Beibehaltung dieser Standardisierung und kontinuierlichen Beobachtung wurde dann in einer stationären Studienphase 30 mg Mirtazapin *per os* verabreicht.

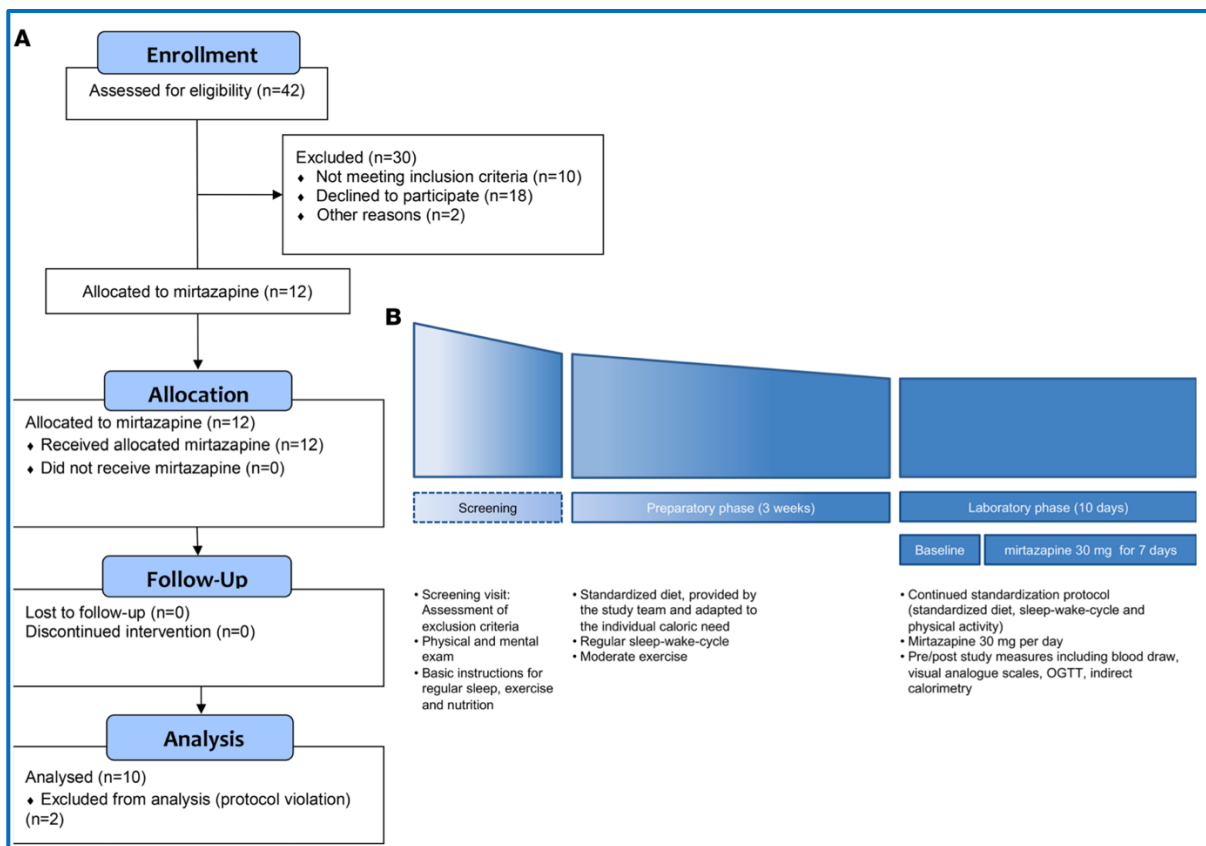
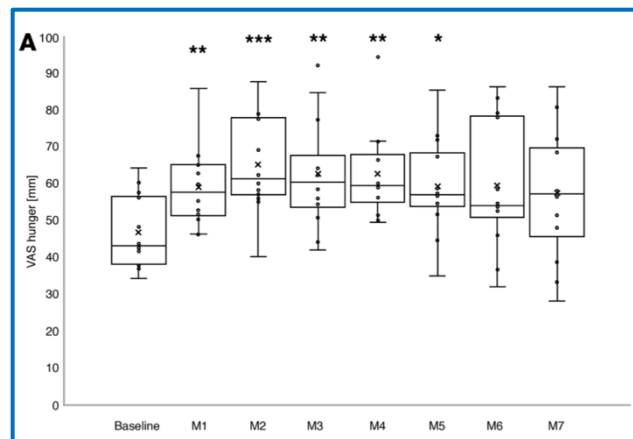


Abbildung 21: Studienübersicht (A) und -ablauf (B). Aus (Hennings et al., 2019a).

Neben anthropometrischen und metabolischen Markern im peripheren Blut wurden vor und nach 7 Tagen Mirtazapin auch der Grundumsatz mittels einer indirekten Kalorimetrie sowie

die Glukosetoleranz in einem modifizierten OGTT bestimmt. Unter der standardisierten Ernährung zeigte sich diesmal (im Vergleich zur Studie bei Depressiven) statt einer Gewichtszunahme eine kleine, aber sehr systematische Abnahme des Körpergewichts und des BMI (Tab. 4). Unter Mirtazapin kam zu einer sehr deutlichen Zunahme des Hungergefühls (insbesondere auf Süßes) (Abb. 22). Auf Grund des strengen Studienprotokolls und Überwachung kam es jedoch nicht zur vermehrten Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme (wie in der vorherigen Untersuchung an Depressiven), sondern sogar zu einer geringen, aber sehr systematischen Gewichtsreduktion. Anders als in vorherigen Studien ohne kalorische Restriktion, bei denen unter Mirtazapin eine Hyperlipidämie beschrieben wurde (Nicholas et al., 2003; Terevnikov et al., 2013), nahmen Gesamtcholesterin und LDL in dieser Untersuchung leicht ab. Allerdings zeigte sich in dem kurzen Einnahmezeitraum eine Zunahme des Triglycerid/HDL-Verhältnisses (atherogener Index), dem eine Bedeutung bei der Entwicklung der Arteriosklerose zugeschrieben wird (von Bibra et al., 2017). Unverändert zeigten sich die Plasmakonzentrationen von Glukose, Insulin, C-Peptid sowie das *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) und die Messungen der indirekten Kalorimetrie, i.e. der Grundumsatz sowie der Respiratorische Quotient (RQ) (Tab. 4).

Abbildung 22: Hunger (A), gemessen mit einer visuellen Analogskala (VAS) vor (Baseline: 3 aufeinanderfolgende Tage) und unter der Einnahme von Mirtazapin (Tage M1-M7). ANOVA mit Messwiederholungen und Greenhouse-Geisser-Korrektur ($F[2.59, 23.30]=5.27$, $P=.008$), Sterne geben hier die signifikanten Unterschiede (*post hoc*-Korrektur nach Bonferroni) zur Baseline-Messung wieder. * $P<.05$, ** $P<.01$, *** $P<.001$. Aus (Hennings et al., 2019a).



	Baseline (before mirtazapine)		After mirtazapine		t	P	Effect size ^a
	M	SD	M	SD			
Weight, kg	72.76	4.30	72.18	4.27	4.87	0.001	-1.54 (-1.78 to -1.3)
Body mass index (kg/m ²)	22.43	1.40	22.25	1.40	5.09	0.001	-1.61 (-1.87 to -1.35)
Waist/hip ratio	0.91	0.04	0.90	0.03	0.67	0.523	-0.21 (-0.29 to -0.13)
Cholesterol (mg/dl)	147.80	27.55	136.20	22.10	3.69	0.005	-1.17 (-1.34 to -0.99)
HDL (mg/dl)	47.55	6.16	43.60	5.74	4.25	0.002	-1.34 (-1.55 to -1.14)
LDL (mg/dl)	86.10	22.99	77.60	18.50	3.74	0.005	-1.18 (-1.36 to -1.01)
Triglycerides (mg/dl)	65.00	21.01	67.70	18.99	-0.75	0.470	0.24 (0.15 to 0.32)
Triglycerides/HDL ratio	1.39	0.46	1.58	0.51	-2.45	0.037	0.78 (0.65 to 0.9)
HDL/LDL ratio	1.82	0.46	1.80	0.45	0.44	0.673	-0.14 (-0.22 to -0.06)
Basal cortisol (mg/dl) ^c	187.50	21.13	207.83	11.82	-1.07	0.332	0.1 (-0.06 to 0.26)
HbA1c (%; [mmol/mol])	5.04 [32]	0.18	5.12 [32]	0.23	-2.45	0.037	-0.77 (-0.9 to -0.65)
HOMA-IR	0.22	0.03	0.24	0.09	-0.85	0.417	0.27 (0.18 to 0.35)
Glucose, basal (mg/dl)	87.80	10.10	87.38	7.78	0.22	0.833	-0.07 (-0.15 to 0.01)
Insulin, basal (μU/ml)	1.00	0.01	1.05	0.16	-1.00	0.343	0.32 (0.23 to 0.4)
C-peptide, basal (nmol/l)	0.44	0.05	0.44	0.05	-1.39	0.199	0.44 (0.35 to 0.53)
Resting energy expenditure (kcal/24 h)	1,558.00	188.08	1,615.00	180.69	-1.24	0.246	0.39 (0.3 to 0.48)
Respiratory quotient	0.83	0.10	0.87	0.08	-1.40	0.195	0.44 (0.35 to 0.54)

^aData (n = 10) are mean values (M) and standard deviations (SD); nominal significant P < 0.05 are in bold. ^bEffect sizes (change score) and 95% confidence interval were calculated according to Morris and DeShon (18). An effect was regarded as medium at absolute values of 0.5, and high at absolute values of 0.8. ^cn = 7.

Tabelle 4: Anthropometrische und metabolische Marker vor und nach Mirtazapin. Aus (Hennings et al., 2019a).

Um das standardisierte Ernährungsprotokoll nicht durch eine unphysiologische Glukosebelastung zu stören (wie beim OGTT), wurde in dieser Studie ein modifizierter Glukosetoleranztest mit der Einnahme einer standardisierten Testmahlzeit („Sammeltest“) eingesetzt. Anders als im OGTT bei Depressiven zeigte sich unter Mirtazapin hier keine signifikante Änderung der Glukoseantwort, jedoch ein deutlicher Anstieg der Insulin-Sekretion (Abb. 23), was der Hypothese einer disinhibierten pankreatischen Insulinsekretion durch einen $\alpha 2$ -adrenergen Antagonismus durch Mirtazapin aus der vorherigen Studie entspricht. Auf Grund dieses Befundes ist es daher wahrscheinlich, dass die in anderen Studien beschriebene Verbesserung der Glukosetoleranz durch eine erleichterte Insulinausschüttung zu Stande kommt. Diese und frühere Untersuchungen berichten allerdings nur über Effekte einer relativ kurzzeitigen Einnahme von Mirtazapin. Es ist daher unklar, ob die hier beobachtete vermehrte Insulinausschüttung unter einer langfristigen Einnahme nicht auch zur Entwicklung einer Insulinresistenz beiträgt, ähnlich wie es bei der Entwicklung es Typ-II-Diabetes bekannt ist. Anders ausgedrückt zeigten sich in den basalen Messungen von Glukose, Insulin und HOMA-IR keine Veränderungen, in einem physiologischen Belastungstest wie dem Sammeltest zeigte sich aber bereits nach einer kurzfristigen Einnahme von Mirtazapin Veränderungen der Insulinantwort, die möglicherweise langfristige metabolische Störungen anzeigen können.

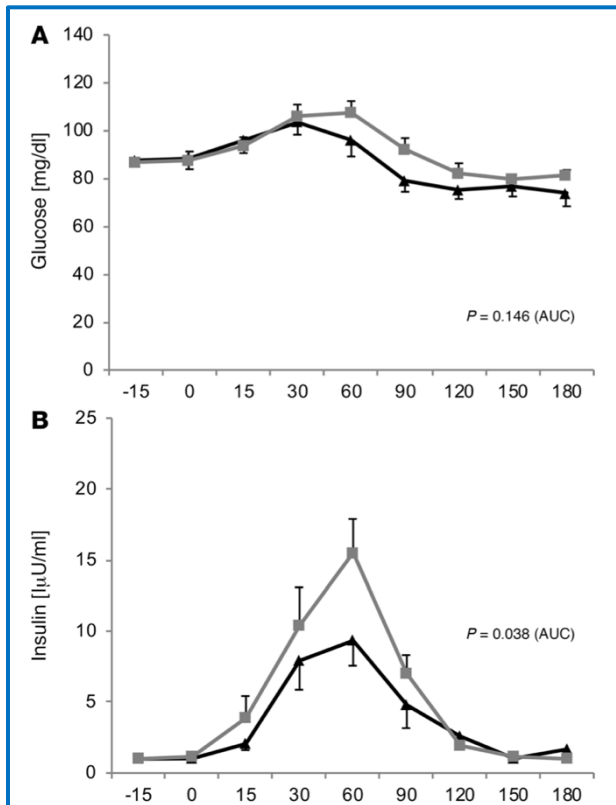


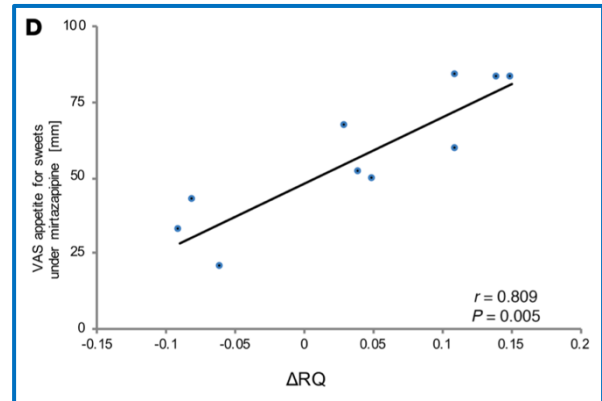
Abbildung 23: Orale Glukosetoleranz im Semmeltest. Die mittlere Glukose- (A) und Insulinkonzentration (B) im peripheren Plasma vor (–15 und 0 Minuten) und nach (15, 30, 60, 90, 120, 150, and 180 Minuten) Einnahme einer Testmahlzeit. *P*-Werte beziehen sich auf den Gruppenvergleich der *areas under the concentration curve* (AUC) vor (schwarze Linie) und nach (graue Linie) Mirtazapin. Aus (Hennings et al., 2019a).

Um die metabolischen Veränderungen unter Mirtazapin weiter zu untersuchen, korrelierten wir die Veränderung des Grundumsatzes (Δ REE) und des Respiratorischen Quotienten (Δ RQ) mit dem Hungergefühl, insbesondere mit dem Appetit auf Süßes, der unter Mirtazapin deutlich zugenommen hatte. Der RQ beschreibt das Verhältnis von CO_2 -Abgabe und Sauerstoffaufnahme (V_{CO_2} [ml/min]/ V_{O_2} [ml/min]) und ist ein Indikator für die Substratpräferenz des Energiestoffwechsels (Glykolyse, β -Oxidation oder Proteolyse/Glukoneogenese). Der RQ ist zudem abhängig von der Insulinsensitivität, dem zirkulierenden Insulin und der Energiebilanz. Bei einer Verstoffwechslung von vornehmlich Kohlenhydraten beträgt er 1.0, bei vornehmlich Eiweiß .8 und bei vornehmlich Fett .7. Bei einer Mischkost liegt er üblicherweise zwischen .8 und .85 (Weir, 1949).

In einer Spearman-Analyse zeigte sich eine starke Korrelation des Hungergefühls, insbesondere des Appetits auf Süßes mit der Zunahme des RQ (Abb. 24). Eine Korrelation mit der Veränderung des Grundumsatzes zeigte sich nicht. Das ist insofern eine interessante Beobachtung, als dass es zu einer Veränderung der Substratpräferenz des Energiemetabolismus (gemessen am RQ) bei denjenigen kommt, die besonders starken Hunger auf Süßes haben, ohne, dass sich das Substratangebot (z.B. durch zusätzliche Nahrungsaufnahme) bei gleichbleibender Standardkost verändert hat. Mit anderen Worten scheint Mirtazapin eine Umstellung der

Substratverwertung hin zu einer vermehrten Kohlenhydratverstoffwechslung bei denjenigen zu bewirken, die vermehrten Hunger, insbesondere auf Süßes, entwickeln. Man kann spekulieren, dass diese Kandidaten ein besonderes Risiko tragen, unter der längerfristigen Einnahme von Mirtazapin und ohne Nahrungsmittelrestriktion Gewicht zuzunehmen.

Abbildung 24: Korrelation des Appetits auf Süßes mit der Zunahme des RQ (Δ RQ). Spearman's rank coefficient (r). Aus (Hennings et al., 2019a).



Zusammenfassend zeigten sich in dieser Studie bei besonders gesunden Männern Veränderungen des Glukose- und Lipidmetabolismus, die unabhängig von einer Gewichtszunahme waren. Bereits nach 7 Tagen unter Mirtazapin kam es nach Einnahme einer physiologischen Testmahlzeit zu einer vermehrten Ausschüttung von Insulin. Eine Zunahme von Hunger und Appetit auf Süßes unter Mirtazapin ging trotz gleichbleibender Nährstoffzusammensetzung und Energiegehalt der Standardkost mit einer vermehrten Kohlenhydratverstoffwechslung einher. Diese Beobachtungen deuten auf direkte pharmakodynamische Wirkungen von Mirtazapin hin und sind ein wichtiger Beitrag zum Verständnis klinisch relevanter Stoffwechseleffekte dieses häufig verordneten Antidepressivums.

RELEVANTE VERÖFFENTLICHUNGEN ZUM THEMA

Hennings, J.M., Heel, S., Lechner, K., Uhr, M., Dose, T., Schaaf, L., Holsboer, F., Lucae, S., Fulda, S., Kloiber, S., 2019. Effect of mirtazapine on metabolism and energy substrate partitioning in healthy men. JCI Insight 4.

Hennings, J.M., Ising, M., Grautoff, S., Himmerich, H., Pollmächer, T., Schaaf, L., 2010. Glucose tolerance in depressed inpatients, under treatment with mirtazapine and in healthy controls. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 118, 98–100.

WEITERE PUBLIKATIONEN ZUM THEMA:

Hennings, J.M., Ising, M., Klengel, T., Knop, M., Rosenhagen, M.C., 2014. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity as a potential predictor for withdrawal symptoms in addiction to flupirtine, a nonopioid analgesic. *J Clin Psychopharmacol* 34, e6-8.

Hennings, J.M., Schaaf, L., Fulda, S., 2012. Glucose metabolism and antidepressant medication. *Curr. Pharm. Des.* 18, 5900–5919.

Horstmann, S., Dose, T., Lucae, S., Kloiber, S., Menke, A., **Hennings, J.**, Spieler, D., Uhr, M., Holsboer, F., Ising, M., 2009. Suppressing effect of mirtazapine on the HPA system in acutely depressed women seems to be transient and not related to antidepressant action. *Psychoneuroendocrinology* 34, 238–248.

Kopczak, A., Stalla, G., Uhr, M., Lucae, S., **Hennings, J.**, Holsboer, F., Kloiber, S., 2013. IGF-1 is elevated in patients with depression and non-responders to antidepressant treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 121, s-0033-1359446.

Kopczak, A., Stalla, G.K., Uhr, M., Lucae, S., **Hennings, J.**, Ising, M., Holsboer, F., Kloiber, S., 2015. IGF-I in major depression and antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol* 25, 864–872.

3 DISKUSSION UND AUSBLICK

Die im Rahmen dieses Habilitationsprojektes vorgelegten Arbeiten untersuchten den Zusammenhang verschiedener Biomarker und pharmakodynamischer Effekte mit dem antidepressiven Therapieansprechen. Hierbei wurden unterschiedliche methodische Ansätze vorgestellt, deren Bedeutung für die Biomarkerforschung hier diskutiert werden soll.

DIE BEDEUTUNG KLINISCHER PRÄDIKTOREN UND VERLAUFSBEOBACHTUNG FÜR DEN ERFOLG EINER ANTIDEPRESSIVEN BEHANDLUNG

In der MARS-Studie, einer der größten naturalistischen Depressionsstudien überhaupt, zeigten sich unter einer Vielzahl untersuchter klinische Marker Migrationshintergrund und Therapieresistenz als wichtige negative Prädiktoren für das Therapieansprechen (Hennings et al., 2009). Tatsächlich finden sich in der Literatur bisher kaum Daten zu diesen Variablen, nicht zuletzt, weil sie im Fall der Therapieresistenz in klinischen Studien meist vorab ausgeschlossen wurden (Bhugra, 2003; Cipriani et al., 2018). Andererseits ist die Therapieresistenz eine wichtige klinische Variable, die in der Praxis genutzt werden kann, um frühzeitig eine Eskalation der Therapie durchzuführen (z.B. durch Augmentation, Kombination verschiedener Substanzen, Kombination mit Psychotherapie). Psychopathologische Merkmale, die in der MARS-Studie auch untersucht wurden (wie z.B. Neurotizismus (Kendler et al., 2004)) hatten alleine hingegen keine Vorhersagekraft gezeigt. Dies entspricht etwa den Ergebnissen der prospektiven iSPOT-D-Studie (Williams et al., 2011), bei der sich auch wenig Nutzen von Depressions-Subtypen als Prädiktoren für ein Präparate-spezifisches Therapieansprechen gezeigt hat (Arnow et al., 2015). Eine andere Studie (Kautzky et al., 2018, 2017) wendete eine Maschinenlern-Technik (*machine learning*) bei 552 Patienten an, wobei mit Hilfe eines Kombinationsmodells aus 47 klinischen und soziodemografischen Variablen eine Vorhersagegenauigkeit von 75.0% für Therapieresistenz erreichen ließ. In einer vorherigen Studie aus derselben Arbeitsgruppe, hatte sich gezeigt, dass die Genauigkeit (*accuracy*) eines einzelnen Prädiktors allein nicht ausreichend war (Kautzky et al., 2017). Zusammengefasst scheinen klinische Merkmale erst in der Kombination eine zuverlässige Vorhersage des Behandlungsverlaufs treffen zu können.

Den stärksten Effekt (OR 3.24) jedoch hatte in unserer Studie das frühe Teilansprechen auf die Therapie nach bereits zwei Wochen (*early partial response*). *Early partial response* unterscheidet sich von den oben berichteten negativen Prädiktoren, da sich hieraus klinische Handlungsempfehlungen ableiten lassen: Waren in älteren Lehrbüchern und Leitlinien (denen z.B.

auch noch die große STAR*D-Studie in ihrem Behandlungsalgorithmus folgte (Rush et al., 2006)) noch zu lesen, dass frühestens nach 4-8 Wochen die antidepressive Wirkung beurteilt werden kann und sich der Behandler erst dann z.B. für einen Präparatewechsel entscheiden sollte (zur Übersicht: Nakajima et al., 2010), geht die Expertenmeinung heute dahin, dass es kaum Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung unter einem Antidepressivum gibt, wenn sich in den ersten 2-3 Wochen nicht zumindest eine Teilbesserung zeigt (Nakajima et al., 2010; Romera et al., 2012). Auch in anderen Untersuchungen wurde diesem Marker eine große Bedeutung für die klinische Praxis zugeschrieben (Henkel et al., 2009; Papakostas et al., 2006; Szegedi et al., 2009). Tatsächlich liegt in einer großen Meta-Analyse die Sensitivität für eine stabile Remission bei bis zu 100%, ebenso wie der sog. Negative Prädiktive Wert (Szegedi et al., 2009), d.h., es ist nahezu ausgeschlossen, bei fehlendem frühen Teilansprechen zu einem späteren Zeitpunkt ausreichend von dem Antidepressivum profitieren zu können. Die Ergebnisse aus der vorgelegten MARS-Studie untermauern diese Empfehlung, zumal sie aus einem naturalistischen Studienprotokoll entstammen und daher auch in der klinischen Praxis Gültigkeit besitzen dürften. Auch in der klinischen Praxis geht man heute zunehmend dazu über, früher als nach 8 Wochen das Antidepressivum zu wechseln, wenn sich keine *early partial response* gezeigt hat. Die aktuellen deutschen Leitlinien empfehlen entsprechend eine Beurteilung der Response bereits nach 4-6 Wochen (DGBS e.V. und DGPPN e.V., 2019; DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression, 2015).

HYPOTHESEN-GELEITETE VERSUS HYPOTHESEN-FREIE ANSÄTZE

Hypothesen-geleitete Ansätze haben lange Zeit die Biomarker-Forschung geprägt. Aus ihnen sind wichtige Befunde hervorgegangen, die das Verständnis der Pathophysiologie der Depression und ihrer Behandlung verbessert haben (Binder et al., 2004; Shadrina et al., 2018; Uhr et al., 2008). Im Rahmen dieser Arbeit wurden Polymorphismen der zentralen Kandidatengene des Neurotrophinsystems, nämlich *BDNF* und *NTRK2* untersucht. Die Besonderheit bei diesem Ansatz war, dass durch die Verwendung sogenannter *tag*-SNPs eine sehr breite Abdeckung beider Gene erreicht wurde und so drei bisher noch nicht in Zusammenhang mit antidepressiven Therapieansprechen erwähnte *NTRK2*-SNPs gefunden wurden, die mindestens in einem weiteren unabhängigen Replikationssample sowie im kombinierten Sample ($N=894$) signifikant waren. Dass *BDNF* ein potenzieller Marker für das antidepressive Therapieansprechen sein kann, zeigte sich durch die erhöhte Konzentration des *BDNF*-Proteins im Serum bei den

remittierten Patienten dieser Studie. Dieser Befund deckt sich mit mehreren Untersuchungen, die gezeigt haben, dass peripheres BDNF bei Depressiven reduziert ist und durch verschiedene antidepressive Substanzen im Rahmen einer erfolgreichen Therapie wieder zunimmt (zur Übersicht: Björkholm and Monteggia, 2016; Rana et al., 2021). Hippocampalem BDNF und seine Interaktion mit dem TrkB-Rezeptor wird hier eine bedeutende Rolle bei für die Rückbildung der Depression notwendigen neuroadaptiven Prozesse zugeschrieben (Kozisek et al., 2008; Pittenger and Duman, 2008). Die hier vorgelegten pharmakogenetischen Befunde unterstützen diese Hypothese.

Kandidatengen-basierte Biomarker-Ansätze erlauben einerseits eine detaillierte Untersuchung genetischer Varianten (wie auch in der hier vorgelegten Studie), andererseits wurde zuletzt kritisiert, dass ihre Validität von der Gültigkeit vorhandener Hypothesen abhängt (*winner's curse*; (Poirier et al., 2015) und dadurch widersprüchliche Ergebnisse entstehen (Corponi et al., 2018; Fabbri et al., 2019). Für multifaktorielle, polygenetische Phänotypen, zu denen man das antidepressive Therapieansprechen zählen kann, eignen sich daher prinzipiell genomweite, bzw. Hypothesen-freie Ansätze (Rana et al., 2021). Aber auch hierfür gibt es Einschränkungen: (1) Trotz z.T. mehrerer Millionen Varianten, die in den bisherigen genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) untersucht wurden (Garriock et al., 2010; GENDEP Investigators et al., 2013; Ising et al., 2009; Li et al., 2016; Uher et al., 2009), sind für das humane Genom etwa 40 Millionen verbreitete Varianten bekannt (McCarthy et al., 2016). Es ist also immer noch nur ein Teil der genetischen Variation, die in diesen Studien erfasst wird. (2) Durch die große Anzahl von Variablen konnte in den Studien kaum eine ausreichende statistische *Power* erreicht werden, um Signale mit kleiner Effektstärke zu erkennen (Fabbri et al., 2019; Keers and Aitchison, 2011). Die Imputation von Varianten (Abo et al., 2012) und die Erhöhung der Fallzahl, z.B. durch den Zusammenschluss verschiedener Samples, z.B. in dem Psychiatric Genomics Consortium (Wray et al., 2018) sind Möglichkeiten, diesem methodologischen Problem zu begegnen, die aber immer noch unzureichend sein mögen: Tatsächlich erreichte – ähnlich wie bei den Suszeptibilitätsgenen - keines der Kandidatengene zur Pharmakogenetik der Depression ausreichende Signifikanz in drei unabhängigen genomweiten Studien (Garriock et al., 2010; Ising et al., 2009; Uher et al., 2009), auch nicht in einer Meta-Analyse (GENDEP Investigators et al., 2013).

Die Untersuchung der Genexpression mag auf diese Herausforderungen bei der Biomarkerforschung eine weitere Option bieten, da sie in einer theoretischen Überlegung die Varianz, die durch verschiedene genetische Polymorphismen oder durch die Regulation der Transkription entsteht, in einem „Integral“ funktional abbildet (Abb. 2). Auch werden nicht Millionen SNPs untersucht, sondern in der Regel „nur“ einige zehntausende Transkripte. Der Einsatz von Hochdurchsatzverfahren bei der Expression von Genen (*microarray*) stellt aber noch ein neues und kostenintensives Verfahren dar. Entsprechend waren erste Studien mit dieser Technologie klein, die gefundenen Assoziationen nur nominal (i.e., sie konnten einer Korrektur für multiples Testen nicht standhalten) und die Ergebnisse unrepliziert (Belzeaux et al., 2012; Kálmán et al., 2005; Mamdani et al., 2013, 2011). Zudem obliegt der mRNA-Analyse ein hohes Maß an technischer und biologischer Variabilität, die die Replizierbarkeit beeinträchtigen kann (Menke, 2013; Mitchell and Mirnics, 2012).

In dem im Rahmen dieses Habilitationsprojektes vorgestellten Hypothesen-freie Ansatz wurden daher gematchte klinische Extreme männlicher Patientenpaare eingesetzt, um biologische Varianz zu reduzieren und gleichzeitig den Kontrast der klinischen Effekte zu vergrößern. Hochsignifikant assoziierte Transkripte wurden dann nach einer technischen Replikation in einem unabhängigen, größeren Sample bestätigt. Neben Kandidaten, die eine Rolle bei der Signaltransduktion im Immunsystem zukommt (z.B. *LSP1*) zeigte *RORα*, das eine wichtige regulatorische Rolle im zirkadianen System spielt, die stärkste Assoziation. Gerade bei der gleichzeitigen Untersuchung einer großen Zahl von Variablen, wie es bei den Hypothesen-freien Ansätzen der Fall ist, sind Replikationen und Validierungsexperimente besonders wichtig (Akil et al., 2018). Beides wurde in dieser Arbeit für die *RORα*-Expression erfolgreich vorgenommen. Diese pharmakogenetischen Daten sowie andere Befunde zu *RORα* bei Stressbedingten Störungen (Garriock et al., 2010; Logue et al., 2013; Terracciano et al., 2010) unterstreichen eine mögliche funktionale Rolle von *RORα* beim antidepressiven Therapieansprechen.

Zusammenfassend ist es durch den gewählten methodologischen Ansatz gelungen, aus einer genomweiten Analyse einen vielversprechenden Biomarker zu finden, der weiteren Replikations- und Validierungsexperimenten standgehalten hat.

CHALLENGE THE SYSTEM: BELASTUNGSTESTE DEMASKIEREN PATHOPHYSIOLOGISCHE VORGÄNGE UND ERHÖHEN DIE GENAUIGKEIT DER VORHERSAGE

Die Zuverlässigkeit von Markern – auch, wenn sie eng mit pathophysiologischen Vorgängen verbunden sind – können unzureichend sein. Ein Beispiel hierfür ist das basale Kortisol, das bei Depressiven erhöht sein kann, jedoch eine geringe Sensitivität und Spezifität aufweist (Cabranes-Diaz et al., 1986; Plotsky et al., 1998). Erst durch die gezielte Beeinflussung der HPA-Achse, z.B. durch psychologisch induziertem Stress (Burke et al., 2005) oder pharmakologisch durch die Gabe von Dexamethason im DST konnte die Testgüte verbessert werden (Carroll, 1984). Der Dex/CRH stellt derzeit die genaueste Methode dar, die pathophysiologischen Veränderungen der HPA-Achse bei der Depression (i.e., v.a. die GR-Resistenz) abzugreifen (Heuser et al., 1994; Holsboer, 2000). Unter einer erfolgreichen antidepressiven Behandlung kann sich eine überschießende Stresshormonantwort im Dex/CRH-Test zurückbilden und somit erfüllt der Test die Kriterien eines Biomarkers, der erfolgreich für das antidepressive Therapieansprechen eingesetzt werden kann (Ising et al., 2007a, 2005; Ising and Holsboer, 2006).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Dex/CRH-Test an verschiedenen Stellen eingesetzt und bestätigte die zentrale Rolle der HPA-Achse für die Pathophysiologie der Depression: Zunächst konnte bei einer vergleichsweise hohen Fallzahl in der MARS-Studie gezeigt werden, dass es (1) bei remittierten Patienten am Ende einer antidepressiven Behandlung zu einer deutlicheren Normalisierung der HPA-Achse kommt als bei nicht remittierten. (2) Patienten, die Träger genetischer Varianten des *BDNF*-Gens (rs2049046 und rs11030094) waren, die auch mit einem günstigen Ansprechen auf die Therapie assoziiert waren, zeigten (unabhängig von der Psychopathologie, i.e. dem Remissionsstatus) bei Entlassung eine deutlich schwächere Stresshormonantwort als Patienten, die Träger der ungünstigen Varianten waren. (3) *ROR α* , das bei Non-Respondern verstärkt exprimiert war, zeigte im Dex/CRH-Test eine negative Korrelation mit der ACTH-Sekretion, ebenfalls unabhängig von der aktuellen Psychopathologie. Dieser Zusammenhang konnte in einem Mausmodell anhand einer negativen Korrelation der hippocampalen *ROR α* -Expression mit der Plasmakonzentration von Kortikosteron bestätigt werden. (4) In Abhängigkeit von der Form der Suizidalität zeigte sich in einer Studie mit 572 Patienten eine differentielle Regulation der HPA-Achse bei Depressiven, wodurch z.T. inkonsistente Befunde früherer Untersuchungen erklärt werden können. Neben dem differentiellen Effekt der aktuellen Psychopathologie der Suizidalität (i.e., Hyperaktivität der HPA-Achse bei

Lebensüberdruss) konnte ein auf die Stresshormonantwort attenuierenden Effekt früherer Suizidversuche gesehen werden. (5) Schließlich konnte ein Zusammenhang der Expression von *FKBP5*, einem zentralen Kandidatengen für das antidepressive Therapieansprechen, mit der Regulation der HPA-Achse gefunden werden.

Der OGTT und ein modifizierter OGTT sind weitere Belastungsteste, die im Rahmen des Habilitationsprojektes zum Einsatz kamen. Im Vergleich zu gematchten gesunden Kontrollen zeigte sich in einer Studie bei Depressiven eine gestörte Glukosetoleranz, die sich im Rahmen einer Behandlung mit Mirtazapin zurückbildete. Die Untersuchung der Glukosetoleranz bei Gesunden unter ausgeprägter Standardisierung von Umweltvariablen (wie Ernährung, Bewegung und Schlaf) demaskierte in einer *Proof-of-concept*-Studie eine Densensitisierung der Insulinausschüttung unter der kurzzeitigen Gabe von Mirtazapin, wobei die basalen Werte des Glukosemetabolismus (z.B. Nüchternglukose und -insulin) unverändert geblieben waren. Diese Beobachtung - unabhängig von einer Gewichtszunahme oder veränderter Nahrungsaufnahme - legt direkte pharmakodynamische Effekte auf die pankreatische Insulinausschüttung nahe, möglicherweise durch die antagonistische Wirkung von Mirtazapin an pankreatischen $\alpha 2$ -Adrenozeptoren.

Zusammenfassend konnte mit den hier vorgestellten Belastungstests (Dex/CRH-Test, OGTT und Semmeltest) pathophysiologische Vorgänge erkennbar und als Biomarker nutzbar gemacht werden.

THE BEST PREDICTOR OF THE FUTURE IS THE PAST?— HERAUSFORDERUNGEN UND PERSPEKTIVEN DER BIOMARKER-FORSCHUNG

2003 veröffentlichte Caspi und Kollegen eine bahnbrechende Arbeit, in der Gen-Umwelt (GxE)-Interaktionseffekte in Zusammenhang mit der Auftretenswahrscheinlichkeit einer depressiven Störung gebracht wurden. In Abhängigkeit bestimmter Varianten des Serotonintransportergens führten Traumatisierung im Kindesalter zu einem erhöhten Risiko für eine spätere majore Depression (Caspi et al., 2003), ein Befund, der nachfolgend wiederholt bestätigt wurde (zur Übersicht: Karg et al., 2011). Ein GxE-Effekt kindlicher Traumatisierung zeigte sich auch bei einem Polymorphismus eines der zentralen Kandidatengene der Stresshormonachse, dem *FKBP5*-Gen. Es handelt sich hierbei um denselben SNP, der auch die Stresshormonantwort moduliert und mit antidepressivem Therapieansprechen assoziiert ist (Appel et al., 2011; Binder et al., 2004; Ising et al., 2008; Scheuer et al., 2016; Touma et al.,

2011). Epigenetische Modifizierungen wie die Methylierung regulatorischer DNA-Abschnitte scheinen das biologische Substrat dieser Interaktionseffekte zu sein und können überdauernde Veränderungen der Stresshormonregulation nach traumatischen Lebensereignissen erklären (Höhne et al., 2014; Klengel et al., 2013; Yehuda et al., 2016). Tatsächlich sind traumatische Lebensereignisse, insbesondere Misshandlung in der Kindheit, ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten einer depressiven Episode (McKay et al., 2021; Norman et al., 2012) und Prädiktor für unzureichendes Therapieansprechen unter Sertralin (Williams et al., 2016) sowie vermehrtem Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter einer antidepressiven Medikation (Medeiros et al., 2021). Der Interaktion von Gen-Umwelt-Effekten scheint daher für das Verständnis der Pathophysiologie der Depression und deren Behandlung eine besondere Bedeutung zuzukommen und somit auch der weiteren Erforschung von Biomarkern (Pryce and Klaus, 2013).

Aber nicht nur einzelne genetische Marker spielen eine Rolle. In den beiden hier vorgelegten genomweiten Analysen zu antidepressivem Therapieansprechen und TESI konnte erst durch die Kombination mehrerer Marker eine zuverlässige Prädiktion gemacht werden, die – im Fall des antidepressiven Therapieansprechens durch die zusätzliche Kombination mit einem klinischen Marker (hier: Angstsymptome) noch verbessert werden konnte. In neueren Studien wurden auch verschiedene Hochdurchsatzverfahren („Omics“: Genomics, Epigenomics, Transkriptomics, Proteomics, Metabolomics) miteinander kombiniert, um Interaktionseffekte einzelner Marker - letztendlich pathophysiologische Mechanismen - aufdecken zu können (Bhak et al., 2019; Li et al., 2020, 2021). Der Einsatz dieser Verfahren, bei denen gleichzeitig eine große Zahl von Variablen erfasst werden, stellt allerdings eine große Herausforderung dar, kleine oder mittlere Effekte überhaupt erkennen zu können (Fabbri et al., 2019; GENDEP Investigators et al., 2013). Um der Komplexität der großen Datensätze Herr zu werden, sind moderne mathematische Modelle, insbesondere Künstliche Intelligenz (sog. *deep learning* und *machine learning*) erforderlich (Ledesma et al., 2021). Hierbei werden aus den unterschiedlichsten Datensätzen mit Hilfe selbstlernender Algorithmen bestimmte Muster und Gesetzmäßigkeiten erkannt, aus denen dann Vorhersagen getroffen und Zielstrukturen für eine potentielle pharmakologische Beeinflussung erkannt werden können (Gupta et al., 2021).



Abbildung 25: Übersicht der im Rahmen des Habilitationsprojektes erhobenen Befunde und deren Einordnung in die wichtigsten pathophysiologischen Erklärungsmodelle der Depression, bzw. dem antidepressiven Therapieansprechen. Die schematischen Überschneidungen sollen die funktionellen Verbindungen biologischer Systeme andeuten, wie sie in dieser Arbeit beschrieben wurden, ohne dabei Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben. Weitere Erläuterungen im Text.

Aus diesem Blickwinkel ist die Biomarker-Forschung bei der Depressionsbehandlung eine Erfolgsgeschichte und wird wahrscheinlich auch in Zukunft ein zentraler Bestandteil wissenschaftlicher Bemühungen sein, die Pathophysiologie der Depression besser zu verstehen und klinische Symptome besser zu behandeln: Zwar konnte in genomweiten Analysen kein einzelnes „Depressionsgen“ gefunden werden, das den Großteil der Varianz erklären kann. Die Depression ist jedoch ein heterogenes Krankheitsbild, dem verschiedene – wahrscheinlich auch individuelle – ätiopathogenetische Mechanismen zu Grunde liegen. Die Erforschung von Biomarkern hat wesentlich dazu beigetragen, diese Prozesse aufzudecken und in ein genaueres (psycho-)biologisches Krankheitsmodell einzuordnen (Abb. 25). Das übergeordnete Ziel dieser

Anstrengungen ist eine maßgeschneiderte antidepressive Behandlung, die der individuellen Pathophysiologie der Patienten gerecht wird und schneller als bisher zu einem klinischen Erfolg führt. Dass dies prinzipiell möglich ist, zeigt der Test auf Varianten *ABCB1*-Gens (Uhr et al. 2008), der ebenfalls aus der MARS-Studie hervorgegangen ist und bereits im klinischen Einsatz ist, um den Arzt bei der Auswahl der antidepressiven Substanz zu unterstützen (Breitenstein et al., 2015).

4 ZUSAMMENFASSUNG DES HABILITATIONSPROJEKTS

4.1 HINTERGRUND

Die majore Depression ist eine der häufigsten Erkrankungen, die weltweit ca. 280 Millionen Menschen betrifft und ist mit einer hohen individuellen und sozioökonomischen Krankheitslast verbunden (World Health Organization, 2022). Ob wohl eine große Zahl verschiedener antidepressiver Substanzen zur Verfügung stehen, erreichen auch nach wiederholten Therapieversuchen bis zu zwei Drittel der Patienten keine vollständige Remission ihrer Symptomatik (Kupfer, 2005; Rush et al., 2006). Auf Grund des unzuverlässigen Ansprechens auf eine antidepressive Behandlung und der langen Wartezeit, um das Ansprechen klinisch beurteilen zu können, ergeben sich sehr lange Behandlungszeiten und insgesamt hohe Raten von Non-Respondern (Ferrier, 1999; Kupfer, 2005; Rush et al., 2006; Trivedi et al., 2006). Die Definition von Prädiktoren (hier synonym verwendet mit Biomarkern) sollen eingesetzt werden, um die Ansprechwahrscheinlichkeit spezifischer Behandlungsmaßnahmen möglichst frühzeitig abschätzen können und individuelle, wirksame Behandlungsstrategien auszuwählen (Holsboer, 2008). Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Identifizierung von klinischen, genexpressiven und humoralen Prädiktoren psychopharmakologischer Effekte von Antidepressiva.

4.2 ABGESCHLOSSENE EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Zunächst wurden in der naturalistischen MARS-Studie an einem großen, repräsentativen Patientenkollektiv mehrere klinische Marker erhoben und in einer Regressionsanalyse auf ihre Vorhersagekraft überprüft. Neben Migrationshintergrund und Therapieresistenz, zeigte in dieser Analyse das frühe Teilansprechen auf die Therapie (nach bereits zwei Wochen) eine hohe Effektstärke (OR 3.24) mit einer hohen Signifikanz. Im kombinierten Dexamethason/Corticotropin Releasing Hormon-Test (Dex/CRH)-Test zwischen Aufnahme und Entlassung aus der stationären Behandlung zeigte sich zudem eine deutlichere Normalisierung bei denjenigen Patienten, die eine klinische Remission ihrer depressiven Beschwerden erreicht haben. In einer weiterführenden Untersuchung zeigte sich ein Zusammenhang des Therapieansprechens mit der Expression des *FKBP5*-Gens, einem Co-Chaperon des Glukokortikoid-Rezeptors, das eine wichtige Rolle in der Regulation der HPA-Achse hat. In einem großen Patientensample ($N=568$) konnte zudem gezeigt werden, dass das Stresshormon-Antwortverhalten im Dex/CRH-Test bei Depressiven in Abhängigkeit von unterschiedlichen Formen der Suizidalität differentiell reguliert ist.

In einer Kandidatengen-basierten Studie ($N=894$) des Neurotrophin-Systems, dem eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Depression zugeschrieben wird, konnten 3 *NTRK2*-SNPs identifiziert werden, die mit antidepressivem Therapieansprechen assoziiert waren. Das BDNF-Protein im Serum war zudem bei Remittern erhöht im Vergleich zu Non-Remittern. Zwei *BDNF*-SNPs waren mit der in einer Subgruppe von Patienten, die einem Dex/CRH-Test unterlaufen waren, sowohl mit Therapieansprechen als auch mit einer niedrigeren Stresshormon-Antwort assoziiert.

In einer Hypothesen-freien, genomweiten Expressionsstudie wurden gematchte klinische Extreme hinsichtlich des Therapieansprechens (Remitter vs. Non-Responder nach 5 Wochen) ausgewählt, wobei sich mehrere hochsignifikant mit dem Therapieansprechen assoziierte Transkripte darstellten, die in einem unabhängigen Sample ($N=143$) repliziert werden konnten. Der vielversprechendste Kandidat aus dieser Analyse, die Expression des Uhrengens *ROR α* zeigte in Validierungsexperimenten sowohl eine Korrelation mit der HPA-Achsenregulation bei Depressiven als auch in einem Mausmodell. Zudem zeigte der *ROR α* -SNP rs809736, der zuvor im Sample der großen Depressionsstudie STAR*D mit Therapieansprechen assoziiert war, in unserer Studie eine nominale Assoziation mit der *ROR α* mRNA-Expression mit derselben Effektrichtung.

Mehreren Studien werden vorgelegt, die Biomarker für das Auftreten unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. pathologische Veränderungen unter dem Einfluss antidepressiver Substanzen untersuchen. Besonderer Schwerpunkt waren metabolische Veränderungen, die unter dem häufig verordneten Antidepressivum Mirtazapin beobachtet werden. Es zeigte sich in einer Fall-Kontrollstudie bei unmedizierten Depressiven eine Beeinträchtigung der Glukosetoleranz und Insulinsensitivität im Oralen Glukosetoleranz-Test, die sich unter einer antidepressiven Behandlung normalisierte. Die weiterführende Untersuchung an gesunden Männern legte nach Einnahme einer Testmahlzeit eine deutlich angestiegene Insulinausschüttung dar, die möglicherweise auf den Antagonismus von Mirtazapin an pankreatischen $\alpha 2$ -Adrenozeptoren zurückzuführen ist, wodurch die Insulinausschüttung disinhibiert wird. Wie auch im klinischen Alltag häufig berichtet, induzierte Mirtazapin bei Gesunden einen deutlichen Anstieg von Hunger und Appetit auf Süßes. Auf Grund der kalorischen Restriktion im Rahmen des strengen Standardisierungsprotokolls der Studie war eine zusätzliche Nahrungsaufnahme allerdings ausgeschlossen, trotzdem fand sich ein Anstieg des Respiratorischen Quotienten bei denjenigen, die vermehrt Hunger entwickelten, was darauf hindeutet, dass es unabhängig von einer

zusätzlichen Nahrungsaufnahme oder eines veränderten Energiesubstratangebots (z.B. durch vermehrten Konsum von Süßem) zu einer vermehrten Verstoffwechslung von Kohlenhydraten bei diesen Probanden gekommen ist. Diese pharmakodynamischen Befunde legen direkte Effekte von Mirtazapin auf den Energiemetabolismus nahe, die auch unabhängig von einer Veränderung der Ernährungsgewohnheiten auftreten. Unter freilaufenden Bedingungen ohne Restriktion der Nahrungsaufnahme ist es daher gut möglich, dass es zu einer Verstärkung ungünstiger Stoffwechseleffekte kommt, die durch Mirtazapin induziert werden.

Erstmalig wurden in einer Studie durch Mirtazapin hervorgerufene periodische Beinbewegungen (PLMS) bei Gesunden beobachtet, die in enger zeitlicher Korrelation mit dem *slow wave sleep* (SWS) und REM-Schlaf, aber unabhängig von einem Restless-Legs-Syndrom, transient aufgetreten sind und möglicherweise durch zentrale 5-HT₂-antagonistische Effekte hervorgerufen wurden.

4.3 RESÜMEE UND AUSBLICK

Im Rahmen des vorliegenden Habilitationsprojekts wurden mehrere Studien mit unterschiedlicher Methodik (klinische Verlaufsstudien, Kandidatengen-basierte Assoziationsstudien, genomweite Assoziationsstudien, *Proof-of-concept*-Phase-I-Studie zu Stoffwechselwirkungen von Mirtazapin) zu Prädiktoren unterschiedlicher biologischer Systeme für das antidepressive Therapieansprechen vorgelegt. Die wichtigsten Befunde sind:

- Das frühe Teilansprechen (nach bereits 2 Wochen) ist ein zuverlässiger Prädiktor für eine insgesamt erfolgreiche antidepressive Behandlung (Hennings et al., 2009).
- Die klinische Remission der Depression geht mit einer Normalisierung einer überschießenden Stresshormantwort im kombinierten Dex/CRH-Test einher (Hennings et al., 2009).
- Die Expression des *FKBP5*-Gens, einem Co-Chaperon des Glukokortikoid-Rezeptors, das in die Regulation der HPA-Achse involviert ist, zeigte einen Einfluss auf das antidepressive Therapieansprechen (Ising et al., 2019).
- In Abhängigkeit von der Form der Suizidalität zeigte sich eine differentielle Regulation der HPA-Achse bei Depressiven (Hennings et al., 2021).

- Die Normalisierung der HPA-Achse nach einer antidepressiven Behandlung ist mit genetischen Varianten des *BDNF*-Gens assoziiert, die auch mit einem günstigen Therapieverlauf einhergehen (Hennings et al., 2019b).
- Zwei bisher nicht beschriebene SNPs des *NTRK2*-Gens sind mit dem antidepressiven Therapieansprechen in einer großen Pharmakogenetik-Studie assoziiert (Hennings et al., 2013).
- Die weltweit erste Pharmakogenetik-Studie zur Depression erbrachte keine genomweite Signifikanz eines einzelnen Markers, die Kombination mehrerer Marker und die Kombination mehrerer genetischer Marker mit einem klinischen Marker erlaubt jedoch, den Behandlungsverlauf zuverlässig vorherzusagen (Ising et al., 2009).
- In einer genomweiten Expressionsstudie war das Transkript des Uhrengens *RORα* mit dem antidepressiven Therapieansprechen und der Regulation der HPA-Achse assoziiert (Hennings et al., 2015).
- Die Kombination bestimmter genetischer Marker kann das Risiko für das Auftreten von Suizidalität unter einer antidepressiven Therapie anzeigen (Menke et al., 2012)
- Depressive zeigen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine gestörte Glukosetoleranz, die sich durch eine Behandlung mit Mirtazapin zurückbildet (Hennings et al., 2010).
- Mirtazapin verändert bei Gesunden auch unter standardisierten Bedingungen inklusive einer Nahrungsmittelrestriktion den Energiestoffwechsel in Richtung einer vermehrten Verstoffwechslung von Kohlenhydraten und induziert eine vermehrte Insulinausschüttung im Glukosetoleranztest (Hennings et al., 2019a)
- Mirtazapin ruft bei Gesunden vorübergehend periodische Beinbewegungen unabhängig von einem Restless-Legs-Syndrom hervor (Fulda et al., 2013)

Im Rahmen des Habilitationsprojekts wurden somit sowohl neue Biomarker für das Therapieansprechen auf eine antidepressive Behandlung identifiziert, als auch bereits bekannte Kandidatengene in weiterführenden Untersuchungen (z.B. in Hinblick auf ihren Effekt auf die Regulation der HPA-Achse) getestet. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen unterstreichen einerseits die zentrale Rolle der HPA-Achse für die Pathophysiologie der Depression. Andererseits

moderieren verschiedene klinische und biologische Variablen gemeinsam das Therapieansprechen und es ist anzunehmen, dass die Konstellation dieser Variablen von Patient zu Patient verschieden ist. Für die Anwendung von Biomarkern in der klinischen Praxis bedeutet das einerseits, dass zunächst weitere Studien notwendig sind, um die z.T. geringen Effekte einzelner Marker zu bestätigen. Andererseits sind die gleichzeitige Erhebung einer Vielzahl von Biomarkern im klinischen Alltag noch zu aufwendig und die Vorhersagen noch zu wenig robust (Bschor et al., 2017). Allerdings werden bereits einzelne Biomarker wie die *ABCB1*-Genvarianten für die klinische Anwendung erprobt (Breitenstein et al., 2015), aus denen sich konkrete therapeutische Implikationen ableiten lassen. Die Erforschung von Biomarkern für das antidepressive Therapieansprechen hat in den letzten Jahren erheblich dazu beigetragen das Verständnis pathophysiologischer Zusammenhänge und Angriffspunkte für eine gezielte pharmakologische Intervention aufzuzeigen (Holsboer and Ising, 2021; Ising et al., 2007b; Webhofer et al., 2011).

5 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABC	ATP-binding cassette
ACC	Anteriores Cingulum
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon (=Kortikotropin)
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CNV	Copy number variation
CHI3L2	Chitinase 3-like protein 2
CRH	Kortikotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrom P450
DA	Dopamin
Dex/CRH-Test	Dexamethason/Corticotropin Releasing Hormon-Test
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DST	Dexamethason-Suppressionstest
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
eQTL	Expression quantitative trait loci
FKBP5	FK506 binding protein 5
GCET2	Germinal center expressed transcript 2
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
GR	Glukokortikoidrezeptor
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysäre-Nebennieren-Achse
IL	Interleukin

LD	Linkage Disequilibrium
LSP1	Leukocyte-specific protein 1
MAF	Minor allele frequency
MAO	Monoaminoxidase
NA	Noradrenalin (=Norepinephrin)
OGTT	Oraler Glukosetoleranz-Test
OR	Odds ratio
PCLO	Piccolo Präsynaptische Cytomatrixprotein
PET	Positron-Emissions-Tomografie
PFC	Präfrontaler Kortex
PTBS	Posttraumatischen Belastungsstörung
RAP1GAP	Rap1 GTPase-activating protein
RT-PCR	Reverse Transcriptase-PCR
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SNP	Single nucleotide polymorphism
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
TESI	Treatment emergence of suicidal ideation
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TrkB	Tropomyosin-related kinase B
TSPO	Translocator proteine
TZA	Trizyklische Antidepressiva
UDP	UDP-Glycosyltransferase
5-HT	5-Hydroxytryptamin (=Serotonin)

6 LITERATUR

- Abo, R., Hebbring, S., Ji, Y., Zhu, H., Zeng, Z.-B., Batzler, A., Jenkins, G.D., Biernacka, J., Snyder, K., Drews, M., Fiehn, O., Fridley, B., Schaid, D., Kamatani, N., Nakamura, Y., Kubo, M., Mushiroda, T., Kaddurah-Daouk, R., Mrazek, D.A., Weinshilboum, R.M., 2012. Merging pharmacometabolomics with pharmacogenomics using “1000 Genomes” single-nucleotide polymorphism imputation: selective serotonin reuptake inhibitor response pharmacogenomics. *Pharmacogenet. Genomics* 22, 247–253. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835001c9>
- Albrecht, U., 2013. Circadian clocks and mood-related behaviors. *Handb Exp Pharmacol* 227–239. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0_9
- Ancoli-Israel, S., Kripke, D.F., Klauber, M.R., Mason, W.J., Fell, R., Kaplan, O., 1991. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 14, 496–500. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.496>
- Andersohn, F., Schade, R., Suissa, S., Garbe, E., 2009. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 166, 591–598. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08071065>
- Anderson, I.M., 1998. SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety* 7 Suppl 1, 11–17.
- Angst, J., 1964. Effect of antidepressives and genetic factors. *Arzneimittelforschung* 14, SUPPL:496-500.
- Angst, J., Angst, F., Gerber-Werder, R., Gamma, A., 2005. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years’ follow-up. *Arch Suicide Res* 9, 279–300. <https://doi.org/10.1080/13811110590929488>
- Appel, K., Schwahn, C., Mahler, J., Schulz, A., Spitzer, C., Fenske, K., Stender, J., Barnow, S., John, U., Teumer, A., Biffar, R., Nauck, M., Völzke, H., Freyberger, H.J., Grabe, H.J., 2011. Moderation of adult depression by a polymorphism in the FKBP5 gene and childhood physical abuse in the general population. *Neuropsychopharmacology* 36, 1982–1991. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.81>
- Arnow, B.A., Blasey, C., Williams, L.M., Palmer, D.M., Rekshan, W., Schatzberg, A.F., Etkin, A., Kulkarni, J., Luther, J.F., Rush, A.J., 2015. Depression Subtypes in Predicting Antidepressant Response: A

- Report From the iSPOT-D Trial. *Am J Psychiatry* 172, 743–750.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14020181>
- Bardeleben, U., Holsboer, F., 1989. Cortisol response to a combined dexamethasone-human corticotrophin-releasing hormone challenge in patients with depression. *J. Neuroendocrinol.* 1, 485–488.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1989.tb00150.x>
- Bass, J., Takahashi, J.S., 2010. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* 330, 1349–1354. <https://doi.org/10.1126/science.1195027>
- Belzeaux, R., Bergon, A., Jeanjean, V., Loriod, B., Formisano-Tréziny, C., Verrier, L., Loundou, A., Baumstarck-Barrau, K., Boyer, L., Gall, V., Gabert, J., Nguyen, C., Azorin, J.-M., Naudin, J., Ibrahim, E.C., 2012. Responder and nonresponder patients exhibit different peripheral transcriptional signatures during major depressive episode. *Transl Psychiatry* 2, e185.
<https://doi.org/10.1038/tp.2012.112>
- Bergdolt, K., Keil, G., 1977. Humoralpathologie, in: *Lexikon Des Mittelalters*. Artemis, München/Zürich.
- Bhak, Y., Jeong, H.-O., Cho, Y.S., Jeon, S., Cho, J., Gim, J.-A., Jeon, Y., Blazyte, A., Park, S.G., Kim, H.-M., Shin, E.-S., Paik, J.-W., Lee, H.-W., Kang, W., Kim, A., Kim, Y., Kim, B.C., Ham, B.-J., Bhak, J., Lee, S., 2019. Depression and suicide risk prediction models using blood-derived multi-omics data. *Transl Psychiatry* 9, 262. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0595-2>
- Bhugra, D., 2003. Migration and depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 67–72.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.108.s418.14.x>
- Binder, E.B., 2009. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology* 34 Suppl 1, S186-195.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.021>
- Binder, E.B., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, G.M., Ising, M., Pütz, B., Papiol, S., Seaman, S., Lucae, S., Kohli, M.A., Nickel, T., Künzel, H.E., Fuchs, B., Majer, M., Pfennig, A., Kern, N., Brunner, J., Modell, S., Baghai, T., Deiml, T., Zill, P., Bondy, B., Rupprecht, R., Messer, T., Köhnlein, O., Dabitz, H., Brückl, T., Müller, N., Pfister, H., Lieb, R., Mueller, J.C., Löhmussaar, E., Strom, T.M., Bettecken, T., Meitinger, T., Uhr, M., Rein, T., Holsboer, F., Muller-Myhsok, B., 2004. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat. Genet* 36, 1319–1325.

- Biomarkers Definitions Working Group., 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69, 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
- Bixler, E.O., Kales, A., Vela-Bueno, A., Jacoby, J.A., Scarone, S., Soldatos, C.R., 1982. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in the normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 36, 129–140.
- Björkholm, C., Monteggia, L.M., 2016. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology* 102, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.034>
- Breitenstein, B., Brückl, T.M., Ising, M., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Czamara, D., 2015. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 168B, 274–283. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32309>
- Brigitta, B., 2002. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci* 4, 7–20.
- Brown, G.W., Harris, T.O., Hepworth, C., 1994. Life events and endogenous depression. A puzzle reexamined. *Arch Gen Psychiatry* 51, 525–534. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950070017006>
- Bschor, T., Baethge, C., Hiemke, C., Müller-Oerlinghausen, B., 2017. [Genetic tests for controlling treatment with antidepressants]. *Nervenarzt* 88, 495–499. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0310-6>
- Burke, H.M., Davis, M.C., Otte, C., Mohr, D.C., 2005. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 30, 846–856. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.02.010>
- Cabranes-Diaz, J.A., Almoguera, I., Ayuso, J.L., Garcia-Camba, E., Prensa, A., 1986. Basal hypersecretion of cortisol in relation to abnormal dexamethasone suppression test response in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 10, 729–737. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(86\)90058-8](https://doi.org/10.1016/0278-5846(86)90058-8)
- Calabrese, F., Molteni, R., Racagni, G., Riva, M.A., 2009. Neuronal plasticity: a link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinology* 34 Suppl 1, S208-216. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.014>

- Carroll, B.J., 1984. Dexamethasone suppression test for depression. *Adv Biochem Psychopharmacol* 39, 179–188.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R., 2003. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301, 386–389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Chang, B.P., Franklin, J.C., Ribeiro, J.D., Fox, K.R., Bentley, K.H., Kleiman, E.M., Nock, M.K., 2016. Biological risk factors for suicidal behaviors: a meta-analysis. *Transl Psychiatry* 6, e887. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.165>
- Chiles, J.A., Strosahl, K.D., 2004. *Clinical Manual for Assessment and Treatment of Suicidal Patients*. American Psychiatric Publishing.
- Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L.Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H.G., Turner, E.H., Higgins, J.P.T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J.P.A., Geddes, J.R., 2018. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 391, 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Clarke, D.M., Currie, K.C., 2009. Depression, anxiety and their relationship with chronic diseases: a review of the epidemiology, risk and treatment evidence. *Med J Aust* 190, S54-60. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02471.x>
- Coppen, A., 1967. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 113, 1237–1264. <https://doi.org/10.1192/bjp.113.504.1237>
- Corponi, F., Fabbri, C., Serretti, A., 2018. Pharmacogenetics in Psychiatry. *Adv Pharmacol* 83, 297–331. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.03.003>
- Dantzer, R., 2009. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin North Am* 29, 247–264. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.02.002>
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al., n.d. From information to sickness and depression. PubMed.
- Dauvilliers, Y., Pennestri, M.-H., Petit, D., Dang-Vu, T., Lavigne, G., Montplaisir, J., 2007. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J Sleep Res* 16, 333–339. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00601.x>

- David, D.J., Samuels, B.A., Rainer, Q., Wang, J.-W., Marsteller, D., Mendez, I., Drew, M., Craig, D.A., Guiard, B.P., Guilloux, J.-P., Artymyshyn, R.P., Gardier, A.M., Gerald, C., Antonijevic, I.A., Leonardo, E.D., Hen, R., 2009. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 62, 479–493. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.04.017>
- Davidson, J.R.T., Meoni, P., Haudiquet, V., Cantillon, M., Hackett, D., 2002. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress. Anxiety* 16, 4–13. <https://doi.org/10.1002/da.10045>
- DGBS e.V. und DGPPN e.V., 2019. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression, 2015. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. <https://doi.org/DOI: 10.6101/AZQ/000364>
- Dinan, T.G., 2009. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry* 22, 32–36. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328315a561>
- Domschke, K., Lawford, B., Laje, G., Berger, K., Young, R., Morris, P., Deckert, J., Arolt, V., McMahon, F.J., Baune, B.T., 2009. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: no major impact on antidepressant treatment response. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 1–9.
- Dong, C., Wong, M.-L., Licinio, J., 2009. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans. *Mol. Psychiatry* 14, 1105–1118.
- Duman, R.S., Malberg, J., Nakagawa, S., D'Sa, C., 2000. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 48, 732–739. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00935-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00935-5)
- Duman, R.S., Monteggia, L.M., 2006. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry* 59, 1116–1127.
- Dunn, E.C., Brown, R.C., Dai, Y., Rosand, J., Nugent, N.R., Amstadter, A.B., Smoller, J.W., 2015. Genetic determinants of depression: recent findings and future directions. *Harv Rev Psychiatry* 23, 1–18. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000054>

- Dunn, E.C., Wiste, A., Radmanesh, F., Almlí, L.M., Gogarten, S.M., Sofer, T., Faul, J.D., Kardia, S.L.R., Smith, J.A., Weir, D.R., Zhao, W., Soare, T.W., Mirza, S.S., Hek, K., Tiemeier, H., Goveas, J.S., Sarto, G.E., Snively, B.M., Cornelis, M., Koenen, K.C., Kraft, P., Purcell, S., Ressler, K.J., Rosand, J., Wassertheil-Smoller, S., Smoller, J.W., 2016. Genome-Wide Association Study (GWAS) and Genome-Wide Environment Interaction Study (GWEIS) of Depressive Symptoms in African American and Hispanic/Latina Women. *Depress Anxiety* 33, 265–280. <https://doi.org/10.1002/da.22484>
- Emery, P., Reppert, S.M., 2004. A rhythmic Ror. *Neuron* 43, 443–446. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.009>
- Esposito, K., Goodnick, P., 2003. Predictors of response in depression. *Psychiatr Clin North Am* 26, 353–365. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(02\)00104-1](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(02)00104-1)
- Fabbri, C., Corponi, F., Souery, D., Kasper, S., Montgomery, S., Zohar, J., Rujescu, D., Mendlewicz, J., Serretti, A., 2019. The Genetics of Treatment-Resistant Depression: A Critical Review and Future Perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 22, 93–104. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy024>
- Fagerholm, V., Haaparanta, M., Scheinin, M., 2011. $\alpha(2)$ -Adrenoceptor Regulation of Blood Glucose Homeostasis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 108, 365–370. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00699.x>
- Ferri, R., Zucconi, M., Manconi, M., Bruni, O., Ferini-Strambi, L., Vandi, S., Montagna, P., Mignot, E., Plazzi, G., 2006a. Different periodicity and time structure of leg movements during sleep in narcolepsy/cataplexy and restless legs syndrome. *Sleep* 29, 1587–1594. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.12.1587>
- Ferri, R., Zucconi, M., Manconi, M., Plazzi, G., Bruni, O., Ferini-Strambi, L., 2006b. New approaches to the study of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome. *Sleep* 29, 759–769.
- Ferrier, I.N., 1999. Treatment of major depression: is improvement enough? *J Clin Psychiatry* 60 Suppl 6, 10–14.
- Flint, J., Kendler, K.S., 2014. The genetics of major depression. *Neuron* 81, 484–503. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.027>
- Franchini, L., Serretti, A., Gasperini, M., Smeraldi, E., 1998. Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees. *J Psychiatr Res* 32, 255–259. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(98\)00004-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(98)00004-1)

- Frédéric, F., Chianale, C., Oliver, C., Mariani, J., 2006. Enhanced endocrine response to novel environment stress and lack of corticosterone circadian rhythm in staggerer (*Rora sg/sg*) mutant mice. *J. Neurosci. Res.* 83, 1525–1532. <https://doi.org/10.1002/jnr.20843>
- Fulda, S., Kloiber, S., Dose, T., Lucae, S., Holsboer, F., Schaaf, L., Hennings, J., 2013. Mirtazapine Provokes Periodic Leg Movements during Sleep in Young Healthy Men. *SLEEP*. <https://doi.org/10.5665/sleep.2622>
- Garriock, H.A., Kraft, J.B., Shyn, S.I., Peters, E.J., Yokoyama, J.S., Jenkins, G.D., Reinalda, M.S., Slager, S.L., McGrath, P.J., Hamilton, S.P., 2010. A genomewide association study of citalopram response in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 67, 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.029>
- GENDEP Investigators, MARS Investigators, STAR*D Investigators, 2013. Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder: a meta-analysis of three genome-wide pharmacogenetic studies. *Am J Psychiatry* 170, 207–217. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12020237>
- Gold, D.A., Baek, S.H., Schork, N.J., Rose, D.W., Larsen, D.D., Sachs, B.D., Rosenfeld, M.G., Hamilton, B.A., 2003. RORalpha coordinates reciprocal signaling in cerebellar development through sonic hedgehog and calcium-dependent pathways. *Neuron* 40, 1119–1131.
- Gold, P.W., 2015. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol Psychiatry* 20, 32–47. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.163>
- Gupta, R., Srivastava, D., Sahu, M., Tiwari, S., Ambasta, R.K., Kumar, P., 2021. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. *Mol Divers* 25, 1315–1360. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10217-3>
- Hall, D., Dhillia, A., Charalambous, A., Gogos, J.A., Karayiorgou, M., 2003. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Hum. Genet* 73, 370–376. <https://doi.org/10.1086/377003>
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 23, 56–62.
- Hanson, N.D., Owens, M.J., Nemeroff, C.B., 2011. Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology* 36, 2589–2602. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.220>

- Hayley, S., Poulter, M.O., Merali, Z., Anisman, H., 2005. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience* 135, 659–678. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.03.051>
- Heinrichs, S.C., Menzaghi, F., Merlo Pich, E., Britton, K.T., Koob, G.F., 1995. The role of CRF in behavioral aspects of stress. *Ann N Y Acad Sci* 771, 92–104. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44673.x>
- Hek, K., Demirkan, A., Lahti, J., Terracciano, A., Teumer, A., Cornelis, M.C., Amin, N., Bakshis, E., Baumert, J., Ding, J., Liu, Y., Marciante, K., Meirelles, O., Nalls, M.A., Sun, Y.V., Vogelzangs, N., Yu, L., Bandinelli, S., Benjamin, E.J., Bennett, D.A., Boomsma, D., Cannas, A., Coker, L.H., de Geus, E., De Jager, P.L., Diez-Roux, A.V., Purcell, S., Hu, F.B., Rimma, E.B., Hunter, D.J., Jensen, M.K., Curhan, G., Rice, K., Penman, A.D., Rotter, J.I., Sotoodehnia, N., Emeny, R., Eriksson, J.G., Evans, D.A., Ferrucci, L., Fornage, M., Gudnason, V., Hofman, A., Illig, T., Kardina, S., Kelly-Hayes, M., Koenen, K., Kraft, P., Kuningas, M., Massaro, J.M., Melzer, D., Mulas, A., Mulder, C.L., Murray, A., Oostra, B.A., Palotie, A., Penninx, B., Petersmann, A., Pilling, L.C., Psaty, B., Rawal, R., Reiman, E.M., Schulz, A., Shulman, J.M., Singleton, A.B., Smith, A.V., Sutin, A.R., Uitterlinden, A.G., Völzke, H., Widen, E., Yaffe, K., Zonderman, A.B., Cucca, F., Harris, T., Ladwig, K.-H., Llewellyn, D.J., Räikkönen, K., Tanaka, T., van Duijn, C.M., Grabe, H.J., Launer, L.J., Lunetta, K.L., Mosley, T.H., Newman, A.B., Tiemeier, H., Murabito, J., 2013. A genome-wide association study of depressive symptoms. *Biol Psychiatry* 73, 667–678. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.09.033>
- Henkel, V., Seemüller, F., Obermeier, M., Adli, M., Bauer, M., Mundt, C., Brieger, P., Laux, G., Bender, W., Heuser, I., Zeiler, J., Gaebel, W., Mayr, A., Möller, H.-J., Riedel, M., 2009. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *J Affect Disord* 115, 439–449. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.011>
- Hennings, J.M., 2021. Das Verstärkermodell der Suizidalität: Chronische Suizidalität bei der Borderline-Persönlichkeitsstörung verstehen und behandeln. *VER* 31, 285–296. <https://doi.org/10.1159/000518239>
- Hennings, J.M., 2020. Function and Psychotherapy of Chronic Suicidality in Borderline Personality Disorder: Using the Reinforcement Model of Suicidality. *Front Psychiatry* 11, 199. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00199>

- Hennings, J.M., Heel, S., Lechner, K., Uhr, M., Dose, T., Schaaf, L., Holsboer, F., Lucae, S., Fulda, S., Kloiber, S., 2019a. Effect of mirtazapine on metabolism and energy substrate partitioning in healthy men. *JCI Insight* 4. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123786>
- Hennings, J.M., Ising, M., Grautoff, S., Himmerich, H., Pollmächer, T., Schaaf, L., 2010. Glucose tolerance in depressed inpatients, under treatment with mirtazapine and in healthy controls. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 118, 98–100. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237361>
- Hennings, J.M., Ising, M., Uhr, M., Holsboer, F., Lucae, S., 2021. Effects of weariness of life, suicide ideations and suicide attempt on HPA axis regulation in depression. *Psychoneuroendocrinology* 131, 105286. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105286>
- Hennings, J.M., Kohli, M.A., Czamara, D., Giese, M., Eckert, A., Wolf, C., Heck, A., Domschke, K., Arolt, V., Baune, B.T., Horstmann, S., Brückl, T., Klengel, T., Menke, A., Müller-Myhsok, B., Ising, M., Uhr, M., Lucae, S., 2013. Possible Associations of NTRK2 Polymorphisms with Antidepressant Treatment Outcome: Findings from an Extended Tag SNP Approach. *PLoS ONE* 8, e64947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064947>
- Hennings, J.M., Kohli, M.A., Uhr, M., Holsboer, F., Ising, M., Lucae, S., 2019b. Polymorphisms in the BDNF and BDNFOS genes are associated with hypothalamus-pituitary axis regulation in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 95, 109686. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109686>
- Hennings, J.M., Owashi, T., Binder, E.B., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., Dose, T., Wollweber, B., Spieler, D., Messer, T., Lutz, R., Künzel, H., Bierner, T., Pollmächer, T., Pfister, H., Nickel, T., Sonntag, A., Uhr, M., Ising, M., Holsboer, F., Lucae, S., 2009. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *J Psychiatr Res* 43, 215–229.
- Hennings, J.M., Uhr, M., Klengel, T., Weber, P., Pütz, B., Touma, C., Czamara, D., Ising, M., Holsboer, F., Lucae, S., 2015. RNA expression profiling in depressed patients suggests retinoid-related orphan receptor alpha as a biomarker for antidepressant response. *Transl Psychiatry* 5, e538. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.9>
- Heuser, I., Yassouridis, A., Holsboer, F., 1994. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 28, 341–356.
- Himmerich, H., Fulda, S., Schaaf, L., Beitinger, P.A., Schuld, A., Pollmächer, T., 2006. Changes in weight and glucose tolerance during treatment with mirtazapine. *Diabetes Care* 29, 170.

- Hirschfeld, R.M., 2000. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 6, 4–6.
- Höhne, N., Poidinger, M., Merz, F., Pfister, H., Brückl, T., Zimmermann, P., Uhr, M., Holsboer, F., Ising, M., 2014. FKBP5 genotype-dependent DNA methylation and mRNA regulation after psychosocial stress in remitted depression and healthy controls. *Int J Neuropsychopharmacol* 18, pyu087. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu087>
- Holsboer, F., 2008. How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? *Nat. Rev. Neurosci* 9, 638–646. <https://doi.org/10.1038/nrn2453>
- Holsboer, F., 2000. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23, 477–501.
- Holsboer, F., Ising, M., 2021. Hypothalamic stress systems in mood disorders. *Handb Clin Neurol* 182, 33–48. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819973-2.00003-4>
- Holsboer, F., Ising, M., 2010. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annu Rev Psychol* 61, 81–109, C1-11. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.093008.100321>
- Holsboer, F., Lauer, C.J., Schreiber, W., Krieg, J.C., 1995. Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology* 62, 340–347. <https://doi.org/10.1159/000127023>
- Holsboer, F., Liebl, R., Hofschuster, E., 1982. Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalisation of test result compared with clinical improvement. *J Affect Disord* 4, 93–101. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(82\)90039-8](https://doi.org/10.1016/0165-0327(82)90039-8)
- Holsboer, F., von Bardeleben, U., Wiedemann, K., Müller, O.A., Stalla, G.K., 1987. Serial assessment of corticotropin-releasing hormone response after dexamethasone in depression. Implications for pathophysiology of DST nonsuppression. *Biol. Psychiatry* 22, 228–234.
- Honea, R.A., Cruchaga, C., Perea, R.D., Saykin, A.J., Burns, J.M., Weinberger, D.R., Goate, A.M., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), 2013. Characterizing the role of brain derived neurotrophic factor genetic variation in Alzheimer's disease neurodegeneration. *PLoS ONE* 8, e76001. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076001>

- Hoque, R., Chesson, A.L., 2010. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med* 6, 79–83.
- Hornyak, M., Feige, B., Riemann, D., Voderholzer, U., 2006. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* 10, 169–177. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2005.12.003>
- Horstmann, S., Dose, T., Lucae, S., Kloiber, S., Menke, A., Hennings, J., Spieler, D., Uhr, M., Holsboer, F., Ising, M., 2009. Suppressive effect of mirtazapine on the HPA system in acutely depressed women seems to be transient and not related to antidepressant action. *Psychoneuroendocrinology* 34, 238–248.
- Ikedo, E., Matsunaga, N., Kakimoto, K., Hamamura, K., Hayashi, A., Koyanagi, S., Ohdo, S., 2013. Molecular mechanism regulating 24-hour rhythm of dopamine D3 receptor expression in mouse ventral striatum. *Mol. Pharmacol.* 83, 959–967. <https://doi.org/10.1124/mol.112.083535>
- Ising, M., Depping, A.-M., Siebertz, A., Lucae, S., Unschuld, P.G., Kloiber, S., Horstmann, S., Uhr, M., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., 2008. Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *Eur J Neurosci* 28, 389–398. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06332.x>
- Ising, M., Holsboer, F., 2006. Genetics of stress response and stress-related disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 8, 433–444.
- Ising, M., Horstmann, S., Kloiber, S., Lucae, S., Binder, E.B., Kern, N., Künzel, H.E., Pfennig, A., Uhr, M., Holsboer, F., 2007a. Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker? *Biol. Psychiatry* 62, 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.039>
- Ising, M., Künzel, H.E., Binder, E.B., Nickel, T., Modell, S., Holsboer, F., 2005. The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 1085–1093.
- Ising, M., Lucae, S., Binder, E.B., Bettecken, T., Uhr, M., Ripke, S., Kohli, M.A., Hennings, J.M., Horstmann, S., Kloiber, S., Menke, A., Bondy, B., Rupprecht, R., Domschke, K., Baune, B.T., Arolt, V., Rush, A.J., Holsboer, F., Müller-Myhsok, B., 2009. A Genomewide Association Study Points to Multiple Loci That Predict Antidepressant Drug Treatment Outcome in Depression. *Arch Gen Psychiatry* 66, 966–975.

- Ising, M., Maccarrone, G., Brückl, T., Scheuer, S., Hennings, J., Holsboer, F., Turck, C.W., Uhr, M., Lucae, S., 2019. FKBP5 Gene Expression Predicts Antidepressant Treatment Outcome in Depression. *Int J Mol Sci* 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20030485>
- Ising, M., Zimmermann, U.S., Künzel, H.E., Uhr, M., Foster, A.C., Learned-Coughlin, S.M., Holsboer, F., Grigoriadis, D.E., 2007b. High-affinity CRF1 receptor antagonist NBI-34041: preclinical and clinical data suggest safety and efficacy in attenuating elevated stress response. *Neuropsychopharmacology* 32, 1941–1949. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301328>
- Jesulola, E., Micalos, P., Baguley, I.J., 2018. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res* 341, 79–90. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025>
- Jetten, A.M., 2004. Recent advances in the mechanisms of action and physiological functions of the retinoid-related orphan receptors (RORs). *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 3, 395–412.
- Jick, H., Kaye, J.A., Jick, S.S., 2004. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA* 292, 338–343. <https://doi.org/10.1001/jama.292.3.338>
- Joyce, P.R., Paykel, E.S., 1989. Predictors of drug response in depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 89–99.
- Kálmán, J., Palotás, A., Juhász, A., Rimanóczy, A., Hugyecz, M., Kovács, Z., Galsi, G., Szabó, Z., Pákási, M., Fehér, L.Z., Janka, Z., Puskás, L.G., 2005. Impact of venlafaxine on gene expression profile in lymphocytes of the elderly with major depression--evolution of antidepressants and the role of the "neuro-immune" system. *Neurochem. Res.* 30, 1429–1438. <https://doi.org/10.1007/s11064-005-8513-9>
- Kang, H.S., Okamoto, K., Takeda, Y., Beak, J.Y., Gerrish, K., Bortner, C.D., DeGraff, L.M., Wada, T., Xie, W., Jetten, A.M., 2011. Transcriptional profiling reveals a role for RORalpha in regulating gene expression in obesity-associated inflammation and hepatic steatosis. *Physiol. Genomics* 43, 818–828. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00206.2010>
- Kang, R., Chang, H., Wong, M., Choi, M., Park, J., Lee, H., Jung, I., Joe, S., Kim, L., Kim, S., Kim, Y., Han, C., Ham, B., Lee, H., Ko, Y., Lee, M., Lee, M., 2009. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and mirtazapine responses in Koreans with major depression. *J. Psychopharmacol.* (Oxford).

- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K., Sen, S., 2011. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 68, 444–454. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.189>
- Kautzky, A., Baldinger-Melich, P., Kranz, G.S., Vanicek, T., Souery, D., Montgomery, S., Mendlewicz, J., Zohar, J., Serretti, A., Lanzenberger, R., Kasper, S., 2017. A New Prediction Model for Evaluating Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 78, 215–222. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10381>
- Kautzky, A., Dold, M., Bartova, L., Spies, M., Vanicek, T., Souery, D., Montgomery, S., Mendlewicz, J., Zohar, J., Fabbri, C., Serretti, A., Lanzenberger, R., Kasper, S., 2018. Refining Prediction in Treatment-Resistant Depression: Results of Machine Learning Analyses in the TRD III Sample. *J Clin Psychiatry* 79, 16m11385. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11385>
- Keers, R., Aitchison, K.J., 2011. Pharmacogenetics of antidepressant response. *Expert Rev Neurother* 11, 101–125. <https://doi.org/10.1586/ern.10.186>
- Kendler, K.S., Halberstadt, L.J., 2013. The road not taken: life experiences in monozygotic twin pairs discordant for major depression. *Mol Psychiatry* 18, 975–984. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.55>
- Kendler, K.S., Kuhn, J., Prescott, C.A., 2004. The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *Am J Psychiatry* 161, 631–636. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.631>
- Kessler, R.C., 1997. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol* 48, 191–214. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.191>
- Kleiman, E.M., Coppersmith, D.D.L., Millner, A.J., Franz, P.J., Fox, K.R., Nock, M.K., 2018. Are suicidal thoughts reinforcing? A preliminary real-time monitoring study on the potential affect regulation function of suicidal thinking. *J Affect Disord* 232, 122–126. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.033>
- Klein, P.S., Melton, D.A., 1996. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 8455–8459.
- Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J.C., Pariante, C.M., Pace, T.W.W., Mercer, K.B., Mayberg, H.S., Bradley, B., Nemeroff, C.B., Holsboer, F., Heim, C.M., Ressler, K.J., Rein,

- T., Binder, E.B., 2013. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci* 16, 33–41. <https://doi.org/10.1038/nn.3275>
- Knapman, A., Heinzmann, J.-M., Hellweg, R., Holsboer, F., Landgraf, R., Touma, C., 2010. Increased stress reactivity is associated with cognitive deficits and decreased hippocampal brain-derived neurotrophic factor in a mouse model of affective disorders. *J Psychiatr Res* 44, 566–575.
- Kozisek, M.E., Middlemas, D., Bylund, D.B., 2008. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies. *Pharmacol. Ther* 117, 30–51.
- Kretschmer, E., 1961. *Körperbau und Charakter*. Springer, Berlin.
- Kripke, D.F., Judd, L.L., Hubbard, B., Janowsky, D.S., Huey, L.Y., 1979. The effect of lithium carbonate on the circadian rhythm of sleep in normal human subjects. *Biol. Psychiatry* 14, 545–548.
- Kupfer, D.J., 2005. The pharmacological management of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 7, 191–205.
- Ledesma, D., Symes, S., Richards, S., 2021. Advancements within Modern Machine Learning Methodology: Impacts and Prospects in Biomarker Discovery. *Curr Med Chem* 28, 6512–6531. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210208111821>
- Lee, S.H., Paz-Filho, G., Mastronardi, C., Licinio, J., Wong, M.-L., 2016. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Transl Psychiatry* 6, e759. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.25>
- Li, H.-J., Qu, N., Hui, L., Cai, X., Zhang, C.-Y., Zhong, B.-L., Zhang, S.-F., Chen, J., Xia, B., Wang, L., Jia, Q.-F., Li, W., Chang, H., Xiao, X., Li, M., Li, Y., 2020. Further confirmation of netrin 1 receptor (DCC) as a depression risk gene via integrations of multi-omics data. *Transl Psychiatry* 10, 98. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0777-y>
- Li, J.Z., Bunney, B.G., Meng, F., Hagenauer, M.H., Walsh, D.M., Vawter, M.P., Evans, S.J., Choudary, P.V., Cartagena, P., Barchas, J.D., Schatzberg, A.F., Jones, E.G., Myers, R.M., Watson, S.J., Jr, Akil, H., Bunney, W.E., 2013. Circadian patterns of gene expression in the human brain and disruption in major depressive disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 9950–9955. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305814110>

- Li, Q.S., Tian, C., Seabrook, G.R., Drevets, W.C., Narayan, V.A., 2016. Analysis of 23andMe antidepressant efficacy survey data: implication of circadian rhythm and neuroplasticity in bupropion response. *Transl Psychiatry* 6, e889. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.171>
- Li, X., Zhou, X., Teng, T., Fan, L., Liu, X., Xiang, Y., Jiang, Y., Xie, P., Zhu, D., 2021. Multi-omics Analysis of the Amygdala in a Rat Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression. *Neuroscience* 463, 174–183. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.03.031>
- Liang, J., Yue, Y., Jiang, H., Geng, D., Wang, J., Lu, J., Li, S., Zhang, K., Wu, A., Yuan, Y., 2018. Genetic variations in the p11/tPA/BDNF pathway are associated with post stroke depression. *J Affect Disord* 226, 313–325. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.055>
- Licinio, J., Dong, C., Wong, M.-L., 2009. Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 488–497.
- Licinio, J., Wong, M.-L., 2005. Depression, antidepressants and suicidality: a critical appraisal. *Nat Rev Drug Discov* 4, 165–171. <https://doi.org/10.1038/nrd1634>
- Liu, Q.-R., Walther, D., Drgon, T., Polesskaya, O., Lesnick, T.G., Strain, K.J., de Andrade, M., Bower, J.H., Maraganore, D.M., Uhl, G.R., 2005. Human brain derived neurotrophic factor (BDNF) genes, splicing patterns, and assessments of associations with substance abuse and Parkinson's Disease. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet* 134B, 93–103. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30109>
- Logue, M.W., Baldwin, C., Guffanti, G., Melista, E., Wolf, E.J., Reardon, A.F., Uddin, M., Wildman, D., Galea, S., Koenen, K.C., Miller, M.W., 2013. A genome-wide association study of post-traumatic stress disorder identifies the retinoid-related orphan receptor alpha (RORA) gene as a significant risk locus. *Mol. Psychiatry* 18, 937–942. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.113>
- MacQueen, G.M., Yucel, K., Taylor, V.H., Macdonald, K., Joffe, R., 2008. Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 64, 880–883. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.027>
- Madsen, T.M., Treschow, A., Bengzon, J., Bolwig, T.G., Lindvall, O., Tingström, A., 2000. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 47, 1043–1049. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00228-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00228-6)

- Malberg, J.E., Duman, R.S., 2003. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 28, 1562–1571. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300234>
- Malberg, J.E., Eisch, A.J., Nestler, E.J., Duman, R.S., 2000. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 20, 9104–9110.
- Mamdani, F., Berlim, M.T., Beaulieu, M.-M., Labbe, A., Merette, C., Turecki, G., 2011. Gene expression biomarkers of response to citalopram treatment in major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 1, e13. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.12>
- Mamdani, F., Berlim, M.T., Beaulieu, M.-M., Turecki, G., 2013. Pharmacogenomic predictors of citalopram treatment outcome in major depressive disorder. *World J. Biol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.766762>
- Mann, J.J., Currier, D., 2007. A review of prospective studies of biologic predictors of suicidal behavior in mood disorders. *Arch Suicide Res* 11, 3–16. <https://doi.org/10.1080/13811110600993124>
- Marcussen, A.B., Flagstad, P., Kristjansen, P.E.G., Johansen, F.F., Englund, U., 2008. Increase in neurogenesis and behavioural benefit after chronic fluoxetine treatment in Wistar rats. *Acta Neurol Scand* 117, 94–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00910.x>
- Masand, P., Gupta, S., Dewan, M., 1991. Suicidal ideation related to fluoxetine treatment. *N Engl J Med* 324, 420. <https://doi.org/10.1056/nejm199102073240616>
- McCarthy, M.J., Wei, H., Marnoy, Z., Darvish, R.M., McPhie, D.L., Cohen, B.M., Welsh, D.K., 2013. Genetic and clinical factors predict lithium's effects on PER2 gene expression rhythms in cells from bipolar disorder patients. *Transl Psychiatry* 3, e318. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.90>
- McCarthy, S., Das, S., Kretschmar, W., Delaneau, O., Wood, A.R., Teumer, A., Kang, H.M., Fuchsberger, C., Danecek, P., Sharp, K., Luo, Y., Sidore, C., Kwong, A., Timpson, N., Koskinen, S., Vrieze, S., Scott, L.J., Zhang, H., Mahajan, A., Veldink, J., Peters, U., Pato, C., van Duijn, C.M., Gillies, C.E., Gandin, I., Mezzavilla, M., Gilly, A., Cocca, M., Traglia, M., Angius, A., Barrett, J.C., Boomsma, D., Branham, K., Breen, G., Brummett, C.M., Busonero, F., Campbell, H., Chan, A., Chen, S., Chew, E., Collins, F.S., Corbin, L.J., Smith, G.D., Dedoussis, G., Dorr, M., Farmaki, A.-E., Ferrucci, L., Forer, L., Fraser, R.M., Gabriel, S., Levy, S., Groop, L., Harrison, T., Hattersley, A., Holmen, O.L., Hveem, K., Kretzler, M., Lee, J.C., McGue, M., Meitinger, T., Melzer, D., Min, J.L., Mohlke, K.L., Vincent, J.B., Nauck, M., Nickerson, D., Palotie, A., Pato, M., Pirastu, N., McInnis, M., Richards, J.B., Sala, C., Salomaa, V., Schlessinger, D., Schoenherr, S., Slagboom, P.E., Small, K., Spector, T., Stambolian, D., Tuke, M.,

- Tuomilehto, J., Van den Berg, L.H., Van Rheenen, W., Volker, U., Wijmenga, C., Toniolo, D., Zeggini, E., Gasparini, P., Sampson, M.G., Wilson, J.F., Frayling, T., de Bakker, P.I.W., Swertz, M.A., McCarrroll, S., Kooperberg, C., Dekker, A., Altshuler, D., Willer, C., Iacono, W., Ripatti, S., Soranzo, N., Walter, K., Swaroop, A., Cucca, F., Anderson, C.A., Myers, R.M., Boehnke, M., McCarthy, M.I., Durbin, R., Haplotype Reference Consortium, 2016. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nat Genet* 48, 1279–1283. <https://doi.org/10.1038/ng.3643>
- McGirr, A., Diaconu, G., Berlim, M.T., Pruessner, J.C., Sablé, R., Cabot, S., Turecki, G., 2010. Dysregulation of the sympathetic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and executive function in individuals at risk for suicide. *J Psychiatry Neurosci* 35, 399–408. <https://doi.org/10.1503/jpn.090121>
- McKay, M.T., Cannon, M., Chambers, D., Conroy, R.M., Coughlan, H., Dodd, P., Healy, C., O'Donnell, L., Clarke, M.C., 2021. Childhood trauma and adult mental disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 143, 189–205. <https://doi.org/10.1111/acps.13268>
- McMahon, F.J., Buervenich, S., Charney, D., Lipsky, R., Rush, A.J., Wilson, A.F., Sorant, A.J.M., Papanicolaou, G.J., Laje, G., Fava, M., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Manji, H., 2006. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am. J. Hum. Genet.* 78, 804–814.
- Medeiros, G.C., Prueitt, W.L., Rush, A.J., Minhajuddin, A., Cysz, A.H., Patel, S.S., Trombello, J., Trivedi, M.H., 2021. Impact of childhood maltreatment on outcomes of antidepressant medication in chronic and/or recurrent depression. *J Affect Disord* 291, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.022>
- Melhem, N.M., Keilp, J.G., Porta, G., Oquendo, M.A., Burke, A., Stanley, B., Cooper, T.B., Mann, J.J., Brent, D.A., 2016. Blunted HPA Axis Activity in Suicide Attempters Compared to those at High Risk for Suicidal Behavior. *Neuropsychopharmacology* 41, 1447–1456. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.309>
- Melhem, N.M., Munroe, S., Marsland, A., Gray, K., Brent, D., Porta, G., Douaihy, A., Laudenslager, M.L., DePietro, F., Diler, R., Driscoll, H., Gopalan, P., 2017. Blunted HPA axis activity prior to suicide attempt and increased inflammation in attempters. *Psychoneuroendocrinology* 77, 284–294. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.01.001>

- Menke, A., 2013. Gene expression: biomarker of antidepressant therapy? *Int Rev Psychiatry* 25, 579–591. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.825580>
- Menke, A., Domschke, K., Czamara, D., Klengel, T., Hennings, J., Lucae, S., Baune, B.T., Arolt, V., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B., 2012. Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Neuropsychopharmacology* 37, 797–807. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.257>
- Miller, A.H., Raison, C.L., 2016. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 16, 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Mintz, J., Mintz, L.I., Arruda, M.J., Hwang, S.S., 1992. Treatments of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry* 49, 761–768. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820100005001>
- Mitchell, A.C., Mirnics, K., 2012. Gene expression profiling of the brain: pondering facts and fiction. *Neurobiol. Dis.* 45, 3–7. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.06.001>
- Modell, S., Lauer, C.J., Schreiber, W., Huber, J., Krieg, J.C., Holsboer, F., 1998. Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 18, 253–262. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00144-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00144-9)
- Morgan, O.W.C., Griffiths, C., Majeed, A., 2004. Association between mortality from suicide in England and antidepressant prescribing: an ecological study. *BMC Public Health* 4, 63. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-4-63>
- Morrato, E.H., Libby, A.M., Orton, H.D., Degruy, F.V., Brent, D.A., Allen, R., Valuck, R.J., 2008. Frequency of provider contact after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 165, 42–50. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010205>
- Mulder, R.T., Joyce, P.R., Frampton, C.M.A., Luty, S.E., 2008. Antidepressant treatment is associated with a reduction in suicidal ideation and suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand* 118, 116–122. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01179.x>
- Murrell, A.R., Al-Jabari, R., Moyer, D.N., Novamo, E., Connally, M.L., 2014. An acceptance and commitment therapy approach to adolescent suicide. <https://doi.org/10.1037/h0101639>

- Nakajima, S., Suzuki, T., Watanabe, K., Kashima, H., Uchida, H., 2010. Accelerating response to antidepressant treatment in depression: a review and clinical suggestions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34, 259–264. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.12.001>
- Nemeroff, C.B., 2020. The State of Our Understanding of the Pathophysiology and Optimal Treatment of Depression: Glass Half Full or Half Empty? *Am J Psychiatry* 177, 671–685. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20060845>
- Nicholas, L.M., Ford, A.L., Esposito, S.M., Ekstrom, R.D., Golden, R.N., 2003. The effects of mirtazapine on plasma lipid profiles in healthy subjects. *J Clin Psychiatry* 64, 883–889.
- Nierenberg, A.A., Wright, E.C., 1999. Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 60 Suppl 22, 7–11.
- Norman, R.E., Byambaa, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., Vos, T., 2012. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 9, e1001349. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001349>
- O'Connor, D.B., Ferguson, E., Green, J.A., O'Carroll, R.E., O'Connor, R.C., 2016. Cortisol levels and suicidal behavior: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 63, 370–379. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.011>
- O'Connor, D.B., Gartland, N., O'Connor, R.C., 2020. Stress, cortisol and suicide risk. *Int Rev Neurobiol* 152, 101–130. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.11.006>
- O'Connor, D.B., Green, J.A., Ferguson, E., O'Carroll, R.E., O'Connor, R.C., 2017. Cortisol reactivity and suicidal behavior: Investigating the role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in suicide attempters and ideators. *Psychoneuroendocrinology* 75, 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.10.019>
- Olson, E.J., Boeve, B.F., Silber, M.H., 2000. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 123 (Pt 2), 331–339. <https://doi.org/10.1093/brain/123.2.331>
- O'Reilly, R.L., Bogue, L., Singh, S.M., 1994. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multigenerational family with affective disorder. *Biol Psychiatry* 36, 467–471. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)90642-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)90642-4)

- Papakostas, G.I., Perlis, R.H., Scalia, M.J., Petersen, T.J., Fava, M., 2006. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 26, 56–60. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000195042.62724.76>
- Pare, C.M., Mack, J.W., 1971. Differentiation of two genetically specific types of depression by the response to antidepressant drugs. *J Med Genet* 8, 306–309. <https://doi.org/10.1136/jmg.8.3.306>
- Pfennig, A., Kunzel, H.E., Kern, N., Ising, M., Majer, M., Fuchs, B., Ernst, G., Holsboer, F., Binder, E.B., 2005. Hypothalamus-pituitary-adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol. Psychiatry* 57, 336–342. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.017>
- Pinder, U., 1506. *Epiphanie Medicorum*. Nürnberg.
- Pittenger, C., Duman, R.S., 2008. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 33, 88–109. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301574>
- Plotsky, P.M., Owens, M.J., Nemeroff, C.B., 1998. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am* 21, 293–307. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70006-x](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70006-x)
- Poirier, J.G., Faye, L.L., Dimitromanolakis, A., Paterson, A.D., Sun, L., Bull, S.B., 2015. Resampling to Address the Winner's Curse in Genetic Association Analysis of Time to Event. *Genet Epidemiol* 39, 518–528. <https://doi.org/10.1002/gepi.21920>
- Price, J.L., Drevets, W.C., 2012. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 16, 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.12.011>
- Pruunsild, P., Kazantseva, A., Aid, T., Palm, K., Timmusk, T., 2007. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics* 90, 397–406. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.05.004>
- Pryce, C.R., Klaus, F., 2013. Translating the evidence for gene association with depression into mouse models of depression-relevant behaviour: current limitations and future potential. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 1380–1402. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.05.003>
- Raison, C.L., Capuron, L., Miller, A.H., 2006. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 27, 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>

- Rana, T., Behl, T., Sehgal, A., Srivastava, P., Bungau, S., 2021. Unfolding the Role of BDNF as a Biomarker for Treatment of Depression. *J Mol Neurosci* 71, 2008–2021. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01754-x>
- Rihmer, Z., Akiskal, H., 2006. Do antidepressants treat (en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord* 94, 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.04.003>
- Ripke, S., Wray, N.R., Lewis, C.M., Hamilton, S.P., Weissman, M.M., Breen, G., Byrne, E.M., Blackwood, D.H.R., Boomsma, D.I., Cichon, S., Heath, A.C., Holsboer, F., Lucae, S., Madden, P.A.F., Martin, N.G., McGuffin, P., Muglia, P., Noethen, M.M., Penninx, B.P., Pergadia, M.L., Potash, J.B., Rietschel, M., Lin, D., Müller-Myhsok, B., Shi, J., Steinberg, S., Grabe, H.J., Lichtenstein, P., Magnusson, P., Perlis, R.H., Preisig, M., Smoller, J.W., Stefansson, K., Uher, R., Kutalik, Z., Tansey, K.E., Teumer, A., Viktorin, A., Barnes, M.R., Bettecken, T., Binder, E.B., Breuer, R., Castro, V.M., Churchill, S.E., Coryell, W.H., Craddock, N., Craig, I.W., Czamara, D., De Geus, E.J., Degenhardt, F., Farmer, A.E., Fava, M., Frank, J., Gainer, V.S., Gallagher, P.J., Gordon, S.D., Goryachev, S., Gross, M., Guipponi, M., Henders, A.K., Herms, S., Hickie, I.B., Hoefels, S., Hoogendijk, W., Hottenga, J.J., Iosifescu, D.V., Ising, M., Jones, I., Jones, L., Jung-Ying, T., Knowles, J.A., Kohane, I.S., Kohli, M.A., Korszun, A., Landen, M., Lawson, W.B., Lewis, G., Macintyre, D., Maier, W., Mattheisen, M., McGrath, P.J., McIntosh, A., McLean, A., Middeldorp, C.M., Middleton, L., Montgomery, G.M., Murphy, S.N., Nauck, M., Nolen, W.A., Nyholt, D.R., O'Donovan, M., Oskarsson, H., Pedersen, N., Scheftner, W.A., Schulz, A., Schulze, T.G., Shyn, S.I., Sigurdsson, E., Slager, S.L., Smit, J.H., Stefansson, H., Steffens, M., Thorgeirsson, T., Tozzi, F., Treutlein, J., Uhr, M., van den Oord, E.J.C.G., Van Grootheest, G., Völzke, H., Weilburg, J.B., Willemsen, G., Zitman, F.G., Neale, B., Daly, M., Levinson, D.F., Sullivan, P.F., 2013. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* 18, 497–511. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.21>
- Romera, I., Pérez, V., Menchón, J.M., Schacht, A., Papen, R., Neuhauser, D., Abbar, M., Svanborg, P., Gilaberte, I., 2012. Early switch strategy in patients with major depressive disorder: a double-blind, randomized study. *J Clin Psychopharmacol* 32, 479–486. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825d9958>
- Rottach, K.G., Schaner, B.M., Kirch, M.H., Zivotofsky, A.Z., Teufel, L.M., Gallwitz, T., Messer, T., 2008. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 43, 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.02.006>

- Roy, B., Dwivedi, Y., 2017. Understanding epigenetic architecture of suicide neurobiology: A critical perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 72, 10–27. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.031>
- Rubin, R.T., Poland, R.E., Lesser, I.M., Martin, D.J., 1989. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. V. Serum prolactin measures in patients and matched control subjects. *Biol Psychiatry* 25, 4–21. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(89\)90142-x](https://doi.org/10.1016/0006-3223(89)90142-x)
- Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M.E., Lavori, P.W., Lebowitz, B.D., McGrath, P.J., Rosenbaum, J.F., Sackeim, H.A., Kupfer, D.J., Luther, J., Fava, M., 2006. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163, 1905–1917.
- Sahay, A., Hen, R., 2007. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci* 10, 1110–1115. <https://doi.org/10.1038/nn1969>
- Sato, T.K., Panda, S., Miraglia, L.J., Reyes, T.M., Rudic, R.D., McNamara, P., Naik, K.A., FitzGerald, G.A., Kay, S.A., Hogenesch, J.B., 2004. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron* 43, 527–537. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.07.018>
- Scheuer, S., Ising, M., Uhr, M., Otto, Y., von Klitzing, K., Klein, A.M., 2016. FKBP5 polymorphisms moderate the influence of adverse life events on the risk of anxiety and depressive disorders in preschool children. *J Psychiatr Res* 72, 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.10.009>
- Scofield, H., Roth, T., Drake, C., 2008. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep* 31, 1221–1227.
- Seemüller, F., Riedel, M., Obermeier, M., Bauer, M., Adli, M., Mundt, C., Holsboer, F., Brieger, P., Laux, G., Bender, W., Heuser, I., Zeiler, J., Gaebel, W., Jäger, M., Henkel, V., Möller, H.-J., 2009. The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with a major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol* 12, 181–189. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009139>
- Setiawan, E., Wilson, A.A., Mizrahi, R., Rusjan, P.M., Miler, L., Rajkowska, G., Suridjan, I., Kennedy, J.L., Rekkas, P.V., Houle, S., Meyer, J.H., 2015. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry* 72, 268–275. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2427>

- Shadrina, M., Bondarenko, E.A., Slominsky, P.A., 2018. Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front Psychiatry* 9, 334. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00334>
- Sharpley, A.L., Elliott, J.M., Attenburrow, M.J., Cowen, P.J., 1994. Slow wave sleep in humans: role of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Neuropharmacology* 33, 467–471. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(94\)90077-9](https://doi.org/10.1016/0028-3908(94)90077-9)
- Sharpley, A.L., Vassallo, C.M., Cowen, P.J., 2000. Olanzapine increases slow-wave sleep: evidence for blockade of central 5-HT_{2C} receptors in vivo. *Biol Psychiatry* 47, 468–470. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00273-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00273-5)
- Sher, L., 2006. Combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone stimulation test in studies of depression, alcoholism, and suicidal behavior. *ScientificWorldJournal* 6, 1398–1404. <https://doi.org/10.1100/tsw.2006.251>
- Silverstone, P.H., Entsuah, R., Hackett, D., 2002. Two items on the Hamilton Depression rating scale are effective predictors of remission: comparison of selective serotonin reuptake inhibitors with the combined serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor, venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol* 17, 273–280.
- Silverstone, P.H., Salinas, E., 2001. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 62, 523–529.
- Smith, M.A., Makino, S., Kvetnansky, R., Post, R.M., 1995. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 15, 1768–1777.
- Souery, D., Oswald, P., Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., Demyttenaere, K., Kasper, S., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Serretti, A., Zohar, J., Mendlewicz, J., 2007. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 68, 1062–1070.
- Stranger, B.E., Montgomery, S.B., Dimas, A.S., Parts, L., Stegle, O., Ingle, C.E., Sekowska, M., Smith, G.D., Evans, D., Gutierrez-Arcelus, M., Price, A., Raj, T., Nisbett, J., Nica, A.C., Beazley, C., Durbin, R., Deloukas, P., Dermitzakis, E.T., 2012. Patterns of Cis Regulatory Variation in Diverse Human Populations. *PLoS Genet* 8, e1002639.
- Stratton, M.R., Rahman, N., 2008. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet* 40, 17–22. <https://doi.org/10.1038/ng.2007.53>

- Strawbridge, R., Young, A.H., Cleare, A.J., 2017. Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat* 13, 1245–1262. <https://doi.org/10.2147/NDT.S114542>
- Sullivan, P.F., Neale, M.C., Kendler, K.S., 2000. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 157, 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Szegedi, A., Jansen, W.T., van Willigenburg, A.P.P., van der Meulen, E., Stassen, H.H., Thase, M.E., 2009. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry* 70, 344–353. <https://doi.org/10.4088/jcp.07m03780>
- Teicher, M.H., Glod, C., Cole, J.O., 1990. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 147, 207–210. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.2.207>
- Terevnikov, V., Stenberg, J.-H., Tiihonen, J., Chukhin, E., Joffe, M., Burkin, M., Joffe, G., 2013. Relationships between pharmacotherapy-induced metabolic changes and improved psychopathology in schizophrenia: data from a mirtazapine and first-generation antipsychotics combination trial. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 16, 1661–1666. <https://doi.org/10.1017/S146114571200137X>
- Terracciano, A., Tanaka, T., Sutin, A.R., Sanna, S., Deiana, B., Lai, S., Uda, M., Schlessinger, D., Abecasis, G.R., Ferrucci, L., Costa, P.T., Jr, 2010. Genome-wide association scan of trait depression. *Biol. Psychiatry* 68, 811–817. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.030>
- Touma, C., Gassen, N.C., Herrmann, L., Cheung-Flynn, J., Büll, D.R., Ionescu, I.A., Heinzmann, J.-M., Knapman, A., Siebertz, A., Depping, A.-M., Hartmann, J., Hausch, F., Schmidt, M.V., Holsboer, F., Ising, M., Cox, M.B., Schmidt, U., Rein, T., 2011. FK506 binding protein 5 shapes stress responsiveness: modulation of neuroendocrine reactivity and coping behavior. *Biol Psychiatry* 70, 928–936. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.07.023>
- Trenkwalder, C., Paulus, W., 2010. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 6, 337–346. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.55>
- Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R.H., Lebowitz, B., McGrath, P.J., Shores-Wilson, K., Biggs, M.M., Balasubramani, G.K., Fava, M., 2006. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 163, 28–40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>

- Troubat, R., Barone, P., Leman, S., Desmidt, T., Cressant, A., Atanasova, B., Brizard, B., El Hage, W., Surget, A., Belzung, C., Camus, V., 2021. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci* 53, 151–171. <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>
- Tsai, S.-J., Cheng, C.-Y., Yu, Y.W.-Y., Chen, T.-J., Hong, C.-J., 2003. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet* 123B, 19–22.
- Tsai, S.-J., Hong, C.-J., Liou, Y.-J., 2010. Effects of BDNF polymorphisms on antidepressant action. *Psychiatry Investig* 7, 236–242.
- Uher, R., Huezio-Diaz, P., Perroud, N., Smith, R., Rietschel, M., Mors, O., Hauser, J., Maier, W., Kozel, D., Henigsberg, N., Barreto, M., Placentino, A., Dernovsek, M.Z., Schulze, T.G., Kalember, P., Zobel, A., Czerski, P.M., Larsen, E.R., Souery, D., Giovannini, C., Gray, J.M., Lewis, C.M., Farmer, A., Aitchison, K.J., McGuffin, P., Craig, I., 2009. Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J* 9, 225–233.
- Uhr, M., Tontsch, A., Namendorf, C., Ripke, S., Lucae, S., Ising, M., Dose, T., Ebinger, M., Rosenhagen, M., Kohli, M., Kloiber, S., Salyakina, D., Bettecken, T., Specht, M., Pütz, B., Binder, E.B., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., 2008. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 57, 203–209.
- van Winkel, M., Peeters, F., van Winkel, R., Kenis, G., Collip, D., Geschwind, N., Jacobs, N., Derom, C., Thiery, E., van Os, J., Myin-Germeys, I., Wichers, M., 2014. Impact of variation in the BDNF gene on social stress sensitivity and the buffering impact of positive emotions: replication and extension of a gene-environment interaction. *Eur Neuropsychopharmacol* 24, 930–938. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.02.005>
- Vesell, E.S., 1989. Pharmacogenetic perspectives gained from twin and family studies. *Pharmacol Ther* 41, 535–552. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(89\)90130-7](https://doi.org/10.1016/0163-7258(89)90130-7)
- von Bibra, H., Saha, S., Hapfelmeier, A., Müller, G., Schwarz, P.E.H., 2017. Impact of the Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and the Hypertriglyceremic-Waist Phenotype to Predict the Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Horm. Metab. Res.* 49, 542–549. <https://doi.org/10.1055/s-0043-107782>
- Vreeburg, S.A., Hoogendijk, W.J.G., van Pelt, J., Derijk, R.H., Verhagen, J.C.M., van Dyck, R., Smit, J.H., Zitman, F.G., Penninx, B.W.J.H., 2009. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-

- adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 66, 617–626. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.50>
- Warburton, A., Miyajima, F., Shazadi, K., Crossley, J., Johnson, M.R., Marson, A.G., Baker, G.A., Quinn, J.P., Sills, G.J., 2016. NRSF and BDNF polymorphisms as biomarkers of cognitive dysfunction in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 54, 117–127. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.11.013>
- Weber, B., Schweiger, U., Deuschle, M., Heuser, I., 2000. Major depression and impaired glucose tolerance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 108, 187–190. <https://doi.org/10.1055/s-2000-7742>
- Weber-Hamann, B., Gilles, M., Lederbogen, F., Heuser, I., Deuschle, M., 2006. Improved insulin sensitivity in 80 nondiabetic patients with MDD after clinical remission in a double-blind, randomized trial of amitriptyline and paroxetine. *J Clin Psychiatry* 67, 1856–1861.
- Weber-Hamann, B., Gilles, M., Schilling, C., Onken, V., Frankhauser, P., Kopf, D., Lederbogen, F., Deuschle, M., 2008. Improved insulin sensitivity in 51 nondiabetic depressed inpatients remitting during antidepressive treatment with mirtazapine and venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 28, 581–584. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31818582ef>
- Webhofer, C., Gormanns, P., Tolstikov, V., Ziegglänsberger, W., Sillaber, I., Holsboer, F., Turck, C.W., 2011. Metabolite profiling of antidepressant drug action reveals novel drug targets beyond monoamine elevation. *Transl Psychiatry* 1, e58. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.56>
- Weir, J.B., 1949. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J. Physiol. (Lond.)* 109, 1–9.
- Wijkstra, J., Lijmer, J., Burger, H., Cipriani, A., Geddes, J., Nolen, W.A., 2015. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev* CD004044. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004044.pub4>
- Williams, L.M., Debattista, C., Duchemin, A.-M., Schatzberg, A.F., Nemeroff, C.B., 2016. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. *Transl Psychiatry* 6, e799. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.61>
- Williams, L.M., Rush, A.J., Koslow, S.H., Wisniewski, S.R., Cooper, N.J., Nemeroff, C.B., Schatzberg, A.F., Gordon, E., 2011. International Study to Predict Optimized Treatment for Depression (iSPOT-D),

a randomized clinical trial: rationale and protocol. *Trials* 12, 4. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-4>

Winokur, A., Maislin, G., Phillips, J.L., Amsterdam, J.D., 1988. Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 145, 325–330.

World Health Organization, 2022. Depression [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed 4.23.22).

Wray, N.R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E.M., Abdellaoui, A., Adams, M.J., Agerbo, E., Air, T.M., Andlauer, T.M.F., Bacanu, S.-A., Bækvad-Hansen, M., Beekman, A.F.T., Bigdeli, T.B., Binder, E.B., Blackwood, D.R.H., Bryois, J., Buttenschøn, H.N., Bybjerg-Grauholm, J., Cai, N., Castelao, E., Christensen, J.H., Clarke, T.-K., Coleman, J.I.R., Colodro-Conde, L., Couvy-Duchesne, B., Craddock, N., Crawford, G.E., Crowley, C.A., Dashti, H.S., Davies, G., Deary, I.J., Degenhardt, F., Derks, E.M., Direk, N., Dolan, C.V., Dunn, E.C., Eley, T.C., Eriksson, N., Escott-Price, V., Kiadeh, F.H.F., Finucane, H.K., Forstner, A.J., Frank, J., Gaspar, H.A., Gill, M., Giusti-Rodríguez, P., Goes, F.S., Gordon, S.D., Grove, J., Hall, L.S., Hannon, E., Hansen, C.S., Hansen, T.F., Herms, S., Hickie, I.B., Hoffmann, P., Homuth, G., Horn, C., Hottenga, J.-J., Hougaard, D.M., Hu, M., Hyde, C.L., Ising, M., Jansen, R., Jin, F., Jorgenson, E., Knowles, J.A., Kohane, I.S., Kraft, J., Kretschmar, W.W., Krogh, J., Kutalik, Z., Lane, J.M., Li, Yihan, Li, Yun, Lind, P.A., Liu, X., Lu, L., MacIntyre, D.J., MacKinnon, D.F., Maier, R.M., Maier, W., Marchini, J., Mbarek, H., McGrath, P., McGuffin, P., Medland, S.E., Mehta, D., Middeldorp, C.M., Mihailov, E., Milaneschi, Y., Milani, L., Mill, J., Mondimore, F.M., Montgomery, G.W., Mostafavi, S., Mullins, N., Nauck, M., Ng, B., Nivard, M.G., Nyholt, D.R., O'Reilly, P.F., Oskarsson, H., Owen, M.J., Painter, J.N., Pedersen, C.B., Pedersen, M.G., Peterson, R.E., Pettersson, E., Peyrot, W.J., Pistis, G., Posthuma, D., Purcell, S.M., Quiroz, J.A., Qvist, P., Rice, J.P., Riley, B.P., Rivera, M., Saeed Mirza, S., Saxena, R., Schoevers, R., Schulte, E.C., Shen, L., Shi, J., Shyn, S.I., Sigurdsson, E., Sinnamon, G.B.C., Smit, J.H., Smith, D.J., Stefansson, H., Steinberg, S., Stockmeier, C.A., Streit, F., Strohmaier, J., Tansey, K.E., Teismann, H., Teumer, A., Thompson, W., Thomson, P.A., Thorgeirsson, T.E., Tian, C., Traylor, M., Treutlein, J., Trubetskoy, V., Uitterlinden, A.G., Umbricht, D., Van der Auwera, S., van Hemert, A.M., Viktorin, A., Visscher, P.M., Wang, Y., Webb, B.T., Weinsheimer, S.M., Wellmann, J., Willemsen, G., Witt, S.H., Wu, Y., Xi, H.S., Yang, J., Zhang, F., eQTLGen, 23andMe, Arolt, V., Baune, B.T., Berger, K., Boomsma, D.I., Cichon, S., Dannlowski, U., de Geus, E.C.J., DePaulo, J.R., Domenici, E., Domschke, K., Esko, T., Grabe, H.J., Hamilton, S.P., Hayward, C., Heath, A.C., Hinds, D.A., Kendler, K.S., Kloiber, S., Lewis, G., Li, Q.S., Lucae, S., Madden, P.F.A., Magnusson, P.K., Martin, N.G., McIntosh, A.M., Metspalu, A., Mors, O., Mortensen, P.B., Müller-Myhsok, B., Nordentoft, M., Nöthen, M.M., O'Donovan, M.C., Paciga, S.A., Pedersen, N.L., Penninx, B.W.J.H., Perlis, R.H., Porteous, D.J., Potash, J.B., Preisig, M.,

- Rietschel, M., Schaefer, C., Schulze, T.G., Smoller, J.W., Stefansson, K., Tiemeier, H., Uher, R., Völzke, H., Weissman, M.M., Werge, T., Winslow, A.R., Lewis, C.M., Levinson, D.F., Breen, G., Børglum, A.D., Sullivan, P.F., Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2018. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet* 50, 668–681. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>
- Wu, L., Qu, Q., 2015. Cancer biomarker detection: recent achievements and challenges. *Chemical Society reviews* 44. <https://doi.org/10.1039/c4cs00370e>
- Yan, T., Wang, L., Kuang, W., Xu, J., Li, S., Chen, J., Yang, Y., 2014. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism association with antidepressant efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac Psychiatry* 6, 241–251. <https://doi.org/10.1111/appy.12148>
- Yehuda, R., Daskalakis, N.P., Bierer, L.M., Bader, H.N., Klengel, T., Holsboer, F., Binder, E.B., 2016. Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on FKBP5 Methylation. *Biol Psychiatry* 80, 372–380. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.005>
- Yin, L., Wang, J., Klein, P.S., Lazar, M.A., 2006. Nuclear receptor Rev-erb α is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science* 311, 1002–1005.
- Zeier, Z., Carpenter, L.L., Kalin, N.H., Rodriguez, C.I., McDonald, W.M., Widge, A.S., Nemeroff, C.B., 2018. Clinical Implementation of Pharmacogenetic Decision Support Tools for Antidepressant Drug Prescribing. *Am J Psychiatry* 175, 873–886. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111282>
- Zucconi, M., Ferri, R., Allen, R., Baier, P.C., Bruni, O., Chokroverty, S., Ferini-Strambi, L., Fulda, S., Garcia-Borreguero, D., Hening, W.A., Hirshkowitz, M., Högl, B., Hornyak, M., King, M., Montagna, P., Parrino, L., Plazzi, G., Terzano, M.G., International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG), 2006. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 7, 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.01.001>

7 LEBENSLAUF

8 EIGENE PUBLIKATIONEN (CHRONOLOGISCH)

h-index: 20 (Stand 05/2022; ohne Eigenzitationen)

ORIGINALARBEITEN ALS ERST- ODER LETZTAUTOR

Hennings JM, Ising M, Uhr M, Holsboer F, Lucae S (2021): Effects of weariness of life, suicide ideations and suicide attempt on HPA axis regulation in depression. *Psychoneuroendocrinology*. 131 (IF: 4.732)

Hennings JM, Kohli MA, Uhr M, Holsboer F, Ising M, Lucae S (2019): Polymorphisms in the BDNF and BDNFOS genes are associated with hypothalamus-pituitary axis regulation in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. (IF: 4.653)

Hennings JM, Heel S, Lechner K, et al. (2019): Effect of mirtazapine on metabolism and energy substrate partitioning in healthy men. *JCI Insight*. 4(1). doi:10. (IF: 6.205)

Hennings JM, Uhr M., Klengel T, et al. (2015): RNA Expression Profiling in Depressed Patients Suggests Retinoid-related Orphan Receptor alpha as a Biomarker for Antidepressant Response. *Translational Psychiatry*. 5:e538. (IF: 5.620)

Hennings JM, Kohli MA, Czamara D et al. (2013): Possible Associations of *NTRK2* polymorphisms with Antidepressant Treatment Outcome: Findings from an extended Tag SNP Approach. *PLOS ONE*. 8(6):e64947. (IF: 3.534)

Fulda S, Kloiber S, Dose D, Lucae S, Holsboer F, Schaaf S, **Hennings JM** (2013): Mirtazapine provokes periodic leg movements during sleep in young healthy men. *Sleep*. 36(5):661-9. (IF: 5.062)

Hennings JM, Ising M, Grautoff S, Himmerich H, Pollmächer T, Schaaf L (2010) Glucose Tolerance in Depressed Inpatients, under Treatment with Mirtazapine and in Healthy Controls. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 118: 98–100. (IF: 1.826)

Hennings JM, Owashi T, Binder EB, et. al. (2009) Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients – Findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *Journal of Psychiatric Research*. 43: 215–229. (IF: 4.679)

ORIGINALARBEITEN ALS KOAUTOR

Henco L, Diaconescu AO, Lahnakoski JM, Brandi ML, Hörmann S, **Hennings J** et al. (2020): Aberrant computational mechanisms of social learning and decision-making in schizophrenia and borderline personality disorder. *PLoS Comput Biol.* 16(9). (IF: 9.57)

Ising M, Maccarrone G, Brückl T, Scheuer S, **Hennings J** et al. (2019): FKBP5 Gene Expression Predicts Antidepressant Treatment Outcome in Depression. *Int J Mol Sci.* (IF: 4.556)

Kopczak A, Stalla GK, Uhr M, Lucae S, **Hennings J**, Ising M, Holsboer F, Kloiber S. (2015): IGF-I in major depression and antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Jun;25(6):864-72. (IF: 4.369)

Kloiber S, Ripke S, Kohli MA, Reppermund S, Salyakina D, Uher R, McGuffin P, Perlis RH, Hamilton SP, Pütz B, **Hennings J**, Brückl T, Klengel T, Bettecken T, Ising M, Uhr M, Dose T, Unschuld PG, Zihl J, Binder E, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Lucae S. (2013). Resistance to antidepressant treatment is associated with polymorphisms in the leptin gene, decreased leptin mRNA expression, and decreased leptin serum levels. *Eur Neuropsychopharmacol.* 23(7):653-62. (IF: 5.395)

Kloiber S, Czamara D, Karbalai N, Müller-Myhsok B, **Hennings J**, Holsboer F, Lucae S. (2013) ANK3 and CACNA1C--missing genetic link for bipolar disorder and major depressive disorder in two German case-control samples. *J Psychiatr Res.* 46(8):973-9. (IF: 4.092)

Menke A, Sämann P, Kloiber S, Czamara D, Lucae S, **Hennings J**, et al. (2012) Polymorphisms within the metabotropic glutamate receptor 1 gene are associated with depression phenotypes. *Psychoneuroendocrinology* 37: 565–575. (IF: 5.137)

Menke A, Domschke K, Czamara D, Klengel T, **Hennings J**, Lucae S, Baune BT, Arolt V, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB (2012). Genome-Wide Association Study of Antidepressant Treatment-Emergent Suicidal Ideation. *Neuropsychopharmacology.* 37: 797–807. (IF: 8.678)

Klengel T, Heck A, Pfister H, Brückl T, **Hennings JM**, Menke A, Czamara D, Müller-Myhsok B, Ising M (2011): Somatization in major depression--clinical features and genetic associations. *Acta Psychiatr Scand.* (IF: 4.22)

Heck A, Pfister H, Czamara D, Müller-Myhsok B, Pütz B, Lucae S, **Hennings J**, Ising M (2011): Evidence for associations between MDGA2 polymorphisms and harm avoidance: replication and extension of a genome-wide association finding. *Psychiatr Genet;* 21(5):257-60. (IF: 2.581)

Kohli MA, Lucae S, Saemann PG, Schmidt MV, Demirkan A, Hek K, Czamara D, Alexander M, Salyakina D, Ripke S, Hoehn D, Specht M, Menke A, **Hennings J**, et al. (2011). The neuronal transporter gene SLC6A15 confers risk to major depression. *Neuron*. 70: 252–265. (IF: 14.736)

Kohli MA, Salyakina D, Pfennig A, Lucae S, Horstmann S, Menke A, Kloiber S, **Hennings J**, Bradley BB, Ressler KJ, Uhr M, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB (2010). Association of Genetic Variants in the Neurotrophic Receptor-Encoding Gene NTRK2 and a Lifetime History of Suicide Attempts in Depressed Patients. *Arch Gen Psychiatry*. 67: 348–359. (IF: 10.782)

Horstmann S, Lucae S, Menke A, **Hennings JM**, Ising M, Roeske D, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB (2010). Polymorphisms in GRIK4, HTR2A, and FKBP5 show interactive effects in predicting remission to antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*. 34: 238–248. (IF: 6.685)

Ising M, Lucae S, Binder EB, Bettecken T, Uhr M, Ripke S, Kohli MA, **Hennings JM**, et al. (2009). A genome-wide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression. *Arch Gen Psychiatry*. 66: 966–975. (IF: 12.257)

Horstmann S, Dose T, Lucae S, Kloiber S, Menke A, **Hennings J**, Spieler D, Uhr M, Holsboer F, Ising M (2009): Suppressive effect of mirtazapine on the HPA system in acutely depressed women seems to be transient and not related to antidepressant action. *Psychoneuroendocrinology*. 34(2):238-48. (IF: 4.194)

KASUISTIKEN/CASE REPORTS

Hennings JM, Ising M, Klengel T, et al. (2014): Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) axis activity as a potential predictor for withdrawal symptoms in addiction to flupirtine, a non-opiate analgesic. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 34(6):e6-8. (IF: 3.243)

Hennings JM, Höhn D, Schumann-Späth I, Weber F. (2014): Painless Hypoglossal Palsy as an Isolated Symptom of Spontaneous Carotid Dissection. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. (IF: 1.669)

Hennings JM, Krause E, Botzel K, Wetter TC (2008) Successful treatment of tardive lingual dystonia with botulinum toxin: Case report and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32: 1167–1171. (IF: 2.638)

Hennings JMH, Wetter TC, Zihl J (2008) Frontal lobe syndrome in a patient without structural brain abnormalities. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*: 20. 244–245. (IF: 2.362)

ÜBERSICHTSARTIKEL, REVIEWS, BUCHBEITRÄGE

Hennings, J.M. (2022): Chronische Suizidalität – eine besondere Form der Suizidalität? *Nervenheilkunde* 41, 230–239. (IF: 0.155)

Kim, H.K., Zai, G., **Hennings, J.M.**, Müller, D.J., Kloiber, S. (2021): Changes in RNA expression levels during antidepressant treatment: a systematic review. *J Neural Transm (Vienna)* 128, 1461–1477. (IF: 3.505)

Hennings J.M., Keller DI, Slankamenac K, Wetter TC (2021): Editorial: Emergency in Psychiatry-The Various Facets of Behavioral Emergencies, Crises, and Suicidality. *Front Psychiatry*. (IF: 4.157)

Hennings J.M. (2020): Mood Stabilizers: Carbamazepine. In: Riederer P, Laux G, Mulsant B, Le W, Nagatsu T, eds. *NeuroPsychopharmacotherapy. Springer International Publishing* 1-14. (book article)

Hennings JM (2020): Function and Psychotherapy of Chronic Suicidality in Borderline Personality Disorder: Using the Reinforcement Model of Suicidality. *Front Psychiatry* 11:199. (IF: 4.157)

Hennings JM, Schaaf L, Fulda S (2012): Glucose metabolism and antidepressant medication. *Current Pharmaceutical Design*. 18: 5900–5919. (IF: 3.311)

SONSTIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (KONGRESSBEITRÄGE, ZITIERFÄHIGE ABSTRACTS)

Hennings JM, Kohli MA, Uhr M, Holsboer F, Ising M, Lucae S: Polymorphisms in the BDNF and BDNFOS genes are associated with hypothalamus-pituitary axis regulation in major depression. DGPPN 2019.

Hennings J, Heel S, Lechner K, et al. Effect of mirtazapine on glucose metabolism and resting energy expenditure: Observations in “super-healthy” men under highly standardized conditions. *Pharmacopsychiatry* 2019; 52: 104.

Hennings J, Heel S, Lechner K, et al. Die Wirkung von Mirtazapin auf den Glucosstoffwechsel und Grundumsatz bei „super“-gesunden Männern unter standardisierten Bedingungen. DGPPN 2018.

Leutenbauer C, Mayer J, Schneeweiss B, **Hennings J**: Stationäre Psychotherapie bei adultem ADHS – Indikation und Konzeptualisierung. DGPPN 2018.

Hennings J, Mayer J, Leutenbauer C: Suizidalität als Symptom–verstehen und bewältigen. DGPPN 2018.

Hennings JM, Uhr M, Klengel T, Weber P, Pütz B, Touma C et al. RNA expression profiling in depressed patients suggests retinoid-related orphan receptor alpha as a biomarker for antidepressant response. *European Psychiatry* 2016.

Hennings JM, Uhr M, Klengel T, Weber P, Pütz B, Touma C et al. RNA expression profiling in depressed patients suggests retinoid-related orphan receptor alpha as a biomarker for antidepressant response. *Pharmacopsychiatry* 2015; 25: A74.

Hennings J, Uhr M, Klengel T, Weber P, Touma T, Czamara C, Ising M, Holsboer F, Lucae S (2015): RNA expression profiling in depressed patients suggests retinoid-related orphan receptor alpha as a biomarker for antidepressant response; DGPPN 2015, Berlin, Germany.

Hennings, J. M., Klengel, T., Pütz, B., Weber, P., Ising, M., Uhr, M., Holsboer, F., & Lucae, S. (2014): RNA Expression Profiling in Age-/Severity-Matched Depressed Inpatients Revealed New Candidates as Possible Biomarkers for Antidepressant Response. *Biological Psychiatry*, 75(9), 45S-45S.

Ising M, Brückl T, **Hennings** J, Kloiber S, Lucae S, Maccarrone G et al. (2013): Genomic biomarkers for antidepressant treatment outcome. *Pharmacopsychiatry*; 46: A91.

Hennings J (2013): The genetics of clinical diversity of depression and drug response. 7th Brixia International Conference, Brescia, Italy.

Hennings J (2013): Metabolic side effects of antidepressants. 7th Brixia International Conference, Brescia, Italy.

Kloiber, S., Ripke, S., Kohli, M. A., Reppermund, S., Salyakina, D., Uher, R., McGuffin, P., Perlis, R. H., Hamilton, S. P., Puetz, B., **Hennings**, J., Brueckl, T., Klengel, T., Bettecken, T., Ising, M., Uhr, M., Dose, T., Unschuld, P. G., Zihl, J., Binder, E., Mueller-Myhsok, B., Holsboer, F., & Lucae, S. (2013). Resistance to antidepressant treatment is associated with polymorphisms in the leptin gene, decreased leptin mRNA expression, and decreased leptin serum levels. *European Neuropsychopharmacology*, 23(7), 653-662.

Fulda, S., Kloiber, S., Dose, T., Lucae, S., Holsboer, F., Schaaf, L., & **Hennings**, J. (2012): Mirtazapine provokes periodic leg movements during sleep in young healthy men. *Journal of Sleep Research*, 21(Suppl. s1), 76-76.

Hennings, J. M., Kohli, M. A., Czamara, D., Wolf, C., Domschke, K., Arolt, V., Baune, T., Horstmann, S., Brückl, T., Klengel, T., Menke, A., Müller-Myhsok, B., Ising, M., Uhr, M., & Lucae, S. (2011). BDNF

and NTRK2 polymorphisms and antidepressant treatment outcome. *Pharmacopsychiatry*, 44(6), 295-295.

Szesny, N., Brückl, T., Pfister, H., **Hennings**, J. M., Klengel, T., Menke, A., Uhr, M., Lucae, S., Holsboer, F., Ising, M., & Zihl, J. (2011). Effectiveness of a standardized cognitive training in depression and the interaction with HPA-axis regulation. *Pharmacopsychiatry*, 44(6), 308-308.

Hennings, J. M., Kohli, M. A., Czamara, D., Heck, A., Domschke, K., Arolt, V., Baune, B., Horstmann, S., Brueckl, T., Klengel, T., Menke, A., Müller-Myhsok, B., Ising, M., Uhr, M., Holsboer, F., & Lucae, S. (2011): BDNF and NTRK2 Polymorphisms and Antidepressant Treatment Response. *Biological Psychiatry*, 69(9 Suppl.1), 152 S-152 S.

Hennings J (2011): Predictors of drug response in schizophrenia: a clinical advance or an academic sophistication? 5th Brixia International Conference, Brescia, Italy.

Hennings J (2011): Predictors of drug response in mood disorders: clinical advance or academic sophistication? 5th Brixia International Conference, Brescia, Italy.

Hennings JM, Ising M, Grautoff S, Pollmächer T, Himmerich H, Schaaf L (2010): Glucose tolerance in depressed patients and under antidepressant treatment. DGPPN 2010, Berlin, Germany.

Hennings, J., Kohli, M., Heck, A., Roeske, D., Brückl, T., Klengel, T., et al. (2010). Polymorphisms in the BDNF gene are associated with antidepressant treatment response. *European Neuropsychopharmacology*, 20(Suppl. 3), S427-S428.

Ising M, J. M. **Hennings**, , T. Brückl, T. Klengel, A. Menke, S. Lucae, F. Holsboer (2010): Klinischer Phänotyp und Biosignatur als Prädiktoren für affektive Erkrankungen . DGPPN 2010, Berlin, Germany.

Kloiber, S., Roeske, D., Müller-Myhsok, B., **Hennings**, J., Holsboer, F., & Lucae, S. (2010). Genome-Wide Association Study of Body Weight in Patients with Major Depression. *Biological Psychiatry*, 67(9 Suppl.1), 128S-128S.

Hennings J (2010): Clinical predictors of drug response in schizophrenia. 4th Brixia International Conference, Brescia, Italy.

Hennings J (2010): Clinical predictors of drug response in mood and anxiety disorders. 4th Brixia International Conference, Brescia, Italy.

- Klengel, T., Heck, A., Pfister, H., **Hennings**, J. M., Menke, A., Lucae, S., Holsboer, F., & Ising, M. (2010). Somatisation in major depression, genetic association and clinical features. *European Neuropsychopharmacology*, 20(Suppl. 1), S85-S86.
- Horstmann, S., Menke, A., Straub, V., **Hennings**, J., Lucae, S., Wollweber, S., & Binder, E. B. (2010). Association of the adrenergic receptor alpha1B with antidepressant treatment in the MARS study. *European Neuropsychopharmacology*, 20(Suppl. 1), S15-S16.
- Ising, M., Lucae, S., Binder, E. B., Bettecken, T., Uhr, M., Ripke, S., Kohli, M. A., **Hennings**, J., Horstmann, S., Kloiber, S., Menke, A., Bondy, B., Rupprecht, R., Domschke, K., Baune, B. T., Arolt, V., Rush, A. J., Holsboer, F., & Müller-Myhsok, B. (2009). Pharmacogenetics of antidepressant treatment outcome - Results from a genome-wide multilocus analysis including clinical predictors. *Annals of Human Genetics*, 73, 665-666.
- Hennings**, J. M., Owashi, T., Binder, E. B., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., Messer, T., Pollmächer, T., Nickel, T., Sonntag, A., Uhr, M., Ising, M., Holsboer, F., & Lucae, S. (2009). Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - Findings from the Munich Antidepressant Response Signature project. *Pharmacopsychiatry*, 42(5), 222-222.
- Ising, M., Lucae, S., Binder, E. B., Bettecken, T., Uhr, M., Ripke, S., Kohli, M. A., **Hennings**, J. M., Horstmann, S., Kloiber, S., Menke, A., Bondy, B., Rupprecht, R., Domschke, K., Baune, B. T., Arolt, V., Rush, A. J., Holsboer, F., & Müller-Myhsok, B. (2009). A genome-wide association study points to multiple loci predicting antidepressant treatment outcome in depression. *Pharmacopsychiatry*, 42(5), 224-224.
- Horstmann, S., Menke, A., **Hennings**, J. M., Lucae, S., Straub, V., Spieler, D., Wollweber, B., Holsboer, F., & Binder, E. B. (2009). Association of the adrenergic receptor alpha1B with antidepressant treatment in the MARS study. *Pharmacopsychiatry*, 42(5), 223-223.
- Horstmann, S., Menke, A., **Hennings**, J., Straub, V., Lucae, S., Holsboer, F., & Binder, E. (2009). Association of the Adrenergic Receptor Alpha 1 B with Antidepressant Treatment in the MARS Study. *Biological Psychiatry*, 65(8 Suppl. S), 230S-230S.
- Hennings**, J., Owashi, T., Binder, E. B., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., Uhr, M., Ising, M., Holsboer, F., & Lucae, S. (2009). Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients. *European Neuropsychopharmacology*, 19(Suppl. 1), S68-S69.
- Horstmann, S., Dose, T., Lucae, S., Kloiber, S., Menke, A., **Hennings**, J., Spieler, D., Uhr, M., Holsboer, F., & Ising, M. (2009). Suppressive effect of mirtazapine on the HPA system in acutely depressed

women seems to be transient and not related to antidepressant action. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 238-248.

Hennings, J., Owashi, T., Binder, E., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., Dose, T., Wollweber, B., Spieler, D., Messer, T., Künzel, H., Bierner, T., Pollmächer, T., Pfister, H., Nickel, T., Sonntag, A., Uhr, M., Ising, M., Holsboer, F., & Lucae, S. (2009). Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich antidepressant response signature project. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 13(Suppl. 1), 31-32.

Hennings, J., Owashi, T., Ising, M., Holsboer, F., & Lucae, S. (2008). Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - Findings from the Munich antidepressant response signature (MARS) project. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(Suppl. 1), 204-204.

Krause E, Bötzel K, **Hennings** J, Wetter TC, Gürkov R. Botulinumtoxintherapie bei tardiver Dyskinesie der Zunge nach Neuroleptikamedikation. *Klin Neurophysiol* 2008; 38: P62.

Hennings, J., Krause, E., & Bötzel, K. (2007). Successful treatment of tardive dyskinesia with botulinum toxin. *Nervenarzt*, 78(Suppl. 2), 354-354.

Hennings, J. M. H., Krause, E., Bötzel, K., & Wetter, T. C. (2007). Successful treatment of tardive dyskinesia with botulinum toxin. *Pharmacopsychiatry*, 40(5), 222-222.

Hennings J, Korf H-W, Stehle JH (2003): Expression of various clock genes in the murine corticotroph AtT-20 cell line. 54. Mosbacher Kolloquium, Mosbach/Baden, Germany. doi:10.1240/sav_gbm_2003_m_000343.

9 DANKSAGUNG

Herr Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. mult. Florian Holsboer, damaliger Direktor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München, hat meinen klinischen und wissenschaftlichen Werdegang über viele Jahre begleitet, supervidiert und geprägt. Besonders schätzen gelernt habe ich sein großes Vertrauen und die Freiheit, die er mir eingeräumt hat, meinen wissenschaftlichen Interessen nachzugehen, ohne dabei den Blick auf das „große Ganze“ zu verlieren. Er hat im Max-Planck-Institut ein Klima geschaffen, in dem über Arbeitsgruppen hinweg gemeinsam erfolgreich wissenschaftlich gearbeitet werden konnte und, in dem für mich auch viele persönliche Freundschaften entstanden sind. Ich danke ihm für die stete Unterstützung und Anregung in dieser Zeit. Seine Nachfolgerin als geschäftsführende Direktorin des Instituts, Frau Prof. Dr. Dr. Elisabeth Binder hat den wissenschaftlichen Geist des Instituts fortgesetzt und mich beim Abschluss meiner Projekte unterstützt. Auch ihr gilt mein herzlicher Dank.

Dem Vorsitzenden des Fachmentorats dieser Habilitation, Herrn Prof. Dr. Peter Falkai sowie dem Mitglied des Fachmentorats, Frau Prof. Dr. Ortrud Steinlein bedanke ich mich, dass sie zusätzlich zu allen anderen Verpflichtungen auch noch diese Aufgabe auf sich genommen haben.

Ein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. Susanne Lucae, die es mir als Arbeitsgruppenleiterin ermöglicht hat, viele spannende wissenschaftliche Fragestellungen zu verfolgen. In ihrer Arbeitsgruppe hat sie ein kollegiales und kooperatives Klima geschaffen. Gertrud Ernst-Jansen, Gisela Gajewsky, Karin Hofer, Johannes Huber, Elisabeth Kappelmann, Gabriele Kohl und Beate Siegel danke ich für die stete, kollegiale und stets hilfsbereite Unterstützung bei der Durchführung der wissenschaftlichen Projekte.

Ein besonderer Dank gilt auch Dr. Marcus Ising, der mich bei vielen wissenschaftlichen Fragestellungen durch seine große Expertise beraten und unterstützt hat. Wie auch Frau Dr. Stephany Fulda hatte er stets ein offenes Ohr und war eine große Hilfe bei viele Fragestellungen. Von beiden konnte ich viel über wissenschaftliche Methodik und Statistik lernen. Herrn Prof. Dr. Ludwig Schaaf danke ich für seine langjährige Unterstützung und fachlichen Austausch.

Meinen Kollegen Dr. Darina Czamara, Prof. Dr. Dr. Torsten Klengel, Prof. Dr. Stefan Kloiber und Prof. Dr. Andreas Menke danke ich für die kreative und freundschaftliche Zusammenarbeit bei vielen Projekten. Prof. Dr. Jan Deussing, Prof. Dr. Bertram Müller-Myhsok, Prof. Dr. Chadi

Touma, Prof. Dr. Chris Turck, Prof. Dr. Dr. Manfred Uhr und Prof. Dr. Thomas Wetter haben mich bei vielen Projekten unterstützt und es mir erlaubt, mit ihren Arbeitsgruppen viele spannende Fragestellungen zu bearbeiten. Prof. Dr. Peter Brieger und Dr. Till Krauseneck haben es mir auf meiner jetzigen Stelle ermöglicht, neben meiner klinischen Arbeit meinen Lehrverpflichtungen an der Ludwig-Maximilians-Universität nachzukommen und auch am Isar-Amper-Klinikum München-Ost wissenschaftliche Arbeiten durchzuführen. Ihnen danke ich sehr herzlich dafür.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Freundin Cordi, meinen Kindern Emilia und Marie sowie meinen Eltern Hiltrud und Günter, deren Liebe und Unterstützung ich stets an meiner Seite gespürt habe.

10 ANHANG: RELEVANTE VERÖFFENTLICHUNGEN ZUM HABILITATIONS-PROJEKT

Fulda, S., Kloiber, S., Dose, T., Lucae, S., Holsboer, F., Schaaf, L., **Hennings, J.**, 2013. Mirtazapine Provokes Periodic Leg Movements during Sleep in Young Healthy Men. *SLEEP*.

Heck, A., Pfister, H., Czamara, D., Müller-Myhsok, B., Pütz, B., Lucae, S., **Hennings, J.**, Ising, M., 2011. Evidence for associations between MDGA2 polymorphisms and harm avoidance: replication and extension of a genome-wide association finding. *Psychiatr. Genet.* 21, 257–260.

Henco, L., Diaconescu, A.O., Lahnakoski, J.M., Brandi, M.-L., Hörmann, S., **Hennings, J.**, Hasan, A., Papazova, I., Strube, W., Bolis, D., Schilbach, L., Mathys, C., 2020. Aberrant computational mechanisms of social learning and decision-making in schizophrenia and borderline personality disorder. *PLoS Comput Biol* 16, e1008162.

Hennings, J.M., 2022. Chronische Suizidalität – eine besondere Form der Suizidalität? *Nervenheilkunde* 41, 230–239.

Hennings, J.M., 2021. Das Verstärkermodell der Suizidalität: Chronische Suizidalität bei der Borderline-Persönlichkeitsstörung verstehen und behandeln. *VER* 31, 285–296.

Hennings, J.M., 2020. Function and Psychotherapy of Chronic Suicidality in Borderline Personality Disorder: Using the Reinforcement Model of Suicidality. *Front Psychiatry* 11, 199.

Hennings, J.M., Heel, S., Lechner, K., Uhr, M., Dose, T., Schaaf, L., Holsboer, F., Lucae, S., Fulda, S., Kloiber, S., 2019. Effect of mirtazapine on metabolism and energy substrate partitioning in healthy men. *JCI Insight* 4.

Hennings, J.M., Ising, M., Grautoff, S., Himmerich, H., Pollmächer, T., Schaaf, L., 2010. Glucose tolerance in depressed inpatients, under treatment with mirtazapine and in healthy controls. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 118, 98–100.

Hennings, J.M., Ising, M., Klengel, T., Knop, M., Rosenhagen, M.C., 2014. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity as a potential predictor for withdrawal symptoms in addiction to flupirtine, a nonopioid analgesic. *J Clin Psychopharmacol* 34, e6-8.

- Hennings, J.M.**, Ising, M., Uhr, M., Holsboer, F., Lucae, S., 2021. Effects of weariness of life, suicide ideations and suicide attempt on HPA axis regulation in depression. *Psychoneuroendocrinology* 131, 105286.
- Hennings, J.M.**, Kohli, M.A., Czamara, D., Giese, M., Eckert, A., Wolf, C., Heck, A., Domschke, K., Arolt, V., Baune, B.T., Horstmann, S., Brückl, T., Klengel, T., Menke, A., Müller-Myhsok, B., Ising, M., Uhr, M., Lucae, S., 2013. Possible Associations of NTRK2 Polymorphisms with Antidepressant Treatment Outcome: Findings from an Extended Tag SNP Approach. *PLoS ONE* 8, e64947.
- Hennings, J.M.**, Kohli, M.A., Uhr, M., Holsboer, F., Ising, M., Lucae, S., 2019. Polymorphisms in the BDNF and BDNFOS genes are associated with hypothalamus-pituitary axis regulation in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 95, 109686.
- Hennings, J.M.**, Owashi, T., Binder, E.B., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., Dose, T., Wollweber, B., Spieler, D., Messer, T., Lutz, R., Künzel, H., Bierner, T., Pollmächer, T., Pfister, H., Nickel, T., Sonntag, A., Uhr, M., Ising, M., Holsboer, F., Lucae, S., 2009. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *J Psychiatr Res* 43, 215–229.
- Hennings, J.M.**, Schaaf, L., Fulda, S., 2012. Glucose metabolism and antidepressant medication. *Curr. Pharm. Des.* 18, 5900–5919.
- Hennings, J.M.**, Uhr, M., Klengel, T., Weber, P., Pütz, B., Touma, C., Czamara, D., Ising, M., Holsboer, F., Lucae, S., 2015. RNA expression profiling in depressed patients suggests retinoid-related orphan receptor alpha as a biomarker for antidepressant response. *Transl Psychiatry* 5, e538.
- Horstmann, S., Dose, T., Lucae, S., Kloiber, S., Menke, A., **Hennings, J.**, Spieler, D., Uhr, M., Holsboer, F., Ising, M., 2009. Suppressive effect of mirtazapine on the HPA system in acutely depressed women seems to be transient and not related to antidepressant action. *Psychoneuroendocrinology* 34, 238–248.
- Horstmann, S., Lucae, S., Menke, A., **Hennings, J.M.**, Ising, M., Roeske, D., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B., 2010. Polymorphisms in GRIK4, HTR2A, and FKBP5 show interactive effects in predicting remission to antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 35, 727–740.
- Ising, M., Lucae, S., Binder, E.B., Bettecken, T., Uhr, M., Ripke, S., Kohli, M.A., **Hennings, J.M.**, Horstmann, S., Kloiber, S., Menke, A., Bondy, B., Rupprecht, R., Domschke, K., Baune, B.T., Arolt, V., Rush, A.J., Holsboer, F., Müller-Myhsok, B., 2009. A Genomewide Association Study Points to Multiple Loci

That Predict Antidepressant Drug Treatment Outcome in Depression. *Arch Gen Psychiatry* 66, 966–975.

Ising, M., Maccarrone, G., Brückl, T., Scheuer, S., **Hennings, J.**, Holsboer, F., Turck, C.W., Uhr, M., Lucae, S., 2019. FKBP5 Gene Expression Predicts Antidepressant Treatment Outcome in Depression. *Int J Mol Sci* 20.

Kim, H.K., Zai, G., **Hennings, J.M.**, Müller, D.J., Kloiber, S., 2021. Changes in RNA expression levels during antidepressant treatment: a systematic review. *J Neural Transm (Vienna)* 128, 1461–1477.

Klengel, T., Heck, A., Pfister, H., Brückl, T., **Hennings, J.M.**, Menke, A., Czamara, D., Müller-Myhsok, B., Ising, M., 2011. Somatization in major depression--clinical features and genetic associations. *Acta Psychiatr Scand* 124, 317–328.

Kloiber, S., Ripke, S., Kohli, M.A., Reppermund, S., Salyakina, D., Uher, R., McGuffin, P., Perlis, R.H., Hamilton, S.P., Pütz, B., **Hennings, J.**, Brückl, T., Klengel, T., Bettecken, T., Ising, M., Uhr, M., Dose, T., Unschuld, P.G., Zihl, J., Binder, E., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Lucae, S., 2012b. Resistance to antidepressant treatment is associated with polymorphisms in the leptin gene, decreased leptin mRNA expression, and decreased leptin serum levels. *Eur Neuropsychopharmacol*.

Kohli, M.A., Lucae, S., Saemann, P.G., Schmidt, M.V., Demirkan, A., Hek, K., Czamara, D., Alexander, M., Salyakina, D., Ripke, S., Hoehn, D., Specht, M., Menke, A., **Hennings, J.**, Heck, A., Wolf, C., Ising, M., Schreiber, S., Czisch, M., Müller, M.B., Uhr, M., Bettecken, T., Becker, A., Schramm, J., Rietschel, M., Maier, W., Bradley, B., Ressler, K.J., Nöthen, M.M., Cichon, S., Craig, I.W., Breen, G., Lewis, C.M., Hofman, A., Tiemeier, H., van Duijn, C.M., Holsboer, F., Müller-Myhsok, B., Binder, E.B., 2011. The neuronal transporter gene SLC6A15 confers risk to major depression. *Neuron* 70, 252–265.

Kohli, M.A., Salyakina, D., Pfennig, A., Lucae, S., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., **Hennings, J.**, Bradley, B.B., Ressler, K.J., Uhr, M., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B., 2010. Association of genetic variants in the neurotrophic receptor-encoding gene NTRK2 and a lifetime history of suicide attempts in depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 348–359.

Kopczak, A., Stalla, G., Uhr, M., Lucae, S., **Hennings, J.**, Holsboer, F., Kloiber, S., 2013. IGF-1 is elevated in patients with depression and non-remitters to antidepressant treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 121, s-0033-1359446.

- Kopczak, A., Stalla, G.K., Uhr, M., Lucae, S., **Hennings, J.**, Ising, M., Holsboer, F., Kloiber, S., 2015. IGF-I in major depression and antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol* 25, 864–872.
- Menke, A., Domschke, K., Czamara, D., Klengel, T., **Hennings, J.**, Lucae, S., Baune, B.T., Arolt, V., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B., 2012. Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Neuropsychopharmacology* 37, 797–807.
- Menke, A., Sämann, P., Kloiber, S., Czamara, D., Lucae, S., **Hennings, J.**, Heck, A., Kohli, M.A., Czisch, M., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B., 2012. Polymorphisms within the metabotropic glutamate receptor 1 gene are associated with depression phenotypes. *Psychoneuroendocrinology* 37, 565–575.
- Szesny, N., Brückl, T., Pfister, H., **Hennings, J.**, Klengel, T., Menke, A., Uhr, M., Lucae, S., Holsboer, F., Ising, M., Zihl, J., 2011. Effectiveness of a standardised cognitive training in depression and the interaction with HPA-axis regulation. *Pharmacopsychiatry* 21, A108.

* * *