

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Klinische und genetische Marker für therapeutisches Ansprechen und Entwicklung
von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Behandlung
von depressiven und schizophrenen PatientInnen**

Kumulative Habilitationsschrift

vorgelegt von

Dr. med. Richard Musil

(2024)

Inhaltsverzeichnis

1. VERÖFFENTLICHUNGEN DER KUMULATIVEN HABILITATION	4
2. EINLEITUNG	6
2.1 Pharmakogenetik in der Psychiatrie	8
2.2 Gewichtszunahme unter psychopharmakologischer Medikation	9
2.3 QTc-Zeit Verlängerung unter antipsychotischer Therapie	11
2.4 Unter Therapie auftretende Suizidalität (Treatment Emergent Suicidal Ideation (TESI))	12
2.5 Therapieansprechen unter antidepressiver Medikation	14
2.6 Subtypen depressiver Störungen	16
2.7 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	17
3. MATERIAL UND METHODEN	19
3.1 Hintergrund der Monotherapiestudien an schizophrenen PatientInnen	19
3.2 Ablauf der Monotherapiestudien an schizophrenen PatientInnen	20
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.2.2 Untersuchungsinstrumente	21
3.2.3 Behandlung	22
3.2.4 Outcome-Parameter	23
3.3 Hintergrund der Basisstudie des Kompetenznetzes Depression	23
3.4 Ablauf der Akutphase	23
3.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien	24
3.4.2 Untersuchungsinstrumente	24
3.4.3 Teilnehmende Zentren und Rekrutierung	25
3.4.4 Behandlung	26
3.5 Genetische Untersuchungen	26
3.6 Statistik	27
4. ERGEBNISSE DER RELEVANTEN ORIGINALARBEITEN	28
4.1. Zusammenhang zwischen Polymorphismen im SNAP-25 Gen und Gewichtszunahme unter antipsychotischer Therapie von schizophrenen PatientInnen	28
(Publikation A)	28
4.2. QTc-Zeitverlängerung unter kurzfristiger Behandlung schizophrener PatientInnen: Effekte verschiedener Antipsychotika und genetischer Faktoren	31
(Publikation B)	31

4.3. Genetik neu-aufretender Suizidalität unter antidepressiver Therapie – Ergebnisse aus einer großen naturalistischen Studie von stationären PatientInnen mit einer majoren Depression.	33
(Publikation C)	33
4.4. Polymorphismen im BDNF-Gen zeigen keinen Einfluss auf die Therapieresponse in einem naturalistischen Behandlungssetting bei PatientInnen mit einer majoren Depression	41
(Publikation D)	41
4.5. Subtypen der Depression und deren Überschneidungen in einer naturalistischen Studie von stationären PatientInnen mit einer majoren Depression	46
(Publikation E)	46
5. DISKUSSION UND AUSBLICK	51
5.1. Pharmakoinduzierte Gewichtszunahme – genetische Grundlagen	52
5.2. Pharmakogenetische Grundlagen einer QTc-Zeitverlängerung	55
5.3. Pharmakogenetische Grundlagen neu auftretender Suizidalität	57
5.4. Pharmakogenetik der Therapieresponse	61
5.5. Subtypen der Depression	64
5.6. Limitationen	70
5.7. Ausblick	71
6. ZUSAMMENFASSUNG	74
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	78
8. LITERATUR	80
ANLAGE 1: WISSENSCHAFTLICHER LEBENSLAUF UND PUBLIKATIONEN	99
ANLAGE 2: DANKSAGUNG	117
ANLAGE 3: ANHANG DER RELEVANTEN ARBEITEN	118

1. Veröffentlichungen der kumulativen Habilitation

A SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients

Richard Musil, Ilja Spellmann, Michael Riedel, Sandra Dehning, Anette Douhet, Katja Maino, Peter Zill, Norbert Müller, Hans-Jürgen Möller, Brigitta Bondy

J Psychiatr Res. 2008 Oct;42(12):963-70. doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.11.003. Epub 2008 Jan 8.

Impact Factor (2008): 4,679

Zitiert in 43 Artikeln (09.05.2022)

B QTc prolongation in short-term treatment of schizophrenia patients: effects of different antipsychotics and genetic factors

Ilja Spellmann, Matthias A. Reinhard, Diana Veverka, Peter Zill, Michael Obermeier, Sandra Dehning, Rebecca Schennach, Norbert Müller, Michael Riedel, **Richard Musil**

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Jun;268(4):383-390. doi: 10.1007/s00406-018-0880-8. Epub 2018 Feb 10.

Impact factor (2017): 3,617

Zitiert in 15 Artikeln (09.05.2022)

C Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment – data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode

Richard Musil, Peter Zill, Florian Seemüller, Brigitta Bondy, Sebastian Meyer, Ilja Spellmann, Wolfram Bender, Mazda Adli, Isabella Heuser, Robert Fisher, Wolfgang Gaebel, Wolfgang Maier, Marcella Rietschel, Dan Rujescu, Rebecca Schennach, Hans-Jürgen Möller, Michael Riedel

Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Jul;23(7):663-74. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.08.009. Epub 2012 Oct 11.

Impact factor (2013): 5,39

Zitiert in 24 Artikeln (09.05.2022)

D No influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphisms on treatment response in a naturalistic sample of patients with major depression

Richard Musil, Peter Zill, Florian Seemüller, Brigitta Bondy, Michael Obermeier, Ilja Spellmann, Wolfram Bender, Mazda Adli, Isabella Heuser, Joachim Zeiler, Wolfgang Gaebel, Wolfgang Maier, Marcella Rietschel, Dan Rujescu, Rebecca Schennach, Hans-Jürgen Möller, Michael Riedel

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2013 Aug;263(5):405-12. doi: 10.1007/s00406-012-0364-1. Epub 2012 Sep 11.

Impact factor (2014): 3.55

Zitiert in 22 Artikeln (09.05.2022)

E Subtypes of depression and their overlap in a naturalistic inpatient sample of major depressive disorder

Richard Musil, Florian Seemüller, Sebastian Meyer, Ilja Spellmann, Mazda Adli, Michael Bauer, Klaus-Thomas Kronmüller, Peter Brieger, Gerd Laux, Wolfram Bender, Isabella Heuser, Robert Fisher, Wolfgang Gaebel, Rebecca Schennach, Hans-Jürgen Möller, Michael Riedel

Int J Methods Psychiatr Res. 2018 Mar;27(1). doi: 10.1002/mpr.1569. Epub 2017 Jun 14.

Impact factor (2017): 2,500

Zitiert in 22 Artikeln (09.05.2022)

2. Einleitung

Schizophrene und affektive Störungen sind schwerwiegende psychiatrische Erkrankungen (severe mental illness; SMI), die ein erhebliches Risiko zur Entwicklung eines chronifizierten Verlaufs aufweisen. Die Schizophrenie weist dabei eine Lebenszeitprävalenz von 1-2% und einen Erkrankungsgipfel zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr auf (Tandon, Keshavan et al. 2008). Mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 20% zählen Depressionen zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen und verursachen nach der aktuellen WHO Statistik weltweit die höchste Krankheitsbelastung unter allen Erkrankungen (WHO 2011).

Beide Erkrankungen werden mit einer Kombination aus psychopharmakologischen, psychotherapeutischen und soziotherapeutischen Ansätzen behandelt. Mit der Entwicklung moderner antidepressiver und antipsychotischer Medikamente konnte die Behandlung beider Erkrankungen entschieden verbessert werden. Dennoch kommt es bei schizophrenen PatientInnen nur bei etwa 50% zu einem Therapieansprechen und in etwa 30 - 60% zur Remission der Symptomatik (Schennach-Wolff, Jager et al. 2011, AlAqeel and Margolese 2012). Bei den depressiven Erkrankungen liegen die Behandlungserfolge generell höher. Allerdings zeigen sich auch hier noch knapp 30% PatientInnen ohne ein Ansprechen auf die Therapie und immerhin knapp 50% behalten nach adäquater Dauer der Therapie Restsymptome zurück (Seemuller, Riedel et al. 2010). Neben dem weiterhin unzufriedenstellenden Therapieerfolg sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen eine große Herausforderung und führen häufig zur Umstellung der psychopharmakologischen Therapie oder zu einer Beeinträchtigung der Therapieadhärenz im weiteren Behandlungsverlauf (Weiden, Miller et al. 2007, Lett, Wallace et al. 2012). Eine Umstellung der Medikation kann dabei mit weiteren Schwierigkeiten einhergehen wie Absetzphänomenen oder vermehrten unerwünschten Arzneimittelwirkungen während der Umstellungsphase (Cerovecki, Musil et al. 2013).

Die atypischen Antipsychotika sind Mittel der ersten Wahl zur Behandlung schizophrener Erkrankungen (Hasan, Falkai et al. 2012, DGPPN e.V. (Hrsg.) für die Leitliniengruppe 2019). Gegenüber den typischen Antipsychotika besitzen sie den Vorteil nur zu einem geringen Prozentsatz extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen hervorzurufen (Leucht, Corves et al. 2009). Als pathophysiologische Grundlage vermutet man zum einen die gleichzeitige Blockade von Serotonin 5-HT_{2A} Rezeptoren neben der für die antipsychotische Wirksamkeit notwendigen Blockade von Dopamin D₂ Rezeptoren. Zum anderen spielen eine verminderte Affinität zu Dopamin D₂ Rezeptoren, partialagonistische Eigenschaften am D₂ Rezeptor sowie eine höhere limbische Selektivität neben

weiteren vermuteten Mechanismen eine Rolle (Schmidt, Sorensen et al. 1995, Pilowsky, Mulligan et al. 1997, Lawler, Prioleau et al. 1999, Kapur and Seeman 2001, Keltner and Johnson 2002, Tarsy, Baldessarini et al. 2002). Neben diesen für die Therapie vorteilhaften Eigenschaften besitzen einige atypische Antipsychotika jedoch auch Affinitäten zu Serotonin 5-HT_{2C} und Histamin H₁ Rezeptoren, was als mögliche Grundlage für die Entstehung unerwünschter Arzneimittelwirkungen insbesondere einer deutlichen Gewichtszunahme (Kroeze, Hufeisen et al. 2003, Arranz, Rivera et al. 2011), der Entwicklung eines metabolischen Syndroms und Dysbalancen des Lipidstoffwechsels (Reynolds and Kirk 2010, Bai, Chen et al. 2011, Risselada, Vehof et al. 2012) vermutet wird. Je nach Präparat und zugehörigem Rezeptorprofil kommt es daneben zur Entwicklung von extrapyramidal-motorischen Symptomen (z.B. Risperidon, Aripiprazol, Ziprasidon) (Cha and McIntyre 2012) oder Verlängerung der QTc-Zeit (Sertindol, Ziprasidon) (Komossa, Rummel-Kluge et al. 2009, Alvarez and Pahissa 2010, Camm, Karayal et al. 2012).

Depressive Erkrankungen werden mit Antidepressiva behandelt, die in erster Linie zu einer Veränderung der Dichte serotonerger und noradrenerger Rezeptoren führen (Bauer, Whybrow et al. 2002). Dies gelingt bei der Mehrzahl der zugelassenen Antidepressiva durch selektive oder nichtselektive Blockade von präsynaptischen Serotonin- und Noradrenalintransportern oder durch Hemmung des Monoamin abbauenden Enzyms Monoaminoxidase A. Auch durch die Blockade zentraler alpha-Rezeptoren oder die direkte Blockade postsynaptischer Rezeptoren kann eine Veränderung der serotonergen oder noradrenergen Neurotransmission erreicht und somit antidepressive Effekte erzielt werden (Clayton 2012). Daneben wirken einige Antidepressiva auch auf das dopaminerge System über am ehesten Blockade der präsynaptischen Dopaminrezeptoren (z.B. Bupropion) (Foley, DeSanty et al. 2006) oder entfalten ihre Wirkung durch Aktivierung der Melatoninrezeptoren (z.B. Agomelatin) (Guardiola-Lemaitre, De Bodinat et al. 2014).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von den am häufigsten angewandten selektiven Serotonin- (und Noradrenalin-) Rückaufnahmehemmern (SSRI bzw. SSNRI) sind zu Beginn oft gastrointestinale Symptome, Schwindel, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen und im weiteren Verlauf Gewichtszunahme oder sexuelle Dysfunktionen, die zu den häufigsten Gründen für eine spätere medikamentöse Non-Compliance zählen (Waldinger and Olivier 1998, Werneke, Northey et al. 2006, Garnock-Jones and McCormack 2010, Lee, Lee et al. 2010, Gartlehner, Hansen et al. 2011, Schueler, Koesters et al. 2011).

Um PatientInnen mit einer schweren psychiatrischen Erkrankung langfristig erfolgreich helfen zu können ist im Rahmen einer psychopharmakologischen Behandlung sowohl eine Verbesserung der Symptomatik als auch eine gute Verträglichkeit erforderlich.

Bislang gibt es keine Marker oder Algorithmen, um ein Therapieansprechen oder die Entwicklung häufiger Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Antipsychotika oder Antidepressiva zuverlässig vorhersagen zu können.

2.1 Pharmakogenetik in der Psychiatrie

In den letzten 20 Jahren wurde in diesem Zusammenhang durch umfassende Untersuchungen versucht, klinische, genetische und andere biologische Faktoren zu identifizieren, die das Ansprechen auf eine Therapie oder die Entwicklung unerwünschter Arzneimittelwirkungen vorhersagen können, um eine personalisierte Pharmakotherapie zu ermöglichen (Clark, Adkins et al. 2011, Zhang and Malhotra 2011, Pich, Vargas et al. 2012). Im Bereich der pharmakogenetischen Forschung waren die ersten Forschungsansätze die Untersuchung von Kandidatengenen pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Pathomechanismen (Zhang and Malhotra 2011). Durch die Verfügbarkeit genomweiter Assoziationsstudien wurde im Verlauf an großen Patientenkollektiven in hypothesenfreien Ansätzen versucht, auch bisher unbekannte Faktoren und neue Stoffwechselwege aufzudecken (Aberg, Adkins et al. 2010, Aberg, Adkins et al. 2012, Crowley, Kim et al. 2012, Kurose, Hiratsuka et al. 2012, Malhotra, Correll et al. 2012). Der International Society of Psychiatric Genetics (ISPG) zufolge werden die genetischen Grundlagen einer Therapieresponse als komplex eingestuft und die bisherigen Ergebnisse aus den großen genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) als bislang unzureichend in ihrem klinischen Nutzen (International Society of Psychiatric Genetics 2019). Hinsichtlich der Metabolisierung von Psychopharmaka ist die Datenlage insgesamt besser und für Variationen in den Genen für CYP2C19 und CYP2D6 gibt es ausreichend Evidenz, was die Geschwindigkeit des Abbaus von Medikamenten anbelangt. In den Fachinformationen für einige Antidepressiva und Antipsychotika finden sich mittlerweile entsprechende Hinweise zur Dosierung bei bekanntem Metabolisierungsstatus. Die Durchführung einer genetischen Testung wird der ISPG zufolge allerdings nur in Bezug auf schwere Nebenwirkungen wie das Stevens-Johnson-Syndrom bei geplanter Behandlung mit Carbamazepin und anderen Antikonvulsiva empfohlen (International Society of Psychiatric Genetics 2019). Ausführliche Leitlinien zum Einfluss der genetischen Variation von CYP-Enzymen und anderen im Stoffwechsel relevanten Proteinen werden durch die CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) regelmäßig aktualisiert (Hicks, Bishop et al. 2015). Insofern bereits Informationen zum Metabolisierungsstatus hinsichtlich CYP2D6 oder CYP2C19 vorhanden sind, sollten diese in den Therapieentscheidungsprozess einbezogen werden (International Society of Psychiatric Genetics 2019). Mittlerweile gibt es für zehn Antipsychotika

Dosierungsempfehlungen in Bezug auf den CYP2D6 Metabolisierungsstatus. Dementsprechend soll die Auswahl oder Dosierung bei bekanntem CYP2D6 Genotyp angepasst werden. Die Ergebnisse in Bezug auf pharmakodynamische Zusammenhänge sind allerdings weiterhin unzureichend, um spezifische Empfehlungen aussprechen zu können (Bousman, Bengesser et al. 2020).

Neuere Ansätze, um ein Therapieansprechen vorhersagen zu können nutzen z.B. die Möglichkeiten maschinellen Lernens (Maciukiewicz, Marshe et al. 2018). Hierbei werden je nach Studie einheitliche Datentypen wie z.B. genetische Risikomarker als Grundlage verwendet oder es werden unterschiedliche Datentypen wie klinische Patientencharakteristika, genetische Marker und Bildgebungs- oder EEG-Befunde kombiniert. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse konnte zeigen, dass die Kombination verschiedener Datentypen bessere Resultate erzielt (Lee, Ragguett et al. 2018). Eine weitere Übersichtsarbeit zeigte, dass maschinelles Lernen unter Zuhilfenahme von klinischen und EEG-Daten auch geeignet zu sein scheint, um eine therapieresponsive majore Depression bzw. eine therapieresistente Depression (TRD) zu klassifizieren (Pigoni, Delvecchio et al. 2019).

2.2 Gewichtszunahme unter psychopharmakologischer Medikation

Die große Hoffnung, die auf die Entwicklung und Anwendung der atypischen Antipsychotika gelegt wurde, die im Vergleich zu den klassischen Antipsychotika wie Haloperidol eine geringere Häufigkeit für das Auftreten von extrapyramidal-motorischen Symptomen zeigen, wurde deutlich durch die Erkenntnis gedämpft, dass einige der neueren Präparate zu einer erheblichen Gewichtszunahme unter der Therapie führen (Nasrallah and Newcomer 2004). Das Risiko für eine Gewichtszunahme ist je nach Präparat unterschiedlich hoch. In eigenen Arbeiten wurden randomisierte und kontrollierte Studien mit Fallzahlen ≥ 100 transdiagnostisch metaanalytisch untersucht. Eingeschlossen wurden nur Arbeiten, bei denen ein Antipsychotikum monotherapeutisch gegeben wurde (Musil, Obermeier et al. 2015, Barton, Segger et al. 2020). Das höchste Risiko zeigte dabei Olanzapin (RR 5,91 gegenüber Placebo und > 4 kg durchschnittlicher Gewichtszunahme innerhalb von sechs Wochen Therapie), gefolgt von Quetiapin und Risperidon. Das geringste Risiko hatten die neueren atypischen Antipsychotika Aripiprazol, Cariprazin und Lurasidon. Eine ähnliche hierarchische Einteilung findet sich auch in den aktuellen Netzwerk-Metaanalysen (Huhn, Nikolakopoulou et al. 2019).

In Folge oder auch unabhängig von dieser Gewichtszunahme kann es zu einem größeren Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Typ II und des metabolischen Syndroms kommen (Ness-Abramof and Apovian 2005). Über den Verlauf der Erkrankung erfüllen bis zu 50% der schizophrenen PatientInnen die Kriterien für ein metabolisches Syndrom und etwa 25% haben einen Diabetes mellitus Typ II im

Altersbereich von 55-65 Jahren (Heald 2010). Die Häufigkeiten für einzelne metabolische Auffälligkeiten wurden in einer Metaanalyse zwischen 10 und knapp 55% ermittelt (Mitchell, Vancampfort et al. 2013). Mit den metabolischen Veränderungen einhergehend erhöht sich auch das kardiovaskuläre Risikoprofil der PatientInnen. Menschen mit SMI zeigen im Schnitt eine 10-20 Jahre niedrigere Lebenserwartung (Chang, Hayes et al. 2011). Die Gründe dafür sind vielschichtig. Neben Suiziden spielen schwere körperliche Erkrankungen eine Rolle, die oft zu spät entdeckt werden bei Menschen mit SMI (Osborn, Baio et al. 2011). Eine der Haupttodesursachen sind jedoch kardiovaskuläre Ereignisse (Colton and Manderscheid 2006). Schlechte Ernährungsgewohnheiten und ein Mangel an Bewegung werden als mögliche Ursachen diskutiert (Laursen, Nordentoft et al. 2014). Aber auch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen leisten einen erheblichen Beitrag. Aus diesem Grund ist die Erforschung der Ursachen speziell dieser Nebenwirkungen von hoher Dringlichkeit (Firth, Siddiqi et al. 2019, Mazereel, Detraux et al. 2020).

Die Wirkung und Nebenwirkungen von Antipsychotika lassen sich in Grenzen aus den Rezeptorprofilen der Präparate ableiten (Ceroveckí, Musil et al. 2013). Bei der Entschlüsselung nach möglichen genetischen Ursachen wurden demnach auch Polymorphismen vordringlich in jenen Genen gesucht, die für die bei der Antipsychotika-vermittelten Wirkung beteiligten Rezeptoren kodieren. Polymorphismen im 5-HT_{2C}-Rezeptor sind ein Beispiel dafür. Daneben wurden in der Zeit vor den genomweiten Analysen auch weitere Gene untersucht, die allgemein im Stoffwechsel von Neurotransmittern wichtig sind (Muller, Muglia et al. 2004). Von der Arbeitsgruppe um Daniel Müller konnte an 59 schizophrenen PatientInnen gezeigt werden, dass zwei Polymorphismen im SNAP-25 Gen (*MnII* und *Tail*) das Risiko für eine Gewichtszunahme erhöhen und auch ein Zusammenhang mit dem Therapieansprechen zu bestehen scheint (Muller, Klempan et al. 2005).

Das „synaptosomal-associated protein of 25 kD (SNAP-25)“ bildet zusammen mit zwei weiteren Proteinen den „soluble N-ethylmaleimide-sensitive protein receptor (SNARE)“ und spielt sowohl zentral als auch in Langerhanszellen des Pankreas bei der Verschmelzung von Vesikeln mit der Zellmembran und somit bei der Transmission von Signalen eine wichtige Rolle (Sollner 2003).

In der vorgelegten Publikation A sollten die Ergebnisse von Müller et al. an einer größeren Stichprobe repliziert und dabei ebenfalls den Fragen nachgegangen, inwieweit drei Polymorphismen im SNAP-25 Gen bei A) der Therapieresponse und B) einer Gewichtszunahme unter Therapie eine Rolle spielen.

2.3 QTc-Zeit Verlängerung unter antipsychotischer Therapie

Neben anderen Medikamentenklassen sind Antipsychotika als Risikomedikamente für eine Verlängerung des QTc-Intervalls bekannt (Haddad and Anderson 2002, Taylor 2003). Dies kann neben der Entwicklung eines metabolischen Syndroms und den damit in Verbindung stehenden Implikationen ein weiterer Grund für das deutlich erhöhte Risiko sein, an kardiovaskulären Ereignissen zu versterben (Laursen, Wahlbeck et al. 2013). Eine Verlängerung der QTc-Zeit, die für sich genommen noch keine klinische Bedrohung darstellt, kann sich mit der Zeit in ventrikuläre Tachykardien oder Torsade de Pointes (TdP) entwickeln und schließlich in einer ventrikulären Fibrillation oder einem plötzlichen Herztod münden. Ein plötzlicher Herztod kann jedoch auch andere Gründe wie beispielsweise Erkrankungen der Herzkranzgefäße, Kardiomyopathien oder Herzklappenfehler haben und muss nicht mit einer QTc-Zeitverlängerung im Vorfeld einhergehen (Zhu, Hou et al. 2019).

Die QTc-Zeit wird definiert vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle und wird bei Frauen ab einer Zeit von ≥ 470 ms und bei Männern ab ≥ 450 ms als erhöht bezeichnet (Goldenberg, Mathew et al. 2006). In der aktuellen Version der S3-Leitlinie zur Schizophrenie wird eine Umstellung der Medikation allerdings erst ab einer QTc-Zeit von > 480 - 520 ms oder bei einer Zunahme um > 60 ms empfohlen (DGPPN e.V. (Hrsg.) für die Leitliniengruppe 2019). Damit haben sich die Referenz-bereiche im klinischen Rahmen nach oben verschoben. Die QTc-Zeit ist frequenzabhängig und wird üblicherweise durch die Bazett- oder Fridericia-Formel korrigiert (Bazett 1920). Neben Medikamenten spielen genetische und eine Reihe klinischer Faktoren eine Rolle als Risikofaktor für eine QTc-Zeitverlängerung. Gene, die bei der kardialen Depolarisation bedeutsam sind, konnten als Ursachen für familiäre Long-QT-Syndrome identifiziert werden wie beispielsweise KCNQ1, KCNH2 oder SCN5A (Bokil, Baisden et al. 2010, Pfeufer, van Noord et al. 2010). Wichtige klinische Faktoren sind das Vorliegen einer Hypokaliämie, weibliches Geschlecht, und ein Alter ≥ 65 Jahren neben dem Bestehen einer Bradykardie oder kardialen Hypertrophie. Risikofaktoren für Torsades de Pointe Arrhythmien sind ebenfalls Elektrolytveränderungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypocalcämie), QT-verlängernde Medikamente, ZNS-Blutungen oder -Ischämien, weibliches Geschlecht, genetische Long-QT-Syndrome, kardiale Veränderungen wie z.B. Myocarditis, Bradykardie, EKG-Veränderungen unter Therapie wie verlängerte QT-Zeit oder ventrikuläre Ektopien sowie systemische Erkrankungen wie Hypothyreoidismus neben Leber- und Nierenerkrankungen (Mackin 2008).

Bei den Antipsychotika konnten Leucht et al. in einer Arbeit, welche die Effektivität und Verträglichkeit von 15 Antipsychotika verglich, die Medikamente Sertindol, Amisulprid und Ziprasidon mit dem höchsten Risiko für eine QTc-Zeitverlängerung und Lurasidon, Aripiprazol sowie Paliperidon mit dem

geringsten Risiko ausmachen (Leucht, Cipriani et al. 2013). Bei den klassischen Antipsychotika sind insbesondere Thioridazin, Pimozid und Haloperidol mit einem hohen Risiko versehen (Ozeki, Fujii et al. 2010). Bei einer medikamenten-induzierten QTc-Zeitverlängerung konnten Polymorphismen in Genen der hERG (human ether-a-go-go related gene) Subfamilie von spannungsabhängigen Kaliumkanälen (KCNQ1, KCNQ2, KCNE1, KCNE2, KCNE3 und KCNH2) sowie von spannungsabhängigen Natriumkanälen (SCN5A) gefunden werden. In zwei Arbeiten mit genomweiten Ansätzen wurden in einer Gruppe von schizophrenen PatientInnen, die mit Iloperidon behandelt wurden, bereits nach 14 Tagen Therapie sechs Polymorphismen als signifikant mit einer QTc-Zeitverlängerung assoziiert, entdeckt ("Editorial: Drugs causing weight gain" 1974). Darunter war das NUBPL (nucleotide-binding protein-Like) -Gen, dessen genaue Funktion bislang unklar ist. Dieses Gen wurde auch in einer GWAS-Analyse der Stichprobe des Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE) identifiziert neben zwei weiteren Genen (NOS1AP (nitric oxide synthase 1 adaptor protein) und SLC22A23 (soluble carrier family 22 member 23) (Aberg, Adkins et al. 2012)).

In der vorgelegten Publikation B, die Teil dieser kumulativen Habilitationsarbeit ist, untersuchten wir an einer Stichprobe aus schizophrenen PatientInnen, die monotherapeutisch mit einem atypischen Antipsychotikum behandelt wurden, Zusammenhänge zwischen den bislang bekannten Risikogenen und der QTc-Zeitverlängerung. Da eine QTc-Zeitverlängerung ein Risikofaktor für schwerere Rhythmusstörungen darstellt, ist eine frühzeitige Identifizierung von RisikopatientInnen von hoher Relevanz.

2.4 Unter Therapie auftretende Suizidalität (Treatment Emergent Suicidal Ideation (TESI))

Suizidalität, Suizidversuche und auch durchgeführte Suizide sind schwerwiegende Symptome oder Ereignisse, die bei einer Vielzahl von psychiatrischen Störungsbildern auftreten können und auch ohne eine zugrundeliegende psychiatrische Erkrankung vorkommen können. Der Anteil von Menschen mit psychiatrischen Störungsbildern relativ zur Anzahl der Suizidenten ist jedoch deutlich erhöht (Baldessarini 2019) und das häufigste Störungsbild ist die majore Depression in 40-80 % der Fälle (Greden 2001). Suizidalität ist kein Kernsymptom der Depression, findet sich jedoch mit zunehmender Schwere der Depression häufiger (Dold, Bartova et al. 2018).

Daneben ist seit 1990 (Teicher, Glod et al. 1990) eine Diskussion entfacht, ob nicht auch eine Behandlung mit Antidepressiva zum Auftreten von Suizidgedanken beitragen könnte. Teicher et al. beschrieben damals 6 Fälle, bei denen erst unter Therapie mit dem SSRI Fluoxetin Suizidgedanken auftraten (Teicher, Glod et al. 1990). Seitdem gibt es eine anhaltende und kontroverse Diskussion

darüber, ob diese „Neu unter Therapie auftretende Suizidalität“ (Treatment Emergent Suicidal Ideation (TESI)) oder sich „Unter Therapie verschlechternde Suizidalität“ (Treatment Worsening of Suicidal Ideation (TWOSI)) tatsächlich mit der antidepressiven Therapie ausgelöst wird, durch diese demaskiert wird oder die Suizidalität im Rahmen der depressiven Grunderkrankung ohnehin aufgetreten wäre.

Einen Höhepunkt erreichte diese Diskussion 2007 durch die Warnung der US Food & Drug Administration (FDA), die aufgrund von Beobachtungen erfolgte, dass sich durch eine Therapie mit bestimmten Antidepressiva möglicherweise de novo Suizidgedanken oder suizidale Handlungen entwickeln können. Diese neu auftretende Suizidalität zeigte sich insbesondere zu Beginn einer Behandlung bei jungen Erwachsenen von 18 bis 24 Jahren (FDA US Food & Drug Administration 2007, Seemüller, Moller et al. 2010).

Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass Suizidalität eine eigene genetische Grundlage unabhängig von psychiatrischen Störungsbildern aufweist (Voracek and Loibl 2007). Eine neu unter Therapie auftretende Suizidalität könnte wiederum davon unabhängig eigene genetische Ursachen haben, die im Wechselspiel mit der jeweiligen Medikation relevant wird.

Eine frühzeitige Identifizierung derjenigen PatientInnen, idealerweise vor Beginn einer antidepressiven Therapie, wäre für die nachfolgenden Therapieentscheidungen von herausragender Bedeutung (Brent, Melhem et al. 2010b).

In einer Vorarbeit aus unserer Arbeitsgruppe konnten Seemüller et al. aus 22 potentiellen Risikomarkern die fünf klinischen Faktoren „Alter“, „Therapieresistenz“, „Anzahl früherer Hospitalisierungen“, „Vorhandensein von Akathisie“ und eine „komorbide Persönlichkeitsstörung“ als relevant für eine neu auftretende Suizidalität identifizieren. Relevanz wurde dabei definiert als statistische Signifikanz in zwei unterschiedlichen statistischen Verfahren.

Zur Operationalisierung von TESI verwendet man üblicherweise die Veränderung der „Suizidalitäts-items“ aus klinischen Ratingskalen. In den bislang publizierten Arbeiten (Laje, Paddock et al. 2007, Perlis, Purcell et al. 2007, Laje, Allen et al. 2009, Perroud, Uher et al. 2009, Perroud, Uher et al. 2010) werden jedoch jeweils unterschiedliche Definitionen verwendet, sodass wir uns in der vorgelegten Arbeit Publikation C (Musil, Zill et al. 2013a) an die Herangehensweise der eigenen Arbeitsgruppe hielten, nachdem bislang kein internationaler Konsens bzgl. des besten Verfahrens besteht.

Andere Arbeitsgruppen, die ebenfalls versucht haben, mögliche genetische Ursachen einer TESI zu finden, fanden Hinweise in Genen der glutamatergen Neurotransmission (ionotrope Glutamatrezeptoren GRIA3 und GRIK2) (Laje, Paddock et al. 2007, Menke, Lucae et al. 2008), dem noradrenergen System (alpha2A-adrenergic receptor gene (Perroud, Aitchison et al. 2009), dem

neurotrophen System (cyclic adenosine monophosphate response element binding (CREB1) (Perlis, Purcell et al. 2007)), im brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und seinem Rezeptor Neurotropher Tyrosin Kinase Rezeptor 2 (NTRK2) (Perroud, Aitchison et al. 2009, Perroud, Uher et al. 2010), dem Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achsen System (FK506-binding protein 5 (FKBP5) (Brent, Melhem et al. 2010a)) sowie in inflammatorischen Systemen (IL28 α -receptor (Laje, Allen et al. 2009)) und bislang wenig erforschten Systemen (Papilin (PAPLN) Gen (Laje, Allen et al. 2009, Perroud, Uher et al. 2010), RHEB, TMEM138, CYBASC3 und PIK3C3 (Menke, Domschke et al. 2012)). Neben den einzelnen Befunden zeigten sich auch Gen*Gen-, Gen*Geschlecht- und Gen*Medikament-Interaktionen (Perroud, Aitchison et al. 2009). Die meisten dieser Untersuchungen erfolgten an den großen Depressionskollektiven der STAR*D (Laje, Paddock et al. 2007, Perlis, Purcell et al. 2007, Laje, Allen et al. 2009) und GENDEP-Studien (Perroud, Aitchison et al. 2009, Perroud, Uher et al. 2010). Diese Patientenkollektive haben den großen Vorteil, dass die Behandlung in Monotherapie erfolgte und daher auch Gen*Medikament-Interaktionen untersucht werden können. Allerdings ist die Verallgemeinerung der Ergebnisse auf den klinischen Versorgungsalltag damit nur begrenzt. Menke et al. führten demnach erste Untersuchungen von GWAS-Daten in einem naturalistischen Kollektiv durch (Menke, Lucae et al. 2008, Menke, Domschke et al. 2012). Die überwiegende Anzahl der bislang untersuchten genetischen Variationen wurde allerdings nicht repliziert, sodass wir uns in der vorgelegten Analyse (Musil, Zill et al. 2013a) zunächst auf bekannte genetische Einflussmarker von Suizidalität im Allgemeinen und nicht nur in Bezug auf TESI konzentrierten.

In der vorgelegten Arbeit Publikation C (Musil, Zill et al. 2013a), die Teil dieser kumulativen Habilitationsarbeit ist, haben wir unter Zuhilfenahme von klinischen und genetischen Faktoren untersucht, inwieweit sich TESI während einer antidepressiven Therapie bei depressiven PatientInnen in einem naturalistischen Setting vorhersagen lässt.

2.5 Therapieansprechen unter antidepressiver Medikation

Ohne Zweifel ist die frühzeitige Erkennung der Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Behandlung von PatientInnen mit schweren psychischen Störungen für den Kliniker von hoher Bedeutung. Zu Beginn einer medikamentösen Therapie steht aber sicherlich die Frage, welches Medikament die größten Chancen hat, bei einem Patienten zu einer Verbesserung der Symptomatik zu führen. Bis heute ist es nicht gelungen, eindeutige genetische Marker für das Therapieansprechen von Antidepressiva zu identifizieren. Auch die genomweiten Analysen der großen klinischen

Depressionsstudien STAR*D, GENDEP oder MARS konnten diese Frage nicht lösen (Fabbri, Tansey et al. 2018).

Ein Gen, das häufig im Zusammenhang mit depressiven Störungen und unterschiedlichsten klinischen Aspekten untersucht wurde ist der brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Dieses neurotrophe Protein spielt eine herausragende Rolle in der neuronalen Proliferation, dem Überleben von Neuronen und der synaptischen Plastizität (Duman, Heninger et al. 1997, D'Sa and Duman 2002). In zahlreichen Arbeiten konnte ein möglicher Zusammenhang mit stressreichen Lebensereignissen, dem Risiko zur Entwicklung weiterer depressiver Episoden sowie Verkleinerung bestimmter Hirnregionen, wie dem Hippocampus aufgezeigt werden (Campbell and Macqueen 2004, Eker, Kitis et al. 2010, Blugeot, Rivat et al. 2011, Gonul, Kitis et al. 2011, Kanellopoulos, Gunning et al. 2011, Scharinger, Rabl et al. 2011, Chiba, Numakawa et al. 2012, Wong, Dong et al. 2012). Auch konnten BDNF-Plasmakonzentrationen mit dem Status einer Remission depressiver Symptomatik und mit dem Therapieansprechen assoziiert werden (Dreimüller, Schlicht et al. 2012, Kurita, Nishino et al. 2012), sodass BDNF als möglicher Biomarker depressive PatientInnen von gesunden Kontrollprobanden differenzieren könnte (Papakostas, Shelton et al. 2011). Allerdings sind die Befunde in der Literatur zum Teil recht widersprüchlich und Daten von PatientInnen aus naturalistischen Kollektiven gibt es kaum. Hinsichtlich des Einflusses genetischer Variation wird zumeist der Val66Met rs6265 Polymorphismus untersucht, welcher in der Proregion des BDNF-Gens liegt und zu einer verminderten BDNF-Ausschüttung führt (Notaras, Hill et al. 2015).

In einer Metaanalyse über vier Studien und Einschluss von 490 PatientInnen zeigten die G-(Val) Allelträger ein besseres Therapieansprechen (Choi, Kang et al. 2006, Gratacos, Soria et al. 2008, Tsai, Hong et al. 2008, Licinio, Dong et al. 2009, Kato and Serretti 2010), andere konnten übereinstimmend das A-(Met) Allel mit Non-Response in Verbindung bringen (Kocabas, Antonijevic et al. 2011). In einer weiteren großen Metaanalyse zeigte sich dieser Polymorphismus insbesondere bei Männern von größerer Relevanz (Verhagen, van der et al. 2010). Mögliche Unterschiede in den Befunden der genetischen Einflussnahme werden oft durch die Heterogenität der majoren Depression erklärt unter Annahme verschiedener Subtypen depressiver Ausprägung. Vor diesem Hintergrund haben Domschke et al. zwar keinen deutlichen Einfluss von drei untersuchten Polymorphismen im BDNF-Gen (rs7103411, rs6265 (Val66Met), rs7124442) gefunden, wohl aber einen Zusammenhang mit einem schlechteren Therapieansprechen in der Subgruppe der PatientInnen mit einer ängstlichen Depression (rs7124442) oder einer melancholischen Depression (rs7103411, rs6265) und unter Aufteilung des

Kollektivs nach dem Geschlecht, wobei die Assoziation mit dem rs7124442 Polymorphismus fast ausschließlich bei Frauen zu sehen war (Domschke, Lawford et al. 2009).

Um diese Befunde zu replizieren wurden in der vorliegenden Arbeit Publikation D (Musil, Zill et al. 2013b) anhand der Daten aus dem Kompetenznetz Depression Analysen dieser drei Polymorphismen unternommen und das Kollektiv ebenfalls nach den vorgeschlagenen Kriterien von Domschke et al. operationalisiert in verschiedene Subtypen unterteilt.

Hierbei stellte sich allerdings die Frage, wie man mit denjenigen PatientInnen umgehen sollte, auf die mehrere Kriterien für einen bestimmten Subtyp zutreffen. Aus diesem Grund wurden in einer eigenen Publikation (Publikation E (Musil, Seemuller et al. 2018)) der Verlauf und die klinischen Charakteristika dieser depressiven Subtypen genauer untersucht.

2.6 Subtypen depressiver Störungen

Wie aus der Arbeit von Domschke et al. (Domschke, Lawford et al. 2009) und der eigenen Publikation (Publikation D) (Musil, Zill et al. 2013b) hervorgeht, ist es wichtig, die Subtypen der majoren Depression zu berücksichtigen, um gegebenenfalls Unterschiede im therapeutischen Ansprechen durch eine Pharmakotherapie zu erklären, insbesondere dann, wenn man den Konzepten dieser Subtypen mögliche genetische Ursachen zugrunde legen möchte. Da es sich bei der Gruppe der „Depressionen“ um eine insgesamt heterogene Gruppe handelt, ist die Aufgliederung in unterschiedliche Typen der Symptomausprägung oder auch des Therapieansprechens ein grundsätzlich sinnvolles Unterfangen. Bislang wurden bis DSM-IV der melancholische Subtyp und der atypische Subtyp unterschieden (APA-American Psychiatric Association 2000). Daneben gibt es den eher quantitativen Ansatz einer Schweregradeinteilung, welcher insbesondere im ICD-10 verfolgt wird (World Health Organization 1992). Das Zusatzmerkmal „mit psychotischen Symptomen“, das nach ICD-10 nur bei einer schweren depressiven Episode vorliegen kann, folgt dem Primat der Schweregradeinteilung.

Der klinisch anzutreffende Subtyp mit ängstlicher Ausprägung wurde bislang über verschiedene Items aus Beurteilungsskalen operationalisiert (Fava, Rosenbaum et al. 2000). Durch die Einführung des DSM-5 wurde schließlich die Spezifizierungsmöglichkeit der majoren Depression „mit ängstlichem Distress“ (American Psychiatric Association 2013) ermöglicht.

Es gibt eine Vielzahl an Studien, welche die möglichen klinischen als auch biologischen Unterschiede dieser Subtypen näher untersucht haben. Die meisten dieser Studien verglichen allerdings PatientInnen, welche einen jeweiligen Subtyp aufwiesen mit allen PatientInnen, die diesen Subtyp nicht aufwiesen (Pizzagalli, Oakes et al. 2004, Kaestner, Hettich et al. 2005b, Harkness and Monroe 2006,

Baune, Hohoff et al. 2008, Monzon, Gili et al. 2010, Paslakis, Krumm et al. 2011, Papakostas, Fan et al. 2012, Seppala, Vanhala et al. 2012, Bandelow, Bauer et al. 2014, Quinn, Rennie et al. 2014, Liu, Yieh et al. 2016, Zaninotto, Solmi et al. 2016). Dieses Vorgehen berücksichtigt jedoch andere Subtypen nicht, die möglicherweise überlappend zu der vorgenommenen Einteilung verlaufen. Hierdurch könnten die widersprüchlichen Ergebnisse erklärt werden, die bei Betrachtung möglicher neurobiologischer Grundlagen depressiver Subtypen in der Literatur vorhanden sind. Daneben zeigten sich bislang oft nur geringfügige Unterschiede hinsichtlich der klinischen Ansprechraten (Uher, Dernovsek et al. 2011) oder der Subtypstabilität (Melartin, Leskela et al. 2004). Diese Inkonsistenzen sind auch ein Grund, warum die Konstruktvalidität depressiver Subtypen weiterhin angezweifelt wird (Thase 2009).

Bei Anwendung operationalisierter Kriterien zur Bestimmung depressiver Subtypen sind mehrere Kombinationen aus unterschiedlichen Symptomen möglich, um einen jeweiligen Subtyp zu definieren. Dadurch kann es auch zu Konstellationen kommen, bei denen PatientInnen Symptomkombinationen aufweisen, durch welche mehr als ein Subtyp bestimmt werden kann. Bevor man also weitere biologische, wie z.B. genetische Ursachen für einzelne Subtypen finden möchte, sollten zunächst in naturalistischen Patientenpopulationen die häufigsten Subtypen (melancholisch, ängstlich, atypisch) sowie deren mögliche Überlappung genau untersucht werden. Dies wurde in der vorgelegten Arbeit Publikation E (Musil, Seemuller et al. 2018), die Teil dieser kumulativen Habilitationsarbeit ist, unternommen.

2.7 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Auf dem Weg zu einer personalisierten Therapie von psychiatrischen Störungsbildern haben genetische Unterschiede in Bezug auf das Therapieansprechen und die Entwicklung von Nebenwirkungen einen hohen Stellenwert. Um reliable Ergebnisse zu erzielen ist die Validierung von Einzelbefunden an unabhängigen Stichproben ein entscheidender Faktor. In dieser kumulativen Habilitationsarbeit haben wir daher versucht, an einer großen Stichprobe schizophrener PatientInnen sowie einer großen Stichprobe depressiver PatientInnen wichtige pharmakogenetische Ergebnisse aus der Literatur zu replizieren. Da eine genetische Charakterisierung vor Beginn einer psychopharmakologischen Behandlung bislang im klinischen Alltag kaum verfügbar ist, wurde außerdem untersucht, welchen Beitrag genetische Polymorphismen auf die Entwicklung der interessierenden Outcome-Variablen im Vergleich zu deutlich einfacher zu erhebenden klinischen Faktoren leisten und nach Möglichkeit auch, bei welchen Patientensubgruppen diese von besonderer Relevanz sind. Da die uns zur Verfügung stehenden Stichproben für genetische Untersuchungen hinsichtlich ihrer Fallzahl begrenzt sind,

haben wir uns auf die Einbeziehung von Risikogenen begrenzt. Insbesondere beim Kollektiv der depressiven PatientInnen war es durch die Größe der Patientenzahl möglich, eine Interaktion von klinischen als auch genetischen Faktoren in Bezug auf die einzelnen Fragestellungen zu untersuchen, um die Relevanz der genetischen Faktoren besser einschätzen zu können.

Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen in der vorliegenden Arbeit untersucht:

1. Sind die SNAP-25 MnlI (T/G; rs3746544), DdelI (T/C; rs1051312) und Tail (T/C; rs8636) Polymorphismen mit A) der Therapieresponse und B) einer Gewichtszunahme unter Therapie mit atypischen Antipsychotika assoziiert (Publikation A (Musil, Spellmann et al. 2008))?

2. Sind genetische Polymorphismen in den in der Literatur zum Long-QT-Syndrom bekannten bzw. aus GWAS-Analysen der Antipsychotika-induzierten QTc-Zeitverlängerung ermittelten Genen (rs1805123 (Lys897Thr) im KCNH2 Gen, rs10798 und rs757092 im KCNQ1 Gen, rs1805124 (His558Arg) im SCN5A Gen, rs4959235 im SLC22A23 Gen, rs10458561 im LOC10537879 Gen, rs16895513 im LOC101927066 Gen sowie rs12143842 im NOS1AP Gen und rs7142881 im NUBPL Gen) mit einer QTc-Zeitverlängerung unter Therapie mit atypischen Antipsychotika assoziiert und gibt es eine Interaktion mit klinischen Einflussfaktoren (Publikation B (Spellmann, Reinhard et al. 2018))?

3. Sind Polymorphismen in Kandidatengen v.a. der serotonergen Neurotransmission (Val66Met im BDNF-Gen (rs6562), Serotonintransporter verbundene polymorphe Region (5-HTTLPR) in ihrer triallelischen Form (inkl. rs25531), 30 Basenpaare großer Fragmentlängen Polymorphismus in der Promoterregion des MAO A Gens (MAOA-VNTR), drei SNPs im Tryptophanhydroxylase 1 (TPH1) Gen (G-6526A (rs5437731), A799C (rs1799913), rs10488683 (C/T)) und sechs SNPs im TPH2 Gen (G844T (rs4570625), rs11178997 (T/A), rs4565946 (C/T), rs1386494 (C/T), rs7305115 (A/G) und rs4290270 (A/T)) mit einer unter antidepressiver Therapie neu auftretenden Suizidalität assoziiert und inwieweit interagieren diese mit bereits identifizierten klinischen Einflussfaktoren (Alter, Therapieresistenz, Anzahl früherer Hospitalisierungen, Vorhandensein von Akathisie und komorbide Persönlichkeitsstörung) (Publikation C (Musil, Zill et al. 2013a))?

4. Sind die drei BDNF-Polymorphismen (rs7103411, rs6265 (Val66Met), rs7124442) mit einem Therapieansprechen unter antidepressiver Therapie an einem naturalistischen Sample stationärer

depressiver PatientInnen assoziiert und gibt es Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts und depressiver Subtypen (Publikation D (Musil, Zill et al. 2013b))?

5. Welche klinischen Charakteristika zu Baseline und welchen klinischen Verlauf zeigen depressive PatientInnen, welche den drei Subtypen (melancholisch, atypisch und ängstlich) durch Operationalisierung ausschließlich zugeordnet wurden bzw. welche die Kriterien für mehrere Subtypen erfüllen (Publikation E (Musil, Seemuller et al. 2018))?

3. Material und Methoden

3.1 Hintergrund der Monotherapiestudien an schizophrenen PatientInnen

Der Datensatz, der für die Publikationen A und B dieser Arbeit herangezogen wurde, speist sich aus mehreren prospektiven Studien an schizophrenen PatientInnen, die monotherapeutisch mit einem atypischen Antipsychotikum behandelt wurden (Riedel, Muller et al. 2005, Riedel, Muller et al. 2007, Riedel, Spellmann et al. 2007, Riedel, Spellmann et al. 2010). Die Therapie erfolgte dabei in zwei Studien in einem randomisierten und doppel-verblindeten Ansatz in einem Parallelgruppendesign (Vergleich Quetiapin mit Olanzapin (Riedel, Muller et al. 2007) sowie Quetiapin mit Risperidon (Riedel, Spellmann et al. 2007)). In einer Studie wurden mit Amisulprid therapierte PatientInnen zusätzlich in einem randomisierten und doppel-verblindeten Ansatz in einem Parallelgruppendesign mit Celecoxib oder Placebo behandelt (Muller, Krause et al. 2010). In einer nicht-verblindeten Studie wurde der Einfluss von Aripiprazol auf die Neurokognition untersucht (Riedel, Spellmann et al. 2010). Zuletzt wurden PatientInnen eingeschlossen, bei denen unter nicht-verblindeter Monotherapie der Einfluss der Medikation auf die Okulomotorik bzw. auf die Fahrtauglichkeit untersucht wurde.

Bei den einzelnen Studien waren primäre Ziele die differentielle Wirkung der atypischen Antipsychotika auf die kognitiven Defizite schizophrener PatientInnen zu untersuchen, sowie biologische bzw. genetische Faktoren für das Therapieansprechen zu identifizieren (Riedel, Muller et al. 2005, Riedel, Muller et al. 2007, Riedel, Spellmann et al. 2007, Spellmann, Muller et al. 2008, Riedel, Spellmann et al. 2010, Spellmann, Rujescu et al. 2011, Spellmann, Rujescu et al. 2014, Spellmann, Riedel et al. 2017). Sekundäre Ziele waren die Ermittlung biologischer, insbesondere genetischer Faktoren für die Entstehung klinisch relevanter Nebenwirkungen.

3.2 Ablauf der Monotherapiestudien an schizophrenen PatientInnen

Die einzelnen Studien verliefen über sechs bis 12 Wochen stationärer Behandlung. Die Untersuchungstermine fanden wöchentlich statt.

Über die einzelnen Studien hinweg, die jeweils eine spezifische Fragestellung beinhalteten, wurde den PatientInnen wöchentlich Blut entnommen zur Untersuchung von immunologischen Veränderungen (z.B. Zytokine) sowie einmalig im Verlauf DNA zur Genotypisierung interessierender Gene für verschiedene Fragestellungen.

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl der PatientInnen erfolgte aus den im Zeitrahmen der durchgeführten Studien jeweils stationär aufgenommenen schizophrenen PatientInnen. Die stationäre Aufnahme erfolgte dabei aus verschiedenen und studienunabhängigen Gründen. Zum einen waren es PatientInnen mit einer ersten Manifestation einer schizophrenen oder akut polymorphen Psychose nach ICD-10 bzw. DSM-IV oder PatientInnen mit einer Reexazerbation ihrer psychotischen Symptomatik oder Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die eine medikamentöse Umstellung der bestehenden Therapie im stationären Rahmen erforderlich machte.

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 65 Jahre
- Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD-10: F20.x, F21, F23.x, F25.x, F28, F29).
- Ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache

Ausschlusskriterien:

- Psychotische Symptome aufgrund eines anderen Faktors, insbesondere vermutete organische Ursachen
- Schwerwiegende Suizidalität
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Schwerwiegende internistische oder neurologische Erkrankungen (Z.n. Hirnoperationen, bestimmte virale Infektionen, instabile internistische Erkrankungen)
- Labor- oder EKG-/EEG-Auffälligkeiten
- Aktueller Substanzmissbrauch
- Andere Achse-I-Störung, die nicht unter den Einschlusskriterien aufgeführt ist

- Behandlung mit Clozapin innerhalb von vier Wochen vor dem Studieneinschluss

3.2.2 Untersuchungsinstrumente

In Tabelle 1 ist eine Übersicht der verwendeten Ratingskalen und weiterer Untersuchungstechniken zur Beantwortung der primären Fragestellungen oder zum Monitoring unerwünschter Ereignisse aufgeführt.

Tabelle 1: Flowchart der Untersuchungsinstrumente der Monotherapiestudien bei schizophrenen PatientInnen

	Literatur	Baseline (A)	Verlauf (W2 bis WX)	Entlassung (E)	Studie*
Diagnostik					
ICD-10	(World Health Organization 1992)	X		X	(1-6)
DSM-IV	(Saß 2003)	X		X	(1-6)
Basisdokumentation					
BADO	(Cording, Gaebel et al. 1995)	X		X	(1-6)
GAF	(Saß 2003)	X		X	(1-6)
Psychopathologie					
CGI	(Guy 1976b)	X	X	X	(1-6)
PANSS	(Kay, Fiszbein et al. 1987)	X	X	X	(1-6)
SANS	(Andreasen 1989)	X	X	X	(1)
Nebenwirkungen					
UKU	(Lingjaerde, Ahlfors et al. 1987)	X	X	X	(3-6)
ESRS	(Chouinard & A 1979)	X	X	X	(1, 3, 4, 5, 6)
BAS	(Barnes 1989)	X	X	X	(1, 3, 4, 5, 6)
SAS	(Simpson and Angus 1970)	X	X	X	(1, 2, 4, 5, 6)
AIMS	(Guy 1976a)	X	X	X	(1, 4, 6)
Technische Untersuchungen					
EKG		X	X	X	(1-6)

EEG	X		X	(1-6)
Labor	X	X	X	(1-6)
Vitalparameter	X	X	X	(1-6)
Weitere				
Medikation	Während des gesamten stationären Aufenthaltes			(1-6)
Unerwünschte Ereignisse	Während des gesamten stationären Aufenthaltes			(1-6)
Unerwartete oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Während des gesamten stationären Aufenthaltes			(1-6)

Abkürzungen: ICD: International Classification of Diseases; DSM: Diagnostic and Statistical Manual; BADO: Basisdokumentation; GAF: Global Assessment of Functioning; CGI: Clinical Global Impression; PANSS: Positive And Negative Syndrome Scale; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; UKU: Udvalg for Kliniske Undersogelser; ESRs: Extrapryamidal Symptom Rating Scale; BAS: Barnes Akathisia Scale; SAS: Simpson-Angus-Scale; AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; *(1): „RisCox-Studie“; (2): „RisQuet-Studie“; (3): „OlaQuet-Studie“; (4): „SolianCox-Studie“; (5): „Abilify-Kognition“; (6): nicht-verblindete Monotherapie-Studie („Okulomotorik“ und „Fahrtauglichkeit“)

3.2.3 Behandlung

Nach informiertem Einverständnis und Einschluss in die Studien erfolgte in der Regel eine wash-out Phase der bisherigen Medikation über 2-14 Tage und anschließende Auftitrierung der Studienmedikation nach festen Schemata der jeweiligen Studien (in der Regel über sieben Tage). Im Verlauf konnte die Dosis je nach Verträglichkeit und klinischer Wirksamkeit in gewissen Grenzen angepasst werden.

Im Einzelnen wurden die Substanzen Risperidon und Quetiapin (RisQuet-Studie) (Riedel, Muller et al. 2005, Riedel, Spellmann et al. 2007), Olanzapin und Quetiapin (OlaQuet-Studie) (Riedel, Muller et al. 2007) miteinander verglichen. In zwei weiteren Studien wurde die Wirkung des COX-2 Inhibitors Celecoxib zusätzlich zu einem atypischen Antipsychotikum hinsichtlich einer klinischen Wirksamkeit im Vergleich zu einem Placebo untersucht (Amisulprid bzw. Solian-Celecoxib (SolCox-Studie) (Muller, Krause et al. 2010) und Risperidon-Celecoxib (RisCox-Studie) (Muller, Riedel et al. 2005). Eine weitere Studie untersuchte die Wirkung von Aripiprazol auf die Kognition ohne Vergleichssubstanz (Ari-Studie) (Riedel, Spellmann et al. 2010); daneben erfolgte eine Studie zur Wirkung von Antipsychotika auf die Fahrtauglichkeit von PatientInnen, die neben verschiedenen atypischen Antipsychotika auch die Gabe von Haloperidol umfasste.

Als Co-Medikation waren Lorazepam (bis 4 mg/Tag) für Agitation, Zopiclon (bis 22,5 mg/Tag) bei Schlafstörungen und Biperiden hydrochlorid (bis 8 mg/Tag) zur Behandlung von extrapyramidal-motorischen Symptomen erlaubt.

3.2.4 Outcome-Parameter

Der Hauptzielparameter der meisten Studien war eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit gemessen durch eine neuropsychologische Testbatterie. Weitere Zielparameter waren die Wirkung auf die schizophreientypische klinische Symptomatik gemessen anhand der PANSS sowie die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie die Entwicklung von EPMS, QTc-Zeit Veränderungen, eine Gewichtszunahme oder Veränderung der Nüchternblutglucose oder Nüchternblutfettwerte.

3.3 Hintergrund der Basisstudie des Kompetenznetzes Depression

Bei den Untersuchungen zum Einfluss genetischer Polymorphismen auf den Therapieverlauf depressiver PatientInnen wurden Daten aus der sogenannten Basisstudie des Kompetenznetzes Depression ausgewertet (Seemüller, Riedel et al. 2010). Hierbei handelt es sich um eine „naturalistische“ Verlaufsstudie, die in eine Akutphase während einer stationären Indexepisode und einer Katamneseperiode mit 1-, 2- und 3-jährigem Follow-Up gegliedert ist. Die PatientInnen wurden dabei aufgrund ihrer besonderen Krankheitschwere, eines bislang unzureichenden Therapieerfolges oder einer ausgeprägten Akuität (z.B. suizidale Krise) in ein stationäres Behandlungssetting aufgenommen. Die Dauer der stationären Behandlung und die Auswahl der Interventionen waren nicht a priori festgelegt, sondern sollten die klinische Versorgungsrealität widerspiegeln und sich an den derzeit gültigen Leitlinien orientieren. Auch die Konzeption als Multicenter-Studie unter Einbeziehung von Universitätskliniken und Landeskrankenhäusern sollte die Vielfalt der Versorgungsbedingungen repräsentieren.

Es wurde Wert auf eine Vielzahl von Untersuchungsinstrumenten gelegt, die bei Aufnahme sowie Entlassung aus dem stationären Setting erhoben wurden, um den komplexen Interaktionen von Psychopathologie, Persönlichkeitsstruktur und demographischen Besonderheiten depressiver PatientInnen gerecht zu werden.

3.4 Ablauf der Akutphase

Da in den vorgelegten Arbeiten nur Daten aus der Akutphase der Basisstudie einbezogen wurden entfällt im weiteren Verlauf eine Beschreibung der weiteren Katamneseperioden.

Die PatientInnen wurden während der stationären Indexepisode (=Akutphase) in zweiwöchigem Abstand (W2, W4, W6, ..., WX) nach Studieneinschluss und Baselineerhebung (A) untersucht bis zur Entlassungsuntersuchung (E) am Tag der Entlassung.

3.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Um die Versorgungsrealität depressiver PatientInnen möglichst gut abbilden zu können, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien bewusst sehr breit angelegt:

Einschluss-Kriterien:

- PatientInnen mit einer ersten oder wiederholten Hospitalisierung aufgrund einer depressiven Episode bei uni- oder bipolarer Depression (ICD-10: F31.3 – 5, F32.x, F33.x) oder sonstigen depressiven Störung (ICD-10: F34, F38, F39) nach den Kriterien der ICD-10.
- Alter 18 – 65 Jahre
- Einwilligung der PatientInnen in die Studie

Ausschluss-Kriterien:

- Verdacht auf eine organisch begründbare Depression
- Mangelnde Kenntnisse der deutschen Sprache
- Wohnort mehr als 100 km vom untersuchenden Zentrum entfernt

3.4.2 Untersuchungsinstrumente

Die in der Basisstudie verwendeten Untersuchungsinstrumente, welche auch in den Publikationen der Habilitation Verwendung fanden, sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Flowchart der Untersuchungsinstrumente der Akutphase der Basisstudie Depression

	Literatur	Baselineunter-suchung (A)	Verlaufsunter-suchung (W2 bis WX)	Entlassungs-untersuchung (E)
Diagnostik				
ICD-10	(World Health Organization 1992)	X		X
DSM-IV	(Saß 2003)	X		X
SKID I und II	(Wittchen, Wunderlich et al. 1997)	X		
NEO-FFI	(Borkenau 1993)	X		X
Basisdokumentation				
BADO	(Cording, Gaebel et al. 1995)	X		X

GAF	(Saß 2003)	X		X
SOFAS	(Saß 2003)	X		X
Psychopathologie				
AMDP	(Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (Hrsg.) 2007)	X	X	X
HAMD	(Hamilton 1967)	X	X	X
MADRS	(Montgomery and Asberg 1979)	X	X	X
YMRS	(Young, Biggs et al. 1978)	X	X	X
CGI	(Guy 1976b)	X	X	X
Nebenwirkungen				
UKU	(Lingjaerde, Ahlfors et al. 1987)	X	X	X
Weitere				
Medikation			Während des gesamten stationären Aufenthaltes	
Unerwünschte Ereignisse			Während des gesamten stationären Aufenthaltes	
Unerwartete oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			Während des gesamten stationären Aufenthaltes	

Abkürzungen: ICD: International Classification of Diseases; DSM: Diagnostic and Statistical Manual; SKID: Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM; NEO-FFI: Neuroticism Extraversion Openness-Fünf Faktoren Inventar; BADO: Basis Dokumentation; GAF: Global Assessment of Functioning; SOFAS: Social and Occupational Functioning Assessment Scale; AMDP: Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie; HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; CGI: Clinical Global Impression; UKU: Udvalg for Kliniske Undersogelser

3.4.3 Teilnehmende Zentren und Rekrutierung

Die Basisstudie des Kompetenznetzes Depression wurde an 12 Studienzentren in Deutschland durchgeführt. Dabei waren sieben Zentren Universitätsklinika (Campus Charité Mitte und Campus Benjamin-Franklin, Düsseldorf, Halle, Heidelberg, München: MPI & LMU) und fünf Zentren Bezirkskliniken (Inn-Salzach-Klinikum Gabersee, Isar-Amper-Klinikum Haar, Berlin: Auguste-Viktoria-Hospital, St. Joseph Krankenhaus und St. Hedwig Krankenhaus).

An allen Zentren standen wissenschaftliche Assistenten für die Durchführung der Studie, für Rater-Trainings und für eine computergestützte Datensammlung zu Verfügung. Das Vorgehen wurde in einem ausführlichen Studienprotokoll schriftlich festgelegt. Für jedes Studienzentrum wurden separate

Ethikvoten eingeholt und die Studie nach der entsprechend gültigen Fassung der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Um eine ausreichende Fallzahl für die Auswertung vieler Fragestellungen zu haben, wurde eine Rekrutierung von mindestens 800 – 850 PatientInnen mit einer depressiven Episode anvisiert. Letztendlich konnten 1073 PatientInnen eingeschlossen werden, wobei die jeweilige Fallzahl je nach Fragestellung variierte.

3.4.4 Behandlung

Durch den naturalistischen Charakter dieser Studie wurde die Behandlung während der Akutphase den jeweiligen ÄrztInnen nach klinischen Gesichtspunkten überlassen. Die Therapie sollte in Anlehnung an die jeweils gültigen Leitlinien erfolgen, insbesondere die American Psychiatric Association (APA) (American Psychiatric Association 2000) und World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (Bauer, Whybrow et al. 2002) Leitlinien.

3.5 Genetische Untersuchungen

Zur Untersuchung von relevanten Polymorphismen für die einzelnen Fragestellungen wurden in den jeweiligen Studien „single nucleotide polymorphisms (SNPs)“ verschiedener Gene bestimmt. Es wurde ein Kandidatengen-Ansatz verfolgt mit a priori festgelegten Hypothesen in Bezug auf die ausgewählten Gene. Bei einigen Studien wurden auch mehrere Kandidatengene oder mehrere SNPs in einem Kandidatengen untersucht. Dabei wurde genomische DNA aus Vollblut nach standardisierten Vorgehensweisen isoliert. Die jeweiligen SNPs wurden über verschiedene Analysemethoden mittels standardisierter Kits bestimmt. Zur Qualitätskontrolle wurden interne Kontrollen und Leerwerte verwendet. Daneben wurden 10% aller Proben zufällig ausgewählt und in unabhängigen Assays ein zweites Mal genotypisiert. Hierbei wurde eine 100%ige Übereinstimmung der Assays festgestellt. Die Genotypisierung war in 98% der Fälle erfolgreich. Proben, die wiederholt nicht genotypisiert werden konnten, wurden aus den weiteren Analysen entfernt. Die Laboruntersuchungen fanden dabei durchgehend blind für den jeweiligen Hauptoutcomeparameter statt.

In die Analysen wurden nur PatientInnen kaukasischen Ursprungs eingeschlossen, um die genetische Heterogenität aufgrund ethnischer Unterschiede zu verringern. Um die Verteilung der Genotypen mit derjenigen in der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen wurde eine Kontrollgruppe von Gesunden mit vergleichbarem mittleren Alter und Geschlechterverhältnis herangezogen. Das „linkage disequilibrium (LD)“ wurde mit dem Programm COCAPHASE 2.35 (<http://www.hgmp.mrc.ac.uk>) oder hwsim

(<http://krunch.med.yale.edu/hwsim/S>) berechnet und D' verwendet, um die Stärke des LD zu beschreiben. Haplotypen wurden mittels Haploview (Barrett, Fry et al. 2005) untersucht. Permutationen mit 100.000 Tests wurden durchgeführt für einzelne Marker und Haplotypen. Der Genetic Power Calculator wurde zur Fallzahlberechnung verwendet ([http://pngu.mgh.harvard.edu/\\$purcell/gpc/S](http://pngu.mgh.harvard.edu/$purcell/gpc/S)) (Purcell, Cherny et al. 2003).

3.6 Statistik

Neben den üblichen deskriptiven statistischen Verfahren wurden in einigen Studien der Einfluss sowie die Interaktion potenzieller Prädiktoren anhand von Regressionsanalysen und Classification And Regression Tree (CART) Analysen untersucht. Dabei war es uns wichtig zu klären, ob klinische Faktoren im Vergleich zu den biologischen Faktoren einen größeren Anteil zur Aufklärung der Varianz besitzen. Um dem nachzugehen, wurde bei einem Teil der Publikationen ein zweischrittiges Vorgehen gewählt. In einer ersten Untersuchung wurde aus einer größeren Anzahl möglicher klinischer Prädiktoren ein Set von relevanten Faktoren durch Prädiktionsanalysen bestimmt. In einer zweiten Untersuchung erfolgte dann die Hinzunahme von biologischen (genetischen) Faktoren zu dieser Auswahl an bereits etablierten klinischen Faktoren. Als „relevant“ wurden Prädiktoren dann gewertet, wenn sie in den univariaten Tests und einem weiteren statistischen Verfahren signifikant waren.

Da die bisherigen Ergebnisse pharmakogenetischer Untersuchungen der Literatur stark widersprüchlich sind und genetische Prädiktoren das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen nur zu einem Teil erklären können, versuchen wir zum einen soweit möglich klinische Faktoren in unsere Analysen einzubeziehen und weitere biologische Marker zu identifizieren, die einen Teil der Varianz erklären können.

Zur Untersuchung für die therapierelevanten Fragestellungen standen uns dabei verschiedene Patientenkollektive zur Verfügung. Zum einen war das ein großes Kollektiv schizophrener PatientInnen, welches monotherapeutisch mit verschiedenen atypischen Antipsychotika (v.a. Risperidon, Quetiapin, Olanzapin, Amisulprid, Aripiprazol) behandelt wurde (Riedel, Muller et al. 2005, Riedel, Muller et al. 2007, Riedel, Spellmann et al. 2010). Die Therapie erfolgte größtenteils unter randomisierten doppelblinden Bedingungen über sechs Wochen.

An diesem Kollektiv wurde untersucht, inwieweit genetische Polymorphismen einen Einfluss auf die Entwicklung einer Gewichtszunahme bzw. einer Verlängerung der QTc-Zeit unter Therapie mit atypischen Antipsychotika haben (Publikationen A und B).

Pharmakogenetische Untersuchungen depressiver PatientInnen wurden an dem naturalistischen Kollektiv stationärer PatientInnen der Basisstudie Depression des Kompetenznetz Depression durchgeführt (Seemüller, Riedel et al. 2010, Schennach, Meyer et al. 2012) (Publikationen C und D).

An diesem Kollektiv wurden auch die Voruntersuchungen durchgeführt, um depressive Subtypen und deren Verlauf zunächst klinisch zu charakterisieren, bevor eine Untersuchung möglicher genetischer Grundlagen dieser Subtypen erfolgen soll.

4. Ergebnisse der relevanten Originalarbeiten

Das Ziel der vorgelegten Publikationen war einen Beitrag zu den pharmakogenetischen Grundlagen in der Entwicklung von Nebenwirkungen und bei der Therapieresponse unter einer Behandlung mit Antipsychotika von schizophrenen PatientInnen bzw. Antidepressiva von depressiven PatientInnen zu leisten. Die große Hoffnung des Forschungsfeldes der Pharmakogenetik besteht darin, die pharmakologische Behandlung in der Zukunft besser individualisieren zu können. Mithilfe der Information genetischer Polymorphismen soll die Vorhersagbarkeit von z.B. Nebenwirkungen oder einem Therapieansprechen besser werden. Die Anwendung dieses Wissens auf bestimmte Patientensubgruppen stellt einen weiteren wichtigen Baustein dar.

4.1. Zusammenhang zwischen Polymorphismen im SNAP-25 Gen und Gewichtszunahme unter antipsychotischer Therapie von schizophrenen PatientInnen (Publikation A)

SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients

Richard Musil, Ilja Spellmann, Michael Riedel, Sandra Dehning, Anette Douhet, Katja Maino, Peter Zill, Norbert Müller, Hans-Jürgen Möller, Brigitta Bondy

J Psychiatr Res. 2008 Oct;42(12):963-70. doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.11.003. Epub 2008 Jan 8.

Es konnten 162 PatientInnen (93 m; $34,19 \pm 12,31$ Jahre) aus dem Monotherapiesample der schizophrenen PatientInnen in diese Analyse aufgenommen werden. Diagnostisch zeigte der überwiegende Anteil der PatientInnen den paranoiden Subtyp ($n = 103$) gefolgt vom desorganisierten Subtyp ($n = 24$), schizoaffektiver Störung ($n = 19$), polymorph psychotischer Störung ($n = 4$), katatoner ($n = 1$), residueller ($n = 2$) Schizophrenie, post-schizophrener Depression ($n = 1$), undifferenzierter Schizophrenie ($n = 1$) und nicht näher bezeichnetem Subtyp ($n = 1$). Es waren 68 PatientInnen bislang nie mit einem Antipsychotikum behandelt worden oder hatten eine medikamentenfreie Zeit von über

drei Monaten. Die PatientInnen wurden während der Behandlungsphase mit Risperidon (54%), Olanzapin (17%), Quetiapin (17%), Amisulprid (9%) oder Sertindol (3%) behandelt. Die PatientInnen waren zu 88% deutschen, 4% türkischen und 8% slawischen Ursprungs. Zum Vergleich hatten wir 312 gesunde Kontrollprobanden zur Verfügung, mit einem Anteil von 2% türkischen oder slawischen Hintergrunds.

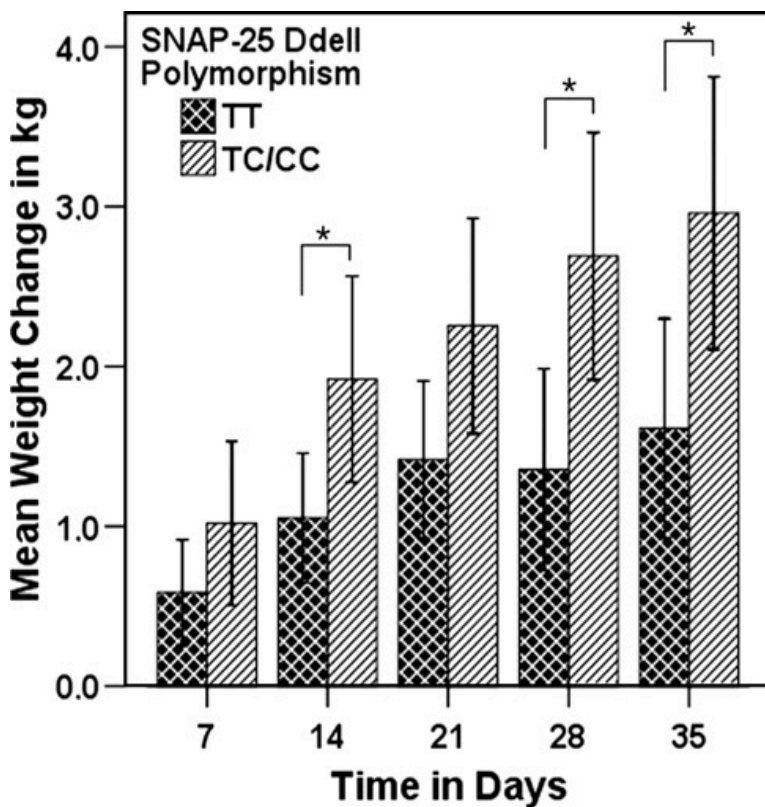
Die genomische DNA wurde aus Vollblut nach Standardprotokollen isoliert. Drei „restriction fragment length polymorphisms“ (RFLP) im SNAP-25 Gen wurden mittels der Enzyme MnlI, DdeI und Tail genotypisiert. Die MnlI- (T/G; rs3746544) und DdeI- (T/C; rs1051312) SNPs liegen nur vier Basenpaare auseinander und konnten mit der gleichen PCR amplifiziert werden. Der Tail-SNP (T/C; rs8636) liegt 658 bzw. 654 Basenpaare von den anderen beiden SNPs entfernt. Weitere Details zu den Primern und der PCR-Methodik können der Originalpublikation entnommen werden (Musil, Spellmann et al. 2008). Mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den Genotypen als unabhängige Variable und Vorbehandlung, Alter, Geschlecht, Medikation und den Baseline-Werten als Covariaten wurden statistische Unterschiede zwischen den Genotypen in Bezug auf Therapieresponse, Gewichtszunahme und Veränderung von Laborparametern untersucht. Eine lineare Regression wurde verwendet, um einen Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und klinischer Verbesserung zu beurteilen bzw. zur Untersuchung des möglichen Einflusses von Alter und Geschlecht auf das Gewicht oder PANSS-Veränderungen. Die Berechnungen wurden mit SPSS (Version 13.0 für Windows) durchgeführt (SPSS Inc. 2013).

Es zeigte sich in der Patientengruppe ein signifikant erhöhter BMI im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden mit einem Anteil von 16% PatientInnen, die bereits die Kriterien für eine Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) bei Baseline erfüllen. Die Laborwerte (Nüchtern-Blutfette, Nüchtern-Glucose) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Im Verlauf von fünf Wochen Therapie zeigte sich allerdings ein signifikanter Anstieg aller Laborparameter in der Patientengruppe. Insgesamt kam es zu einer Gewichtszunahme von $2,20 \pm 3,11 \text{ kg}$ und einem Anstieg des BMI von $0,77 \pm 1,04 \text{ kg/m}^2$. Die bereits vorbehandelten PatientInnen zeigten im Vergleich zu den nicht vorbehandelten PatientInnen bei Baseline einen höheren BMI ($25,8 \pm 4,9$ vs. $23,7 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$; $F = 5,3$; $p = 0,001$) sowie erhöhte Serum-Cholesteroll- (209 ± 51 vs. $188 \pm 35 \text{ mg/dl}$; $F = 6,002$; $p < 0,001$) und erhöhte Nüchtern-Glucose-Werte (108 ± 37 vs. $93 \pm 20 \text{ mg/dl}$; $F = 4,069$; $p = 0,004$). Die Gewichtsveränderungen zeigten keinen Zusammenhang mit der Stärke der PANSS-Veränderungen. Allerdings fand sich eine signifikante negative Korrelation der Gewichts- und BMI-Veränderungen mit den jeweiligen Ausgangswerten (nicht-parametrische Korrelation nach Spearman: $r = -0,17$; $p = 0,045$

(Gewichtszunahme) und $r = -0.301$; $p = 0,002$ (BMI-Veränderung)), sodass PatientInnen mit geringerem Ausgangs-BMI bzw. –Gewicht eine stärkere Zunahme zeigten.

Hinsichtlich der Verteilung der Genotypen fanden sich keine Unterschiede zwischen den PatientInnen und Kontrollen. Die Tail und MnlI-Polymorphismen lagen jeweils im linkage disequilibrium (Kopplungsungleichgewicht) zueinander in beiden Gruppen.

Ein Zusammenhang zwischen Genotyp und Verbesserung der PANSS-Skalen ließ sich nicht feststellen. Dafür zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Ddell-Genotyp und BMI bei Baseline sowie den BMI- und Gewichtsveränderungen. Der BMI der Ddell-TT-Homozygoten lag bei $25,9 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zu $23,4 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$ bei den kombinierten TC- und CC-Genotypen (ANCOVA mit Korrektur für Gewicht bei Baseline und Vorbehandlung: $F(1) = 4,57$; $p = 0,035$). Im Verlauf der fünfwöchigen Behandlung kam es zu einer signifikant stärkeren Gewichtszunahme in der TC/CC-Gruppe im Vergleich zu den Ddell TT-Homozygoten (ANCOVA nach Korrektur für Gewicht bei Baseline und Vorbehandlung:



$F(1) = 4,77$; $p = 0,031$) (siehe Abbildung 1 (Musil, Spellmann et al. 2008)). Noch deutlicher war dieser Unterschied in der größten Medikationsgruppe (Behandlung mit Risperidon) (ANCOVA nach Korrektur für Gewicht bei Baseline und Vorbehandlung: $F(1) = 6,3$; $p = 0,014$). Des Weiteren zeigten sich bei den MnlI und Tail-Polymorphismen die mutierte Variante (GG bzw. TT-Genotyp) jeweils assoziiert zu erhöhten Triglyzeridwerten bei Baseline ($216 \pm 178 \text{ mg/dl}$ bzw. $216 \pm 168 \text{ mg/dl}$ vs. $120 \pm 60 \text{ mg/dl}$; $F(2) = 5,5$; $p = 0,008$; $p_{\text{corr}} = 0,005$ bzw. $F(2) = 5,5$; $p = 0,008$; $p_{\text{corr}} = 0,006$).

Abbildung 1: Gewichtsveränderung über die Zeit aufgeteilt nach dem Ddell Polymorphismus im SNAP-25 Gen. Die Fehlerbalken zeigen die 95%-Konfidenzintervalle; * $p < 0,05$.

Reprinted/Translated by permission. This article was published in J Psychiatr Res., 42(12), Musil R. et al., "SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients", 963-70, Copyright Elsevier (2008)

4.2. QTc-Zeitverlängerung unter kurzfristiger Behandlung schizophrener PatientInnen: Effekte verschiedener Antipsychotika und genetischer Faktoren (Publikation B)

QTc prolongation in short-term treatment of schizophrenia patients: effects of different antipsychotics and genetic factors

Ilja Spellmann, Matthias A. Reinhard, Diana Veverka, Peter Zill, Michael Obermeier, Sandra Dehning, Rebecca Schennach, Norbert Müller, Michael Riedel, **Richard Musil**
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Jun;268(4):383-390. doi: 10.1007/s00406-018-0880-8. Epub 2018 Feb 10.

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit Risikopolymorphismen bei einem monotherapeutisch behandelten Patientenkollektiv hinsichtlich einer QTc-Zeitverlängerung unter antipsychotischer Therapie als Risikofaktoren im Vergleich zu bereits etablierten klinischen Faktoren bedeutsam sind.

Für diese Analyse wurden alle PatientInnen aus den Monotherapiestudien eingeschlossen, bei denen EKG-Messungen zu Beginn und im Verlauf von fünf Wochen Therapie vorlagen. Die QTc-Zeit wurde über ein 12-Kanal-EKG-Gerät gemessen und über die Bazett-Formel ($QTc = QT/RR^{0,5}$) korrigiert. Als mögliche klinische Einflussfaktoren wurden Alter, Geschlecht, Kaliumwerte zum Messzeitpunkt und die verabreichte Medikation verwendet. Die genetischen Polymorphismen wurden aus den bereits in der Literatur zum Long-QT-Syndrom bekannten bzw. aus den GWAS-Analysen der Antipsychotika-induzierten QTc-Zeitverlängerung ausgewählt (rs1805123 (Lys897Thr) im KCNH2 Gen, rs10798 und rs757092 im KCNQ1 Gen, rs1805124 (His558Arg) im SCN5A Gen, rs4959235 im SLC22A23 Gen, rs10458561 im LOC10537879 Gen, rs16895513 im LOC101927066 Gen sowie rs12143842 im NOS1AP Gen und rs7142881 im NUBPL Gen).

So wie in den nachfolgenden Analysen im Kollektiv der depressiven PatientInnen des Kompetenznetz Depression wurden verschiedene statistische Verfahren (gemischte Regressionen mit einer zusammengesetzten Symmetriestruktur und Classification and Regression Trees (CART)) angewandt, um den Einfluss der gewählten Prädiktoren zu untersuchen. Die last observation carried forward (LOCF) Methode wurde verwendet, um fehlende QTc-Werte im 5-Wochenverlauf, aufzufüllen. Die Analysen wurden mit R 3.0.2 gerechnet (R Development Core Team 2011). Die Studienpopulation setzte sich aus 199 PatientInnen (111 Männer, mittleres Alter 33,33 (\pm 12,17 Jahre) und einem Anteil von 90% deutscher, 4% türkischer und 6% slawischer Abstammung zusammen. Die durchschnittliche QTc-Zeit betrug $402,08 \pm 15,95$ ms; abnorme QTc-Zeiten waren nicht zu verzeichnen. Die Medikation setzte sich wie folgt zusammen: Risperidon (n = 75), Amisulprid (n = 40), Quetiapin (n = 21), Haloperidol (n = 10) und Aripiprazol (n = 26). Wie aus Abbildung 2 (Spellmann, Reinhard et al. 2018) ersichtlich kam

es zu einem geschlechtsspezifischen Anstieg der QTc-Zeit über den Therapieverlauf von fünf Wochen ($p < 0,001$) mit einer größeren Zunahme bei den Frauen ($p = 0,0127$). Auch ein höheres Alter ($p = 0,019$) und ein niedrigerer Kaliumwert ($p = 0,022$) zeigten sich als signifikante Einflussgrößen.

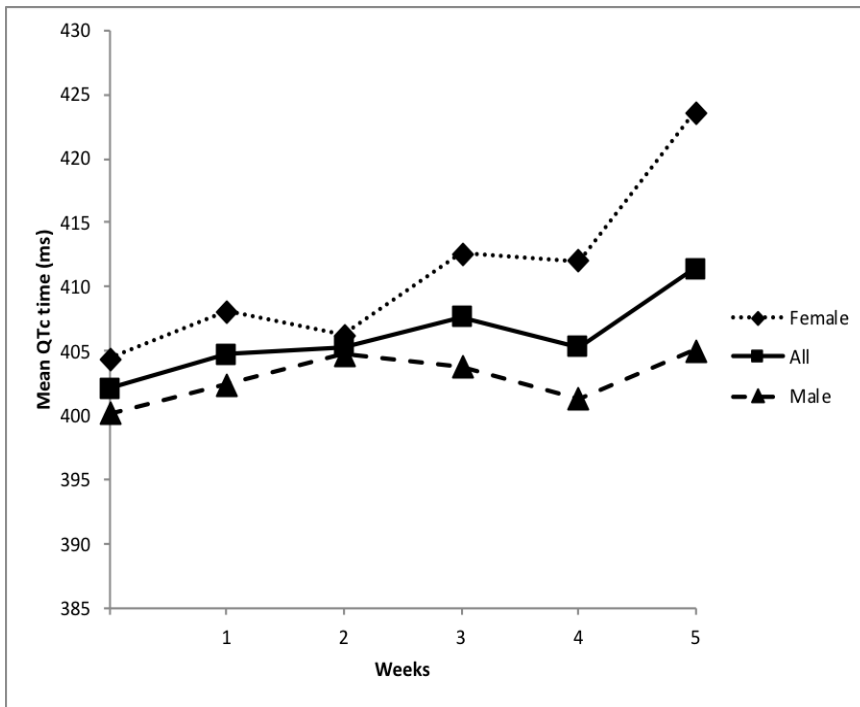


Abbildung 2: Verlauf der QTc-Zeiten über fünf Wochen Therapie im Gesamtkollektiv und getrennt nach Geschlecht.

Hinsichtlich der Medikation zeigten sich Amisulprid und Quetiapin mit dem höchsten Risiko behaftet gefolgt von Olanzapin und Risperidon. Unter Haloperidol und Aripiprazol kam es hingegen zu einer leichten Verkürzung der QTc-Zeit. Die CART-Analyse diskriminierte Amisulprid, Olanzapin und Quetiapin mit einem höheren Risiko für eine QTc-Zeitverlängerung > 420 ms von den anderen drei Präparaten (siehe Abbildung 3 (Spellmann, Reinhard et al. 2018)).

Bei den genetischen Polymorphismen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem SCN5A Polymorphismus (rs1805124 (His558Arg)) mit dem QTc-Intervall ($p = 0,046$), aber kein Einfluss über die Zeit ($p = 0,65$). Die übrigen Polymorphismen lieferten keine signifikanten Zusammenhänge mit der QTc-Zeit zu Beginn oder im Verlauf der Therapie.

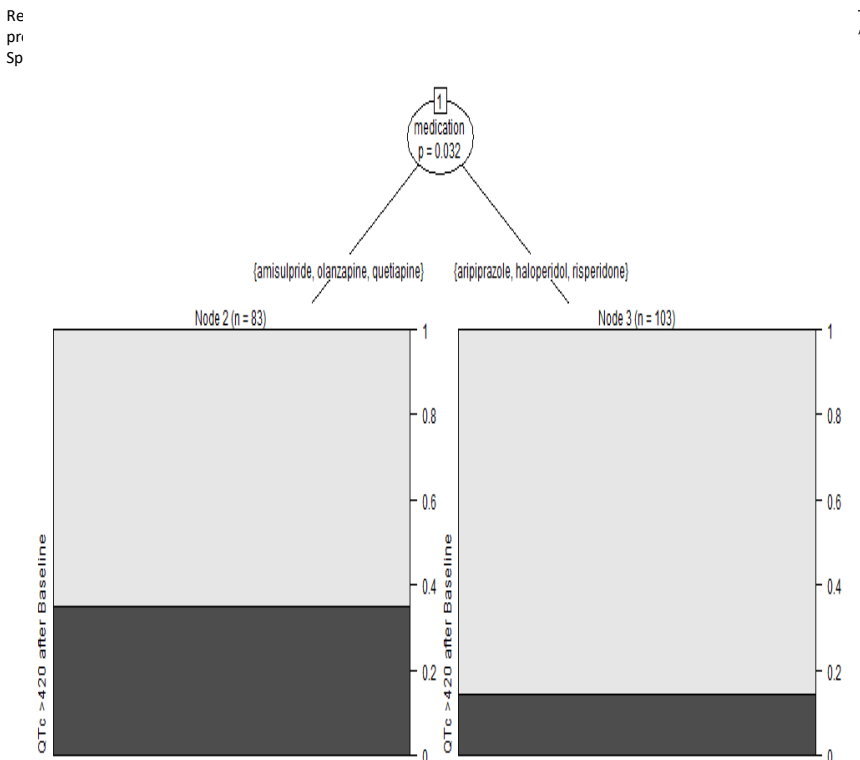


Abbildung 3: CART Analyse für eine QTc-Zeitverlängerung > 420 ms

Reprinted/Translated by permission from Springer Nature, European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, "QTc prolongation in short-term treatment of schizophrenia patients: effects of different antipsychotics and genetic factors", Spellmann, I. ... Musil, R., Feb 10, 2018

4.3. Genetik neu-auftretender Suizidalität unter antidepressiver Therapie – Ergebnisse aus einer großen naturalistischen Studie von stationären PatientInnen mit einer majoren Depression. (Publikation C)

Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment – data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode

Richard Musil, Peter Zill, Florian Seemüller, Brigitta Bondy, Sebastian Meyer, Ilja Spellmann, Wolfram Bender, Mazda Adli, Isabella Heuser, Robert Fisher, Wolfgang Gaebel, Wolfgang Maier, Marcella Rietschel, Dan Rujescu, Rebecca Schennach, Hans-Jürgen Möller, Michael Riedel
Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Jul;23(7):663-74. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.08.009. Epub 2012 Oct 11.

Die zugrundeliegende Stichprobe dieser Analyse war das bereits beschriebene große naturalistische Kollektiv depressiver PatientInnen während der stationären Indexepisode. In der vorliegenden Arbeit konnten dabei 269 dieser PatientInnen näher betrachtet werden, für die sowohl die genetischen als auch klinischen Marker entsprechend vorlagen. Dieses deutlich kleinere Sample mit $n = 447$ im Vergleich zur Ausgangspopulation von 1073 PatientInnen unterschied sich jedoch nicht in Bezug auf mittleres Alter, Geschlechtsverteilung, Alter bei Erstmanifestation, Anzahl an Respondern und Remittern sowohl Anzahl an PatientInnen mit einer partiellen therapierefraktären Depression.

Die Verteilung der Allele und Genotypen wurde mit einem Kollektiv von 447 gesunden Personen (mittleres Alter $44,3 \pm 16,04$ Jahre; 224 Männer) kaukasischer Abstammung, die meisten davon deutschen Ursprungs, verglichen.

Als primäre Zielgrößen wurden drei klinische Phänotypen definiert. PatientInnen wurden als grundsätzlich suizidal klassifiziert, wenn sie bei Aufnahme, Entlassung oder im Verlauf der Therapie eines der folgenden Merkmale aufwiesen: Frage 3 („Suizid(versuch) – 0: keiner; 1: Lebensüberdross; 2: Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod; 3: Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten; 4: Suizidversuch“) der Hamilton Depressionsskala (HAMD) ≥ 3 , Frage 10 („Selbstmordgedanken – 0: Freude am Leben oder die Ansicht, dass man im Leben die Dinge nehmen muss, wie sie kommen; 1; 2: Lebensmüde. Nur zeitweise Selbstmordgedanken; 3; 4: Lieber tot. Selbstmordgedanken sind häufig. Selbstmord wird als möglicher Ausweg angesehen, jedoch keine genauen Pläne oder Absichten; 5; 6: Deutliche Selbstmordpläne und -absichten, falls sich eine Gelegenheit bietet. Aktive Vorbereitung zum Selbstmord“) der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) ≥ 4 , suizidale Handlungen aufgrund der Basisdokumentation (BADO) bei Aufnahme oder Entlassung, Suizidalität oder Suizidversuch als Aufnahmegrund, Suizidversuch während der Behandlungsphase und stattgehabter Suizid.

Demgegenüber wurde TESI, also die unter Therapie neu aufgetretene Suizidalität definiert als erweitertes Auftreten von neuer Suizidalität, wie bereits bei Seemüller beschrieben (Seemüller, Riedel et al. 2009). Demnach zeigten PatientInnen dieses Merkmal, wenn sie während der Therapie einen Anstieg bei Frage 3 der HAMD von 0 oder 1 auf mindestens 3 aufwiesen oder einen Anstieg bei Frage 10 der MADRS von 0 oder 1 auf mindestens 4. Aus Gründen der Konsistenz mussten die PatientInnen, welche diesen Sprung nur in einer der beiden Skalen aufwiesen zumindest einen Anstieg in der jeweiligen anderen Skala zeigen.

Als Indexfälle wurden die PatientInnen mit TESI bezeichnet, als Kontrollgruppen dienten alle PatientInnen mit einer anderen Form von Suizidalität außer TESI und als zweite Kontrollgruppe alle PatientInnen ohne irgendeine Form von Suizidalität. Insgesamt konnten die Daten von 269 PatientInnen (mittleres Alter 45.0 ± 11.9 Jahre, 103 Männer) für die Auswertung verwendet werden. Davon wiesen 139 (51,7%) irgendeine Form von Suizidalität auf und 22 (8,2%) die interessierende Variable „neu-auftretende Suizidalität“ (TESI). Damit wurden 117 PatientInnen (43,5%) als Non-TESI suizidal eingestuft. Zehn PatientInnen erfüllten die TESI-Kriterien sowohl in der HAMD- als auch in der MADRS-Skala, die übrigen 12 jeweils nur in einer Skala, zeigten aber einen Anstieg in der anderen Skala. Das erste bemerkenswerte Ergebnis ist, dass übereinstimmend mit früheren Beobachtungen 16 der 22 TESI-PatientInnen innerhalb der ersten sechs Wochen Therapie die Kriterien erfüllten. Nominell waren die TESI-PatientInnen jünger und häufiger Frauen sowie signifikant häufiger bipolar depressiv. Zwei PatientInnen unternahmen im Index-Zeitraum einen Suizidversuch. Davon erfüllte eine Patientin die TESI-Kriterien. Neben dem weiblichen Geschlecht hatte diese Patientin eine bipolare Depression, eine komorbide Persönlichkeitsstörung und acht frühere stationäre Aufnahmen. Auch bezüglich der Medikation zeigten sich signifikante Unterschiede. So waren die TESI-PatientInnen häufiger mit Antipsychotika, SSRIs, SSNRIs, Tranquilizer, Hypnotika und Lithium behandelt worden.

Die klinischen Prädiktoren waren Alter, Therapieresistenz, Anzahl früherer Hospitalisierungen, Vorhandensein von Akathisie und komorbide Persönlichkeitsstörung (siehe auch Punkt 2.7), wobei Akathisie durch die Frage N6 (N6: Kategorie der Nebenwirkung „neurologisch“, 6. item: Akathisie – 0: nicht vorhanden; 1: vorhanden, leicht; 2: vorhanden, moderat; 3: vorhanden, schwer“) der Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) Skala bestimmt wurde (Seemüller, Riedel et al. 2009). Als genetische Einflussfaktoren wurden der Val66Met Polymorphismus im BDNF-Gen (rs6562) (Perroud, Courtet et al. 2008, Sarchiapone, Carli et al. 2008, Zarrilli, Angiolillo et al. 2009), die Serotonintransporter verbundene polymorphe Region (5-HTTLPR) in ihrer triallelischen Form (inkl. rs25531) (Du, Faludi et al. 2001, Bah, Lindstrom et al. 2008), ein 30 Basenpaare großer Fragmentlängen Polymorphismus in der

Promoterregion des MAO A Gens (MAOA-VNTR) (Du, Faludi et al. 2002, Courtet, Jollant et al. 2005, Zalsman, Patya et al. 2011), drei SNPs im Tryptophanhydroxylase 1 (TPH1) Gen (G-6526A (rs5437731), A799C (rs1799913) (Rujescu, Giegling et al. 2003, Bellivier, Chaste et al. 2004, Menke, Lucae et al. 2008), rs10488683 (C/T)) und sechs SNPs im TPH2 Gen (G844T (rs4570625), rs11178997 (T/A), rs4565946 (C/T), rs1386494 (C/T), rs7305115 (A/G) and rs4290270 (A/T) (Zill, Buttner et al. 2004a, Zhou, Roy et al. 2005)) festgelegt.

Die genomische DNA wurde wieder aus Vollblut extrahiert. Die Polymorphismen im TPH1 und TPH2 Gen wurde mittels TaqMan® Technik auf dem ABI7000 System gemessen. Der 5-HTTLPR A/G SNP rs25531 wurde in seine triallelische Version mittels PCR differenziert. Die 30 bp Sequenz im MAOA Gen wurde ebenfalls mittels PCR und anschließender Gel Elektrophorese bestimmt.

Für die Analyse konnten nur die PatientInnen ausgewählt werden, die sowohl entsprechende HAMD-Ratings zur Bestimmung der Phänotypen aufwiesen, und von denen auch genetisches Material vorhanden war. Bei geringen Häufigkeiten der minoren Allele haben wir die homozygoten Träger des minoren Allels mit den heterozygoten Trägern kombiniert, um die Fallzahlen zu erhöhen. Der MAOA VNTR Polymorphismus wurde nur in Frauen bestimmt.

In einem ersten Schritt haben wir mittels Fisher's exakter Test nach Assoziationen der Genotypen mit neu-aufretender Suizidalität gesucht. Die Methode nach Benjamini & Hochberg wurde verwendet, um für multiples Testen zu korrigieren (Benjamini and Hochberg 1995). In einem zweiten Schritt wurden mittels 1) logistischer Regression als auch 2) CART-Analyse die am meisten relevanten genetischen Prädiktoren identifiziert. Neu-aufretende Suizidalität wurde dabei jeweils als die abhängige Variable definiert. Dabei wurden zunächst in einem Modell alle klinischen als auch potenziellen genetischen Prädiktoren eingeschlossen und anschließend mittels Vorwärts-Rückwärts Selektion basierend auf dem Bayesischen Informationskriterium (BIC) die relevanten Faktoren identifiziert mit der Einschränkung, dass die klinischen Prädiktoren im Modell verbleiben sollten. Das endgültige Modell wurde über den area-under-the-curve (AUC) Wert durch fünffache Kreuzvalidierung beurteilt und Nagelkerke's R² zur Beurteilung der Modellgüte bestimmt. Alle Analysen wurden mit dem statistischen Softwarepaket R 2.13.2 ausgeführt (R Development Core Team 2011).

Als „relevant“ wurden Prädiktoren dann gewertet, wenn sie in den univariaten Tests und einem weiteren statistischen Verfahren signifikant waren. Weitere Einzelheiten zur Methodik sind der Originalpublikation zu entnehmen (Musil, Zill et al. 2013a).

Hinsichtlich der Frequenz der SNPs unterschieden sich die PatientInnen nicht von der gesunden Kontrollpopulation (n = 447). Nominelle Unterschiede zeigten sich für den TPH2 rs1386494 C/T (Fisher's

exakter Test: $p = 0,013$) und den TPH2 rs73051551 A/G ($p = 0,025$) Polymorphismus. Diese Ergebnisse waren nicht für multiples Testen korrigiert.

Im Vergleich mit den nicht-suizidalen PatientInnen zeigten sich drei Polymorphismen in den univariaten Tests als signifikant mit TESI assoziiert. In der logistischen Regression (siehe Tabelle 3) und in der CART-Analyse (siehe Abbildung 4 (Musil, Zill et al. 2013a)) zeigten sich nur für den TPH2 rs1386494 C/T Polymorphismus signifikante Ergebnisse.

Tabelle 3: Ergebnisse der logistischen Regression beim Vergleich der PatientInnen mit neu-aufretender Suizidalität (TESI) und den nicht-suizidalen PatientInnen.

	Exp (β) (Odds ratio)	Schätzer	Std. Fehler	Z Wert	p-Wert
(Intercept)	0,10	-2,26	1,15	-1,97	0,0489
Alter	0,96	-0,04	0,03	-1,63	0,1025
Anzahl früherer Hospitalisierungen	1,45	0,37	0,13	2,95	0,0031
Vorhandensein von Therapieresistenz	2,24	0,81	0,63	1,28	0,201
Vorhandensein von Akathisie	4,49	1,050	1,04	1,45	0,1484
Komorbide Persönlichkeitsstörung	4,85	1,58	0,58	2,71	0,0068
TPH2 rs1386494 CT + TT	3,51	1,26	0,55	2,28	0,0225

Adapted/Translated by permission. This article was published in Eur Neuropsychopharmacol., 23(7), Musil R. et al., "Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment – data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode", 663-74, Copyright Elsevier (2013)

Das finale Modell der logistischen Regression wies eine AUC von 0,753 und ein Nagelkerke's R^2 von 0,358 auf und zeigte somit eine zufriedenstellende Vorhersagekraft. Die Power lag bei 83% für den Vergleich der 22 TESI-PatientInnen mit den 130 nicht-suizidalen PatientInnen bei einer Typ-I Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,05 und einem angenommenen Risiko für TESI von 0,08 bei der minoren Allel-Frequenz von 0,14 des rs1386595 SNPs und einem angenommenen Risiko der Variante von 3,5 (odds ratio des rs1386494 SNPs in der logistischen Regression lag bei 3,51).

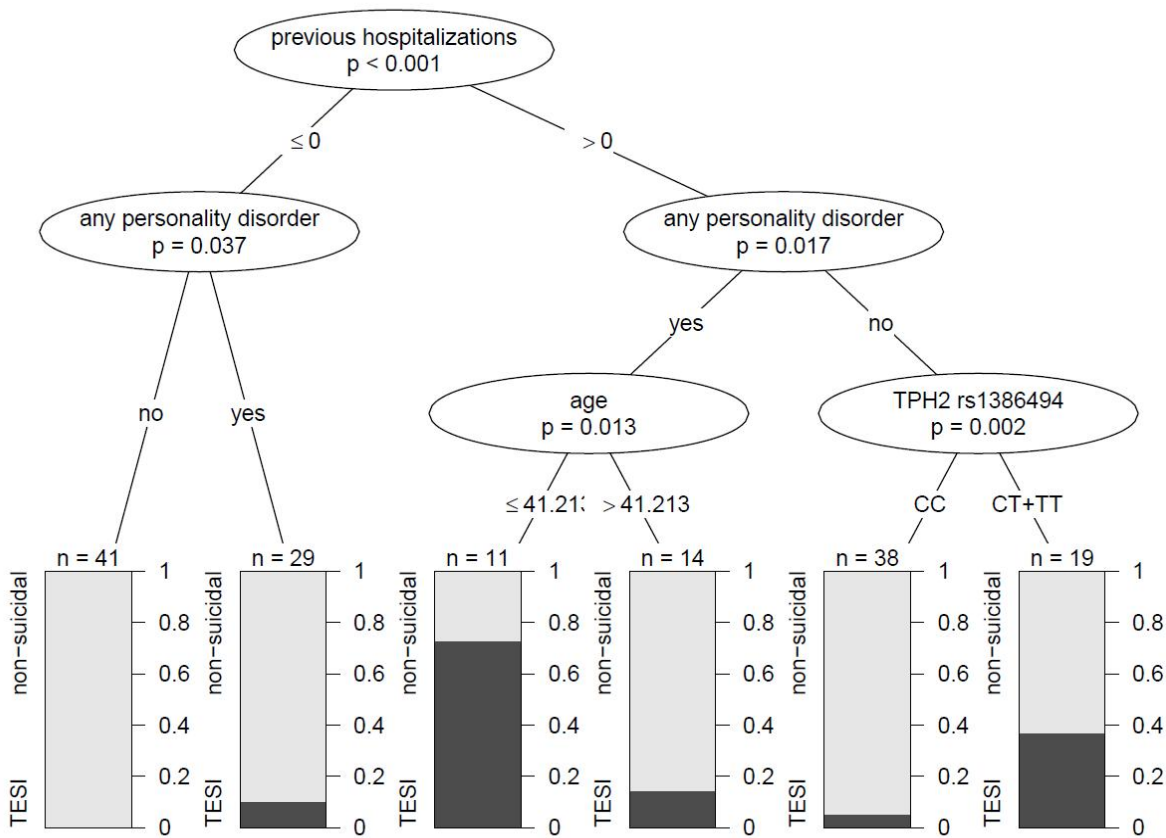


Abbildung 4: CART-Analyse für den Vergleich der PatientInnen mit neu-aufretender Suizidalität (TESI) (schwarze Abschnitte) und den nicht-suizidalen PatientInnen. Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss des TPH2 rs1386494 C/T Polymorphismus in den PatientInnen mit früheren Krankenhausaufenthalten und ohne komorbide Persönlichkeitsstörung.

Adapted/Translated by permission. This article was published in Eur Neuropsychopharmacol., 23(7), Musil R. et al., "Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment – data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode", 663-74, Copyright Elsevier (2013)

Beim Vergleich zwischen den TESI-PatientInnen mit den non-TESI suizidalen PatientInnen fanden sich ebenfalls drei SNPs mit TESI nominell signifikant assoziiert. Hierunter auch der TPH2 rs1386494 C/T SNP (CT + TT: 33%; CC: 10%; $p = 0,0024$). Nach Korrektur für multiples Testen zeigte dieser noch eine Tendenz zu einem signifikanten Zusammenhang ($p = 0,086$). Auch nach Analyse der Haplotypen mittels Haploview blieb ein signifikanter Einfluss bestehen ($p = 0,0018$ bzw. $p = 0,0173$ nach 100.000 Permutationen).

In der logistischen Regression fand sich dieser SNP mit einer odds-ratio von 5,64 ebenfalls als signifikanter Einflussfaktor (siehe Tabelle 4). Das finale Modell wies eine AUC von 0,85 und ein Nagelkerke's R^2 von 0,43 und zeigte damit sogar eine bessere Vorhersagegüte als das Modell des ersten Vergleichs.

Tabelle 4: Ergebnisse der logistischen Regression beim Vergleich der TESI-PatientInnen mit den non-TESI suizidalen PatientInnen.

	Exp (β) (Odds ratio)	Schätzer	Std. Fehler	Z Wert	p-Wert
(Intercept)	0,29	-1,24	1,35	-0,92	0,3557
Alter	0,94	-0,07	0,03	-2,25	0,0241
Anzahl früherer Hospitalisierungen	1,20	0,18	0,09	1,95	0,0508
Vorhandensein von Therapieresistenz	19,71	2,98	0,88	3,40	0,0007
Vorhandensein von Akathisie	11,82	2,47	1,06	2,32	0,0201
Komorbide Persönlichkeitsstörung	3,65	1,29	0,68	1,92	0,0552
TPH2 rs1386494 CT + TT	5,64	1,73	0,60	2,86	0,0042

Adapted/Translated by permission. This article was published in Eur Neuropsychopharmacol., 23(7), Musil R. et al., "Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment – data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode", 663-74, Copyright Elsevier (2013)

Das finale Modell hatte eine Power von 98% bei einer minoren Allelfrequenz von 0,14 und einem bestehenden Risiko von 5,6 (odds-ratio) beim Vergleich der 22 TESI-PatientInnen mit den 117 non-TESI suizidalen PatientInnen und einem angenommenen Typ-I Fehler von 0,05 und einem Risiko für TESI von 0,08.

Auch in der CART-Analyse zeigte sich dieser SNP als signifikanter Einflussfaktor für diejenigen PatientInnen ohne Therapieresistenz und mit nur einer geringen Anzahl von früheren Krankenhausaufenthalten (siehe Abbildung 4 (Musil, Zill et al. 2013a)).

Konsistent zeigten sich in allen Analysen die T-Allel-Träger mit dem größeren Risiko behaftet.

Von den beiden PatientInnen, die einen Suizidversuch während der stationären Behandlungsphase unternahmen, war die Patientin, die auch die TESI-Kriterien erfüllte CT heterozygot, der andere Patient CC-homozygot.

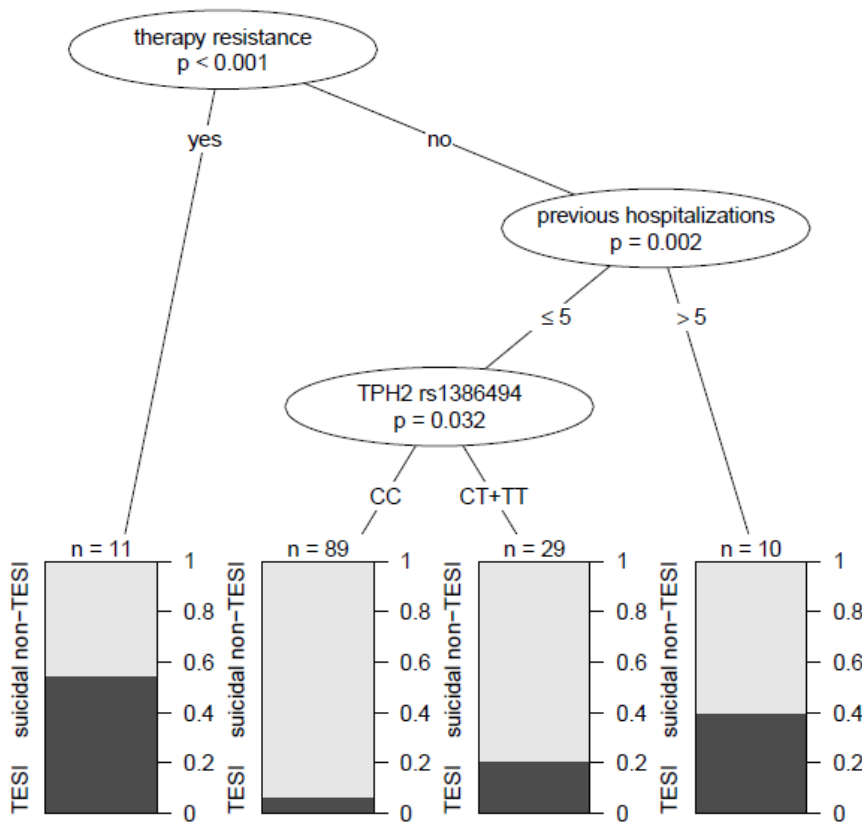


Abbildung 4: CART-Analyse für den Vergleich der PatientInnen mit neu-auftretender Suizidalität (TESI) (schwarze Abschnitte) und den non-TESI suizidalen PatientInnen. Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss des TPH2 rs1386494 C/T Polymorphismus bei den PatientInnen geringer Anzahl früherer Krankenhausaufenthalte und ohne Therapieresistenz.

Adapted/Translated by permission. This article was published in Eur Neuropsychopharmacol., 23(7), Musil R. et al., "Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment – data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode", 663-74, Copyright Elsevier (2013)

In der Haplotypen-Analyse der sechs untersuchten TPH2 Polymorphismen zeigte sich ein Haplotypen-Block beim Vergleich der TESI-PatientInnen mit den nicht-suizidalen PatientInnen (siehe Abbildung 5 (Musil, Zill et al. 2013a)). Der Haplotyp mit dem Risiko-Allel (T) des rs1386494 SNPs (GTCTA) zeigte einen nicht-signifikanten Trend ($p = 0,0262$, korrigiert $0,3175$). Das T-Allel selbst verpasste knapp die Kriterien der Signifikanz nach 100.000 Permutationen ($p = 0,0039$; korrigiert $0,0749$).

Beim Vergleich der TESI-PatientInnen mit den non-TESI

suizidalen PatientInnen fanden wir zwei Haplotypen-Blocks. Ein Haplotyp des zweiten Blocks, der den Risikomarker beinhaltete (TAA) fand sich signifikant häufiger bei den TESI-PatientInnen ($p = 0,0012$; korrigiert $0,0099$). Dieser Haplotyp fand sich ausschließlich mit einem Haplotyp des ersten Blocks (GTC) in Kombination, welcher selbst einen nicht-signifikanten Trend aufwies ($p = 0,0254$; korrigiert $0,1611$) (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Haplotypen Blocks der sechs untersuchten SNPs im TPH2 Gen mittels „solid spine method“ unter Haploview. Es sind die Häufigkeiten und die p -Werte der Assoziationstests (χ^2) beim Vergleich der TESI-PatientInnen mit den beiden anderen Gruppen dargestellt.

Haplotyp Block 1	Haplotyp Block 2	Frequenz	Chi ²	p	p (adjustiert) [§]
TESI vs. non-suizidal					
GTTCG	N/A	0,437	0,563	0,4532	0,9856

TTCCA	N/A	0,148	1,375	0,2409	0,9170
GTCTA	N/A	0,141	4,946	0,0262	0,3175

TESI vs. non-TESI Suizidalität

GTT		0,504	1,868	0,1717	0,7468
GTC		0,291	4,994	0,0254	0,1611
TTC		0,140	1,057	0,3039	0,9293
	CGT	0,534	1,712	0,1908	0,7869
	CAA	0,146	0,169	0,6811	0,9997
	TAA	0,139	10,541	0,0012	0,0099

[§]adjustierte p-Werte nach 100.000 Permutationen.

Adapted/Translated by permission. This article was published in Eur Neuropsychopharmacol., 23(7), Musil R. et al., "Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment – data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode", 663-74, Copyright Elsevier (2013)

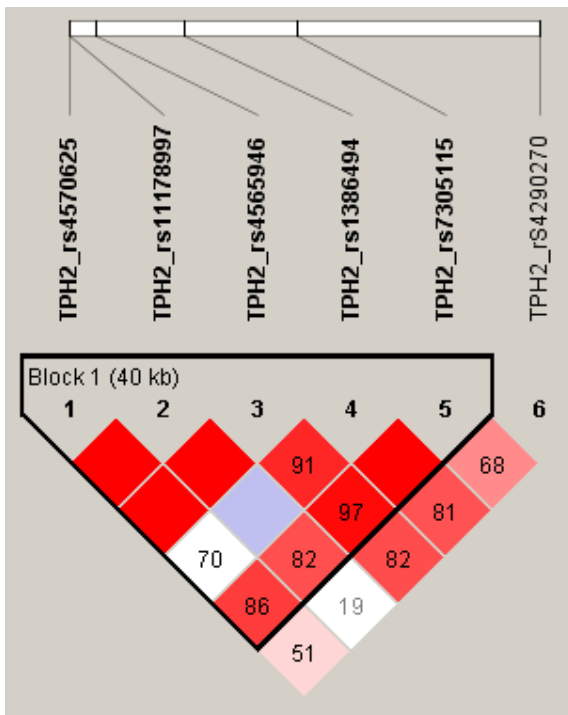


Abbildung 5: Position der sechs untersuchten SNPs im TPH2 Gen: rs4570625 (G844T; 5'-UTR), rs11178997 (T/A; 5'-UTR), rs4565946 (C/T; intron 2), rs1386494 (C/T; intron 5), rs7305115 (A/G; exon 7) und rs4290270 (A/T; exon 9). Die Matrix zeigt die über Haploview ermittelten LD Werte paarweise. Die Zahlen geben die Stärke D' an. Der Block wurde über die solid spine Methode definiert.

Adapted/Translated by permission. This article was published in Eur Neuropsychopharmacol., 23(7), Musil R. et al., "Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment – data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode", 663-74, Copyright Elsevier (2013)

4.4. Polymorphismen im BDNF-Gen zeigen keinen Einfluss auf die Therapieresponse in einem naturalistischen Behandlungssetting bei PatientInnen mit einer majoren Depression (Publikation D)

No influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphisms on treatment response in a naturalistic sample of patients with major depression

Richard Musil, Peter Zill, Florian Seemüller, Brigitta Bondy, Michael Obermeier, Ilja Spellmann, Wolfram Bender, Mazda Adli, Isabella Heuser, Joachim Zeiler, Wolfgang Gaebel, Wolfgang Maier, Marcella Rietschel, Dan Rujescu, Rebecca Schennach, Hans-Jürgen Möller, Michael Riedel
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2013 Aug;263(5):405-12. doi: 10.1007/s00406-012-0364-1. Epub 2012 Sep 11.

Das Ziel dieser Arbeit war, einen Befund von Domschke et al. über einen möglichen Zusammenhang eines schlechteren Therapieansprechens in der Subgruppe der PatientInnen mit einer ängstlichen Depression (BDNF-Gen: rs7124442) oder einer melancholischen Depression (BDNF-Gen: rs7103411, rs6265) unter Aufteilung des Kollektivs nach dem Geschlecht (Domschke, Lawford et al. 2009) in dem großen naturalistischen Kollektiv des Kompetenznetzes Depression zu replizieren.

Um eine Vergleichbarkeit mit der Arbeit von Domschke et al. (Domschke, Lawford et al. 2009) zu gewährleisten wurde der Hauptoutcome-Parameter Therapieansprechen als metrische Veränderung intra-individueller Änderungen in der HAMD-21-Skala nach sechs Wochen Therapie definiert. Zusätzlich wurde das sonst gebräuchliche Maß der Therapieresponse, also eine 50%igen Reduktion des HAMD-21 Skalenwertes, verwendet. Beide Kriterien wurden auch zur finalen Visite bestimmt, die später als die primär gewählte Therapiedauer von sechs Wochen in der vorliegenden Studie lag.

Der Subtyp einer ängstlichen Depression wurde anhand der Angst-Somatisierung Subskala des HAMD-17 aufgrund eines Wertes ≥ 7 (Fava, Rush et al. 2008) und der melancholische Subtyp anhand der DSM-IV Kriterien bestimmt.

Die Genotypisierung wurde erneut über die TaqMan® Technik (Assay-on-Demand) auf einem ABI7000 System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) durchgeführt.

Alle PatientInnen, von denen DNA vorhanden war und mindestens eine HAMD-21 Messung nach der Baselineuntersuchung, konnten in die Analysen eingeschlossen werden. Die Therapiestrategien wurden in weitere Klassen unterteilt je nach Verwendung bestimmter Antidepressivatypen oder kombinierter Behandlungen (Musil, Zill et al. 2013b).

Insgesamt konnten in die Analyse 324 PatientInnen eingeschlossen werden. Zur Kontrolle der genetischen und allelischen Verteilung diente ein Kollektiv von 470 gesunden ProbandInnen (243 Männer; mittleres Alter 43,14 Jahre \pm 16,13). Daneben wurde die Verteilung der Genotypen auch mit

den Daten aus der Arbeit von Domschke et al. (Domschke, Lawford et al. 2009) sowie mit den Daten des HapMap-CEU Projektes europäischer Individuen verglichen (NCBI 2012). Eine Power-Analyse für die Fall-Kontrolluntersuchungen wurde mittels GENETIC POWER CALCULATOR durchgeführt (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/gpc/>) (Purcell, Cherny et al. 2003). Es wurde ein zweistufiges Verfahren angewandt und zunächst in univariaten Tests mithilfe des Fisher's exakter Test, Wilcoxon-, Kruskal-Wallis- oder Spearman's Rangsummenkorrelationstest Assoziationen zwischen den BDNF-Genotypen und weiteren Kovariaten sowie den Hauptoutcomeparametern gesucht. Alter, Art der medikamentösen Behandlung, Dauer der aktuellen Episode (≥ 6 Monate, < 6 Monate), HAMD-21 Ausgangswert und die Anzahl früherer Krankenhausaufenthalte wurden dem Vorgehen von Domschke et al. (Domschke, Lawford et al. 2009) entsprechend als Kovariaten definiert.

In einem zweiten Schritt wurden mittels logistischer Regression die relevanten Prädiktoren identifiziert. Dabei diente das Therapieansprechen als abhängige Variable und der HAMD-21 Ausgangswert bei allen Modellen als unabhängige Variable. Weitere Kovariaten wurden bei einem p-Wert $< 0,01$ in den univariaten Tests aufgenommen. Das Geschlecht und der depressive Subtyp dienten zur weiteren Stratifizierung. Eine Korrektur für multiples Testen wurde anhand der „false discovery rate“ (FDR) vorgenommen (Benjamini and Hochberg 1995). Alle Analysen wurden mit dem statistischen Softwarepaket R 2.6.1 ausgeführt (R Development Core Team 2011).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Genotypen- und Allelverteilung zwischen den depressiven PatientInnen und den gesunden Kontrollprobanden. Die Verteilung der Genotypen wich nicht vom Hardy-Weinberg-Equilibrium ab und die minoren Allelfrequenzen lagen alle $> 5\%$. Unterschiede in der Genotypverteilung zeigten sich für den rs7124442 SNP im Vergleich mit den Populationen von Domschke et al. (Domschke, Lawford et al. 2009) und den HapMap-CEU Daten ($\chi^2 = 9,295$; $p = 0,010$). Die Poweranalyse lag bei $> 80\%$ bei einem angenommenen Risiko von 1,5 für die Risikovariante, bei einer Typ I Fehlerrate von 0,05, einem Lebenszeitrisko für eine majore Depression von 0,15 und minoren Allelfrequenzen zwischen 0,2 und 0,3. Das Linkage Disequilibrium war von moderater Höhe zwischen den SNPs rs6265 und rs7193411 und niedrig zwischen den jeweiligen anderen SNP-Paarungen.

Wie der Tabelle 6 zu entnehmen ist, zeigten sich bei 185 (57,1%) Respondern (kategoriale Definition) nach sechs Wochen Therapie (236 (72,8%) zur finalen Visite) signifikante Assoziationen zwischen der Response und der Art der medikamentösen Behandlung sowie der Anzahl der früheren Krankenhausaufenthalte, jedoch nicht für einen der Genotypen der untersuchten SNPs. Auch bei der Analyse der Ansprechraten anhand einer metrischen Veränderung in der HAMD-Skala zeigten sich

keine Zusammenhänge mit den jeweiligen SNPs. Allerdings zeigten PatientInnen mit einer melancholischen Depression ein schlechteres Therapieansprechen ebenso wie PatientInnen, die mit trizyklischen AD, MAO-Hemmern, anderen AD-Typen, einer Kombination aus AD + atypischem Antipsychotikum oder einer Polypharmazie behandelt wurden. Daneben waren eine höhere Anzahl frühere Hospitalisierungen sowie ein geringerer HAMD-21 Wert zu Beginn der Studie mit einem schlechteren Therapieansprechen assoziiert.

Tabelle 6: Ergebnisse der univariaten Tests für den Outcome-Parameter Response als 50%ige Reduktion des HAMD-21 Skalenwertes von Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt nach 6 Wochen bzw. bis zur finalen Visite (Werte in Klammern) und deren Assoziation mit genetischen sowie klinischen Parametern. Angaben als absolute Werte sowie Prozente (in Klammern).

	Responder	Non-Responder	Daten nicht vorhanden	Odds ratio	p-Wert [%]	p-Wert (FDR) [§]
Alter (Median [IQR] [#])	45,5 [17,4] [45,8 [17,9]]	46,3 [20,47] [43,3 [19,0]]	0 (0%) [0 (0%)]		0,345 [0,4114]	0,4422
Geschlecht (Frauen/Männer)	117/68 (59,7/53,1%) [147/89 (75/69,5%)]	79/60 (40,3/46,9%) [49/39 (25/30,5%)]	0 (0%) [0 (0%)]	1,31 [1,31]	0,2529 [0,3076]	0,4152
HAM-D Aufnahme (Median [IQR])	24 [8] [25 [9]]	25 [9] [24 [9]]	0 (0%) [0 (0%)]		0,3593 [0,2112]	0,4422
Länge der Index-episode (< 6 Monate/ ≥ 6 Monate)	132/53 (60,6/50,5%) [164/72 (75,2/68,6%)]	86/52 (39,5/49,5%) [54/33 (24,8/31,4%)]	1 (0,31%) [1 (0,31%)]	0,66 [0,72]	0,0937 [0,2289]	0,2142
Anzahl früherer Hospitalisierungen (Median [IQR])	0 [2] [0,5 [2]]	1 [3] [1 [3]]	1 (0,31%) [1 (0,31%)]		< 0,001 [0,0167]	< 0,001
BDNF rs7103411 CC	10 (66,7%) [11 (73,3%)]	5 (33,3%) [4 (26,7%)]				
BDNF rs7103411 CT	67 (61,5%) [79 (72,9%)]	42 (38,5%) [30 (27,5%)]	1 (0,31%) [0 (0%)]		0,3573 [1]	0,4422
BDNF rs7103411 TT	108 (54,3%) [145 (72,9%)]	91 (45,7%) [54 (27,1%)]				
BDNF rs6265 AA (met/met)	7 (63,6%) [7 (63,6%)]	4 (36,4%) [4 (36,4%)]	1 (0,31%) [0 (0%)]		0,7692 [0,7693]	0,8205

BDNF rs6265 GA (val/met)	59 (59,6%) [72 (72,7%)]	40 (40,4%) [27 (27,3%)]				
BDNF rs6265 GG (val/val)	117 (55,5%) [154 (73%)]	94 (44,6%) [57 (27%)]				
BDNF rs7124442 CC	9 (47,4%) [12 (63,2%)]	10 (52,6%) [7 (36,8%)]				
BDNF rs7124442 CT	91 (62,8%) [113 (77,9%)]	54 (37,2%) [32 (22,1%)]	6 (1,85%) [3 (0,93%)]	1,31 [1,02]	0,161 [0,1179]	0,322
BDNF rs7124442 TT	78 (53,1%) [101 (68,7%)]	69 (46,9%) [46 (31,3%)]				
Ängstliche Depression (yes/no)	78/107 (53,4/60,1%) [106/130 (72,6/73%)]	68/71 (46,6/39,9%) [40/48 (27,4/27%)]	0 (0%) [0 (0%)]	1,31 [1,02]	0,2595 [1]	0,4152
Melancholische Depression (yes/no)	27/158 (60/56,6%) [36/200 (80/71,7%)]	18/121 (40/43,4%) [9/79 (20/28,3%)]	0 (0%) [0 (0%)]	0,87 [0,63]	0,7466 [0,2823]	0,8205
AD& Monotherapie mit Trizyklika (ja/nein)	95/89 (49/71,8%) [130/104 (67/83,9%)]	99/35 (51/28,2%) [64/20 (33/16,1%)]	5 (1,54%) [4 (1,23%)]	0,38 [0,39]	0,0001 [0,001]	0,0004
AD Monotherapie mit SSRIs (ja/nein)	83/101 (57,6/58,1%) [108/126 (75/72,4%)]	61/73 (42,4/42%) [36/48 (25/27,6%)]	5 (1,54%) [4 (1,23%)]	0,98 [1,14]	1 [0,6122]	1
AD Monotherapie mit MAO-Hemmern (ja/nein)	5/179 (29,4/59,5%) [10/224 (58,8/74,4%)]	12/122 (70,6/40,5%) [7/77 (41,2/25,6%)]	5 (1,54%) [4 (1,23%)]	0,29 [0,49]	0,0212 [0,1644]	0,0565
AD Monotherapie mit anderen Medikamenten (ja/nein)	109/75 (51,4/70,8%) [152/82 (71,7/77,4%)]	103/31 (48,6/29,3%) [60/24 (28,3/22,6%)]	5 (1,54%) [4 (1,23%)]	0,44 [0,74]	0,0011 [0,345]	0,0036
AD Behandlung und atypische Antipsychotika (ja/nein)	34/148 (42/63,8%) [51/178 (63/76,7%)]	47/84 (58/36,2%) [30/54 (37/23,3%)]	8 (2,47%) [4 (1,23%)]	2,43 [1,93]	0,001 [0,0198]	0,0036
AD Monotherapie vs. AD Polypharmazie	115/67 (74,7/42,1%) [129/100 (83,8/62,9%)]	39/92 (25,3/57,9%) [25/59 (16,2/37,1%)]	8 (2,47%) [4 (1,23%)]	0,25 [0,33]	<0,0001 [<0,0001]	<0,0001

P-Werte (unkorrigiert und korrigiert (FDR) sind nur für den Zeitpunkt nach 6 Wochen aufgeführt.

* p-Werte hinsichtlich der untersuchten SNPs und Therapieansprechen basieren auf einem genotypischen Test

[§] p -Werte wurde mittels FDR korrigiert

Adapted/Translated by permission from Springer Nature, European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, "No influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphisms on treatment response in a naturalistic sample of patients with major depression" Musil, R. et al., Sep 11, 2012

In den logistischen Regressionsmodellen für das gesamte Patientenkollektiv zeigte sich eine leichte Tendenz für eine Assoziation des Val66Met Polymorphismus mit einem schlechteren Therapieansprechen nach 6 Wochen Behandlung. Die homozygoten GG (val/val) Träger hatten eine Responderate von 55,5% gegenüber 59,6% bei den heterozygoten GA und 63,6% für die AA (met/met) Träger ($p = 0,0129$). Nach Korrektur war diese Assoziation allerdings nicht mehr signifikant ($p_{kor} = 0,387$), ebenso wenig bestand ein Zusammenhang bei Verwendung des metrischen Outcomes oder der finalen Studienvisite als Endzeitpunkt. Für die beiden anderen Polymorphismen ergaben sich keinerlei Hinweise für einen Zusammenhang mit dem Therapieansprechen.

In Analogie zu der Untersuchung von Domschke et al. (Domschke, Lawford et al. 2009) wurde in dieser Arbeit nach möglichen Unterschieden in den Ansprechraten aufgeschlüsselt nach Geschlecht und depressivem Subtyp gesucht. Wir fanden hier gewisse Tendenzen für Zusammenhänge, die aber nach Korrektur für multiples Testen jeweils nicht mehr signifikant waren. So lagen die Responderaten in den Regressionsmodellen bei Verwendung des kategorialen Outcomes für den rs6265 (Val66Met) SNP bei den Männern zwischen AA (met/met) 66,7%; GA (val/met) 70,3% und GG (val/val) 69,4% ($p = 0,043$ [$p_{kor} = 0,4924$]) zur finalen Visite. Beim rs7103411 zeigten sich leichte Unterschiede bei den Frauen (CC 71,4%; CT 76,1%; TT 74,4% ($p = 0,051$ [$p_{kor} = 0,4924$]) zur finalen Visite und CC 57,1%; CT 64,2%; TT 57,9% ($p = 0,09$ [$p_{kor} = 0,4924$]) nach 6 Wochen Behandlung.

Für diese beiden Polymorphismen fanden sich auch tendenzielle Unterschiede bei Aufteilung des Kollektivs nach dem Subtyp der Depression. So lagen bei den melancholischen PatientInnen die Veränderungen in der HAMD-Skala für den rs7103411 Polymorphismus zwischen CC -24 (SD 2,8); CT -21,2 (SD 9,0) und TT -20,4 (SD 8,5) ($p = 0,0582$ [$p_{kor} = 0,7180$]) und für den rs6265 (Val66Met) Polymorphismus (kategorialer Outcome) zwischen AA (met/met) 100%; GA (val/met) 86,7% und GG (val/val) 75,9% ($p = 0,0704$ [$p_{kor} = 0,4924$]) jeweils zur finalen Visite. Es zeigten sich nach 6 Wochen Behandlung oder bei Betrachtung des ängstlichen Subtyps keine signifikanten Unterschiede.

Die Haplotypenanalyse erbrachte allenfalls einen schwachen Hinweis beim Vergleich des häufigsten Haplotypen (TGT) mit allen anderen Haplotypen im gesamten Patientenkollektiv hinsichtlich des kategorialen Outcomes nach 6 Wochen Behandlung (Häufigkeit 0,496 ($p = 0,0875$)) und bei den Frauen (Frequenz 0,500 ($p = 0,0897$)). Unterschiede zwischen den depressiven Subtypen fanden sich nicht.

4.5. Subtypen der Depression und deren Überschneidungen in einer naturalistischen Studie von stationären PatientInnen mit einer majoren Depression (Publikation E)

Subtypes of depression and their overlap in a naturalistic inpatient sample of major depressive disorder

Richard Musil, Florian Seemüller, Sebastian Meyer, Ilja Spellmann, Mazda Adli, Michael Bauer, Klaus-Thomas Kronmüller, Peter Brieger, Gerd Laux, Wolfram Bender, Isabella Heuser, Robert Fisher, Wolfgang Gaebel, Rebecca Schennach, Hans-Jürgen Möller, Michael Riedel
Int J Methods Psychiatr Res. 2018 Mar;27(1). doi: 10.1002/mpr.1569. Epub 2017 Jun 14.

In Publikation D (Musil, Zill et al. 2013b) wurde das Therapieansprechen und ein möglicher Einfluss von drei Polymorphismen im BDNF-Gen in unterschiedlichen depressiven Subtypen untersucht. Bei dieser Untersuchung kam die Frage auf, wie mit denjenigen PatientInnen verfahren werden soll, die durch die Operationalisierung der Subtypendefinition mehr als einem Subtypen zuordbar sind. Daher wurden in der nachfolgenden Publikation folgende drei Hauptziele verfolgt:

- 1) Distinkte Subtypen und deren Überlappung zu charakterisieren anhand operationalisierter Kriterien
- 2) Anhand der jeweiligen klinischen Charakteristika zu überlegen, welchem distinkten Subtyp jene PatientInnen am besten zuzuordnen sind, welche die Kriterien für mehr als einen Subtypen erfüllen.
- 3) Hieraus mögliche Implikationen für die Entwicklung von DSM-5 bzw. ICD-11 abzuleiten.

Als Grundlage für die folgenden Analysen diente das Patientenkollektiv aus dem Kompetenznetz Depression. Die Analysen wurden bei allen PatientInnen durchgeführt, bei denen zu Baseline komplette Datensätze für HAMD, MADRS, BADO und AMPD vorlagen, um die Subtypen zu klassifizieren und mindestens ein post-Baseline MADRS Wert. Dabei wurde der melancholische Subtyp aus Fragen des HAMD definiert, während die atypische Depression über items des AMDP-Bogens operationalisiert wurde, wie dies auch schon in früheren Arbeiten unserer Gruppe erfolgte (Seemüller, Riedel et al. 2008). Der ängstliche Subtyp wurde über die HAMD-17 Angst/Somatisierungs-Subskala ab einem Punktwert ≥ 7 bestimmt (Fava, Rosenbaum et al. 2000, Fava, Alpert et al. 2004, Fava, Rush et al. 2008). PatientInnen wiesen dann einen „distinkten“ Subtyp auf, wenn sie ausschließlich die Kriterien für diesen Subtyp erfüllten. PatientInnen, die hingegen die Kriterien für mehr als einen Subtyp erfüllten wurden der entsprechenden Überlappungsgruppe zugewiesen. PatientInnen, auf die keine der Subtypendefinitionen zutrafen, wurden der Gruppe „unspezifisch“ zugeordnet.

Zur Charakterisierung der Zielparameter für das Therapieansprechen wurde die MADRS verwendet. Remission wurde bei einem Skalenwert ≤ 10 definiert und Response bei einer mind. 50%igen Verbesserung auf der MADRS Skala bei Entlassung. Daneben wurden die relativen Veränderungen im MADRS verglichen. Als frühes Therapieansprechen (Early Improvement) wurde die $\geq 20\%$ ige Verbesserung nach zwei Wochen nach Aufnahme gewertet (Henkel, Seemuller et al. 2009). Weitere Zielparameter waren der GAF, SOFAS, NEO-FFI bei Entlassung und ein Therapieresistenzindex nach der „Maudsley Staging“ Methode (Fekadu, Wooderson et al. 2009). Die Kriterien für diesen Index mussten aufgrund einiger fehlender Variablen etwas angepasst werden. So wurde das Merkmal „EKT-Behandlung“ für alle Patienten vergeben, die eine EKT erhielten und nicht erst ab einer Minestanzahl von acht Sitzungen. Bei der Behandlung mit Antidepressiva und den Augmentationsstrategien wurde das Merkmal als erfüllt gewertet bei durchgehender Therapie über eine Woche. Eine Mindestdosis war nicht erforderlich. Die Auswertung erfolgte analog den Vorgaben von Fekadu et al. (Fekadu, Wooderson et al. 2009).

Neben der deskriptiven Statistik wurde die proportionale Zuordnung zu den Subtypen über ein Venn Diagramm dargestellt (Wilkinson 2011). Die Werte bei Aufnahme und Entlassung wurden zwischen den distinkten Subtypen über Omnibus Tests und paarweise Posttests verglichen. Mögliche Assoziationen zwischen den Subtypen und den kategorialen Variablen wurden über Cochran-Mantel-Haenszel Tests und einer Stratifizierung nach den Studienzentren untersucht. Für alle anderen Variablen wurden gemischte Regressionen modelliert und das Zentrum als Zufallseffekt berücksichtigt. Die Subtypen wurden dabei als feste Effekte über einen Wald Test beurteilt. Dabei kamen Poisson oder negative binomiale Modelle bzw. logistische Modelle oder Gauss'sche Modelle zur Anwendung je nach Typus der Variablen. Die Zielparameter bei Entlassung wurden daneben auf ihre Werte bei Aufnahme adjustiert. Die Methode nach Holm (Holm 1979) wurde zur Korrektur für multiples Testen verwendet. PatientInnen, die mehr als einen Subtyp aufwiesen, wurden mit den jeweils distinkten Subtypen hinsichtlich der signifikanten klinischen Merkmale verglichen.

Die Berechnungen erfolgten mittel R 3.3.2 (R Core Team 2016) und entsprechenden Auswertungspaketen. Insgesamt konnten 833 PatientInnen von den maximal 1073 PatientInnen aus dem Kompetenznetz-Depression in die Analysen aufgenommen werden. Die Gründe für den Ausschluss sind der Publikation zu entnehmen. In Abbildung 6 ist die prozentuale Verteilung der Subtypen zu ersehen. Es zeigte sich, dass 56% aller PatientInnen einem Subtyp zugewiesen werden konnten (43% ängstlich, 16% atypisch und 15% melancholisch). Dabei erfüllten 16% aller PatientInnen die Definitionen für mehr als einen Subtypus.

Die demographischen und klinischen Charakteristika für das gesamte Kollektiv können der Tabelle 1 der Originalpublikation entnommen werden. Zwischen den Zentren gab es einige signifikante Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der Subtypen sowie der Dauer der Indexepisode und der Häufigkeit komorbider Persönlichkeitsstörungen. Daher wurden die Zentren als Zufallseffekt in die weiteren Berechnungen aufgenommen.

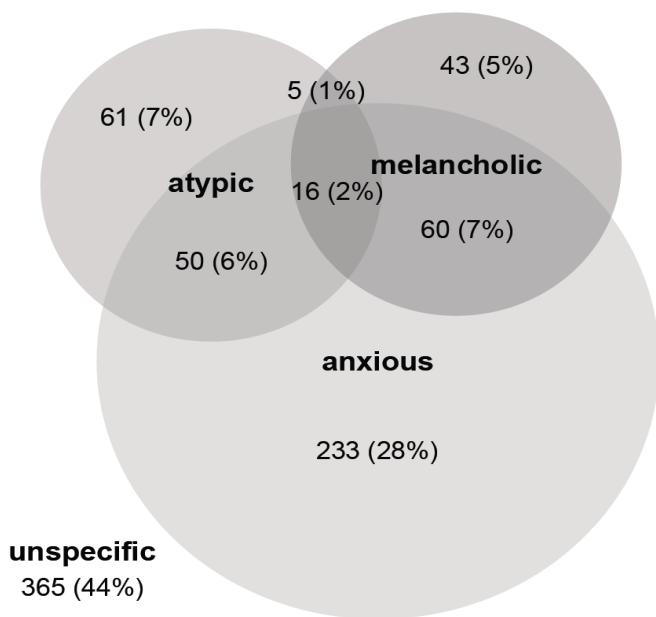


Abbildung 6: Venn-Diagramm der Verteilung der distinkten Subtypen und deren Überlappung

Reprinted/Translated by permission from John Wiley and Sons, International Journal of Methods in Psychiatric Research, "Subtypes of depression and their overlap in a naturalistic inpatients sample of major depressive disorder", Musil, R., Jun 14, 2017

Hinsichtlich der distinkten Subtypen wiesen die PatientInnen mit einer distinkt melancholischen Depression die kürzeste Dauer der aktuellen Episode auf (versus ängstlich $p = 0,005$; versus atypisch $p = 0,022$; versus unspezifisch $p = 0,022$) und PatientInnen mit einer distinkt atypischen Depression die längste Indexepisode (versus melancholisch $p = 0,022$; versus unspezifisch $p = 0,017$). Die distinkt melancholischen PatientInnen hatten bei Aufnahme die höchsten MADRS Werte (versus ängstlich $p = 0,028$; versus atypisch $p < 0,001$; versus unspezifisch $p < 0,001$). Die PatientInnen mit einem ängstlichen Subtyp hatten wiederum

höhere MADRS Werte bei Aufnahme als die PatientInnen mit einer atypischen oder unspezifischen Depression und höhere NEO-FFI Neurotizismus Werte als PatientInnen ohne Subtypspezifizierung. Alle anderen Daten unterschieden sich nicht zwischen den Subtypen bei Aufnahme.

Nach Adjustierung für Zentrumseffekte blieben keine Unterschiede in der jeweiligen Behandlung zwischen den Subtypen bestehen. Hinsichtlich des Therapieansprechens zeigten PatientInnen mit einer distinkt melancholischen Depression häufiger ein frühes Therapieansprechen im Vergleich zu den distinkt ängstlichen PatientInnen ($p = 0,022$). Der NEO-FFI Gewissenhaftigkeit-Wert war bei Entlassung bei den distinkt melancholischen PatientInnen höher als bei den PatientInnen mit ängstlichem Subtyp ($p = 0,01$). Alle anderen Werte unterschieden sich bei Entlassung nicht zwischen den Subtypen.

Um die PatientInnen, welche die Definition für mehr als einen Subtypen erfüllten, einem distinkten Subtyp zuzuordnen, wurden alle Ergebnisse mit signifikanten Unterschieden tabellarisch zusammengefasst (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse mit signifikanten Unterschieden zwischen den distinkten Subtypen und den Überlappungsgruppen

		Äng. [§] (1) (n = 233)	Äng.-Melan. (2) (n = 60)	Melan. (3) (n = 43)	Äng.-Atyp. (4) (n = 60)	Atyp. (5) (n = 61)	Melan.-Atyp. (6) (n = 21)	p-Wert*
Dauer der Episode	< 1 Monat	28 (12%)	7 (12%)	11 (27%)	4 (8%)	13 (22%)	0 (0%)	1-2 (0,33) 2-3 (0,038) 5-6 (0,018) 3-6 (0,015)
	< 6 Monate	121 (53%)	35 (60%)	27 (66%)	22 (45%)	20 (34%)	14 (67%)	
	< 2 Jahre	64 (28%)	10 (17%)	3 (7%)	15 (31%)	18 (31%)	7 (33%)	
	> 2 Jahre	15 (7%)	6 (10%)	0 (0%)	8 (16%)	8 (14%)	0 (0%)	
	[fehlend]	[5]	[2]	[2]	[1]	[2]	[0]	
Diagnose	Bipolar	8 (3%)	2 (3%)	3 (7%)	0 (0%)	4 (7%)	4 (19%)	1-4 (0,022)
	Einzelne Episode	113 (48%)	21 (35%)	20 (47%)	16 (32%)	17 (28%)	5 (24%)	
	Rezidiv. Depr. Störung	112 (48%)	37 (62%)	20 (47%)	34 (68%)	40 (66%)	12 (57%)	
MADRS zu Beginn	Mittelwert (Median) ± SA	31,3 (31,0) ± 7,2	36,8 (37,0) ± 6,65	33,3 (33,0) ± 5,6	31,6 (31,0) ± 5,8	25,8 (26,0) ± 6,2	37,2 (37,0) ± 5,7	1-2 (<0,0001) 2-3 (0,021) 1-4 (0,45) 4-5 (0,0002) 5-6 (<0,0001) 3-6 (0,026)
Early improvement [#]	Yes	139 (60%)	40 (67%)	39 (91%)	29 (58%)	37 (61%)	16 (76%)	1-2 (0,73) 2-3 (0,012) 5-6 (0,567) 3-6 (0,147)
NEO-FFI „gewissenhaft“ [#] bei Entlassung	Mittelwert (Median) ± SA [fehlend]	2,5 (2,4) ± 0,56 [92]	2,6 (2,7) ± 0,50 [19]	2,7 (2,8) ± 0,56 [16]	2,5 (2,7) ± 0,50 [21]	2,6 (2,7) ± 0,50 [21]	2,6 (2,8) ± 0,57 [5]	1-2 (0,15) 2-3 (0,12) 5-6 (0,13) 3-6 (0,50)

Anmerkungen.: Äng: distinkter ängstlicher Subtyp; Äng.-Melan.: gemischter ängstlicher und melancholischer Subtyp; Melan.: distinkt melancholischer Subtyp; Äng.-Atyp.: gemischter ängstlicher und atypischer Subtyp; Atyp.: distinkt atypischer Subtyp; Melan.-Atyp.: gemischter melancholischer und atypischer Subtyp

#: Gruppenvergleiche wurde auf die jeweiligen Werte zu Beginn adjustiert; *: Wald-Tests für den Subtyp in gemischten Regressionsmodellen mit Zentrum als Zufallseffekt, p-Werte wurden hier nicht für multiples Testen korrigiert. SA: Standardabweichung

Reprinted/Translated by permission from John Wiley and Sons, International Journal of Methods in Psychiatric Research, "Subtypes of depression and their overlap in a naturalistic inpatients sample of major depressive disorder", Musil, R., Jun 14, 2017

PatientInnen aus der ängstlich-melancholischen Gruppe hatten signifikant länger dauernde Indexepisoden ($p = 0,038$) und einen geringeren Anteil an frühem Therapieansprechen ($p = 0,012$) im Vergleich zu den distinkt melancholischen PatientInnen, allerdings nicht im Vergleich zu den distinkt ängstlichen PatientInnen. Der MADRS Wert bei Aufnahme war signifikant höher in der überlappenden

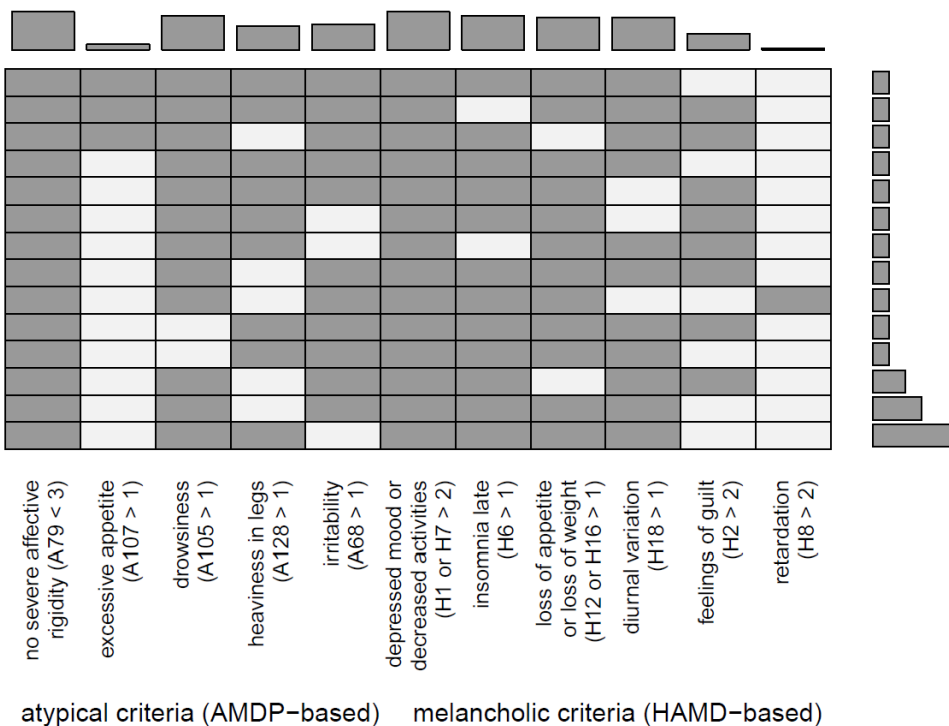
Gruppe im Vergleich zu beiden distinkten Gruppen (versus distinkt ängstlich $p < 0,001$; versus distinkt melancholisch $p = 0,021$). Der NEO-FFI Gewissenhaftigkeitsscore lag zwischen beiden distinkten Gruppen, unterschied sich jedoch nicht signifikant von diesen.

PatientInnen aus der ängstlich-atypischen Gruppe ähnelten der distinkt atypischen Gruppe hinsichtlich der Verteilung der ICD-10 Diagnosetypen von Depressionen und unterschieden sich signifikant von der distinkt ängstlichen Gruppe ($p = 0,022$). Allerdings waren die MADRS Werte bei Aufnahme der distinkt ängstlichen Gruppe ähnlicher und unterschieden sich signifikant von der distinkt atypischen Gruppe ($p = 0,0002$).

Zuletzt zeigten PatientInnen, die sowohl die Kriterien für einen melancholischen als auch atypischen Subtyp erfüllten, höhere MADRS Werte bei Aufnahme im Vergleich zu beiden distinkten Gruppen (versus distinkt melancholisch $p = 0,026$; versus distinkt atypisch $p < 0,0001$). Die Länge der Indexepisode lag zwischen den beiden distinkten Gruppen und unterschied sich von diesen signifikant (versus distinkt melancholisch $p = 0,015$; versus distinkt atypisch $p = 0,018$).

In Abbildung 7 ist die Häufigkeit der Kriterien illustriert, die jeweils erfüllt wurden, um den Definitionen für die Subtypen zu genügen.

Die Mittelwerte des „Angst/Somatisierung“-Scores stiegen von den PatientInnen mit distinkt



ängstlichem Subtyp zu den Gruppen mit Überlappung jeweils an und unterschieden sich signifikant (Wald-Test für Gruppenvergleiche in einer gemischten Regression mit Zentrum als Zufallseffekt: $p = 0,031$). Allerdings waren die post hoc t-Tests nach Korrektur für multiples Testen nicht signifikant.

Abbildung 7: Häufigkeiten der erfüllten Kriterien zur Definition der atypischen und der melancholischen Depression (Spalten) sowie Anzahl der PatientInnen, die Kombinationen daraus jeweils erfüllten (Zeilen); grauschattiert = Kriterium erfüllt

Reprinted/Translated by permission from John Wiley and Sons, International Journal of Methods in Psychiatric Research, "Subtypes of depression and their overlap in a naturalistic inpatients sample of major depressive disorder", Musil, R., Jun 14, 2017

5. Diskussion und Ausblick

In der vorgelegten Arbeit wurden an depressiven und schizophrenen Patientenkollektiven pharmakogenetische Untersuchungen durchgeführt, die einen Beitrag leisten sollen zur stärker individualisierten Therapie mit Psychopharmaka in Bezug auf die Entwicklung relevanter Nebenwirkungen.

In einer idealen Welt sollte es auch in der psychopharmakologischen Behandlung schwerer psychiatrischer Krankheitsbilder in der Zukunft möglich sein, das Therapieansprechen und die Entwicklung von Nebenwirkungen vorherzusagen. In den ersten Jahren pharmakogenetischer Forschung gab es die Hoffnung, dass durch die Entschlüsselung des menschlichen Genoms die genetischen Grundlagen sowohl von psychiatrischen Krankheitsbildern als auch deren Therapieansprechen rasch gefunden werden. Durch den Zusammenschluss großer Forschungskonsortien konnten die Fallzahlen zu den genetischen Ursachen von Krankheitsbildern so gesteigert werden, dass in genomweiten Assoziationsstudien mittlerweile eine Vielzahl von Kandidatengenen mit genomweiter Signifikanz gefunden wurde (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Electronic address and Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics 2019). Deutlich geringer sind dagegen weiterhin die Fallzahlen bei pharmakogenetischen Untersuchungen, sodass bislang keine einheitliche Grundlage zu den genetischen Ursachen eines Therapieansprechens auf Antidepressiva (Garcia-Gonzalez, Tansey et al. 2017) oder Antipsychotika (Zhang and Malhotra 2018) entwickelt werden konnte.

Im aktuellen Statement der International Society of Psychiatric Genetics (ISPG) (<https://ispg.net/genetic-testing-statement/>) zur Pharmakogenetik und einem erweiterten Review (Bousman, Bengesser et al. 2020) konnten nur sehr wenige Medikament-Gen Paare identifiziert werden, die von entsprechenden Fachstellen wie dem Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®; <https://cpicpgx.org/>) oder Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB; <https://www.pharmgkb.org/>) als relevant und ausreichend evident bewertet wurden. In der überwiegenden Anzahl der Fälle handelt es sich hier um Genvariationen der für den Abbau von Psychopharmaka verantwortlichen CYP-Enzymfamilie (Walden, Brandl et al. 2019).

Der Erfolg einer pharmakologischen Therapie muss in der Psychiatrie anhand von standardisierten Ratingskalen vorgenommen werden. Trotz einer Vereinheitlichung der Beurteilung durch entsprechende Schulungen der Rater in einer Studie unterliegt die Durchführung einer gewissen subjektiven Unschärfe.

Auch dies mag zum gegenwärtigen noch unzufriedenstellenden Stand der Forschung beitragen.

Die pharmakogenetischen Ursachen von Nebenwirkungen sind im Gegensatz dazu grundsätzlich einfacher zu erforschen, da hier meist objektivere Methoden zur Bestimmung des Vorhandenseins einer Nebenwirkung existieren. Sowohl metabolische Nebenwirkungen, Zunahme des Körpergewichts als auch kardiale Veränderungen können standardisiert und objektiv erhoben werden.

Offen bleibt weiterhin, welche Parameter zur Prädiktion für den Therapieerfolg herangezogen werden. Genetische Polymorphismen sind dabei nur eine Möglichkeit von vielen. Auch andere Biomarker wie Laborwerte, EEG-Parameter, MRT- oder PET-Befunde wurden untersucht, um ein Therapieansprechen oder die Entwicklung von Nebenwirkungen vorherzusagen.

Alle Prädiktionsmodelle unter Einbeziehung von Untersuchungsergebnissen von zum Teil aufwendig zu erhaltenden Biomarkern haben den Nachteil, dass sie insbesondere im Praxisalltag nur schwer umzusetzen sind. Genetische Marker mögen in der Zukunft durch standardisierte Chips sogar eher leicht zu erheben sein. Gegenwärtig bleiben jedoch klinische Parameter die mit Abstand am einfachsten zu erhebenden Marker.

In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb bei den einzelnen Untersuchungen nach Möglichkeit sowohl genetische als auch klinische Parameter als Prädiktoren einzubeziehen.

Im Folgenden sollen einige der untersuchten Fragestellungen und erzielten Ergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Literaturlage kritisch beleuchtet werden.

5.1. Pharmakoinduzierte Gewichtszunahme – genetische Grundlagen

In der vorgelegten Publikation A (Musil, Spellmann et al. 2006) konnten wir einen Teil der Ergebnisse von Müller et al. replizieren, die einen Einfluss von Polymorphismen im SNAP-25 Gen fanden. In unserer Kohorte von 162 PatientInnen mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis zeigten sich die M₁₁- und Tail-Polymorphismen im SNAP-25 Gen mit einer Erhöhung der Nüchtern-Triglyzeride assoziiert und der D₁₁-Polymorphismus mit einer verstärkten Gewichtszunahme. Allerdings zeigten sich keine Zusammenhänge mit der Therapiereponse. Das mag zum einen an der kürzeren Beobachtungszeit von nur fünf Wochen im Vergleich zu den 12 Wochen bei Müller et al. (Müller, Klempan et al. 2005) liegen. Zum anderen waren in unserem Sample einige PatientInnen bereits mit Clozapin vorbehandelt gewesen und könnten somit eine gewisse Therapieresistenz aufgewiesen haben, sodass ein weiteres Therapieansprechen auf ein anderes Atypikum weniger wahrscheinlich ist. Die Tatsache, dass bei uns der D₁₁-Polymorphismus mit einer Gewichtszunahme assoziiert war und nicht die M₁₁- und Tail-Polymorphismen, ist möglicherweise mit dem unterschiedlichen genetischen Hintergrund der beiden Patientengruppen zu erklären. In unserem Sample waren es PatientInnen

kaukasischer Abstammung und bei der Studie von Müller et al. (Müller, Klempan et al. 2005) vor allem PatientInnen afro-amerikanischer Abstammung. In jener Kohorte gab es keinen einzigen Patienten mit dem CC-Genotyp. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen konnten wir zeigen, dass PatientInnen, die bereits vorbehandelt waren im Vergleich mit den nicht-vorbehandelten PatientInnen zu Beginn des Untersuchungszeitraumes einen erhöhten BMI, erhöhte Cholesteroll- und Glucose-Werte zeigten (Lindenmayer, Volavka et al. 2001, Zipursky, Gu et al. 2005). Dies spricht für schon vor der Studie eingetretene Effekte auf das Gewicht und die Nüchtern-Blutfettwerte durch eine antipsychotische Medikation. Interessanterweise zeigte sich in der Gruppe der übergewichtigen PatientInnen (16%) sogar eine Gewichtsabnahme für die homozygoten T-Allelträger des Ddel-Polymorphismus im Vergleich zu einer weiteren Gewichtszunahme bei den TC- und CC-Genotypen. Da diese Gruppe zahlenmäßig nur sehr gering war, stellt dieses Ergebnis einen vorläufigen Befund dar. Nachdem SNAP-25 auch in den Inselzellen des Pankreas sowie in Fett- und Muskelgewebe anzufinden ist, stellt der Zusammenhang zwischen einer Gewichtszunahme und Polymorphismen im SNAP-25 Gen auch einen Beitrag zur weiteren Aufklärung des möglichen Pathomechanismus antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme dar.

SNAP-25 ist auch aktuellen Metaanalysen zufolge eines der wichtigsten Kandidatengene für eine antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme neben ADRA2A, ADRB3, BDNF, DRD2, GNB3, HTR2C, INSIG2 und MC4R (Zhang, Lencz et al. 2016). Um näher einzugrenzen, welchen Beitrag das genetische Risiko für AIWG insgesamt leisten haben Zhang et al. in einer Übersichtsarbeit die Daten von 6770 PatientInnen ausgewertet und die sechs besten SNPs aus den Genen ADRA2A, DRD2, GNB3, HTR2C, INSIG2 und MC4R in einem polygenen Risikoscore zusammengefasst. Dieser konnte 5,6% der Varianz aufklären (Zhang, Lencz et al. 2016). Es zeigte sich, dass der genetische Einfluss auf eine antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme zwar signifikant vorhanden, aber insgesamt gering ist. Die Hinzunahme weiterer Risikofaktoren in ein Prädiktionsmodell zur Vorhersage einer Gewichtszunahme unter Medikation scheint deshalb notwendig. Dies könnten neben weiterer genetischer Risikomarker auch z.B. andere biologische Marker wie Zytokine (Fonseka, Müller et al. 2016) oder das Darmmikrobiom (Davey, Cotter et al. 2013) sein, aber auch klinische Parameter wie Essgewohnheiten (Davison 2013) oder Ausprägungen des Lebensstils (Ballon, Pajvani et al. 2018).

In weiteren Untersuchungen an diesem Sample der Monotherapiestudien zeigten sich in bislang nicht veröffentlichten Arbeiten mögliche Zusammenhänge zwischen dem LDL-Rezeptor-Gen (LDLR) sowie dem insulin-induced gene 2 (INSIG2). Der LDL-Rezeptor befindet sich insbesondere auf Hepatozyten

und sorgt für die Aufnahme von LDL sowie IDL (intermediate density lipoprotein) in die Leberzellen, um die Menge an zirkulierenden Lipoproteinen zu kontrollieren (Goldstein and Brown 2009). Ein funktioneller Polymorphismus im LDLR (rs688) bewirkt eine Veränderung der Slicing-Effektivität in Exon 12 *in vitro* und wurde mit erhöhten Cholesterol-Werten bei Frauen in Verbindung gebracht (Zhu, Tucker et al. 2007). Daneben stellen Variationen im LDLR die Grundlage für einen Teil der familiären Hypercholesterinämien dar (Paththinige, Sirisena et al. 2017). In unseren Analysen konnte ebenfalls ein geschlechtsabhängiger Effekt beobachtet werden. Frauen, die TT-homozygot sind, zeigten deutlich höhere Cholesterol-Werte bei Baseline im Vergleich zu den CC/CT-Genotypen. Bei den Männern drehte sich dieser Effekt um und war insgesamt nicht so stark ausgeprägt. Die TT-Träger zeigten auch eine stärkere Gewichtszunahme und einen stärkeren BMI-Anstieg, der bei Woche 6 einen signifikanten Unterschied zwischen den TT- und CC/CT-Gruppen aufwies (Gewichtszunahme: $p = 0,013$; BMI-Anstieg: $p = 0,016$). Über den Therapieverlauf von vier Wochen zeigte sich insgesamt ein Anstieg der Cholesterol-Werte bei beiden Geschlechtern und eine deutlichere Erhöhung bei den TT-Trägern. Die Dynamik des Anstiegs war signifikant größer bei diesem Genotyp im Vergleich zu den C-Allel-Trägern ($p = 0,0004$).

INSIG blockiert die intrazelluläre Cholesterolsynthese durch Bindung an das sterol regulator element-binding protein (SREBP) (Brown, Radhakrishnan et al. 2018). Der rs7566605-Polymorphismus in diesem Gen wurde in verschiedenen Populationen mit einem erhöhten mittleren BMI in Verbindung gebracht, die Ergebnisse sind allerdings insgesamt heterogen (Feng, Dong et al. 2007, Skelly, Pinheiro et al. 2007, Hotta, Nakamura et al. 2008, Yang, Wu et al. 2008, Bressler, Fornage et al. 2009, Vimalaswaran, Franks et al. 2009, Apalasy, Moy et al. 2014, Prakash, Mittal et al. 2017). In einem Subsample unseres Kollektivs aus PatientInnen mit einer ersten Episode einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis ($n = 112$) zeigte sich für diesen SNP ein signifikanter Unterschied zwischen den homozygoten CC-Trägern im Vergleich zu den G-Allelträgern in Bezug auf die Gewichtszunahme ($p = 0,01$) sowie auf den Anstieg des BMI ($p = 0,027$) nach 6 Wochen Behandlung.

Ähnlich wie beim Ansatz von Zhang et al. (s.o.) (Zhang, Lencz et al. 2016) haben wir in neuen Analysen an dieser Kohorte den Einfluss mehrerer Risikogene anhand von polygenen Risikoscores untersucht. In einer Regressionsanalyse konnten wir im Verlauf von fünf Wochen Therapie dabei einen Einfluss des polygenen Risikoscores für Adipositas (Yengo, Sidorenko et al. 2018) auf die Gewichtszunahme finden. Diesen Ansatz werden wir in weiteren Untersuchungen weiter im Detail verfolgen.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass genetische Risikomarker bereits während einer kurzfristigen Therapiedauer von fünf Wochen einen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung unter

Therapie mit atypischen Antipsychotika zeigen. Vandenberghe et al. fanden in einer Arbeit, dass eine Steigerung des Körpergewichts nach vier Wochen Therapie einen starken Prädiktor für eine weitere Gewichtszunahme nach drei bzw. zwölf Monaten darstellt (Vandenberghe, Gholam-Rezaee et al. 2015). Vor diesem Hintergrund ist also die Beobachtung der Gewichtsentwicklung auch während der initialen stationären Phase von entscheidender Bedeutung für den weiteren Therapieverlauf.

5.2. Pharmakogenetische Grundlagen einer QTc-Zeitverlängerung

Neben der pharmako-induzierten Gewichtszunahme wurden in dieser Arbeit zwei Publikationen vorgelegt zu den möglichen genetischen Grundlagen einer unter antidepressiver Therapie auftretenden Suizidalität und einer QTc-Zeit-Verlängerung unter antipsychotischer Medikation. Beide möglichen Nebenwirkungen sind klinisch sehr relevant, sodass zum einen die dahinterstehenden Mechanismen zu verstehen bedeutsam ist, zum anderen eine Prädiktion des Auftretens dieser Nebenwirkungen einen hohen klinischen Nutzen hätte.

Neben der Entwicklung einer Adipositas bzw. eines metabolischen Syndroms durch die Behandlung mit atypischen Antipsychotika, die eine hohe Relevanz für das weitere kardiovaskuläre Risiko von psychiatrischen PatientInnen haben, stellen Arrhythmien als mögliche Ursachen für einen plötzlichen Herztod eine weitere schwerwiegende Nebenwirkung dieser Medikamentenklasse dar. Es macht daher Sinn, ähnlich wie für die Gewichtszunahme während eines stationären Aufenthaltes auch die Entwicklung der QTc-Zeit unter Therapie zu untersuchen und mögliche Einflussfaktoren hierauf zu identifizieren.

Die genetischen Grundlagen einer QTc-Zeitverlängerung unter antipsychotischer Medikation sind derzeit nur wenig entschlüsselt. Auch die Publikation B (Spellmann, Reinhard et al. 2018) konnte hier allenfalls einen sehr geringen Beitrag leisten. Eine QTc-Zeitverlängerung stellt einen möglichen von mehreren Mechanismen dar, die im schlimmsten Fall zu einem plötzlichen Herztod unter antipsychotischer Medikation führen können (Zhu, Hou et al. 2019). Andere Mechanismen sind Vorhofflimmern, eine Verzögerung der kardialen Repolarisation und andere ventrikuläre Arrhythmien (Ray, Chung et al. 2009, Sicouri and Antzelevitch 2018). Vermittelt werden diese Störungen zumeist über Blockade des hERG-Kanals. Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen zu den häufigsten Todesursachen bei PatientInnen mit einer schweren psychiatrischen Erkrankung (Colton and Manderscheid 2006). Hierunter fallen Erkrankungen der Herzkranzgefäße sowie Arrhythmien. Für beide erhöht sich das Risiko zur Entwicklung unter Therapie mit Antipsychotika (Ray, Chung et al. 2009), wobei das metabolische Syndrom als Risikofaktor für die Entwicklung von atherosklerotischen

Prozessen insbesondere mit der Therapie von atypischen Antipsychotika in Verbindung steht (Ray, Chung et al. 2009, D'Errico, Russa et al. 2021) und Arrhythmien sowohl von klassischen als auch atypischen Antipsychotika ausgelöst werden können. Zuletzt sollen hier noch Cardiomyopathien genannt werden, die insbesondere durch eine Therapie mit Clozapin ausgelöst werden können (Alawami, Wasywich et al. 2014, Curto, Girardi et al. 2016).

Die Ergebnisse der vorgelegten Publikation B unterstreichen die Beobachtungen der Publikation A, dass auch im kurzfristigen Verlauf einer Therapie mit atypischen Antipsychotika signifikante Veränderungen spezifischer Nebenwirkungen sichtbar werden. Die QTc-Zeit stieg über die fünfwöchige Therapie an, dabei kam es in zwei Fällen zu einem Überschreiten der geschlechtsspezifischen Grenzwerte (je ein Mann unter Therapie mit Amisulprid und Olanzapin). Daneben zeigten sich die Medikamente mit einem unterschiedlichen Risiko behaftet. Die aus der Literatur bekannten klinischen Faktoren Alter, Geschlecht und Kaliumwert waren ebenfalls signifikante Einflussgrößen. Ob es bei längerer Beobachtungszeit im vorliegenden Kollektiv zu einem weiteren Anstieg mit Erreichen grenzwertiger QTc-Zeiten in weiteren PatientInnen gekommen wäre und wie sich die QTc-Zeiten bei einer Polypharmazie entwickelt hätten, wie dies unter naturalistischen Bedingungen häufig der Fall ist, liegt im Bereich der Spekulation. Insgesamt zeigte sich nur für einen der untersuchten Polymorphismen, eine häufige Variation (H558R) im SCN5A Gen, ein grenzwertiger Zusammenhang mit der Entwicklung der QTc-Zeiten. SCN5A kodiert die alpha Untereinheit des kardialen Natriumkanals, Typ V. Der Kanal wirkt an der schnellen Depolarisation des kardialen Aktionspotentials mit und genetische Veränderungen führen zu einer Reihe bekannter kardialer Arrhythmie-Syndrome (Chen, Zhang et al. 2011). Inwieweit der H558R Polymorphismus mit einer Verlängerung der QTc-Zeit bei anderen Erkrankungen oder bei Gesunden in Verbindung steht, ist derzeit Gegenstand kontroverser Diskussionen (Gouas, Nicaud et al. 2005, Lehtinen, Daniel et al. 2009, Pfeufer, Sanna et al. 2009). Die anderen Polymorphismen, die einerseits aufgrund bekannter Zusammenhänge mit angeborenen Long-QT-Syndromen und andererseits durch kürzlich identifizierte Risikovarianten von Genen, die an antipsychotisch-induzierter QTc-Zeitverlängerungen ausgewählt wurden, zeigten keine signifikanten Zusammenhänge. Die Gründe hierfür können verschiedene Ursachen haben. Eine Verlängerung der QTc-Zeit ist am ehesten das Resultat aus dem Zusammenwirken mehrerer Faktoren. Der Einfluss einzelner genetischer Polymorphismen mag hierbei jeweils nur einen geringen Beitrag leisten, sodass Zusammenhänge in unserem, für genetische Untersuchungen, sicherlich eher kleinen Kollektiv und heterogener Medikation nicht sichtbar wurden. Des Weiteren wurde für eine Reihe von möglichen klinischen Einflussfaktoren nicht kontrolliert aufgrund fehlender Information wie z.B. Bradykardie,

kardialer Hypertrophie, kongenitaler QT Syndrome, Bluthochdruck, Diabetes, Dyslipidämie, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Lebenswandel, Ernährungsverhalten, Übergewicht und Stress. Auch wurde eine Dosisabhängigkeit der QTc-Zeit berichtet, für die in dieser Untersuchung nicht kontrolliert wurde. Daher kann zwar die Schlussfolgerung gezogen werden, dass bei den untersuchten Polymorphismen während einer kurzfristigen Therapie mit atypischen Antipsychotika nicht von einem großen Einfluss auszugehen ist. Ob sich ein solcher Einfluss aber bei einem größeren Kollektiv und längerer Behandlungsdauer oder unter Therapie mit anderen Medikamenten zeigen würde, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.

5.3. Pharmakogenetische Grundlagen neu auftretender Suizidalität

Publikation C (Musil, Zill et al. 2013a) basierte auf einer Vorarbeit von Seemüller et al., in der aus einer Reihe von klinischen Merkmalen über statistische Modellierung fünf relevante Faktoren herausgearbeitet wurden, die eine unter antidepressiver Therapie neu auftretende Suizidalität vorhersagen können (Seemüller, Riedel et al. 2009). In der vorgelegten Arbeit wurden diese klinischen Faktoren um sechs Polymorphismen im TPH2 Gen neben weiteren Polymorphismen und möglicherweise relevanten Varianten im BDNF-, MAO-A- und HTTLPR-Gen erweitert. Dabei zeigten die T-Allelträger des rs1386494 Polymorphismus im TPH-2 Gen eine erhöhte Suizidalität. Dieser Einfluss bestand jedoch nur in bestimmten Subgruppen (PatientInnen mit früherem Krankenhausaufenthalt, aber ohne komorbide Persönlichkeitsstörung). Bei PatientInnen mit früherer Hospitalisierung und komorbider Persönlichkeitsstörung war vor allem das junge Alter entscheidend, um eine neu auftretende Suizidalität vorherzusagen. Der TPH2 rs1386494 C/T SNP konnte bereits durch unsere Arbeitsgruppe mit depressiven Episoden an sich (Zill, Baghai et al. 2004) als auch durchgeführten Suiziden (Zill, Buttner et al. 2004b) in post-mortem Studien als relevanter Faktor identifiziert werden. Andere konnten eine Assoziation mit therapieresistenter Depression zeigen (Anttila, Viikki et al. 2009). Auch die Haplotypenanalysen konnten einen positiven Zusammenhang verifizieren. In vergleichbaren pharmakogenetischen Analysen (STAR*D (Laje, Paddock et al. 2007, Perlis, Purcell et al. 2007, Laje, Allen et al. 2009) und eine GWAS-Studie (Menke, Domschke et al. 2012)) konnten keine Zusammenhänge zwischen dem TPH2 Gen und TESI gefunden werden, allerdings wurde der rs1386494 C/T-Polymorphismus nicht durch die verwendeten Gen-Chips erfasst, sodass die Ergebnisse nicht im Widerspruch zueinanderstehen.

Frühere Ergebnisse über einen Zusammenhang zwischen dem BDNF Val66Met Polymorphismus und TESI (Perroud, Aitchison et al. 2009) konnten wir in unserer Arbeit nicht bestätigen. Gründe dafür

könnten in Unterschieden der verwendeten Behandlungsstrategien, der Definition für TESI sowie in der Fallzahl liegen. Es ist zu berücksichtigen, dass in unserer Studie bipolare PatientInnen (6%) eingeschlossen waren und eine bipolare Diagnose per se bereits mit TESI assoziiert wurde (Seemüller, Severus et al. 2009). Genetische Variationen im TPH2 Gen wurden darüber hinaus mit der Diagnose einer bipolaren Störung in Zusammenhang gebracht (Harvey, Gagne et al. 2007, Lin, Chao et al. 2007, Cichon, Winge et al. 2008, Grigoriou-Serbanescu, Diaconu et al. 2008, Roche and McKeon 2009), sodass man postulieren könnte, dass TPH2 Polymorphismen insbesondere bei jungen bipolaren PatientInnen einen Beitrag zur Entwicklung von TESI leisten.

Ein weiterer wichtiger Diskussionspunkt sind die Kriterien, die zur Definition für TESI in den unterschiedlichen Studien verwendet wurden und eine mögliche Grundlage für unterschiedliche Ergebnisse darstellen. Die meisten anderen Studien verwendeten ebenfalls das HAMD item 3 oder MADRS item 10, nahmen aber teilweise noch andere Skalen wie den Beck Depression Inventory, item 9, hinzu (Perroud, Aitchison et al. 2009, Perroud, Uher et al. 2010), verwendeten andere Skalen wie den Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) (Laje, Paddock et al. 2007, Perlis, Purcell et al. 2007, Laje, Allen et al. 2009) oder bildeten einen zusammengesetzten Score aus den einzelnen Skalenitems (Perroud, Aitchison et al. 2009, Perroud, Uher et al. 2010). Auch die Frequenz der Datenerhebungen (wöchentlich (Perroud, Aitchison et al. 2009, Perroud, Uher et al. 2010, Menke, Domschke et al. 2012) versus alle zwei Wochen) kann einen Einfluss gespielt haben. Trotz der strengen Kriterien für TESI in unserer Studie zeigte sich die Frequenz von TESI in unserer Studie (8,2%) als vergleichbar mit anderen Untersuchungen (6,4% bis 10,2%) (Laje, Paddock et al. 2007, Perlis, Purcell et al. 2007, Menke, Lucae et al. 2008, Brent, Melhem et al. 2010a, Menke, Domschke et al. 2012).

Zwar konnten wir die von Seemüller et al. (Seemüller, Riedel et al. 2009) identifizierten signifikanten Assoziationen zwischen TESI und klinischen Faktoren in unserer Arbeit nicht replizieren, jedoch zeigten sich diese klinischen Faktoren in einem der gerechneten Modelle als bedeutsam. Vor allem die Anzahl früherer stationärer Behandlungen ist als möglicher Prädiktor hervorzuheben. In den CART-Analysen zeigt sich die Stärke dieses Verfahrens darin, Gruppen mit bestimmten klinischen Merkmalen abzugrenzen, in denen dann ein Einfluss durch die genetische Variation zum Tragen zu kommen scheint. Unsere Analysen legen nahe, dass der Einfluss des rs1386494 C/T SNPs vor allem dann am stärksten ist, wenn nicht noch andere klinische Prädiktoren für TESI vorliegen. Im klinischen Alltag stellen leicht zu erhebende klinische Merkmale für ein Risikoprofil für das Auftreten von Suizidalität unter Therapie die kostengünstigere und weniger zeitintensive Methode als durch zum heutigen Zeitpunkt kostenintensive und zeitaufwändige genetische Analysen dar. Bei der einen Patientin, die

tatsächlich einen Suizidversuch unternahm und die TESI-Kriterien erfüllte, lagen auf jeden Fall fast alle wichtigen klinischen Merkmale für TESI vor und nur eine Heterozygotie für den rs1386494 C/T Polymorphismus. Ob die Kenntnis über den genetischen Befund im Vorfeld des Suizidversuches für die behandelten Ärzte einen Unterschied im Behandlungsmanagement gebracht hätte, bleibt demnach vorerst fragwürdig.

Die Ergebnisse unterstreichen unsere Herangehensweise, bereits bekannte klinische Risikomarker mit möglichen genetischen Risikomarkern zu kombinieren. Die Anwendung auf ein kliniknahes naturalistisches Patientenkollektiv lässt eine Übertragbarkeit auf andere Populationen besser zu als bei anderen stärker selektierten Patientengruppen. Einschränkungen ergeben sich allerdings auch hierdurch in der Unmöglichkeit, bestimmte medikamentöse Therapien mit TESI in einen Zusammenhang zu bringen. Aussagen zu einer Gen*Medikamenten-Interaktion konnten wir also nicht treffen. Zwar war die Fallzahl den Poweranalysen nach ausreichend, um relevante Unterschiede aufzudecken, dennoch ist die Gesamtanzahl der Index-PatientInnen mit 22 TESI Fällen als sehr gering einzustufen und eine weitere Replikation sowie zukünftige Metaanalysen notwendig, um die tatsächliche Relevanz unserer Ergebnisse besser beurteilen zu können.

Andererseits könnte die zusätzliche Information um genetische Risikokonstellationen für weitere Klinikaufenthalte von Nutzen sein. Eine Stratifizierung nach klinischen und genetischen Markern ist dabei grundsätzlich sinnvoll und nachvollziehbar. Auch andere Arbeitsgruppen haben diese Strategie verfolgt. So konnten Belzeaux et al. für PatientInnen, die mit Antidepressiva behandelt wurden, durch eine Kombination aus klinischen Markern und der Expression von mRNA und micro-RNA eine sich verschlechternde Suizidalität (TWOSI) unter der Therapie mit hoher Genauigkeit vorhersagen (Belzeaux, Fiori et al. 2019).

Ein anderer Ansatz wurde von Nobile et al. verfolgt, die in einer Studie Gene des opioidergen Systems untersuchten, da dieses in die Pathophysiologie der Suizidalität involviert sein könnte (Nobile, Ramez et al. 2019). So finden sich in Personen, die hohe Dosen an Opioiden einnehmen vermehrt Suizidgedanken oder Suizidversuche (Calati, Olie et al. 2017). In einem Kollektiv von ambulanten PatientInnen mit einer majoren Depression, die mit Tianeptin behandelt wurden fand sich unter 6 Wochen Therapie bei 112 PatientInnen eine neu auftretende Suizidalität, bei 384 PatientInnen war dies nicht der Fall. Der rs1799971 (A118G) SNP im OPRM1 (Opioid-Rezeptor μ -Typ) Gen war mit TESI signifikant assoziiert, aber nicht mit Suizidversuchen über die Lebensspanne oder TWOSI. Tianeptin ist ein trizyklisches Antidepressivum, dessen genauer Wirkmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Es führt zu einer Senkung der extrazellulären 5-HT-Konzentration, zeigt aber auch einen Agonismus

an μ - und δ -Opioidrezeptoren. Aufgrund dieser Eigenschaften ist die Untersuchung des opioidergen Systems sinnvoll. Die Autoren vermuteten, dass die G-Allel-Träger, welche das geringere Risiko für TESI zeigten, durch eine über diesen Polymorphismus in Zusammenhang stehende Minderung des MOR (Mu-Opioid-Rezeptor) Proteins eine verminderte HPA-Achsen-Aktivierung aufweisen und somit weniger häufig Suizidgedanken entwickeln. Als Definition für TESI wurde in dieser Studie das item 10 der MADRS-Skala verwendet.

Aufgrund der heterogenen Datenlage in Bezug auf einzelne Gene führten Mullins et al. eine Metaanalyse der Ergebnisse aus den GWAS-Analysen zu Suizidversuchen durch und konnten keine genomweit signifikanten Ergebnisse bestätigen (Mullins, Perroud et al. 2014). In einem erweiterten Ansatz wendeten Sie Polygene Risiko Scores (PRS) auf die Datensätze der RADIANT (Schosser, Butler et al. 2011), GSK-Munich (Muglia, Tozzi et al. 2010), GENDEP (Uher, Perroud et al. 2010) und BACCs (Gaysina, Cohen-Woods et al. 2009) Datensätze an. Der MDD-PRS aus den PGC-Arbeiten zeigte dabei eine signifikante Assoziation mit TESI oder TWOSI. Hingegen war der Bipolar-PRS (PGC_BIP) nicht signifikant assoziiert. Dies ist ein interessantes Ergebnis, da in früheren Arbeiten auch aus unserer Arbeitsgruppe eine unter Therapie auftretende Suizidalität mit Merkmalen bipolarer PatientInnen in Verbindung gebracht wurde (Seemuller, Severus et al. 2009) und die Autoren aufgrund der genetischen Analysen mittels PRS einen klaren Zusammenhang mit der Genetik depressiver Störungen, nicht aber bipolarer Störungen fanden und somit TESI nicht als Hinweis auf eine bislang nicht diagnostizierte bipolare Störung verstehen. Diese Arbeit unterstreicht einmal mehr, dass die genetischen Grundlagen für Suizidversuche und neu auftretende Suizidalität unterschiedlich und von komplexer polyätiologischer Natur sind, sodass die Anwendung von PRS möglicherweise vielversprechender ist, um Risikokandidaten zu identifizieren.

An der vorgelegten Publikation C (Musil, Zill et al. 2013a) sind folgende Aspekte kritisch zu beleuchten: Zum einen ist die angenommene Prävalenz von TESI oder TWOSI in klinischen Populationen von max. 10-20% insgesamt gering (Perroud, Uher et al. 2009) und die Fallzahlen bislang noch zu klein, um pharmakogenetische Assoziationen aufzudecken. Zum anderen muss kritisch diskutiert werden, dass zwar eine neu auftretende oder sich verschlechternde Suizidalität durch klinische und genetische Marker mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden kann, dies jedoch noch nicht bedeutet, dass hierdurch auch tatsächlich Suizidversuche vorhergesagt werden könnten. Allerdings konnte in einer Arbeit von Consoloni et al. gezeigt werden, dass die Expression des Serotonin-Transporters bzw. die Menge an SLC6A4 mRNA über einen Zeitraum von 30 Wochen antidepressiver Therapie sowohl eine sich verschlechternde Suizidalität als auch Suizidversuche vorhergesagt werden

können (Consoloni, Ibrahim et al. 2018), dennoch muss gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass die genetischen Grundlagen für vollzogene Suizide, für Suizidversuche und suizidale Gedanken/Verhaltensweisen unter antidepressiver Therapie unterschiedlich und eher nicht auf eine gemeinsame genetische Ursache zurückzuführen sind (Clayden, Zaruk et al. 2012).

In der klinischen Praxis zeigte sich nach der „black-box warning“ durch die FDA ein Rückgang der Verschreibungszahlen von Antidepressiva und in dessen Folge der stärkste Anstieg von Suiziden seit Beginn der systematischen Erhebung von Suiziden unter antidepressiver Therapie (Gibbons, Brown et al. 2007). Seitdem wurde in zahlreichen Studien versucht, die These der Suizidalität-induzierenden Wirkung von Antidepressiva zu bestätigen oder diese zu widerlegen (Boaden, Tomlinson et al. 2020). Da es offensichtlich ohne Verschreibung von Antidepressiva zu einer noch höheren Rate an Suizidversuchen/Suiziden kommt, bleibt für die Zukunft zu hoffen, dass durch eine bessere Vorhersage des Risikos einer sich neu entwickelnden Suizidalität unter antidepressiver Therapie gelingen kann, letztere effektiver zu verhindern.

5.4. Pharmakogenetik der Therapieresponse

In den letzten Jahren wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, die pharmakogenetischen Grundlagen einer Therapieresponse auf Antidepressiva zu entschlüsseln. Trotz mehrerer vorliegenden Arbeiten, die genomweite Daten analysierten, ist es bislang nicht gelungen, eine eindeutige genetische Risikokonstellation zu beschreiben. Das hat sicherlich unterschiedliche Gründe. Zum einen haben Antidepressiva unterschiedliche Wirkmechanismen und allein aufgrund dessen sind je nach Medikament verschiedene Gene in unterschiedlichem Ausmaß bei der Wirkvermittlung beteiligt. Es ist anzunehmen, dass für eine bestimmte Medikamentenklasse wie z.B. die Gruppe der SSRIs auch eine ähnliche Gruppe an Genen beteiligt ist. Dennoch gibt es auch für diese Medikamentenklasse kein klares Set von Genen, die eine Therapieresponse mit hoher Sicherheit vorhersagen könnte. Des Weiteren sind die Fallzahlen bei pharmakogenetischen Untersuchungen deutlich geringer als bei den mittlerweile sehr großen Analysen zur Entschlüsselung der genetischen Grundlagen von psychiatrischen Erkrankungen. In letzterem Fall reicht eine Querschnittsuntersuchung aus, für erstere sind Verlaufsdaten notwendig, die deutlich schwieriger zu erhalten sind. Darüber hinaus ist ein Therapieansprechen von vielen nicht genetischen Faktoren abhängig. Beginnend bei der möglichen Interrater-Variabilität der Einschätzung der depressiven Symptomatik über eine heterogene Begleittherapie (Psychotherapie, Soziotherapie), bis zum Einfluss sehr individueller Faktoren wie Komorbiditäten, spezifischen Symptomkonstellation oder der Subtyp der Depression.

Signifikante und replizierte Daten finden sich bislang für Gene, die in der Pharmakokinetik von Antidepressiva bedeutsam sind. Insbesondere Variationen im CYP2C19 und CYP2D6 Gen konnten mit Blutplasmaspiegeln, Nebenwirkungen sowie in geringerem Ausmaß auch mit klinischem Therapieansprechen assoziiert werden (Jukic, Haslemo et al. 2018, Bousman, Bengesser et al. 2020, Braten, Haslemo et al. 2020, Jessel, Mostafa et al. 2020, Milosavljevic, Bukvic et al. 2020). Empfehlungen der FDA, CPIC oder PharmGKB zur pharmakogenetischen Therapiebegleitung beziehen sich daher momentan in der Regel auf die Bestimmung der Genotypen dieser beiden Gene (Bousman, Bengesser et al. 2020, van Schaik, Muller et al. 2020), wobei sich auch gezeigt hat, dass die Kombination der Information über die entsprechenden Genotypen die Vorhersagewahrscheinlichkeit nochmals erhöhen kann (Forester, Parikh et al. 2020, Shelton, Parikh et al. 2020, Rothschild, Parikh et al. 2021). Die Fallzahlen in Untersuchungen zur Nutzung der genetischen Information dieser beiden Gene, um die antidepressive Therapie zu begleiten, liegen mittlerweile bei über 1000 (van Westrhenen, Aitchison et al. 2020). Ein begrenzender Faktor in der klinischen Umsetzbarkeit ist neben der technischen Verfügbarkeit auch die Kenntnis der behandelnden Ärzte.

Ganz anders sieht es allerdings für Gene aus, die in der Pharmakodynamik antidepressiver Wirkvermittlung eine Rolle spielen. Hier konnte bislang auch in den großen Therapiestudien Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression STAR*D, Genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP) project (Fabbri, Tansey et al. 2018), Munich Antidepressant Response Signature (MARS) (Probst-Schendzielorz, Scholl et al. 2015) und auch in den Internationalen SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC) GWAS Analysen (Biernacka, Sangkuhl et al. 2015) kein Marker identifiziert werden, der reproduzierbar die Therapiereponse vorhersagen könnte.

Somit bleiben Kandidatengen-basierte Ansätze, die insbesondere für bestimmte Symptomkonstellationen oder depressive Subtypen untersucht werden, eine wichtige Herangehensweise. Das Gen für den Brain-derived neurotrophic factor steht dabei häufig im Fokus. In der vorgelegten Publikation D (Musil, Zill et al. 2013b) ließen sich die Ergebnisse von Domschke et al. (Domschke, Lawford et al. 2009) nicht bestätigen. Lediglich die fehlende Assoziation der untersuchten Polymorphismen mit der depressiven Erkrankung an sich kann als Übereinstimmung beider Arbeiten gewertet werden. Im Vergleich mit anderen Publikationen fanden sich auch in zwei weiteren großen Kollektiven (N=3548; N=6836) keine Verbindungen zwischen dem rs6265 Polymorphismus und der depressiven Symptomatik (Chen, Lawlor et al. 2008). Allerdings fand sich eine Assoziation zwischen dem A (met) Allel und der majoren Depression bei den Männern in einer Metaanalyse von 2812 PatientInnen und 10843 gesunden Kontrollprobanden (Verhagen, van der et al. 2010). Bei anderen

Untersuchungen fanden sich Hinweise für eine Assoziation des rs6265 Polymorphismus mit EEG-Auffälligkeiten und Interaktionen mit anderen Genen des serotonergen Systems oder stressreichen Lebensereignissen, sodass eher von einem komplexen Zusammenhang zwischen Genotypstatus des BDNF-Gens und depressiver Symptomatik auszugehen ist.

Die Träger des GG (val/val) Genotyps zeigten in unserer Analyse in der logistischen Regression ein schlechteres Therapieansprechen, allerdings fand sich dieser Befund nicht in den univariaten Tests und nach Korrektur waren die Ergebnisse der logistischen Regression nicht mehr signifikant. Ein schlechteres Therapieansprechen für die val/val-Homozygoten fand sich auch in zwei großen Metaanalysen (Kato and Serretti 2010, Zou, Ye et al. 2010). Dieser Genotyp zeigte in einer anderen Arbeit eine Assoziation mit verminderten Hippocampivolumina in unmedizierten depressiven PatientInnen (Gonul, Kitis et al. 2011). Es gibt allerdings auch Untersuchungen, die ein schlechteres Therapieansprechen für die A-Allelträger und größere Hippocampivolumina bei den GG-Genotypträgern fanden (Kanellopoulos, Gunning et al. 2011). In einer kürzlich publizierten Netzwerk-Metaanalyse wurden insgesamt 16 Studien über 2257 PatientInnen eingeschlossen, darunter fünf Studien mit einem Vergleich zwischen den homozygoten Met- und hetero- und homozygoten Val-Allelträgern des rs6265 SNPs (Du, Tang et al. 2020). Die Autoren konnten keinen Zusammenhang zwischen acht Kandidatengen-Polymorphismen und einem Therapieansprechen auf antidepressive Medikation finden. Die Studien evaluierten den Therapieeffekt einer Behandlung mit überwiegend SSRIs und einer Therapiedauer von vier bis acht Wochen. Damit kann aufgrund der bisher vorliegenden Datenlage geschlossen werden, dass es keinen starken Einfluss der untersuchten Polymorphismen auf kurzfristige Symptomverbesserung in der Therapie von PatientInnen mit einer majoren Depression gibt und weitere Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich sind, um gegebenenfalls zeigen zu können, dass innerhalb von Subgruppen doch ein Zusammenhang besteht.

Auch hinsichtlich der beiden anderen untersuchten Polymorphismen (rs7124442 und rs7103411) konnten wir in der vorgelegten Arbeit die Ergebnisse von Domschke et al. (Domschke, Lawford et al. 2009) im Wesentlichen nicht replizieren. Eine mögliche Erklärung für das Fehlen einer Assoziation zwischen dem rs7124442 SNP und einem schlechteren Therapieansprechen, wie das bei Domschke et al. der Fall war, könnte in der Genotypverteilung dieses SNPs in unserem Kollektiv liegen, die signifikant von denen aus dem Kollektiv von Domschke et al. sowie den HapMap-CEU Daten abwich.

Bei den PatientInnen mit einem melancholischen Subtyp fanden wir eine Tendenz für ein schlechteres Therapieansprechen der TT-Homozygoten des rs7103411 SNPs, was im Einklang mit den Ergebnissen von Domschke et al. (Domschke, Lawford et al. 2009) steht. Insgesamt war die Verteilung der Subtypen

in unserem Sample vergleichbar mit den Daten des großen GENDEP-Kollektivs (45,1% ängstlicher, 13,9% melancholischer Subtyp versus 48,7% ängstlicher und 11,6% melancholischer Subtyp (GENDEP) (Uher, Dernovsek et al. 2011)), wick aber von denen aus dem Kollektiv von Domschke et al. erheblich ab (31,9% ängstlicher und 37,4% melancholischer Subtyp) (Domschke, Lawford et al. 2010), sodass dies ebenfalls als eine Einschränkung für die Vergleichbarkeit der Daten anzusehen ist und zusätzlich die Frage aufwirft, auf welche Art und Weise die Subtypen bestimmt und definiert wurden.

5.5. Subtypen der Depression

In der Literatur finden sich uneinheitliche Definitionen bzw. Operationalisierungen der Subtypen einer Depression (melancholisch, ängstlich, atypisch, psychotisch) und auch die Diagnostik sowie Abgrenzung eines bestimmten Subtyps von anderen Subtypen bzw. von PatientInnen ohne jeglichen genauer bestimmten Subtyp ist uneinheitlich.

Vor diesem Hintergrund erschien es uns wichtig, in einer weiteren Arbeit (Publikation E (Musil, Seemuller et al. 2018)) die klinischen und Verlaufscharakteristika von PatientInnen mit einem Subtyp einer depressiven Episode näher zu untersuchen.

Das zentrale Ergebnis dieser grundlegenden Analyse ist, dass die untersuchten Subtypen sich lediglich in vier von 25 Merkmalen bei Aufnahme und zwei von 10 Merkmalen bei Entlassung unterschieden und, dass eine nicht zu vernachlässigende Anzahl von PatientInnen die Kriterien für mehr als einen Subtyp einer majoren Depression erfüllten. Der Anteil der PatientInnen mit mehreren Subtypen lag in einer vergleichbaren Größenordnung zu den Ergebnissen der STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) und der iSPOT-D (International Study to Predict Optimized Treatment – Depression) Studien (Arnow, Blasey et al. 2015). Die Anzahl an PatientInnen ohne spezifischen Subtyp war in diesen beiden Studien geringer (iSPOT 25% und STAR*D 33%) als in der vorgelegten Analyse (44%). Die Subtypen-Verteilung war bei der STAR*D Studie der eigenen Untersuchung sehr ähnlich, während sie bei der iSPOT-Studie abwich. In der iSPOT-Studie konnten deutlich mehr PatientInnen mehreren Subtypen zugeordnet werden (distinkt ängstlich 13%, distinkt melancholisch 11%, distinkt atypisch 15%, ängstlich-melancholisch 5%, melancholisch-atypisch 7%, ängstlich-atypisch 13% und alle drei Subtypen 11%) (Arnow, Blasey et al. 2015).

Unterschiede in den Prävalenzraten der jeweiligen Subtypen könnten dabei durch die gewählte Methode zur Definition, das Behandlungssetting der PatientInnen oder z.B. der gewählten Vergleichsgruppe begründet liegen (Parker 2000, Rasmussen 2007).

Letztendlich bestehen folglich mehrere Patientengruppen, bei denen mehrere Subtypen einer Depression bestehen. Welcher Subtyp nun vorrangig ist, bleibt weitgehend unklar. Aufgrund der geringen Fallzahlen bei den einzelnen Subtypen wurde in Publikation E darauf verzichtet, mögliche Zusammenhänge mit genetischen Faktoren zu bestimmen (Musil, Seemuller et al. 2018).

Wenn man die Charakteristika der einzelnen Subtypen näher betrachtet und mit der Literatur vergleicht, so finden sich hinsichtlich der melancholischen Depression zahlreiche andere Studien, die eine schwerere Ausprägung der Symptomatik zu Beginn der Behandlung im Vergleich zu nicht-melancholischen PatientInnen (Whiffen, Parker et al. 2003, Kaestner, Hettich et al. 2005a, Khan, Carrithers et al. 2006, McGrath, Khan et al. 2008, Uher, Dernovsek et al. 2011) beschreiben. Einige Autoren sehen die Schwere der Depression sogar als das am stärksten charakteristische Kennzeichen der melancholischen Depression an (Kendler 1997, Schotte, Maes et al. 1997), während andere die psychomotorischen Veränderungen als das Hauptmerkmal betrachten (Parker, Hadzi-Pavlovic et al. 1995, Parker 2000). Die Vorarbeit von Buhler, ebenfalls an den Daten aus dem Kompetenznetz Depression, mittels latent class analysis (LCA) fand allerdings eine stärkere Ausprägung der Krankheitsschwere bei PatientInnen mit ängstlichen Merkmalen gegenüber denjenigen mit melancholischen Merkmalen (Buhler, Seemuller et al. 2014). Bei dieser Untersuchung wurden auf Grundlage der HAMD-Skala Kategorien von Symptomprofilen identifiziert und deren Verlauf durch gemischte lineare Modelle (GLM) untersucht (Buhler, Seemuller et al. 2014). Diese Vorgehensweise erbrachte fünf verschiedene „Klassen“ oder Subtypen, die sich in den GLM auch hinsichtlich ihrer Zeit bis zur Remission unterschieden. Der Nachteil dieser Vorgehensweise ist die fehlende Vergleichbarkeit mit den bereits etablierten Subtypen. In der Analyse von Publikation E hatten wir daher die etablierten Subtypen nach DSM-IV über eine Operationalisierung der zugehörigen Symptome mittels AMDP und HAMD vorgenommen.

Die signifikant kürzere Dauer der gegenwärtigen Episode gleicht den Ergebnissen der STAR*D Studie (Khan, Carrithers et al. 2006). Das gute Abschneiden der distinkt-melancholischen PatientInnen in dieser Studie mit einer hohen Anzahl an PatientInnen mit frühem Ansprechen und den höchsten GAF- und SOFAS-Werten bei Entlassung geht möglicherweise auf das naturalistische Behandlungssetting zurück, innerhalb dessen alle antidepressiven Therapiestrategien möglich waren. In Kontrast dazu zeigten nicht-melancholische PatientInnen unter einer Behandlung mit SSRI ein deutlich besseres Therapieergebnis in anderen Studien (McGrath, Khan et al. 2008, Uher, Dernovsek et al. 2011).

Ein weiteres signifikantes Ergebnis waren die höheren NEO-FFI Gewissenhaftigkeitswerte bei den melancholischen PatientInnen. Dies ist in Übereinstimmung mit der Theorie, nach der der

Tellenbach'sche Typus melancholicus mit einer Betonung perfektionistischer Züge bei PatientInnen mit melancholischer Depression häufiger auftritt (Furukawa, Yamada et al. 1998, Rubino, Zanasi et al. 2009). Andere, nicht-signifikante Ergebnisse, wie die vermehrte Anzahl von Männern beim melancholischen Subtyp oder eine niedrigere Rate an Familienangehörigen mit psychischen Erkrankungen finden sich so auch bei anderen Studien (Andreasen, Scheftner et al. 1986, McGuffin, Katz et al. 1987, Parker, Roy et al. 2000, Khan, Carrithers et al. 2006). Eine Häufung psychotischer Symptome konnten wir bei den melancholischen PatientInnen nicht finden, was ebenfalls so von anderen berichtet wurde, aber das Konzept von Parker et al. herausfordert, nach welchem psychotische Symptome zu einer Unterform der melancholischen Depression gezählt werden (Parker, Roy et al. 2000).

Auch bei den PatientInnen mit atypischer Depression findet sich die Ausprägung der klinischen Merkmale in ähnlicher Stärke bei anderen Studien. Zu nennen sind hier insbesondere lange Dauer der gegenwärtigen Episode, Behandlungsresistenz als Aufnahmegrund und die hohen Raten an Vorbehandlungen und depressiven Episoden in der Vergangenheit. Dies entspricht dem Postulat, dass die atypische Depression eine Form der Chronifizierung depressiver Symptome widerspiegelt (Stewart, McGrath et al. 1993). Im Gegensatz dazu war die Schwere der Symptomatik zu Behandlungsbeginn in Publikation E (Musil, Seemuller et al. 2018) gering ausgeprägt, was den Ergebnissen anderer Studien widerspricht (Parker, Roy et al. 2002, Posternak and Zimmerman 2002, Novick, Stewart et al. 2005, Seemuller, Riedel et al. 2008). Möglicherweise ist hierfür die Definition des distinkten Subtypus in Publikation E entscheidend, der PatientInnen, welche die Kriterien für einen anderen Subtyp erfüllten, ausschloss, während bei anderen Studien auch PatientInnen mit Überlappung in deren Analysen einbezogen wurden. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung, des Alters und des Alters bei Erstmanifestation finden sich in der Literatur stark widersprüchliche Ergebnisse. Einige Autoren fanden signifikante Zusammenhänge mit diesen demographischen Daten (Angst, Gamma et al. 2002, Parker, Roy et al. 2002, Akiskal and Benazzi 2005, Novick, Stewart et al. 2005, Seemuller, Riedel et al. 2008, Uher, Dernovsek et al. 2011), was andere nicht bestätigen konnten (Robertson, Lam et al. 1996, Parker, Roy et al. 2002, Posternak and Zimmerman 2002, Henkel, Mergl et al. 2004), sodass unsere Ergebnisse jeweils in Übereinstimmung mit einem Teil der vorhandenen Literatur sind.

Die PatientInnen mit einem distinkt ängstlichen Subtyp zeigten bei Aufnahme hinsichtlich des MADRS Wertes und der Länge der aktuellen depressiven Episode Ergebnisse, die in etwa zwischen denen der distinkt melancholischen und der distinkt atypischen lagen. Ein spezifischeres Resultat könnten die

höheren NEO-FFI Neurotizismus Werte darstellen. Allerdings waren hier die Werte nur im Vergleich mit den PatientInnen ohne spezifischen Subtyp signifikant verschieden.

Damit verhielten sich die klinischen Merkmale der distinkt ängstlichen PatientInnen in der vorliegenden Studie deutlich unterschiedlich im Vergleich zu früheren Studien, bei denen PatientInnen mit ängstlicher Depression im Vergleich zu allen PatientInnen ohne ängstliche Merkmale untersucht wurden. Hier zeigte sich bei den ängstlich-depressiven PatientInnen ein höheres Alter (Fava, Alpert et al. 2004, Fava, Rush et al. 2006, Wiethoff, Bauer et al. 2010, Uher, Dernovsek et al. 2011), späteres Alter bei Erstmanifestation (Uher, Dernovsek et al. 2011), ein höherer Schweregrad der Depression (Fava, Alpert et al. 2004, Fava, Rush et al. 2006, Wiethoff, Bauer et al. 2010, Uher, Dernovsek et al. 2011), ein geringeres Funktionsniveau (Joffe, Bagby et al. 1993, Fava, Alpert et al. 2004, Fava, Rush et al. 2006), häufiger Chronizität (VanValkenburg, Akiskal et al. 1984), verzögertes Therapieansprechen (Clayton, Grove et al. 1991, Fava, Rush et al. 2008), häufiger weibliches Geschlecht (Fava, Alpert et al. 2004, Fava, Rush et al. 2006), häufiger in Beziehung befindend (Fava, Alpert et al. 2004, Fava, Rush et al. 2006), häufiger arbeitslos (Fava, Alpert et al. 2004, Fava, Rush et al. 2006), mit geringerer Ausbildung (Fava, Alpert et al. 2004, Fava, Rush et al. 2006, Wiethoff, Bauer et al. 2010), mit hispanischen Wurzeln (Fava, Alpert et al. 2004, Fava, Rush et al. 2006) und gehäuft suizidalen Gedanken (Tollefson, Rampey et al. 1994, Fava, Alpert et al. 2004, Fava, Rush et al. 2006).

Bei uns fanden sich nur nicht-signifikante Tendenzen in Bezug auf höhere Raten an Arbeitslosigkeit, zweithöchste MADRS-Werte bei Aufnahme, höherer Frauenanteil im Vergleich zu den melancholischen und unspezifischen PatientInnen und insgesamt hohes Alter.

Es gibt aber auch Studien, die wie wir keine Unterschiede in Bezug auf Alter bei Erstmanifestation, komorbider Persönlichkeitsstörung oder Suizidalität fanden (Wiethoff, Bauer et al. 2010).

Bei den Therapiezielparametern Response und Remission fanden wir keine Unterschiede bei den distinkten Subtypen. In der Literatur finden sich hier sehr widersprüchliche Ergebnisse, so fanden einige ein schlechteres Therapieansprechen bei den ängstlich-depressiven (Davidson, Meoni et al. 2002, Wiethoff, Bauer et al. 2010), was aber von anderen nicht bestätigt werden konnte (Tollefson, Holman et al. 1994, Nelson 2010, Uher, Dernovsek et al. 2011). In Übereinstimmung mit anderen Studien (Clayton, Grove et al. 1991, Fava, Rush et al. 2008), die eine verzögerte Therapieresponse zeigen konnten, zeigen in unserer Untersuchung die distinkt ängstlich-depressiven den kleinsten Anteil an frühem Therapieansprechen

Damit stellt sich in Folge der klinischen Charakteristika der distinkten Subtypen die Frage, welche Merkmale die Gruppen mit einer Überlappung verschiedener Subtypen aufweisen. Dazu finden sich in

der Literatur nur sehr wenige Daten, die zum Vergleich herangezogen werden können. In unserer Studie zeigte sich eine vergleichbare Überlappung des ängstlichen Subtyps mit dem melancholischen und dem atypischen. Bei Fava et al. fanden sich hingegen bei den ängstlich-depressiven PatientInnen mehr melancholische als atypische Züge (Fava, Alpert et al. 2004, Fava, Rush et al. 2006). Das ist erstaunlich in Anbetracht des Umstandes, dass bei unserem Kollektiv die PatientInnen mit atypischem Subtyp die höchsten Raten an Komorbiditäten aus dem Spektrum der somatoformen und stressbezogenen Störungen wie Panikstörung, generalisierte Angststörung oder Agoraphobie aufwiesen (siehe auch Seemüller et al. (Seemuller, Riedel et al. 2008)). Unsere Ergebnisse unterstreichen hingegen den engen Bezug von ängstlichen Symptomen und der atypischen Depression, wie er auch bei Roth et al. beschrieben wurde (Roth, Gurney et al. 1972). Die Unterschiede zu den Daten von Fava et al. (Fava, Alpert et al. 2004, Fava, Rush et al. 2006) liegen möglicherweise in der Definition der Subtypen begründet (rein distinkte Subtypen bei uns, keine Differenzierung bei Fava et al.) und einem Kollektiv aus hospitalisierten PatientInnen bei unserer Untersuchung im Gegensatz zu ambulanten PatientInnen bei Fava et al. (Fava, Alpert et al. 2004, Fava, Rush et al. 2006).

Die Ergebnisse unserer Untersuchung deuten daraufhin, dass das zusätzliche Vorhandensein ängstlicher Symptome das Therapieoutcome bei PatientInnen, die ansonsten dem melancholischen oder atypischen Subtyp zugeordnet würden, verschlechtert. So waren in den Gruppen mit Überlappung der Anteil der PatientInnen mit frühem Therapieansprechen deutlich geringer, die Länge der Indexepisode länger, die MADRS-Werte bei Aufnahme höher und es handelte sich häufiger um rezidivierende depressive Störungen. Auch bei anderen Arbeiten hatten PatientInnen mit sowohl ängstlichen als auch melancholischen Zügen signifikant niedrigere Responderaten als bei den rein melancholischen PatientInnen (Domschke, Deckert et al. 2010).

Für die klinische Praxis wäre auf Grundlage der Ergebnisse der Publikation E (Musil, Seemuller et al. 2018) eine eingehende Diagnostik in Bezug auf ängstliche Symptome von hoher Wichtigkeit sowohl für depressive PatientInnen vom melancholischen als auch atypischen Subtyp, da diese das Therapieansprechen in beiden Gruppen verschlechtern. In Forschungsprojekten zur weiteren Charakterisierung biologischer Unterschiede zwischen PatientInnen mit melancholischem und atypischem Subtyp sollten unserer Ansicht nach PatientInnen, welche die Kriterien für einen ängstlichen Subtyp erfüllen hingegen ausgeschlossen werden, um eine klarere Aussage machen zu können.

Zu beachten ist, dass die Publikation E (Musil, Seemuller et al. 2018) zeitlich geplant wurde als das DSM-5 noch nicht publiziert war, auch wenn die Arbeit dann nach Veröffentlichung des DSM-5 erschien.

Daher wurden die neuen „Specifier“ nach DSM-5 zwar diskutiert, fanden aber nicht Berücksichtigung bei den Analysen. Im DSM-5 blieben die Kriterien zur Bestimmung depressiver Subtypen rein klinischer Natur. Kein biologischer Aspekt wurde als Kriterium aufgenommen (American Psychiatric Association 2013). Es wurden lediglich neue Spezifizierungskategorien eingeführt („mit gemischten Charakteristika“, „mit ängstlichen Charakteristika“).

Allerdings bleibt auch nach Erscheinen des DSM-5 unklar, wie mit den Gruppen von PatientInnen verfahren werden soll, bei denen sowohl melancholische als auch atypische Züge vorliegen, wenn man eine operationalisierte Herangehensweise zur Subtyp-Bestimmung verwendet. Tatsächlich ist eine solche Klassifizierung mit sich überlappenden Symptomen nicht möglich, da sowohl nach DSM-IV als auch DSM 5 PatientInnen mit melancholischer Depression nicht mit einer atypischen Spezifizierung versehen werden dürfen. Bei einer Operationalisierung der Definitionen kommt es jedoch zu dieser Überlappung, was bei uns 3% (21) der PatientInnen betraf. Das unterstreicht die Schwierigkeiten, die sich bei einer entsprechenden Operationalisierung ergeben. Diese Gruppe zeigte in besonderer Weise ungünstige Therapie Voraussetzungen mit den höchsten MADRS-Werten bei Aufnahme und signifikant längerer Indexepisode sowie sehr niedrigem Anteil von frühem Therapieansprechen im Vergleich zu den distinkt melancholischen PatientInnen. In einem großen Kollektiv aus ambulant behandelten PatientInnen lag der Anteil sogar bei 12,2% aller PatientInnen (Rodgers, Vandeleur et al. 2016). Bei näherer Analyse der items, die erfüllt wurden, um den jeweiligen Definitionen zu genügen, fanden sich interessante Aspekte. So erfüllten manche PatientInnen sowohl das item Appetitverlust oder Gewichtsverlust (melancholisches Merkmal) als auch gesteigerter Appetit (atypisches Merkmal). So könnte ein Patient einen Gewichtsverlust verzeichnet haben und gegenwärtig z.B. einen gesteigerten Appetit berichten. In der klinischen Routine müsste hier dann eine entsprechende Wichtung vorgenommen werden. Interessanterweise erfüllte fast kein Patient aus dieser Überlappungsgruppe das item „(psychomotorische) Retardierung“. Dem Konzept von Parker et al. entsprechend stehen psychomotorische Auffälligkeiten im Zentrum der melancholischen Depression (Parker, Hadzi-Pavlovic et al. 1995). Demnach könnte man postulieren, dass PatientInnen aus dieser Gruppe eher PatientInnen mit einer sehr schweren Form einer atypischen Depression darstellen, was das hierarchische Konzept der Depression nach den DSM-IV und DSM 5 Kriterien herausfordert, welches der melancholischen Depression Priorität verleiht und insgesamt stichhaltigere Ausschlusskriterien für beide Subtypen erforderlich machen würde.

Es wird angenommen, dass die unterschiedlichen depressiven Subtypen auch verschieden auf die einzelnen Klassen von Antidepressiva ansprechen. Die Untersuchungen im Kompetenznetzwerk

Depression waren allerdings nicht prospektiv in Bezug auf einzelne Subtypen entwickelt worden und es fand lediglich eine post-hoc Zuordnung zu den verschiedenen Subtypen statt. Dementsprechend wurde die Wahl der pharmakologischen Behandlung auch nicht von diesen Subtypen abhängig gemacht. Dennoch konnten aus der Literatur bekannte Zusammenhänge zumindest in Teilen bestätigt werden wie ein möglicherweise besseres Therapieansprechen auf Tranylcypromin in der Gruppe der PatientInnen mit einer atypischen Depression oder auf Trizyklika in der Gruppe der melancholischen Depressiven.

5.6. Limitationen

Die sicherlich größte Limitation bei allen vorgelegten Arbeiten ist die für genetische Untersuchungen geringe Fallzahl, für die ausreichend vollständige Datensätze mit sowohl klinischen als auch genetischen Markern vorlag. Allerdings sind die Fallzahlen grundsätzlich in einer ähnlichen Größenordnung wie vergleichbare Untersuchungen. Dennoch bleibt die berechtigte Frage bestehen, ob mögliche Zusammenhänge zwischen den untersuchten genetischen und klinischen Markern in größeren Kollektiven aufzudecken gewesen wären. Aufgrund der zum Teil geringen Fallzahl konnten auch Subgruppenanalysen, z.B. stratifiziert nach Geschlecht, nicht durchgehend vorgenommen werden.

Eine weitere wichtige Limitation ist die jeweils hypothesengesteuerte Vorgehensweise. Diese war notwendig, um bei einer begrenzten Fallzahl noch sinnvolle und signifikante Ergebnisse erhalten zu können. Dabei können allerdings viele potenziell relevante Genvarianten eben nicht berücksichtigt werden, die in einem hypothesenfreien Ansatz hätten gefunden werden können. Bei genomweiten Ansätzen besteht allerdings erst ab p -Werten von $5 \cdot 10^{-8}$ eine Signifikanz und aufgrund dessen sind sehr hohe Fallzahlen oder sehr starke Effekte notwendig. Gerade bei Outcome-Parametern wie dem Therapieansprechen oder auch einer sich unter Therapie entwickelnden Suizidalität basiert die Einschätzung zum einen auf klinischen Rating-Skalen, die per se einer hohen Subjektivität und in der Regel höheren Interratervariabilität unterliegen, und zum anderen Einflüssen, die schwer kontrollierbar sind, sodass eher von polygenetischen Einflüssen auszugehen ist und auch davon, dass die Effekte einzelner Gene eher als sehr gering einzustufen sind.

Ferner konnte durch den naturalistischen Ansatz im Kompetenznetz Depression der Einfluss durch die verordnete Medikation in die Analysen nicht einbezogen werden. Bei den Untersuchungen an den schizophrenen PatientInnen, die monotherapeutisch behandelt wurden, wäre der Einfluss bestimmter

Medikamente, deren Dosis oder Plasmaspiegel grundsätzlich bestimmbar gewesen. Dies wurde allerdings bislang noch nicht untersucht.

Zuletzt sei erwähnt, dass die vorliegenden Kollektive überwiegend aus kaukasischen PatientInnen bestanden. Damit bleibt unklar, inwieweit sich die Ergebnisse auf andere Ethnien übertragen lassen. Ebenfalls wurden ausschließlich stationär behandelte PatientInnen untersucht. Damit bleibt auch die Übertragbarkeit auf andere Behandlungssituationen wie eine ambulante Therapie unklar.

Weiterhin limitierend ist, dass in der vorgelegten Publikation A (Musil, Spellmann et al. 2006), anders als bei den Arbeiten aus Publikation C (Musil, Zill et al. 2013a) und Publikation D (Musil, Zill et al. 2013b), nicht die Kombination aus genetischen und klinischen Prädiktoren verfolgt wurde, um den jeweiligen Einfluss auf die pharmako-induzierte Gewichtszunahme zu ermitteln. Das wurde allerdings auch in den allermeisten Arbeiten in der Literatur zur Pharmakogenetik der Gewichtszunahme unter Medikation nicht untersucht. Der Mehrwert eines Beitrages durch genetische Varianten kann dadurch bislang nur schwer eingeschätzt werden. Eine weitere Limitation der Publikation A ist, dass kein statistisches Verfahren zur Anwendung kam, um den prädiktiven Wert des untersuchten Polymorphismus auf die Gewichtszunahme abzuschätzen und damit auch z.B. eine Aussage über die erklärte Varianz vorzunehmen.

Eine wesentliche Limitation der Publikation E (Musil, Seemuller et al. 2018) ist der post hoc Ansatz. Die Studie des Kompetenznetzes Depression war nicht darauf angelegt, Subtypenanalysen durchzuführen geschweige denn unterschiedliche Therapiestrategien für die Subtypen zu untersuchen. Des Weiteren folgten wir einer heuristischen Herangehensweise ohne primäre Hypothese. Auch kam es trotz sorgfältigem Ratertraining zu Zentrumseffekten, sodass bei allen Analysen hierauf adjustiert werden musste. Wie bereits ausgeführt, kann die Operationalisierung der Definitionen für die Subtypen zu einer höheren Überlappung geführt haben, als dies bei klinischer Beurteilung der Fall gewesen wäre.

5.7. Ausblick

Da die pharmako-induzierte Gewichtszunahme sowohl bei der Entwicklung von Folgeerkrankungen als auch der medikamentösen Adhärenz eine sehr große Bedeutung hat, liegt der weitere Fokus der Arbeitsgruppe auf dieser Nebenwirkung. Um eine Abschätzung über den Wert der Information zu genetischen Varianten vornehmen zu können, war und ist es zunächst sehr wichtig, die relevanten klinischen Faktoren einer pharmako-induzierten Gewichtszunahme zu identifizieren. In der Arbeitsgruppe „Metabolismus in der Psychiatrie (MiP)“, die eine Fortsetzung der Arbeitsgruppe

„Klinische Psychopharmakologie“ darstellt, sind daher bislang zwei Projekte durchgeführt worden, um dieses Themengebiet weiter voranzubringen.

In der ersten Studie, MiP-1, wurden PatientInnen, die neu auf ein Medikament eingestellt wurden oder werden sollten, welches ein erhöhtes Risiko für eine pharmako-induzierte Gewichtszunahme aufweist, eingeschlossen. Die Auswahl der Medikamente erfolgte nach den Analysen von Dent et al. (Dent, Blackmore et al. 2012) und schloss sowohl einige Antipsychotika als auch Antidepressiva und Moodstabilizer ein. Da alle drei genannten Medikamentengruppen nicht nur PatientInnen mit SMI verordnet werden, sondern auch PatientInnen mit z.B. Persönlichkeitsstörungen, Suchterkrankungen oder Angst- und Zwangserkrankungen und auch diese PatientInnen eine pharmako-induzierte Gewichtszunahme erleiden können, wurden PatientInnen aus allen Störungsbildern in die Studie mitaufgenommen. Zu Beginn und nach einer Behandlungsdauer von vier Wochen wurden den PatientInnen eine Reihe von Fragebögen vorgelegt, um mögliche klinische Prädiktoren zu identifizieren. Die erhobenen Aspekte umfassten dabei physische Aktivität, Schlafverhalten, Essverhalten, Angaben zum Gewichtsverlauf über die Lebensspanne, Fragen zu Heißhunger auf bestimmte Nahrungsmittel, Lebensqualität, allgemeine sozio-demographische Angaben wie Wohnsituation, Ausbildungsstatus, finanzielle Situation und zur Medikamentenadhärenz. In einer ersten Publikation wurde das Kollektiv eingehend beschrieben, das eine entsprechende Medikation in der psychiatrischen Routineversorgung einer psychiatrischen Universitätsklinik erhält (Barton, Zagler et al. 2020).

In weiteren, bislang unveröffentlichten Ergebnissen zeigte sich, dass das Essverhalten einen starken Zusammenhang mit einer pharmako-induzierten Gewichtszunahme zeigt. So fand sich bei PatientInnen, die im FEV (Fragebogen Essverhalten) eine reduzierte kognitive Kontrolle über Essverhalten, eine erhöhte Ablenkbarkeit oder erhöhten Heißhunger zeigten, im Verlauf über vier Wochen eine stärkere Gewichtszunahme als bei den PatientInnen, die ihr Essverhalten besser kontrollieren können oder sich weniger ablenken lassen. Der Zeitraum von vier Wochen wurde gewählt, da eine Gewichtszunahme von $> 5\%$ nach einem Monat einen hohen prädiktiven Wert für eine spätere Gewichtszunahme nach 3 ($> 15\%$) oder 12 Monaten ($> 20\%$) aufweist (Vandenberghe, Gholam-Rezaee et al. 2015).

Gegenwärtig wird mittels maschinellen Lernens versucht, ein Modell zu entwickeln, um über klinische Prädiktoren bereits vor Gabe oder zu Beginn einer neuen Medikation das Risiko einer späteren Gewichtszunahme besser abschätzen zu können.

In einem weiteren Schritt soll dieses Modell mit genetischen Varianten kombiniert werden. Durch diese Vorgehensweise könnte dann der mögliche Mehrwert durch die genetische Information besser

eingeschätzt werden. Grundlage hierfür wird ein größeres Projekt (MiP-3) im Rahmen der neu implementierten Biobank an der Psychiatrischen Klinik der Universität München sein.

Die Ergebnisse des Einflusses des Essverhaltens auf die pharmako-induzierte Gewichtszunahme flossen direkt in eine weitere Studie (MiP-2) ein. In dieser wurde die Umsetzbarkeit eines Psychoedukationsmoduls zum Essverhalten an PatientInnen untersucht, die erhöhte Werte im FEV aufwiesen. Die Einschlusskriterien wurden wieder störungsübergreifend gewählt. Die Basis der Psychoedukation bildete neben der Vermittlung von Wissensgrundlagen rund um das Thema pharmako-induzierte Gewichtszunahme das Erlernen und Anwenden von Verhaltensanalysen auf individuell kritische Themen zum Essverhalten. Die PatientInnen sollten lernen, Essen nicht als ein Mittel zur Emotionsregulation zu verwenden, sondern hierfür alternative Verhaltensweisen aufzubauen und Essen in gesunder Weise zur Nahrungsaufnahme zu nutzen. In einer Folgestudie könnte dann untersucht werden, ob PatientInnen mit einem erhöhten Risiko für eine pharmako-induzierte Gewichtszunahme und Start einer entsprechenden Risikomedikation auch tatsächlich von dieser Psychoedukation profitieren und ob dies möglicherweise im Rahmen eines stationären Aufenthaltes bereits ausreichend ist, um eine deutliche Gewichtszunahme zu verhindern.

Die bisherige Literatur zu Lifestyle-Interventionsprogrammen bei pharmako-induzierter Gewichtszunahme weist zwei erhebliche Limitationen bei den meisten Studien auf. Zum einen werden Lifestyle-Programme zumeist PatientInnen angeboten, die bereits eine erhebliche pharmako-induzierte Gewichtszunahme erlitten haben. Bei adipösen PatientInnen ist eine Gewichtsreduktion allerdings nur sehr schwer zu erreichen. Das bislang umfassendste Programm, publiziert von Daumit et al. im New England Journal of Medicine (Daumit, Dickerson et al. 2013), zeigte zwar eine statistisch signifikante Veränderung nach 18 Monaten, die absolute Änderung des Körpergewichts von im Mittel 102,7 kg auf 99,5 kg ist jedoch letztendlich zu gering, um klinisch eine klare Verbesserung zu bedeuten. Vielversprechender sind demnach präventive Ansätze, wie sie auch durch unsere Arbeitsgruppe vertreten werden. Hier konnten Cordes et al. in einer Gruppe von mit Olanzapin behandelten schizophrenen PatientInnen zeigen, dass durch ein umfassendes Lifestyle-Interventionsprogramm zumindest die Veränderung der abdominalen Fettzunahme und der Nüchtern-Glucose geringer ausfiel. Die Unterschiede in der Gewichtszunahme waren nicht signifikant (Cordes, Thünker et al. 2014).

Die zweite große Limitation ist, dass in diesen Studien nicht vor Einschluss in die Studie eine Stratifikation über das potenzielle Risiko für eine pharmako-induzierte Gewichtszunahme stattfand und damit auch viele PatientInnen am Programm teilnahmen, die aufgrund ihrer klinischen Merkmale oder ihres genetischen Hintergrundes kein erhöhtes Risiko hätten. Die Teilnahme an einem Lifestyle-

Interventionsprogramm wäre zwar auch für PatientInnen ohne erhöhtes Risiko sicherlich gesund und informativ, allerdings gehen mit solchen Programmen in der Regel erhebliche personelle und zeitliche Ressourcen einher, die gegenwärtig nicht zielgerichtet eingesetzt werden. Weitere Limitationen bestehen dadurch, dass zumeist die Gruppe der schizophrenen PatientInnen im Fokus steht. Diese haben zwar durch ihren oftmals eher ungesunden Lebensstil ein per se erhöhtes Risiko für die Entwicklung metabolischer Folgeerkrankungen. Allerdings trifft dies auch auf depressive und bipolare PatientInnen zu. Des Weiteren werden meist eine Kombination aus Ernährungsschulung, Bewegungsprogrammen und psychoedukativen Programmen angeboten, ohne dass die einzelnen Elemente in Bezug auf ihre Relevanz bei pharmako-induzierter Gewichtszunahme im Vorfeld untersucht wurde.

Hier wollen wir mit den gegenwärtig laufenden Studien einen wichtigen Beitrag leisten, um sowohl die Risikopopulation klarer eingrenzen als auch maßgeschneiderte Psychoedukationsprogramme anbieten zu können, welche diejenigen Probleme angehen, die zu einer pharmako-induzierten Gewichtszunahme führen, wie die oben beschriebenen Schwierigkeiten im Essverhalten. Bei einer entsprechenden Risikopopulation sollten dann auch Kontrolluntersuchungen, wie Messungen des Körpergewichts, des Bauchumfangs, der Nüchtern-Blutfette und -Glucose sowie ein EKG-Monitoring, in höherer Frequenz erfolgen. Aktuell sieht z.B. die S3-Leitlinie zur Schizophrenie nur eine monatliche Messung des Gewichts zu Beginn der Behandlung vor, ein EKG-Monitoring soll nur in drei-monatigen und später halb- bzw. jährlichen Untersuchungen erfolgen (DGPPN e.V. (Hrsg.) für die Leitliniengruppe 2019). Damit bestehen lange Zeiträume, in denen sich ungünstige Entwicklungen entfalten können und nicht erfasst werden. Ein Tool zur Risikostratifizierung ließe hier ein stärker individuelles Vorgehen in sinnvollem Umfang zu.

6. Zusammenfassung

In der Behandlung schwerer psychiatrischer Erkrankungen (severe mental illness = SMI) wie Schizophrenie, majore Depression oder bipolare Störung werden insbesondere Psychopharmaka zur Therapie eingesetzt. Trotz einer Vielzahl an unterschiedlichen Medikamenten, die über die letzten Jahrzehnte entwickelt wurden und zur Behandlung zur Verfügung stehen, spricht ein Großteil der PatientInnen nicht ausreichend auf eine psychopharmakologische Behandlung an. Daneben zeigen Psychopharmaka eine Reihe zum Teil schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die den Einsatz limitieren oder zu einer schlechteren Therapieadhärenz führen. Vor diesem Hintergrund haben

Forschergruppen weltweit versucht, diejenigen Faktoren zu identifizieren, die ein gutes oder schlechtes Therapieansprechen vorhersagen können oder die Entwicklung bestimmter Nebenwirkungen. Trotz erheblicher Anstrengungen ist es bis heute nicht gelungen, ein reliables Set an Faktoren zu etablieren, welches ein Therapieansprechen oder die Entwicklung von Nebenwirkungen vorhersagen könnte. Große Hoffnungen wurden lange Zeit in pharmakogenetische Untersuchungen gelegt, bei denen entweder hypothesengeleitet über bestimmte Varianten in Kandidatengen oder hypothesenfrei über genomweite Analysen (GWAS) versucht wurde, Therapieansprechen oder Nebenwirkungen auf das Vorliegen genetischer Information zurückzuführen.

In der vorgelegten Habilitationsarbeit wurden an zwei unterschiedlichen Studienpopulationen fünf Analysen (Publikationen A-E) durchgeführt, um einen weiteren Beitrag bei diesen großen Anstrengungen zu leisten.

Die Analysen aus den Publikationen A und B wurden an einem Kollektiv schizophrener PatientInnen vorgenommen, das aus mehreren Subpopulationen bestand. Alle PatientInnen nahmen über einen Zeitraum von bis zu zwölf Wochen monotherapeutisch ein atypisches Antipsychotikum ein. Die primäre Fragestellung der zugrundeliegenden Studien war in der Regel die Wirkung der einzelnen atypischen Antipsychotika auf das Therapieansprechen oder die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit über den Behandlungszeitraum zu untersuchen. Daneben wurden wöchentlich potenzielle Nebenwirkungen über die Erhebung der Vitalparameter, Nüchternblutentnahmen, klinische Ratingskalen oder EKG-Ableitungen monitoriert.

In Publikation A wurde ein möglicher Effekt der drei „restriction fragment length polymorphisms“ (RFLP) Ddell, Mnll und Tail im SNAP-25 Gen auf eine unter antipsychotischer Therapie auftretende Gewichtszunahme (antipsychotic-induced weight gain = AIWG) untersucht. Die Arbeit war als Replikation einer zuvor publizierten Arbeit von Müller et al. (Müller, Klempan et al. 2005) konzipiert, die einen Zusammenhang zwischen diesen Polymorphismen und AIWG zeigen konnte. In unserer Arbeit fanden wir bei den homozygoten und heterozygoten C-Allelträgern im Ddell Polymorphismus eine signifikant stärkere Gewichtszunahme im Vergleich zu den Ddell TT-Homozygoten. Daneben fand sich jeweils ein Bezug zwischen erhöhten Triglyzeridwerten zu Baseline und den mutierten Varianten in den Mnll- und Tail-Polymorphismen. Ein Zusammenhang mit dem Therapieansprechen konnte im Gegensatz zur Arbeit von Müller et al. nicht gefunden werden.

In Publikation B wurden an dem gleichen Kollektiv neun Polymorphismen in acht verschiedenen Genen, die bei der kardialen Erregung eine Rolle spielen, in Bezug auf einen möglichen Zusammenhang mit einer QTc-Zeit-Verlängerung unter antipsychotischer Medikation untersucht. Die Auswahl der Gene

basierte zum einen auf den Ergebnissen genomweiter Analysen aus der Literatur und zum anderen auf möglichen Kandidatengen von Long-QT-Syndromen. Der rs1805124 (His558Arg) Polymorphismus im SCN5A Gen, welches für einen spannungsabhängigen Natriumkanal kodiert, zeigte dabei einen signifikanten Zusammenhang mit dem QTc-Intervall, aber keine Assoziation über die Zeit des Beobachtungszeitraums hinweg.

Die Publikationen C-E wurden an einem Kollektiv depressiver PatientInnen durchgeführt, die im Rahmen des Kompetenznetzwerkes Depression innerhalb eines naturalistischen Behandlungsrahmens stationär behandelt wurden.

In Publikation C wurde der mögliche Effekt von zwölf Polymorphismen in fünf Genen auf eine sich unter Therapie entwickelnde Suizidalität (therapy emergent suicidal ideation = TESI) untersucht. Diese Analyse war eine Erweiterung einer früheren Publikation aus der Arbeitsgruppe, in welcher von Seemüller et al. gezeigt werden konnte, dass die klinischen Charakteristika Alter, Therapieresistenz, Anzahl früherer Hospitalisierungen, Vorhandensein von Akathisie und komorbide Persönlichkeitsstörung mit TESI assoziiert sind (Seemüller, Riedel et al. 2009). In der vorgelegten Arbeit konnten wir zeigen, dass der rs1386494 SNP im Gen für die Tryptophanhydroxylase 2 (TPH2) mit einem erhöhten Risiko für TESI einhergeht. Mittels Classification And Regression Tree (CART) Analyse zeigte sich, dass der Einfluss dieses Polymorphismus insbesondere in der Gruppe von PatientInnen mit mindestens einer früheren Hospitalisierung und ohne komorbide Persönlichkeitsstörung zum Tragen kam.

Die Publikation D war erneut als Replikation einer Arbeit von Domschke et al. angelegt, in welcher der Frage nachgegangen wurde, inwieweit Polymorphismen im Gen des brain derived neurotrophic factor (BDNF) mit einem Therapieansprechen bei PatientInnen mit einer majoren Depression in Zusammenhang stehen und ob dies bei verschiedenen Subtypen der majoren Depression unterschiedlich ist (Domschke, Lawford et al. 2009). Bei den drei untersuchten Polymorphismen, darunter der rs6256 Polymorphismus, konnten wir die Ergebnisse von Domschke et al. nicht replizieren. Ein Zusammenhang zwischen den einzelnen Genvarianten und dem Therapieansprechen fand sich nicht, auch nicht nach Aufteilung nach Geschlecht oder depressiven Subtypen.

Aufgrund dieser divergenten Ergebnisse aus Publikation D entstand die Idee, die Verteilung und die klinischen Charakteristika der depressiven Subtypen melancholische, atypische und ängstliche Depression zunächst ausführlicher zu bestimmen. Insbesondere sollte geklärt werden, wie mit PatientInnen zu verfahren ist, die nach operationalisiertem Vorgehen die Kriterien für mehr als einen Subtyp erfüllen. Wir fanden im Datensatz des Kompetenznetzes Depression bei 16% der PatientInnen

die Kriterien für mehr als einen Subtyp erfüllt. Bei 44% der depressiven PatientInnen fand sich hingegen kein bestimmter Subtyp. Insgesamt zeigte sich über den Therapieverlauf hinweg, dass PatientInnen, die neben den Kriterien für eine melancholische oder atypische Depression auch die Kriterien für eine ängstliche Depression erfüllen, einen deutlich schwereren Behandlungsverlauf zeigen und damit im klinischen Alltag eine besondere Aufmerksamkeit bekommen sollten. Die hohe Anzahl von PatientInnen, die mehr als einem Subtyp zugeordnet werden konnte, macht es aus unserer Sicht erforderlich, diese überlappenden Gruppen bei Versuchen, die biologischen Grundlagen für die unterschiedlichen Subtypen zu klären, stärker zu berücksichtigen.

In den Publikationen B und C haben wir versucht, die Relevanz der untersuchten genetischen Polymorphismen durch Verwendung unterschiedlicher statistischer Verfahren (univariate Tests, logistische Regression, CART-Analysen) und im Vergleich zum Einfluss einfach zu erhebender klinischer Merkmale näher zu bestimmen. Dabei zeigte sich, dass der Einfluss der genetischen Varianten insbesondere bei bestimmten Patientensubgruppen zum Tragen kommt. In der Weiterentwicklung von Modellen zur Risikostratifizierung für die Entwicklung von bestimmten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist es daher aus unserer Sicht in der Folge der vorgelegten Arbeiten unabdingbar, die klinische Charakterisierung der zu behandelnden PatientInnen weiter stark voranzutreiben. In unseren Folgearbeiten zeigte sich, dass mit solchen Merkmalen bereits gute Modelle zur Vorhersage entwickelt werden können. Diese können dann in Folge an größeren Kollektiven durch biologische Variablen wie genetische Faktoren erweitert werden.

Ein wichtiger limitierender Aspekt, der bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss, ist die kleine Fallzahl bei den genetischen Untersuchungen, wenngleich diese vergleichbar mit der gegenwärtigen Literatur ist.

Das Ziel, PatientInnen durch Abschätzung der Risiken hinsichtlich ihres Therapieansprechens und der Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen individueller zu behandeln, ist noch nicht erreicht. Die vorgelegten Arbeiten liefern jedoch einen wichtigen Beitrag auf dem Weg hin zu einer personalisierten Psychopharmakotherapie und einer effizienteren und erfolgreicherer Behandlung von Menschen mit schweren psychiatrischen Erkrankungen.

7. Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
APA	American Psychiatric Association
AUC	Area under the curve
BADO	Basisdokumentation in der Psychiatrie
BAS	Barnes Akathisia Scale
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
CART	Classification and Regression Trees
CATIE	Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness
CGI	Clinical Global Impression
COX-2	Cyclooxygenase 2
CPIC	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
CREB1	Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) response element binding protein 1
CYBASC3	Cytochrome B Ascorbate-Dependent Proteine 3
DNA	desoxyribonucleic acid
DSM	Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalographie
EKT	Elektrokrampftherapie
ESRS	Extrapyramidal Symptom Rating Scale
FDA	Federal Drug Administration
FKBP5	FK506 (Tacrolimus)-binding protein 5
GAF	Global Assessment of Functioning
GENDEP	Genome-based Therapeutic Drugs for Depression
GRIA3	Glutamate receptor ionotropic AMPA type subunit 3
GRIK2	Glutamate receptor ionotropic kainate type subunit 2
GWAS	Genome Wide Association Study
HAMD-17	Hamilton Depression Rating Scale mit 17 Items
hERG	human ether-a-go-go related gene
5-HTTLPR	5-hydroxytryptamin (serotonin)-transporter-linked polymorphic region
IL28 α	Interleukin 28 α
ICD	International Classification of Diseases
ISPG	International Society of Psychiatric Genetics
KCNE1, 2, 3	Potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 1, 2, 3
KCNH2	Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2
KCNQ1	Potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1, member 2
LD	Linkage disequilibrium
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LOCF	Last Observation Carried Forward
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MAO-I	Monoaminoxidase Inhibitor
MAOA-VNTR	Monoaminoxidase A promotor variable number of tandem repeats
MiP	Metabolism in Psychiatry
MPI	Max Planck Institut
NEO-FFI	Neuroticism Extraversion Openness-Five Factor Inventory

NOS1AP	Nitric oxide synthase 1 adaptor protein
NTRK2	Neurotrophic tyrosine kinase receptor 2
NUBPL	Nucleotide-binding protein-Like –Gen
OlaQuet	Olanzapin-Quetiapin (-Studie)
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale
PAPLN	Papilin Gen
PIK3C3	Phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit type 3
QIDS	Quick Inventory of Depressive Symptoms
RHEB	Ras homolog enriched in brain
RisCox	Risperidon-Celecoxib (-Studie)
RisQuet	Risperidon-Quetiapin (-Studie)
SCID/SKID	Structured Clinical Interview for DSM / Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM
SCN5A	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5
SLC22A23	Soluble carrier family 22 member 23
SMI	Severe Mental Illness
SNAP-25	Synaptosomal-associated protein of 25 kD
SNARE	Soluble <i>N</i> -ethylmaleimide-sensitive protein receptor
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SOFAS	Social and Occupational Functioning Assessment Scale
SolCox	Amisulprid bzw. Solian-Celecoxib (-Studie)
SSNRI	Selektive Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahme Hemmer
SSRI	Selektiver Serotonin Wiederaufnahme Hemmer
STAR*D	Sequence of Alternatives to Relieve Depression
TdP	Torsade de Pointes
TMEM138	Transmembrane Protein 138
TPH	Tryptophanhydroxylase
TESI	Treatment Emergent Suicidal Ideation
TWOSI	Treatment Worsening of Suicidal Ideation
UKU	Udvalg for Kliniske Undersøgelser
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
YMRS	Young Mania Rating Scale

8. Literatur

- Aberg, K., D. E. Adkins, J. Bukszar, B. T. Webb, S. N. Caroff, D. D. Miller, J. Sebat, S. Stroup, A. H. Fanous, V. I. Vladimirov, J. L. McClay, J. A. Lieberman, P. F. Sullivan and E. J. van den Oord (2010). "Genomewide association study of movement-related adverse antipsychotic effects." *Biol Psychiatry* **67**(3): 279-282.
- Aberg, K., D. E. Adkins, Y. Liu, J. L. McClay, J. Bukszar, P. Jia, Z. Zhao, D. Perkins, T. S. Stroup, J. A. Lieberman, P. F. Sullivan and E. J. van den Oord (2012). "Genome-wide association study of antipsychotic-induced QTc interval prolongation." *Pharmacogenomics J* **12**(2): 165-172.
- Akiskal, H. S. and F. Benazzi (2005). "Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II?" *J. Affect. Disord* **84**(2-3): 209-217.
- AlAqeel, B. and H. C. Margolese (2012). "Remission in schizophrenia: critical and systematic review." *Harv Rev Psychiatry* **20**(6): 281-297.
- Alawami, M., C. Wasywich, A. Cicovic and C. Kenedi (2014). "A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy." *Int J Cardiol* **176**(2): 315-320.
- Alvarez, P. A. and J. Pahissa (2010). "QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects." *Curr Drug Saf* **5**(1): 97-104.
- American Psychiatric Association (2000). "Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). ." *Am J Psychiatry* **157**(4 Suppl): 1-45.
- American Psychiatric Association (2013). *From Planning to Publication: Developing DSM-5*. DSM-5 Collection.
- Andreasen, N. C. (1989). "The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations." *Br J Psychiatry Suppl*(7): 49-58.
- Andreasen, N. C., W. Scheftner, T. Reich, R. M. Hirschfeld, J. Endicott and M. B. Keller (1986). "The validation of the concept of endogenous depression. A family study approach." *Arch. Gen. Psychiatry* **43**(3): 246-251.
- Angst, J., A. Gamma, R. Sellaro, H. Zhang and K. Merikangas (2002). "Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study." *J. Affect. Disord* **72**(2): 125-138.
- Anttila, S., M. Viikki, K. Huuhka, M. Huuhka, H. Huhtala, R. Rontu, T. Lehtimäki and E. Leinonen (2009). "TPH2 polymorphisms may modify clinical picture in treatment-resistant depression." *Neurosci. Lett* **464**(1): 43-46.
- APA-American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-IV-TR*. Washington, DC.
- Apalasy, Y. D., F. M. Moy, S. Rampal, A. Bulgiba and Z. Mohamed (2014). "Genetic associations of the INSIG2 rs7566605 polymorphism with obesity-related metabolic traits in Malaysian Malays." *Genet Mol Res* **13**(3): 4904-4910.
- Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (Hrsg.) (2007). *Das AMDP-System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde*. Göttingen, Hogrefe Verlag.
- Arnou, B. A., C. Blasey, L. M. Williams, D. M. Palmer, W. Rekshan, A. F. Schatzberg, A. Etkin, J. Kulkarni, J. F. Luther and A. J. Rush (2015). "Depression Subtypes in Predicting Antidepressant Response: A Report From the iSPOT-D Trial." *Am. J. Psychiatry* **172**(8): 743-750.
- Arranz, M. J., M. Rivera and J. C. Munro (2011). "Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia." *CNS Drugs* **25**(11): 933-969.
- Bah, J., M. Lindstrom, L. Westberg, L. Manneras, E. Ryding, S. Henningsson, J. Melke, I. Rosen, L. Traskman-Bendz and E. Eriksson (2008). "Serotonin transporter gene polymorphisms: effect on serotonin transporter availability in the brain of suicide attempters." *Psychiatry Res* **162**(3): 221-229.
- Bai, Y. M., T. T. Chen, Y. J. Liou, C. J. Hong and S. J. Tsai (2011). "Association between HTR2C polymorphisms and metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics." *Schizophrenia Research* **125**(2-3): 179-186.

- Baldessarini, R. J. (2019). "Epidemiology of suicide: recent developments." *Epidemiol Psychiatr Sci* **29**: e71.
- Ballon, J. S., U. B. Pajvani, L. E. Mayer, Z. Freyberg, R. Freyberg, I. Contreras, M. Rosenbaum, R. L. Leibel and J. A. Lieberman (2018). "Pathophysiology of drug induced weight and metabolic effects: findings from an RCT in healthy volunteers treated with olanzapine, iloperidone, or placebo." *J Psychopharmacol* **32**(5): 533-540.
- Bandelow, B., M. Bauer, E. Vieta, N. El-Khalili, U. Gustafsson, W. R. Earley and H. Eriksson (2014). "Extended release quetiapine fumarate as adjunct to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder: pooled analyses of data in patients with anxious depression versus low levels of anxiety at baseline." *World J Biol Psychiatry* **15**(2): 155-166.
- Barnes, T. R. (1989). "A rating scale for drug-induced akathisia." *Br J Psychiatry* **154**: 672-676.
- Barrett, J. C., B. Fry, J. Maller and M. J. Daly (2005). "Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps." *Bioinformatics* **21**(2): 263-265.
- Barton, B. B., F. Segger, K. Fischer, M. Obermeier and R. Musil (2020). "Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis." *Expert Opin Drug Saf* **19**(3): 295-314.
- Barton, B. B., A. Zagler, K. Engl, L. Rihs and R. Musil (2020). "Prevalence of obesity, metabolic syndrome, diabetes and risk of cardiovascular disease in a psychiatric inpatient sample: results of the Metabolism in Psychiatry (MiP) Study." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **270**(5): 597-609.
- Bauer, M., P. C. Whybrow, J. Angst, M. Versiani and H. J. Moller (2002). "World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder." *World J. Biol. Psychiatry* **3**(1): 5-43.
- Baune, B. T., C. Hohoff, T. Roehrs, J. Deckert, V. Arolt and K. Domschke (2008). "Serotonin receptor 1A-1019C/G variant: impact on antidepressant pharmacoresponse in melancholic depression?" *Neurosci. Lett* **436**(2): 111-115.
- Bazett, H. (1920). "An analysis of the time-relations of electrocardiograms." *Heart*. **7**: 353-370.
- Bellivier, F., P. Chaste and A. Malafosse (2004). "Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis." *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet* **124B**(1): 87-91.
- Belzeaux, R., L. M. Fiori, J. P. Lopez, M. Boucekine, L. Boyer, P. Blier, F. Farzan, B. N. Frey, P. Giacobbe, R. W. Lam, F. Leri, G. M. MacQueen, R. Milev, D. J. Muller, S. V. Parikh, S. Rotzinger, C. N. Soares, R. Uher, J. A. Foster, S. H. Kennedy and G. Turecki (2019). "Predicting Worsening Suicidal Ideation With Clinical Features and Peripheral Expression of Messenger RNA and MicroRNA During Antidepressant Treatment." *J Clin Psychiatry* **80**(3).
- Benjamini, Y. and Y. Hochberg (1995). "Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing." *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* **57**(1): 289-300.
- Biernacka, J. M., K. Sangkuhl, G. Jenkins, R. M. Whaley, P. Barman, A. Batzler, R. B. Altman, V. Arolt, J. Brockmoller, C. H. Chen, K. Domschke, D. K. Hall-Flavin, C. J. Hong, A. Illi, Y. Ji, O. Kampman, T. Kinoshita, E. Leinonen, Y. J. Liou, T. Mushiroda, S. Nonen, M. K. Skime, L. Wang, B. T. Baune, M. Kato, Y. L. Liu, V. Praphanphoj, J. C. Stingl, S. J. Tsai, M. Kubo, T. E. Klein and R. Weinshilboum (2015). "The International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC): a genome-wide association study of antidepressant treatment response." *Transl Psychiatry* **5**: e553.
- Blugeot, A., C. Rivat, E. Bouvier, J. Molet, A. Mouchard, B. Zeau, C. Bernard, J. J. Benoliel and C. Becker (2011). "Vulnerability to depression: from brain neuroplasticity to identification of biomarkers." *J Neurosci* **31**(36): 12889-12899.
- Boaden, K., A. Tomlinson, S. Cortese and A. Cipriani (2020). "Antidepressants in Children and Adolescents: Meta-Review of Efficacy, Tolerability and Suicidality in Acute Treatment." *Front Psychiatry* **11**: 717.
- Bokil, N. J., J. M. Baisden, D. J. Radford and K. M. Summers (2010). "Molecular genetics of long QT syndrome." *Mol Genet Metab* **101**(1): 1-8.

- Borkenau, P. O., F. (1993). NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) nach Costa und McCrae (Handanweisung). Göttingen, Hogrefe.
- Bousman, C. A., S. A. Bengesser, K. J. Aitchison, A. T. Amare, H. Aschauer, B. T. Baune, B. B. Asl, J. R. Bishop, M. Burmeister, B. Chaumette, L. S. Chen, Z. A. Cordner, J. Deckert, F. Degenhardt, L. E. DeLisi, L. Folkersen, J. L. Kennedy, T. E. Klein, J. L. McClay, F. J. McMahon, R. Musil, N. L. Saccone, K. Sangkuhl, R. M. Stowe, E. C. Tan, A. K. Tiwari, C. C. Zai, G. Zai, J. Zhang, A. Gaedigk and D. J. Muller (2020). "Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry." Pharmacopsychiatry.
- Braten, L. S., T. Haslemo, M. M. Jukic, M. Ingelman-Sundberg, E. Molden and M. K. Kringen (2020). "Impact of CYP2C19 genotype on sertraline exposure in 1200 Scandinavian patients." Neuropsychopharmacology **45**(3): 570-576.
- Brent, D., N. Melhem, R. Ferrell, G. Emslie, K. D. Wagner, N. Ryan, B. Vitiello, B. Birmaher, T. Mayes, J. Zelazny, M. Onorato, B. Devlin, G. Clarke, L. DeBar and M. Keller (2010a). "Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study." Am. J. Psychiatry **167**(2): 190-197.
- Brent, D., N. Melhem and G. Turecki (2010b). "Pharmacogenomics of suicidal events." Pharmacogenomics **11**(6): 793-807.
- Bressler, J., M. Fornage, C. L. Hanis, W. H. Kao, C. E. Lewis, R. McPherson, R. Dent, T. H. Mosley, L. A. Pennacchio and E. Boerwinkle (2009). "The INSIG2 rs7566605 genetic variant does not play a major role in obesity in a sample of 24,722 individuals from four cohorts." BMC Med Genet **10**: 56.
- Brown, M. S., A. Radhakrishnan and J. L. Goldstein (2018). "Retrospective on Cholesterol Homeostasis: The Central Role of Scap." Annu Rev Biochem **87**: 783-807.
- Buhler, J., F. Seemuller and D. Lage (2014). "The predictive power of subgroups: an empirical approach to identify depressive symptom patterns that predict response to treatment." J Affect Disord **163**: 81-87.
- Calati, R., E. Olie, K. Ritchie, S. Artero and P. Courtet (2017). "Suicidal Ideation and Suicide Attempts in the Elderly Associated with Opioid Use and Pain Sensitivity." Psychother Psychosom **86**(6): 373-375.
- Camm, A. J., O. N. Karayal, H. Meltzer, S. Kolluri, C. O'Gorman, J. Miceli, T. Tensfeldt and J. M. Kane (2012). "Ziprasidone and the corrected QT interval: a comprehensive summary of clinical data." CNS Drugs **26**(4): 351-365.
- Campbell, S. and G. Macqueen (2004). "The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression." J Psychiatry Neurosci **29**(6): 417-426.
- Cerovecki, A., R. Musil, A. Klimke, F. Seemuller, E. Haen, R. Schennach, K. U. Kuhn, H. P. Volz and M. Riedel (2013). "Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations." CNS Drugs **27**(7): 545-572.
- Cha, D. S. and R. S. McIntyre (2012). "Treatment-emergent adverse events associated with atypical antipsychotics." Expert Opin Pharmacother **13**(11): 1587-1598.
- Chang, C. K., R. D. Hayes, G. Perera, M. T. Broadbent, A. C. Fernandes, W. E. Lee, M. Hotopf and R. Stewart (2011). "Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London." PLoS One **6**(5): e19590.
- Chen, L., D. A. Lawlor, S. J. Lewis, W. Yuan, M. R. Abdollahi, N. J. Timpson, I. N. Day, S. Ebrahim, G. D. Smith and Y. Y. Shugart (2008). "Genetic association study of BDNF in depression: finding from two cohort studies and a meta-analysis." Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet **147B**(6): 814-821.
- Chen, L., W. Zhang, C. Fang, S. Jiang, C. Shu, H. Cheng, F. Li and H. Li (2011). "Polymorphism H558R in the human cardiac sodium channel SCN5A gene is associated with atrial fibrillation." J Int Med Res **39**(5): 1908-1916.
- Chiba, S., T. Numakawa, M. Ninomiya, M. C. Richards, C. Wakabayashi and H. Kunugi (2012). "Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid

- receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex." Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.
- Choi, M. J., R. H. Kang, S. W. Lim, K. S. Oh and M. S. Lee (2006). "Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and citalopram response in major depressive disorder." Brain Res **1118**(1): 176-182.
- Chouinard & A, R.-C. (1979). Manual: Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS). McGill University Montreal: Department of Psychiatry.
- Cichon, S., I. Winge, M. Mattheisen, A. Georgi, A. Karpushova, J. Freudenberg, Y. Freudenberg-Hua, G. Babadjanova, B. A. Van Den, L. I. Abramova, S. Kapiletti, P. M. Knappskog, J. McKinney, W. Maier, R. A. Jamra, T. G. Schulze, J. Schumacher, P. Propping, M. Rietschel, J. Haavik and M. M. Nothen (2008). "Brain-specific tryptophan hydroxylase 2 (TPH2): a functional Pro206Ser substitution and variation in the 5'-region are associated with bipolar affective disorder." Hum. Mol. Genet **17**(1): 87-97.
- Clark, S. L., D. E. Adkins and E. J. C. G. van den Oord (2011). "Analysis of efficacy and side effects in CATIE demonstrates drug response subgroups and potential for personalized medicine." Schizophrenia Research **132**(2-3): 114-120.
- Clayden, R. C., A. Zaruk, D. Meyre, L. Thabane and Z. Samaan (2012). "The association of attempted suicide with genetic variants in the SLC6A4 and TPH genes depends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis." Transl Psychiatry **2**: e166.
- Clayton, A. H. (2012). "Understanding antidepressant mechanism of action and its effect on efficacy and safety." J Clin Psychiatry **73**(3): e11.
- Clayton, P. J., W. M. Grove, W. Coryell, M. Keller, R. Hirschfeld and J. Fawcett (1991). "Follow-up and family study of anxious depression." Am. J. Psychiatry **148**(11): 1512-1517.
- Colton, C. W. and R. W. Manderscheid (2006). "Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states." Prev Chronic Dis **3**(2): A42.
- Consoloni, J. L., E. C. Ibrahim, M. N. Lefebvre, X. Zendjidian, E. Olie, P. Mazzola-Pomietto, T. Desmidt, L. Samalin, P. M. Llorca, M. Abbar, J. Lopez-Castroman, E. Haffen, K. Baumstarck, J. Naudin, J. M. Azorin, W. El-Hage, P. Courtet and R. Belzeaux (2018). "Serotonin transporter gene expression predicts the worsening of suicidal ideation and suicide attempts along a long-term follow-up of a Major Depressive Episode." Eur Neuropsychopharmacol **28**(3): 401-414.
- Cordes, J., J. Thünker, G. Regenbrecht, J. Zielasek, C. U. Correll, C. Schmidt-Kraepelin, C. Lange-Asschenfeldt, M. W. Agelink, K. G. Kahl, W. Gaebel, A. Klimke and H. Hauner (2014). "Can an early weight management program (WMP) prevent olanzapine (OLZ)-induced disturbances in body weight, blood glucose and lipid metabolism? Twenty-four- and 48-week results from a 6-month randomized trial." World J Biol Psychiatry **15**(3): 229-241.
- Cording, C., W. Gaebel and A. Spengler (1995). "Die neue psychiatrische Basisdokumentation. Eine Empfehlung der DGPPN zur Qualitätssicherung im (teil-) stationären Bereich. [The new psychiatric basic documentation. A recommendation by the DGPPN for quality assurance in inpatient treatment]." Spektrum Psychiatrie Nervenheilkunde(24): 3-41.
- Courtet, P., F. Jollant, C. Buresi, D. Castelnaud, D. Mouthon and A. Malafosse (2005). "The monoamine oxidase A gene may influence the means used in suicide attempts." Psychiatr. Genet **15**(3): 189-193.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Electronic address, p. m. h. e. and C. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics (2019). "Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders." Cell **179**(7): 1469-1482 e1411.
- Crowley, J. J., Y. Kim, J. P. Szatkiewicz, A. L. Pratt, C. R. Quackenbush, D. E. Adkins, E. van den Oord, M. A. Bogue, H. Yang, W. Wang, D. W. Threadgill, F. P. de Villena, H. L. McLeod and P. F. Sullivan (2012). "Genome-wide association mapping of loci for antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in mice." Mamm Genome **23**(5-6): 322-335.
- Curto, M., N. Girardi, L. Lionetto, G. M. Ciavarella, S. Ferracuti and R. J. Baldessarini (2016). "Systematic Review of Clozapine Cardiotoxicity." Curr Psychiatry Rep **18**(7): 68.

- D'Errico, S., R. Russa, A. Maiese, A. Santurro, M. Scopetti, S. Romano, M. Zanon, P. Frati and V. Fineschi (2021). "Atypical antipsychotics and oxidative cardiotoxicity: review of literature and future perspectives to prevent sudden cardiac death." *J Geriatr Cardiol* **18**(8): 663-685.
- D'Sa, C. and R. S. Duman (2002). "Antidepressants and neuroplasticity." *Bipolar. Disord* **4**(3): 183-194.
- Daumit, G. L., F. B. Dickerson, N. Y. Wang, A. Dalcin, G. J. Jerome, C. A. Anderson, D. R. Young, K. D. Frick, A. Yu, J. V. Gennusa, M. Oefinger, R. M. Crum, J. Charleston, S. S. Casagrande, E. Guallar, R. W. Goldberg, L. M. Campbell and L. J. Appel (2013). "A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness." *N Engl J Med* **368**(17): 1594-1602.
- Davey, K. J., P. D. Cotter, O. O'Sullivan, F. Crispie, T. G. Dinan, J. F. Cryan and S. M. O'Mahony (2013). "Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat." *Transl Psychiatry* **3**: e309.
- Davidson, J. R., P. Meoni, V. Haudiquet, M. Cantillon and D. Hackett (2002). "Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms." *Depress. Anxiety* **16**(1): 4-13.
- Davison, K. M. (2013). "The relationships among psychiatric medications, eating behaviors, and weight." *Eat Behav* **14**(2): 187-191.
- Dent, R., A. Blackmore, J. Peterson, R. Habib, G. P. Kay, A. Gervais, V. Taylor and G. Wells (2012). "Changes in Body Weight and Psychotropic Drugs: A Systematic Synthesis of the Literature." *PLoS One* **7**(6).
- DGPPN e.V. (Hrsg.) für die Leitliniengruppe (2019). S3 Leitlinie Schizophrenie. Langfassung. **Version 1.0, zuletzt geändert am 15. März 2019.**
- Dold, M., L. Bartova, G. Fugger, A. Kautzky, D. Souery, J. Mendlewicz, G. N. Papadimitriou, D. Dikeos, P. Ferentinos, S. Porcelli, A. Serretti, J. Zohar, S. Montgomery and S. Kasper (2018). "Major Depression and the Degree of Suicidality: Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)." *Int J Neuropsychopharmacol* **21**(6): 539-549.
- Domschke, K., J. Deckert, V. Arolt and B. T. Baune (2010). "Anxious versus non-anxious depression: difference in treatment outcome." *J. Psychopharmacol* **24**(4): 621-622.
- Domschke, K., B. Lawford, G. Laje, K. Berger, R. Young, P. Morris, J. Deckert, V. Arolt, F. J. McMahon and B. T. Baune (2009). "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: no major impact on antidepressant treatment response." *Int. J. Neuropsychopharmacol*: 1-9.
- Domschke, K., B. Lawford, G. Laje, K. Berger, R. Young, P. Morris, J. Deckert, V. Arolt, F. J. McMahon and B. T. Baune (2010). "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: no major impact on antidepressant treatment response." *Int. J. Neuropsychopharmacol* **13**(1): 93-101.
- Dreimuller, N., K. F. Schlicht, S. Wagner, D. Peetz, L. Borysenko, C. Hiemke, K. Lieb and A. Tadic (2012). "Early reactions of brain-derived neurotrophic factor in plasma (pBDNF) and outcome to acute antidepressant treatment in patients with Major Depression." *Neuropharmacology* **62**(1): 264-269.
- Du, D., Q. Tang, Q. Han, J. Zhang, X. Liang, Y. Tan, K. Liu and B. Xiang (2020). "Association between genetic polymorphism and antidepressants in major depression: a network meta-analysis." *Pharmacogenomics* **21**(13): 963-974.
- Du, L., G. Faludi, M. Palkovits, D. Bakish and P. D. Hrdina (2001). "Serotonergic genes and suicidality." *Crisis* **22**(2): 54-60.
- Du, L., G. Faludi, M. Palkovits, P. Sotonyi, D. Bakish and P. D. Hrdina (2002). "High activity-related allele of MAO-A gene associated with depressed suicide in males." *Neuroreport* **13**(9): 1195-1198.
- Duman, R. S., G. R. Heninger and E. J. Nestler (1997). "A molecular and cellular theory of depression." *Arch. Gen. Psychiatry* **54**(7): 597-606.
- "Editorial: Drugs causing weight gain." (1974). *Br Med J* **1**(5900): 168.
- Eker, C., O. Kitis, F. Taneli, O. D. Eker, E. Ozan, K. Yucel, K. Coburn and A. S. Gonul (2010). "Correlation of serum BDNF levels with hippocampal volumes in first episode, medication-free depressed patients." *Eur. Arch. Psychiatry Clin Neurosci* **260**(7): 527-533.

- Fabbri, C., K. E. Tansey, R. H. Perlis, J. Hauser, N. Henigsberg, W. Maier, O. Mors, A. Placentino, M. Rietschel, D. Souery, G. Breen, C. Curtis, L. Sang-Hyuk, S. Newhouse, H. Patel, M. Guipponi, N. Perroud, G. Bondolfi, M. O'Donovan, G. Lewis, J. M. Biernacka, R. M. Weinshilboum, A. Farmer, K. J. Aitchison, I. Craig, P. McGuffin, R. Uher and C. M. Lewis (2018). "New insights into the pharmacogenomics of antidepressant response from the GENDEP and STAR*D studies: rare variant analysis and high-density imputation." *Pharmacogenomics J* **18**(3): 413-421.
- Fava, M., J. E. Alpert, C. N. Carmin, S. R. Wisniewski, M. H. Trivedi, M. M. Biggs, K. Shores-Wilson, D. Morgan, T. Schwartz, G. K. Balasubramani and A. J. Rush (2004). "Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D." *Psychol. Med* **34**(7): 1299-1308.
- Fava, M., J. F. Rosenbaum, S. L. Hoog, R. G. Tepner, J. B. Kopp and M. E. Nilsson (2000). "Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression." *J. Affect. Disord* **59**(2): 119-126.
- Fava, M., A. J. Rush, J. E. Alpert, G. K. Balasubramani, S. R. Wisniewski, C. N. Carmin, M. M. Biggs, S. Zisook, A. Leuchter, R. Howland, D. Warden and M. H. Trivedi (2008). "Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report." *Am. J. Psychiatry* **165**(3): 342-351.
- Fava, M., A. J. Rush, J. E. Alpert, C. N. Carmin, G. K. Balasubramani, S. R. Wisniewski, M. H. Trivedi, M. M. Biggs and K. Shores-Wilson (2006). "What clinical and symptom features and comorbid disorders characterize outpatients with anxious major depressive disorder: a replication and extension." *Can. J. Psychiatry* **51**(13): 823-835.
- FDA US Food & Drug Administration. (2007). "Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications." 2019, from <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm161679.htm>.
- Fekadu, A., S. C. Wooderson, K. Markopoulou and A. J. Cleare (2009). "The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms." *J. Clin. Psychiatry* **70**(7): 952-957.
- Feng, Y., H. Dong, Q. Xiang, X. Hong, E. Wilker, Y. Zhang, X. Xu and X. Xu (2007). "Lack of association between rs7566605 and obesity in a Chinese population." *Hum Genet* **120**(5): 743-745.
- Firth, J., N. Siddiqi, A. Koyanagi, D. Siskind, S. Rosenbaum, C. Galletly, S. Allan, C. Caneo, R. Carney, A. F. Carvalho, M. L. Chatterton, C. U. Correll, J. Curtis, F. Gaughran, A. Heald, E. Hoare, S. E. Jackson, S. Kisely, K. Lovell, M. Maj, P. D. McGorry, C. Mihalopoulos, H. Myles, B. O'Donoghue, T. Pillinger, J. Sarris, F. B. Schuch, D. Shiers, L. Smith, M. Solmi, S. Suetani, J. Taylor, S. B. Teasdale, G. Thornicroft, J. Torous, T. Usherwood, D. Vancampfort, N. Veronese, P. B. Ward, A. R. Yung, E. Killackey and B. Stubbs (2019). "The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness." *Lancet Psychiatry* **6**(8): 675-712.
- Foley, K. F., K. P. DeSanty and R. E. Kast (2006). "Bupropion: pharmacology and therapeutic applications." *Expert Rev Neurother* **6**(9): 1249-1265.
- Fonseka, T. M., D. J. Muller and S. H. Kennedy (2016). "Inflammatory Cytokines and Antipsychotic-Induced Weight Gain: Review and Clinical Implications." *Mol Neuropsychiatry* **2**(1): 1-14.
- Forester, B. P., S. V. Parikh, S. Weisenbach, O. Ajilore, I. Vahia, A. J. Rothschild, M. E. Thase, B. W. Dunlop, C. DeBattista, C. R. Conway, R. C. Shelton, M. Macaluso, J. Li, P. Traxler, J. Logan, L. Brown, B. Dechairo and J. F. Greden (2020). "Combinatorial Pharmacogenomic Testing Improves Outcomes for Older Adults With Depression." *Am J Geriatr Psychiatry* **28**(9): 933-945.
- Furukawa, T., A. Yamada, H. Tabuse, K. Kawai, K. Takahashi, M. Nakanishi and T. Hamanaka (1998). "Typus melancholicus in light of the five-factor model of personality." *Eur. Arch. Psychiatry Clin Neurosci* **248**(2): 64-69.
- Garcia-Gonzalez, J., K. E. Tansey, J. Hauser, N. Henigsberg, W. Maier, O. Mors, A. Placentino, M. Rietschel, D. Souery, T. Zagar, P. M. Czerski, B. Jerman, H. N. Buttenschon, T. G. Schulze, A. Zobel, A. Farmer, K. J. Aitchison, I. Craig, P. McGuffin, M. Giupponi, N. Perroud, G. Bondolfi, D. Evans,

- M. O'Donovan, T. J. Peters, J. R. Wendland, G. Lewis, S. Kapur, R. Perlis, V. Arolt, K. Domschke, C. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomic, G. Breen, C. Curtis, L. Sang-Hyuk, C. Kan, S. Newhouse, H. Patel, B. T. Baune, R. Uher, C. M. Lewis and C. Fabbri (2017). "Pharmacogenetics of antidepressant response: A polygenic approach." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **75**: 128-134.
- Garnock-Jones, K. P. and P. L. McCormack (2010). "Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive disorder in adults." CNS Drugs **24**(9): 769-796.
- Gartlehner, G., R. A. Hansen, L. C. Morgan, K. Thaler, L. Lux, M. Van Noord, U. Mager, P. Thieda, B. N. Gaynes, T. Wilkins, M. Strobelberger, S. Lloyd, U. Reichenpfader and K. N. Lohr (2011). "Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis." Ann Intern Med **155**(11): 772-785.
- Gaysina, D., S. Cohen-Woods, P. C. Chow, L. Martucci, A. Schosser, H. A. Ball, F. Tozzi, J. Perry, P. Muglia, I. W. Craig, P. McGuffin and A. Farmer (2009). "Association of the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) in a bipolar case-control study (BACCS)." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **150B**(6): 836-844.
- Gibbons, R. D., C. H. Brown, K. Hur, S. M. Marcus, D. K. Bhaumik, J. A. Erkens, R. M. Herings and J. J. Mann (2007). "Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents." Am J Psychiatry **164**(9): 1356-1363.
- Goldenberg, I., J. Mathew, A. J. Moss, S. McNitt, D. R. Peterson, W. Zareba, J. Benhorin, L. Zhang, G. M. Vincent, M. L. Andrews, J. L. Robinson and B. Morray (2006). "Corrected QT variability in serial electrocardiograms in long QT syndrome: the importance of the maximum corrected QT for risk stratification." J Am Coll Cardiol **48**(5): 1047-1052.
- Goldstein, J. L. and M. S. Brown (2009). "The LDL receptor." Arterioscler Thromb Vasc Biol **29**(4): 431-438.
- Gonul, A. S., O. Kitis, M. C. Eker, O. D. Eker, E. Ozan and K. Coburn (2011). "Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with hippocampus volumes in drug-free depressed patients." World J Biol. Psychiatry **12**(2): 110-118.
- Gouas, L., V. Nicaud, M. Berthet, A. Forhan, L. Tiret, B. Balkau, P. Guicheney and D. E. S. I. R. S. Group (2005). "Association of KCNQ1, KCNE1, KCNH2 and SCN5A polymorphisms with QTc interval length in a healthy population." Eur J Hum Genet **13**(11): 1213-1222.
- Gratacos, M., V. Soria, M. Urretavizcaya, J. R. Gonzalez, J. M. Crespo, M. Bayes, C. R. de, J. M. Menchon, J. Vallejo and X. Estivill (2008). "A brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haplotype is associated with antidepressant treatment outcome in mood disorders." Pharmacogenomics. J **8**(2): 101-112.
- Greden, J. F. (2001). "The burden of recurrent depression: causes, consequences, and future prospects." J Clin Psychiatry **62 Suppl 22**: 5-9.
- Grigoriu-Serbanescu, M., C. C. Diaconu, S. Herms, C. Bleotu, J. Vollmer, T. W. Muhleisen, D. Prelipceanu, L. Priebe, R. Mihailescu, M. J. Georgescu, D. Sima, M. Grimberg, M. M. Nothen and S. Cichon (2008). "Investigation of the tryptophan hydroxylase 2 gene in bipolar I disorder in the Romanian population." Psychiatr. Genet **18**(5): 240-247.
- Guardiola-Lemaitre, B., C. De Bodinat, P. Delagrangue, M. J. Millan, C. Munoz and E. Mocaer (2014). "Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties." Br J Pharmacol **171**(15): 3604-3619.
- Guy, W. (1976a). Abnormal involuntary movement scale [AIMS] ECDEU assessment manual for psychopharmacology. National Institute of Mental Health Psychopharmacology Research. Rev. Rockville, MD: U.S. National Institute of Health, Psychopharmacology Research Branch: Pg. 534-537.
- Guy, W. (1976b). Clinical Global Impressions. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, National Institute of Mental Health.
- Haddad, P. M. and I. M. Anderson (2002). "Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death." Drugs **62**(11): 1649-1671.

- Hamilton, M. (1967). "Development of a rating scale for primary depressive illness." Br. J. Soc. Clin. Psychol **6**(4): 278-296.
- Harkness, K. L. and S. M. Monroe (2006). "Severe melancholic depression is more vulnerable than non-melancholic depression to minor precipitating life events." J Affect Disord **91**(2-3): 257-263.
- Harvey, M., B. Gagne, M. Labbe and N. Barden (2007). "Polymorphisms in the neuronal isoform of tryptophan hydroxylase 2 are associated with bipolar disorder in French Canadian pedigrees." Psychiatr. Genet **17**(1): 17-22.
- Hasan, A., P. Falkai, T. Wobrock, J. Lieberman, B. Glenthøj, W. F. Gattaz, F. Thibaut and H. J. Moller (2012). "World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance." World J Biol Psychiatry **13**(5): 318-378.
- Heald, A. (2010). "Physical health in schizophrenia: a challenge for antipsychotic therapy." Eur Psychiatry **25 Suppl 2**: S6-11.
- Henkel, V., R. Mergl, J. C. Coyne, R. Kohnen, A. K. Allgaier, E. Ruhl, H. J. Moller and U. Hegerl (2004). "Depression with atypical features in a sample of primary care outpatients: prevalence, specific characteristics and consequences." J. Affect. Disord **83**(2-3): 237-242.
- Henkel, V., F. Seemüller, M. Obermeier, M. Adli, M. Bauer, C. Mundt, P. Brieger, G. Laux, W. Bender, I. Heuser, J. Zeiler, W. Gaebel, A. Mayr, H. J. Moller and M. Riedel (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**(3): 439-449.
- Hicks, J. K., J. R. Bishop, K. Sangkuhl, D. J. Muller, Y. Ji, S. G. Leckband, J. S. Leeder, R. L. Graham, D. L. Chiulli, L. L. A, T. C. Skaar, S. A. Scott, J. C. Stingl, T. E. Klein, K. E. Caudle, A. Gaedigk and C. Clinical Pharmacogenetics Implementation (2015). "Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors." Clin Pharmacol Ther **98**(2): 127-134.
- Holm, S. (1979). "A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure." Scandinavian Journal of Statistics **6**(2): 65-70.
- Hotta, K., M. Nakamura, Y. Nakata, T. Matsuo, S. Kamohara, K. Kotani, R. Komatsu, N. Itoh, I. Mineo, J. Wada, H. Masuzaki, M. Yoneda, A. Nakajima, S. Miyazaki, K. Tokunaga, M. Kawamoto, T. Funahashi, K. Hamaguchi, K. Yamada, T. Hanafusa, S. Oikawa, H. Yoshimatsu, K. Nakao, T. Sakata, Y. Matsuzawa, K. Tanaka, N. Kamatani and Y. Nakamura (2008). "INSIG2 gene rs7566605 polymorphism is associated with severe obesity in Japanese." J Hum Genet **53**(9): 857-862.
- Huhn, M., A. Nikolakopoulou, J. Schneider-Thoma, M. Krause, M. Samara, N. Peter, T. Arndt, L. Backers, P. Rothe, A. Cipriani, J. Davis, G. Salanti and S. Leucht (2019). "Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis." Lancet **394**(10202): 939-951.
- International Society of Psychiatric Genetics. (2019). "Genetic Testing Statement." from <https://ispg.net/genetic-testing-statement/>.
- Jessel, C. D., S. Mostafa, M. Potiradis, I. P. Everall, J. M. Gunn and C. A. Bousman (2020). "Use of antidepressants with pharmacogenetic prescribing guidelines in a 10-year depression cohort of adult primary care patients." Pharmacogenet Genomics **30**(7): 145-152.
- Joffe, R. T., R. M. Bagby and A. Levitt (1993). "Anxious and nonanxious depression." Am. J. Psychiatry **150**(8): 1257-1258.
- Jukic, M. M., T. Haslemo, E. Molden and M. Ingelman-Sundberg (2018). "Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients." Am J Psychiatry **175**(5): 463-470.
- Kaestner, F., M. Hettich, M. Peters, W. Sibrowski, G. Hetzel, G. Ponath, V. Arolt, U. Cassens and M. Rothermundt (2005a). "Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity." J. Affect. Disord **87**(2-3): 305-311.

- Kaestner, F., M. Hettich, M. Peters, W. Sibrowski, G. Hetzel, G. Ponath, V. Arolt, U. Cassens and M. Rothermundt (2005b). "Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity." *J Affect Disord* **87**(2-3): 305-311.
- Kanellopoulos, D., F. M. Gunning, S. S. Morimoto, M. J. Hoptman, C. F. Murphy, R. E. Kelly, C. Glatt, K. O. Lim and G. S. Alexopoulos (2011). "Hippocampal volumes and the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism in geriatric major depression." *Am J Geriatr. Psychiatry* **19**(1): 13-22.
- Kapur, S. and P. Seeman (2001). "Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis." *Am J Psychiatry* **158**(3): 360-369.
- Kato, M. and A. Serretti (2010). "Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder." *Mol. Psychiatry* **15**(5): 473-500.
- Kay, S. R., A. Fiszbein and L. A. Opler (1987). "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." *Schizophr Bull* **13**(2): 261-276.
- Keltner, N. L. and V. Johnson (2002). "Biological perspectives. Aripiprazole: a third generation of antipsychotics begins?" *Perspect Psychiatr Care* **38**(4): 157-159.
- Kendler, K. S. (1997). "The diagnostic validity of melancholic major depression in a population-based sample of female twins." *Arch. Gen. Psychiatry* **54**(4): 299-304.
- Khan, A. Y., J. Carrithers, S. H. Preskorn, R. Lear, S. R. Wisniewski, R. A. John, D. Stegman, C. Kelley, K. Kreiner, A. A. Nierenberg and M. Fava (2006). "Clinical and demographic factors associated with DSM-IV melancholic depression." *Ann. Clin. Psychiatry* **18**(2): 91-98.
- Kocabas, N. A., I. Antonijevic, C. Faghel, C. Forray, S. Kasper, Y. Lecrubier, S. Linotte, I. Massat, J. Mendlewicz, M. Noro, S. Montgomery, P. Oswald, L. Snyder, J. Zohar and D. Souery (2011). "Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms: influence on treatment response phenotypes of major depressive disorder." *Int. Clin. Psychopharmacol* **26**(1): 1-10.
- Komossa, K., C. Rummel-Kluge, H. Hunger, S. Schwarz, F. Schmidt, R. Lewis, W. Kissling and S. Leucht (2009). "Sertindole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD006752.
- Kroeze, W. K., S. J. Hufeisen, B. A. Popadak, S. M. Renock, S. Steinberg, P. Ernsberger, K. Jayathilake, H. Y. Meltzer and B. L. Roth (2003). "H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs." *Neuropsychopharmacology* **28**(3): 519-526.
- Kurita, M., S. Nishino, M. Kato, Y. Numata and T. Sato (2012). "Plasma brain-derived neurotrophic factor levels predict the clinical outcome of depression treatment in a naturalistic study." *PLoS. One* **7**(6): e39212.
- Kurose, K., K. Hiratsuka, K. Ishiwata, J. Nishikawa, S. Nonen, J. Azuma, M. Kato, M. Wakeno, G. Okugawa, T. Kinoshita, T. Kurosawa, R. Hasegawa and Y. Saito (2012). "Genome-wide association study of SSRI/SNRI-induced sexual dysfunction in a Japanese cohort with major depression." *Psychiatry Res* **198**(3): 424-429.
- Laje, G., A. S. Allen, N. Akula, H. Manji, R. A. John and F. J. McMahon (2009). "Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients." *Pharmacogenet. Genomics* **19**(9): 666-674.
- Laje, G., S. Paddock, H. Manji, A. J. Rush, A. F. Wilson, D. Charney and F. J. McMahon (2007). "Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression." *Am. J. Psychiatry* **164**(10): 1530-1538.
- Laursen, T. M., M. Nordentoft and P. B. Mortensen (2014). "Excess early mortality in schizophrenia." *Annu Rev Clin Psychol* **10**: 425-448.
- Laursen, T. M., K. Wahlbeck, J. Hallgren, J. Westman, U. Osby, H. Alinaghizadeh, M. Gissler and M. Nordentoft (2013). "Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries." *PLoS One* **8**(6): e67133.
- Lawler, C. P., C. Prioleau, M. M. Lewis, C. Mak, D. Jiang, J. A. Schetz, A. M. Gonzalez, D. R. Sibley and R. B. Mailman (1999). "Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes." *Neuropsychopharmacology* **20**(6): 612-627.

- Lee, K. U., Y. M. Lee, J. M. Nam, H. K. Lee, Y. S. Kweon, C. T. Lee and T. Y. Jun (2010). "Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction among Newer Antidepressants in a Naturalistic Setting." *Psychiatry Investig* **7**(1): 55-59.
- Lee, Y., R. M. Ragugett, R. B. Mansur, J. J. Boutilier, J. D. Rosenblat, A. Trevizol, E. Brietzke, K. Lin, Z. Pan, M. Subramaniapillai, T. C. Y. Chan, D. Fus, C. Park, N. Musial, H. Zuckerman, V. C. Chen, R. Ho, C. Rong and R. S. McIntyre (2018). "Applications of machine learning algorithms to predict therapeutic outcomes in depression: A meta-analysis and systematic review." *J Affect Disord* **241**: 519-532.
- Lehtinen, A. B., K. R. Daniel, S. A. Shah, M. R. Nelson, J. T. Ziegler, B. I. Freedman, J. J. Carr, D. M. Herrington, C. D. Langefeld and D. W. Bowden (2009). "Relationship between genetic variants in myocardial sodium and potassium channel genes and QT interval duration in diabetics: the Diabetes Heart Study." *Ann Noninvasive Electrocardiol* **14**(1): 72-79.
- Lett, T. A., T. J. Wallace, N. I. Chowdhury, A. K. Tiwari, J. L. Kennedy and D. J. Muller (2012). "Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications." *Mol Psychiatry* **17**(3): 242-266.
- Leucht, S., A. Cipriani, L. Spineli, D. Mavridis, D. Orey, F. Richter, M. Samara, C. Barbui, R. R. Engel, J. R. Geddes, W. Kissling, M. P. Stapf, B. Lassig, G. Salanti and J. M. Davis (2013). "Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis." *Lancet* **382**(9896): 951-962.
- Leucht, S., C. Corves, D. Arbter, R. R. Engel, C. Li and J. M. Davis (2009). "Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis." *Lancet* **373**(9657): 31-41.
- Licinio, J., C. Dong and M. L. Wong (2009). "Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response." *Arch. Gen. Psychiatry* **66**(5): 488-497.
- Lin, Y. M., S. C. Chao, T. M. Chen, T. J. Lai, J. S. Chen and H. S. Sun (2007). "Association of functional polymorphisms of the human tryptophan hydroxylase 2 gene with risk for bipolar disorder in Han Chinese." *Arch. Gen. Psychiatry* **64**(9): 1015-1024.
- Lindenmayer, J. P., J. Volavka, J. Lieberman, B. Sheitman, L. Citrome, M. Chakos, P. Czobor, B. Parker and A. Iskander (2001). "Olanzapine for schizophrenia refractory to typical and atypical antipsychotics: an open-label, prospective trial." *J Clin Psychopharmacol* **21**(4): 448-453.
- Lingjaerde, O., U. G. Ahlfors, P. Bech, S. J. Dencker and K. Elgen (1987). "The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients." *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* **334**: 1-100.
- Liu, Y., L. Yieh, T. Yang, W. Drinkenburg, P. Peeters, T. Steckler, V. A. Narayan, G. Wittenberg and J. Ye (2016). "Metabolomic biosignature differentiates melancholic depressive patients from healthy controls." *BMC Genomics* **17**: 669.
- Maciukiewicz, M., V. S. Marshe, A. C. Hauschild, J. A. Foster, S. Rotzinger, J. L. Kennedy, S. H. Kennedy, D. J. Muller and J. Geraci (2018). "GWAS-based machine learning approach to predict duloxetine response in major depressive disorder." *J Psychiatr Res* **99**: 62-68.
- Mackin, P. (2008). "Cardiac side effects of psychiatric drugs." *Hum Psychopharmacol Clin Exp* **23**(Suppl 1): 3-14.
- Malhotra, A. K., C. U. Correll, N. I. Chowdhury, D. J. Muller, P. K. Gregersen, A. T. Lee, A. K. Tiwari, J. M. Kane, W. W. Fleischhacker, R. S. Kahn, R. A. Ophoff, H. Y. Meltzer, T. Lencz and J. L. Kennedy (2012). "Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain." *Arch Gen Psychiatry* **69**(9): 904-912.
- Mazereel, V., J. Detraux, D. Vancampfort, R. van Winkel and M. De Hert (2020). "Impact of Psychotropic Medication Effects on Obesity and the Metabolic Syndrome in People With Serious Mental Illness." *Front Endocrinol (Lausanne)* **11**: 573479.
- McGrath, P. J., A. Y. Khan, M. H. Trivedi, J. W. Stewart, D. W. Morris, S. R. Wisniewski, S. Miyahara, A. A. Nierenberg, M. Fava and A. J. Rush (2008). "Response to a selective serotonin reuptake

- inhibitor (citalopram) in major depressive disorder with melancholic features: a STAR*D report." J. Clin. Psychiatry **69**(12): 1847-1855.
- McGuffin, P., R. Katz and P. Bebbington (1987). "Hazard, heredity and depression. A family study." J. Psychiatr. Res **21**(4): 365-375.
- Melartin, T., U. Leskela, H. Rytala, P. Sokero, P. Lestela-Mielonen and E. Isometsa (2004). "Comorbidity and stability of melancholic features in DSM-IV major depressive disorder." Psychol. Med **34**(8): 1443-1452.
- Menke, A., K. Domschke, D. Czamara, T. Klengel, J. Hennings, S. Lucae, B. T. Baune, V. Arolt, B. Muller-Myhsok, F. Holsboer and E. B. Binder (2012). "Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation." Neuropsychopharmacology **37**(3): 797-807.
- Menke, A., S. Lucae, S. Kloiber, S. Horstmann, T. Bettecken, M. Uhr, S. Ripke, M. Ising, B. Muller-Myhsok, F. Holsboer and E. B. Binder (2008). "Genetic markers within glutamate receptors associated with antidepressant treatment-emergent suicidal ideation." Am. J. Psychiatry **165**(7): 917-918.
- Milosavljevic, F., N. Bukvic, Z. Pavlovic, C. Miljevic, V. Pesic, E. Molden, M. Ingelman-Sundberg, S. Leucht and M. M. Jukic (2020). "Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis." JAMA Psychiatry.
- Mitchell, A. J., D. Vancampfort, A. De Herdt, W. P. Yu and M. De Hert (2013). "Is the Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities Increased in Early Schizophrenia? A Comparative Meta-Analysis of First Episode, Untreated and Treated Patients." Schizophrenia Bulletin **39**(2): 295-305.
- Montgomery, S. A. and M. Asberg (1979). "A new depression scale designed to be sensitive to change." Br. J. Psychiatry **134**: 382-389.
- Monzon, S., M. Gili, M. Vives, M. J. Serrano, N. Bauza, R. Molina, M. Garcia-Toro, J. Salva, J. Llobera and M. Roca (2010). "Melancholic versus non-melancholic depression: differences on cognitive function. A longitudinal study protocol." BMC Psychiatry **10**: 48.
- Muglia, P., F. Tozzi, N. W. Galwey, C. Francks, R. Upmanyu, X. Q. Kong, A. Antoniadis, E. Domenici, J. Perry, S. Rothen, C. L. Vandeleur, V. Mooser, G. Waeber, P. Vollenweider, M. Preisig, S. Lucae, B. Muller-Myhsok, F. Holsboer, L. T. Middleton and A. D. Roses (2010). "Genome-wide association study of recurrent major depressive disorder in two European case-control cohorts." Mol Psychiatry **15**(6): 589-601.
- Muller, D. J., T. A. Klempan, V. De Luca, T. Sicard, J. Volavka, P. Czobor, B. B. Sheitman, J. P. Lindenmayer, L. Citrome, J. P. McEvoy, J. A. Lieberman, W. G. Honer and J. L. Kennedy (2005). "The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia." Neurosci Lett **379**(2): 81-89.
- Muller, D. J., P. Muglia, T. Fortune and J. L. Kennedy (2004). "Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain." Pharmacol Res **49**(4): 309-329.
- Muller, N., D. Krause, S. Dehning, R. Musil, R. Schennach-Wolff, M. Obermeier, H. J. Moller, V. Klauss, M. J. Schwarz and M. Riedel (2010). "Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment." Schizophr Res **121**(1-3): 118-124.
- Muller, N., M. Riedel, M. J. Schwarz and R. R. Engel (2005). "Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **255**(2): 149-151.
- Mullins, N., N. Perroud, R. Uher, A. W. Butler, S. Cohen-Woods, M. Rivera, K. Malki, J. Euesden, R. A. Power, K. E. Tansey, L. Jones, I. Jones, N. Craddock, M. J. Owen, A. Korszun, M. Gill, O. Mors, M. Preisig, W. Maier, M. Rietschel, J. P. Rice, B. Muller-Myhsok, E. B. Binder, S. Lucae, M. Ising, I. W. Craig, A. E. Farmer, P. McGuffin, G. Breen and C. M. Lewis (2014). "Genetic relationships between suicide attempts, suicidal ideation and major psychiatric disorders: a genome-wide association and polygenic scoring study." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **165B**(5): 428-437.

- Musil, R., M. Obermeier, P. Russ and M. Hamerle (2015). "Weight gain and antipsychotics: a drug safety review." Expert Opin Drug Saf **14**(1): 73-96.
- Musil, R., F. Seemuller, S. Meyer, I. Spellmann, M. Adli, M. Bauer, K. T. Kronmuller, P. Brieger, G. Laux, W. Bender, I. Heuser, R. Fisher, W. Gaebel, R. Schennach, H. J. Moller and M. Riedel (2018). "Subtypes of depression and their overlap in a naturalistic inpatient sample of major depressive disorder." Int J Methods Psychiatr Res **27**(1).
- Musil, R., I. Spellmann, M. Riedel, S. Dehning, A. Douhet, K. Maino, P. Zill, N. Muller, H. J. Moller and B. Bondy (2008). "SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients." J Psychiatr Res **42**(12): 963-970.
- Musil, R., P. Zill, F. Seemuller, B. Bondy, S. Meyer, I. Spellmann, W. Bender, M. Adli, I. Heuser, R. Fisher, W. Gaebel, W. Maier, M. Rietschel, D. Rujescu, R. Schennach, H. J. Moller and M. Riedel (2013a). "Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment--data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode." Eur Neuropsychopharmacol **23**(7): 663-674.
- Musil, R., P. Zill, F. Seemuller, B. Bondy, M. Obermeier, I. Spellmann, W. Bender, M. Adli, I. Heuser, J. Zeiler, W. Gaebel, W. Maier, M. Rietschel, D. Rujescu, R. Schennach, H. J. Moller and M. Riedel (2013b). "No influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphisms on treatment response in a naturalistic sample of patients with major depression." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **263**(5): 405-412.
- Musil, R. L., I. Spellmann, M. Riedel, A. Douhet, S. Dehning, K. Maino, P. Zill, N. Muller, H. J. Moller and B. Bondy (2006). "SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics." European Neuropsychopharmacology **16**: S415-S415.
- Nasrallah, H. A. and J. W. Newcomer (2004). "Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care." J Clin Psychopharmacol **24**(5 Suppl 1): S7-14.
- NCBI (2012) "dbSNP databank." <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP> last accessed 19.07.2012.
- Nelson, J. C. (2010). "Anxiety does not predict response to duloxetine in major depression: results of a pooled analysis of individual patient data from 11 placebo-controlled trials." Depress. Anxiety **27**(1): 12-18.
- Ness-Abramof, R. and C. M. Apovian (2005). "Drug-induced weight gain." Timely Top Med Cardiovasc Dis **9**: E31.
- Nobile, B., N. Ramoz, I. Jaussent, P. Gorwood, E. Olie, J. L. Castroman, S. Guillaume and P. Courtet (2019). "Polymorphism A118G of opioid receptor mu 1 (OPRM1) is associated with emergence of suicidal ideation at antidepressant onset in a large naturalistic cohort of depressed outpatients." Sci Rep **9**(1): 2569.
- Notaras, M., R. Hill and M. van den Buuse (2015). "The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy." Mol Psychiatry **20**(8): 916-930.
- Novick, J. S., J. W. Stewart, S. R. Wisniewski, I. A. Cook, R. Manev, A. A. Nierenberg, J. F. Rosenbaum, K. Shores-Wilson, G. K. Balasubramani, M. M. Biggs, S. Zisook and A. J. Rush (2005). "Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depressive disorder: preliminary findings from STAR*D." J. Clin. Psychiatry **66**(8): 1002-1011.
- Osborn, D. P., G. Baio, K. Walters, I. Petersen, H. Limburg, R. Raine and I. Nazareth (2011). "Inequalities in the provision of cardiovascular screening to people with severe mental illnesses in primary care: cohort study in the United Kingdom THIN Primary Care Database 2000-2007." Schizophr Res **129**(2-3): 104-110.
- Ozeki, Y., K. Fujii, N. Kurimoto, N. Yamada, M. Okawa, T. Aoki, J. Takahashi, N. Ishida, M. Horie and H. Kunugi (2010). "QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **34**(2): 401-405.

- Papakostas, G. I., H. Fan and E. Tedeschini (2012). "Severe and anxious depression: combining definitions of clinical sub-types to identify patients differentially responsive to selective serotonin reuptake inhibitors." *Eur Neuropsychopharmacol* **22**(5): 347-355.
- Papakostas, G. I., R. C. Shelton, G. Kinrys, M. E. Henry, B. R. Bakow, S. H. Lipkin, B. Pi, L. Thurmond and J. A. Bilello (2011). "Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: a Pilot and Replication Study." *Mol. Psychiatry*.
- Parker, G. (2000). "Classifying depression: should paradigms lost be regained?" *Am. J. Psychiatry* **157**(8): 1195-1203.
- Parker, G., D. Hadzi-Pavlovic, M. P. Austin, P. Mitchell, K. Wilhelm, I. Hickie, P. Boyce and K. Eyers (1995). "Sub-typing depression, I. Is psychomotor disturbance necessary and sufficient to the definition of melancholia?" *Psychol. Med* **25**(4): 815-823.
- Parker, G., K. Roy, D. Hadzi-Pavlovic, P. Mitchell, K. Wilhelm, D. B. Menkes, J. Snowdon, C. Loo and I. Schweitzer (2000). "Subtyping depression by clinical features: the Australasian database." *Acta Psychiatr. Scand* **101**(1): 21-28.
- Parker, G., K. Roy, P. Mitchell, K. Wilhelm, G. Malhi and D. Hadzi-Pavlovic (2002). "Atypical depression: a reappraisal." *Am. J. Psychiatry* **159**(9): 1470-1479.
- Paslakis, G., B. Krumm, M. Gilles, U. Schweiger, I. Heuser, I. Richter and M. Deuschle (2011). "Discrimination between patients with melancholic depression and healthy controls: comparison between 24-h cortisol profiles, the DST and the Dex/CRH test." *Psychoneuroendocrinology* **36**(5): 691-698.
- Paththinige, C. S., N. D. Sirisena and V. Dissanayake (2017). "Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia - a comprehensive literature review." *Lipids Health Dis* **16**(1): 103.
- Perlis, R. H., S. Purcell, M. Fava, J. Fagerness, A. J. Rush, M. H. Trivedi and J. W. Smoller (2007). "Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR*D study." *Arch. Gen. Psychiatry* **64**(6): 689-697.
- Perroud, N., K. J. Aitchison, R. Uher, R. Smith, P. Huezio-Diaz, A. Marusic, W. Maier, O. Mors, A. Placentino, N. Henigsberg, M. Rietschel, J. Hauser, D. Souery, P. Kapelski, C. Bonvicini, A. Zobel, L. Jorgensen, A. Petrovic, P. Kalember, T. G. Schulze, B. Gupta, J. Gray, C. M. Lewis, A. E. Farmer, P. McGuffin and I. Craig (2009). "Genetic predictors of increase in suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project." *Neuropsychopharmacology* **34**(12): 2517-2528.
- Perroud, N., P. Courtet, I. Vincze, I. Jaussent, F. Jollant, F. Bellivier, M. Leboyer, P. Baud, C. Buresi and A. Malafosse (2008). "Interaction between BDNF Val66Met and childhood trauma on adult's violent suicide attempt." *Genes Brain Behav* **7**(3): 314-322.
- Perroud, N., R. Uher, A. Marusic, M. Rietschel, O. Mors, N. Henigsberg, J. Hauser, W. Maier, D. Souery, A. Placentino, A. Szczepankiewicz, L. Jorgensen, J. Strohmaier, A. Zobel, C. Giovannini, A. Elkin, C. Gunasinghe, J. Gray, D. Campbell, B. Gupta, A. E. Farmer, P. McGuffin and K. J. Aitchison (2009). "Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial." *BMC. Med* **7**: 60.
- Perroud, N., R. Uher, M. Y. Ng, M. Guipponi, J. Hauser, N. Henigsberg, W. Maier, O. Mors, M. Gennarelli, M. Rietschel, D. Souery, M. Z. Dernovsek, A. S. Stamp, M. Lathrop, A. Farmer, G. Breen, K. J. Aitchison, C. M. Lewis, I. W. Craig and P. McGuffin (2010). "Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project." *Pharmacogenomics. J.*
- Pfeuffer, A., S. Sanna, D. E. Arking, M. Muller, V. Gateva, C. Fuchsberger, G. B. Ehret, M. Orru, C. Pattaro, A. Kottgen, S. Perz, G. Usala, M. Barbalic, M. Li, B. Putz, A. Scuteri, R. J. Prineas, M. F. Sinner, C. Gieger, S. S. Najjar, W. H. Kao, T. W. Muhleisen, M. Dei, C. Happel, S. Mohlenkamp, L. Crisponi, R. Erbel, K. H. Jockel, S. Naitza, G. Steinbeck, F. Marroni, A. A. Hicks, E. Lakatta, B. Muller-Myhsok, P. P. Pramstaller, H. E. Wichmann, D. Schlessinger, E. Boerwinkle, T. Meitinger,

- M. Uda, J. Coresh, S. Kaab, G. R. Abecasis and A. Chakravarti (2009). "Common variants at ten loci modulate the QT interval duration in the QTSCD Study." *Nat Genet* **41**(4): 407-414.
- Pfeufer, A., C. van Noord, K. D. Marciante, D. E. Arking, M. G. Larson, A. V. Smith, K. V. Tarasov, M. Muller, N. Sotoodehnia, M. F. Sinner, G. C. Verwoert, M. Li, W. H. Kao, A. Kottgen, J. Coresh, J. C. Bis, B. M. Psaty, K. Rice, J. I. Rotter, F. Rivadeneira, A. Hofman, J. A. Kors, B. H. Stricker, A. G. Uitterlinden, C. M. van Duijn, B. M. Beckmann, W. Sauter, C. Gieger, S. A. Lubitz, C. Newton-Cheh, T. J. Wang, J. W. Magnani, R. B. Schnabel, M. K. Chung, J. Barnard, J. D. Smith, D. R. Van Wagoner, R. S. Vasan, T. Aspelund, G. Eiriksdottir, T. B. Harris, L. J. Launer, S. S. Najjar, E. Lakatta, D. Schlessinger, M. Uda, G. R. Abecasis, B. Muller-Myhsok, G. B. Ehret, E. Boerwinkle, A. Chakravarti, E. Z. Soliman, K. L. Lunetta, S. Perz, H. E. Wichmann, T. Meitinger, D. Levy, V. Gudnason, P. T. Ellinor, S. Sanna, S. Kaab, J. C. Witteman, A. Alonso, E. J. Benjamin and S. R. Heckbert (2010). "Genome-wide association study of PR interval." *Nat Genet* **42**(2): 153-159.
- Pich, E. M., G. Vargas and E. Domenici (2012). "Biomarkers for antipsychotic therapies." *Handb Exp Pharmacol*(212): 339-360.
- Pigoni, A., G. Delvecchio, D. Madonna, C. Bressi, J. Soares and P. Brambilla (2019). "Can Machine Learning help us in dealing with treatment resistant depression? A review." *J Affect Disord* **259**: 21-26.
- Pilowsky, L. S., R. S. Mulligan, P. D. Acton, P. J. Ell, D. C. Costa and R. W. Kerwin (1997). "Limbic selectivity of clozapine." *Lancet* **350**(9076): 490-491.
- Pizzagalli, D. A., T. R. Oakes, A. S. Fox, M. K. Chung, C. L. Larson, H. C. Abercrombie, S. M. Schaefer, R. M. Bencs and R. J. Davidson (2004). "Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia." *Mol. Psychiatry* **9**(4): 325, 393-325, 405.
- Posternak, M. A. and M. Zimmerman (2002). "The prevalence of atypical features across mood, anxiety, and personality disorders." *Compr. Psychiatry* **43**(4): 253-262.
- Prakash, J., B. Mittal, S. Apurva, A. Shally, S. Pranjali and S. Neena (2017). "Common Genetic Variant of insig2 Gene rs7566605 Polymorphism Is Associated with Severe Obesity in North India." *Iran Biomed J* **21**(4): 261-269.
- Probst-Schendzielorz, K., C. Scholl, O. Efimkina, E. Ersfeld, R. Viviani, A. Serretti, C. Fabbri, D. Gurwitz, S. Lucae, M. Ising, A. M. Paul, M. L. Lehmann, M. Steffens, C. Crisafulli, M. Calabro, F. Holsboer and J. Stingl (2015). "CHL1, ITGB3 and SLC6A4 gene expression and antidepressant drug response: results from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) study." *Pharmacogenomics* **16**(7): 689-701.
- Purcell, S., S. S. Cherny and P. C. Sham (2003). "Genetic Power Calculator: design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits." *Bioinformatics* **19**(1): 149-150.
- Quinn, C. R., C. J. Rennie, A. W. Harris and A. H. Kemp (2014). "The impact of melancholia versus non-melancholia on resting-state, EEG alpha asymmetry: electrophysiological evidence for depression heterogeneity." *Psychiatry Res* **215**(3): 614-617.
- R Core Team. (2016). "A language and environment for statistical computing.", from <https://www.R-project.org/>.
- R Development Core Team (2011) "R: A Language and Environment for Statistical Computing." <http://CRAN.R-project.org>.
- Rasmussen, K. G. (2007). "Attempts to validate melancholic depression: some observations on modern research methodology." *Bull. Menninger Clin* **71**(2): 150-163.
- Ray, W. A., C. P. Chung, K. T. Murray, K. Hall and C. M. Stein (2009). "Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death." *N Engl J Med* **360**(3): 225-235.
- Reynolds, G. P. and S. L. Kirk (2010). "Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms." *Pharmacol Ther* **125**(1): 169-179.
- Riedel, M., N. Muller, I. Spellmann, R. R. Engel, R. Musil, R. Valdevit, S. Dehning, A. Douhet, A. Cerovecki, M. Strassnig and H. J. Moller (2007). "Efficacy of olanzapine versus quetiapine on cognitive dysfunctions in patients with an acute episode of schizophrenia." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **257**(7): 402-412.

- Riedel, M., N. Muller, M. Strassnig, I. Spellmann, R. R. Engel, R. Musil, S. Dehning, A. Douhet, M. J. Schwarz and H. J. Moller (2005). "Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **255**(6): 432-437.
- Riedel, M., I. Spellmann, R. Schennach-Wolff, R. Musil, S. Dehning, A. Cerovecki, M. Opgen-Rhein, J. Matz, F. Seemuller, M. Obermeier, E. Severus, R. R. Engel, N. Muller and H. J. Moller (2010). "Effect of aripiprazole on cognition in the treatment of patients with schizophrenia." *Pharmacopsychiatry* **43**(2): 50-57.
- Riedel, M., I. Spellmann, M. Strassnig, A. Douhet, S. Dehning, M. Opgen-Rhein, R. Valdevit, R. R. Engel, N. Kleindienst, N. Muller and H. J. Moller (2007). "Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **257**(6): 360-370.
- Risselada, A. J., J. Vehof, R. Bruggeman, B. Wilffert, D. Cohen, A. F. Al Hadithy, J. Arends and H. Mulder (2012). "Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study." *Pharmacogenomics Journal* **12**(1): 62-67.
- Robertson, H. A., R. W. Lam, J. N. Stewart, L. N. Yatham, E. M. Tam and A. P. Zis (1996). "Atypical depressive symptoms and clusters in unipolar and bipolar depression." *Acta Psychiatr. Scand* **94**(6): 421-427.
- Roche, S. and P. McKeon (2009). "Support for tryptophan hydroxylase-2 as a susceptibility gene for bipolar affective disorder." *Psychiatr. Genet* **19**(3): 142-146.
- Rodgers, S., C. L. Vandeleur, V. Ajdacic-Gross, A. A. Aleksandrowicz, M. P. Strippoli, E. Castelao, J. Glaus, A. M. Lasserre, M. Muller, W. Rossler, J. Angst and M. Preisig (2016). "Tracing the associations between sex, the atypical and the combined atypical-melancholic depression subtypes: A path analysis." *J. Affect. Disord* **190**: 807-818.
- Roth, M., C. Gurney, R. F. Garside and T. A. Kerr (1972). "Studies in the classification of affective disorders. The relationship between anxiety states and depressive illnesses. I." *Br. J. Psychiatry* **121**(561): 147-161.
- Rothschild, A. J., S. V. Parikh, D. Hain, R. Law, M. E. Thase, B. W. Dunlop, C. DeBattista, C. R. Conway, B. P. Forester, R. C. Shelton, M. Macaluso, K. Brown, D. Lewis, A. Gutin, M. R. Jablonski and J. F. Greden (2021). "Clinical validation of combinatorial pharmacogenomic testing and single-gene guidelines in predicting psychotropic medication blood levels and clinical outcomes in patients with depression." *Psychiatry Res* **296**: 113649.
- Rubino, I. A., M. Zanasi, C. Robone and A. Siracusano (2009). "Personality differences between depressed melancholic and non-melancholic inpatients." *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **43**(2): 145-148.
- Rujescu, D., I. Giegling, T. Sato, A. M. Hartmann and H. J. Moller (2003). "Genetic variations in tryptophan hydroxylase in suicidal behavior: analysis and meta-analysis." *Biol. Psychiatry* **54**(4): 465-473.
- Sarchiapone, M., V. Carli, A. Roy, L. Iacoviello, C. Cuomo, M. C. Latella, G. M. di, L. Janiri, G. M. de and M. N. Janal (2008). "Association of polymorphism (Val66Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients." *Neuropsychobiology* **57**(3): 139-145.
- Saß, H. W., H.U.; Zaudig, M.; Houben, I. (2003). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen. Textrevision – DSM-IV-TR*, Hogrefe Verlag.
- Scharinger, C., U. Rabl, L. Pezawas and S. Kasper (2011). "The genetic blueprint of major depressive disorder: contributions of imaging genetics studies." *World J Biol. Psychiatry* **12**(7): 474-488.
- Schennach, R., S. Meyer, F. Seemuller, M. Jager, M. Schmauss, G. Laux, H. Pfeiffer, D. Naber, L. G. Schmidt, W. Gaebel, J. Klosterkotter, I. Heuser, W. Maier, M. R. Lemke, E. Ruther, S. Klingberg, M. Gastpar, R. Musil, H. J. Moller and M. Riedel (2012). "Response trajectories in "real-world" naturalistically treated schizophrenia patients." *Schizophr Res* **139**(1-3): 218-224.
- Schennach-Wolff, R., M. Jager, A. Mayr, S. Meyer, K. U. Kuhn, S. Klingberg, I. Heuser, J. Klosterkotter, M. Gastpar, A. Schmitt, R. Schlosser, F. Schneider, W. Gaebel, F. Seemuller, H. J. Moller and M.

- Riedel (2011). "Predictors of response and remission in the acute treatment of first-episode schizophrenia patients--is it all about early response?" *Eur. Neuropsychopharmacol* **21**(5): 370-378.
- Schmidt, C. J., S. M. Sorensen, J. H. Kehne, A. A. Carr and M. G. Palfreyman (1995). "The role of 5-HT_{2A} receptors in antipsychotic activity." *Life Sci* **56**(25): 2209-2222.
- Schosser, A., A. W. Butler, M. Ising, N. Perroud, R. Uher, M. Y. Ng, S. Cohen-Woods, N. Craddock, M. J. Owen, A. Korszun, L. Jones, I. Jones, M. Gill, J. P. Rice, W. Maier, O. Mors, M. Rietschel, S. Lucae, E. B. Binder, M. Preisig, J. Perry, F. Tozzi, P. Muglia, K. J. Aitchison, G. Breen, I. W. Craig, A. E. Farmer, B. Muller-Myhsok, P. McGuffin and C. M. Lewis (2011). "Genomewide association scan of suicidal thoughts and behaviour in major depression." *PLoS. One* **6**(7): e20690.
- Schotte, C. K., M. Maes, R. Cluydts and P. Cosyns (1997). "Cluster analytic validation of the DSM melancholic depression. The threshold model: integration of quantitative and qualitative distinctions between unipolar depressive subtypes." *Psychiatry Res* **71**(3): 181-195.
- Schueler, Y. B., M. Koesters, B. Wieseler, U. Grouven, M. Kromp, M. F. Kerekes, J. Kreis, T. Kaiser, T. Becker and S. Weinmann (2011). "A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data." *Acta Psychiatr Scand* **123**(4): 247-265.
- Seemuller, F., H. J. Moller, M. Obermeier, R. Schennach-Wolff and M. Riedel (2010). "Review: antidepressants associated with increased risk of suicidality in adults aged less than 25 years." *Evid. Based. Ment. Health* **13**(2): 52.
- Seemuller, F., M. Riedel, M. Obermeier, M. Bauer, M. Adli, K. Kronmuller, F. Holsboer, P. Brieger, G. Laux, W. Bender, I. Heuser, J. Zeiler, W. Gaebel, E. Dichgans, R. Bottlander, R. Musil and H. J. Moller (2010). "Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode." *Eur. Neuropsychopharmacol* **20**(5): 346-355.
- Seemuller, F., M. Riedel, M. Obermeier, M. Bauer, M. Adli, C. Mundt, F. Holsboer, P. Brieger, G. Laux, W. Bender, I. Heuser, J. Zeiler, W. Gaebel, M. Jager, V. Henkel and H. J. Moller (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**(2): 181-189.
- Seemuller, F., M. Riedel, F. Wickelmaier, M. Adli, C. Mundt, A. Marneros, G. Laux, W. Bender, I. Heuser, J. Zeiler, W. Gaebel, M. Jager, H. J. Moller and V. Henkel (2008). "Atypical symptoms in hospitalised patients with major depressive episode: frequency, clinical characteristics, and internal validity." *J. Affect. Disord* **108**(3): 271-278.
- Seemuller, F., E. Severus, H. J. Moller and M. Riedel (2009). "Antidepressants and suicidality in younger adults--is bipolar illness the missing link?" *Acta Psychiatr. Scand* **119**(2): 166.
- Seppala, J., M. Vanhala, H. Kautiainen, J. Eriksson, O. Kampman, P. Mantyselka, H. Oksa, Y. Ovaskainen, M. Viikki and H. Koponen (2012). "Prevalence of metabolic syndrome in subjects with melancholic and non-melancholic depressive symptoms. A Finnish population-based study." *J Affect Disord* **136**(3): 543-549.
- Shelton, R. C., S. V. Parikh, R. A. Law, A. J. Rothschild, M. E. Thase, B. W. Dunlop, C. DeBattista, C. R. Conway, B. P. Forester, M. Macaluso, D. T. Hain, A. L. Aguilar, K. Brown, D. J. Lewis, M. R. Jablonski and J. F. Greden (2020). "Combinatorial Pharmacogenomic Algorithm is Predictive of Citalopram and Escitalopram Metabolism in Patients with Major Depressive Disorder." *Psychiatry Res* **290**: 113017.
- Sicouri, S. and C. Antzelevitch (2018). "Mechanisms Underlying the Actions of Antidepressant and Antipsychotic Drugs That Cause Sudden Cardiac Arrest." *Arrhythm Electrophysiol Rev* **7**(3): 199-209.
- Simpson, G. M. and J. W. Angus (1970). "A rating scale for extrapyramidal side effects." *Acta Psychiatr Scand Suppl* **212**: 11-19.
- Skelly, T., A. P. Pinheiro, L. A. Lange and P. F. Sullivan (2007). "Is rs7566605, a SNP near INSIG2, associated with body mass in a randomized clinical trial of antipsychotics in schizophrenia?" *Mol Psychiatry* **12**(4): 321-322.

- Sollner, T. H. (2003). "Regulated exocytosis and SNARE function (Review)." Mol Membr Biol **20**(3): 209-220.
- Spellmann, I., N. Muller, R. Musil, P. Zill, A. Douhet, S. Dehning, A. Cerovecki, B. Bondy, H. J. Moller and M. Riedel (2008). "Associations of SNAP-25 polymorphisms with cognitive dysfunctions in Caucasian patients with schizophrenia during a brief trial of treatment with atypical antipsychotics." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **258**(6): 335-344.
- Spellmann, I., M. A. Reinhard, D. Veverka, P. Zill, M. Obermeier, S. Dehning, R. Schennach, N. Muller, H. J. Moller, M. Riedel and R. Musil (2018). "QTc prolongation in short-term treatment of schizophrenia patients: effects of different antipsychotics and genetic factors." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **268**(4): 383-390.
- Spellmann, I., M. Riedel, J. Stadler, P. Zill, M. Obermeier, A. Cerovecki, S. Dehning, R. Schennach, M. Epple, M. Opgen-Rhein, N. Muller, B. Bondy, H. J. Moller and R. Musil (2017). "Associations of NEUROD2 polymorphisms and change of cognitive dysfunctions in schizophrenia and schizoaffective disorder after eight weeks of antipsychotic treatment." Cogn Neuropsychiatry **22**(4): 280-297.
- Spellmann, I., D. Rujescu, R. Musil, A. Mayr, I. Giegling, J. Genius, P. Zill, S. Dehning, M. Opgen-Rhein, A. Cerovecki, A. M. Hartmann, M. Schafer, B. Bondy, N. Muller, H. J. Moller and M. Riedel (2011). "Homer-1 polymorphisms are associated with psychopathology and response to treatment in schizophrenic patients." J Psychiatr Res **45**(2): 234-241.
- Spellmann, I., D. Rujescu, R. Musil, S. Meyerwas, I. Giegling, J. Genius, P. Zill, S. Dehning, A. Cerovecki, F. Seemuller, R. Schennach, A. M. Hartmann, M. Schafer, N. Muller, H. J. Moller and M. Riedel (2014). "Pleckstrin homology domain containing 6 protein (PLEKHA6) polymorphisms are associated with psychopathology and response to treatment in schizophrenic patients." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **51**: 190-195.
- SPSS Inc. (2013). SPSS for Windows, Version 13.0. Chicago, SPSS Inc. .
- Stewart, J. W., P. J. McGrath, J. G. Rabkin and F. M. Quitkin (1993). "Atypical depression. A valid clinical entity?" Psychiatr. Clin. North Am **16**(3): 479-495.
- Tandon, R., M. S. Keshavan and H. A. Nasrallah (2008). "Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology." Schizophr Res **102**(1-3): 1-18.
- Tarsy, D., R. J. Baldessarini and F. I. Tarazi (2002). "Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function." CNS Drugs **16**(1): 23-45.
- Taylor, D. M. (2003). "Antipsychotics and QT prolongation." Acta Psychiatr Scand **107**(2): 85-95.
- Teicher, M. H., C. Glod and J. O. Cole (1990). "Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment." Am J Psychiatry **147**(2): 207-210.
- Thase, M. E. (2009). "Atypical depression: useful concept, but it's time to revise the DSM-IV criteria." Neuropsychopharmacology **34**(13): 2633-2641.
- Tollefson, G. D., S. L. Holman, M. E. Saylor and J. H. Potvin (1994). "Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features." J. Clin. Psychiatry **55**(2): 50-59.
- Tollefson, G. D., A. H. Rampey, Jr., C. M. Beasley, Jr., G. G. Enas and J. H. Potvin (1994). "Absence of a relationship between adverse events and suicidality during pharmacotherapy for depression." J. Clin. Psychopharmacol **14**(3): 163-169.
- Tsai, S. J., C. J. Hong and Y. J. Liou (2008). "Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant action: another piece of evidence from pharmacogenetics." Pharmacogenomics **9**(9): 1353-1358.
- Uher, R., M. Z. Dernovsek, O. Mors, J. Hauser, D. Souery, A. Zobel, W. Maier, N. Henigsberg, P. Kalember, M. Rietschel, A. Placentino, J. Mendlewicz, K. J. Aitchison, P. McGuffin and A. Farmer (2011). "Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline." J. Affect. Disord **132**(1-2): 112-120.
- Uher, R., N. Perroud, M. Y. Ng, J. Hauser, N. Henigsberg, W. Maier, O. Mors, A. Placentino, M. Rietschel, D. Souery, T. Zagar, P. M. Czerski, B. Jerman, E. R. Larsen, T. G. Schulze, A. Zobel, S. Cohen-Woods, K. Pirlo, A. W. Butler, P. Muglia, M. R. Barnes, M. Lathrop, A. Farmer, G. Breen, K.

- J. Aitchison, I. Craig, C. M. Lewis and P. McGuffin (2010). "Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project." *Am. J. Psychiatry* **167**(5): 555-564.
- van Schaik, R. H. N., D. J. Muller, A. Serretti and M. Ingelman-Sundberg (2020). "Pharmacogenetics in Psychiatry: An Update on Clinical Usability." *Front Pharmacol* **11**: 575540.
- van Westrhenen, R., K. J. Aitchison, M. Ingelman-Sundberg and M. M. Jukic (2020). "Pharmacogenomics of Antidepressant and Antipsychotic Treatment: How Far Have We Got and Where Are We Going?" *Front Psychiatry* **11**: 94.
- Vandenbergh, F., M. Gholam-Rezaee, N. Saigi-Morgui, A. Delacretaz, E. Choong, A. Solida-Tozzi, S. Kolly, J. Thonney, S. F. Gallo, A. Hedjal, A. E. Ambresin, A. von Gunten, P. Conus and C. B. Eap (2015). "Importance of early weight changes to predict long-term weight gain during psychotropic drug treatment." *J Clin Psychiatry* **76**(11): e1417-1423.
- VanValkenburg, C., H. S. Akiskal, V. Puzantian and T. Rosenthal (1984). "Anxious depressions. Clinical, family history, and naturalistic outcome--comparisons with panic and major depressive disorders." *J. Affect. Disord* **6**(1): 67-82.
- Verhagen, M., M. A. van der, P. A. van Deurzen, J. G. Janzing, A. rias-Vasquez, J. K. Buitelaar and B. Franke (2010). "Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity." *Mol. Psychiatry* **15**(3): 260-271.
- Vimaleswaran, K. S., P. W. Franks, S. Brage, L. B. Sardinha, L. B. Andersen, N. J. Wareham, U. Ekelund and R. J. Loos (2009). "Absence of association between the INSIG2 gene polymorphism (rs7566605) and obesity in the European Youth Heart Study (EYHS)." *Obesity (Silver Spring)* **17**(7): 1453-1457.
- Voracek, M. and L. M. Loibl (2007). "Genetics of suicide: a systematic review of twin studies." *Wien Klin Wochenschr* **119**(15-16): 463-475.
- Walden, L. M., E. J. Brandl, A. K. Tiwari, S. Cheema, N. Freeman, N. Braganza, J. L. Kennedy and D. J. Muller (2019). "Genetic testing for CYP2D6 and CYP2C19 suggests improved outcome for antidepressant and antipsychotic medication." *Psychiatry Res* **279**: 111-115.
- Waldinger, M. D. and B. Olivier (1998). "Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: clinical and research considerations." *Int Clin Psychopharmacol* **13** Suppl 6: S27-33.
- Weiden, P. J., A. L. Miller, T. J. Lambert and P. F. Buckley (2007). "The art and science of switching antipsychotic medications, part 2." *J Clin Psychiatry* **68**(1): e02.
- Werneke, U., S. Northey and D. Bhugra (2006). "Antidepressants and sexual dysfunction." *Acta Psychiatr Scand* **114**(6): 384-397.
- Whiffen, V. E., G. B. Parker, K. Wilhelm, P. B. Mitchell and G. Malhi (2003). "Parental care and personality in melancholic and nonmelancholic depression." *J. Nerv. Ment. Dis* **191**(6): 358-364.
- WHO (2011). *The World Health Report 2011, Mental Health: New understanding, New Hope.*
- Wiethoff, K., M. Bauer, T. C. Baghai, H. J. Moller, R. Fisher, D. Hollinde, J. Kiermeir, I. Hauth, G. Laux, J. Cordes, P. Brieger, K. T. Kronmuller, J. Zeiler and M. Adli (2010). "Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German Algorithm Project." *J. Clin. Psychiatry* **71**(8): 1047-1054.
- Wilkinson, L. (2011). "Exact and Approximate Area-proportional Circular Venn and Euler Diagrams." *IEEE Trans. Vis. Comput. Graph.*
- Wittchen, H.-U., U. Wunderlich, S. Gruschwitz and M. Zaudig (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV.* Göttingen, Hogrefe.
- Wong, M. L., C. Dong, V. Andreev, M. rcos-Burgos and J. Licinio (2012). "Prediction of susceptibility to major depression by a model of interactions of multiple functional genetic variants and environmental factors." *Mol. Psychiatry* **17**(6): 624-633.
- World Health Organization (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines.* Geneva, WHO.
- Yang, L., Y. Wu, H. Li, Z. Yu, X. Li, Y. Liu, X. Lin and Y. Chen (2008). "Potential association of INSIG2 rs7566605 polymorphism with body weight in a Chinese subpopulation." *Eur J Hum Genet* **16**(6): 759-761.

- Yengo, L., J. Sidorenko, K. E. Kemper, Z. Zheng, A. R. Wood, M. N. Weedon, T. M. Frayling, J. Hirschhorn, J. Yang, P. M. Visscher and G. Consortium (2018). "Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in approximately 700000 individuals of European ancestry." Hum Mol Genet **27**(20): 3641-3649.
- Young, R. C., J. T. Biggs, V. E. Ziegler and D. A. Meyer (1978). "A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity." Br. J. Psychiatry **133**: 429-435.
- Zalsman, G., M. Patya, A. Frisch, H. Ofek, L. Schapir, I. Blum, D. Harell, A. Apter, A. Weizman and S. Tyano (2011). "Association of polymorphisms of the serotonergic pathways with clinical traits of impulsive-aggression and suicidality in adolescents: a multi-center study." World J. Biol. Psychiatry **12**(1): 33-41.
- Zaninotto, L., M. Solmi, N. Veronese, R. Guglielmo, L. Ioime, G. Camardese and A. Serretti (2016). "A meta-analysis of cognitive performance in melancholic versus non-melancholic unipolar depression." J Affect Disord **201**: 15-24.
- Zarrilli, F., A. Angiolillo, G. Castaldo, L. Chiariotti, S. Keller, S. Sacchetti, A. Marusic, T. Zagar, V. Carli, A. Roy and M. Sarchiapone (2009). "Brain derived neurotrophic factor (BDNF) genetic polymorphism (Val66Met) in suicide: a study of 512 cases." Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet **150B**(4): 599-600.
- Zhang, J. P., T. Lencz, R. X. Zhang, M. Nitta, L. Maayan, M. John, D. G. Robinson, W. W. Fleischhacker, R. S. Kahn, R. A. Ophoff, J. M. Kane, A. K. Malhotra and C. U. Correll (2016). "Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis." Schizophr Bull **42**(6): 1418-1437.
- Zhang, J. P. and A. K. Malhotra (2011). "Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction." Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology **7**(1): 9-37.
- Zhang, J. P. and A. K. Malhotra (2018). "Recent Progress in Pharmacogenomics of Antipsychotic Drug Response." Curr Psychiatry Rep **20**(4): 24.
- Zhou, Z., A. Roy, R. Lipsky, K. Kuchipudi, G. Zhu, J. Taubman, M. A. Enoch, M. Virkkunen and D. Goldman (2005). "Haplotype-based linkage of tryptophan hydroxylase 2 to suicide attempt, major depression, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in 4 populations." Arch. Gen. Psychiatry **62**(10): 1109-1118.
- Zhu, H., H. M. Tucker, K. E. Grear, J. F. Simpson, A. K. Manning, L. A. Cupples and S. Estus (2007). "A common polymorphism decreases low-density lipoprotein receptor exon 12 splicing efficiency and associates with increased cholesterol." Hum Mol Genet **16**(14): 1765-1772.
- Zhu, J., W. Hou, Y. Xu, F. Ji, G. Wang, C. Chen, C. Lin, X. Lin, J. Li, C. Zhuo and M. Shao (2019). "Antipsychotic drugs and sudden cardiac death: A literature review of the challenges in the prediction, management, and future steps." Psychiatry Res **281**: 112598.
- Zill, P., T. C. Baghai, P. Zwanzger, C. Schule, D. Eser, R. Rupprecht, H. J. Moller, B. Bondy and M. Ackenheil (2004). "SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression." Mol. Psychiatry **9**(11): 1030-1036.
- Zill, P., A. Buttner, W. Eisenmenger, B. Bondy and M. Ackenheil (2004a). "Regional mRNA expression of a second tryptophan hydroxylase isoform in postmortem tissue samples of two human brains." Eur. Neuropsychopharmacol **14**(4): 282-284.
- Zill, P., A. Buttner, W. Eisenmenger, H. J. Moller, B. Bondy and M. Ackenheil (2004b). "Single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene in suicide victims." Biol. Psychiatry **56**(8): 581-586.
- Zipursky, R. B., H. B. Gu, A. I. Green, D. O. Perkins, M. F. Tohen, J. P. McEvoy, S. M. Strakowski, T. Sharma, R. S. Kahn, R. E. Gur, G. D. Tollefson, J. A. Lieberman and H. S. Grp (2005). "Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol." British Journal of Psychiatry **187**: 537-543.
- Zou, Y. F., D. Q. Ye, X. L. Feng, H. Su, F. M. Pan and F. F. Liao (2010). "Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder." Eur. Neuropsychopharmacol **20**(8): 535-544.

Anlage 2: Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Habilitationsmentor und Direktor der Klinik, Prof. Dr. Peter Falkai, danken. Seit der Übernahme der Klinikleitung habe ich durch ihn eine Förderung meiner wissenschaftlichen Aktivitäten erfahren dürfen. Durch seine kontinuierliche Motivation war es mir gelungen, am Thema zu bleiben und den Abschluss dieser Arbeit nie aus den Augen zu verlieren.

Mit dieser Arbeit möchte ich insbesondere bei meinem langjährigen Mentor und Arbeitsgruppenleiter, Prof. Dr. Michael Riedel bedanken. Er ermöglichte mir eine Freistellung von den klinischen Verpflichtungen, sodass ich mich intensiv mit den Datensätzen und der statistischen Analyse befassen konnte. Ihm ist auch mein tiefes Verständnis der psychopharmakologischen Behandlung und meine Freude in der Therapie psychiatrischer PatientInnen mit einem rationalen pharmakologischen Ansatz zu verdanken.

Die vorgelegten Arbeiten wären daneben durch die zahlreichen Diskussionen und die kritische Durchsicht durch meine ehemaligen Kollegen und Weggefährten, allen voran PD Dr. Ilja Spellmann, Prof. Dr. Rebecca Schennach und PD Dr. Florian Seemüller nur schwer realisierbar gewesen, denen ich zu großem Dank verpflichtet bin.

Daneben möchte ich Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Jürgen Möller und Prof. Dr. Norbert Müller danken, die mich in meinen ersten Jahren meiner Tätigkeit in der Psychiatrie sowohl fachlich als auch wissenschaftlich begleitet und unterstützt haben.

Mein großer Dank gebührt auch PD Dr. Peter Zill und Prof. Dr. Brigitta Bondy, die die genetischen Untersuchungen ermöglicht haben, die Fertigstellung der Manuskripte vorangetrieben und mir in genetischen Fragestellungen immer tatkräftig zur Seite standen.

Den Statistikern unserer Arbeitsgruppen, Dr. Michael Obermeier und Dr. Sebastian Mayer, gilt mein großer Dank. Beide haben erst die Analyse komplexer Fragestellungen durch ihre Expertise und ihre Geduld ermöglicht.

Den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppen, vor allem Barbara Barton und Maria Simon möchte ich danken, weil sie mich bei der Umsetzung aktueller wissenschaftlicher Fragestellungen unterstützen und mir über lange Zeiträume den Rücken freigehalten haben, um die Arbeit auf den hier gelegten Grundsteinen weiter voranzubringen.

Mein größter Dank ist meiner Frau Anina und meinen Kindern August und Therese gewidmet. Nur durch ihre Geduld und ihren emotionalen Rückhalt ist es mir gelungen über viele Jahre an dieser Arbeit kontinuierlich weiterzuarbeiten und diese auch abzuschließen.

Anlage 3: Anhang der relevanten Arbeiten

A SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients

Richard Musil, Ilja Spellmann, Michael Riedel, Sandra Dehning, Anette Douhet, Katja Maino, Peter Zill, Norbert Müller, Hans-Jürgen Möller, Brigitta Bondy

J Psychiatr Res. 2008 Oct;42(12):963-70. doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.11.003. Epub 2008 Jan 8.

B Genetics of QTc prolongation with the antipsychotics olanzapine, risperidone, amisulpride, aripiprazole as well as haloperidol in short-term treatment of schizophrenia patients

Ilja Spellmann, Matthias A. Reinhard, Diana Veverka, Peter Zill, Michael Obermeier, Sandra Dehning, Rebecca Schennach, Norbert Müller, Michael Riedel, **Richard Musil**

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Jun;268(4):383-390. doi: 10.1007/s00406-018-0880-8. Epub 2018 Feb 10.

C Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment – data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode

Richard Musil, Peter Zill, Florian Seemüller, Brigitta Bondy, Sebastian Meyer, Ilja Spellmann, Wolfram Bender, Mazda Adli, Isabella Heuser, Robert Fisher, Wolfgang Gaebel, Wolfgang Maier, Marcella Rietschel, Dan Rujescu, Rebecca Schennach, Hans-Jürgen Möller, Michael Riedel

Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Jul;23(7):663-74. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.08.009. Epub 2012 Oct 11.

D No influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphisms on treatment response in a naturalistic sample of patients with major depression

Richard Musil, Peter Zill, Florian Seemüller, Brigitta Bondy, Michael Obermeier, Ilja Spellmann, Wolfram Bender, Mazda Adli, Isabella Heuser, Joachim Zeiler, Wolfgang Gaebel, Wolfgang Maier, Marcella Rietschel, Dan Rujescu, Rebecca Schennach, Hans-Jürgen Möller, Michael Riedel

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2013 Aug;263(5):405-12. doi: 10.1007/s00406-012-0364-1. Epub 2012 Sep 11.

E Subtypes of depression and their overlap in a naturalistic inpatient sample of major depressive disorder

Richard Musil, Florian Seemüller, Sebastian Meyer, Ilja Spellmann, Mazda Adli, Michael Bauer, Klaus-Thomas Kronmüller, Peter Brieger, Gerd Laux, Wolfram Bender, Isabella Heuser, Robert Fisher, Wolfgang Gaebel, Rebecca Schennach, Hans-Jürgen Möller, Michael Riedel

Int J Methods Psychiatr Res. 2018 Mar;27(1). doi: 10.1002/mpr.1569. Epub 2017 Jun 14.

SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients

Richard Musil, Ilja Spellmann, Michael Riedel, Sandra Dehning, Anette Douhet, Katja Maino, Peter Zill, Norbert Müller, Hans-Jürgen Möller, Brigitta Bondy

J Psychiatr Res. 2008 Oct;42(12):963-70.

doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.11.003. Epub 2008 Jan 8.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395607001884>

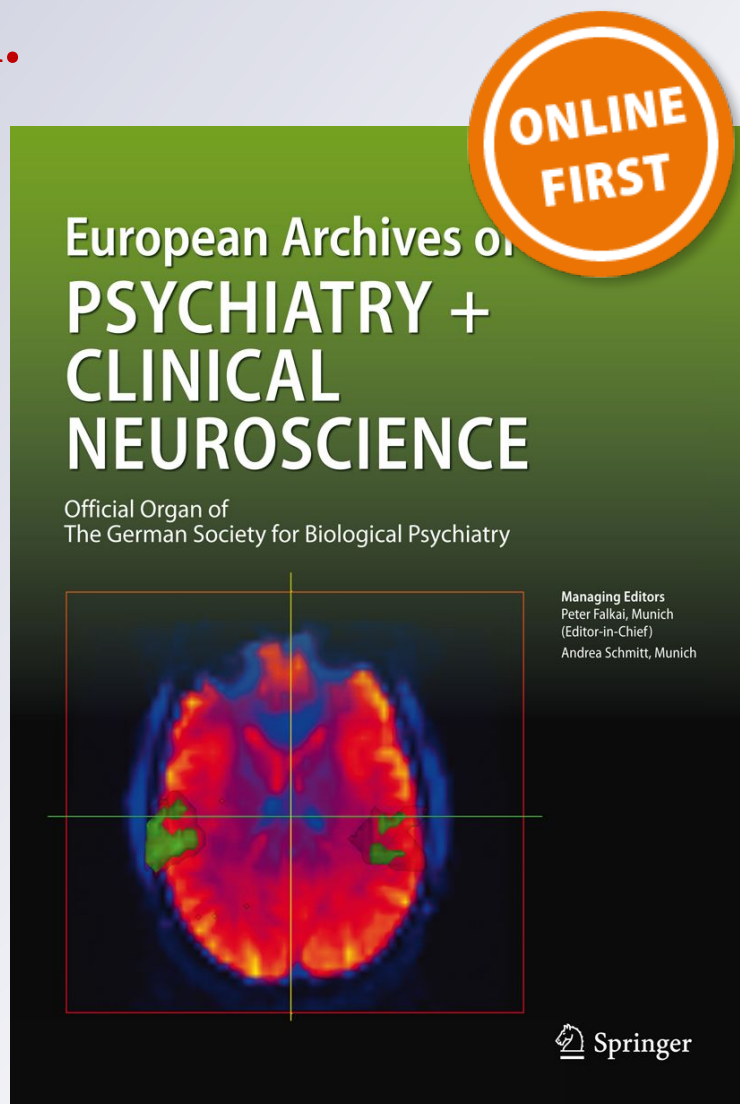
QTc prolongation in short-term treatment of schizophrenia patients: effects of different antipsychotics and genetic factors

Ilja Spellmann, Matthias A. Reinhard, Diana Veverka, Peter Zill, Michael Obermeier, Sandra Dehning, Rebecca Schennach, et al.

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience

ISSN 0940-1334

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci
DOI 10.1007/s00406-018-0880-8



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".



QTc prolongation in short-term treatment of schizophrenia patients: effects of different antipsychotics and genetic factors

Ilja Spellmann^{1,2} · Matthias A. Reinhard¹ · Diana Veverka¹ · Peter Zill¹ · Michael Obermeier³ · Sandra Dehning⁴ · Rebecca Schennach^{1,5} · Norbert Müller^{1,6} · Hans-Jürgen Möller¹ · Michael Riedel^{1,7} · Richard Musil¹

Received: 7 August 2017 / Accepted: 4 February 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Antipsychotics are effective in treating schizophrenia but may lead to a higher cardiovascular risk due to QTc prolongation. Besides drugs, genetic and clinical factors may contribute to QTc prolongation. The aim of this study is to examine the effect of candidate genes known for QTc prolongation and their interaction with common antipsychotics. Thus, 199 patients were genotyped for nine polymorphisms in *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *LOC10537879*, *LOC101927066*, *NOS1AP* and *NUBPL*. QTc interval duration was measured before treatment and weekly for 5 weeks while being treated with risperidone, quetiapine, olanzapine, amisulpride, aripiprazole and haloperidol in monotherapy. Antipsychotics used in this study showed a different potential to affect the QTc interval. We found no association between *KCNH2*, *KCNQ1*, *LOC10537879*, *LOC101927066*, *NOS1AP* and *NUBPL* polymorphisms and QTc duration at baseline and during antipsychotic treatment. Mixed general models showed a significant overall influence of *SCN5A* (H558R) on QTc duration but no significant interaction with antipsychotic treatment. Our results do not provide evidence for an involvement of candidate genes for QTc duration in the pathophysiology of QTc prolongation by antipsychotics during short-term treatment. Further association studies are needed to confirm our findings. With a better understanding of these interactions the cardiovascular risk of patients may be decreased.

Keywords QTc prolongation · Atypical antipsychotics · Schizophrenia · Pharmacogenetics · Short-term tolerability

Ilja Spellmann and Matthias A. Reinhard contributed equally.

✉ Ilja Spellmann
i.spellmann@klinikum-stuttgart.de

- ¹ Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-University Munich, Nussbaumstrasse 7, 80336 Munich, Germany
- ² Department of Special Psychiatry, Social Psychiatry and Psychotherapy, Klinikum Stuttgart, Prießnitzweg 24, 70374 Stuttgart, Germany
- ³ GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH, Lessingstr. 14, 80336 Munich, Germany
- ⁴ Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-University Munich, Nussbaumstrasse 5a, 80336 Munich, Germany
- ⁵ Department of Psychosomatic Medicine, Schön Klinik Roseneck, Roseneck 6, 83209 Prien am Chiemsee, Germany
- ⁶ Marion von Tessin Memory-Zentrum gGmbH, Nymphenburgerstrasse. 45, 80335 Munich, Germany
- ⁷ Department of Psychiatry and Psychotherapy, Sächsisches Krankenhaus Rodewisch, Bahnhofstr. 1, 08228 Rodewisch, Germany

Introduction

Antipsychotics (AP) as well as other psychotropic drugs have long been known to have the potential to cause prolongation of the QT interval [12, 36]. Schizophrenia patients have overall higher morbidity and mortality rates as compared to the general population; the risk of dying from a cardiovascular event is especially increased [19]. This might be secondary to a different lifestyle, poorer diet habits and metabolic changes than in the healthy population.

Cardiac arrhythmias might further contribute to this risk profile. Some antipsychotics lead to QTc prolongation, which might further develop into ventricular tachycardia or Torsade de Pointes (TdP). These can ultimately lead to ventricular fibrillation and sudden cardiac death (SCD).

QT interval starts with beginning of the QRS-complex (ventricular depolarization) and ends with termination of the T-wave (ventricular repolarization). To account for heart rate changes, the QT interval is corrected using the Bazett formula or Fridericia formula resulting in QTcB or QTcF times [3]. QTc prolongation is defined as ≥ 450 ms for men

and ≥ 470 ms for women [9]. In normal healthy adults, a mean QTc prolongation of ≥ 5 ms due to medication is cause for concern in toxicity studies [13].

Risk factors for the development of QTc prolongation include genetic, clinical and drug-related factors. Several genetic variants of genes that are involved in cardiac depolarization like KCNQ1, KCNH2 or SCN5A have been identified as long-QT syndrome genes [5, 31] that may lead to QTc prolongation. Clinical factors encompass electrolyte derangements (e.g. hypokalemia, sex and age). Female gender and age ≥ 65 years are well-known risk factors [37, 39]. Furthermore, bradycardia, cardiac hypertrophy, congenital QT syndrome and high plasma levels of QTc-prolonging drugs are associated with a higher risk.

Second-generation antipsychotics (SGAs) have been shown to be effective in the treatment of schizophrenic patients and become first-line treatment option due to their lower risk for extrapyramidal motor symptoms. However, they have a higher risk for weight gain and the development of metabolic disturbances. Among SGAs, sertindole and ziprasidone show highest risk for QTc prolongation of about 20 ms. Leucht et al. comparing efficacy and tolerability of 15 antipsychotics place sertindole, amisulpride and ziprasidone at highest risk and lurasidone, aripiprazole and paliperidone at the low end of the spectrum [21].

In first-generation antipsychotics, thioridazine has been found to prolong the QTc interval to the greatest extent, followed by pimozide and haloperidol [27]. These three drugs are also known to confer a higher risk of TdP than other psychotropic drugs [12, 34]. Thioridazine is therefore used only as a second-line antipsychotic drug [34]. The low-potency antipsychotic drugs, chlorpromazine and levomepromazine, have only been reported to prolong the QTc interval when given in high doses (≥ 100 mg) [33]. In general, however, the risk of TdP is much lower with antipsychotic drugs than with cardiac drugs [14].

As the risk is considered dose-dependent [13, 33, 39], it may also be associated with the number of antipsychotic drugs concurrently prescribed, as antipsychotic polypharmacy has consistently been shown to be associated with increased combined equivalent antipsychotic dosage [2, 4].

Approximately, 30–40% of the variation in QT interval duration is heritable [16, 23, 26]. Several epidemiological surveys have reported genetic polymorphisms to be associated with QT interval duration with varying levels of statistical support [10, 11, 25, 29].

Common genetic variation, particularly in ion channel and developmental genes, contributes significantly to atrial and atrioventricular conduction and to atrial fibrillation (AF) risk [31]. Genetic polymorphisms in patients with drug-induced QT prolongation have also been examined [28, 29, 31]. These investigations included, e.g. polymorphisms in the genes of the hERG (“human ether-a-go-go related

gene”) subfamily KCNH2 and other potassium voltage gated channels like KCNQ1 and KCNQ2 or KCNE1, KCNE2 and KCNE3 as well as sodium voltage gated channels (SCN5A) and adrenergic receptors [17].

The combination of several risk factors may contribute to the overall QTc-prolonging effects of antipsychotics. So far, it remains unclear if specific genetic polymorphisms mediate the drug-induced QTc-prolonging effect of antipsychotics. Recently two studies examined associations between polymorphisms and presumed antipsychotic-induced QTc-prolonging effects. One study followed a genome-wide approach (GWAS) on drug-induced QT prolongation after 14 days of treatment with the novel atypical antipsychotic iloperidone in patients with schizophrenia [38]. The authors identified associations between iloperidone-induced QT prolongation and six genetic loci, including the NUBPL (nucleotide-binding protein-like) gene, whose function is still unknown. The other study followed both, a classical candidate gene analysis and five drug-specific genome-wide association studies (GWAS) to search for genetic variation mediating antipsychotic-induced QT prolongation in 738 schizophrenia patients from the Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE) study [1]. The candidate study suggests the involvement of NOS1AP (nitric oxide synthase 1 adaptor protein) and NUBPL genes, and the top hit of the GWAS achieving genome-wide significance was SLC22A23 (solute carrier family 22 member 23), a family member of organic ion transporters that transports also a variety of drugs through the cell membrane.

The aim of our study was to examine the QTc prolongation effects of common antipsychotics and their interaction with candidate genes known for QTc prolongation from the literature and known clinical risk factors.

Materials and methods

Subjects

Outpatients and hospitalized patients aged 18–65 years were eligible to participate in the study. Patients were participants of different randomized, double-blind parallel-group designed or open-label studies and were assigned to monotherapy with an antipsychotic for 5 weeks. For diagnostic assessments, the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) was administered. Diagnosis was established through clinical judgment of two independent psychiatrists.

Exclusion criteria consisted of substance abuse, suicidal tendencies, laboratory or ECG/EEG abnormalities, pregnancy or lactation and significant medical history (brain surgery, dementia, unstable somatic conditions, viral infections). The study was approved by the ethics committee of

the medical faculty of the University of Munich. All patients gave written informed consent prior to study inclusion. This study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

QTc measurement

We obtained a standardized resting 12-lead electrocardiogram (ECG) with the Mortara Instrument ELI 250. Each ECG was visually rated for recording errors. The corrected QT interval was automatically calculated using the Bazett formula ($QTc = QT/RR^{0.5}$). QTc was measured before treatment and once a week.

Predictor selection

We combined relevant clinical and potential genetic predictors. Clinical predictors were age, sex, potassium levels and the administered drug.

As genetic predictors we chose functional polymorphisms of the potassium voltage gated channel genes *KCNH2*: rs1805123 (Lys897Thr), and *KCNQ1*: rs10798, rs757092 and a polymorphism of the sodium voltage gated channel gene *SCN5A*: rs1805124 (H558R), which are derived from the literature [28, 29, 31]. Additionally, we chose some polymorphisms from GWAS studies which have been shown to be associated with antipsychotic-induced QT prolongation [1, 38]: *SLC22A23*: rs4959235, *LOC10537879*: rs10458561, *LOC101927066*: rs16895513, *NOS1AP*: rs12143842 and *NUBPL*: rs7142881.

Genotyping

Genomic DNA was extracted from whole blood according to standard methods.

The SNPs in the eight analyzed genes were genotyped applying the TaqMan® technology (TaqMan® SNP Genotyping Assays) on a StepOnePlus System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) with the following assay-IDs: *KCNH2*: rs1805123 (C_11631038_10), *KCNQ1*: rs10798 (C_2600509_10), rs757092 (C_2990605_10); *SCN5A*: rs 1805124 (C_11987864_10), *NOS1AP*: rs12143842 (C_31087078_10); *NUBPL*: rs7142881 (C_9202946_10); *SLC22A23*: rs4959235 (C_27912010_10); *LOC10537879*: rs10458561 (C_3184113_10); *LOC101927066*: rs16895513 (C_33274671_10).

The standard PCR reaction was carried out using TaqMan® Genotyping Master Mix reagent kit in a 10 µl volume according to the manufacturer's instructions.

All laboratory procedures were carried out blind to case control status.

Statistical analyses

Following the longitudinal structure of the data, mixed regression analyses using a compound symmetry structure were performed. Within these models, the association of genetic predictors with QTc times and its change over time was estimated. Age, gender, potassium level and the applied treatment were included as further covariates in the models.

Descriptive data are presented with mean and standard deviations. Dependent *t* tests were calculated for each medication separately to account for QTc prolongation from week 0 to week 5. In the case of missing QTc values in week 5, the last observation carried forward (LOCF) was used.

In addition, Classification and Regression Trees (CART) have been applied in order to identify potential risk factors for increased QTc times during the study period. Through binary recursive partitioning within several risk factors, CART analyses separate the total (heterogenous) dataset in order to yield homogenous sub-datasets with respect to the risk of interest (increased QTc times).

All statistical analyses were performed using the statistical software environment R 3.0.2 [32].

Results

Sample and baseline characteristics

In total, the data of 199 patients with schizophrenia (112 males and 87 females), mean age 33.33 (SD 12.17) years, mean age of onset 28.21 (SD 10.62) years were retrospectively analyzed in this study. All patients were of Caucasian origin, 90% were of German descent, 4% of the Turkish and 6% of the Slavic population.

Patients were diagnosed according to DSM-IV criteria as either paranoid ($n = 132$) or disorganized schizophrenia ($n = 30$), followed by schizoaffective disorder ($n = 26$), psychotic disorder not otherwise specified ($n = 4$) and schizophrenia of catatonic ($n = 3$), residual ($n = 3$) or undifferentiated type ($n = 1$).

The average QTc interval before treatment was 402.08 ± 15.95 ms. No subject showed a gender-specific abnormal QTc interval (men > 450 ms, women > 470 ms).

Thus, 75 patients were treated with risperidone, 40 with amisulpride, 27 with quetiapine, 21 with olanzapine, 10 with haloperidol and 26 with aripiprazole.

QTc prolongation

We observed a gender-specific general significant increase in QTc interval over all antipsychotics from baseline to week five (see Fig. 1; $p < 0.001$). Women showed a significantly more pronounced prolongation in QTc interval than

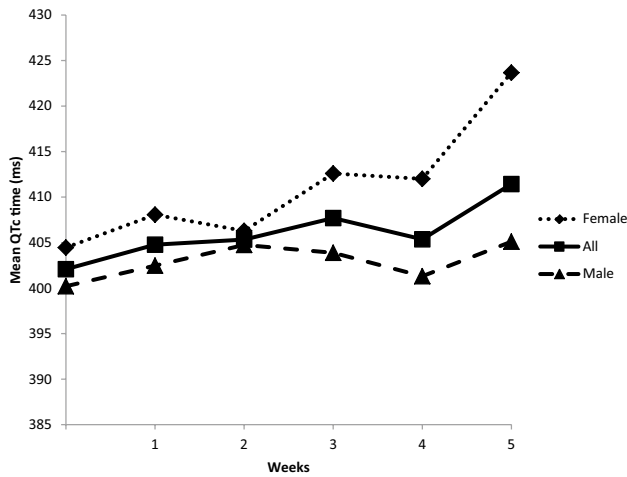


Fig. 1 Overall and gender-specific QTc prolongation

men ($F(1) = 5.16, p = 0.024$). Furthermore, the QTc interval of older patients increased significantly more than that of younger patients ($F(1) = 6.85, p = 0.010$). Patients with a lower potassium level at baseline showed no difference regarding QTc prolongation ($F(1) = 1.14, p = 0.286$).

Treatment

Antipsychotics showed different effects of QTc prolongation with the most distinct effects in quetiapine and amisulpride, followed by aripiprazole, risperidone, olanzapine and haloperidol (see Table 1). A gender-specific exceeding of QTc interval limiting values (men: 450 ms, women 470 ms) was observed in one male patient with amisulpride and in another male patient with olanzapine.

An additional CART analysis could identify the medication having discriminative power for prediction of QTc prolongation > 420 ms over the 5-week treatment period.

Within this CART analysis, a treatment with the antipsychotics amisulpride, olanzapine and quetiapine predicted a significant more pronounced QTc prolongation than a treatment with aripiprazole, haloperidol and risperidone ($p = 0.032$). As a criterion score for autonomy, $\alpha = 0.05$ was chosen (see Fig. 2).

Genotypes

We combined the heterozygote and homozygote carriers of the minor alleles for a better statistical analysis of different genotype characteristics.

Genotype groups of the nine polymorphisms did not differ significantly according to demographic characteristics like age and age of onset. There were neither significant differences in distribution of previously untreated ($n = 82$) versus pre-treated patients ($n = 117$) nor in distribution of different second-generation antipsychotics between genotype groups of both investigated polymorphisms. All analysed SNPs were in Hardy–Weinberg equilibrium.

The distribution of genetic polymorphisms and QTc means are shown in Table 2.

Table 3 shows the results of the calculated mixed models. For KCNH2 and KCNQ1 no significant associations between QTc interval duration and polymorphisms could be found. There was no interaction between KCNH2 or KCNQ1 and time.

For SCN5A, a significant association with QTc interval was found ($p = 0.046$), but no significant interaction of SCN5A and time ($p = 0.65$).

Furthermore, we found no associations between polymorphisms in the SCL22A23 (rs4959235), LOC10537879 (rs10458561), LOC101927066 (rs16895513), NOS1AP (rs12143842), NUBPL (rs7142881) and QTc prolongation.

Discussion

QTc prolongation is a common side effect of antipsychotics. In the present analysis we found a general increase in QTc interval over all antipsychotics from baseline to week five. Women showed a significantly more pronounced prolongation in QTc interval than men. Antipsychotics showed different effects of QTc prolongation with the most distinct effects in quetiapine and amisulpride, followed by aripiprazole, risperidone, olanzapine and haloperidol. These results are comparable to a meta-analysis of Leucht et al. [21]. A gender-specific exceeding of QTc interval limiting values was observed in one male patient treated with amisulpride and

Table 1 Administered drug and QTc duration before treatment (week 0) and at week 5 [LOCF (last observation carried forward; mean and standard deviation, results of dependent *t* tests)]

Medication	N (%)	QTc in ms mean (SD) week 0	QTc in ms mean (SD) week 5 (LOCF)	
Risperidone	75 (38)	403.8 (15.9)	405.8 (16.8)	$t(69) = -0.89, p = 0.38$
Amisulpride	40 (19)	400.5 (18.8)	409.0 (16.5)	$t(31) = -2.86, p = 0.008$
Quetiapine	27 (14)	400.0 (11.5)	414.4 (21.0)	$t(26) = -3.91, p = 0.001$
Aripiprazole	26 (13)	398.7 (16.2)	403.3 (17.2)	$t(21) = -1.15, p = 0.27$
Olanzapine	21 (11)	406.7 (18.5)	410.3 (20.5)	$t(17) = -0.82, p = 0.42$
Haloperidol	10 (5)	405.0 (8.5)	408.3 (19.9)	$t(7) = -0.39, p = 0.71$

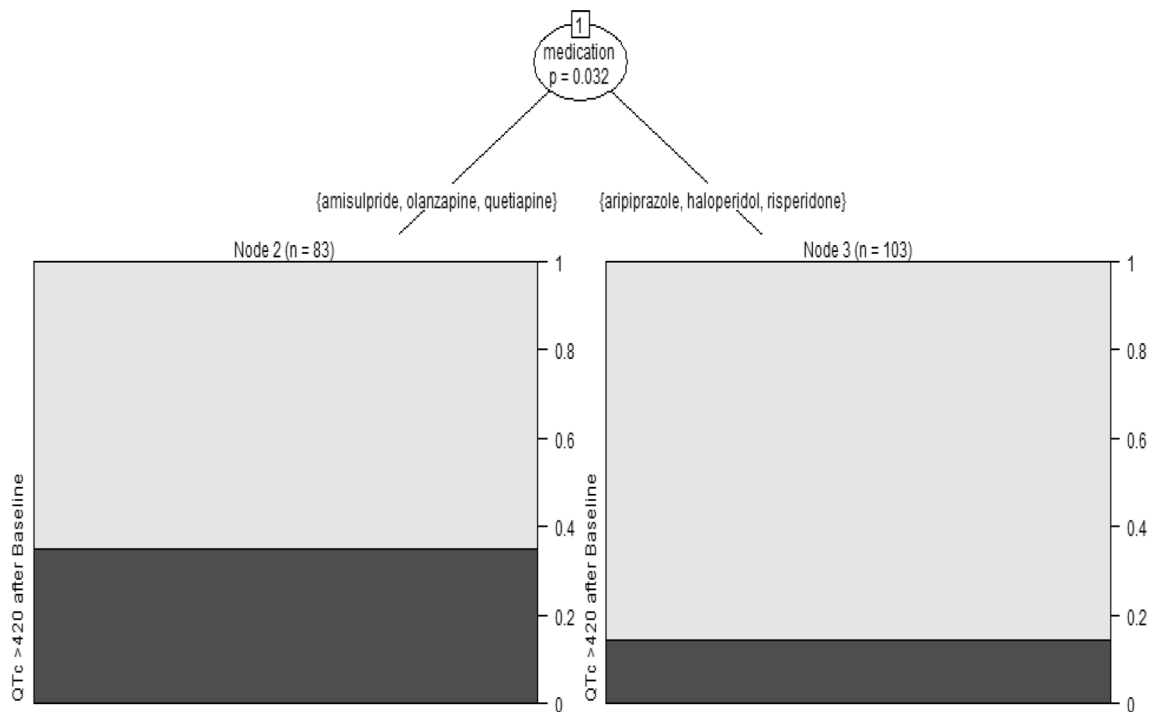


Fig. 2 CART analysis for QTc prolongation > 420 ms after baseline

Table 2 Distribution of genetic polymorphisms and QTc interval duration

Gene	SNP alleles	Genotypes	N (%)	QTc in ms mean (SD) week 0	QTc in ms mean (SD) LOCF
KCNH2	rs1805123 Lys897Thr	CC	69.0	400.7 (15.3)	408.7 (18.8)
		AC	28.7	403.4 (17.5)	408.9 (18.8)
		AA	2.3	399.0 (13.6)	414.8 (9.9)
KCNQ1	rs10798	AA	38.2	402.2 (17.0)	411.3 (18.0)
		AG	47.2	404.2 (15.5)	409.6 (18.2)
		GG	14.6	394.7 (15.1)	410.5 (24.9)
	rs757092	GG	38.8	399.8 (16.3)	408.9 (18.5)
		AG	44.4	401.8 (15.7)	407.2 (17.0)
		AA	16.9	404.5 (16.3)	411.2 (22.2)
SCN5A	rs1805124 H558R	GG	1.7	394.0 (22.9)	409.0 (24.0)
		AG	50.6	406.3 (14.6)	410.8 (18.8)
		AA	47.7	397.3 (16.2)	406.4 (18.5)
SLC22A23	rs4959235	CC	90.9	401.6 (15.8)	407.9 (19.2)
		CT	9.1	402.8 (18.9)	410.1 (12.5)
		TT	–	–	–
LOC10537879	rs1045856	AA	6.9	404.0 (15.8)	408.9 (19.6)
		AG	43.7	400.8 (15.5)	409.7 (20.9)
		GG	49.4	402.7 (16.7)	406.9 (16.2)
LOC101927066	rs16895513	CC	45.3	402.3 (16.1)	407.4 (17.8)
		CT	43.1	401.4 (16.1)	407.6 (17.6)
		TT	11.6	402.1 (16.9)	414.8 (23.4)
NOS1AP	rs12143842	CC	56.9	399.4 (15.5)	407.5 (19.9)
		CT	33.7	404.4 (16.1)	409.5 (17.9)
		TT	9.4	408.7 (17.2)	410.2 (12.0)
NUBPL	rs7142881	AA	25.4	404.5 (16.4)	407.8 (17.1)
		AG	49.2	401.3 (16.5)	409.9 (20.0)
		GG	25.4	401.1 (15.6)	406.1 (16.3)

For overview only QTc duration before treatment (week 0) and LOCF at week 5 are presented with mean and standard deviation

Table 3 Association of genetic polymorphism with QTc interval duration and gene x time interaction

Gene	SNP alleles	Genotypes	gene	Gene x time interaction
KCNH2	rs1805123	AA+AC	$t=0.70$	$t=-0.94$
	Lys897Thr	CC	$p=0.48$	$p=0.35$
KCNQ1	rs10798	AA	$t=0.39$	$t=-0.71$
		AG+GG	$p=0.70$	$p=0.48$
	rs757092	GG+AG	$t=1.01$	$t=-1.12$
SCN5A	rs1805124	AA	$t=-2.02$	$t=0.45$
		H558R	$p=0.046$	$p=0.65$
SLC22A23	rs4959235	CC	$t=0.47$	$t=0.65$
		CT+TT	$p=0.65$	$p=0.89$
LOC10537879	rs10458561	AA+AG	$t=0.26$	$t=-0.81$
		GG	$p=0.79$	$p=0.42$
LOC101927066	rs16895513	CC	$t=0.01$	$t=1.44$
		CT+TT	$p=0.99$	$p=0.152$
NOS1AP	rs12143842	CC	$t=1.23$	$t=-0.54$
		CT+TT	$p=0.22$	$p=0.59$
NUBPL	rs7142881	AA	$t=-0.51$	$t=0.48$
		AG+GG	$p=0.61$	$p=0.63$

in another male patient treated with olanzapine. This result of a general increase in QTc interval is alarming given the relatively short antipsychotic treatment phase of five weeks in this sample. It also raises the question of the development of the QTc interval over a longer treatment period or within a naturalistic polypharmaceutical treatment regime.

In the present study we observed a significant influence of a common variant of SCN5A on QTc prolongation. SCN5A encodes the alpha subunit of the cardiac sodium channel, type V. This channel leads to the fast depolarization upstroke of the cardiac action potential. Therefore, mutations of SCN5A are known to lead to a variety of cardiac arrhythmia syndromes [7].

H558R is the most common polymorphism in the SCN5A gene. Inconsistent results have been shown regarding the association of H558R and QTc prolongation. Gouas et al. found an association between H558R and QTc interval in healthy subjects [10]. The carriers of the G allele showed a longer QTc duration. By contrast, Hobday et al. found no such association in a patient cohort with cardiovascular disease [15]. Similarly, Lehtinen et al. could not find a significant effect of H558R on QTc duration in diabetic patients [20]. However, Pfeufer et al. found no significance of H558R in a genome-wide analysis but the results suggested at least a small independent effect on QTc duration [30].

The presented data suggest an overall association between H558R and QTc interval duration: The AA genotype was associated with a shorter QTc interval. However, we found no associations between gene polymorphisms and

antipsychotic treatment in the investigated polymorphisms KCNH2 and KCNQ1. These genes are generally associated with the congenital long-QT syndrome (LQTS) in the literature [8, 28].

Paulussen et al. also concluded that missense mutations in the examined congenital LQTS genes explain only a minority of acquired or drug-induced LQTS cases [28].

Recently, genome-wide association studies have identified new candidate genes that are linked with prolonged QTc intervals [1, 30]. Interestingly, some genes interact specifically with the administered drug and thus may contribute towards clarifying the pathways through which the QTc-prolonging effect is mediated [1]. In that study the candidate gene approach showed associations with NOS1AP and NUBPL and the GWAS study of the CATIE sample resulted in an interesting finding of SLC22A23 associated with quetiapine-induced QTc prolongation [1, 22, 35]. SLC22A23 is a member of solute carrier family 22, a larger family of organic ion transporters that shuttle a variety of compounds including drugs, environmental toxins and endogenous metabolites across the cell membrane [18]. As an organic ion transporter, the mechanism of SLC22A23's involvement in antipsychotic-induced QTc prolongation could be via clearance of the drug from the heart, or via shuttling of molecules involved in cardiac function [1]. NOS1AP is a frequently replicated candidate gene for variations in QTc interval that through nitric oxide synthase signaling accelerates cardiac repolarization [6] and might also be involved in drug-induced QT prolongation. The other polymorphism which was significantly associated with QTc prolongation in our sample was also described in the study of Aberg et al. There, the polymorphism rs10458561 of the LOC10537879 intergenic region was found to be the second most significant drug-specific marker accounting for a 40% chance of truly mediating risperidone's effect on QTc time [1].

An additional marker, the polymorphism rs16895513 of the LOC101927066 intergenic region was associated with the quotient risperidone/QTc. The posterior probability for this marker indicated a 21–27% likelihood of a true signal. The functional relevance of this gene is not further characterized yet.

The NUBPL gene belongs to the Mrp/NBP35 ATP-binding proteins family and is involved in nucleotide and ATP binding, but the exact function and the potential involvement of this gene in QT prolongation remains to be identified [1]. We tried to replicate these findings in our own sample of schizophrenia patients. As a result we found no associations between polymorphisms in the SCL22A23 (rs4959235), LOC10537879 (rs10458561), LOC101927066 (rs16895513), NOS1AP (rs12143842), NUBPL (rs7142881) and QTc time at baseline and QTc prolongation.

Several reasons may account for this. First, QTc prolongation may be seen as a result of multiple factors. The effect of

single gene polymorphisms may be too small to be detected with our sample size and may be overlapped by a variety of clinical features. For instance, we did not account for bradycardia, cardiac hypertrophy, congenital QT syndrome, hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, alcohol, sedentary lifestyle, poor diet, obesity and stress.

Second, QTc prolongation may be dose-dependent. Several case reports have described a dose-dependent effect of quetiapine [24]. Due to some limitations, its smaller sample size and retrospective character our study is hypothesis-generating rather than confirmatory in character.

In conclusion our results obtained in a sample from the German population do not provide evidence for an involvement of the investigated gene polymorphisms as major susceptibility factors in the pathophysiology of QTc prolongation, at least during short-term treatment. Further association studies are needed to confirm our findings, before any final detailed conclusions can be drawn about the general role of the investigated polymorphisms in the pathophysiology of drug-induced QTc prolongation.

With a better understanding of these interactions the cardiovascular risk of patients may be decreased.

Acknowledgements We thank Thelma Coutts for assistance with language.

Compliance with ethical standards

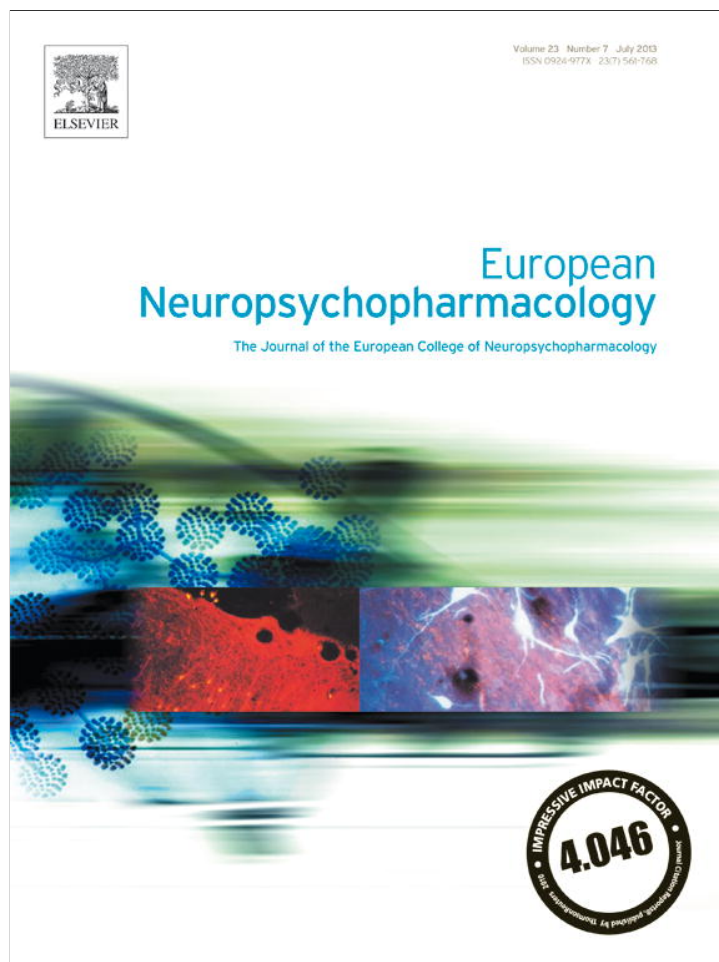
Conflict of interest The authors declare that over the past three years Author Dr. R. Musil has received research support from Janssen-Cilag, Speaker Honoraria from Otsuka and has been on the advisory board of Roche Pharmaceuticals, author Prof. Dr. M. Riedel has received grants/research support from AstraZeneca and Pfizer and is speaker or in the advisory board of AstraZeneca, Pfizer, Bristol-Meyers-Squibb, Otsuka and Servier. These affiliations have no relevance to the work covered in the manuscript. On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

References

- Aberg K, Adkins DE, Liu Y, McClay JL, Bukszar J, Jia P, Zhao Z, Perkins D, Stroup TS, Lieberman JA, Sullivan PF, van den Oord EJ (2012) Genome-wide association study of antipsychotic-induced QTc interval prolongation. *Pharmacogenomics* 12(2):165–172
- Barbui C, Nose M, Mazzi MA, Thornicroft G, Schene A, Becker T, Bindman J, Leese M, Helm H, Koeter M, Weinmann S, Tansella M (2006) Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int Clin Psychopharmacol* 21(6):355–362
- Bazett H (1920) An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 7:353–370
- Biancosino B, Barbui C, Marmai L, Dona S, Grassi L (2005) Determinants of antipsychotic polypharmacy in psychiatric inpatients: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 20(6):305–309
- Bokil NJ, Baisden JM, Radford DJ, Summers KM (2010) Molecular genetics of long QT syndrome. *Mol Genet Metab* 101(1):1–8
- Chang KC, Barth AS, Sasano T, Kizana E, Kashiwakura Y, Zhang Y, Foster DB, Marban E (2008) CAPON modulates cardiac repolarization via neuronal nitric oxide synthase signaling in the heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 105(11):4477–4482
- Chen L, Zhang W, Fang C, Jiang S, Shu C, Cheng H, Li F, Li H (2011) Polymorphism H558R in the human cardiac sodium channel SCN5A gene is associated with atrial fibrillation. *J Int Med Res* 39(5):1908–1916
- De Bruin ML, van Puijtenbroek EP, Bracke M, Hoes AW, Leufkens HG (2006) Pharmacogenetics of drug-induced arrhythmias: a feasibility study using spontaneous adverse drug reactions reporting data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 15(2):99–105
- Goldenberg I, Mathew J, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Benhorin J, Zhang L, Vincent GM, Andrews ML, Robinson JL, Morray B (2006) Corrected QT variability in serial electrocardiograms in long QT syndrome: the importance of the maximum corrected QT for risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 48(5):1047–1052
- Gouas L, Nicaud V, Berthet M, Forhan A, Tiret L, Balkau B, Guicheney P (2005) Association of KCNQ1, KCNE1, KCNH2 and SCN5A polymorphisms with QTc interval length in a healthy population. *Eur J Hum Genet* 13(11):1213–1222
- Gouas L, Nicaud V, Chaouch S, Berthet M, Forhan A, Tichet J, Tiret L, Balkau B, Guicheney P (2007) Confirmation of associations between ion channel gene SNPs and QTc interval duration in healthy subjects. *Eur J Hum Genet* 15(9):974–979
- Haddad PM, Anderson IM (2002) Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 62(11):1649–1671
- Hasnain M, Vieweg WV (2014) QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs* 28(10):887–920
- Haverkamp W, Deuschle M (2006) Lengthening of QT interval by antipsychotic drugs. *Nervenarzt* 77(3):276, 278–280, 282–274 passim
- Hobday P, Mahoney D, Urban L (2006) Influence of the common H558R-SCN5A sodium channel polymorphism on the electrocardiographic phenotype in a population-based study. *Heart Rhythm* 3:S279–S280
- Hong Y, Rautaharju PM, Hopkins PN, Arnett DK, Djousse L, Pankow JS, Sholinsky P, Rao DC, Province MA (2001) Familial aggregation of QT-interval variability in a general population: results from the NHLBI Family Heart Study. *Clin Genet* 59(3):171–177
- Kanki H, Yang P, Xie HG, Kim RB, George AL Jr, Roden DM (2002) Polymorphisms in beta-adrenergic receptor genes in the acquired long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13(3):252–256
- Koepsell H, Endou H (2004) The SLC22 drug transporter family. *Pflugers Arch* 447(5):666–676
- Laursen TM, Wahlbeck K, Hallgren J, Westman J, Osby U, Alinaghizadeh H, Gissler M, Nordentoft M, 2013. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS One* 8(6):e67133
- Lehtinen AB, Daniel KR, Shah SA, Nelson MR, Ziegler JT, Freedman BI, Carr JJ, Herrington DM, Langefeld CD, Bowden DW (2009) Relationship between genetic variants in myocardial sodium and potassium channel genes and QT interval duration in diabetics: the Diabetes Heart Study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 14(1):72–79
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf

- MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382(9896):951–962
22. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353(12):1209–1223
 23. Marjamaa A, Newton-Cheh C, Porthan K, Reunanen A, Lahermo P, Vaananen H, Jula A, Karanko H, Swan H, Toivonen L, Nieminen MS, Viitasalo M, Peltonen L, Oikarinen L, Palotie A, Kontula K, Salomaa V (2009) Common candidate gene variants are associated with QT interval duration in the general population. *J Intern Med* 265(4):448–458
 24. Melada A, Krcmar T, Vidovic A (2016) A dose-dependent relationship between quetiapine and QTc interval. *Int J Cardiol* 222:893–894
 25. Newton-Cheh C, Guo CY, Larson MG, Musone SL, Surti A, Camargo AL, Drake JA, Benjamin EJ, Levy D, D'Agostino RB, Hirschhorn S, O'Donnell JN C, J (2007) Common genetic variation in KCNH2 is associated with QT interval duration: the Framingham Heart Study. *Circulation* 116(10):1128–1136
 26. Newton-Cheh C, Larson MG, Corey DC, Benjamin EJ, Herbert AG, Levy D, D'Agostino RB, O'Donnell CJ (2005) QT interval is a heritable quantitative trait with evidence of linkage to chromosome 3 in a genome-wide linkage analysis: The Framingham Heart Study. *Heart Rhythm* 2(3):277–284
 27. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Horie M, Kunugi H (2010) QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34(2):401–405
 28. Paulussen AD, Gilissen RA, Armstrong M, Doevendans PA, Verhasselt P, Smeets HJ, Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Breithardt G, Cohen N, Aerssens J (2004) Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med (Berl)* 82(3):182–188
 29. Pfeufer A, Jalilzadeh S, Perz S, Mueller JC, Hinterseer M, Illig T, Akyol M, Huth C, Schopfer-Wendels A, Kuch B, Steinbeck G, Holle R, Nabauer M, Wichmann HE, Meitinger T, Kaab S (2005) Common variants in myocardial ion channel genes modify the QT interval in the general population: results from the KORA study. *Circ Res* 96(6):693–701
 30. Pfeufer A, Sanna S, Arking DE, Muller M, Gateva V, Fuchsberger C, Ehret GB, Orru M, Pattaro C, Kottgen A, Perz S, Usala G, Barbalić M, Li M, Putz B, Scuteri A, Prineas RJ, Sinner MF, Gieger C, Najjar SS, Kao WH, Muhleisen TW, Dei M, Happle C, Mohlenkamp S, Crisponi L, Erbel R, Jockel KH, Naitza S, Steinbeck G, Marroni F, Hicks AA, Lakatta E, Muller-Myhsok B, Pramstaller PP, Wichmann HE, Schlessinger D, Boerwinkle E, Meitinger T, Uda M, Coresh J, Kaab S, Abecasis GR, Chakravarti A (2009) Common variants at ten loci modulate the QT interval duration in the QTSCD Study. *Nat Genet* 41(4):407–414
 31. Pfeufer A, van Noord C, Marciante KD, Arking DE, Larson MG, Smith AV, Tarasov KV, Muller M, Sotoodehnia N, Sinner MF, Verwoert GC, Li M, Kao WH, Kottgen A, Coresh J, Bis JC, Psaty BM, Rice K, Rotter JJ, Rivadeneira F, Hofman A, Kors JA, Stricker BH, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Beckmann BM, Sauter W, Gieger C, Lubitz SA, Newton-Cheh C, Wang TJ, Magnani JW, Schnabel RB, Chung MK, Barnard J, Smith JD, Van Wagoner DR, Vasani RS, Aspelund T, Eiriksdottir G, Harris TB, Launer LJ, Najjar SS, Lakatta E, Schlessinger D, Uda M, Abecasis GR, Muller-Myhsok B, Ehret GB, Boerwinkle E, Chakravarti A, Soliman EZ, Lunetta KL, Perz S, Wichmann HE, Meitinger T, Levy D, Gudnason V, Ellinor PT, Sanna S, Kaab S, Witteman JC, Alonso A, Benjamin EJ, Heckbert SR, 2010. Genome-wide association study of PR interval. *Nat Genet* 42 (2), 153–159
 32. RDC, 2008. A language and environment for statistical computing. R Development Core Team, Vienna, Foundation for Statistical Computing
 33. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH (2000) QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 355(9209):1048–1052
 34. Stollberger C, Huber JO, Finsterer J (2005) Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol* 20(5):243–251
 35. Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, McGee MF, Simpson GM, Stevens MC, Lieberman JA (2003) The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull* 29(1):15–31
 36. Taylor DM (2003) Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 107(2):85–95
 37. van Noord C, Straus SM, Sturkenboom MC, Hofman A, Aarnoudse AJ, Bagnardi V, Kors JA, Newton-Cheh C, Witteman JC, Stricker BH (2009) Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol* 29(1):9–15
 38. Volpi S, Heaton C, Mack K, Hamilton JB, Lannan R, Wolfgang CD, Licamele L, Polymeropoulos MH, Lavedan C (2009) Whole genome association study identifies polymorphisms associated with QT prolongation during iloperidone treatment of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 14(11):1024–1031
 39. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E (2011) QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int* 108(41):687–693

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

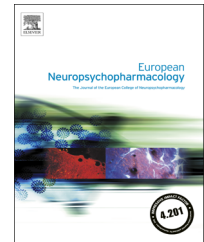
In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro



Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment—Data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode [☆]



Richard Musil^{a,*}, Peter Zill^a, Florian Seemüller^a, Brigitta Bondy^a, Sebastian Meyer^{a,j}, Ilja Spellmann^a, Wolfram Bender^b, Mazda Adli^c, Isabella Heuser^d, Robert Fisher^e, Wolfgang Gaebel^f, Wolfgang Maier^g, Marcella Rietschel^h, Dan Rujescu^{a,k}, Rebecca Schennach^a, Hans-Jürgen Möller^a, Michael Riedel^{a,i}

^aDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-University Munich, Nussbaumstrasse 7, 80336 Munich, Germany

^bDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Isar-Amper-Klinikum Munich East, Vockestr. 72, 85540 Haar, Germany

^cDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Campus Charité Mitte (CCM), Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

^dDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Campus Charité Benjamin Franklin (CFB), Eschenallee 3, 14050 Berlin, Germany

^eEast London NHS Foundation Trust, City and Hackney Centre for Mental Health, Donald Winnicott Centre, London, UK

^fDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, University of Düsseldorf, Bergische Landstr. 2, 40629 Düsseldorf, Germany

^gUniversity of Bonn, German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn, Germany

^hDepartment of Genetic Epidemiology in Psychiatry, Central Institute of Mental Health, 68159 Mannheim, Germany

ⁱVincent von Paul Hospital, Schwenninger Str. 55, 78628 Rottweil, Germany

^jDivision of Biostatistics, Institute for Social and Preventive Medicine, University of Zurich, Hirschengraben 84, CH-8001 Zurich, Switzerland

^kDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Julius-Kühn-Str.7 06112 Halle/Saale, Germany

Received 30 November 2011; received in revised form 5 August 2012; accepted 6 August 2012

[☆]The study was performed within the framework of the German Research Network on Depression, which was funded by the German Federal Ministry for Education and Research BMBF (01GI0219). The BMBF had no further role in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, nor in the decision to submit the paper for publication.

*Correspondence to: Psychiatric Clinic of the University of Munich, Nussbaumstrasse 7, 80336 Munich, Germany. Tel.: +49 89 5160 5511; fax: +49 89 5160 5852.

E-mail address: Richard.musil@med.uni-muenchen.de (R. Musil).

KEYWORDS

Depression;
 Unipolar/bipolar;
 Pharmacogenetics/
 pharmacogenomics;
 Clinical pharmacology/
 clinical trials;
 Suicidal ideation;
 TPH2 protein;
 Human;
 Predictor;
 Inpatients

Abstract

Factors contributing to treatment-emergent suicidal ideation (TESI) using antidepressants have been in the focus of recent research strategies. We investigated previously established clinical predictors of TESI and combined these with several polymorphisms of candidate genes in patients with major depressive disorder. Common polymorphisms involved in the tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) and 2 (TPH2), serotonin transporter, monoamine oxidase A (MAOA) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were investigated in a naturalistic inpatient study of the German research network on depression. We compared patients showing TESI with non-TESI suicidal patients and with non-suicidal patients using univariate tests to detect relevant factors, which were further tested in logistic regression and CART (Classification and Regression Trees) analyses. Of the 269 patients, TESI occurred in 22 patients (17 female), 117 patients were defined as non-TESI suicidal patients, and 130 patients were classified as non-suicidal. When comparing cases with both control groups we found the TPH2 rs1386494 (C/T) polymorphism to be moderately associated with TESI (Univariate tests: TESI vs. non-suicidal: $p=0.005$; adjusted: $p=0.09$; TESI vs. non-TESI suicidal patients: $p=0.0024$; adjusted: $p=0.086$). This polymorphism remained the only significant genetic factor in addition to clinical predictors in logistic regression and CART analyses. CART analyses suggested interactions with several clinical predictors. Haplotype analyses further supported a contribution of this polymorphism in TESI. The TPH2 rs1386494 (C/T) polymorphism might contribute to the genetic background of TESI. This polymorphism has been previously associated with committed suicide and major depressive disorder. The small number of cases warrants replication in larger patient samples. Lack of a placebo control group hampers definite conclusions on an association with antidepressive treatment.

© 2012 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

1. Introduction

Suicidality is the most devastating symptom in patients suffering from major depressive disorder (MDD). Given the potential risk of pharmacologically induced suicidal behavior, regulatory authorities released warnings concerning antidepressant-induced suicidality, especially during initiation of treatment in patients aged 18-24 yr (FDA US Food & Drug Administration, 2007; Seemuller et al., 2010a). Being able to identify patients bearing a risk of becoming suicidal within the course of antidepressant treatment would be helpful and even crucial in clinical decision-making (Brent et al., 2010b). Treatment-emergent suicidal ideation (TESI) can be assessed by an increase in certain items of clinical depression rating scales during antidepressant treatment. In a previous analysis five out of 22 potential risk factors for emergent suicidality were found in a large sample of hospitalized depressed inpatients. These risk factors established by two independent statistical methods were age, treatment resistance, number of prior hospitalizations, presence of akathisia and any comorbid personality disorder (Seemuller et al., 2009a).

Apart from clinical risk factors researchers have attempted to elucidate genetic risk factors of TESI using candidate gene approaches or genome-wide association studies (GWAS). Genes that were previously associated with TESI include genes of the glutamatergic pathway (ionotropic glutamate receptors GRIA3 and GRIK2 (Menke et al., 2008; Laje et al., 2007)), noradrenergic system (alpha_{2A}-adrenergic receptor gene (Perroud et al., 2009)), neurotrophic system (cyclic adenosine monophosphate response element binding (CREB1) (Perlis et al., 2007), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its receptor neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 (NTRK2) (Perroud et al., 2012, 2009)),

hypothalamic-pituitary-axis system (FKBP5-binding protein 5 (FKBP5) (Brent et al., 2010a)), inflammatory pathways (IL28 α -receptor (Laje et al., 2009)) and genes suggesting new pathways such as e.g. papilin (PAPLN) gene (Perroud et al., 2012; Laje et al., 2009), RHEB, TMEM138, CYBASC3 or PIK3C3 (Menke et al., 2012).

Some studies found epistasis of genes (Perroud et al., 2009), gene \times gender and gene \times drug interactions (Perroud et al., 2009). Most analyses concentrated on the large patient samples of STAR*D (Laje et al., 2009, 2007; Perlis et al., 2007) and GENDEP studies (Perroud et al., 2012, 2009). These trials have the advantage of using monotherapeutic treatment strategies in patients with unipolar depression. However, results lack broader generalizability. Recently, Menke et al. reported on GWAS data of TESI in a naturalistic sample (Menke et al., 2012, 2008).

So far, most genes derived from pharmacogenetic trials and GWAS have not been replicated, apart from NTRK2, GRIA3 and GRIK2 and some evidence for the involvement of FKBP5 and ATP-binding cassette, subfamily B (MDR/TAP), member 1 (ABCB1) (Menke et al., 2012). We therefore relied on known candidate genes for suicidal behavior in general to approach the data set of a patient sample representative of "real-world" patients with major depressive disorder (MDD) (Seemuller et al., 2010b). We investigated several single nucleotide polymorphisms (SNPs) in candidate genes of suicidal behavior of the serotonergic system (tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) and 2 (TPH2), serotonin transporter), monoamine metabolism (monoamine oxidase A (MAOA)) and neurotrophic functions (brain derived neurotrophic factor (BDNF)), controlling for the known clinical risk factors for emergent suicidality in this patient sample.

Using a three-staged procedure, we applied in a first step univariate tests and screened for simple associations of

clinical baseline characteristics and genetic polymorphisms with TESI or general suicidality. In a second step the most valid SNPs were selected using logistic regression models, and these predictors were further cross-validated with a different statistical method (CART analysis).

2. Experimental procedures

2.1. Subjects

We investigated a naturalistic study sample of 269 inpatients who were participants in the German research network on depression and for whom genetic and clinical data were available. The study protocol of the parent study is described at length elsewhere (Seemuller et al., 2010b). Briefly, data from a large prospective, naturalistic, multicenter study ($N=1073$) were analyzed. The subsample did not differ from the whole sample in terms of mean age, gender distribution, age at onset, number of patients with partial refractory depression, or rates of response and remission (data not shown). Subjects were recruited from several German psychiatric universities or research hospitals (two in Munich, two in Berlin, Heidelberg, Düsseldorf, Halle) and psychiatric district hospitals (Munich, Gabersee, three in Berlin).

Inclusion criteria comprised any major depressive episode (ICD-10: F31.3x-5x, F32, F33, F34, F38, F39) or a depressive disorder not otherwise specified according to ICD-10, age between 18 and 65 and signed written informed consent. The diagnosis of a depressive spectrum disorder and relevant axis I and axis II comorbidities were confirmed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I and SCID-II) (Wittchen et al., 1997). Clinical and sociodemographic characteristics, as well as potential suicide-related events, were collected using the scale of clinical and sociodemographic variables in psychiatry (BADO) (Cording et al., 1995). The Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-21) (Hamilton, 1967) and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Montgomery and Asberg, 1979) were used to assess psychopathological symptoms and suicidality-related events at baseline and every second week until discharge. Side effects were assessed using the Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale (UKU) (Lingjaerde et al., 1987). The patients were treated at the discretion of the psychiatrist in charge taking into consideration the international clinical guidelines for the treatment of depression (APA, WFSBP) (Bauer et al., 2007, 2002; American Psychiatric Association, 2000).

All patients were of Caucasian origin. Genotype and allelic distributions were compared with 447 healthy subjects (mean age (SD) 44.3 yr (16.04); 223 females), recruited from the general population of Southern Bavaria. All control subjects were of Caucasian origin, most of them of German descent. Subjects with a personal or family history of psychiatric illness, substance or alcohol abuse were excluded.

This study was approved by the local Ethics Committee of the University of Munich and followed the Declaration of Helsinki. All patients and controls gave their written informed consent prior to inclusion into the study.

2.2. Phenotype definitions of suicidality and emergent suicidality

Patients were defined as having suicidal ideation if they displayed any of the following criteria during the observational period: HAMD item 3 ≥ 3 , MADRS item 10 ≥ 4 , suicidal activity according to BADO at admission or at discharge including the reason for admission being suicidality or a suicide attempt, any suicide attempt during the study period, and patients who committed suicide. We defined treatment-emergent suicidal ideation (TESI) as extended emergence of suicidal ideation as previously described (Seemuller et al.,

2009a) using an adopted method initially developed by Beasley Jr., et al. (1991). According to this definition, all patients with any increase in HAMD item 3 from a score of 0 or 1 to at least 3, or any increase in MADRS item 10 from a score of 0 or 1 to at least 4 during the whole observation period were included. For reasons of consistency, patients fulfilling criteria for TESI in only one scale had to show an increase in suicidality in the remaining scale. For statistical analyses we stratified patients into three groups: patients fulfilling criteria for TESI (cases), patients having any kind of suicidal ideation apart from extended emergence suicidality (non-TESI suicidality), and a third group of patients without suicidality.

2.3. Predictor selection

We followed our previous approach of combining relevant clinical and potential genetic predictors. Clinical predictors were age, number of prior hospitalizations, treatment resistance, presence of akathisia (UKU item N6) and comorbid personality disorder. For further details see Seemuller et al. (2009a).

As genetic predictors we chose the Val66Met polymorphism in the gene coding for BDNF (rs6562) (Perroud et al., 2008; Zarrilli et al., 2009; Sarchiapone et al., 2008), the serotonin transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in its tri-allelic form (including rs25531) (Bah et al., 2008; Du et al., 2001), a 30 bp fragment length polymorphism in the promoter region of the gene coding for MAO A (MAOA-VNTR) (Zalsman et al., 2011; Du et al., 2002; Courtet et al., 2005), three SNPs in the TPH1 gene (G-6526A (rs5437731), A799C (rs1799913) (Rujescu et al., 2003; Bellivier et al., 2004; Menke et al., 2008), rs10488683 (C/T)) and six SNPs in the TPH2 gene (G844T (rs4570625), rs11178997 (T/A), rs4565946 (C/T), rs1386494 (C/T), rs7305115 (A/G) and rs4290270 (A/T) (Zhou et al., 2005; Zill et al., 2004b)).

2.4. Genotyping

Genomic DNA was extracted from whole blood according to standard methods.

The TPH1 and TPH2 SNPs were genotyped applying the TaqMan[®] technology (Assay-on-Demand) on an ABI7000 system (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). The standard PCR reaction was carried out using the TaqMan[®] Genotyping Master Mix reagent kit in a 10 μ l volume according to the manufacturer's instructions.

The 5-HTTLPR polymorphism was determined in its tri-allelic form, in which the A/G SNP rs25531 leads to a further differentiation of the L-allele into L_A and L_G (Hu et al., 2005). The different alleles were genotyped by PCR and subsequent restriction fragment length polymorphisms (RFLP) analysis using the following primers: Forward primer: 5'-CTC CCT GTA CCC CTC CTA GG-3', reverse primer: 5'-TGC AAG GAG AAT GCT GGA G-3'.

The 30 bp repeat in the MAOA gene was determined by PCR amplification and subsequent gel electrophoresis using the following primers: Forward primer: 5'-CCC AGG CTG CTC CAG AAA C-3', reverse primer: 5'-GGA CCT GGG CAG TTG TGC-3'.

For both 5-HTTLPR and MAOA gene polymorphisms PCR products were separated on a 3% agarose gel and visualized by ethidium bromide staining.

All laboratory procedures were carried out blind to case control status.

2.5. Statistical analyses

Patients were included in the analysis if genetic data of all SNPs and at least HAMD ratings at baseline and one post-baseline HAMD rating were available, in order to be able to assess treatment-emergent suicidal ideation. Furthermore, data on all clinical variables had to be complete. For categorical variables data are presented as absolute numbers and percentages, and for continuous variables

as means and standard deviations or medians and interquartile ranges in case of skewed distributions.

Based on minor allele frequencies we investigated different models of the genetic polymorphisms (BDNF: GG vs. AG+AA; TPH2 G844T: GG vs. GT+TT; TPH2 rs1386494: CC vs. CT+TT; TPH2 rs11178997: TT vs. AT+AA). All other polymorphisms were investigated in an unconstrained model. Due to the small number of cases, the MAOA VNTR polymorphism was only investigated in women.

As in previous analyses, we followed a three-staged procedure for predictor analysis. We first applied Fisher's exact test to screen for associations of genotypes with TESI in two comparisons: (1) patients with TESI vs. patients showing no suicidality, and (2) patients with TESI vs. patients with non-TESI suicidality. To control for multiple testing, we adjusted *p*-values based on the false discovery rate (FDR) according to the Benjamini & Hochberg procedure (Benjamini and Hochberg, 2011). Secondly, we used two different methods to select the most important genetic predictors for TESI: (1) logistic regression, and (2) CART analysis. TESI was used as the dependent variable for both methods. We started with the full logistic regression model including all clinical and genetic predictors, applying a forward-backward method based on the Bayesian Information Criterion (BIC) to identify the relevant predictors with the restriction of keeping the clinical predictors in the model. The final models were cross-validated using area under the curve (AUC) with a five-fold cross-validation and Nagelkerke's *R*² for logistic regression to assess predictability and goodness-of-fit. The CART analysis was used to verify the results, i.e. binary recursive partitioning of the sample implementing univariate permutation tests of independence between any of the input variables and TESI (Hothorn et al., 2006). We used a significance level of 5% and require terminal nodes to contain at least 10 patients. Predictors were considered as valid if significant associations were observed in at least the univariate tests and one further statistical model.

Fisher's exact test was used to test for genotype and allele frequencies in comparison to normal controls. We used the hwsim (<<http://krunch.med.yale.edu/hwsim/>>) program to test for deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) and the Genetic Power Calculator applying the recommended allelic test to estimate power (<<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/gpc/>>; Purcell et al., 2003).

Haplotypes of TPH2 were computed using the Haploview program (Barrett et al., 2005). Permutations with 100,000 tests were performed for single markers and haplotypes.

All other statistical analyses were carried out with the statistical software environment R 2.13.2 (R Development Core Team, 2011).

3. Results

3.1. Sample characteristics and baseline distribution of potential predictors

The naturalistic study of the German research network on depression encompassed a total of 1073 inpatients; complete data sets of all clinical variables as well as genetic data were available for 269 of these patients. Mean age ±SD of the sample was 45.0 ± 11.9 yr (range 18.6-68.6), 166 were female (61.7%). Mean HAMD-21 at baseline was 23.9 ± 6.12, mean age at onset was 36.8 ± 12.6 yr, and median number of previous hospitalizations ±IQR was 1.0 ± 2.00. The majority of patients had a major depressive disorder with recurrent episodes (156 (58%)), followed by a single major depressive episode (97 (36%)), bipolar depression (15 (6%)) and dysthymia (1 (0%)). Treatment resistance at admission was found in 34 (13%) patients; 103 patients (38%) had a comorbid personality disorder, and akathisia occurred in 10 of the patients (4%). Baseline characteristics stratified for the three patient subgroups are shown in Table 1.

3.2. Treatment-emergent suicidal ideation and suicidality rates

Suicidality was present in 139 (51.7%) of all patients and TESI in 22 (8.2%) of the patients. Thus 117 patients (43.5%) were defined as non-TESI suicidal. TESI criteria were fulfilled in 10

Table 1 Baseline characteristics of the patient sample (n=269).

		TESI ^a (n=22)	Non-TESI ^b suicidality (n=117)	Non-suicidality (n=130)	<i>p</i> ^c (all groups)	<i>p</i> ^d (1 vs. 2)	<i>p</i> ^e (1 vs. 3)
Age	Mean ±SD	40.6 ± 11.9	45.8 ± 11.7	45.1 ± 12.1	0.17		
Gender female	<i>n</i> (%)	17 (77)	76 (65)	73 (56)	0.12		
Akathisia (UKU N6)	<i>n</i> (%)	3 (14)	4 (3)	3 (2)	0.054		
Treatment resistance	<i>n</i> (%)	6 (27)	5 (4)	23 (18)	0.0003	0.0022	0.3766
No. of previous hospitalizations	Median (IQR)	2 ± 2.8	1 ± 2.0	0 ± 2.0	0.004	0.0041	0.0011
Comorbid personality disorder	<i>n</i> (%)	13 (59)	49 (42)	41 (32)	0.028	0.1638	0.0164
HAMD-21 admission	Mean ±SD	22.1 ± 4.9	26.4 ± 5.8	21.8 ± 5.7	<0.0001	0.0009	0.7850
MADRS admission	Mean ±SD	30.2 ± 4.8	33.5 ± 6.1	26.7 ± 6.9	<0.0001	0.0114	0.0067

^aTESI: treatment-emergent suicidality defined as extended emergent suicidality using any increase in HAMD item 3 or MADRS item 10 from 0 or 1 (MADRS 0-2) to at least 3 (HAMD) or at least 4 (MADRS) within the course of treatment and increase in suicidality in the remaining scale.

^bNon-TESI suicidality: patients not fulfilling criteria for TESI, but showing any other kind of suicidality, e.g. HAMD item 3 at admission ≥ 3 or suicidality being the reason for admission.

^c*p*-Values for global comparisons of all three groups; if significant (*p* < 0.05), post-tests (pairwise comparisons) were performed.

^d*p*-Values for comparisons of patients with TESI vs. patients with non-TESI suicidality.

^e*p*-Values for comparisons of patients with TESI vs. patients not fulfilling any criteria of suicidality.

Table 2 Suicidality and treatment-emergent suicidal ideation rates stratified for gender and age groups.

Age group	18-29	29-39	39-49	49-59	59-69	Total
<i>n</i>	29	72	61	68	39	269
Treatment-emergent suicidal ideation						
Male (<i>n</i> =103) (% ^a)	0 (0.0%)	2 (7.4%)	1 (4.0%)	2 (6.5%)	0 (0.0%)	5 (4.9%)
Female (<i>n</i> =166) (%)	4 (20.0%)	7 (15.6%)	2 (5.6%)	2 (5.4%)	2 (7.1%)	17 (10.2%)
Total (%)	4 (13.8%)	9 (12.5%)	3 (4.9%)	4 (5.9%)	2 (5.1%)	22 (8.2%)
Suicidality						
Male (<i>n</i> =103) (%)	2 (22.2%)	14 (51.9%)	10 (40.0%)	16 (51.6%)	4 (36.4%)	46 (44.7%)
Female (<i>n</i> =166) (%)	9 (45.0%)	30 (66.7%)	21 (58.3%)	17 (45.9%)	16 (57.1%)	93 (56.0%)
Total (%)	11 (37.9%)	44 (61.1%)	31 (50.8%)	33 (48.5%)	20 (51.3%)	139 (51.7%)

^aData on percent related to risk for TESI or suicidality in particular age groups and according to gender (for example 4% of all males aged between 39 and 49 yr display TESI).

patients for both HAMD and MADRS suicide items; five patients fulfilled TESI criteria in the HAMD item 3 and seven in MADRS item 10. These 12 patients had an increase in suicidality in the remaining scale, but not high enough to fulfill TESI criteria. We excluded two patients fulfilling TESI criteria in only one scale without increase in suicidality in the other scale for reasons of consistency. During the first six weeks of the study 16/22 patients fulfilled criteria for TESI. Table 2 gives an overview of gender and age distribution of patients with TESI and suicidality.

It can be shown that TESI is nominally more often present in younger patients and in female patients. The percentage of patients with TESI was statistically significantly higher in patients with bipolar depression (26.7%) compared to all patients with non-bipolar depression (7.1%) (Fisher's exact test: $p=0.025$). During the study period two patients attempted suicide, one fulfilled TESI criteria. This patient was female, had bipolar depression, a comorbid personality disorder and eight prior hospitalizations. Age of onset was 16 and current age 38.4 yr.

3.3. Treatment

The distribution of prescribed medication differed between patients showing TESI and the whole patient sample. For example, patients with TESI more often received antipsychotic treatment (first-generation antipsychotics (FGA) 55 vs. 38%, and second-generation antipsychotics (SGA) 55 vs. 26%), and the percentage of patients treated with SSRIs (50 vs. 36%) or SSNRIs (60 vs. 44%) was higher. The same applies to the use of tranquilizers (75 vs. 58%), hypnotics (80 vs. 62%) and lithium (60 vs. 31%).

3.4. Genotype and allele frequencies

Genotype distribution of the investigated SNPs did not differ between patients and controls, apart from nominal differences of the TPH2 rs1386494 C/T polymorphism ($p=0.013$) and the TPH2 rs7305115 A/G polymorphism ($p=0.025$); however, results were not corrected for multiple testing. We did not observe any deviation from HWE, neither in the patient nor the control sample. Minor allele frequencies (MAF) were

as follows (patients/controls): BDNF Val66Met (rs6562) A-allele 20/21%; 5-HTTLPR polymorphism (rs25531) SS variant 50/45%; MAOA-VNTR LL-variant 44/37% in female patients; TPH1 G-6526A (rs5437731) G-allele 35/39%; A799C (rs1799913) A-allele 44/42%; rs10488683 C-allele 40/40%; TPH2 G844T (rs4570625) T-allele 23/22%; rs1386494 T-allele 14/20%; rs4290270 A-allele 38/36%; rs4565946 T-allele 48/42%; rs11178997 A-allele 3/8% and rs7305115 A-allele 38/45%.

Given 269 cases, 447 controls and assuming a type I error rate of 0.05 and a lifetime risk of MDD of 0.15, power was estimated at 72% (78% and 50%) for a disorder-related allele frequency of 0.1 (0.3 and 0.5) with a variant conferring risk of 1.5.

3.5. TESI vs. non-suicidality

Univariate tests revealed associations of TESI with the TPH2 rs1386494 C/T polymorphism (CT+TT: 28%; CC: 9%; $p=0.005$) and the TPH1 rs10488683 C/T polymorphism (TT: 25%; CT: 10%; CC: 4%; $p=0.017$) and the TPH1 A799C polymorphism (rs1799913) (AA: 32%; AC: 9%; CC: 12%; $p=0.017$). After adjusting according to the FDR, the rs1386494 C/T polymorphism showed a non-significant trend ($p=0.09$), the two other p -values were 0.16.

The logistic regression analyses showed number of previous hospitalizations ($p=0.0031$) and any comorbid personality disorder ($p=0.0068$) as significant clinical predictors, and being a T-allele carrier of the TPH2 rs1386494 C/T polymorphism ($p=0.0225$) as significant genetic predictor with an odds ratio of 3.51 (95% CI: 1.20-10.68) (see Table 3).

The model had an AUC of 0.753 and Nagelkerke's R^2 was 0.358, showing good predictability.

CART analysis revealed number of prior hospitalizations, comorbid personality disorder and age as relevant clinical predictors, and again the TPH2 rs1386494 C/T polymorphism as genetic predictor (see Figure 1).

The CART analysis can be read as follows: patients with no prior hospitalization but comorbid personality disorder have a higher risk of developing TESI. For patients with prior hospitalizations the risk for TESI is higher at a younger age in the presence of comorbid personality disorder, and for

Table 3 Logistic regression analysis (BIC selected model) with treatment-emergent suicidal ideation as dependent variable in comparison with non-suicidality and clinical and genetic predictors as independent variables.

	Exp (β) (odds ratio)	Estimate	Std. error	z Value	p-Value
Intercept	0.10	-2.26	1.15	-1.97	0.0489
Age	0.96	-0.04	0.03	-1.63	0.1025
Number of prior hospitalizations	1.45	0.37	0.13	2.95	0.0031
Presence of therapy resistance	2.24	0.81	0.63	1.28	0.201
Presence of akathisia	4.49	1.050	1.04	1.45	0.1484
Comorbid personality disorder	4.85	1.58	0.58	2.71	0.0068
TPH2 rs1386494 CT+TT	3.51	1.26	0.55	2.28	0.0225

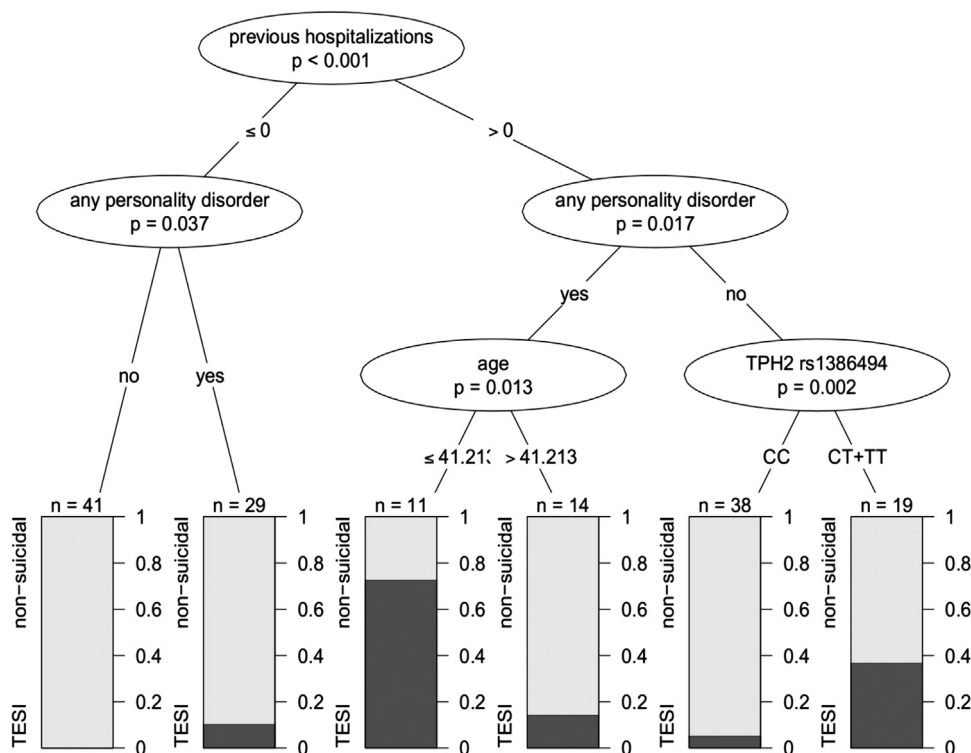


Figure 1 CART analysis comparing patients with treatment-emergent suicidal ideation (shown in black) and non-suicidal patients showing influence of the T-allele of the rs1386494 C/T SNP in the TPH2 gene in patients with prior hospitalization and no comorbid personality disorder.

T-allele carriers of the TPH2 rs1386494 C/T polymorphism in the absence of any comorbid personality disorder.

Given 22 TESI cases, 130 non-suicidal controls and assuming a type I error rate of 0.05 and a risk of TESI of 0.08, power was estimated at 83% (55% and 14%) for the allele frequency of 0.14 (rs1386494 minor allele frequency) with a variant conferring risk of 3.5 (2.5 and 1.5).

3.6. TESI vs. non-TESI suicidality

Significant associations in univariate tests were found for the TPH1 rs10488683 C/T polymorphism (TT: 25%; CT: 11%; CC: 5%; $p=0.044$), the TPH2 rs1386494 C/T polymorphism (CT+TT: 33%; CC: 10%; $p=0.0024$) and the TPH2 rs7305115 A/G polymorphism (AA: 15%; AG: 25%; GG: 7%; $p=0.028$). After correcting for multiple testing, only the TPH2 rs1386494 C/T polymorphism showed a non-significant trend ($p=0.086$).

Using Haploview the TPH2 rs1386494 C/T polymorphism remained significantly associated with TESI compared with non-TESI suicidality ($p=0.0018$; $p=0.0173$ after 100,000 permutations).

The TPH2 rs1386494 C/T polymorphism was a significant predictor in logistic regression analysis ($p=0.0041$) with an odds ratio of 5.64 (95% CI 1.77-19.58). Age, presence of treatment resistance and akathisia were significant clinical predictors. Presence of any comorbid personality disorder just missed criteria for significance (see Table 4).

The AUC of the model was 0.85 and Nagelkerke's R^2 was 0.430, showing again good predictability.

For this comparison CART analysis revealed presence of therapy resistance, number of prior hospitalizations and the TPH2 rs1386494 C/T polymorphism as relevant predictors for TESI. In patients with no treatment resistance and fewer hospital admissions the T-allele carriers had higher risk of TESI development (see Figure 2).

Table 4 Logistic regression analysis (BIC selected model) with treatment-emergent suicidal ideation (TESI) as dependent variable in comparison with non-TESI suicidality and clinical and genetic predictors as independent variables.

	Exp (β) (odds ratio)	Estimate	Std. error	z Value	p-Value
Intercept	0.29	-1.24	1.35	-0.92	0.3557
Age	0.94	-0.07	0.03	-2.25	0.0241
Number of prior hospitalizations	1.20	0.18	0.09	1.95	0.0508
Presence of therapy resistance	19.71	2.98	0.88	3.40	0.0007
Presence of akathisia	11.82	2.47	1.06	2.32	0.0201
Comorbid personality disorder	3.65	1.29	0.68	1.92	0.0552
TPH2 rs1386494 CT+TT	5.64	1.73	0.60	2.86	0.0042

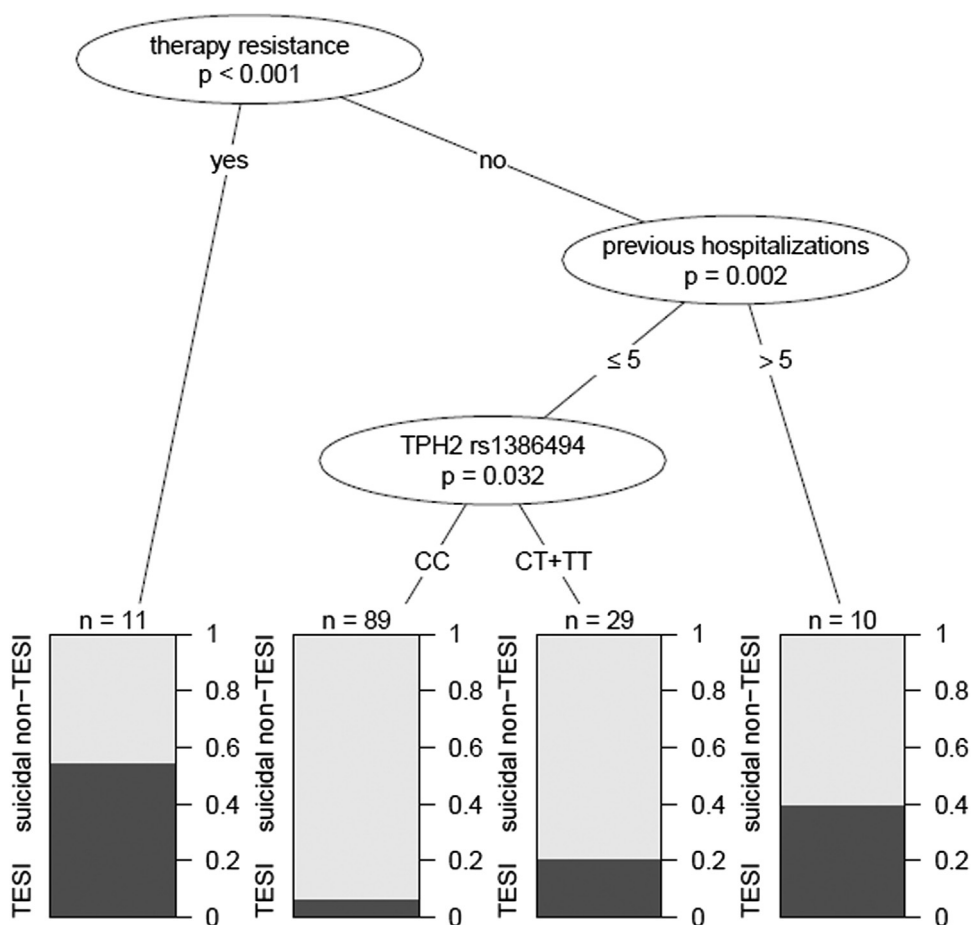


Figure 2 CART analysis comparing patients with treatment-emergent suicidal ideation (TESI; shown in black) and patients with non-TESI suicidality demonstrating the influence of the rs1386494 C/T SNP in the TPH2 gene and interactions with comorbid personality disorder.

Of the two patients attempting suicide during the study period, the patient fulfilling criteria for TESI was CT heterozygous, the other patient CC homozygous.

Power was estimated at 98% (82% and 14%) for the allele frequency of 0.14 (rs1386494 minor allele frequency) with a variant conferring risk of 5.6 (3.5 and 1.5) given 22 TESI cases, 117 non-TESI suicidal controls and assuming a type I error rate of 0.05 and a risk of TESI of 0.08.

3.7. Haplotype analyses

Table 5 displays haplotypes of the six SNPs of the TPH2 gene using Haploview. We found one haplotype block comparing patients with TESI and non-suicidal patients (see Figure 3). The haplotype containing the risk T-allele of the rs1386494 SNP (GTCTA) showed a non-significant trend ($p=0.0262$; adjusted 0.3175). The single-risk marker just missed criteria

Table 5 Haplotype blocks of the six investigated SNPs in the TPH2 gene applying the solid spine method using Haploview. Frequencies of the three most common haplotypes and *p*-values of association tests (chi-square) comparing patients with treatment-emergent suicidal ideation (TESI) and non-suicidal patients or non-TESI patients are displayed.

Haplotype Block 1	Haplotype Block 2	Frequency	Chi-square	<i>p</i>	<i>p</i> (adjusted) ^a
TESI vs. non-suicidality					
GTTCG	N/A	0.437	0.563	0.4532	0.9856
TTCCA	N/A	0.148	1.375	0.2409	0.9170
GTCTA	N/A	0.141	4.946	0.0262	0.3175
TESI vs. non-TESI suicidality					
GTT		0.504	1.868	0.1717	0.7468
GTC		0.291	4.994	0.0254	0.1611
TTC		0.140	1.057	0.3039	0.9293
	CGT	0.534	1.712	0.1908	0.7869
	CAA	0.146	0.169	0.6811	0.9997
	TAA	0.139	10.541	0.0012	0.0099

^aAdjusted *p*-values after 100,000 permutations.

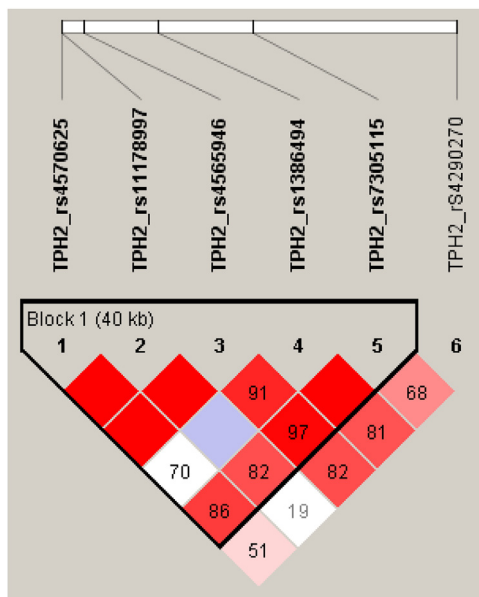


Figure 3 Investigated SNPs in the TPH2 gene and their position within the gene: rs4570625 (G844T; 5'-UTR), rs11178997 (T/A; 5'-UTR), rs4565946 (C/T; intron 2), rs1386494 (C/T; intron 5), rs7305115 (A/G; exon 7) and rs4290270 (A/T; exon 9). The matrix shows LD values pairwise as determined using Haploview; numbers indicate magnitude of *D'*. The block was defined by applying the solid spine method.

for significance after 100,000 permutations ($p=0.0039$; adjusted 0.0749).

Comparing patients with TESI and non-TESI suicidality we found two haplotype blocks, the first one covering the first three SNPs in close proximity and the second spanning the three other SNPs. One haplotype of the second block included the risk T-allele of the rs1386494 C/T polymorphism (TAA) and was significantly overrepresented in patients with TESI ($p=0.0012$; adjusted 0.0099). This haplotype combines only with the GTC haplotype of the first block,

which showed a non-significant trend ($p=0.0254$; adjusted 0.1611; see Table 5).

4. Discussion

4.1. Genetic predictors

In the present analysis we found some evidence for an involvement of the TPH2 rs1386494 C/T polymorphism in treatment-emergent suicidal ideation in a naturalistic sample of patients with major depression. Patients carrying the T-allele displayed TESI significantly more often compared to the CC-homozygotic patients. This correlation was found when patients fulfilling criteria for TESI were compared with patients fulfilling any criteria for suicidality, and with patients not fulfilling any suicidality criteria.

The TPH2 rs1386494 C/T polymorphism has been shown previously by our group to be associated with major depressive episodes (Zill et al., 2004a) and completed suicide in post-mortem studies (Zill et al., 2004c). Furthermore, it has been associated with severity of treatment-resistant depression (Anttila et al., 2009). Haplotype analyses support the potential relevance of this polymorphism. The haplotype block identified in this sample is in good accordance with the studies of Zill et al. (2004c) and Zhou et al. (2005), the latter showing one large haplotype block in US Caucasian patients and Finnish patients. A further smaller haplotype block in this study includes the A/T rs4290270 SNP, which was not part of the haplotype block in our sample (Zhou et al., 2005). This comprehensive study shows association between TPH2 polymorphisms and suicidal behavior, suggesting a functional locus within a larger haplotype block (Zhou et al., 2005). Polymorphisms in the TPH2 gene were studied in several previous pharmacogenetic trials on TESI, yet none of these studies found any relevant association (Perroud et al., 2012, 2009; Laje et al., 2007). However, the TPH2 rs1386494 C/T polymorphism was not included in the illumina chip of the STAR[®]D samples (Laje et al., 2009, 2007; Perlis et al., 2007) or the most recent GWAS (Menke et al., 2012).

Previous studies found an involvement of the BDNF Val66Met polymorphism in suicidal behavior, and the results of Perroud et al. were further suggestive of an association with TESI (Perroud et al., 2009). We could not replicate these findings. The reasons for divergent results are numerous, including small sample sizes in our study, definition of cases, and heterogeneity of treatment and diagnosis. The GENDEP and STAR*D samples only consist of patients with unipolar depression. In our sample, a small proportion of patients with bipolar disorder (6%) were included. Moreover, patients with TESI had a diagnosis of bipolar disorder significantly more often. Seemüller et al. have already suggested bipolarity as a major contributor to treatment-emergent suicidal ideation in younger adults (Seemüller et al., 2009b). Polymorphisms in the TPH2 gene have been linked to bipolar disorder in several studies (Cichon et al., 2008; Grigoriu-Serbanescu et al., 2008; Harvey et al., 2007; Lin et al., 2007; Roche and McKeon, 2009). Thus polymorphisms in the TPH2 gene might contribute to TESI, especially in younger bipolar patients. Due to the limited sample size we did not further calculate results in patients with unipolar depression. The MARS sample and the German replication sample of the University of Münster of the GWAS from Menke et al. both included patients with bipolar disorder and current depressive episode (MARS: 12.4%; Münster: 15%). With respect to the proportion of included bipolar depressive patients we had less patients with bipolar disorder included. Still, the inclusion of bipolar patients limits the significance of our results. In future, larger studies in bipolar patients are needed to address genetic risk factors for TESI in this subgroup of patients, which might be promising.

Most polymorphisms proposed as contributors to TESI have been associated with suicidal behavior itself or depression, such as variations in CREB1, BDNF, NTRK2, glutamatergic receptors and FKBP5 (see Brent et al. for review) (Brent et al., 2010b) or bipolar disorder, such as the genes from the most recent GWAS (Menke et al., 2012). Thus the specificity of genetic findings with regard to treatment effects still has to be elucidated. We attempted in finding specific genetic causes for TESI comparing this trait with non-suicidality and any other form of suicidality. The T-allele of the TPH2 rs1386494 C/T polymorphism remained a risk factor for TESI in both comparisons, indicating at least some differences.

4.2. Phenotype of treatment-emergent suicidal ideation

The definition of cases is crucial in comparing results of different pharmacogenetic approaches in TESI. We approached the definition of TESI as in the parent study of Seemüller et al. (2009a). However for reasons of consistency we excluded all cases fulfilling TESI in one of the applied scales (HAMD or MADRS), but not showing an increase in suicidality in the remaining scale. This stricter definition helped in assuring all TESI cases being true cases. Perroud et al. also used the HAMD item 3 and MADRS item 10, but constructed a composite score also including the Beck Depression Inventory item 9 (Perroud et al. 2012, 2009). Others used the Quick Inventory of Depressive

Symptomatology (QIDS) self- or clinician rating (Laje et al., 2009, 2007; Perlis et al., 2007). Menke et al. recently only used HAMD item 3, qualifying patients for TESI only in the case of absence of suicidal ideation at admission (Menke et al., 2012). Brent et al. directed the focus of attention towards the heterogeneity of the definition of TESI, the instruments of assessment used, baseline conditions, and changes of scale scores used in the different pharmacogenetic studies (Brent et al., 2010b). We used a higher cut-off in HAMD item 3 (≥ 3) and MADRS item 10 (≥ 4) to qualify for TESI compared to the definition of Menke et al. (2012) in order to assure severe forms of suicidal ideation. With this approach we may have missed some cases of TESI being less severe. In addition assessment of psychopathology occurred only every second week and this might have led to further loss of some cases. In contrast, patients of the GENDEP and MARS samples were assessed every week (Menke et al., 2012; Perroud et al., 2009, 2012), but patients of the STAR*D sample only at baseline and weeks 2, 4, 6, 9 and 12 (Laje et al., 2007, 2009). As the frequency of TESI (8.2%) in this sample is in good accordance with most reports of other pharmacogenetic trials ranging from 6.4% to 10.2% (Perlis et al., 2007; Menke et al., 2008, 2012; Brent et al., 2010a; Laje et al., 2007), we assume that our definition and approach led still to comparable results with previous reports. The only exception is the frequency of 31.9% patients experiencing TESI or treatment-worsening onset of suicidal ideation (TWOSI) in the GENDEP sample (Perroud et al., 2009). The broader applied definition might be the reason for this discrepancy.

Furthermore, the definition of controls differed among the trials. This heterogeneity further hampers direct comparisons of the findings which remain still inconclusive. We used two control groups: (1) patients with a broad spectrum of evidence for suicidal ideation and behavior to separate those patients experiencing TESI from other forms of suicidality, and (2) patients not showing any kind of suicidality.

4.3. Interaction of genetic and clinical predictors

Of the five clinical predictors which were identified in the initial analyses of Seemüller et al., none remained significantly associated with TESI in all statistical models and comparisons. But all were identified in one of the logistic regression analyses. Number of prior hospitalizations was associated with TESI in both CART analyses and logistic regression comparing patients with TESI and non-suicidal patients. Comparing patients with TESI and non-TESI suicidal patients it just missed criteria for significance and can thus be considered the most relevant clinical predictor in this analysis.

Comparing patients with TESI and non-suicidal patients, number of prior hospitalizations and presence of any comorbid personality disorder were both identified in logistic regression and CART analysis. The most significant polymorphism of this study, the TPH2 rs1386494 C/T polymorphism seems to interact with these clinical predictors as CART analyses suggest. In the absence of any comorbid personality disorder the T-allele carriers had higher risk of developing TESI in case of any prior admission.

Comparing patients with TESI and all non-TESI suicidal patients presence of therapy resistance was identified both

in logistic regression and CART analysis together with the genetic predictor. Within this comparison the T-allele increased risk for TESI in non-resistant patients with fewer prior admissions ($n=118$; 21% ($n=6$) vs. 7% ($n=6$) (see Figure 2)).

The picture of the two other clinical predictors was more heterogeneous, which is most likely due to the smaller sample size of this subgroup of patients from the naturalistic study of the German research network on depression. In conclusion CART-analyses suggest that the more clinical predictors are present, the less relevant is the genetic predictor. However the fact that the genetic predictor remained significant in all statistical models despite of a small number of cases underpins its potential clinical significance.

4.4. Relevance of genetic findings

Brent et al. pointed out that only a minority of patients experiencing TESI actually attempt or commit suicide. Out of 469 TESI cases in eight reviewed studies only eight patients acted out suicidal behavior (1.7%) (Brent et al., 2010b). In our sample, one out of 22 TESI patients attempted suicide. Given the small number of cases this ratio seems to be in accordance with the literature. The question remains whether TESI is the best phenotype to study. The one patient with TESI attempting suicide was a heterozygotic carrier of the T-risk allele of the TPH2 rs1386494 C/T polymorphism, but had nearly all clinical risk factors for TESI, too. So whether the genetic information would have been of extra value in this case a priori of the suicide attempt for any clinician to monitor this patient more closely is most doubtful, given the fact that all red flags were waving anyway.

4.5. Strengths and limitations

Strengths of the current study are the combination of several candidate genes and established clinical factors to predict treatment-emergent suicidal ideation. The studied sample is representative of the larger patient sample of the German research network on depression. On the basis of the naturalistic “real-world” character of the study, generalizability is quite high. All results were validated with different statistical models that showed good predictability.

The major limitation of this investigation is the naturalistic design hampering reliable conclusions on any medication effect and, similar to all prior pharmacogenetic studies on TESI, there was no placebo group. Especially regarding treatment-emergent suicidality it would have been interesting to identify possible gene \times medication interactions and further explore whether the studied cases were really related to treatment and were not disorder imminent. There was a non-significant trend towards patients with TESI receiving antipsychotic medication, tranquilizers, hypnotics and lithium more often. However, this difference in treatment can most likely be interpreted as a proxy marker of illness severity, so that no causal relationship can be drawn.

Another major limitation is the small number of cases which limited power of statistical analyses. Furthermore we could only include patients in the analysis of whom we had

genetic data of all SNPs and baseline as well as one post-baseline rating. This might have led to more phenotypic heterogeneity. Due to the small prevalence of index cases replication in larger patient samples and meta-analyses are necessary. However, assuming odds ratios of 3.5 or 5.6 as revealed by logistic regression we had adequate power to detect differences with regard to the rs1386494 C/T polymorphism.

It has been suggested that suicidal-related events occurring shortly after initiation of treatment are more likely to be treatment emergent (Brent et al., 2010b). The majority of TESI events reported by others appeared within the first six weeks of treatment, which is in good accordance with the appearance of TESI in our study. Another limitation is the lack of one of the most valid risk factors for suicidality, which are history and number of prior suicide attempts, exactly as in the parent study (Seemuller et al., 2009a). Furthermore, anger, irritability or impulsive traits associated with suicidal behavior (Brent, 2009; Mann et al., 2009) were not included as potential risk factors. Other limitations comprise definition of the phenotype and the visit structure. We used two scales and a rather strict cut-off in both scales, but assured at least increases in suicidality in both scales in case TESI criteria were fulfilled in only one scale. We are therefore very confident that all cases were true TESI cases. However, a closer monitoring every week and lower cut-offs might have led to further identification of cases. In future international agreement of TESI definition and visit structure should increase comparability. We would further suggest including clinical predictors in future analyses to put genetic findings in perspective of established clinical predictors.

We investigated only known candidate genes of suicidal behavior and did not include recently discovered polymorphisms resulting from GWAS. So any conclusions are restricted to the set of the investigated genes. Astonishingly, the predictability of the logistic regression models was still quite good. We refrained from genotyping further potentially relevant polymorphisms due to the small number of index cases (patients with TESI) and the already existing problem of multiple testing.

Due to these restrictions, our results remain preliminary and warrant replication in larger and controlled samples. Nevertheless, these results may shed further light on the contribution of polymorphisms in the TPH2 gene related to suicidal behavior.

Role of funding source

The authors declare that this work was performed within the framework of the German Research Network on Depression, which was funded by the German Federal Ministry for Education and Research BMBF (01GI0219). The BMBF had no further role in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, nor in the decision to submit the paper for publication.

Contributors

Authors Möller, Bender, Adli, Heuser, Fisher and Gaebel designed the study. Authors Zill, Bondy, Rujescu, Maier and Rietschel conceptualized genetic analyses, authors Zill and Bondy performed

genetic analyses. Author Meyer undertook statistical analyses. Authors Musil, Riedel, Schennach, Seemüller and Spellmann developed ideas for the manuscript and helped in data management. Author Musil wrote the first draft of the manuscript. All authors critically reviewed the final version. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest

The authors declare that over the past three years Author Dr. R. Musil has received research support from AstraZeneca and Janssen-Cilag, Author PD Dr. M. Adli has received Grant/Research support from the German Federal Ministry of Education and Research, German Federal Ministry of Health, the Volkswagen-Foundation, Lundbeck, Bristol-Myers Squibb, and esparma. He has received speaker honoraria from AstraZeneca, Eli Lilly & Company, Lundbeck, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, esparma, Wyeth Pharmaceuticals, and the Deutsche Bank. He has been a consultant to Bristol-Myers Squibb, esparma, and Lundbeck. Author Prof. Dr. I. Heuser has acted as consultant to GE Healthcare, AstraZeneca, Novartis and Bayer Healthcare. She has received Grants from the BMBF (German Federal Ministry for Education and Research) and the DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). Author Prof. Dr. W. Gaebel has received symposia support from Janssen-Cilag, Lilly and Servier. He is a member of the Faculty of the Lundbeck International Neuroscience Foundation (LINF), Denmark. Author Prof. Dr. H.-J. Moeller has received Grants or is a consultant for and on the speakership bureaus of AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Schwabe, Sepracor, Servier and Wyeth, and Author PD Dr. M. Riedel has received Grants/Research support from AstraZeneca and Pfizer and is a speaker or on the advisory board of AstraZeneca, Pfizer, Bristol-Meyers-Squibb, Otsuka and Servier.

These affiliations have no relevance to the work covered in the manuscript. All other authors state that they have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgment

The study was part of the German research network, funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) and was conducted in 12 psychiatric hospitals: Berlin Charité Campus Mitte (Andreas Heinz, Mazda Adli, Katja Wiethoff), Berlin Charité Campus Benjamin Franklin (Isabella Heuser, Gerd Bischof), Berlin Auguste Viktoria Klinik (Joachim Zeiler, Robert Fisher, Cornelia Föhser), Berlin St. Hedwig (Florian Standfest), Berlin St. Joseph (Dorothea Schloth), Düsseldorf (Wolfgang Gaebel, Joachim Cordes, Arian Mobascher), Gabersee (Gerd Laux, Sissi Artmann), Haar (Wolfram Bender, Nicole Theyson), Halle (Andreas Marneros, Dörthe Strube, Yvonne Reinelt), Heidelberg (Christoph Mundt, Klaus Kronmüller, Daniela Victor), München LMU (Hans-Jürgen Möller, Ulrich Hegerl, Roland Mergel, Michael Riedel, Florian Seemüller, Florian Wickelmaier, Markus Jäger, Thomas Baghai, Ingrid Borski, Constanze Schorr, Roland Bottlender), München MPI (Florian Holsboer, Matthias Majer, Marcus Ising). We thank Thelma Coutts for language assistance.

References

- American Psychiatric Association, 2000. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am. J. Psychiatry* 157, 1-45.
- Anttila, S., Viikki, M., Huuhka, K., Huuhka, M., Huhtala, H., Rontu, R., et al., 2009. TPH2 polymorphisms may modify clinical picture in treatment-resistant depression. *Neurosci. Lett.* 464, 43-46.
- Bah, J., Lindstrom, M., Westberg, L., Manneras, L., Ryding, E., Henningson, S., et al., 2008. Serotonin transporter gene polymorphisms: effect on serotonin transporter availability in the brain of suicide attempters. *Psychiatry Res.* 162, 221-229.
- Barrett, J.C., Fry, B., Maller, J., Daly, M.J., 2005. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 21, 263-265.
- Bauer, M., Whybrow, P.C., Angst, J., Versiani, M., Moller, H.J., 2002. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J. Biol. Psychiatry* 3, 5-43.
- Bauer, M., Bschor, T., Pfennig, A., Whybrow, P.C., Angst, J., Versiani, M., et al., 2007. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J. Biol. Psychiatry* 8, 67-104.
- Beasley Jr., C.M., Dornseif, B.E., Bosomworth, J.C., Sayler, M.E., Rampey Jr., A.H., Heiligenstein, J.H., et al., 1991. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *Br. Med. J.* 303, 685-692.
- Bellivier, F., Chaste, P., Malafosse, A., 2004. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 124B, 87-91.
- Benjamini, Y., Hochberg, Y., 2011. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B (Methodological)* 57, 289-300.
- Brent, D., 2009. In search of endophenotypes for suicidal behavior. *Am. J. Psychiatry* 166, 1087-1089.
- Brent, D., Melhem, N., Ferrell, R., Emslie, G., Wagner, K.D., Ryan, N., et al., 2010a. Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *Am. J. Psychiatry* 167, 190-197.
- Brent, D., Melhem, N., Turecki, G., 2010b. Pharmacogenomics of suicidal events. *Pharmacogenomics* 11, 793-807.
- Cichon, S., Winge, I., Mattheisen, M., Georgi, A., Karpushova, A., Freudenberg, J., et al., 2008. Brain-specific tryptophan hydroxylase 2 (TPH2): a functional Pro206Ser substitution and variation in the 5'-region are associated with bipolar affective disorder. *Hum. Mol. Genet.* 17, 87-97.
- Cording, C., Gaebel, W., Spengler, A., 1995. Die neue psychiatrische Basisdokumentation. Eine Empfehlung der DGPPN zur Qualitätssicherung im (teil-) stationären Bereich. [The new psychiatric basic documentation. A recommendation by the DGPPN for quality assurance in inpatient treatment]. *Spektrum Psychiatr. Nervenheilkunde* 24, 3-41.
- Courtet, P., Jollant, F., Buresi, C., Castelnuovo, D., Mouthon, D., Malafosse, A., 2005. The monoamine oxidase A gene may influence the means used in suicide attempts. *Psychiatr. Genet.* 15, 189-193.
- Du, L., Faludi, G., Palkovits, M., Bakish, D., Hrdina, P.D., 2001. Serotonergic genes and suicidality. *Crisis* 22, 54-60.
- Du, L., Faludi, G., Palkovits, M., Sotonyi, P., Bakish, D., Hrdina, P.D., 2002. High activity-related allele of MAO-A gene associated with depressed suicide in males. *Neuroreport* 13, 1195-1198.
- FDA US Food & Drug Administration, 2007. Antidepressant Use in Children, Adolescents, and Adults. Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants>.
- Grigoriou-Serbanescu, M., Diaconu, C.C., Herms, S., Bleotu, C., Vollmer, J., Muhleisen, T.W., et al., 2008. Investigation of the tryptophan hydroxylase 2 gene in bipolar I disorder in the Romanian population. *Psychiatr. Genet.* 18, 240-247.
- Hamilton, M., 1967. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 6, 278-296.
- Harvey, M., Gagne, B., Labbe, M., Barden, N., 2007. Polymorphisms in the neuronal isoform of tryptophan hydroxylase 2 are

- associated with bipolar disorder in French Canadian pedigrees. *Psychiatr. Genet.* 17, 17-22.
- Hothorn, T., Hornik, K., Zeileis, A., 2006. Unbiased recursive partitioning. A Conditional Inference Framework. *J. Comput. Graph. Stat.* 15 (3), 651-674.
- Hu, X., Oroszi, G., Chun, J., Smith, T.L., Goldman, D., Schuckit, M.A., 2005. An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 29, 8-16.
- Laje, G., Allen, A.S., Akula, N., Manji, H., John, R.A., McMahon, F.J., 2009. Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenet. Genomics* 19, 666-674.
- Laje, G., Paddock, S., Manji, H., Rush, A.J., Wilson, A.F., Charney, D., et al., 2007. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *Am. J. Psychiatry* 164, 1530-1538.
- Lin, Y.M., Chao, S.C., Chen, T.M., Lai, T.J., Chen, J.S., Sun, H.S., 2007. Association of functional polymorphisms of the human tryptophan hydroxylase 2 gene with risk for bipolar disorder in Han Chinese. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 1015-1024.
- Lingjaerde, O., Ahlfors, U.G., Bech, P., Dencker, S.J., Elgen, K., 1987. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 334, 1-100.
- Mann, J.J., Arango, V.A., Avenevoli, S., Brent, D.A., Champagne, F.A., Clayton, P., et al., 2009. Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior. *Biol. Psychiatry* 65, 556-563.
- Menke, A., Lucae, S., Kloiber, S., Horstmann, S., Bettecken, T., Uhr, M., et al., 2008. Genetic markers within glutamate receptors associated with antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Am. J. Psychiatry* 165, 917-918.
- Menke, A., Domschke, K., Czamara, D., Klengel, T., Hennings, J., Lucae, S., 2012. Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Neuropsychopharmacology* 37 (3), 797-807.
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 134, 382-389.
- Perlis, R.H., Purcell, S., Fava, M., Fagerness, J., Rush, A.J., Trivedi, M.H., et al., 2007. Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR*D study. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 689-697.
- Perroud, N., Aitchison, K.J., Uher, R., Smith, R., Huezio-Diaz, P., Marusic, A., et al., 2009. Genetic predictors of increase in suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Neuropsychopharmacology* 34, 2517-2528.
- Perroud, N., Courtet, P., Vincze, I., Jaussent, I., Jollant, F., Bellivier, F., et al., 2008. Interaction between BDNF Val66Met and childhood trauma on adult's violent suicide attempt. *Genes Brain Behav.* 7, 314-322.
- Perroud, N., Uher, R., Ng, M.Y., Guipponi, M., Hauser, J., Henigsberg, N., 2012. Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Pharmacogenomics* 12 (1), 68-77.
- Purcell, S., Cherny, S.S., Sham, P.C., 2003. Genetic Power Calculator: design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics* 19, 149-150.
- R Development Core Team, 2011. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria.
- Roche, S., McKeon, P., 2009. Support for tryptophan hydroxylase-2 as a susceptibility gene for bipolar affective disorder. *Psychiatr. Genet.* 19, 142-146.
- Rujescu, D., Giegling, I., Sato, T., Hartmann, A.M., Moller, H.J., 2003. Genetic variations in tryptophan hydroxylase in suicidal behavior: analysis and meta-analysis. *Biol. Psychiatry* 54, 465-473.
- Sarchiapone, M., Carli, V., Roy, A., Iacoviello, L., Cuomo, C., Latella, M.C., et al., 2008. Association of polymorphism (Val66-Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients. *Neuropsychobiology* 57, 139-145.
- Seemuller, F., Riedel, M., Obermeier, M., Bauer, M., Adli, M., Mundt, C., et al., 2009a. 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.
- Seemuller, F., Severus, E., Moller, H.J., Riedel, M., 2009b. Antidepressants and suicidality in younger adults—is bipolar illness the missing link? *Acta Psychiatr. Scand.* 119, 166.
- Seemuller, F., Moller, H.J., Obermeier, M., Schennach-Wolff, R., Riedel, M., 2010a. Review: antidepressants associated with increased risk of suicidality in adults aged less than 25 years. *Evid Based Ment. Health* 13, 52.
- Seemuller, F., Riedel, M., Obermeier, M., Bauer, M., Adli, M., Kronmuller, K., et al., 2010b. Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 20, 346-355.
- Wittchen, H.U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., Zaudig, M., 1997. *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Hogrefe, Göttingen.*
- Zalsman, G., Patya, M., Frisch, A., Ofek, H., Schapir, L., Blum, I., et al., 2011. Association of polymorphisms of the serotonergic pathways with clinical traits of impulsive-aggression and suicidality in adolescents: a multi-center study. *World J. Biol. Psychiatry* 12, 33-41.
- Zarrilli, F., Angiolillo, A., Castaldo, G., Chiariotti, L., Keller, S., Sacchetti, S., et al., 2009. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) genetic polymorphism (Val66Met) in suicide: a study of 512 cases. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 150B, 599-600.
- Zhou, Z., Roy, A., Lipsky, R., Kuchipudi, K., Zhu, G., Taubman, J., et al., 2005. Haplotype-based linkage of tryptophan hydroxylase 2 to suicide attempt, major depression, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in 4 populations. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1109-1118.
- Zill, P., Baghai, T.C., Zwanzger, P., Schule, C., Eser, D., Rupprecht, R., et al., 2004a. SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression. *Mol. Psychiatry* 9, 1030-1036.
- Zill, P., Buttner, A., Eisenmenger, W., Bondy, B., Ackenheil, M., 2004b. Regional mRNA expression of a second tryptophan hydroxylase isoform in postmortem tissue samples of two human brains. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 14, 282-284.
- Zill, P., Buttner, A., Eisenmenger, W., Moller, H.J., Bondy, B., Ackenheil, M., 2004c. Single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene in suicide victims. *Biol. Psychiatry* 56, 581-586.

No influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphisms on treatment response in a naturalistic sample of patients with major depression

Richard Musil · Peter Zill · Florian Seemüller · Brigitta Bondy · Michael Obermeier ·
Ilja Spellmann · Wolfram Bender · Mazda Adli · Isabella Heuser ·
Joachim Zeiler · Wolfgang Gaebel · Wolfgang Maier · Marcella Rietschel ·
Dan Rujescu · Rebecca Schennach · Hans-Jürgen Möller · Michael Riedel

Received: 29 December 2011 / Accepted: 23 August 2012 / Published online: 11 September 2012
© Springer-Verlag 2012

Abstract The role of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the pathophysiology of major depressive disorder (MDD) remains to be elucidated. Recent post hoc analyses indicated a potential association of three polymorphisms in the BDNF gene with worse treatment outcome in patients with the subtype of melancholic depression. We aimed at replicating these findings in a German naturalistic multicenter follow-up. Three polymorphisms in the BDNF gene (rs7103411, rs6265 (Val66-Met) and rs7124442) were genotyped in 324 patients with MDD and 470 healthy controls. We applied univariate tests and logistic regression models stratifying for depression subtype and gender. The three polymorphisms were not associated with MDD as diagnosis. Further, no associations were found in univariate tests. With logistic regression, we

only found a tendency towards an association of the rs6265 (Val66Met) polymorphism with overall response to treatment (response rates: GG (val/val) < GA (val/met) < AA (met/met); $p = 0.0129$) and some gender differences for the rs6265 (Val66Met) and rs7103411 polymorphisms. Treatment outcome stratified for subtypes of depression did not differ significantly between the investigated polymorphisms or using haplotype analyses. However, results showed a tendency towards significance. At this stage, we cannot support an influence of these three polymorphisms. Further studies in larger patient samples to increase sample sizes of subgroups are warranted.

Keywords Pharmacogenetics · BDNF gene · Treatment response · Major depressive disorder

R. Musil (✉) · P. Zill · F. Seemüller · B. Bondy ·
M. Obermeier · I. Spellmann · D. Rujescu · R. Schennach ·
H.-J. Möller · M. Riedel
Department of Psychiatry and Psychotherapy,
Psychiatric Clinic, Ludwig-Maximilians-University Munich,
Nussbaumstrasse 7, 80336 Munich, Germany
e-mail: richard.musil@med.uni-muenchen.de

W. Bender
Department of Psychiatry and Psychotherapy,
Isar-Amper-Klinikum Munich East,
Vockestr. 72, 85540 Haar, Germany

M. Adli
Department of Psychiatry and Psychotherapy,
Campus, Charité Mitte (CCM),
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

I. Heuser
Department of Psychiatry and Psychotherapy,
Campus Charité Benjamin Franklin (CFB),
Eschenallee 3, 14050 Berlin, Germany

J. Zeiler
Department of Psychiatry and Psychotherapy,
Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Rubensstr. 125,
12157 Berlin, Germany

W. Gaebel
Department of Psychiatry and Psychotherapy,
University of Düsseldorf, Bergische Landstr. 2,
40629 Düsseldorf, Germany

W. Maier
Department of Psychiatry and Psychotherapy, German Center
for Neurodegenerative Diseases e.V. (DZNE), University of Bonn,
Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn, Germany

M. Rietschel
Department of Genetic Epidemiology in Psychiatry,
Central Institute of Mental Health, 68159 Mannheim, Germany

M. Riedel
Vincent von Paul Hospital, Schwenninger Str. 55,
78628 Rottweil, Germany

Introduction

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays a major role in neuronal proliferation, survival and synaptic plasticity and has been extensively studied in major depression with regard to the neuroplasticity hypothesis [1, 2]. BDNF may link stressful life events, vulnerability to further develop depressive symptoms and reduced brain volume of certain brain areas like the hippocampus in patients with major depressive disorder (MDD) [3–10]. Further, plasma BDNF levels have been found to be associated with state of remission in patients with MDD and treatment response [11, 12]. BDNF may thus serve as a biomarker to identify patients with MDD from normal controls [13]. However, its role in the pathophysiology of MDD or response to treatment has not been fully elucidated given conflicting results in the literature, and in particular, data from “real world” patients in naturalistic settings are still sparse. Several studies have reported on a possible association between allelic variation in the BDNF gene and response to antidepressant (AD) treatment, including the most recent meta-analysis of Kato and Serretti [14–18]. In this review of 4 studies summarizing the results of 490 subjects, patients carrying the A (met) allele of the rs6265 (Val66-Met) polymorphism had better treatment outcome. Another study found some associations with the A (val) allele and non-response in MDD patients, which would be in accordance [19]. In a large meta-analysis, Verhagen et al. pointed out that the rs6265 (Val66Met) polymorphism is of greater importance in male subjects with MDD. Conflicting results with regard to genetic association of treatment response might be due to heterogeneity of major depression assuming several subtypes of MDD. Recently, Domschke et al. reported on finding no major impact of three investigated polymorphisms in the BDNF gene (rs7103411, rs6265 (Val66Met) and rs7124442) with regard to major depressive disorder or response to treatment [20]. However, the authors found some associations with worse treatment outcome in patient subgroups with anxious (rs712442) and melancholic depression (rs7103411, rs6265 (Val66Met)) and stratifying data set for gender.

We aimed at replicating these findings in a large naturalistic sample of patients with major depression.

Materials and methods

Sample descriptions

Genetic and clinical data were available for 324 patients from the German research network on depression. The sample and main objectives of the study protocol have been described in detail elsewhere [21]. Briefly, data

from a large prospective, naturalistic, multicenter study ($N = 1,014$) were analysed including patients with any major depressive episode (ICD-10: F31.3x–5x, F32, F33, F34, F38, F39). Psychopathological symptoms were assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-21) [22] at baseline and every other week until discharge.

We included 470 healthy subjects of Caucasian origin (mean age (SD), 43.14 yrs (16.13); 227, females), recruited from the general population as a control group for genotype and allelic distribution. The study conformed to the Declaration of Helsinki and subsequent revisions; the design was approved by the local Ethic Committee of the University of Munich. Patients and controls gave their written informed consent prior to inclusion into the study.

Treatment

Patients were treated in a naturalistic setting at the discretion of the psychiatrist in charge taking into consideration the international clinical guidelines for the treatment of depression (APA, WFSBP) [23–25].

Definitions of outcome criteria and subtypes of depression

For reasons of comparability, we defined response to treatment on the one hand according to the study of Domschke et al., as metrical outcome expressed through relative intra-individual changes of HAMD-21 scores after 6 weeks of treatment, and on the other hand, as the generally used categorical outcome defined as 50 % HAMD-21 score reduction. Both criteria were also assessed at final visit.

Major depressive disorder was further divided into two subtypes (anxious and melancholic depression). Anxious subtype of depression was defined as HAMD-17 anxiety-somatization subscale of ≥ 7 [26] and melancholic subtype according to DSM-IV criteria.

Genotyping

Genomic DNA was extracted from whole blood according to standard methods. The single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the BDNF gene were genotyped applying the TaqMan® technology (Assay-on-Demand) on an ABI7000 system (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) with the following assay IDs: rs7103411 (C_1751796_10); rs6265, Val66Met (C_11592758_10); rs7124442 (C_27833027_10). The standard PCR was carried out using TaqMan® Genotyping Master Mix reagent kit in a 10 µl volume according to the manufacture’s instructions. For quality control, genotyping was performed using internal

controls and blanks. For second analyses, 10 % of all probes were randomly selected and genotyped in independent assays. We found 100 % agreement between the assays. Genotyping revealed call rates >98 %. Samples that consistently failed were removed.

All laboratory procedures were carried out blind to case–control status.

Statistical analyses

Patients were included in the analysis if genetic data and at least one post-baseline HAMD-21 assessment were available.

For analyses, treatment regimens were stratified into several classes: tricyclic antidepressants (TCAs), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), monoamine oxidase (MAO) inhibitors or other ADs, AD+ atypical antipsychotics, AD monotherapy or AD polypharmacy.

Fisher exact tests were used to compare genotype distribution and allele frequencies between depressed patients and healthy individuals. Genotype distribution of the patient sample was further compared to the sample of Domschke et al. [20] and the HapMap-CEU data of European individuals [27]. The GENETIC POWER CALCULATOR was used to estimate power (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/gpc/>) [28] for case–control analysis. A post-simulation power analysis was further performed based on reported distribution parameters of HAMD and SNPs genotypes in the study of Domschke et al. using 1,000 repetitions of a random partitioning of the SNPs and associated HAMD values for pharmacogenetic analyses. We used the hwsim (<http://krunch.med.yale.edu/hwsim/>) program to test for deviation from the Hardy–Weinberg equilibrium (HWE). Haplotype analyses and linkage disequilibrium were calculated using Haploview [29].

We applied univariate tests using the Fisher exact, Wilcoxon, Kruskal–Wallis or Spearman's rank correlation test as appropriate to screen for associations between BDNF genotypes, baseline covariates and main outcomes. On the basis of the study of Domschke et al., we used age, type of treatment, duration of current episode (≥ 6 months, <6 months), HAMD-21 score at baseline and number of prior hospitalizations as covariates.

As a second step, we used logistic regression analyses with response rates as dependent variables, adjusting for all covariates with a p -value <0.01 in the univariate tests. HAMD-21 scores at baseline were in all cases included in the models. Gender and subtype of depression were used to stratify the data in logistic regressions. Results were corrected for multiple testing using false discovery rate (FDR) [30].

All statistical analyses were carried out with the statistical software package R 2.6.1 [31].

Results:

Baseline characteristics, genotype distribution stratified for response rates and results of univariate tests, both after 6 weeks of treatment and at final visit, including corrected p -values are shown in the Table 1.

Genotype distribution and results of case–control association study

Genotype distributions did not deviate from the HWE. Minor allele frequencies (MAF) were (patient/control sample) 22/22 % (rs7103411), 19/21 % (rs6265 (Val66-Met)) and 28/29 % (rs712442). We did not find any association between the three polymorphisms and MDD when comparing genotype distribution and allele frequencies of the patient and the control sample (genotypic test: rs6265 (Val66Met): MDD patients: AA: $n = 11$; AG: $n = 100$; GG: $n = 212$; healthy controls: AA: $n = 21$; AG: $n = 142$; GG: $n = 282$ (missing 28 (3.52 %)); Fisher exact test: $p = 0.6208$; rs7103411: MDD patients: CC: $n = 15$; CT: $n = 110$; TT: $n = 200$; healthy controls: CC: $n = 27$; CT: $n = 150$; TT: $n = 277$ (missing 17 (2.14 %)); Fisher exact test: $p = 0.7395$; rs7124442: MDD patients: CC: $n = 19$; CT: $n = 146$; TT: $n = 148$; healthy controls: CC: $n = 33$; CT: $n = 179$; TT: $n = 215$ (missing 56 (7.04 %)); Fisher exact test: $p = 0.3922$).

The genotype distribution of the patient sample for the rs6265 (Val66Met) SNP and the rs7103411 SNP did not differ compared to the sample of Domschke et al. ($n = 254$; rs6265: AA: $n = 11$; AG: $n = 80$; GG: $n = 163$; $\chi^2 = 0.379$; $p = 0.827$; rs7103411: CC: $n = 14$; CT: $n = 85$; TT: $n = 155$; $\chi^2 = 0.241$; $p = 0.886$) or the HapMap-CEU data ($n = 226$; rs6265: AA: $n = 6$; AG: $n = 76$; GG: $n = 144$; $\chi^2 = 0.613$; $p = 0.736$; rs7103411: CC: $n = 10$; CT: $n = 88$; TT: $n = 128$; $\chi^2 = 1.510$; $p = 0.470$). However, genotype distribution of the rs7124442 SNP differed significantly compared to both other samples (Domschke et al. ($n = 254$); rs7124442: CC: $n = 31$; CT: $n = 97$; TT: $n = 126$; $\chi^2 = 8.480$; $p = 0.014$; HapMap-CEU data ($n = 226$); rs7124442: CC: $n = 30$; CT: $n = 88$; TT: $n = 108$; $\chi^2 = 9.295$; $p = 0.010$).

We had >80 % power to detect associations with a variant conferring risk of 1.5 and assuming a type I error rate of 0.05 and a lifetime risk of MDD of 0.15 for MAF between 0.2 and 0.3. Linkage disequilibrium was moderately high between the SNPs rs6265 (Val66Met) and rs7103411 ($D' = 0.97$, $r^2 = 0.81$) and low between SNPs rs6265 (Val66Met) and rs7124442 ($D' = 1.00$, $r^2 = 0.09$) and SNPs rs7103411 and rs7124442 ($D' = 0.92$, $r^2 = 0.09$).

Table 1 Univariate tests (Fisher exact tests) for response defined as 50 % reduction in HAMD-21 scores from baseline to week 6 or final visit [results in brackets] and associations of genetic and clinical parameters

	Responders	Non-responders	Data unavailable	Odds ratio	<i>p</i> value ^a	<i>p</i> value (FDR) ^b
Age (median [IQR])	45.5 [17.4] [45.8 [17.9]]	46.3 [20.47] [43.3 [19.0]]	0 (0 %) [0 (0 %)]		0.345 [0.4114]	0.4422
Gender (female/male)	117/68 (59.7/53.1 %) [147/89 (75/69.5 %)]	79/60 (40.3/46.9 %) [49/39 (25/30.5 %)]	0 (0 %) [0 (0 %)]	1.31 [1.31]	0.2529 [0.3076]	0.4152
HAM-D admission (median [IQR])	24 [8] [25 [9]]	25 [9] [24 [9]]	0 (0 %) [0 (0 %)]		0.3593 [0.2112]	0.4422
Length of index episode (<6 months/ ≥6 months)	132/53 (60.6/50.5 %) [164/72 (75.2/68.6 %)]	86/52 (39.5/49.5 %) [54/33 (24.8/31.4 %)]	1 (0.31 %) [1 (0.31 %)]	0.66 [0.72]	0.0937 [0.2289]	0.2142
No. of previous hospitalizations (median [IQR])	0 [2] [0.5 [2]]	1 [3] [1 [3]]	1 (0.31 %) [1 (0.31 %)]		<0.001 [0.0167]	<0.001
BDNF rs7103411 CC	10 (66.7 %) [11 (73.3 %)]	5 (33.3 %) [4 (26.7 %)]				
BDNF rs7103411 CT	67 (61.5 %) [79 (72.9 %)]	42 (38.5 %) [30 (27.5 %)]	1 (0.31 %) [0 (0 %)]		0.3573 [1]	0.4422
BDNF rs7103411 TT	108 (54.3 %) [145 (72.9 %)]	91 (45.7 %) [54 (27.1 %)]				
BDNF rs6265 AA (met/met)	7 (63.6 %) [7 (63.6 %)]	4 (36.4 %) [4 (36.4 %)]				
BDNF rs6265 GA (val/met)	59 (59.6 %) [72 (72.7 %)]	40 (40.4 %) [27 (27.3 %)]	1 (0.31 %) [0 (0 %)]		0.7692 [0.7693]	0.8205
BDNF rs6265 GG (val/val)	117 (55.5 %) [154 (73 %)]	94 (44.6 %) [57 (27 %)]				
BDNF rs7124442 CC	9 (47.4 %) [12 (63.2 %)]	10 (52.6 %) [7 (36.8 %)]				
BDNF rs7124442 CT	91 (62.8 %) [113 (77.9 %)]	54 (37.2 %) [32 (22.1 %)]	6 (1.85 %) [3 (0.93 %)]		0.161 [0.1179]	0.322
BDNF rs7124442 TT	78 (53.1 %) [101 (68.7 %)]	69 (46.9 %) [46 (31.3 %)]				
Anxious depression (yes/no)	78/107 (53.4/60.1 %) [106/130 (72.6/73 %)]	68/71 (46.6/39.9 %) [40/48 (27.4/27 %)]	0 (0 %) [0 (0 %)]	1.31 [1.02]	0.2595 [1]	0.4152
Melancholic depression (yes/no)	27/158 (60/56.6 %) [36/200 (80/71.7 %)]	18/121 (40/43.4 %) [9/79 (20/28.3 %)]	0 (0 %) [0 (0 %)]	0.87 [0.63]	0.7466 [0.2823]	0.8205
AD monotherapy with tricyclic agents (yes/no)	95/89 (49/71.8 %) [130/104 (67/83.9 %)]	99/35 (51/28.2 %) [64/20 (33/16.1 %)]	5 (1.54 %) [4 (1.23 %)]	0.38 [0.39]	0.0001 [0.001]	0.0004
AD monotherapy with SSRIs (yes/no)	83/101 (57.6/58.1 %) [108/126 (75/72.4 %)]	61/73 (42.4/42 %) [36/48 (25/27.6 %)]	5 (1.54 %) [4 (1.23 %)]	0.98 [1.14]	1 [0.6122]	1
AD monotherapy with MAO inhibitors (yes/no)	5/179 (29.4/59.5 %) [10/224 (58.8/74.4 %)]	12/122 (70.6/40.5 %) [7/77 (41.2/25.6 %)]	5 (1.54 %) [4 (1.23 %)]	0.29 [0.49]	0.0212 [0.1644]	0.0565
AD monotherapy with other agents (yes/no)	109/75 (51.4/70.8 %) [152/82 (71.7/77.4 %)]	103/31 (48.6/29.3 %) [60/24 (28.3/22.6 %)]	5 (1.54 %) [4 (1.23 %)]	0.44 [0.74]	0.0011 [0.345]	0.0036
AD treatment and atypical antipsychotics (yes/no)	34/148 (42/63.8 %) [51/178 (63/76.7 %)]	47/84 (58/36.2 %) [30/54 (37/23.3 %)]	8 (2.47 %) [4 (1.23 %)]	2.43 [1.93]	0.001 [0.0198]	0.0036
AD monotherapy vs. AD polypharmacy	115/67 (74.7/42.1 %) [129/100 (83.8/62.9 %)]	39/92 (25.3/57.9 %) [25/59 (16.2/37.1 %)]	8 (2.47 %) [4 (1.23 %)]	0.25 [0.33]	<0.0001 [<0.0001]	<0.0001

Values are displayed in absolute numbers and percentages. Uncorrected and corrected *p* values (FDR) (week 6 only) are displayed

IQR interquartile range, *AD* antidepressive agent

^a *p* values regarding associations of the investigated SNPs and treatment response are based on a genotypic test

^b *p* values were corrected according to false discovery rate

Results of pharmacogenetic study (univariate tests)

Overall 185 (57.1 %) patients were responders (defined as categorical outcome) after 6 weeks of treatment (236 (72.8 %) at final visit). Significant associations with response were found for type of treatment (stratified for different treatment strategies) and number of prior hospitalizations, both after 6 weeks and at final visit, but not for any of the single marker genotypes (see Table 1).

Investigating response rates defined as metrical outcome, we did not find associations with any of the three investigated genotypes (genotypic test; Kruskal–Wallis tests). But we observed an association with worse treatment outcome in patients with the subtype of melancholic depression (per cent change of HAMD-21: 6 weeks: -63.6 (melancholic depression) vs. -52.9 %; Wilcoxon test; $T = 5,037$; $p = 0.0335$; final visit: -79.2 vs. -66.7 %; $T = 4,714$; $p = 0.0074$), in patients treated with tricyclic ADs (6 weeks: -64.5 (no tricyclic AD) vs. -48 %; Wilcoxon test; $T = 8,652$; $p < 0.001$; final visit: -72 vs. -66.7 %; $T = 9,792$; $p = 0.0052$), in those receiving MAO inhibitors (6 weeks: -55 (no MAO inhibitor) vs. -22.2 %; Wilcoxon test; $T = 1,483$; $p = 0.0035$; final visit: -70 vs. -54.2 %; $T = 1,517$; $p = 0.0047$), any other AD (6 weeks: -65.4 (no other AD) vs. -50 %; Wilcoxon test; $T = 7,795$; $p < 0.001$; final visit: -69.9 vs. -68.9 %; $T = 10,414$; $p = 0.2878$), a combination of AD+ atypical antipsychotics (6 weeks: -39.3 (AD+ atypical antipsychotic) vs. -57.9 % (only AD); Wilcoxon test; $T = 12,028$; $p = 0.0002$; final visit: -62.5 vs. -70.9 %; $T = 11,254$; $p = 0.0081$) or polypharmacy (6 weeks: -67.3 (monotherapy) vs. -40.7 % (polypharmacy); Wilcoxon test; $T = 6,518$; $p < 0.001$; final visit: -72.2 vs. -60 %; $T = 8,527$; $p < 0.001$), in patients with a higher number of prior hospitalizations (6 weeks: Spearman correlation test; $\rho = 0.23$; $p < 0.001$; final visit: $\rho = 0.12$; $p = 0.0343$) and with lower HAMD-21 at admission (6 weeks: Spearman correlation test; $\rho = -0.04$; $p = 0.4196$; final visit: $\rho = -0.14$; $p = 0.0097$).

Results of logistic regression analysis

Logistic regression models adjusted for covariates revealed in the whole sample ($n = 324$) an overall tendency towards an association of the Val66Met polymorphism with treatment outcome after 6 weeks. Homozygotic GG (val/val)-allele carriers had response rates of 55.5 % compared with 59.6 % in GA (val/met) and 63.6 % in AA (met/met)-allele carriers ($p = 0.0129$ [corrected: $p = 0.3870$]). However, we found no differences with regard to the metrical outcome and no differences at final visit. The two other polymorphisms were not associated with overall treatment response.

According to the approach of Domschke et al., we further stratified the patient sample for gender (female: $n = 196$) and subtypes of depression (anxious depression: $n = 146$; melancholic depression: $n = 45$).

We found some slight gender differences regarding response rates as categorical outcome (regression model: response rates: rs6265 (Val66Met): male AA (met/met): 66.7 %; GA (val/met): 70.3 %; GG (val/val): 69.4 % ($p = 0.043$) [corrected: $p = 0.4924$] at final visit; rs7103411: female CC: 71.4 %; CT: 76.1 %; TT: 74.4 % ($p = 0.051$) [corrected: $p = 0.4924$] at final visit, and female CC: 57.1 %; CT: 64.2 %; TT: 57.9 % after 6 weeks ($p = 0.09$) [corrected: $p = 0.4924$]). None of these results were significant after correcting for multiple testing.

With respect to subtypes of depression, there were some subtle indications of a genetic influence of the rs7103411 polymorphism in patients with melancholic depression (regression model: HAMD reduction: CC: -24 (SD 2.8); CT: -21.2 (SD 9.0); TT: -20.4 (SD 8.5) ($p = 0.0582$) [corrected: $p = 0.7180$]) and rs6265 (Val66Met) polymorphism (categorical outcome (response rates): AA (met/met): 100 %; GA (val/met): 86.7 %; GG (val/val): 75.9 % ($p = 0.0704$) [corrected: $p = 0.4924$]) at final visit. There were no differences after 6 weeks of treatment and no differences for anxious subtype of depression.

Our post-simulation power analysis yielded to a power of 0.87 for a family wise detection of the supposed differences using a significance level of 0.05 in the current sample size of $n = 324$.

Haplotype analysis

A comparison of the most common haplotype (TGT) with all other haplotypes only revealed a trend towards significance for overall treatment response rates after 6 weeks in the whole patient sample (frequency 0.496) ($p = 0.0875$) and in regard to the subsample of female patients (frequency 0.500) ($p = 0.0897$). We could not detect any differences stratifying for subtype of depression.

Discussion

Our effort to replicate the findings of Domschke et al. who reported on a potential influence of three polymorphisms within the BDNF gene (rs7103411, rs6265 (Val66Met) and rs712442) on response to therapy yielded no significant associations. In the study of Domschke et al., 268 patients of German origin and 424 healthy controls were compared using the same SNPs as in the study at hand. The authors further tested ten SNPs in the BDNF gene for association with response to citalopram in the STAR*D sample. None of the SNPs was associated with major depressive disorder

as diagnosis. However, the TT genotype of the rs7124442 polymorphism was found to be associated with worse treatment outcome over 6 weeks. The results were more pronounced in a subsample of patients with anxious depression. Furthermore, the two other SNPs (rs6265 (Val66Met) and rs7103411) were both related to worse treatment outcome in patients with melancholic depression. In ANOVA models, all SNPs showed effects on response to therapy using the remaining SNPs as covariates. In the STAR*D sample, none of the SNPs was associated with treatment response. The authors concluded that the investigated SNPs may have some impact on treatment response stratifying depressed patients for certain subtypes (anxious and melancholic depression) [20].

In accordance with these results, none of the investigated SNPs in our study was associated with MDD compared to normal controls. A large study on two independent samples ($n = 3,548$; $n = 6,836$) found no association of the rs6265 (Val66Met) polymorphism and depressive symptoms. Though the patients were not diagnosed with major depressive disorder according to DSM-IV criteria, these results do not support a major influence of this polymorphism to the development of depressive symptoms [32]. In a large meta-analysis of 2,812 patients and 10,843 healthy controls, the A (met) allele was found to be associated with MDD in male patients [33]. Interestingly, the methylation state of BDNF gene was recently associated with major depressive disorder in a very small sample of 20 patients compared to healthy controls [34]. Other groups found the rs6265 (Val66Met) polymorphism to link to EEG abnormalities and to interact with other polymorphisms in serotonergic genes (transporter, receptors) or stressful life events [35–38]. These findings suggest a more complex contribution of the rs6265 Val66Met polymorphism and the development of major depressive disorder and the importance to stratify patients, for example, for gender.

The two other SNPs (rs7103411 and rs7124442) have not been found to be associated with depressive symptoms in a community-based sample of 350 elderly individuals [39].

Furthermore, we could not confirm an overall association of the rs7124442 polymorphism with worse treatment response in TT-allele carriers as found by Domschke et al. [20]. However, genotype distribution of this SNP differed significantly in our sample compared to the sample of Domschke et al. and also compared to the HapMap-CEU data. Thus, our divergent results may be partly explained by differences in genotype distribution.

The most significant results were found for the rs6265 (Val66Met) polymorphism, pointing towards a slight association with overall treatment response rates after 6 weeks in logistic regression, but not in univariate tests. And results were not significant after correcting for

multiple comparisons. Still, the worse treatment outcome in GG (val/val) carriers could be interpreted as being in accordance with the results of two meta-analyses [18, 40]. These results may seem to be supported by findings showing the GG (val/val) genotype to be associated with reduced hippocampal volume in non-medicated depressed patients compared to healthy controls [6] and findings showing a haplotype including the G (val) allele to be associated with stronger loudness dependence of auditory evoked potentials, which is considered as a reflection of low central serotonergic activity [41]. However, others found this genotype to be related with higher hippocampal volumes [5] and the A allele (met) carriers to show worse treatment outcome, for example, in a patient sample of 36 subjects with medication-resistant depression treated with repetitive transcranial magnetic stimulation [42]. Thus, results remain conflicting concerning the impact of the rs6265 (Val66Met) polymorphism on response to therapy in patients with MDD.

As mentioned above, Domschke et al. stratified patient groups by gender and subtype of depression and found significant associations between the rs7103411 SNP and treatment response in patients with melancholic subtype of depression. We found a non-significant trend in patients with melancholic depression, assuming worse treatment response in homozygous TT-allele carriers of this SNP, which would be in accordance with the data of Domschke et al. [20].

With regard to the depression subtypes, 45.1 % of patients in our sample had anxious subtype of depression and 13.9 % melancholic subtype. These proportions are similar to the data from the GENDEP sample that showed 11.6 % melancholic subtype and 48.7 % anxious subtype [43], but differ from those in the Domschke study (31.9 % anxious depression and 37.4 % melancholic subtype).

The observed slight gender differences in the rs6265 (Val66Met) and rs7103411 polymorphisms might be meaningful with respect to the findings of Verhagen et al., who found associations with the rs6265 (Val66Met) polymorphism in a meta-analysis in male but not in female MDD patients [33].

Our effort to replicate the findings of Domschke et al. bears several limitations. Though our sample is larger than the initial sample, it is still quite low for genetic association studies, especially in regard to stratification of the sample by gender and subtypes of depression. Our sample comprised data of naturalistically treated patients. With this approach, we yielded a larger sample size and results are better generalizable. However, information is restricted with regard to single antidepressive substances, and no medication-specific groups were separated as in the study by Licinio et al. [16]. Yet, we tried to subdivide treatment strategies in meaningful subcategories in order to find

potential associations with classes of antidepressive medications. With this approach, we found some differences with regard to treatment strategy and response to therapy. Another major limitation is the significantly different genotype distribution of the rs7124442 SNP in our sample compared to two other samples, reducing the significance of the failure to replicate the findings of Domschke et al. in respect to this polymorphism.

Furthermore, differences in findings could be due to different proportion of depression subtypes and definition of outcome or population substructure.

To conclude, we found no major impact on the part of three investigated polymorphisms in the BDNF gene on treatment response. However, the slight differences observed warrant further studies in larger patient samples in order to increase the sample size of depressive subtypes and gender.

Acknowledgments The network study was conducted in 12 psychiatric hospitals: Berlin Charité Campus Mitte (Andreas Heinz, Mazda Adli, Katja Wiethoff), Berlin Charité Campus Benjamin Franklin (Isabella Heuser, Gerd Bischof), Berlin Auguste Viktoria Klinik (Joachim Zeiler, Robert Fisher, Cornelia Fähser), Berlin St. Hedwig (Florian Standfest), Berlin St. Joseph (Dorothea Schloth), Düsseldorf (Wolfgang Gaebel, Joachim Cordes, Arian Mobascher), Gabersee (Gerd Laux, Sissi Artmann), Haar (Wolfram Bender, Nicole Theyson), Halle (Andreas Marneros, Dörthe Strube, Yvonne Reinelt), Heidelberg (Christoph Mundt, Klaus Kronmüller, Daniela Victor), München LMU (Hans-Jürgen Möller, Ulrich Hegerl, Roland Mergel, Michael Riedel, Florian Seemüller, Florian Wickelmaier, Markus Jäger, Thomas Baghai, Ingrid Borski, Constanze Schorr, Roland Bottlender), München MPI (Florian Holsboer, Matthias Majer, Marcus Ising). We thank Thelma Coutts for assistance with language.

Conflict of interest The authors declare that this work was performed within the framework of the German Research Network on Depression, which was funded by the German Federal Ministry for Education and Research BMBF (01GI0219). The BMBF had no further role in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, or in the decision to submit the paper for publication. There are no further conflicts of interest to declare.



References

- D'Sa C, Duman RS (2002) Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 4:183–194
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54:597–606
- Scharinger C, Rabl U, Pezawas L, Kasper S (2011) The genetic blueprint of major depressive disorder: contributions of imaging genetics studies. *World J Biol Psychiatry* 12:474–488
- Campbell S, Macqueen G (2004) The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 29:417–426
- Kanellopoulos D, Gunning FM, Morimoto SS, Hoptman MJ, Murphy CF, Kelly RE et al (2011) Hippocampal volumes and the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism in geriatric major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 19:13–22
- Gonul AS, Kitis O, Eker MC, Eker OD, Ozan E, Coburn K (2011) Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with hippocampus volumes in drug-free depressed patients. *World J Biol Psychiatry* 12:110–118
- Eker C, Kitis O, Taneli F, Eker OD, Ozan E, Yucel K et al (2010) Correlation of serum BDNF levels with hippocampal volumes in first episode, medication-free depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260:527–533
- Blugeot A, Rivat C, Bouvier E, Molet J, Mouchard A, Zeau B et al (2011) Vulnerability to depression: from brain neuroplasticity to identification of biomarkers. *J Neurosci* 31:12889–12899
- Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, Richards MC, Wakabayashi C, Kunugi H (2012) Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 39(1):112–119
- Wong ML, Dong C, Andreev V, Rcos-Burgos M, Licinio J (2012) Prediction of susceptibility to major depression by a model of interactions of multiple functional genetic variants and environmental factors. *Mol Psychiatry* 17:624–633
- Kurita M, Nishino S, Kato M, Numata Y, Sato T (2012) Plasma brain-derived neurotrophic factor levels predict the clinical outcome of depression treatment in a naturalistic study. *PLoS ONE* 7:e39212
- Dreimuller N, Schlicht KF, Wagner S, Peetz D, Borysenko L, Hiemke C et al (2012) Early reactions of brain-derived neurotrophic factor in plasma (pBDNF) and outcome to acute antidepressant treatment in patients with Major Depression. *Neuropharmacology* 62:264–269
- Papakostas GI, Shelton RC, Kinrys G, Henry ME, Bakow BR, Lipkin SH et al. (2011) Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: a Pilot and Replication Study. *Mol Psychiatry*
- Choi MJ, Kang RH, Lim SW, Oh KS, Lee MS (2006) Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and citalopram response in major depressive disorder. *Brain Res* 1118:176–182
- Gratacos M, Soria V, Urretavizcaya M, Gonzalez JR, Crespo JM, Bays M et al (2008) A brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haplotype is associated with antidepressant treatment outcome in mood disorders. *Pharmacogenomics* 8:101–112
- Licinio J, Dong C, Wong ML (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
- Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ (2008) Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant action: another piece of evidence from pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 9:1353–1358
- Kato M, Serretti A (2010) Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 15:473–500
- Kocabas NA, Antonijevic I, Faghel C, Forray C, Kasper S, Lecrubier Y et al (2011) Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms: influence on treatment response phenotypes of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 26:1–10
- Domschke K, Lawford B, Laje G, Berger K, Young R, Morris P et al (2010) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: no major impact on antidepressant treatment response. *Int J Neuropsychopharmacol* 13:93–101
- Seemuller F, Riedel M, Obermeier M, Bauer M, Adli M, Kronmuller K et al (2010) Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode. *Eur Neuropsychopharmacol* 20:346–355
- Hamilton M (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6:278–296
- Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M et al (2007) World federation of societies of biological

- psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry* 8:67–104
24. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ (2002) World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 3:5–43
 25. American Psychiatric Association (2000) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 157(4 Suppl):1–45
 26. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN et al (2008) Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 165:342–351
 27. NCBI (2012) dbSNP databank. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=7103411;rs=6265;rs=7124442. Accessed 19 Jul 2012
 28. Purcell S, Cherny SS, Sham PC (2003) Genetic power calculator: design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics* 19:149–150
 29. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ (2005) Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 21:263–265
 30. Benjamini Y, Hochberg Y (2011) Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J Roy Stat Soc: Ser B (Methodol)* 57:289–300
 31. R Development Core Team (2011) R: a language and environment for statistical computing. Vienna. version: R 2.13.2; <http://CRAN.R-project.org>
 32. Chen L, Lawlor DA, Lewis SJ, Yuan W, Abdollahi MR, Timpson NJ et al (2008) Genetic association study of BDNF in depression: finding from two cohort studies and a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:814–821
 33. Verhagen M (2010) van der MA, van Deurzen PA, Janzing JG, rias-Vasquez A, Buitelaar JK et al. Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Mol Psychiatry* 15:260–271
 34. Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, Okamoto Y, Yamawaki S, Ozaki N et al (2011) DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. *PLoS ONE* 6:e23881
 35. Gatt JM, Kuan SA, Dobson-Stone C, Paul RH, Joffe RT, Kemp AH et al (2008) Association between BDNF Val66Met polymorphism and trait depression is mediated via resting EEG alpha band activity. *Biol Psychol* 79:275–284
 36. Gatt JM, Nemeroff CB, Schofield PR, Paul RH, Clark CR, Gordon E et al (2010) Early life stress combined with serotonin 3A receptor and brain-derived neurotrophic factor valine 66 to methionine genotypes impacts emotional brain and arousal correlates of risk for depression. *Biol Psychiatry* 68:818–824
 37. Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, Paul RH, Bryant RA, Schofield PR et al (2009) Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry* 14:681–695
 38. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Goldman AL, Verchinski BA, Chen G, Kolachana BS et al (2008) Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression. *Mol Psychiatry* 13:709–716
 39. Czira ME, Wersching H, Baune BT, Berger K (2011) Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms, neurotransmitter levels, and depressive symptoms in an elderly population. *Age*. doi:10.1007/s11357-011-9313-6
 40. Zou YF, Ye DQ, Feng XL, Su H, Pan FM, Liao FF (2010) Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 20:535–544
 41. Juckel G, Schumacher C, Giegling I, Assion HJ, Mavrogiorgou P, Pogarell O et al (2010) Serotonergic functioning as measured by the loudness dependence of auditory evoked potentials is related to a haplotype in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *J Psychiatr Res* 44:541–546
 42. Bocchio-Chiavetto L, Miniussi C, Zanardini R, Gazzoli A, Bignotti S, Specchia C et al (2008) 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms and response to rTMS treatment in drug resistant depression. *Neurosci Lett* 437:130–134
 43. Uher R, Dernovsek MZ, Mors O, Hauser J, Souery D, Zobel A et al (2011) Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline. *J Affect Disord* 132:112–120

ORIGINAL ARTICLE

Subtypes of depression and their overlap in a naturalistic inpatient sample of major depressive disorder

Richard Musil¹  | Florian Seemüller^{1,2} | Sebastian Meyer^{1,3,4} | Ilja Spellmann^{1,5} | Mazda Adli⁶ | Michael Bauer⁷  | Klaus-Thomas Kronmüller^{8,9} | Peter Brieger^{10,11} | Gerd Laux¹² | Wolfram Bender¹¹ | Isabella Heuser¹³ | Robert Fisher^{14,15} | Wolfgang Gaebel¹⁶ | Rebecca Schennach^{1,17} | Hans-Jürgen Möller¹ | Michael Riedel^{1,18}

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany

²Department of Psychiatry and Psychotherapy, kbo-Lech-Mangfall-Klinik, Garmisch-Partenkirchen, Garmisch-Partenkirchen, Germany

³Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Zürich, Switzerland

⁴Institute of Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

⁵Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren, Bezirkskliniken Schwaben, Kaufbeuren, Germany

⁶Department of Psychiatry and Psychotherapy, Campus Charité Mitte (CCM), Berlin, Germany

⁷Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

⁸Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

⁹LWL-Klinikum, Gütersloh, Germany

¹⁰Department of Psychiatry and Psychotherapy, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Halle, Germany

¹¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, kbo-Isar-Amper-Klinikum Munich East, Haar, Germany

¹²kbo-Inn-Salzach-Klinikum, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Wasserburg, Germany

¹³Department of Psychiatry, Charité - Campus Benjamin Franklin (CBF), Berlin, Germany

¹⁴Department of Psychiatry and Psychotherapy, Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Berlin, Germany

¹⁵South Hackney CMHT, Donald Winnicott Centre, London, UK

¹⁶Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany

¹⁷Schön Klinik Roseneck, Prien, Rosenheim, Prien am Chiemsee, Germany

¹⁸Klinik für Psychiatrie & Psychotherapie II, Zentrum für Psychiatrie Calw Klinikum Nordschwarzwald, Calw-Hirsau, Germany

Correspondence

Richard Musil, MD, Psychiatric Clinic of the University of Munich, Nussbaumstrasse 7, 80336 Munich, Germany

Email: richard.musil@med.uni-muenchen.de

Funding information

German Federal Ministry for Education and Research BMBF, Grant/Award Number: 01GI0219

Abstract

Subtyping depression is important in order to further delineate biological causes of depressive syndromes. The aim of this study was to evaluate clinical and outcome characteristics of distinct subtypes of depression and to assess proportion and features of patients fulfilling criteria for more than one subtype. Melancholic, atypical and anxious subtypes of depression were assessed in a naturalistic sample of 833 inpatients using DSM-IV specifiers based on operationalized criteria. Baseline characteristics and outcome criteria at discharge were compared between distinct subtypes and their overlap. A substantial proportion of patients (16%) were classified with more than one subtype of depression, 28% were of the distinct anxious, 7% of the distinct atypical and 5% of the distinct melancholic subtype. Distinct melancholic patients had shortest duration of episode, highest baseline depression severity, but were more often early improvers; distinct anxious patients had higher NEO-Five Factor Inventory (NEO-FFI) neuroticism scores compared with patients with unspecific subtype. Melancholic patients with overlap of anxious

Authors contributed equally.

Second address: Mazda Adli, Fliedner Klinik Berlin, Center for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Berlin, Germany.

features had worse treatment outcome compared to distinct melancholic and distinct anxious subtype. Distinct subtypes differed in only few variables and patients with overlap of depression subtypes may have independent clinical and outcome characteristics. Studies investigating biological causes of subtypes of depression should take influence of features of other subtypes into account.

KEYWORDS

anxiety, DSM, inpatients, major depressive disorder, mood disorders

1 | INTRODUCTION

The classification of major depressive disorder (MDD) into depressive subtypes is important to further identify the biological basis of depressive syndromes and to predict outcome given the heterogeneity of depressive disorders (Prins, Olivier, & Korte, 2011). Several subtypes and models to classify depressive syndromes have been suggested including DSM-IV and DSM-5 specifiers of melancholic and atypical subtype and the recently more often studied subtype of anxious depression (Fava et al., 2004; Fava et al., 2008). The specifier “with anxious distress” has now been included as a new specifier in DSM-5 [American Psychiatric Association (APA), 2013b].

Studies focussing on clinical or biological characteristics of subtypes of depression most often compared one subtype of depression with patients not exhibiting this subtype (Bandelow et al., 2014; Baune et al., 2008; Harkness & Monroe, 2006; Kaestner et al., 2005; Liu et al., 2016; Monzon et al., 2010; Papakostas, Fan, & Tedeschini, 2012; Paslakis et al., 2011; Pizzagalli et al., 2004; Quinn, Rennie, Harris, & Kemp, 2014; Seppala et al., 2012; Zaninotto et al., 2016). However, such approaches do not account for the underlying heterogeneity, since other subtypes were disregarded in dichotomous approaches. This might be one of the reasons why results on specific biological alterations in subtypes of MDD, mainly melancholic and atypical depression, including e.g. activation state of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, rapid eye movement (REM) sleep latency, alterations in immune functions (for review see Antonijevic, 2006; Gold & Chrousos, 1999, 2002; Gold, Licinio, Wong, & Chrousos, 1995; Leventhal & Rehm, 2005; Stetler & Miller, 2011; Stewart, McGrath, Quitkin, & Klein, 2009) or differential involvement of prefrontal cortex (PFC) (Gold & Chrousos, 2002) are still contradictory to date. Furthermore, some studies found only marginal clinical differences in e.g. illness course of subtypes and low subtype stability across episodes (Melartin et al., 2004) or in poor outcome prediction in regard to treatment strategies (Uher et al., 2011). Due to these inconsistent results there is still a lot of controversy about the construct validity of subtypes of depression (Thase, 2009). Therefore, DSM-5 criteria subtype classification of MDD still relies on mere clinical characteristics not taking biological aspects into account, and ICD-11 criteria will most likely do so accordingly [APA, 2013b; World Health Organization (WHO), 2011]. In the beginning of the development process for DSM-5, results of neuroscientific and genetic studies should have been taken into account, yet no genetic or other biological finding was established as a diagnostic criterion in MDD (APA, 2013a). Still, new specifiers (“with mixed features” and “with anxious distress”) were included (APA, 2013b). The beta draft of the ICD-11 reveals MDDs with several symptom specifiers (“with psychotic

symptoms”, “with prominent anxiety symptoms”, “with melancholia”), yet with no biological components (WHO, 2016).

Reasons for divergent results are numerous and apart from applied definitions for subtypes (categorical versus dimensional approach) further include the populations under study (e.g. inpatients versus outpatients, study populations versus naturalistic samples) or used comparison groups (Parker, 2000; Rasmussen, 2007). Bearing in mind that operationalized criteria sets allow combinations of symptom patterns that fulfil criteria for more than one subtype, a closer look at overlapping groups might teach us more on the nature of the subtypes. So before trying to further delineate biological causes of subtypes of depression it is of importance to examine most common subtypes at the same time in naturalistic patients in order to determine the potential overlap of melancholic, atypical and anxious subtypes of depression, because this overlap hampers conclusive research in respect to determination of biological causes (Parker et al., 1995; Rasmussen, 2007). In a recent analysis of the same patient sample, latent class analysis (LCA) based on the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) was used to identify categories of symptom profiles, and their outcome was further elucidated using linear mixed effects (LME) model (Buhler, Seemuller, & Lage, 2014). A solution with five classes named “suicide”, “melancholic”, “psychovegetative”, “dismayed” and “anxious” was obtained and these classes separated in time to remission in LME (Buhler et al., 2014). In the analysis at hand we used operationalized criteria using HAMD and AMDP (Association for Methodology and Documentation in Psychiatry) items to be able to adhere to DSM-IV criteria of depression subtypes as closely as possible. We investigated clinical and diverse outcome parameters of patients fulfilling criteria for one or more than one subtype of depression in a large naturalistic sample of inpatients with MDD.

2 | AIMS OF THE STUDY

1. Characterizing distinct subtypes and their overlap using operationalized criteria.
2. Reflecting a potential assignment of patients fulfilling criteria for more than one subtype (overlap groups) to one of the distinct subtypes.
3. Deducing implications for the recent developments of DSM-5 and ICD-11.

3 | MATERIALS AND METHODS

3.1 | Study overview

Data of this study were prospectively collected within the framework of the German Competence Network on Depression

conducted in several university and district hospitals across Germany (university hospitals: Berlin: Campus Charité Mitte and Campus Benjamin-Franklin, Düsseldorf, Halle, Heidelberg, Munich: Max-Planck-Institute (MPI) and LMU; district hospitals: kbo-Inn-Salzach-Clinics Gabersee/Bavaria, kbo-Isar-Amper-Clinics Haar/Bavaria, Berlin: Auguste-Viktoria-Hospital, St Joseph Hospital and St Hedwig Hospital).

3.2 | Sample description and rating scales

Details and results of the acute inpatient phase for the whole patient sample were presented at length elsewhere (Seemuller et al., 2010).

Briefly, inclusion criteria comprised age between 18 and 65, signed written informed consent and ICD-10 diagnostic criteria for any major depressive episode (ICD-10: F31.3–5, F32, F33, F34, F38) or for a depressive disorder not otherwise specified (ICD-10: F39). Exclusion criteria were organic causes of depression, insufficient knowledge of German language and long distance from home to study centre. Diagnosis of a depressive spectrum disorder and any relevant axis I or axis II comorbidities according to DSM-IV were confirmed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I and SCID-II) (Wittchen, Wunderlich, Gruschwitz, & Zaudig, 1997) at baseline. The scale of clinical and socio-demographic variables in psychiatry (BADO) (Cording, Gaebel, & Spengler, 1995) was used to record socio-demographic and clinical variables. Psychopathological symptoms were assessed using the HAMD-21 scale (Hamilton, 1967), and the 140-item AMDP scale (Pietzcker & Gebhardt, 1983). To assess outcome the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979), the Global Assessment of Functioning (GAF) scale (APA, 2000b), the Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) (APA, 2000b) and the NEO-Five Factor Inventory (NEO-FFI) (Costa & McCrae, 1988) were administered. Ratings were assessed at baseline and every other week until discharge. All raters were experienced psychiatrists and received a standardized training for all scales prior to the study.

The protocol was approved by the respective local Ethics Committee of each participating site and followed the Declaration of Helsinki and subsequent revisions. All patients gave their written informed consent prior to inclusion into the study.

3.3 | Treatment

Patients of this naturalistic study were treated at the discretion of the psychiatrist in charge taking into consideration the international clinical guidelines for the treatment of depression [APA, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)] (APA, 2000a; Bauer, Whybrow, Angst, Versiani, & Moller, 2002; Bauer et al., 2007).

3.4 | Definition of subtypes

Melancholic subtype of depression was defined according to DSM-IV (APA, 2000b) specifier criteria using HAMD items. Used items to operationalize DSM-IV criterion A (loss of pleasure in all, or almost all, activities and lack of reactivity to pleasurable stimuli – HAMD items

1 or 7 had to be scored greater than 2) and criterion B (three or more of the following: distinct quality of depressed mood, depression regularly worse in the morning, early morning awakening, marked psychomotor retardation or agitation, significant anorexia or weight loss, or excessive or inappropriate guilt – at least three of the remaining HAMD criteria had to be fulfilled) are depicted later.

Atypical depression, defined in DSM-IV by (A) mood reactivity and (B) two or more of the following: significant weight gain or increase in appetite, hypersomnia, leaden paralyses and interpersonal rejection sensitivity (APA, 2000b) was operationalized using the AMDP scale as in a previous publication (Seemuller et al., 2008). Anxious subtype was defined as HAMD-17 anxiety/somatization subscale of ≥ 7 (Fava et al., 2000; Fava et al., 2004; Fava et al., 2008).

Patients with distinct subtypes were defined as patients conforming to only one subtype of depression; patients meeting more than one subtype definition were subsumed in the corresponding overlap group. Patients not fulfilling any of the three subtype definitions were termed “unspecific”.

3.5 | Definition of outcome criteria

As some items of the HAMD scale were used to classify subtypes of depression, all depression-specific symptomatic outcomes relied on the MADRS: remission was defined as MADRS total score ≤ 10 and response as 50% baseline reduction of the MADRS total score at discharge. In addition to these binary criteria, the relative change of the MADRS total score from admission to discharge was calculated. Values $\leq -50\%$ correspond to the response criterion. A reduction of $\geq 20\%$ of the MADRS score two weeks after admission was defined as early improvement (Henkel et al., 2009). Further outcome criteria were the GAF and SOFAS at discharge and a treatment resistance index according to the “Maudsley Staging” method (Fekadu, Wooderson, Markopoulou, & Cleare, 2009). We also analysed NEO-FFI subscores at discharge.

3.6 | Statistical analyses

Patients were eligible for this *post hoc* analysis if at least complete ratings of HAMD, MADRS, BADO scores and AMDP items at baseline to define subtypes of depression and one post-baseline MADRS score were available.

Descriptive statistics with absolute numbers and percentages or mean (median) values \pm standard deviation (SD) or \pm inter-quartile range (IQR) as appropriate are displayed. All analyses were based on available cases. Missing data for individual comparisons are indicated in Tables 1–3.

Proportional subtype allocation is illustrated using a Venn diagram (Wilkinson, 2012).

Baseline characteristics and outcome criteria were compared between distinct subtypes of depression using omnibus tests and pairwise post-tests. Associations between subtypes and categorical variables were assessed using Cochran–Mantel–Haenszel tests with stratification by centre. For all other variables, mixed regression models were estimated using centre as a random effect, where the fixed effect of the subtype was assessed with a Wald test. We used

TABLE 1 Baseline demographic characteristics of the whole sample and distinct depressive subtypes, results of overlap groups are not presented

		Overall (n = 833)	Anxious (1) (n = 233)	Atypical (2) (n = 61)	Melancholic (3) (n = 43)	Unspecific (4) (n = 365)	p-Value ^a	Post-test ^b
Gender	Female	522 (63%)	150 (64%)	44 (72%)	24 (56%)	217 (59%)	0.17	
Age	Mean (median) ± SD	45.4 (46.3) ± 11.93	46.3 (47.9) ± 12.78	44.7 (46.0) ± 11.48	46.6 (47.6) ± 11.04	44.0 (44.8) ± 11.78	0.12	
Age of onset	Mean (median) ± SD [Missings]	38.0 (38.0) ± 12.56 [29]	38.8 (38.0) ± 13.01 [8]	37.9 (37.5) ± 12.90 [1]	39.5 (41.0) ± 11.46 [6]	37.3 (37.0) ± 12.58 [12]	0.29	
Reason for admission	Psychological change	438 (54%)	142 (63%)	30 (50%)	22 (51%)	177 (49%)	0.29	
	Suicidality	230 (28%)	46 (20%)	19 (32%)	16 (37%)	112 (31%)		
	Aggressiveness	1 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
	Psychosocial crisis	41 (5%)	10 (4%)	2 (3%)	1 (2%)	24 (7%)		
	Treatment resistance	84 (10%)	22 (10%)	9 (15%)	2 (5%)	37 (10%)		
	Adverse events	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
	Other	20 (2%)	5 (2%)	0 (0%)	2 (5%)	8 (2%)		
	[missing]	[19]	[7]	[1]	[0]	[7]		
Diagnostic type	Bipolar	50 (6%)	8 (3%)	4 (7%)	3 (7%)	29 (8%)	0.0078	1–4 (0.025)
	Single episode	342 (41%)	113 (48%)	17 (28%)	20 (47%)	150 (41%)		
	Recurrent depression	441 (53%)	112 (48%)	40 (66%)	20 (47%)	186 (51%)		
Psychotic depression ^c	Yes	61 (7%)	17 (7%)	4 (7%)	3 (7%)	17 (5%)	0.56	
Suicidality ^d	Yes	382 (46%)	103 (44%)	26 (43%)	22 (51%)	161 (44%)	0.63	
Any personality disorder	Yes	235 (28%)	62 (27%)	21 (34%)	13 (30%)	104 (28%)	0.48	
Comorbid F1 ^e	Yes	84 (10%)	22 (9%)	9 (15%)	4 (9%)	39 (11%)	0.91	
Comorbid F4 ^e	Yes	94 (11%)	31 (13%)	10 (16%)	2 (5%)	29 (8%)	0.018	
Number of comorbidities	Mean (median) ± IQR	0.4 (0) ± 1.0	0.4 (0) ± 1.0	0.7 (0) ± 1.0	0.4 (0) ± 1.0	0.4 (0) ± 1.0	0.44	
Duration of episode	< 1 month	117 (14%)	28 (12%)	13 (22%)	11 (27%)	54 (15%)	0.00035	1–3 (0.005) 2–3 (0.022) 2–4 (0.017) 3–4 (0.022)
	< 6 months	440 (54%)	121 (53%)	20 (34%)	27 (66%)	201 (56%)		
	< 2 years	210 (25%)	64 (28%)	18 (31%)	3 (7%)	84 (24%)		
	> 2 years	54 (7%)	15 (7%)	8 (14%)	0 (0%)	17 (5%)		
	[missing]	[21]	[5]	[2]	[2]	[9]		
Any previous treatment	Yes [missing]	602 (73%) [9]	169 (73%) [2]	48 (80%) [1]	27 (66%) [2]	247 (68%) [4]	0.44	

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

		Overall (n = 833)	Anxious (1) (n = 233)	Atypical (2) (n = 61)	Melancholic (3) (n = 43)	Unspecific (4) (n = 365)	p-Value ^a	Post-test ^b
Number of previous hospitalizations	Mean (median) ± IQR	1.5 (1) ± 2.0	1.2 (0) ± 2.0	1.3 (1) ± 2.0	1.2 (1) ± 2.0	1.5 (0) ± 2.0	0.98	
Partner	Yes [missing]	422 (51%) [4]	120 (52%) [1]	28 (46%) [0]	22 (51%) [0]	189 (52%) [0]	0.39	
School qualification	No	143 (18%)	36 (16%)	15 (25%)	10 (24%)	61 (17%)	0.99	
	Secondary modern school qualification	162 (20%)	41 (18%)	9 (15%)	9 (21%)	73 (20%)		
	O-level	239 (30%)	68 (31%)	16 (27%)	12 (29%)	105 (29%)		
	University-entrance diploma	264 (33%)	77 (35%)	20 (33%)	11 (26%)	119 (33%)		
	[missing]	[25]	[11]	[1]	[1]	[7]		
Vocational qualification	No	129 (16%)	39 (17%)	13 (22%)	4 (9%)	55 (16%)	0.40	
	Apprenticeship	359 (44%)	85 (38%)	24 (40%)	23 (53%)	170 (48%)		
	University of applied sciences degree	159 (20%)	45 (20%)	15 (25%)	9 (21%)	64 (18%)		
	University degree	161 (20%)	56 (25%)	8 (13%)	7 (16%)	65 (18%)		
	[missing]	[25]	[8]	[1]	[0]	[11]		
Job situation	Employed (broadly defined)	561 (70%)	148 (66%)	44 (77%)	31 (76%)	258 (73%)	0.74	
	Unemployed	107 (13%)	33 (15%)	4 (7%)	3 (7%)	50 (14%)		
	Retired	129 (16%)	44 (20%)	9 (16%)	7 (17%)	44 (12%)		
	[missing]	[36]	[8]	[4]	[2]	[13]		
Family history of psychiatric diseases	Yes [missing]	423 (51%) [9]	115 (50%) [4]	29 (48%) [1]	17 (40%) [0]	194 (54%) [3]	0.11	
Early life stress before sixth year	Yes [missing]	142 (17%) [9]	47 (21%) [4]	7 (12%) [1]	9 (21%) [0]	59 (16%) [3]	0.39	
Early life stress between sixth and 15th year	Yes [missing]	165 (20%) [9]	51 (22%) [4]	11 (18%) [1]	14 (33%) [0]	68 (19%) [3]	0.16	
MADRS at baseline	Mean (median) ± SD [missing]	29.8 (30.0) ± 7.50	31.3 (31.0) ± 7.15	25.8 (26.0) ± 6.18	33.3 (33.0) ± 5.61	27.3 (28.0) ± 7.03	< 0.0001	1–2 (0.002) 1–3 (0.028) 1–4 (< 0.0001) 2–3 (< 0.0001) 3–4 (< 0.0001)
GAF at baseline	Mean (median) ± SD [missing]	48.3 (50.0) ± 11.37 [7]	47.5 (45.0) ± 11.59 [2]	48.7 (50.0) ± 8.59	46.1 (48.0) ± 9.16	49.6 (50.0) ± 11.84 [4]	0.42	
SOFAS at baseline	Mean (median) ± SD [missing]	50.5 (50.0) ± 12.97 [10]	49.5 (50.0) ± 12.66 [4]	51.4 (50.0) ± 9.70	49.0 (50.0) ± 12.54 [1]	52.0 (50.0) ± 13.53 [4]	0.72	
NEO-FFI at baseline	Mean (median) ± SD [missing]							

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	Overall (n = 833)	Anxious (1) (n = 233)	Atypical (2) (n = 61)	Melancholic (3) (n = 43)	Unspecific (4) (n = 365)	p-Value ^a	Post-test ^b
Neuroticism	2.6 (2.6) ± 0.62 [128]	2.6 (2.6) ± 0.63 [45]	2.5 (2.7) ± 0.65 [5]	2.5 (2.6) ± 0.70 [9]	2.5 (2.5) ± 0.60 [43]	0.060	1–4 (0.046)
Extraversion	1.7 (1.8) ± 0.54 [128]	1.7 (1.6) ± 0.54 [45]	1.7 (1.5) ± 0.62 [4]	1.8 (1.8) ± 0.65 [9]	1.7 (1.8) ± 0.53 [43]	0.34	
Openness	2.2 (2.2) ± 0.51 [128]	2.2 (2.2) ± 0.48 [45]	2.3 (2.2) ± 0.53 [4]	2.2 (2.2) ± 0.49 [9]	2.2 (2.2) ± 0.54 [43]	0.63	
Tolerance	2.5 (2.5) ± 0.45 [128]	2.5 (2.5) ± 0.44 [45]	2.5 (2.5) ± 0.54 [4]	2.6 (2.5) ± 0.44 [9]	2.5 (2.4) ± 0.45 [43]	0.37	
Conscientious	2.4 (2.4) ± 0.60 [128]	2.3 (2.3) ± 0.61 [45]	2.5 (2.5) ± 0.54 [4]	2.3 (2.2) ± 0.66 [9]	2.4 (2.5) ± 0.60 [43]	0.29	

^aFor categorical variables, the Cochran–Mantel–Haenszel Test was used, for all other variables the Wald-test for the subtype in a mixed regression model using the centre as a random effect (assuming Poisson and negative binomial distribution for the numbers of comorbidities and previous hospitalizations, respectively, and normal distribution otherwise).

^bPairwise comparisons were adjusted for multiple testing according to Holm's method.

^cPsychotic depression was defined according to ICD-10 in the case of fulfilling criteria for bipolar affective disorder, current episode severe depression with psychotic symptoms (F31.5), severe depressive episode with psychotic symptoms (F32.3) or recurrent depressive disorder, current episode severe with psychotic symptoms (F33.3).

^dSuicidality was defined according to BADO items in the case of suicidality as reason for admission or suicidality or suicide attempt prior to admission.

^eComorbid F1 covers all mental and behavioural disorders due to psychoactive substance use (ICD-10: F10.x–F19.x) and comorbid F4 refers to the ICD-10 chapter of neurotic, stress-related and somatoform disorders.

Poisson or negative binomial models for count variables, logistic models for binary outcome criteria, and Gaussian models for other variables (with square root transformation, if appropriate). Models of outcome criteria were additionally adjusted for baseline values. The p-values of post-tests were adjusted for multiple comparisons using Holm's (1979) method.

Patients with an overlap of two subtypes were compared with those patients showing only one of the distinct subtypes assessing all variables with significant differences between the distinct subtypes. Concerning patients fulfilling criteria for both melancholic and atypical subtype, we compared the overlap group regardless of presence or absence of criteria for anxious subtype. We further compared means of the anxiety/somatization score in all patients fulfilling criteria for anxious depression with respect to the other subtypes using mixed regression models as mentioned earlier.

The treatment resistance index was calculated on the basis of the "Maudsley Staging" method (Fekadu et al., 2009). Due to some missing data the definition of treatment failures of the method of Fekadu et al. (2009) had to be slightly adapted. In detail the electroconvulsive therapy (ECT) was considered as fulfilled in all cases where ECT was applied, and not only in those patients with at least an eight session course. Secondly, antidepressive treatment trials and use of augmentation strategies were reckoned in all cases with at least one week of continuous antidepressive or augmentation treatment with the same agent. No minimum dosage was required. Given these changes the scoring was applied according to Fekadu et al. (2009) yielding a score ranging from 3 to 15.

All statistical analyses were performed using the statistical software environment R 3.3.2 (R Core Team, 2016) with the packages *veneuhr* (for Figure 1), *VIM* (for Figure 2), *lme4* (for mixed models), and *multcomp* (for adjusted post-tests).

4 | RESULTS

4.1 | Sample characteristics and distribution of subtypes of depression

The German Research Network on Depression encompassed a total of 1073 patients. For this *post hoc* analysis 833 patients were available to define and compare subtypes of depression (59 patients were excluded due to missing baseline data; 78 patients refused inpatient treatment after start of the antidepressant treatment (mean treatment time 20.9 days (± 21.97 days) and were classified as dropouts; 982 patients had minimum baseline data (BADO-A & HAMD-21 & ICD-10), of which 881 were documented on those five AMPD items for definition of atypical subtype, of which 833 patients were available with baseline MADRS and at least one follow-up MADRS score).

Absolute numbers and percentages of depression subtypes are highlighted in Figure 1. The majority of patients were assigned to at least one of the subtypes (56%); 44% had no assignment (unspecific), 43% were of the anxious, 16% of the atypical and 15% of the melancholic subtype; 16% were classified with more than one subtype of depression. Anxious depression was also the most frequent distinct subtype.

TABLE 2 Outcome at discharge of whole sample and distinct depressive subgroups; results of overlap groups are not presented

		Overall (n = 833)	Anxious (1) (n = 233)	Atypic (2) (n = 61)	Melancholic (3) (n = 43)	Unspecific (4) (n = 365)	p-Value ^a	Post-test ^d
Early improvement ^d	Yes (%)	546 (66%)	139 (60%)	37 (61%)	39 (91%)	246 (67%)	0.0149	1–3 (0.022)
Response ^d	Yes (%)	595 (71%)	166 (71%)	42 (69%)	37 (86%)	259 (71%)	0.39	
Remission ^d	Yes (%)	465 (56%)	125 (54%)	35 (57%)	25 (58%)	223 (61%)	0.93	
Duration of hospital stay ^e (days)	Mean (median) ± IQR (range)	63.3 (55) ± 47.0 (1–363)	66.0 (56) ± 46.0	70.4 (56) ± 38.0	54.9 (44) ± 48.0	61.5 (50) ± 49.0	0.149 [§]	
MADRS ^b at discharge	Mean (median) ± SD	11.2 (9.0) ± 8.83	12.1 (10.0) ± 9.20	11.1 (9.0) ± 8.86	9.4 (8.0) ± 8.69	10.1 (8.0) ± 8.34	0.267	
Relative change of MADRS ^b	Mean (median) ± SD	−61.1 (−68.8) ± 31.8	−60.1 (−69.7) ± 34.0	−56.3 (−63.2) ± 35.0	−71.2 (−76.9) ± 26.2	−61.8 (−69.2) ± 31.8	0.369	
Treatment resistance index ^e (range 3–15)	Mean (median) ± IQR (range) [missing]	7.0 (7) ± 2.0 (4–13) [117]	7.0 (7) ± 2.0 [35]	7.0 (7) ± 2.0 [6]	7.0 (7) ± 2.0 [7]	6.9 (7) ± 2.0 [40]	0.743 [§]	
GAF ^b at discharge	Mean (median) ± SD [missing]	69.9 (70.0) ± 11.4 [83]	69.3 (70.0) ± 11.9 [23]	67.4 (70.0) ± 9.3 [2]	72.2 (70.0) ± 12.8 [3]	71.4 (70.0) ± 10.8 [45]	0.266	
SOFAS ^b at discharge	Mean (median) ± SD [missing]	68.4 (70.0) ± 11.5 [89]	68.3 (70.0) ± 11.2 [26]	65.6 (65.0) ± 10.9 [4]	70.8 (70.0) ± 12.0 [3]	69.5 (70.0) ± 11.6 [47]	0.368	
NEO-FFI neuroticism ^b at discharge	Mean (median) ± SD [missing]	2.2 (2.2) ± 0.67 [297]	2.3 (2.2) ± 0.67 [92]	2.3 (2.2) ± 0.62 [21]	2.0 (2.2) ± 0.63 [16]	2.1 (2.1) ± 0.67 [127]	0.258	
NEO-FFI extraversion ^b at discharge	Mean (median) ± SD [missing]	1.9 (1.9) ± 0.50 [297]	1.9 (1.9) ± 0.49 [92]	1.8 (1.9) ± 0.54 [21]	1.9 (1.9) ± 0.57 [16]	2.0 (2.0) ± 0.52 [127]	0.383	
NEO-FFI openness ^b at discharge	Mean (median) ± SD [missing]	2.3 (2.2) ± 0.48 [297]	2.3 (2.2) ± 0.48 [92]	2.3 (2.4) ± 0.51 [21]	2.3 (2.2) ± 0.45 [16]	2.3 (2.2) ± 0.49 [127]	0.792	
NEO-FFI tolerance ^b at discharge	Mean (median) ± SD [missing]	2.6 (2.5) ± 0.44 [297]	2.6 (2.6) ± 0.45 [92]	2.5 (2.5) ± 0.40 [21]	2.6 (2.6) ± 0.46 [16]	2.6 (2.5) ± 0.43 [127]	0.838	
NEO-FFI conscientious ^b at discharge	Mean (median) ± SD [missing]	2.6 (2.6) ± 0.53 [297]	2.5 (2.4) ± 0.56 [92]	2.6 (2.7) ± 0.50 [21]	2.7 (2.8) ± 0.56 [16]	2.6 (2.6) ± 0.53 [127]	0.0093	1–3 (0.01)

^aWald test for the subtype in a mixed regression model with centre as a random effect (logistic model for the three outcome criteria, Gaussian otherwise).

^bFor these variables, statistical group comparisons are adjusted for baseline MADRS-scores, other variables at discharge are adjusted for their respective baseline values.

^cWith square root transformation of the duration to support a Gaussian model.

^dPairwise comparisons were adjusted for multiple testing using Holm's method.

^eThe treatment resistance index was calculated based on the “Maudsley Staging” method with some modifications due to missing data as described in the main text.

TABLE 3 Comparisons of patients with distinct depressive subtypes and patients with an overlap summarized for all groups. Only significant differences of baseline and outcome variables of distinct subgroups were compared to corresponding overlap groups

		Anx. ^b (1) (n = 233)	Anx.-Melan. (2) (n = 60)	Melan. (3) (n = 43)	Anx.-Atyp. (4) (n = 60)	Atyp. (5) (n = 61)	Melan.-Atyp. (6) (n = 21)	p-Value ^c
Duration of episode	< 1 month	28 (12%)	7 (12%)	11 (27%)	4 (8%)	13 (22%)	0 (0%)	1-2 (0.33) 2-3 (0.038) 5-6 (0.018) 3-6 (0.015)
	< 6 months	121 (53%)	35 (60%)	27 (66%)	22 (45%)	20 (34%)	14 (67%)	
	< 2 years	64 (28%)	10 (17%)	3 (7%)	15 (31%)	18 (31%)	7 (33%)	
	> 2 years	15 (7%)	6 (10%)	0 (0%)	8 (16%)	8 (14%)	0 (0%)	
	[missing]	[5]	[2]	[2]	[1]	[2]	[0]	
Diagnostic type	Bipolar	8 (3%)	2 (3%)	3 (7%)	0 (0%)	4 (7%)	4 (19%)	1-4 (0.022)
	Single episode	113 (48%)	21 (35%)	20 (47%)	16 (32%)	17 (28%)	5 (24%)	
	Recurrent depression	112 (48%)	37 (62%)	20 (47%)	34 (68%)	40 (66%)	12 (57%)	
MADRS at baseline	Mean (median) ± SD	31.3 (31.0) ± 7.2	36.8 (37.0) ± 6.65	33.3 (33.0) ± 5.6	31.6 (31.0) ± 5.8	25.8 (26.0) ± 6.2	37.2 (37.0) ± 5.7	1-2 (< 0.0001) 2-3 (0.021) 1-4 (0.45) 4-5 (0.0002) 5-6 (< 0.0001) 3-6 (0.026)
Early improvement ^a	Yes	139 (60%)	40 (67%)	39 (91%)	29 (58%)	37 (61%)	16 (76%)	1-2 (0.73) 2-3 (0.012) 5-6 (0.567) 3-6 (0.147)
NEO-FFI conscientious ^a at discharge	Mean (median) ± SD [Missings]	2.5 (2.4) ± 0.56 [92]	2.6 (2.7) ± 0.50 [19]	2.7 (2.8) ± 0.56 [16]	2.5 (2.7) ± 0.50 [21]	2.6 (2.7) ± 0.50 [21]	2.6 (2.8) ± 0.57 [5]	1-2 (0.15) 2-3 (0.12) 5-6 (0.13) 3-6 (0.50)

^aStatistical group comparisons are adjusted on respective baseline values.

^bAnx., distinct anxious; Anx.-Melan., anxious-melancholic overlap; Melan., distinct melancholic; Anx.-Atyp., anxious-atypical overlap; Atyp., distinct atypical; Melan.-Atyp., melancholic-atypical overlap regardless of concurrent anxious features.

^cWald tests for the subtype in mixed regression models with centre as a random effect as in Table 2, here p-values are not adjusted for multiple testing.

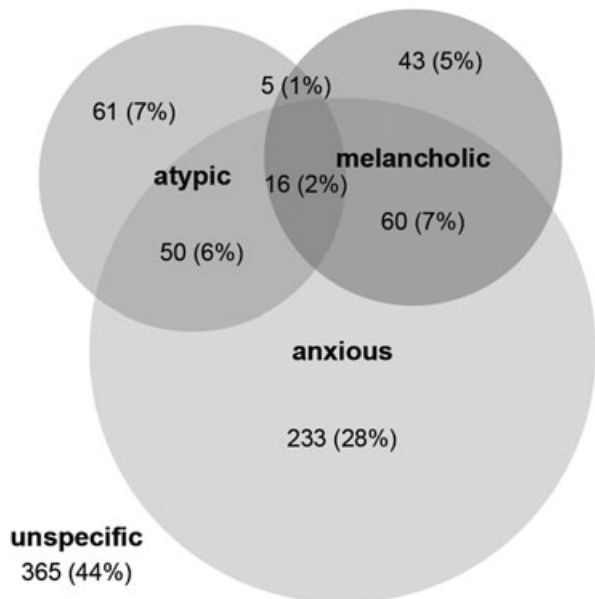


FIGURE 1 Venn diagram (90) showing proportional allocation of depression subtypes

Demographic and clinical characteristics for the whole sample, the distinct subtypes and unspecified subgroup are shown in Table 1.

Overall, the majority of patients (80%) were treated in university hospitals. These patients were significantly more often diagnosed with a personality disorder ($p = 0.0009$) and had significantly longer index episodes ($p = 0.048$) compared to patients treated in district hospitals. Subtypes were unevenly distributed across the centres. To account for these centre-effects we included centre as random-effect in all subsequent analyses.

Patients with distinct melancholic subtype had the shortest durations of present episode compared to all other subtypes (versus anxious $p = 0.005$; versus atypical $p = 0.022$; versus unspecified $p = 0.022$), patients with distinct atypical subtype had greatest proportion of longer episodes (versus melancholic $p = 0.022$; versus unspecified $p = 0.017$), patients with distinct melancholic subtype had

significantly higher MADRS scores at admission compared to all other subtypes (versus anxious $p = 0.028$; versus atypical $p < 0.0001$; versus unspecified $p < 0.0001$), patients with distinct anxious subtype had significantly higher MADRS scores at admission compared to atypical ($p = 0.002$) and unspecified subtype ($p < 0.0001$) and patients with distinct anxious subtype had higher NEO-FFI neuroticism scores compared with patients with unspecified subtype ($p = 0.046$). For all other baseline characteristics, there was no evidence for differences among distinct subtypes of depression.

4.2 | Treatment

After adjusting for any centre effect there were no differences in psychopharmacological interventions between the subtypes, including use of antipsychotics (stratified for typical, atypical), antidepressants [stratified for tricyclic antidepressants (TZAs), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), other], tranquilizers, mood-stabilizers and lithium, dopamine agonists, beta-blockers and other psychopharmacological substances.

4.3 | Outcome at discharge

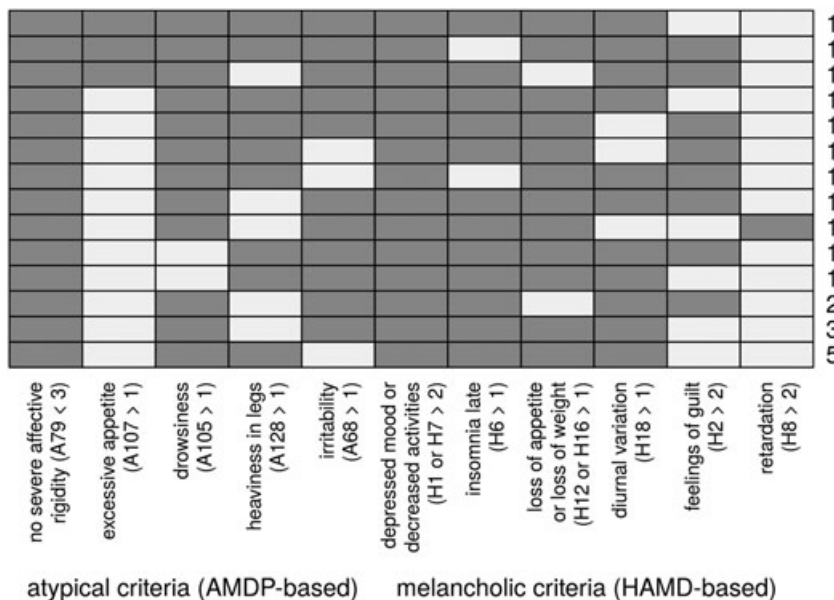
Patients with distinct melancholic depression were significantly more often early improvers compared to the distinct anxious subtype ($p = 0.022$). NEO-FFI conscientious subscore was significantly higher in patients with distinct melancholic subtype compared with the distinct anxious subtype ($p = 0.01$). All other outcome criteria did not differ between the groups (see Table 2).

4.4 | Patients with subtype overlap

As was already shown in Figure 1, a substantial number of patients were assigned to more than one subtype of depression. Comparisons of patients with an overlap of subtypes with those patients exhibiting only one of these subtypes are shown in Table 3.

The anxious-melancholic overlap group had significantly longer duration of current episode ($p = 0.038$) and lower proportion of

FIGURE 2 Frequency diagram of fulfilled criteria in the subgroup of melancholic-atypical overlap group ($n = 21$). The frequency diagram shows all naturally occurring psychopathological patterns of patients assigned to the melancholic-atypical overlap group. The exact number of patients fulfilling the respective pattern is displayed on the right. A, AMDP items; H, HAMD items; dark grey colour indicates criterion fulfilled, horizontal lines stand for combination of fulfilled items (e.g. all patients in this overlap group fulfilled criterion A79 < 3 [no severe affective rigidity] [column on the left]; criterion H8 > 2 [retardation] was least common [column on the right]. The most common pattern/combination of criteria is displayed in the bottom row, being fulfilled by five patients)



patients with early improvement ($p = 0.012$) compared to patients with distinct melancholic subtype, but not compared to the distinct anxious subtype. The mean MADRS score was significantly higher in the overlap group compared to both distinct groups (versus distinct anxious $p < 0.0001$; versus distinct melancholic $p = 0.021$). The NEO-FFI conscientious subscore at discharge of the overlap group was between the two distinct subgroups and did not differ significantly.

The anxious-atypical overlap group resembled the distinct atypical subtype in terms of distribution of ICD-10 diagnostic type of depression (but differed from the distinct anxious group, $p = 0.022$), but mean MADRS scores at baseline were similar to the distinct anxious subtype (and different from the atypical group, $p = 0.0002$) (see Table 3).

Patients with an overlap of melancholic and atypical criteria had significantly higher MADRS scores at admission compared with both distinct subgroups (versus melancholic $p = 0.026$; versus atypical $p < 0.0001$) (see Table 3). The overlap group was between the two distinct subgroups in terms of duration of current episode (distinct melancholic versus melancholic-atypical $p = 0.015$; distinct atypical versus melancholic-atypical $p = 0.018$).

The frequency of covered items to fulfill criteria for either subtype is shown in Figure 2.

Means of the anxiety/somatization scores increased from patients with distinct anxious subtype to the overlap groups resulting in overall significant differences (Wald-test for group comparisons in a mixed regression model using centre as random effect: $p = 0.031$). Yet *post hoc* *t*-tests were not significant with adjustment for multiple testing (anxiety/somatization subscore (mean \pm SD): all patients with anxious depression: 8.8 ± 1.67 ; distinct anxious: 8.6 ± 1.51 ; anxious-atypical: 8.6 ± 1.65 ; anxious-melancholic 9.2 ± 2.05 ; anxious-melancholic-atypical: 9.6 ± 2.03).

5 | DISCUSSION

The major finding of our *post hoc* analysis is on the one hand the fact that the investigated subtypes of depression differed only in four out of 25 studied baseline characteristics and in two out of 10 studied outcome criteria, and on the other hand that a considerable number of patients fulfil criteria for more than one subtype of MDD. The proportions of overlap were in similar magnitude to the results of the STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) and iSPOT-D (International Study to Predict Optimized Treatment – Depression) samples using a similar approach (Arnow et al., 2015). In both trials, fewer patients were assigned to no specific subtype (iSPOT 25% and STAR*D 33%); accordingly, more patients were classified to a distinct subtype or one of the overlap groups. The STAR*D sample subtype distribution clearly had the same emphasis on the anxious subtype and smaller proportions of overlap groups, just as our sample (distinct anxious 28%, distinct melancholic 6%, distinct atypical 7%, melancholic-anxious 14%, melancholic-atypical 1%, anxious-atypical 8% and all three subtypes 3%) – whereas the iSPOT sample differed substantially with greater overlap groups (distinct anxious 13%, distinct melancholic 11%, distinct atypical 15%, melancholic-anxious 5%, melancholic-atypical 7%, anxious-atypical 13% and all three subtypes 11%) (Arnow et al., 2015).

The prevalence of depression subtypes varies depending on applied definition, patient care setting and population under study. Our findings are in a comparable magnitude with previous results investigating all three subtypes (Arnow et al., 2015; Uher et al., 2011). Prevalence rates of anxious depression are in very good accordance with the results of others (Fava et al., 2004; Fava et al., 2006; Wiethoff et al., 2010).

Before discussing the clinical characteristics of patients with subtype overlap we want to put the findings of the distinct subtypes into perspective with results of the literature as our approach of studying distinct subtypes differs from previous studies.

5.1 | Clinical characteristics of distinct depression subtypes

5.1.1 | Distinct melancholic subtype

In agreement with our results most reports of the literature found significantly higher baseline severity in melancholic subtype compared to non-melancholic patients (Kaestner et al., 2005; Khan et al., 2006; McGrath et al., 2008; Uher et al., 2011; Whiffen, Parker, Wilhelm, Mitchell, & Malhi, 2003), but not all (Fink et al., 2007; Rothermundt et al., 2001). Indeed, some authors suggested severity of depression as the only prerequisite of melancholic depression hypothesizing a threshold-model (Kendler, 1997; Schotte, Maes, Cluydts, & Cosyns, 1997), while others highlighted psychomotor disturbances as the most important and distinct core feature (Parker et al., 1995; Parker et al., 2000). Using an LCA approach in the same patient sample Buhler et al. (2014) found higher HAMD-17 baseline scores in patients who were characterized by anxious features compared to patients who displayed melancholic features.

Duration of current episode was further significantly shorter in patients with distinct melancholic depression compared to all other subtypes, which is in line with the findings of the large sample of the STAR*D trial (Khan et al., 2006).

With regard to outcome parameters, the more favourable aspects of patients with melancholic subtype being significantly more often early improvers (91%) and having highest GAF and SOFAS scores at discharge, the latter two though not being significantly different, could be due to the naturalistic treatment setting being poorly comparable with study populations showing e.g. worse treatment outcome in melancholic patients compared to all non-melancholic patients in the case of treatment with SSRIs (McGrath et al., 2008; Uher et al., 2011).

Interestingly, NEO-FFI conscientious scores were highest in patients with distinct melancholic subtype at discharge, and differences were significant compared to the distinct anxious subtype. This might be considered in accordance with results of other studies finding association of Tellenbach's *typus melancholicus* featuring perfectionism in patients with melancholic depression at the nadir of their episode (Furukawa et al., 1998; Rubino, Zanasi, Robone, & Siracusano, 2009).

Within the melancholic subtype male gender was more often represented compared to the other subtypes, which would be in accordance with previous results, yet our findings were not significant (Hildebrandt, Stage, & Kragh-Soerensen, 2003).

Other interesting non-significant results are the low rates of positive family history in patients with distinct melancholic subtype, challenging the hypothesized more biological background of this subtype. However, this is in accordance with previous findings not reporting any differences in family history of depressive disorders (Andreasen et al., 1986; Khan et al., 2006; McGuffin, Katz, & Bebbington, 1987; Parker et al., 2000).

Ourselves and others found no association of depression with psychotic features and melancholic subtype in comparison to non-melancholic subtypes (Melartin et al., 2004) or other subtypes of depression (Duggan, Lee, & Murray, 1991). By contrast Parker et al. (2000) hypothesized psychotic depression to be a subtype of melancholic depression, showing most of endogeneity items and more severe psychomotor disturbances.

In summary, our results of distinct subtypes are in accordance with previous findings and overall patients with distinct melancholic subtype seem to have shorter, but more severe episodes of major depression, yet respond quite well to antidepressive treatment not restricting options to any specific agent.

5.1.2 | Distinct atypical subtype

Most characteristics of distinct atypical subtype in our study are in agreement with previous findings such as longest durations of episode, most often treatment resistance as reason for admission, highest rates of any pretreatment and highest rates of recurrent depression. Though results were not significant in *post hoc* pairwise group comparisons, these findings might reflect the more chronic nature of illness course of patients with atypical depression (Stewart, McGrath, Rabkin, & Quitkin, 1993) showing also lower proportion of patients with full remission (APA, 2000b). Fittingly, patients with distinct atypical subtype had low rates of early improvement, longest duration of hospitalization, lowest relative change in MADRS scores and lowest GAF and SOFAS scores at discharge. Though not all results were significantly different it seems in summary that patients with distinct atypical depression have longer periods of major depression and do not respond very well to pharmacological treatment. Furthermore, we found a higher number of comorbidities using SCID-I and SCID-II interviews, though not being significantly different. In qualification, it should be stated that not all potentially co-existing comorbidities in DSM-IV are captured with these structured interviews.

More contradictory are the low MADRS baseline scores of patients with atypical depression. Though being in line with previous reports of our group investigating atypical features in primary care patients (Henkel et al., 2004), they seem to stand in contrast to results of the same sample exploring features of patients with atypical subtype and non-atypical subtype (Seemuller et al., 2008) and also to the results of others (Novick et al., 2005; Parker et al., 2002; Posternak & Zimmerman, 2002). The reason for this discrepancy might lie in the fact that we compared distinct subtypes in the analysis at hand.

The same accounts for gender distribution, age and age at onset. While some found significant differences (Akiskal & Benazzi, 2005; Angst, Gamma, Sellaro, Zhang, & Merikangas, 2002; Novick et al., 2005; Parker et al., 2002; Seemuller et al., 2008; Uher et al., 2011), others did not (Henkel et al., 2004; Parker et al., 2002; Posternak &

Zimmerman, 2002; Robertson et al., 1996). Thus our negative findings at least do not stand in contrast with previous results.

5.1.3 | Distinct anxious subtype

Differences in baseline variables of patients with distinct anxious depression were somewhat between results of distinct melancholic and distinct atypical subtypes with respect to MADRS scores and duration of current episode. The only specific finding might be higher NEO-FFI neuroticism scores. Yet results were only significant in comparison with the unspecific subgroup.

Thus the distinct anxious subtype of our study behaves different with regard to approaches comparing all patients with anxious depression versus non-anxious-depression, as some of these previous studies found anxious depressive patients to be associated with older age (Fava et al., 2004; Fava et al., 2006; Uher et al., 2011; Wiethoff et al., 2010), later age at onset (Uher et al., 2011), more severe depression (Fava et al., 2004; Fava et al., 2006; Uher et al., 2011; Wiethoff et al., 2010), greater functional impairment (Fava et al., 2004; Fava et al., 2006; Joffe, Bagby, & Levitt, 1993), chronicity (VanValkenburg, Akiskal, Puzantian, & Rosenthal, 1984), delayed response to treatment (Clayton et al., 1991; Fava et al., 2008), female gender (Fava et al., 2004; Fava et al., 2006), non-single marital status (Fava et al., 2004; Fava et al., 2006), being unemployed (Fava et al., 2004; Fava et al., 2006), being less educated (Fava et al., 2004; Fava et al., 2006; Wiethoff et al., 2010), being of Hispanic origin (Fava et al., 2004; Fava et al., 2006) and having more often suicidal ideation (Fava et al., 2004; Fava et al., 2006; Tollefson, Rampey, Beasley Jr, Enas, & Potvin, 1994b).

We only found non-significant tendencies which might be considered supporting previous findings as in our sample patients of the distinct anxious subtype had highest rates of unemployment, second highest MADRS scores at baseline, highest rates of female patients compared with distinct melancholic subtype and the unspecific group and were among the oldest.

In some aspects our results are in good accordance with previous findings also investigating an inpatient sample reporting no differences in age at onset, presence of comorbid personality disorder or suicidality (Wiethoff et al., 2010).

Regarding outcome parameters we found no differences in response and remission comparing distinct subtypes. Reports on overall responsiveness to antidepressant treatment are contradictory, as some found patients with anxious depression less likely to respond (Davidson, Meoni, Haudiquet, Cantillon, & Hackett, 2002; Wiethoff et al., 2010) while others did not (Nelson, 2010; Tollefson, Holman, Saylor, & Potvin, 1994a; Uher et al., 2011). In our sample patients with distinct anxious subtype of depression showed lowest proportion of patients with early improvement, which fits well with previous findings of delayed response to treatment (Clayton et al., 1991; Fava et al., 2008).

5.2 | Characteristics of subtype overlap

There are only a few reports in the literature comparing distribution of depression subtypes and their overlap. We found equal extension of overlap between anxious subtype and atypical or melancholic subtype. This is in contrast to the results of Fava et al. (2004,

2006) finding patients with anxious depression to exhibit melancholic features more often, which seems surprising in light of the fact that patients with distinct atypical subtype in our study had highest comorbidity rates of any somatoform and stress-related disorders, including panic disorder, generalized anxiety disorder or agoraphobia (see also Seemuller et al., 2008). Our results underline the close relationship between anxiety symptoms and atypical depression, as was also proposed by Roth, Gurney, Garside, and Kerr (1972). Differences in respect to the results of Fava et al. (2004, 2006) may be due to the fact that we compared primarily distinct subgroups and the sample consisted of inpatients.

5.2.1 | Overlap with anxious features: Worsening of treatment outcome?

Our results evoke the impression that the addition of anxious features worsen treatment outcome in patients otherwise classified as either atypical or melancholic. Proportion of early improvement significantly dropped, duration of index episode was longer, MADRS scores at baseline were higher and diagnostic subtype more often recurrent compared to the distinct subtypes. As MADRS scores at baseline were highest in patients of distinct melancholic subtype and all results were adjusted for severity of depression, this may not seem to be solely related to a higher score in several HAMD-items used to classify anxious subtype. These findings might be considered in line with previous results showing significantly lower response rates in patients with anxious and melancholic features compared to patients of mere melancholic subtype (Domschke, Deckert, Arolt, & Baune, 2010).

With respect to overlap of anxious features with melancholic or atypical subtypes, for clinical routine we therefore suggest screening patients thoroughly for symptoms of anxiety irrespective of other subtype classification as depression severity worsens, while for research purposes patients with anxious features should rather be excluded when an attempt is being made to delineate biological causes or differences of melancholic and atypical depression using a dichotomous approach.

5.2.2 | The atypical-melancholic overlap: More melancholic or more atypical depression?

The last overlap group of our study consisted of patients with melancholic and atypical features irrespective of presence of anxious features due to the small sample size. This group is somewhat artificial, since according to criterion C of DSM-IV, and also of DSM-5, patients must not be diagnosed with atypical specifier in the case of diagnosis of the melancholic subtype. Still, these 21 patients (3%) fulfilled criteria of both subtype definitions when operationalized criteria sets were used, underlining the difficulties in subtype classification based on an operational approach rather than on clinical judgement. These patients exhibited especially unfavourable clinical characteristics, having significantly longer duration of current episode and highest MADRS baseline scores compared to patients with distinct melancholic subtype. Also proportion of patients with early improvement was lower compared to the distinct melancholic subgroup, yet differences did not reach statistical significance. Based on a large ($n = 1624$) community sample the atypical-melancholic

overlap subgroup was as high as 12.2% of all depressed patients using DSM-IV criteria with a non-hierarchical approach (Rodgers et al., 2016).

As some clinical features of DSM-IV (as well as of DSM-5) melancholic and atypical specifier seem to contrast each other we were interested in details of combination of items leading to subtype definition (see Figure 2). Interestingly, some patients with melancholic-atypical overlap were rated both high on HAMD item 12 or 16 (decrease in appetite or weight loss) and AMDP item 107 (increased appetite). This seems to be contradictory; however, a patient could have weight loss and increased appetite over the same time period. Still we cannot completely rule out rating errors. Furthermore, almost none of the patients in our sample with atypical-melancholic overlap scored high on HAMD-item 8 (retardation) and this item was never combined with high scores on HAMD item 2 (feelings of guilt). According to the concepts of Parker et al. (1995) psychomotor disturbances stand at the core of melancholic depression. Thus with respect to these entire differences one could argue that patients with melancholic-atypical overlap were more likely patients with very severe atypical depression, challenging the hierarchical approach of DSM-IV and DSM-5 criteria giving melancholia priority and implying the development of better exclusion criteria for both subtypes in further revisions.

For the purpose of clarity we propose to either exclude patients fulfilling operationalized criteria for both atypical and melancholic features in studies trying to investigate biological causes of depression subtype or to closely monitor such contradictory symptom descriptions, respectively.

5.2.3 | How to proceed with the largest subgroup?

Lastly, it would be worthwhile discussing characteristics of the remaining patients called "unspecific" depressive in the study at hand comprising 44% of patients and constituting the largest subgroup. Clinically these patients on average are shown as having neither best nor worst outcome. Having said this it seems necessary to try and further subdivide this large group in order to individualize treatment options and optimize outcome. Parker and colleagues extensively studied the large non-melancholic subgroup and proposed characteristics and subtypes of this most encountered comparison group (Parker, Roy, Hadzi-Pavlovic, Mitchell, & Wilhelm, 2003; Parker et al., 1998a; Parker et al., 1998b; Parker et al., 1999). However, as Parker and colleagues based their classification on a hierarchical model, which does not include anxious or atypical subtype, this approach and all the remaining patients are barely comparable with our approach. At this stage, using operationalized criteria sets based on common concepts we cannot meaningfully subdivide this large patient group. Statistical approaches using e.g. cluster analyses might be helpful in future studies.

5.3 | Limitations

In interpreting the results of our study several limitations have to be borne in mind. The article reports *post hoc*-analyses of prospective collected data. The study was not designed to investigate clinical features of depression subtypes or to adjust treatment modalities

for the different subtypes. Furthermore, we followed a heuristic approach and the results have to be interpreted according to the exploratory nature of the multiple comparisons. Though raters were extensively trained in all applied scales in order to reduce overall interrater variability we found some differences across sites and accordingly adjusted all tests using centre as random effect. We did not adjust for any variables, as clear confounders for any of the distinctive subtypes or their overlap are yet to be established. We still hope to contribute to the identification of such confounders in future studies.

Although overall inclusion criteria were broad we had to exclude a substantial number of patients due to missing data of one of the scales to apply subtypes of depression criteria or at least one post-baseline MADRS score reducing the total number of 1073 enrolled patients to the 833 available cases for our analyses. In addition, some individual comparisons were hampered by missing data exceeding a total of 50 data (NEO-FFI at baseline and discharge, GAF and SOFAS at discharge and treatment resistance index).

Discrepancies of baseline and outcome parameters with previous results have to be reflected in the light of different comparison groups as most studies focussed on one subtype comparing this with all remaining patients. We used operationalized criteria for subtype definition, which may lead to more subtype overlap than using clinical judgement (Rasmussen, 2007). Numerous other criteria sets to define subtypes of depression would have been possible (Rush & Weissenburger, 1994), including the hierarchal approach of Parker (2000) and Parker et al. (2009). We assumed a categorical approach for atypical, melancholic and anxious depression and chose to investigate psychotic symptoms as independent dimension in all subtypes. The uniform prevalence of 7% of patients with psychotic depression in all three distinct subtypes apart from the unspecific group supports this notion. Yet this could be criticized in light of the model proposed by Parker (2000) and Parker et al. (2009).

All patients were hospitalized and may thus differ from outpatient populations, however, this fact facilitated the analyses of features like suicidality and psychotic symptoms. Nearly all patients were of Caucasian origin so we cannot generalize results to other ethnicities.

However, the strength of our study is clearly the broad applied inclusion criteria not excluding patients with bipolar, psychotic or catatonic depressive characteristics. Therefore, the picture drawn might be representative for inpatient samples of Caucasian origin.

Our attempt to further delineate the concepts of depression subtypes supports a more dimensional approach of subtypes. We found substantial symptom overlap of different depression subtypes using operationalized criteria. Studies trying to further ascertain biological causes of depression subtypes should therefore attempt to compare several groups, distinct and overlap groups. Simply comparing patients with melancholic versus non-melancholic or atypical versus non-atypical features will most likely not result in a clear picture due to heterogeneous comparison groups and might thus contribute to conflicting results (Rasmussen, 2007).

Larger studies involving different symptom-based approaches in combination with biological markers seem to be necessary to further delineate any subtype patterns of depression.

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was part of the German research network, funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) and was conducted in 12 psychiatric hospitals: Berlin Charité Campus Mitte (Andreas Heinz, Mazda Adli, Katja Wiethoff), Berlin Charité Campus Benjamin Franklin (Isabella Heuser, Gerd Bischof), Berlin Auguste Viktoria Klinik (Joachim Zeiler, Robert Fisher, Cornelia Fähser), Berlin St Hedwig (Florian Standfest), Berlin St Joseph (Dorothea Schloth), Düsseldorf (Wolfgang Gaebel, Joachim Cordes, Arian Mobascher), Wasserburg-Gabersee (Gerd Laux, Sissi Artmann), Haar (Wolfram Bender, Nicole Theyson), Halle (Andreas Marneros, Dörthe Strube, Yvonne Reinelt), Heidelberg (Christoph Mundt, Klaus Kronmüller, Daniela Victor), München LMU (Hans-Jürgen Möller, Ulrich Hegerl, Roland Mergel, Michael Riedel, Florian Seemüller, Florian Wickelmaier, Markus Jäger, Thomas Baghai, Ingrid Borski, Constanze Schorr, Roland Bottlender), München MPI (Florian Holsboer, Matthias Majer, Marcus Ising). The authors thank Thelma Coutts for assistance with language.

DECLARATION OF INTEREST

The authors declare that over the past three years author Dr R. Musil has received research support from Janssen-Cilag, Speaker Honoraria from Otsuka and has been on the advisory board of Roche Pharmaceuticals. Author PD Dr F. Seemüller has received research support from Lundbeck, Speaker Honoraria from Lundbeck, Servier and Ferrer. Author PD Dr Adli has received Grant/Research Support from the German Federal Ministry of Education and Research, German Federal Ministry of Health, the Volkswagen-Foundation, Lundbeck, Bristol-Myers Squibb, and esparma. He has received Speaker Honoraria from AstraZeneca, Eli Lilly & Company, Lundbeck, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, esparma, Wyeth Pharmaceuticals, and Deutsche Bank. He has been a consultant to Bristol-Myers Squibb, esparma, and Lundbeck. Prof. Dr M. Bauer has received Grant/Research Support from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), American Foundation of Suicide Prevention. He is a consultant for Allergan, Ferrer Internacional, Janssen, Lilly, neuraxpharm, Lundbeck, Otsuka, Servier, Takeda, and Novartis and has further received Speaker Honoraria from AstraZeneca, Pfizer, Lilly, Lundbeck, Otsuka, and Servier. Author Prof. Dr I. Heuser acted as consultant to GE Healthcare, AstraZeneca, Novartis and Bayer Healthcare. She received grants from the BMBF (German Federal Ministry for Education and Research) and the DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). Author Prof. Dr W. Gaebel has received symposia support from Aristo Pharma, Janssen-Cilag, Lilly and Servier. He is a member of the Faculty of Lundbeck International Neuroscience Foundation (LINF), Denmark. Author Prof. Dr Moeller has received honoraria for lectures or for advisory activities by the following pharmaceutical companies: Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen, Lundbeck, Pfizer, Schwabe, Servier, Otsuka and Takeda. He was president or on the Executive Board of the following organisations: CINP ECNP, WFSBP, EPA and chairman of the WPA-section on Pharmacopsychiatry. Author Prof. Dr. M. Riedel has received grants/research support from Otsuka and Speaker Honoraria from Servier

and Otsuka. Author Prof. Dr G. Laux has received grants, and acted as consultant, advisor, or speaker for the following companies: Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Merz, Novartis, Organon, Pfizer, Servier, Steigerwald, Teva, Wyeth.

These affiliations have no relevance to the work covered in the manuscript. All other authors state that they have no conflicts of interest to declare.

ROLE OF FUNDING SOURCE

The authors declare that this work was performed within the framework of the German Research Network on Depression, which was funded by the German Federal Ministry for Education and Research BMBF (01GI0219). The BMBF had no further role in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, or in the decision to submit the paper for publication.

REFERENCES

- Akiskal, H. S., & Benazzi, F. (2005). Atypical depression: A variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *Journal of Affective Disorders*, 84(2–3), 209–217. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.05.004>.
- American Psychiatric Association (APA) (2000a). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *American Journal of Psychiatry*, 157(4 Suppl), 1–45.
- American Psychiatric Association (APA) (2000b). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV-TR* (fourth ed.). Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (APA). (2013a). From planning to publication: Developing DSM-5. https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=11&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjo u6HuzM7PAhUDPxQKHRxABkUQFghXMAo&url=https%3A%2F%2Fwww.psychiatry.org%2FFile%2520Library%2FPsychiatrists%2FPractice%2FDSM%2FAPA_DSM-Development-of-DSM-5.pdf&usq=AFQjCN GeE1oiXbW8fwBLYRxBM_N_JaZFH3A
- American Psychiatric Association (APA) (2013b). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-5* (fifth ed.). Arlington, VA: APA.
- Andreasen, N. C., Scheftner, W., Reich, T., Hirschfeld, R. M., Endicott, J., & Keller, M. B. (1986). The validation of the concept of endogenous depression. A family study approach. *Archives of General Psychiatry*, 43(3), 246–251.
- Angst, J., Gamma, A., Sellaro, R., Zhang, H., & Merikangas, K. (2002). Toward validation of atypical depression in the community: Results of the Zurich cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 72(2), 125–138.
- Antonijevic, I. A. (2006). Depressive disorders – Is it time to endorse different pathophysiologies? *Psychoneuroendocrinology*, 31(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.004>
- Arnou, B. A., Blasey, C., Williams, L. M., Palmer, D. M., Reksan, W., Schatzberg, A. F., ... Rush, A. J. (2015). Depression subtypes in predicting antidepressant response: A report from the iSPOT-D trial. *American Journal of Psychiatry*, 172(8), 743–750. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14020181>
- Bandelow, B., Bauer, M., Vieta, E., El-Khalili, N., Gustafsson, U., Earley, W. R., & Eriksson, H. (2014). Extended release quetiapine fumarate as adjunct to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder: Pooled analyses of data in patients with anxious depression versus low levels of anxiety at baseline. *World Journal of Biological Psychiatry*, 15(2), 155–166. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.842654>
- Bauer, M., Whybrow, P. C., Angst, J., Versiani, M., & Moller, H. J. (2002). World Federation of Societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 3(1), 5–43.
- Bauer, M., Bschor, T., Pfennig, A., Whybrow, P. C., Angst, J., Versiani, M., & Moller, H. J. (2007). World Federation of Societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World Journal of Biological Psychiatry*, 8(2), 67–104. <https://doi.org/10.1080/15622970701227829>
- Baune, B. T., Hohoff, C., Roehrs, T., Deckert, J., Arolt, V., & Domschke, K. (2008). Serotonin receptor 1A-1019C/G variant: Impact on antidepressant pharmacoresponse in melancholic depression? *Neuroscience Letters*, 436(2), 111–115. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.001>
- Buhler, J., Seemuller, F., & Lage, D. (2014). The predictive power of subgroups: An empirical approach to identify depressive symptom patterns that predict response to treatment. *Journal of Affective Disorders*, 163, 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.053>
- Clayton, P. J., Grove, W. M., Coryell, W., Keller, M., Hirschfeld, R., & Fawcett, J. (1991). Follow-up and family study of anxious depression. *American Journal of Psychiatry*, 148(11), 1512–1517. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1512>
- Cording, C., Gaebel, W., & Spengler, A. (1995). Die neue psychiatrische Basisdokumentation. Eine Empfehlung der DGPPN zur Qualitätssicherung im (teil-) stationären Bereich. [the new psychiatric basic documentation. A recommendation by the DGPPN for quality assurance in inpatient treatment]. *Spektrum Psychiatrie Nervenheilkunde*, 24, 3–41.
- Costa, P. T. Jr., & McCrae, R. R. (1988). Personality in adulthood: A six-year longitudinal study of self-reports and spouse ratings on the NEO personality Inventory. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(5), 853–863.
- Davidson, J. R., Meoni, P., Haudiquet, V., Cantillon, M., & Hackett, D. (2002). Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: Its relationship to anxiety symptoms. *Depression and Anxiety*, 16(1), 4–13. <https://doi.org/10.1002/da.10045>
- Domschke, K., Deckert, J., Arolt, V., & Baune, B. T. (2010). Anxious versus non-anxious depression: Difference in treatment outcome. *Journal of Psychopharmacology*, 24(4), 621–622. <https://doi.org/10.1177/0269881108097723>
- Duggan, C. F., Lee, A. S., & Murray, R. M. (1991). Do different subtypes of hospitalized depressives have different long-term outcomes? *Archives of General Psychiatry*, 48(4), 308–312.
- Fava, M., Rosenbaum, J. F., Hoog, S. L., Tepner, R. G., Kopp, J. B., & Nilsson, M. E. (2000). Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: Tolerability and efficacy in anxious depression. *Journal of Affective Disorders*, 59(2), 119–126.
- Fava, M., Alpert, J. E., Carmin, C. N., Wisniewski, S. R., Trivedi, M. H., Biggs, M. M., ... Rush, A. J. (2004). Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. *Psychological Medicine*, 34(7), 1299–1308.
- Fava, M., Rush, A. J., Alpert, J. E., Carmin, C. N., Balasubramani, G. K., Wisniewski, S. R., ... Shores-Wilson, K. (2006). What clinical and symptom features and comorbid disorders characterize outpatients with anxious major depressive disorder: A replication and extension. *Canadian Journal of Psychiatry*, 51(13), 823–835.
- Fava, M., Rush, A. J., Alpert, J. E., Balasubramani, G. K., Wisniewski, S. R., Carmin, C. N., ... Trivedi, M. H. (2008). Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 165(3), 342–351. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06111868>
- Fekadu, A., Wooderson, S. C., Markopoulou, K., & Cleare, A. J. (2009). The Maudsley Staging method for treatment-resistant depression: Prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(7), 952–957. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04728>
- Fink, M., Rush, A. J., Knapp, R., Rasmussen, K., Mueller, M., Rummans, T. A., ... Kellner, C. H. (2007). DSM melancholic features are unreliable

- predictors of ECT response: A CORE publication. *Journal of ECT*, 23(3), 139–146. <https://doi.org/10.1097/yct.0b013e3180337344>
- Furukawa, T., Yamada, A., Tabuse, H., Kawai, K., Takahashi, K., Nakanishi, M., & Hamanaka, T. (1998). Typus melancholicus in light of the five-factor model of personality. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248(2), 64–69.
- Gold, P. W., & Chrousos, G. P. (1999). The endocrinology of melancholic and atypical depression: Relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 111(1), 22–34.
- Gold, P. W., & Chrousos, G. P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry*, 7(3), 254–275. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001032>
- Gold, P. W., Licinio, J., Wong, M. L., & Chrousos, G. P. (1995). Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 771, 716–729.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6(4), 278–296.
- Harkness, K. L., & Monroe, S. M. (2006). Severe melancholic depression is more vulnerable than non-melancholic depression to minor precipitating life events. *Journal of Affective Disorders*, 91(2–3), 257–263. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.12.009>
- Henkel, V., Mergl, R., Coyne, J. C., Kohnen, R., Allgaier, A. K., Ruhl, E., ... Hegerl, U. (2004). Depression with atypical features in a sample of primary care outpatients: Prevalence, specific characteristics and consequences. *Journal of Affective Disorders*, 83(2–3), 237–242. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.07.003>
- Henkel, V., Seemuller, F., Obermeier, M., Adli, M., Bauer, M., Mundt, C., ... 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. *Journal of Affective Disorders*, 115(3), 439–449. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.011>
- Hildebrandt, M. G., Stage, K. B., & Kragh-Soerensen, P. (2003). Gender differences in severity, symptomatology and distribution of melancholia in major depression. *Psychopathology*, 36(4), 204–212. <https://doi.org/10.1159/000092791>
- Holm, S. (1979). Simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6(2), 65–70.
- Joffe, R. T., Bagby, R. M., & Levitt, A. (1993). Anxious and nonanxious depression. *American Journal of Psychiatry*, 150(8), 1257–1258. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.8.1257>
- Kaestner, F., Hettich, M., Peters, M., Sibrowski, W., Hetzel, G., Ponath, G., ... Rothermundt, M. (2005). Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *Journal of Affective Disorders*, 87(2–3), 305–311. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.03.012>
- Kendler, K. S. (1997). The diagnostic validity of melancholic major depression in a population-based sample of female twins. *Archives of General Psychiatry*, 54(4), 299–304.
- Khan, A. Y., Carrithers, J., Preskorn, S. H., Lear, R., Wisniewski, S. R., John Rush, A., ... Fava, M. (2006). Clinical and demographic factors associated with DSM-IV melancholic depression. *Annals of Clinical Psychiatry*, 18(2), 91–98. <https://doi.org/10.1080/10401230600614496>
- Leventhal, A. M., & Rehm, L. P. (2005). The empirical status of melancholia: Implications for psychology. *Clinical Psychology Review*, 25(1), 25–44. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.09.001>
- Liu, Y., Yieh, L., Yang, T., Drinkenburg, W., Peeters, P., Steckler, T., ... Ye, J. (2016). Metabolomic biosignature differentiates melancholic depressive patients from healthy controls. *BMC Genomics*, 17, 669. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2953-2>
- McGrath, P. J., Khan, A. Y., Trivedi, M. H., Stewart, J. W., Morris, D. W., Wisniewski, S. R., ... Rush, A. J. (2008). Response to a selective serotonin reuptake inhibitor (citalopram) in major depressive disorder with melancholic features: A STAR*D report. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(12), 1847–1855.
- McGuffin, P., Katz, R., & Bebbington, P. (1987). Hazard, heredity and depression. A family study. *Journal of Psychiatric Research*, 21(4), 365–375.
- Melartin, T., Leskela, U., Rytasala, H., Sokero, P., Lestela-Mielonen, P., & Isometsa, E. (2004). Co-morbidity and stability of melancholic features in DSM-IV major depressive disorder. *Psychological Medicine*, 34(8), 1443–1452.
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134, 382–389.
- Monzon, S., Gili, M., Vives, M., Serrano, M. J., Bauza, N., Molina, R., ... Roca, M. (2010). Melancholic versus non-melancholic depression: Differences on cognitive function. A longitudinal study protocol. *BMC Psychiatry*, 10, 48. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-48>
- Nelson, J. C. (2010). Anxiety does not predict response to duloxetine in major depression: Results of a pooled analysis of individual patient data from 11 placebo-controlled trials. *Depression and Anxiety*, 27(1), 12–18. <https://doi.org/10.1002/da.20632>
- Novick, J. S., Stewart, J. W., Wisniewski, S. R., Cook, I. A., Manev, R., Nierenberg, A. A., ... Rush, A. J. (2005). Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depressive disorder: Preliminary findings from STAR*D. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(8), 1002–1011.
- Papakostas, G. I., Fan, H., & Tedeschi, E. (2012). Severe and anxious depression: Combining definitions of clinical sub-types to identify patients differentially responsive to selective serotonin reuptake inhibitors. *European Neuropsychopharmacology*, 22(5), 347–355. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.09.009>
- Parker, G. (2000). Classifying depression: Should paradigms lost be regained? *American Journal of Psychiatry*, 157(8), 1195–1203. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.8.1195>
- Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D., Austin, M. P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Hickie, I., ... Eysers, K. (1995). Sub-typing depression, I. Is psychomotor disturbance necessary and sufficient to the definition of melancholia? *Psychological Medicine*, 25(4), 815–823.
- Parker, G., Gladstone, G., Wilhelm, K., Hickie, I., Mitchell, P., Hadzi-Pavlovic, D., ... Eysers, K. (1998a). An aetiological model of non-melancholic depression: Study design and validity of the measures. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 32(1), 104–111.
- Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D., Roussos, J., Wilhelm, K., Mitchell, P., Austin, M. P., ... Eysers, K. (1998b). Non-melancholic depression: The contribution of personality, anxiety and life events to subclassification. *Psychological Medicine*, 28(5), 1209–1219.
- Parker, G., Roy, K., Wilhelm, K., Mitchell, P., Austin, M. P., Hadzi-Pavlovic, D., & Little, C. (1999). Sub-grouping non-melancholic depression from manifest clinical features. *Journal of Affective Disorders*, 53(1), 1–13.
- Parker, G., Roy, K., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P., Wilhelm, K., Menkes, D. B., ... Schweitzer, I. (2000). Subtyping depression by clinical features: The Australasian database. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(1), 21–28.
- Parker, G., Roy, K., Mitchell, P., Wilhelm, K., Malhi, G., & Hadzi-Pavlovic, D. (2002). Atypical depression: A reappraisal. *American Journal of Psychiatry*, 159(9), 1470–1479. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.9.1470>
- Parker, G., Roy, K., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P., & Wilhelm, K. (2003). Distinguishing early and late onset non-melancholic unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 74(2), 131–138.
- Parker, G., Fletcher, K., Hyett, M., Hadzi-Pavlovic, D., Barrett, M., & Synnott, H. (2009). Measuring melancholia: The utility of a prototypic symptom approach. *Psychological Medicine*, 39(6), 989–998. <https://doi.org/10.1017/s0033291708004339>
- Paslakis, G., Krumm, B., Gilles, M., Schweiger, U., Heuser, I., Richter, I., & Deuschle, M. (2011). Discrimination between patients with melancholic depression and healthy controls: Comparison between 24-h cortisol

- profiles, the DST and the Dex/CRH test. *Psychoneuroendocrinology*, 36(5), 691–698. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.10.002>
- Pietzcker, A., & Gebhardt, R. (1983). Depressive syndromes and scales in the AMDP-system. *Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplement*, 310, 65–84.
- Pizzagalli, D. A., Oakes, T. R., Fox, A. S., Chung, M. K., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., ... Davidson, R. J. (2004). Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Molecular Psychiatry*, 9(4), 325, 393–405. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001469>
- Posternak, M. A., & Zimmerman, M. (2002). The prevalence of atypical features across mood, anxiety, and personality disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 43(4), 253–262.
- Prins, J., Olivier, B., & Korte, S. M. (2011). Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: The monoamine hypothesis revisited. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 20(8), 1107–1130. <https://doi.org/10.1517/13543784.2011.594039>
- Quinn, C. R., Rennie, C. J., Harris, A. W., & Kemp, A. H. (2014). The impact of melancholia versus non-melancholia on resting-state, EEG alpha asymmetry: Electrophysiological evidence for depression heterogeneity. *Psychiatry Research*, 215(3), 614–617. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.049>
- R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>
- Rasmussen, K. G. (2007). Attempts to validate melancholic depression: Some observations on modern research methodology. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 71(2), 150–163. <https://doi.org/10.1521/bumc.2007.71.2.150>
- Robertson, H. A., Lam, R. W., Stewart, J. N., Yatham, L. N., Tam, E. M., & Zis, A. P. (1996). Atypical depressive symptoms and clusters in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 94(6), 421–427.
- Rodgers, S., Vandeleur, C. L., Ajdacic-Gross, V., Aleksandrowicz, A. A., Strippoli, M. P., Castelao, E., ... Preisig, M. (2016). Tracing the associations between sex, the atypical and the combined atypical-melancholic depression subtypes: A path analysis. *Journal of Affective Disorders*, 190, 807–818. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.067>
- [†]Roth, M., Gurney, C., Garside, R. F., & Kerr, T. A. (1972). Studies in the classification of affective disorders. The relationship between anxiety states and depressive illnesses, I. *British Journal of Psychiatry*, 121 (561), 147–161.
- Rothermundt, M., Arolt, V., Fenker, J., Gutbrodt, H., Peters, M., & Kirchner, H. (2001). Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251(2), 90–97.
- Rubino, I. A., Zanasi, M., Robone, C., & Siracusano, A. (2009). Personality differences between depressed melancholic and non-melancholic inpatients. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 43(2), 145–148. <https://doi.org/10.1080/00048670802607204>
- Rush, A. J., & Weissenburger, J. E. (1994). Melancholic symptom features and DSM-IV. *American Journal of Psychiatry*, 151, 489–498.
- Schotte, C. K., Maes, M., Cluydts, R., & Cosyns, P. (1997). Cluster analytic validation of the DSM melancholic depression. The threshold model: Integration of quantitative and qualitative distinctions between unipolar depressive subtypes. *Psychiatry Research*, 71(3), 181–195.
- Seemuller, F., Riedel, M., Wickelmaier, F., Adli, M., Mundt, C., Marneros, A., ... Henkel, V. (2008). Atypical symptoms in hospitalised patients with major depressive episode: Frequency, clinical characteristics, and internal validity. *Journal of Affective Disorders*, 108(3), 271–278. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.10.025>
- Seemuller, F., Riedel, M., Obermeier, M., Bauer, M., Adli, M., Kronmüller, K., ... Moller, H. J. (2010). Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode. *European Neuropsychopharmacology*, 20(5), 346–355. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.11.011>
- Seppala, J., Vanhala, M., Kautiainen, H., Eriksson, J., Kampman, O., Mantyselka, P., ... Koponen, H. (2012). Prevalence of metabolic syndrome in subjects with melancholic and non-melancholic depressive symptoms. A Finnish population-based study. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 543–549. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.032>
- Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: A quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine*, 73(2), 114–126. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b>
- Stewart, J. W., McGrath, P. J., Rabkin, J. G., & Quitkin, F. M. (1993). Atypical depression. A valid clinical entity? *Psychiatric Clinics of North America*, 16(3), 479–495.
- Stewart, J. W., McGrath, P. J., Quitkin, F. M., & Klein, D. F. (2009). DSM-IV depression with atypical features: Is it valid? *Neuropsychopharmacology*, 34(13), 2625–2632. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.99>
- Thase, M. E. (2009). Atypical depression: Useful concept, but it's time to revise the DSM-IV criteria. *Neuropsychopharmacology*, 34(13), 2633–2641. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.100>
- Tollefson, G. D., Holman, S. L., Saylor, M. E., & Potvin, J. H. (1994a). Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55(2), 50–59.
- Tollefson, G. D., Rampey, A. H. Jr., Beasley, C. M. Jr., Enas, G. G., & Potvin, J. H. (1994b). Absence of a relationship between adverse events and suicidality during pharmacotherapy for depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14(3), 163–169.
- Uher, R., Dernovsek, M. Z., Mors, O., Hauser, J., Souery, D., Zobel, A., ... Farmer, A. (2011). Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline. *Journal of Affective Disorders*, 132(1–2), 112–120. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.02.014>
- VanValkenburg, C., Akiskal, H. S., Puzantian, V., & Rosenthal, T. (1984). Anxious depressions. Clinical, family history, and naturalistic outcome – Comparisons with panic and major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 6(1), 67–82.
- Whiffen, V. E., Parker, G. B., Wilhelm, K., Mitchell, P. B., & Malhi, G. (2003). Parental care and personality in melancholic and nonmelancholic depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 191(6), 358–364. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000071583.32879.cc>
- Wiethoff, K., Bauer, M., Baghai, T. C., Moller, H. J., Fisher, R., Hollinde, D., ... Adli, M. (2010). Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: Results from the German algorithm project. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(8), 1047–1054. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05650blu>
- Wilkinson, L. (2012). Exact and approximate area-proportional circular Venn and Euler diagrams. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 18(2), 321–331. <https://doi.org/10.1109/tvcg.2011.56>
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., & Zaudig, M. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
- World Health Organization (WHO). (2011). The international classification of diseases 11th revision. <http://www.who.int/classifications/icd/revision/en/index.html>
- World Health Organization (WHO). (2016, 08.10.2016). ICD-11 Beta Draft. <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/f/en - /http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1563440232> [8 October 2016]
- Zaninotto, L., Solmi, M., Veronese, N., Guglielmo, R., Ioime, L., Camardese, G., & Serretti, A. (2016). A meta-analysis of cognitive performance in melancholic versus non-melancholic unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 201, 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.039>

How to cite this article: Musil R, Seemüller F, Meyer S, et al. Subtypes of depression and their overlap in a naturalistic inpatient sample of major depressive disorder. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2017;e1569. <https://doi.org/10.1002/mpr.1569>