

Molekular- und Pharmakogenetik: Befunde, Strategien und Perspektiven

PD Dr. Peter Zill

Psychiatrische Klinik der LMU München, Sektion für Psychiatrische Genetik und Neurochemie,
Nussbaumstr. 7, D-80336 München

10 Jahre Depressionsforschung im Kompetenznetz Depression Suizidalität
Wissenschaftliches Symposium am 05.11.2009 an der LMU München

München, Nov. 2009

SP 1.5:
Neurobiologie suizidalen
Verhaltens

SP 1.2:
Lithium Interventionsstudie

SP 3.8:
Therapeutisches Drug-Monitoring

SP 6.2:
Vergleich systematischer
Therapiealgorithmen mit der
Standardbehandlung bei stationären
Patienten mit unipolarer Depression

TP 5:

**Molekulargenetik/
Pharmakogenetik**

Leitung:

Zentrum Bonn:

Prof. Maier, Prof. Rietschel

Zentrum München:

PD Dr. Zill, Prof. Rujescu

SP 2.1:
Behandlung von leichten und
subdiagnostischen Depressionen

SP 2.3:
Chronifizierungsverhinderungen
von Depressionen und
somatoformen Störungen

SP 6.1:
Therapieresistenz/Chronizität/Suizidalität in
der Akutbehandlung und im 4-Jahres-Verlauf
depressiver Erkrankungen

| Projekt | Total | Berlin | Bonn | Dresden | Düsseldorf | Gabersee | Lübeck | Mainz | Haar | LMU | Marburg |
|---------------|-------------|--------|------|---------|------------|----------|--------|-------|------|-----|---------|
| 1.2 | 64 | 15 | 1 | 3 | | | 45 | | | | |
| 1.2/1.5 | 138 | 2 | 48 | 74 | | | | | | 14 | |
| 1.5 | 47 | 2 | 45 | | | | | | | | |
| 2.1 | 182 | | | | | | | | | 177 | |
| 2.3 | 165 | | | | | | | | | | 165 |
| 3.8 | 128 | | 98 | | | 1 | | 29 | | | |
| 6.1 | 142 | 14 | | | 20 | | | | 24 | 84 | |
| 6.1/6.2 | 189 | 144 | | | 11 | | | | | 34 | |
| | | | | | | | | | | | |
| Gesamt | 1055 | | | | | | | | | | |

Voruntersuchungen während der Rekrutierungsphase I

American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 129B:55–58 (2004)

The Dysbindin Gene in Major Depression: An Association Study

Peter Zill,* Thomas C. Baghai, Rolf Engel, Peter Zwanzger, Cornelius Schüle, Daniela Eser, Stefanie Behrens, Rainer Rupprecht, Hans-Jürgen Möller, Manfred Ackenheil, and Brigitta Bondy
Psychiatric Hospital of the Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

Molecular Psychiatry (2004) 9, 1032–1036
© 2004 Nature Publishing Group. All rights reserved. 12934-0404-0000
www.nature.com/mp

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression

P Zill, TC Baghai, P Zwanzger, C Schüle, D Eser, R Rupprecht, H-J Möller, B Bondy and M Ackenheil
Psychiatric Hospital of the Ludwig-Maximilians-University, Munich, Munich, Germany

Characterization of a Functional Promoter Polymorphism of the Human Tryptophan Hydroxylase 2 Gene in Serotonergic Raphe Neurons

BIOL PSYCHIATRY 2007;62:1288–1294
© 2007 Society of Biological Psychiatry
Kathrin Scheuch, Marion Lautenschlager, Maik Grohmann, Silke Stahlberg, Julia Kirchheiner, Peter Zill, Andreas Heinz, Diego J. Walther, and Josef Priller



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 29 (2005) 1094–1099

Progress in
Neuro-Psychopharmacology
& Biological Psychiatry
www.elsevier.com/locate/psychp

Genetic variants in the angiotensin I-converting-enzyme (ACE) and angiotensin II receptor (AT1) gene and clinical outcome in depression

Brigitta Bondy*, Thomas C. Baghai, Peter Zill, Cornelius Schule, Daniela Eser, Tobias Deiml, Peter Zwanzger, Robin Ella, Rainer Rupprecht

Psychiatric Hospital, University of Munich, Nussbaumstraße 7, D-80336 Munich, Germany

Accepted 1 March 2005
Available online 9 June 2005

American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 129B:65–69 (2004)

Beta-1-Adrenergic Receptor Gene in Major Depression: Influence on Antidepressant Treatment Response

Peter Zill,* Thomas C. Baghai, Rolf Engel, Peter Zwanzger, Cornelius Schüle, Christa Minov, Stefanie Behrens, Hans-Jürgen Möller, Markus Jäger, Rainer Rupprecht, Hans-Jürgen Möller, Manfred Ackenheil, and Brigitta Bondy
Psychiatric Hospital of the Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

Psychiatric Genetics 12:17–22

Analysis of polymorphisms in the olfactory G-protein G_{olf} in major depression

Peter Zill, Rolf Engel, Thomas C. Baghai, Peter Zwanzger, Cornelius Schüle, Christa Minov, Stefanie Behrens, Rainer Rupprecht, Hans-Jürgen Möller and Brigitta Bondy

Psychiatric Hospital of the Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

Correspondence to Dr Peter Zill, Psychiatric Hospital of the Ludwig-Maximilians-University Munich, Nussbaumstraße 7, D-80336 Munich, Germany. E-mail: Peter.Zill@psy.med.uni-muenchen.de

Received 8 March 2001; accepted 6 September 2001

München, Nov. 2009

Gefördert vom



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Voruntersuchungen während der Rekrutierungsphase II

American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics) 114:530–532 (2002)

Brief Research Communication

Association Analysis of a Polymorphism in the G-Protein Stimulatory α Subunit in Patients With Major Depression

Peter Zill,* Thomas C. Baghai, Peter Zwanzger, Cornelius Schüle, Christo Minov, Stefanie Behrens, Rainer Rupprecht, Hans-Jürgen Möller, Rolf Engel, and Brigitta Bondy
Psychiatric Hospital of the Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

The Power of Sample Size and Homogenous Sampling: Association Between the 5-HTTLPR Serotonin Transporter Polymorphism and Major Depressive Disorder

Barbara Hoefgen, Thomas G. Schulze, Stephanie Ohlra, Magdalena Gross, Vivien Heidmann, Svetlana Kovalen, Martin Metten, Astrid Zobel, Tim Becker, Markus M. Nöthen, Peter Propping, Reinhard Heun, Wolfgang Maier, and Marcella Rietschel
BIOL PSYCHIATRY 2005;57:247–251
© 2005 Society of Biological Psychiatry

Eur J Clin Pharmacol (2004) 60: 473–480
DOI 10.1007/s00228-004-0737-0

PHARMACOKINETICS AND DISPOSITION

Katja Grasmäder · Petra Louise Verwohlt · Kai-Uwe Kühn · Aleksandra Dragicevic · Orlík von Widdern
Astrid Zobel · Christoph Hiemke · Marcella Rietschel
Wolfgang Maier · Ulrich Jaehde · Marie Luise Rao

Population pharmacokinetic analysis of mirtazapine

GENETICS OF NERVOUS SYSTEM DISEASES

NEUROREPORT

Evidence for an association between a G-protein $\beta 3$ -gene variant with depression and response to antidepressant treatment

Peter Zill,^{CA} Thomas C. Baghai, Peter Zwanzger, Cornelius Schüle, Christo Minov, Michael Riedel, Karin Neumeier, Rainer Rupprecht and Brigitta Bondy

Psychiatric Hospital of the Ludwig-Maximilians-University, Nussbaumstr. 7, D-80336 Munich, Germany

^{CA}Corresponding Author

Received 15 March 2000; accepted 31 March 2000

Eur J Clin Pharmacol (2004) 60: 329–336
DOI 10.1007/s00228-004-0766-8

PHARMACOGENETICS

Katja Grasmäder · Petra Louise Verwohlt
Marcella Rietschel · Aleksandra Dragicevic
Matthias Müller · Christoph Hiemke
Nikolaus Freymann · Astrid Zobel
Wolfgang Maier · Marie Luise Rao

Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting

Genotypisierungen I

| Gene | Name | Anzahl SNPs | SP 1.2/1.5 | SP 2.1 | SP 2.3 | SP 3.8 | SP 6.1/6.2 |
|-----------------|-------------------------------------|-------------|------------|--------|--------|--------|------------|
| ADR1B | Adrenerger Rezeptor 1B | 2 | X | X | | X | X |
| ADR2B | Adrenerger Rezeptor 2B | 2 | X | X | | X | X |
| ACE | Angiotensin Converting Enzym | 3 | X | X | | X | X |
| BDNF | Brain Derived Neurotropic Factor | 1 | X | X | | X | X |
| 5-HTTP | Serotonin Transporter | 1 | X | X | X | X | X |
| 5-HT2A | Serotonin Rezeptor 2A | 3 | X | X | | X | X |
| 5-HT2C | Serotonin Rezeptor 2C | 2 | | X | | X | X |
| 5-HT1A | Serotonin Rezeptor 1A | 1 | X | | | X | X |
| Gβ3 | G-Protein β3-Untereinheit | 1 | X | X | | X | X |
| Gas, Gaq | G-Protein α-Untereinheit | 3 | X | X | | X | X |
| NeuroD2 | Neurogenic Differentiation Factor 2 | 5 | X | X | | | X |
| COMT | Catechol-o-methy Transferase | 1 | X | | | X | X |
| CNR1 | Cannabinoid Rezeptor 1 | 1 | X | | | X | X |
| G30/G27 | | 3 | X | | | X | |
| DAAO | D-Amino Acid Oxidase | 2 | X | | | X | |
| KCNH2 | Potassium Voltage-Gated Channel | 1 | X | | | | X |

Genotypisierungen II

| Gene | Name | Anzahl SNPs | SP 1.2/1.5 | SP 2.1 | SP 2.3 | SP 3.8 | SP 6.1/6.2 |
|---------------|-----------------------------------|-------------|------------|--------|--------|--------|------------|
| MDR1 | Multidrug Resistance 1 | 5 | X | X | | X | X |
| FKBP5 | FK-506 Binding Protein | 1 | X | X | | X | X |
| AVPR1A | Arginin Vasopressin Rezeptor 1A | 1 | X | X | | X | X |
| AVPR1B | Arginin Vasopressin Rezeptor 1B | 1 | X | X | | X | X |
| CRHR1 | CRH-Rezeptor 1 | 1 | X | X | X | X | X |
| CRHR2 | CRH-Rezeptor | 1 | X | X | | X | X |
| GCCR | Glucocorticoid Rezeptor | 1 | | X | | X | X |
| CRHBP1 | CRH Binding Protein 1 | 1 | X | | | X | X |
| OPMR1 | μ Opioid Rezeptor 1 | 1 | X | X | | X | X |
| AKT1 | Proteinkinase B | 1 | X | X | | X | X |
| GABRA | μ Amino Butyric Acid Rezeptor | 1 | X | X | | | X |
| MLR | Mineralocorticoid Rezeptor | 1 | X | | | X | X |
| TPH1 | Tryptophan Hydroxylase 1 | 3 | X | | | X | X |
| TPH2 | Tryptophan Hydroxylase 2 | 7 | X | | | X | |
| INSIG | Insulin induced gene 2 | 1 | X | | | X | |
| PCLO | Piccolo | 1 | X | X | | X | X |

Genotypisierungen III

| Gene | Name | Anzahl SNPs | SP 1.2/1.5 | SP 2.1 | SP 2.3 | SP 3.8 | SP 6.1/6.2 |
|----------------|---------------------------------------|-------------|------------|--------|--------|--------|------------|
| NOS I | Nitric Oxide Synthase 1 | 23 | X | | | | |
| NOS III | Nitric Oxide Synthase 3 | 11 | X | | | | |
| SCN8A | Sodium Channel 8A | 12 | X | | | | |
| VAMP4 | Vesicle Associated Membrane Protein 4 | 14 | X | | | | |
| SSAT | Spermidine Acetyl Transferase 1 | 6 | X | | | | |
| WFS1 | Wolfram Syndrome 1 | 17 | X | | | | |
| EP1 | Prostaglandin E Rezeptor 1 | 5 | X | | | | |
| 2E1 | Nuclear Rezeptor 2E | 9 | X | | | | |
| OXT | Oxytocin | 5 | X | | | | |

Kontrollstichprobe:

Über 2000 Proben in den Zentren Bonn (Prof. Maier) und München (PD Dr. Zill, Prof. Rujescu)

Zentrale Datenbank

- Einrichtung einer zentralen Datenbank in der Netzwerkzentrale in Leipzig (Dr. R. Mergl);
- Stammdatenbank mit den wichtigsten klinischen Parameter

Strategien

- Fall-Kontroll Assoziationsstudien
- Hochdurchsatzverfahren
- Pharmakogenetische Analysen
- Service und Dienstleistung

Fall-Kontroll Assoziationsstudien

Molecular Psychiatry (2009) 14, 359–375
© 2009 Nature Publishing Group All rights reserved 1359-4184/09 \$32.00
www.nature.com/mp

IMMEDIATE COMMUNICATION

Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo

PF Sullivan¹, EJC de Geus², G Willemsen³, MR James³, JH Smit⁴, T Zandbelt⁴, V Arolt⁵, BT Baune⁶, D Blackwood⁷, S Cichon⁸, WL Coventry⁹, K Domschke², A Farmer¹⁰, M Fava¹¹, SD Gordon³, Q He¹, AC Heath¹², P Heutink⁴, F Holsboer¹³, WJ Hoogendijk⁴, JJ Hottenga², Y Hu¹, M Kohli¹³, D Lin¹, S Lucae¹³, DJ MacIntyre¹⁴, W Maier³, KA McGhee⁷, P McGuffin¹⁰, GW Montgomery³, WJ Muir⁷, WA Nolen¹², MM Nöthen⁹, RH Perlis¹¹, K Pirolo¹⁰, D Posthuma², M Rietschel¹⁰, P Rizzu⁴, A Schosser¹⁰, AB Smit², JW Smoller¹¹, J-Y Tzeng¹⁷, R van Dyck⁴, M Verhage², FG Zitman¹⁸, NG Martin³, NR Wray³, DI Boomsma^{2,19} and BWJH Penninx^{4,19}

¹Department of Genetics, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA; ²VU University Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ³Queensland Institute for Medical Research, Brisbane, QLD, Australia; ⁴VU University Medical Center Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ⁵University of Münster, Münster, Germany; ⁶James Cook University, Cairns, QLD, Australia; ⁷University of Edinburgh, Edinburgh, UK; ⁸University of Bonn, Bonn, Germany; ⁹University of New England, Armidale, NSW, Australia; ¹⁰Institute of Psychiatry, London, UK; ¹¹Harvard Medical School, Cambridge, MA, USA; ¹²Washington University, St. Louis, MO, USA; ¹³Max-Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany; ¹⁴Royal Edinburgh Hospital, Edinburgh, UK; ¹⁵University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; ¹⁶University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ¹⁷North Carolina State University, Raleigh, NC, USA and ¹⁸Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

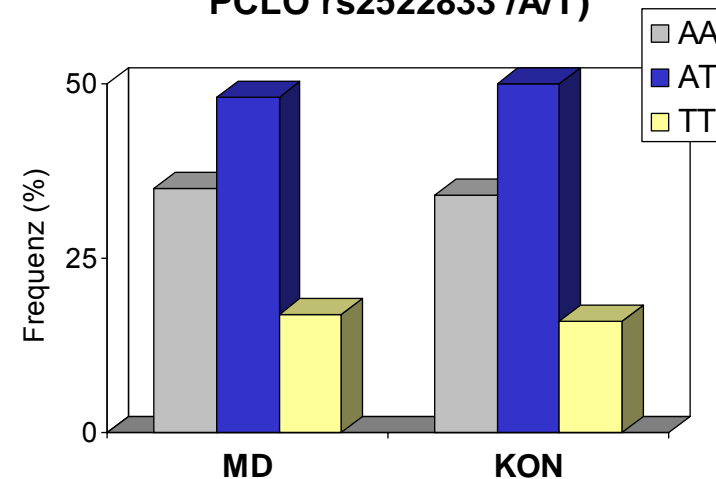
Molecular Psychiatry (2009) 14, 650–652
© 2009 Nature Publishing Group All rights reserved 1359-4184/09 \$32.00
www.nature.com/mp

LETTER TO THE EDITOR

Joint reanalysis of 29 correlated SNPs supports the role of PCLO/Piccolo as a causal risk factor for major depressive disorder

| | MD (aus SP 1.5, 2.1, 6.1/6.2) | KON |
|-----------|-------------------------------|-------------|
| N | 464 | 428 |
| Sex [m/f] | 179/285 | 216/212 |
| Alter | 45,9 ± 12,8 | 43,6 ± 16,0 |

PCLO rs2522833 /A/T



⇒ keine signifikanten Unterschiede

Hochdurchsatzverfahren

| | | |
|----------------|---------------------------------|---------|
| NOS I | Nitric Oxide Synthase 1 | 23 SNPs |
| NOS III | Nitric Oxide Synthase 3 | 11 SNPs |
| SCAN8A | Sodium Channel 8A | 12 SNPs |
| VAMP4 | Vesicle Assoc. Membrane Prot. 4 | 14 SNPs |
| SSAT | Spermidine Acetyl Transferase 1 | 6 SNPs |
| WFS1 | Wolfram Syndrome 1 | 17 SNPs |
| PTGER1 | Prostaglandin E Rezeptor 1 | 5 SNPs |
| 2E1 | Nuclear Rezeptor 2E | 9 SNPs |
| OXT | Oxytocin | 5 SNPs |

- 200 Kontrollen aus Bonner Zentrum
- 207 Kontrollen aus Münchner Zentrum
- 138 Patienten mit suizidalem Verhalten aus dem Kompetenznetz (SP 1.2/1.5)
- 210 Patienten mit durchgeführtem Suizidversuch (Prof. Rujescu)

| | MD | KON |
|------------------|-------------|-------------|
| N | 348 | 407 |
| Sex [m/f] | 136/212 | 158/249 |
| Alter | 42,9 ± 11,8 | 41,6 ± 13,2 |

Wasserman D et al. Suicide attempt and basic mechanisms in neural conduction: relationships to the SCN8A and VAMP4 genes. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2005

Sequeira A et al. Implication of SSAT by gene expression and genetic variation in suicide and major depression. Arch Gen Psychiatry. 2006

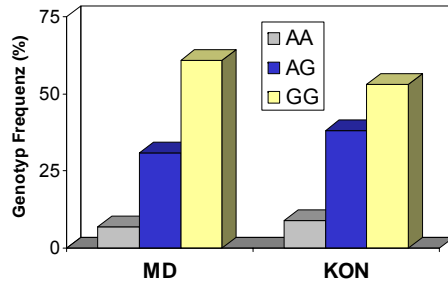
Sequeira A et al. Wolfram syndrome and suicide: Evidence for a role of WFS1 in suicidal and impulsive behavior. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2003

Matsuoka Y et al. Prostaglandin E receptor EP1 controls impulsive behavior under stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005

Abrahams BS et al. Pathological aggression in "fierce" mice corrected by human nuclear receptor 2E1. J Neurosci. 2005

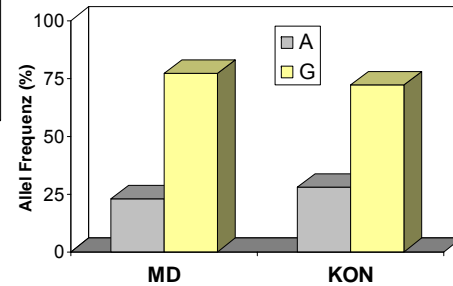
Ragnauth AK et al. Female oxytocin gene-knockout mice, in a semi-natural environment, display exaggerated aggressive behavior. Genes Brain Behav. 2005

PTGER1 rs11667477 (A/G)



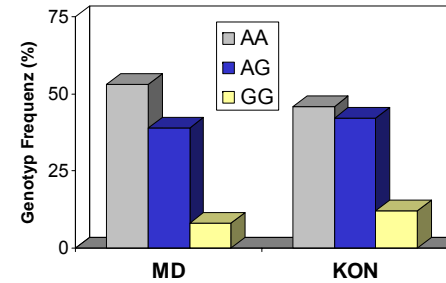
$p = 0.08$, $\chi^2=5,02$, $df=2$

PTGER1 rs11667477 (A/G)



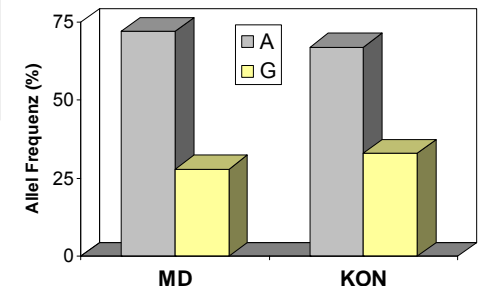
$p = 0.03$, $RR=1,22$, $95\%CI$ 1,02-1,45

PTGER1 rs28364040 (A/G)



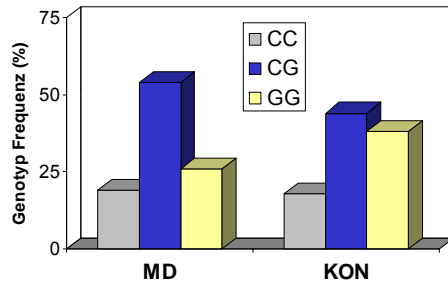
$p = 0.09$, $\chi^2=4,90$, $df=2$

PTGER1 rs28364040 (A/G)



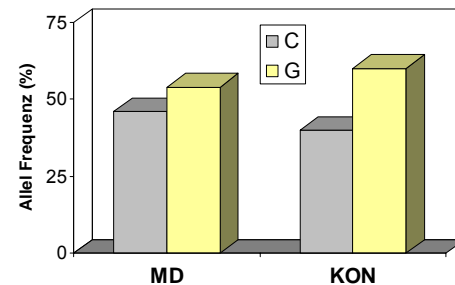
$p = 0.02$, $RR=0,92$, $95\%CI$ 0,86-0,99

PTGER1 rs11671086 (C/G)



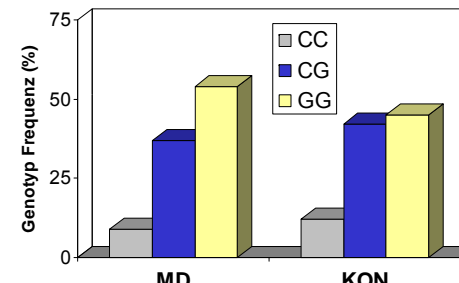
$p = 0.002$, $\chi^2=12,3$, $df=2$

PTGER1 rs11671086 (C/G)



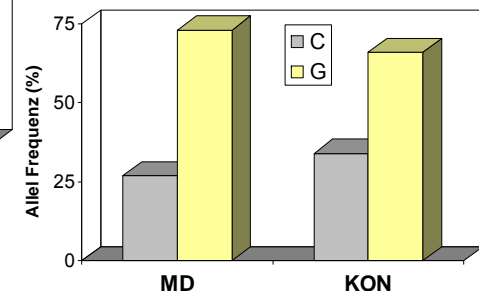
$p = 0.01$, $RR=0,86$, $95\%CI$ 0,76-0,99

PTGER1 rs2241358 (C/G)



$p = 0.04$, $\chi^2=6,21$, $df=2$

PTGER1 rs2241358 (C/G)



$p = 0.01$, $RR=1,22$, $95\%CI$ 1,05-1,43
Gefördert vom

Pharmakogenetische Analysen

“Genetische Polymorphismen von Kandidatengenenen und klinisches Ansprechen von Antidepressiva – Daten aus dem Kompetenznetz-Depression”

Musil R, Riedel M, Obermeier M, Zill P, Bondy B, Spellmann I, Schennach-Wolff R, Friebel D,
Seemüller F, Möller HJ

München, Nov. 2009

Untersuchte genetische Polymorphismen

- **HTT_{PR} = SLC6A4** Serotonintransporter, variable Repeats in Promotorregion in zahlreichen Studien mit Response unter SSRI-Behandlung assoziiert (Arias et al. 2000; Pollock et al. 2000; Zanardi et al. 2000; Yu et al. 2002; Bocchio-Chiavetto et al. 2008)
Long Allel-Träger haben Vorteil
- **TPH1** Tryptophanhydroxylase 1, Schlüsselenzym der Serotoninsynthese, A218C Polymorphismus, mit Response assoziiert (Serretti et al. 1999; Serretti et al. Mol. Psych. 2001)
AA-Homozygote haben Nachteil
- **BDNF** Brain derived neurotrophic factor, Val66Met Polymorphismus, mit Depression assoziiert, zur Response widersprüchliche Ergebnisse (Bocchio-Chiavetto et al. 2008; Choi et al. 2006;)
Val/Val Homozygote haben Nachteil
- **Piccolo (PCLO)** präsynaptisches Protein, bei Neurotransmission bedeutend, assoziiert mit Depression (Sullivan et al. Molecular Psychiatry 2009)
rs2522833; keine Hypothese

Demographische und klinische Variablen bei Baseline

| | Genetikstichprobe | Gesamtstichprobe |
|---------------------------------|-------------------|------------------|
| Stichprobe | N = 270 | N = 1014 |
| Frauen/Männer | 59.3 % / 40.7 % | 62.6 %/ 37,4 % |
| Alter: (Jahre) | 44.9 ± 12.4 | 45 ± 11.9 |
| Krankheitsbeginn (in Jahren) | 36.9 ± 12.5 | 38 ± 12 |
| HAMD-21 (Baseline) | 24.47 ± 6.17 | 24.8 ± 7 |
| Episodendauer > 6 Monate | 31 % | 32 % |

Response

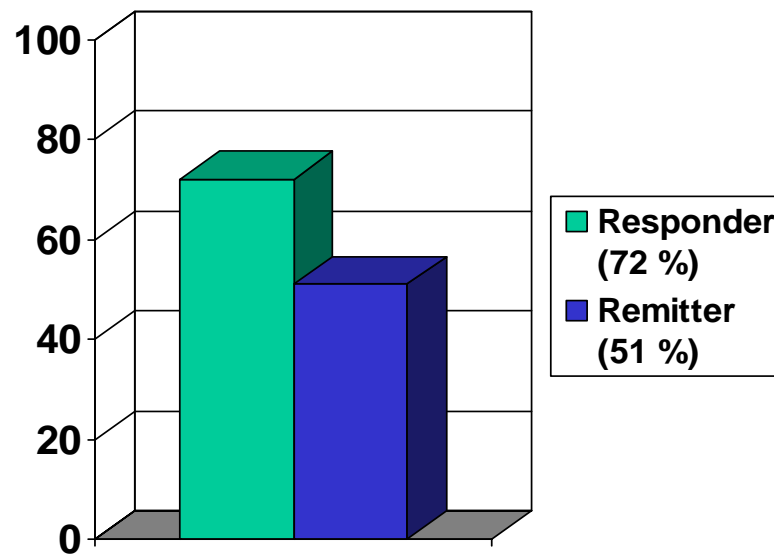
- Response bei Entlassung: 50 %-ige Reduktion des HAM-D 21
- Response dichotom: Kriterium trifft zu ja – nein
- Response metrisch: auch Abstufungen werden erfasst

Remission

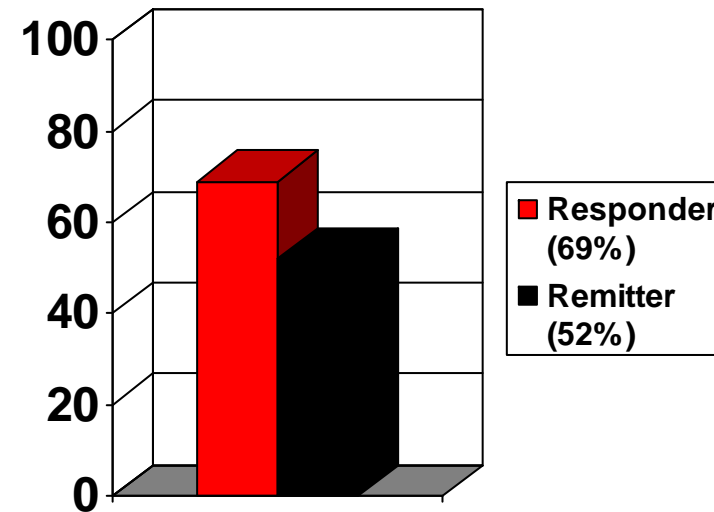
- HAM-D 21 bei Entlassung ≤ 7

Responder und Remitter (HAMD-21)

Genetikstichprobe

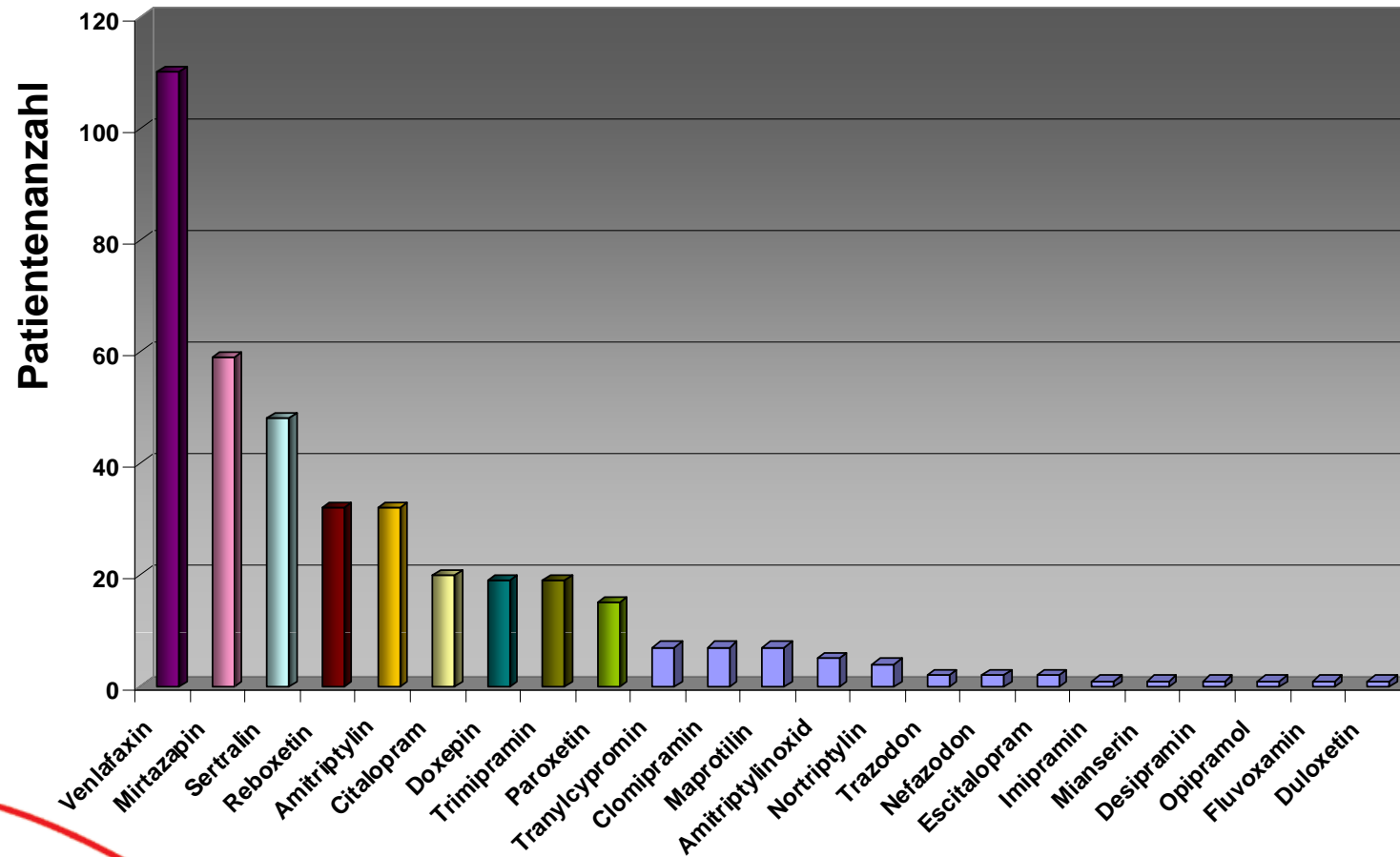


Gesamtstichprobe



Verwendete Antidepressiva

47.8 % ohne antidepressive Vorbehandlung



München, Nov. 2009

Methoden: Prädiktor Selektion und Analyse

1. Univariate Tests: Assoziation von klinischen Baselinevariablen und genetischen Polymorphismen mit Response und Remission (Fisher-Tests, t-Tests)
2. Logistische Regressionsmodelle zur Bestimmung der wichtigsten Prädiktoren
3. Finales Modell mittels Vorwärts-Rückwärts Selektion, basierend auf AUC
4. Überprüfung des finalen Modells mittels Kreuzvalidierung
5. Bestätigung der Prädiktoren über eine 2. statistische Methode (CART-Analyse; Stopkriterium p -Wert 0.05)

Response: Lineare Modelle

Response dichotom

| | Estimate | Std. Error | z value | Pr(> z) | Odds_Ratio |
|-----------------|----------|------------|---------|----------|------------|
| (Intercept) | 0.25 | 0.61 | 0.41 | 0.68 | |
| hamdt.1 | 0.05 | 0.02 | 2.09 | 0.04 | 1.05 |
| part_resistTRUE | -0.62 | 0.29 | -2.12 | 0.03 | 0.54 |
| vorbTRUE | -0.52 | 0.29 | -1.83 | 0.07 | 0.59 |

Response metrisch

| | Estimate | Std. Error | t value | Pr(> t) |
|-------------------|----------|------------|---------|----------|
| (Intercept) | -43.8127 | 8.4866 | -5.16 | 0.0000 |
| hamdt.1 | -1.0439 | 0.2980 | -3.50 | 0.0005 |
| TPH1TRUE | 28.0449 | 8.3000 | 3.38 | 0.0008 |
| BDNFTRUE | -0.5589 | 4.2974 | -0.13 | 0.8966 |
| vorbTRUE | 7.2686 | 3.7337 | 1.95 | 0.0527 |
| part_resistTRUE | 6.9943 | 3.9708 | 1.76 | 0.0794 |
| TPH1TRUE:BDNFTRUE | -28.1302 | 10.1530 | -2.77 | 0.0060 |

Bewertung

| | logit model |
|-----------------------------|-------------|
| Nagelkerke's R ² | 0.069 |
| p-value | 0.005 |
| AUC | 0.67 |
| loss | 0.39 |

Bewertung

| | logit model |
|-------------------------|-------------|
| Multipl. R ² | 0.10 |
| cor | 0.28 |
| RMSE | 29.14 |

Remission: Lineare Modelle

Remission dichotom

| | Estimate | Std. Error | z value | Pr(> z) | Odds.Ratio |
|-----------------|----------|------------|---------|----------|------------|
| (Intercept) | 0.40 | 0.17 | 2.35 | 0.02 | |
| part_resistTRUE | -0.77 | 0.28 | -2.75 | 0.01 | 0.46 |
| TPH1TRUE | -0.53 | 0.34 | -1.57 | 0.12 | 0.59 |

Remission metrisch

| | Estimate | Std. Error | t value | Pr(> t) |
|-----------------|----------|------------|---------|----------|
| (Intercept) | 3.2960 | 1.7978 | 1.83 | 0.0679 |
| hamdt.1 | 0.1550 | 0.0674 | 2.30 | 0.0223 |
| vorbTRUE | 2.1061 | 0.8360 | 2.52 | 0.0124 |
| part_resistTRUE | 2.0089 | 0.8928 | 2.25 | 0.0253 |

Bewertung

| | logit model |
|-----------------------------|-------------|
| Nagelkerke's R ² | 0.052 |
| p-value | 0.007 |
| AUC | 0.61 |
| loss | 0.49 |

Bewertung

| | logit model |
|-------------------------|-------------|
| Multipl. R ² | 0.05 |
| cor | 0.23 |
| RMSE | 6.72 |

Zusammenfassung

- Daten der “Genetikstichprobe” mögl. repräsentativ für Gesamtstichprobe
- Klinische Variablen zeigen größeren Einfluss, als genetische Faktoren
- Response besser vorhersagbar als Remission
- Keine Aussage bzgl. spezifischer Therapieeffekte möglich (naturalistisches Design)

Aber:

- In klinischen Subpopulationen zeigen genetische Einflussfaktoren prädiktiven Einfluss
- Bestimmte genetische Polymorphismen beziehen sich mögl. auf einen prognostisch günstigen Verlaufstyp

Service und Dienstleistung

| Name | Zentrum | Anfrage/Typisierung | Proben |
|--------------------------------------|---------------------|--|------------------|
| Prof. W. Rief | Marburg | 5-HTTLPR | SP 2.3 |
| Prof. J. Kornhuber, Dr. M Reichel | Erlangen | 3 Polymorphismen im SMPD1 Gen (saure Sphingomyelinase) | SP 3.8, 6.1, 6.2 |
| Prof. I Heuser , Dr. C. Schipke | Berlin (Charité) | SLC1A2-Polymorphismus (Glutamatttransportergen) | SP 6.1, 6.2 |
| Prof. C. Hiemke | Mainz | Polymorphismen in den Genen: ACE, ADR1A, ADR2B, BDNF, Gß3, TPH1, TPH2, GNAS, 5-HT2C, HTTP, MAOA, NeuroD2, INSIG2 | SP 3.8 |

Perspektiven

- Wertvolle Ressource für genetische Analysen
 - z.B. Replikationssample für GWAS Ergebnisse
 - z.B. Analyse der Katamnesedaten aus SP 6.1
 - z.B. Subgruppenanalysen
- Analyse von CNVs (Copy Number Variations)
- Epigenetische Analysen

Vielen Dank....

.... allen beteiligten Zentren, Mitgliedern und Mitarbeitern

.... und für Ihre Aufmerksamkeit

München, Nov. 2009