

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und
Psychotherapie der
Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert**

**Untersuchung der Expressionslevel des Gens NR3C1 bei
ängstlich-depressiven Personen in Zusammenhang mit der
Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-
Achse und Berücksichtigung von Kindheitstraumatisierungen**

Inaugural - Dissertation

**zur Erlangung der
Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der**

**Julius-Maximilians-
Universität Würzburg**

vorgelegt von

Jacqueline

Larissa Helmel

aus Wels

Würzburg, August 2022

Überarbeitung von Juni 2023

Referent: Prof. Dr. med. Andreas Menke

Korreferent bzw. **Korreferentin:** Prof. Dr. med. Sarah Kittel-Schneider

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.01.2024

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Depression	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Klinische Symptomatik.....	3
1.1.3 Subtypen der Depression.....	5
1.2 Ängstliche Depression	6
1.2.1 Definition	6
1.2.2 Klinische Charakteristika.....	7
1.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	9
1.3.1 Definition	9
1.3.2 Glukokortikoid-Rezeptor.....	12
1.3.3 Dexamethason-Suppressions-Test.....	13
1.4 Genetik der ängstlichen Depression	15
1.4.1 Definition	15
1.4.2 NR3C1-Gen	16
1.4.3 Gen-Expressions-Analysen.....	18
1.4.4 NR3C1 und Depression	19
1.4.5 NR3C1 und ängstliche Depression	20
1.4.6 NR3C1 und Traumatisierung.....	21
1.5 Fragestellung	22
2. Material und Methoden	25
2.1 Ethik	25
2.2 Studiendesign	26
2.3 Studienteilnehmende	29

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
2.5 Messinstrumente für die diagnostische Einordnung.....	32
2.5.1 Hamilton-Depressions-Skala.....	32
2.5.2 Angst/Somatisierungs-Faktor	33
2.5.3 Childhood Trauma Questionnaire	34
2.6 Modifizierter Dexamethason-Suppressions-Test.....	36
2.7 Molekularbiologische Untersuchungen	37
2.7.1 Primerdesign.....	37
2.7.2 RNA-Extrahierung und cDNA-Synthese.....	38
2.7.3 Quantitative Real Time PCR-Methode	40
2.7.4 Primer-Elektrophorese	43
2.8 Statistische Auswertung	44
3. Ergebnisse	47
3.1 Soziodemographische Faktoren.....	47
3.2 Klinische Charakteristika	50
3.3 Psychopharmakologische Behandlung.....	52
3.4 Psychometrische Auswertung.....	55
3.5 Expressionsanalyse nach Subtypus der Erkrankung.....	62
3.6 Expressionsanalyse nach Traumatisierung	65
4.Diskussion	71
4.1 Einordnung demografischer und klinischer Charakteristika der Stichprobe	71
4.2 Einordnung psychometrischer Befunde.....	74
4.3 Einordnung der Genexpression von NR3C1.....	78
4.4 Einordnung der Effekte von Kindheitstraumata auf die HPA-Achse und NR3C1-Genexpression.....	81

4.5 Limitationen.....	84
4.6 Ausblick	87
5. Zusammenfassung	90
6. Literaturverzeichnis	91

I. Abkürzungsverzeichnis

II. Abbildungsverzeichnis

III. Tabellenverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Depression

1.1.1 Epidemiologie

Die Depression als psychische Erkrankung spielt heutzutage mehr denn je eine immer weitreichendere Rolle: Bis heute ist die Entstehung und Ursache wenig erforscht und wie viele andere Erkrankungen des Gehirns zählt sie zu den globalen Gesundheitsproblemen des 21. Jahrhunderts (Collins et al. 2011; Weltgesundheitsorganisation 2008; Wittchen und Jacobi 2005). Die Depression betrifft ungefähr 6% der Weltbevölkerung jedes Jahr, allein in der Europäischen Union sind fast 38% der Bevölkerung von psychischen Erkrankungen betroffen, davon trägt die Depression am meisten zur Krankheitslast bei (Wittchen et al. 2011). Die Krankheitslast beschreibt den vorzeitigen Sterbefall oder Gesundheitsverlust durch eine Erkrankung, gemessen anhand der Maßeinheit Disability Adjusted Life Years, welche die verlorenen gesunden Lebensjahre misst. Unter anderem deswegen soll die Depression 2030 die häufigste Ursache für Arbeitsunfähigkeit weltweit werden (Weltgesundheitsorganisation 2008).

In Deutschland wird die Zahl der Menschen mit Depressionen von der World Health Organisation auf 4,1 Millionen geschätzt, das entspricht 5,2% der Bevölkerung (Alonso et al. 2004).

Die Wahrscheinlichkeit, dass innerhalb von 12 Monaten eine Depression bei einer Person auftritt, die 12-Monats-Prävalenz, kann anhand der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland verdeutlicht werden: In dieser Untersuchung, die von 2008-2011 durchgeführt wurde, lag diese bei 6%. Die Lebenszeitprävalenz betrug 11% und eine aktuelle depressive Symptomatik bestand bei 8% der Personen, die zwischen 18 und 79 Jahre alt waren (Busch et al. 2013).

Weltweit zeigt sich bei der Depression ein konstanter Geschlechterunterschied: Frauen sind circa doppelt so häufig betroffen wie Männer (Seedat et al. 2009; Kloese und Jacobi 2004; Sprock und Yoder 1997). Für diesen Unterschied gibt es

viele Erklärungsversuche in der Literatur, bis heute existiert jedoch keine klare Antwort. Das Robert Koch-Institut fasste biologische, sozioökonomische und psychosoziale Faktoren als mögliche Ursachen zusammen (Müters et al. 2013). Die Depression stellt nicht nur eine schwerwiegende psychische Krankheit dar, auch das Risiko für weitere Erkrankungen ist durch diese erhöht. Neben kardiovaskulären Krankheiten, Diabetes mellitus und dem metabolischen Syndrom (Anda et al. 1993; Knapen et al. 2015; Wulsin und Singal 2003) ist die Wahrscheinlichkeit für weitere psychische Erkrankungen erhöht (Beatson und Rao 2013; Tiller 2013; Araujo et al. 2010). Letztlich steigt auch das Suizidrisiko an: Die Depression ist dabei die häufigste psychische Erkrankung bei durch Suizid Verstorbenen, in einer finnischen Studie litten fast 60% der Suizidopfer an dieser Erkrankung (Henriksson et al. 1993). Ein großes Problem hierbei: Nur ein Viertel der Verstorbenen durch Suizid befand sich in psychiatrischer Behandlung (Appleby et al. 1997). Dies verdeutlicht, wie wichtig die Therapie psychischer Erkrankungen ist, vor allem die Primärversorgung durch den Hausarzt sollte für den zukünftigen Behandlungserfolg in den Vordergrund rücken (Cameron et al. 2014).

1.1.2 Klinische Symptomatik

Die Depression wird klinisch zur Gruppe der affektiven Erkrankungen gezählt. Unter diesen werden alle Erkrankungen zusammengefasst, die eine Veränderung der Stimmungslage einer Person bewirken. Diese Gruppe ist auch im medizinischen Klassifikationssystem DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) beziehungsweise ICD (Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) aufgelistet (Boland et al. 2022).

Laut ICD-10 setzt sich die Depression aus folgenden Leitsymptomen zusammen:

- Gedrückte Stimmung
- Interessensverlust
- Antriebslosigkeit

Diese müssen seit mindestens 2 Wochen bestehen und täglich bis fast täglich auftreten. Zusätzlich erschweren diese Symptome das allgemeine Leben der Person, beispielsweise das Privatleben oder die Arbeitssituation.

Des Weiteren können folgende Symptome auftreten oder hinzukommen:

- Konzentrations- und Aufmerksamkeitsschwäche
- Vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Schuldgefühle und Gefühle der Wertlosigkeit
- Negative Zukunftsgedanken
- Selbstverletzungs- oder Suizidgedanken
- Schlafstörungen
- Appetitlosigkeit (Bandelow et al. 2013; American Psychiatric Association 2009)

Ergänzend zu den Leitsymptomen müssen von den Nebensymptomen mindestens zwei von sieben vorhanden sein, um eine Depression diagnostizieren zu können. Man spricht folglich von einer leichten depressiven

Episode. Existieren drei bis vier Nebensymptome, ist eine mittelgradige Episode vorhanden. Bei drei Leitsymptomen und mindestens vier Nebensymptomen spricht man von einer schweren depressiven Episode (Schneider et al. 2017).

Wichtig für die Diagnose Depression ist, dass in der Anamnese keine manischen oder hypomanischen Symptome vorliegen, um so eine bipolare Störung auszuschließen (Bauer 2020).

Zusätzlich können auch psychotische Symptome bei depressiven Patientinnen und Patienten vorkommen, man spricht in diesem Fall von einer wahnhaften Depression oder einer Depression mit psychotischen Symptomen. Die Symptome entsprechen meist Wahnerleben wie Schuld- oder Verarmungswahn (Bürgy 2017).

Depressionen können jedes Alter betreffen. Bei Kindern zeigt sich oft anstelle einer gedrückten Stimmung ein aggressives oder reizbares Verhalten. Es können jedoch unterschiedliche Symptome auftreten, die folglich als typisch für Jugendliche missinterpretiert werden (American Psychiatric Association 2009).

Auch die ältere Bevölkerung ist von Depressionen betroffen. Diese tritt dann oft gemeinsam mit physischen Beschwerden auf wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Beeinträchtigungen der Atemwege und weitere neurologisch-psychische Erkrankungen des Gehirns wie Morbus Parkinson oder Demenz (Katz 1999).

1.1.3 Subtypen der Depression

Die Depression ist eine sehr heterogene Erkrankung in Bezug auf ihre klinische Präsentation sowie den Verlauf, das Therapieansprechen und den genetischen und biologischen Hintergrund (van Loo et al. 2012). Dies zeigt sich auch in der Diagnostik: Es gibt verschiedene Symptome einer Depression, doch ein Patient oder eine Patientin muss nur eine Mindestanzahl dieser aufweisen, um als depressiv diagnostiziert zu werden. Dies führt zu den verschiedensten Kombinationsmöglichkeiten an Symptomen, die trotzdem zur selben Erkrankung gezählt werden (Falkai et al. 2018).

Um eine Depression spezifischer diagnostizieren zu können, versucht man daher diese in Subtypen einzuteilen. In der Literatur sowie im klinischen Alltag gibt es verschiedene Arten von Subtypen sowie Diagnosekriterien für die Depression. Eine Studie erstellte eine Zusammenfassung dieser Subtypen, die sich aufgrund spezieller Symptomkombinationen, des Beginns der Erkrankung sowie des Verlaufs oder der Schwere der Depression unterscheiden (Rush 2007).

Die meisten Subtypen sind anhand klinischer Erfahrungen entstanden. Durch das Beobachten der verschiedenen Symptome der Patientinnen und Patienten wurden Muster erkannt und diesen Kategorien, sogenannten Clustern, zugeteilt. Auch Ergebnisse von Familienbeobachtungen und Symptomen in der Nachbehandlung wurden in diese Muster miteinbezogen. Im klinischen Alltag sind diese Methoden jedoch schwierig anzuwenden und die Gültigkeit der Diagnose ist dadurch sehr gering, was oft ein großes Problem in der psychiatrischen Diagnostik zur Folge hat (Spitzer et al. 1978; Feighner et al. 1972).

Die ängstliche Depression stellt einen dieser Subtypen dar und wird im folgenden Kapitel genauer beschrieben.

1.2 Ängstliche Depression

1.2.1 Definition

Depressionen und Angsterkrankungen stellen eine der häufigsten komorbiden psychischen Erkrankungen dar, mit einer Häufigkeit von 40-50% werden diese gemeinsam diagnostiziert (Fava et al. 2000; Sanderson et al. 1990). Somit ist die ängstliche Depression ein wichtiger Subtyp, das Erkennen und Behandeln stellt jedoch ein schwieriges Problem im klinischen Alltag dar. Bis heute gibt es kein einheitliches Konzept zur Definition und Diagnostik der ängstlichen Depression. Oft spricht man auch von einer Kombination aus Angststörung und Depression, welche die Diagnose zusätzlich erschwert (Ionescu et al. 2013).

Laut ICD-10 gibt es die Definition der gemischten Angststörung und Depression (F41.2). Diese Definition darf jedoch nur verwendet werden, wenn die Symptome nicht ausreichen, um eine alleinige Angststörung oder Depression zu diagnostizieren. Sobald die Schwere beider Erkrankungen einen gewissen Grad erreicht, gilt diese Diagnose nicht und beide Erkrankungen sollten einzeln als Depression beziehungsweise Angststörung definiert werden (World Health Organization 2011). Auch im Klassifikationssystem DSM-5 gibt es keine eigene Kategorie für die ängstliche Depression, sondern ähnlich wie bei ICD-10 eine gemischte Diagnose bestehend aus Angststörung und depressiver Störung, wobei beide Störungen ebenfalls nicht für eine alleinige Erkrankung ausreichen (Bell 1994). Für die Depression gibt es jedoch zusätzlich die Subkategorie „mit ängstlicher Komponente“ um dadurch eine Spezifizierung mit genügend Validität zu ermöglichen (Zimmerman et al. 2019).

Ein Ansatz, um die ängstliche Depression besser definieren zu können, ist diese aus syndromaler oder dimensionaler Sicht zu erklären. Die dimensionale Definition besteht meist aus der Diagnose Depression laut DSM-5 und einem hohen Angstwert. Dieser wird mit Hilfe des Angst/Somatisierungs-Faktors (ASF) der Hamilton-Depressions-Skala (HAM-D) berechnet (Fava et al. 2004). Die syndromale Definition beschreibt das gleichzeitige Vorliegen einer Angsterkrankung und Depression laut DSM-5 oder ICD-10 (Tyrer et al. 2001).

Dabei stellt sich die dimensionale Definition im klinischen Alltag als bessere Variante heraus: Anhand dieser ist die ängstliche Depression leichter von anderen affektiven Erkrankungen zu differenzieren und es sind keine aufwendigen Tests für die Diagnose einer Angsterkrankung nötig. Im Gegensatz dazu steht die syndromale Definition, die eine genaue Erfassung der Angsterkrankung fordert, wodurch Zeit und Geduld der Patientinnen und Patienten beansprucht werden. Somit wird vorwiegend der dimensionale Ansatz im klinischen Alltag und Studien verwendet (Fava et al. 2004). Auch in dieser Untersuchung wurde die ängstliche Depression mithilfe des Klassifikationssystems DSM-5 sowie dem ASF definiert.

1.2.2 Klinische Charakteristika

Die ängstliche Depression hat einen großen Einfluss auf die Schwere und den Krankheitsverlauf der Depression sowie auf das therapeutische Ansprechen. Zusätzlich steigt das Risiko für die Entstehung weiterer Komorbiditäten (Fava et al. 2004; Emmanuel et al. 1998).

In vielen Studien weisen Personen mit einer ängstlichen Depression einen höheren Schweregrad der Erkrankung auf als Personen mit einer Depression ohne Angstsymptomatik. Darüber hinaus scheint die Lebensqualität geringer zu sein und die körperlichen und psychischen Funktionseinschränkungen zeigen sich erhöht (Fava et al. 2004; Seo et al. 2011; Lin et al. 2014). Eine Untersuchung beschrieb einen verlängerten Krankheitsverlauf bei der ängstlichen Depression sowie ein schlechteres Therapieansprechen, folglich war die Remissionsrate geringer beziehungsweise die Zeit bis zur Remission verlängert (Wiethoff et al. 2010). Des Weiteren scheint das Rezidivrisiko erhöht zu sein, wenn nach Therapieende noch ängstliche Symptome vorhanden sind (Lorenzo-Luaces et al. 2018). Das Outcome der Erkrankung präsentiert sich bei der ängstlichen Depression schlechter als jenes der nicht-ängstlichen Depression, wobei Angsterkrankungen allgemein ein schlechteres Outcome zeigen als Depressionen. Somit scheint die ängstliche Komponente die Ursache für den

schlechteren klinischen Erfolg zu sein (Emmanuel et al. 1998; van Valkenburg et al. 1984).

Auch in Bezug auf weitere Komorbiditäten zeigen sich Unterschiede zwischen der ängstlichen und nicht-ängstlichen Depression, beispielsweise scheint das Suizidrisiko bei der ängstlichen Depression signifikant höher zu sein (Lin et al. 2014; Hawton et al. 2013; Oude Voshaar et al. 2016). Jedoch hat eine Studie bei Patientinnen und Patienten mit Panikstörungen weniger Suizidversuche aufgezeigt. Daraus lässt sich schließen, dass Angst als protektiver Faktor für einen Suizidversuch gesehen werden kann (Placidi et al. 2000).

Auch Kindheitstraumatisierungen spielen eine wesentliche Rolle in der Entstehung ängstlicher Erkrankungen. Personen, die Kindheitstraumata erlebt haben, litten häufiger unter Angsterkrankungen als Personen ohne (Faravelli et al. 2012; Heim et al. 2000). Auch die ängstliche Depression scheint bei Patienten und Patientinnen mit Kindheitstraumatisierung häufiger vorzukommen, dies bezieht sich vor allem auf die erlebten Traumata sexueller Missbrauch und emotionale Vernachlässigung (Menke et al. 2018).

Die ängstliche Depression zeigt somit deutlich Merkmale, die von besonderer klinischer Relevanz sind und sich von der nicht-ängstlichen-Depression stark unterscheiden. Daher ist es umso wichtiger, diese Erkrankung genauer zu erforschen und somit für die Zukunft bessere Diagnosekriterien etablieren zu können.

1.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

1.3.1 Definition

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) ist ein physiologisches System des Körpers, das für die Antwort auf Umweltveränderungen zuständig ist (Denver 2009). Man spricht auch von der Stressantwort des Körpers, wobei es schwierig zu definieren ist, ab wann sich ein Organismus im Stress befindet. Dies stellt ein sehr subjektives Empfinden dar, weshalb jeder Körper anders reagiert (McEwen 2008; McEwen 1998). Die Stressantwort verursacht eine sogenannte Allostase im Organismus: Der Körper versucht sein Gleichgewicht, die Homöostase, durch physiologische Veränderungen beizubehalten (Sterling 2012). Dadurch werden die Steroidhormone Glukokortikoide ausgeschüttet, die an lebenswichtigen Prozessen im Körper beteiligt sind wie etwa Metabolismus, Immunantwort, Zellproliferation und Entzündungsreaktionen (Beato und Klug 2000; Boumpas et al. 1993; Schmid et al. 1995).

Die HPA-Achse setzt sich insgesamt aus der Interaktion des Nervensystems, Immunsystems und Hormonsystems des Körpers zusammen (Wilder 1995). Dabei spielen vor allem die Hormone Adrenocorticotropin (ACTH) sowie Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) eine wichtige Rolle. Nervenzellen im Gehirn werden durch einen Stressstimulus aktiviert, das Hormon CRH im Hypothalamus führt zur Produktion von ACTH in der Hypophyse. ACTH wird daraufhin in den Blutstrom freigelassen und gelangt zu den Nebennieren. In diesen findet die Freisetzung des Glukokortikoids Cortisol in das Blut statt (Spencer und Hutchison 1999). Das Cortisol, auch Stresshormon genannt, löst die sogenannte „Fight or Flight“-Antwort im Organismus aus. Diese dient dazu, in lebensgefährlichen Situationen zu reagieren: Der Körper mobilisiert entweder Energie, um zu flüchten oder zu kämpfen, dabei arbeitet das Nervensystem gemeinsam mit dem Hormonsystem zusammen (Neigh et al. 2009). Auch das Immunsystem spielt dabei eine wesentliche Rolle, durch verschiedene Zytokine und Interferone wird die HPA-Achse wesentlich beeinflusst (Wilder 1995). Die

lebensgefährlichen Situationen von früher stellen in der heutigen Zeit jede subjektiv wahrgenommene Stressreaktion dar, der Körper reagiert jedoch mit derselben „Fight or Flight“-Antwort.

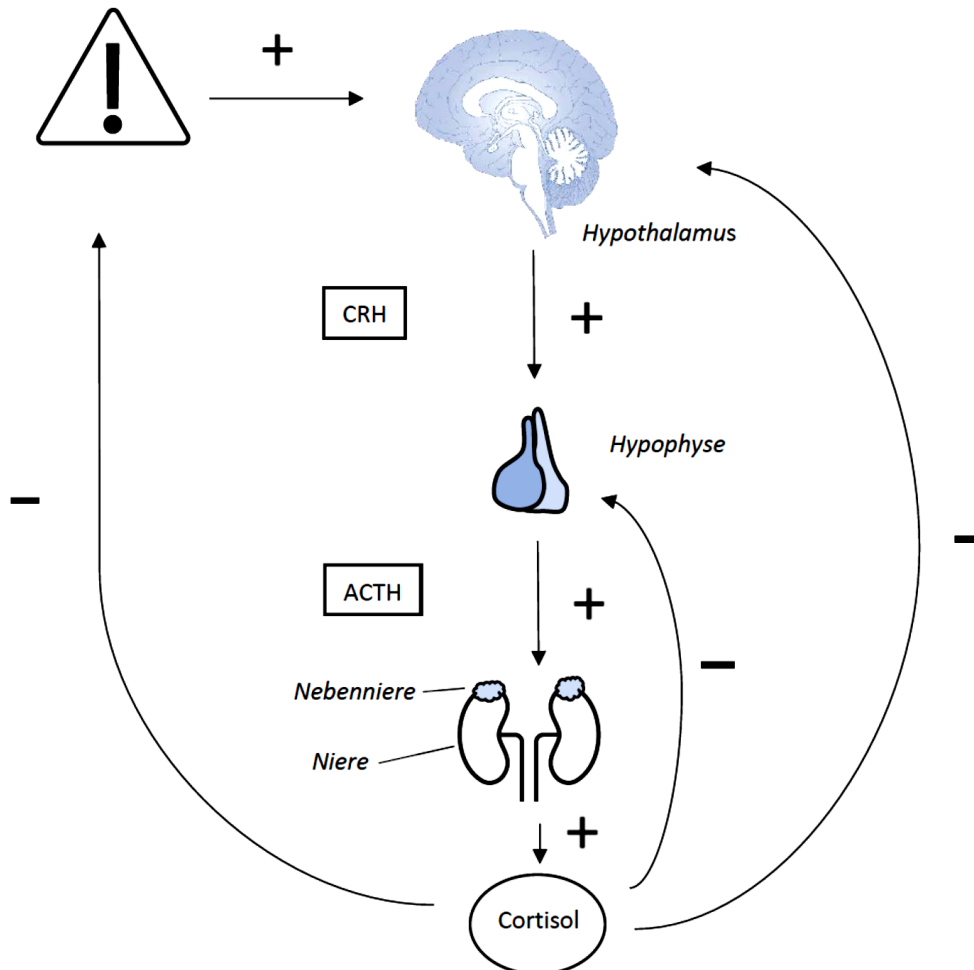


Abbildung 1: Darstellung der Funktionsweise der HPA-Achse.

ACTH = Adrenocorticotropin, CRH = Corticotropin-Releasing-Hormon.

Das Gehirn reagiert auf eine Stresssituation mit Ausschüttung von CRH, folglich startet die Produktion von ACTH aus der Hypophyse und Cortisol aus den Nebennieren. Cortisol mobilisiert Energie aus dem Körper, um entsprechend auf die Stresssituation reagieren zu können. Durch den negativen Feedback-Mechanismus von Cortisol wird diese Kaskade wieder beendet, die Ausschüttung aller Hormone wird reduziert (modifiziert nach Meaney und Szyf 2005).

Chronischer Stress kann zur Schädigung der HPA-Achse führen, wodurch pathologische Veränderungen im Organismus entstehen. Schlussendlich können so stressbedingte Erkrankungen wie etwa Depressionen und Angsterkrankungen entstehen (McEwen 2008; Spencer und Hutchison 1999). Diese führen zu Veränderungen der HPA-Achse mit dauerhaft hohen Cortisol-Spiegeln im Blut sowie einer vermehrten Entzündungsreaktion im Körper, wodurch auch das Gehirn und Immunsystem in Mitleidenschaft gezogen werden (Leonard und Myint 2009). Durch die hohen Cortisol-Spiegel im Blut wird die Freisetzung des Hormons CRH im Hypothalamus reduziert, welches normalerweise für die Regulierung dieser Stresskaskade der HPA-Achse notwendig wäre (Binder 2009). Somit wird der negative Feedback-Mechanismus vermindert und es kommt zur erhöhten HPA-Achsen-Aktivität (Leistner und Menke 2018).

Aufgrund der verschiedenen Systeme im Körper, die von der HPA-Achsen-Dysfunktion betroffen sein können, gibt es eine Vielzahl an resultierenden Erkrankungen (Wilder 1995; Menke 2019). Da vor allem psychische Erkrankungen eine große Rolle spielen, ist es umso wichtiger, diagnostische Mittel für deren Untersuchung im Klinikalltag zu finden. Im Kapitel 1.3.3 wird daher eine Testvariante beschrieben, mit der es möglich ist, die Funktion der HPA-Achse genauer zu erforschen. Gemeinsam mit weiteren klinischen Methoden ist es somit möglich, die Pathophysiologie vieler psychischer Erkrankungen bestmöglich zu erkennen (Menke et al. 2016).

1.3.2 Glukokortikoid-Rezeptor

Der Glukokortikoid-Rezeptor, kurz GR genannt, ist ein intrazellulärer Hormonrezeptor der Nukleus-Superfamilie, zu der auch der Mineralkortikoid-Rezeptor, genannt MR, und der Östrogenrezeptor dazugehören (Mangelsdorf et al. 1995). Der GR stellt einen wichtigen Bestandteil der HPA-Achse dar, da er vor allem an Glukokortikoide bindet, sobald diese in hoher Anzahl vorhanden sind. Im Gegensatz dazu steht der MR, der an Glukokortikoide bindet, wenn diese in geringerer Konzentration im Körper vorhanden sind. Somit spielt der GR vor allem in der Stressantwort des Körpers eine große Rolle. Zusätzlich bindet dieser an synthetisch hergestellte Glukokortikoide wie Dexamethason stärker als der MR, wodurch der GR für die Erforschung der HPA-Achsen-Funktion eine große Rolle spielt (Pariante und Miller 2001).

Der GR ist vor allem für den negativen Feedback-Mechanismus der HPA-Achse von Bedeutung, jedoch wird die Aktivierung des MR auch benötigt, da dieser die GR-Funktion reguliert (Kloet et al. 1998). Daher ist das Miteinander beider Rezeptoren wichtig für die Funktionalität der HPA-Achse.

1.3.3 Dexamethason-Suppressions-Test

Der Dexamethason-Suppressions-Test (DST) ist eine sensitive Messvariante um die Funktion der HPA-Achse in stressassoziierten psychischen Erkrankungen zu erfassen (Menke et al. 2016).

BJ Carroll und Kollegen führten erstmals 1968 diesen Test bei depressiven Personen mit Hilfe einer pharmakologischen Stressstimulation durch (Carroll et al. 1968). Dabei mussten Patienten und Patientinnen um Mitternacht das synthetisch hergestellte Glukokortikoid Dexamethason einnehmen, welches eine Stressreaktion im Organismus auslöst. Am darauffolgenden Morgen wurde der Cortisol-Spiegel im Blut untersucht. Normalerweise müsste das Stresshormon Cortisol durch die erfolgte Gabe geringer im Blut vorhanden sein, man spricht von einer sogenannten Suppression durch Dexamethason-Gabe (Dex-Gabe) (Nugent et al. 1965; McHardy-Young et al. 1967). Dies geschieht dadurch, dass Dexamethason wie Cortisol an den GR bindet und folglich das Hormon ACTH weniger ausgeschüttet wird. Durch den aktivierten negativen Feedback-Mechanismus sinken die Cortisol-Werte im Blut (Carroll 1984, 1982).

Die Studie von 1968 konnte erstmals zeigen, dass depressive Patientinnen und Patienten anders auf diese Stressstimulation reagieren: Die Cortisol-Werte waren nach erfolgter Suppression weiterhin erhöht und entsprechend hohe Werte korrelierten auch mit der Depressionsschwere. Darüber hinaus stellte man fest, dass sich diese Stressantwort normalisierte sobald die Depression erfolgreich behandelt war (Carroll et al. 1968). Dies zeigt, dass es bei der Depression zu einer reduzierten Sensitivität des GR kommt, was wiederum den negativen Feedback-Mechanismus der HPA-Achse beeinträchtigt: Die Cortisol-Werte zeigen sich dauerhaft erhöht (Leistner und Menke 2018). Zusätzlich fanden spätere Studien heraus, dass eine ängstliche Depression gemeinsam mit Kindheitstraumatisierungen einen additiven Effekt auf die Cortisol-Suppression hat: Die Cortisol-Werte waren vor und nach erfolgtem DST niedriger als bei depressiven Patientinnen und Patienten. Dies bedeutet, dass die ängstliche Depression im Gegensatz zur nicht-ängstlichen Depression zu einer erhöhten

GR-Sensitivität führt. Folglich kann dieser biologische Unterschied zu anderen Therapieansätzen beider Erkrankungen führen (Menke et al. 2018).

Aufgrund niedriger Sensitivität und Spezifität (Holsboer et al. 1980; Arana et al. 1985; Nierenberg und Feinstein 1988) hat der DST als alleiniges Mittel in der psychiatrischen Diagnostik heutzutage weniger Bedeutung. Da die DST-Ergebnisse mit der Depressionsschwere korrelieren (Carroll 1982; Holsboer et al. 1980), dient er jedoch als valider Verlaufsparemeter. Zusätzlich wird der DST auch als Prognoseprädiktor eingesetzt: Besteht die Non-Suppression nach Therapieende weiter, so kommt es häufiger zu Rezidiven bis Suiziden, eine Suppression dagegen spricht für einen positiven Verlauf (Yerevanian et al. 1983). In diesen Untersuchungen wurde der modifizierte DST (mDST) verwendet. Dies bedeutet, dass die Blutproben nicht erst morgens, sondern schon 3 Stunden nach erster Dex-Gabe abgenommen wurden (Menke et al. 2016).

Der mDST wurde genutzt, um nicht nur Cortisol-Werte allein zu betrachten, sondern auch Befunde des Blutbildes, den ACTH-Wert sowie Gen-Expressions-Analysen (Menke et al. 2016, Menke et al. 2014, Menke et al 2012). Dadurch wurde ein Eindruck über die Funktion der HPA-Achse gewonnen gemeinsam mit den endokrinologischen und molekularbiologischen Auswirkungen. Somit konnten individuelle Unterschiede zwischen den Patientinnen und Patienten besser verdeutlicht werden.

1.4 Genetik der ängstlichen Depression

1.4.1 Definition

Die Depression enthält wie viele psychische Erkrankungen einen genetischen Ursprung. Zwillings-Studien fanden heraus, dass die Vererbbarkeit von Depressionen bei ungefähr 37% liegt (Kendler et al. 2006). Somit stellt die Depression eine zum Teil familiär bedingte Erkrankung dar, jedoch tragen Gene und Umweltfaktoren gemeinsam zum Auftreten der Erkrankung bei (Sullivan et al. 2000). Die sogenannte Gen-Umwelt-Interaktion führt dazu, dass eine Depression auftritt, wenn eine genetische Vulnerabilität besteht und zusätzlich belastende Lebensereignisse hinzukommen (Kendler et al. 1995).

Ebenso wie bei Depressionen, identifizierte eine Studie auch bei Angsterkrankungen einen genetischen Einfluss. Sowohl bei Verwandten ersten Grades als auch bei Zwillingen zeigte sich eine erhöhte Rate an Angsterkrankungen. Auch hier spielt die Gen-Umwelt-Interaktion eine entscheidende Rolle für das Auftreten der Erkrankung (Hettema et al. 2001).

Ebenso scheinen beide Erkrankungen einen gemeinsamen genetischen Ursprung zu haben. Zwillings- und Familien-Studien zeigen, dass dieser zum Teil das gleichzeitige Auftreten der Angsterkrankung und Depression bedingt (Middeldorp et al. 2005; Williamson et al. 2005). Somit stellt die ängstliche Depression eine Erkrankung dar, die ebenso von genetischen Einflüssen bestimmt wird. Genomweite Assoziationsstudien zeigten, dass mehrere bestimmte Gene zur Komorbidität der Angsterkrankung und Depression beitragen. Da bei der ängstlichen Depression vor allem Veränderungen des GR und dessen Funktion auftreten (Farrell und O'Keane 2016; Palma-Gudiel et al. 2018), wurde in dieser Studie das GR-Gen NR3C1 (Gruppenmitglied 1 der Gen Nuklear-Rezeptor Subfamilie 3) untersucht.

1.4.2 NR3C1-Gen

Der GR ist das Produkt des Gens NR3C1 (McGowan et al. 2009).

Dieses Gen befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 5 (5q31) (Francke und Foellmer 1989). Das NR3C1-Gen erstellt unterschiedliche Proteinformen des GR, darunter GR- α (777 Aminosäuren) und GR- β (742 Aminosäuren) (Hollenberg et al. 1985). Dabei kann nur GR- α Glukokortikoide binden (Evans 1988), GR- β ist unter anderem für die Deaktivierung von GR- α zuständig, dies zeigt sich deutlich bei Patientinnen und Patienten mit Glukokortikoid-Resistenz, bei denen die GR- β -Expression erhöht ist (Webster et al. 2001).

Die molekulare Größe des GR beträgt 97 kilo Dalton und dieser wird in nahezu jedem Gewebe des Körpers kontinuierlich hergestellt (Huang et al. 2010). Der humane GR besteht aus insgesamt 9 Exons, wobei Exon 1 die untranslatierte 5' Region (UTR) kodiert und die Exons 2-9 für die Kodierung des GR-Proteins zuständig sind (Vandevyver et al. 2014). Von Exon 1 existieren 13 verschiedene Varianten (A1-3, B, C1-3, D-F, H-J), die reich an Guanosin-Cytosin-Regionen sind (Zong et al. 1990). Alle Varianten dienen als Promoter: Dies ist der Startpunkt für den Beginn der GR-Entstehung, auch Expression genannt (Nobukuni et al. 1995). Da die Promoter unterschiedlich aktiviert werden, existieren je nach Zelle und Gewebe verschiedene Expressionslevel des GR (Breslin et al. 2001). Diese Level werden zusätzlich durch epigenetische Modifizierungen wie Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Methylierungen im Promoter-Bereich beeinflusst, welche mit der Pathogenese verschiedener psychischer Erkrankungen assoziiert sind (Argentieri et al. 2017; Radtke et al. 2015).

Der GR besteht als Steroidrezeptor aus einer bestimmten Struktur mit folgenden Domänen (Kumar und Thompson 2005):

- variables N-terminales Ende (NTD)
- DNA-bindende Domäne (DBD)
- Scharnierregion (H)
- Liganden-bindende Domäne (LBD)
- C-terminales Ende

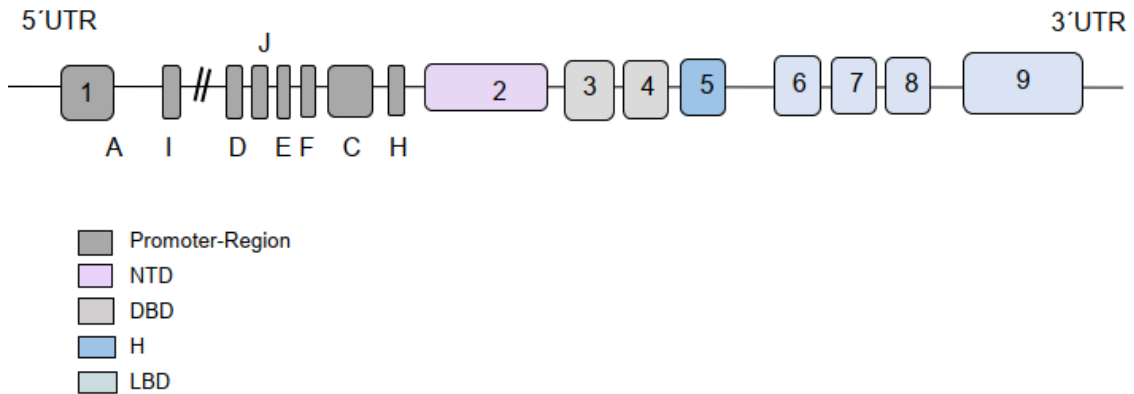


Abbildung 2: Genomische Struktur von NR3C1.

DBD = DNA-bindende Domäne, H = Scharnierregion, LBD = Liganden-bindende Domäne, NTD = variables N-terminales Ende, UTR = Untranslatierte Region.

Abgebildet sind die Exons 1-9 mit den 5' und 3'UTR-Enden. Die Domänen sind farblich geordnet und bilden nach Translation die Struktur des GR. Die Exon 1 Varianten mit den Buchstaben-Bezeichnungen gehören zur 5'UTR-Region und entsprechen Promoter-Regionen (modifiziert nach Oberlander et al. 2008).

Im nicht-aktiven Zustand befindet sich der GR in einem Komplex mit verschiedenen Proteinen, darunter den Hitzeschock-Proteinen 90 und 70 sowie dem FK506-Bindungsprotein (Pratt et al. 2006). Sobald Glukokortikoide in die Zelle diffundieren und an den GR binden, verändert sich die Zusammensetzung dieses Komplexes und der GR fungiert entweder als Genaktivator oder -deaktivator. (Vandevyver et al. 2012; Hayashi et al. 2004).

1.4.3 Gen-Expressions-Analysen

Die Gen-Expressions-Analyse stellt eine wichtige Methode in der Molekularbiologie dar, um Gene zu entdecken, die als sogenannte Biomarker fungieren (Menke et al. 2012). Ein Biomarker ist definiert als ein Charakteristikum, das objektiv gemessen und evaluiert worden ist und als Indikator für biologische, pathologische oder pharmakologische Prozesse im Körper verwendet wird. Er kann folglich als diagnostisches Instrument dienen, das die Erkrankung definiert sowie die Prognose und Response einer Therapie aufzeigt (A. J. Atkinson et al. 2001). Einer der ersten, der die Relevanz dieser Biomarker erkannte, war der Pathologe und Psychiater Alois Alzheimer. Durch die Entdeckung von bestimmten Ablagerungen im Gehirn konnte die Erkrankung Alzheimer definiert werden (Hippius und Neundörfer 2003). Biomarker können somit bestimmte Erkrankungen aufdecken, darunter auch die Herkunft psychischer Pathologien und dadurch verschiedene Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen unterscheiden. Darüber hinaus ist es möglich, dass eine als zuerst psychisch diagnostizierte Erkrankung sich durch die entdeckten Biomarker als physisch erweist (Kalia und Costa E Silva 2015). Damit ein Biomarker auch Gültigkeit aufweist, braucht er einen gewissen Grad an Sensitivität, Spezifität und Verwertbarkeit im klinischen Alltag (Scarr et al. 2015).

Für die GR-Untersuchung stellt sich die Gen-Expressions-Analyse im peripheren Blut als vielversprechender Biomarker heraus. Die GR-Expression im Gehirngewebe stellt als Ursprung psychischer Erkrankungen eine wichtige Quelle dar, ist aber im klinischen Alltag nicht praktikabel. Analysen im Blut geben zwar nicht exakt das Profil in den Nervenzellen des Gehirns wieder, jedoch gibt es einige Überschneidungen, die anhand der HPA-Achse aufgezeigt werden können: Funktionsstörungen im zentralen Nervensystem sowie in der HPA-Achse führen auch zu Veränderungen im Blut, da beide Systeme miteinander verbunden sind (Menke et al. 2012). Da wenig Literatur zur Expression von NR3C1 im Blut vorhanden ist, jedoch mehr zur Expression im Gehirn (Cao-Lei et al. 2013; Pandey et al. 2013; Wang et al. 2012), sind die hier präsentierten

Ergebnisse womöglich eine Hilfestellung für weitere Untersuchungen in der Zukunft.

1.4.4 NR3C1 und Depression

Der Zusammenhang zwischen HPA-Achse und der Entstehung von Depressionen ist weitreichend untersucht. Da für den negativen Feedback-Mechanismus die Aktivierung des GR nötig ist (Jacobson und Sapolsky 1991), spielt dieser in der Depressionsforschung eine wichtige Rolle.

Für die Untersuchung des negativen Feedback-Mechanismus wird der DST verwendet, dabei weist der GR von depressiven Patientinnen und Patienten weniger Veränderungen nach der Gabe von Dexamethason auf als bei nicht-depressiven Personen (Wassef 1990). Dieser scheint eine gewisse Resistenz gegen Glukokortikoide entwickelt zu haben, weshalb er auf Veränderungen der Glukokortikoid-Konzentration nicht mehr adäquat reagieren kann (Rupprecht et al. 1991). Allgemein führt diese geringe Sensitivität des GR zu einer geringeren negativen Feedback-Antwort der HPA-Achse und daraus folgend zu einer Überproduktion an Glukokortikoiden (Holsboer 2000).

Die Resistenz des GR hängt von der Funktion des NR3C1-Gens ab, auf epigenetischer Ebene spielt vor allem die DNA-Methylierung in der Erforschung des GR eine große Rolle. Diese Methylierung wirkt sich auf die Gen-Expression im Allgemeinen aus und betrifft vor allem die Promoter-Region. Je nachdem, welcher Bereich betroffen ist, führt die Methylierung zu einer erniedrigten oder erhöhten Genexpression von NR3C1 (Brenet et al. 2011; Bustamante et al. 2016). Bei depressiven Personen zeigen sich oft bestimmte Promoter-Regionen mit reduzierter DNA-Methylierung und folglich einer erhöhten Expression von NR3C1 (Bustamante et al. 2016; Na et al. 2014; Nantharat et al. 2015). Die Expression von NR3C1 ändert sich jedoch nicht zwingend bei depressiven Personen mit DNA-Methylierungen im GR-Bereich und kann auch unverändert bleiben (Nantharat et al. 2015; Bustamante et al. 2016). Einerseits könnte die erschwerte Gen-Analyse aus dem Blut ursächlich sein, da die NR3C1-Expression dort gering ist und leichte Veränderungen der Expression nicht

detektiert werden können (Turner et al. 2006). Andererseits hängen die Expressionslevel von dem untersuchten Promoter-Bereich von NR3C1 ab und können stark variieren (Everhard et al. 2009). Zusätzlich spielen neben der Depression weitere Kofaktoren eine Rolle, welche die Expressionslevel von NR3C1 verändern können und in den nächsten Kapiteln genauer erläutert werden.

1.4.5 NR3C1 und ängstliche Depression

Auch die ängstliche Depression führt zu epigenetischen Veränderungen ähnlich wie die Depression, vor allem am Gen NR3C1. Eine Zwillingsstudie konnte Hypermethylierungen im Exon 1F Promoter-Bereich von NR3C1 sichtbar machen, die mit einer ängstlichen Depression assoziiert sind (Palma-Gudiel et al. 2018). Auch bei neugeborenen Mädchen nach der Geburt zeigten sich Promoter-Methylierungen an Exon 1F von NR3C1, die mit ängstlich-depressiver Symptomatik der Neugeborenen verbunden waren sowie einer prä- oder postnatalen Depression der Mutter (Hill et al. 2019). Auch weitere Studien an Neugeborenen fanden heraus, dass eine erniedrigte mütterliche Fürsorge die ängstliche Symptomatik bei den Neugeborenen erhöht und es folglich zu Hypermethylierungen an den Promoter-Bereichen von NR3C1 kommt (Bosmans et al. 2018; Oberlander et al. 2008; Schmidt et al. 2019).

Generell zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit Angsterkrankungen Veränderungen an NR3C1. Personen mit Asthma und einer Angsterkrankung besaßen in einer Studie eine spezifische Variante des NR3C1-Gens (Panek et al. 2014). Bei Personen mit einer posttraumatischen Belastungsstörung konnte eine Studie eine Überexpression des NR3C1-Gens in Blut-Analysen nachweisen (González Ramírez et al. 2020). Somit zeigen Angsterkrankungen und auch die Angstkomponente der ängstlichen Depression ebenso epigenetische Veränderungen wie die nicht-ängstliche Depression. Damit wird nochmals die Wichtigkeit der Untersuchung beider Erkrankungen im Zusammenhang und der Erforschung der ängstlichen Depression in der Zukunft verdeutlicht.

1.4.6 NR3C1 und Traumatisierung

Kindheitstraumatisierungen sind mit vielen psychischen Erkrankungen im Erwachsenenalter assoziiert (Famularo et al. 1992; Pelcovitz et al. 1994). Dabei spielt vor allem die HPA-Achse in der Pathophysiologie und Aufrechterhaltung solcher Krankheiten eine zentrale Rolle (Neigh et al. 2009).

Ähnlich wie bei depressiven Personen kommt es zu einer Resistenz des GR: Die Ausschüttung von Cortisol ist bei einer Stressantwort geringer als bei Personen ohne Kindheitstraumatisierung, folglich wird der negative Feedback-Mechanismus nicht aktiviert und die Non-Suppression führt zu allgemein erhöhten Glukokortikoid-Level (Carpenter et al. 2007; Carpenter et al. 2011).

Beispielsweise wiesen Kinder nach langer Trennung oder Tod der Eltern erhöhte Cortisol-Werte im Speichel auf (Flinn et al. 1996) und eine wie oben beschriebene Non-Suppression nach erfolgtem DST (Weller et al. 1990).

Auch bei Kindheitstraumatisierungen sind Veränderungen der DNA-Methylierung im Promoter-Bereich von NR3C1 sichtbar, die auch mit Veränderungen der Expressionslevel des GR zusammenhängen (Nantharat et al. 2015; Martín-Blanco et al. 2014). Eine Studie an neugeborenen Ratten zeigte, dass bei weniger mütterlicher Fürsorge die DNA-Methylierung an einer Promoter-Region von NR3C1 höher und folglich die GR-Expression im Hippocampus niedriger war als bei neugeborenen Ratten, die mehr mütterliche Fürsorge erhielten (Weaver et al. 2004).

Wichtig ist es, zwischen den verschiedenen Trauma-Arten zu differenzieren, die Anzahl und die Schwere zu berücksichtigen sowie weitere Komorbiditäten wie etwa Angsterkrankungen zu betrachten (Faravelli et al. 2012; Copeland et al. 2007). Beispielsweise zeigten Frauen in einer Studie häufigeres Auftreten von Depressionen, Angststörungen sowie Suizidalität nach sexuellem Missbrauch in der Kindheit (Beitchman et al. 1992). Daher wurden verschiedene Trauma-Typen in Zusammenhang mit Depressionen in dieser Untersuchung berücksichtigt und einzeln ausgewertet, um Unterschiede besser aufzeigen zu können.

1.5 Fragestellung

Die ängstliche Depression ist ein Subtyp der Depression, der noch nicht weitreichend erforscht worden ist. Ein Hindernis dafür stellt unter anderem die Definition an sich dar: In der Literatur sowie in den Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-5 werden verschiedene Methoden verwendet, um eine ängstliche Depression zu definieren. Somit gibt es keine einheitlichen Kriterien für die Diagnose, wodurch die Arbeit im klinischen Alltag sowie die Erforschung dieses Subtypus erschwert ist (Ionescu et al. 2013). Umso wichtiger ist es, diese Form der Depression einzeln zu betrachten, da sich unter anderem das Therapieansprechen sowie die Schwere der Erkrankung von einer nicht-ängstlichen Depression stark unterscheidet (Gorman 1996). In dieser Untersuchung sollen daher die Patientinnen und Patienten in die Subtypen Ängstliche Depression und Nicht-Ängstliche Depression eingeteilt werden, um mögliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen aufzeigen zu können.

Kindheitstraumatisierungen können das Risiko für Depressionen sowie für Angsterkrankungen und weitere affektive Störungen erhöhen (Mandelli et al. 2015; McCauley et al. 1997). Zusätzlich stellte eine Studie unterschiedliche Kindheitstraumatisierungen zwischen ängstlichen und nicht-ängstlich-depressiven Patientinnen und Patienten fest (Menke et al. 2018). Daher soll zusätzlich der Einfluss von Kindheitstraumatisierungen auf die Entstehung einer ängstlichen und nicht-ängstlichen Depression untersucht werden.

Auf neuroendokriner Ebene zeigen früheren Studien, dass sich die Funktion der HPA-Achse zwischen ängstlich- und nicht-ängstlich-depressiven Personen unterscheidet (Meller et al. 1995). Ebenso führen Kindheitstraumatisierungen zu unterschiedlichen HPA-Achsen-Veränderungen zwischen ängstlich-depressiven und nicht-ängstlich-depressiven Personen (Menke et al. 2018). Die Re-Regulation der HPA-Achsen-Funktion stellt einen wichtigen Faktor für das positive Therapieansprechen bei depressiven Patienten und Patientinnen dar und dient als Biomarker für das Outcome einer depressiven Erkrankung (Ising et al. 2007).

Die HPA-Achsen-Funktion soll in dieser Untersuchung mithilfe des mDST (Menke et al. 2012, 2012) zwischen den beiden Subtypen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression jeweils zu Beginn und am Ende des Studienzeitraums untersucht werden.

Auf epigenetischer Ebene sind Unterschiede in der Expression des Gens NR3C1 zwischen Personen mit und ohne Kindheitstraumatisierung vorhanden (Alexander et al. 2018) sowie zwischen depressiven Patientinnen und Patienten und einer gesunden Kohorte (Na et al. 2014). Ebenso zeigen Personen mit Angsterkrankungen unterschiedliche NR3C1 Expressionen im Vergleich zu Personen ohne Angsterkrankungen (González Ramírez et al. 2020).

In dieser Untersuchung soll gezeigt werden, ob es auch zwischen ängstlich- und nicht-ängstlich-depressiven Personen unterschiedliche NR3C1 Expressionslevel gibt.

Daraus ergibt sich die folgende Fragestellung:

Gibt es Unterschiede in der Genexpression von NR3C1 zwischen ängstlich-depressiven und nicht-ängstlich-depressiven Personen vor und nach der Durchführung des mDST?

Diese lässt sich in die folgenden Einzelfragestellungen aufteilen:

- a. Gibt es Unterschiede in der Genexpression von NR3C1 zwischen ängstlich-depressiven Personen und nicht-ängstlich-depressiven Personen vor und nach Durchführung des mDST in Woche 1?
- b. Gibt es Unterschiede in der Genexpression von NR3C1 zwischen ängstlich-depressiven Personen und nicht-ängstlich-depressiven Personen vor und nach Durchführung des mDST in Woche 4?

- c. Gibt es Unterschiede in der Genexpression von NR3C1 zwischen ängstlich-depressiven Personen und nicht-ängstlich-depressiven Personen vor und nach Durchführung des mDST in Woche 1 in Abhängigkeit von Kindheitstraumatisierungen, gemessen mit dem Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) gesamt und für die Subskalen Emotionale Misshandlung und Körperliche Vernachlässigung?

2. Material und Methoden

2.1 Ethik

Um die Sicherheit und Rechte der Teilnehmenden zu gewährleisten und die Studie sinn- und rechtmäßig durchführen zu können, musste ein Ethikantrag eingereicht werden.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg begutachtet und genehmigt (128/15).

Vor Beginn der Studie wurden alle Teilnehmenden ausführlich über die Zielsetzung und den Ablauf der Studie durch die Studienbeauftragten aufgeklärt.

Die einzelnen Schritte wurden genau beschrieben und das Projektziel der Studie den Teilnehmenden erläutert, bei etwaigen Fragen konnten diese sich jederzeit an die Beauftragten wenden.

Die Teilnehmenden bekamen zusätzlich eine schriftliche Aufklärung mit allen nötigen Informationen zur Studie, die unterschrieben werden musste. Die Studie konnte nur beginnen, wenn die teilnehmende Person sich schriftlich und mündlich dafür bereit erklärt hatte.

Jederzeit war ein Abbruch der Studie möglich, sofern der Teilnehmende diesen Wunsch äußerte oder es andere Gründe für den Abbruch gab. Der Abbruch hatte keinen Einfluss auf die weitere therapeutische Behandlung der Patienten und Patientinnen am Klinikum.

2.2 Studiendesign

Die GEPaRD-Studie (Genetik/Epigenetik von Pharmako-/Psychotherapie bei akuter und rezidivierender Depression) ist eine Studie zur Erforschung der Depression, die 2012 begann und 2015 zur GEPaRD-Stress Studie erweitert wurde. Sie wurde an stationären Patientinnen und Patienten der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. J. Deckert) durchgeführt unter Einbezug von Probanden und Probandinnen, die auf insgesamt 5 Schwerpunktstationen naturalistisch behandelt wurden.

Die Teilnehmenden wurden von den Studienbeauftragten rekrutiert und die Einschlusskriterien durch die jeweiligen Untersuchenden überprüft.

Die depressive Episode der Patienten und Patientinnen entsprach den ICD-10 Kriterien, das Strukturierte Klinische Interview für DSM-5 (SKID) ergab die Diagnose unipolare depressive Episode oder bipolare depressive Episode.

Direkt nach stationärer Aufnahme wurden von dem Studienteam geeignete Personen nach dem Interesse an der Studienteilnahme befragt. Sobald diese einwilligten, erfolgte die Aufklärung wie oben beschrieben, etwaige Ein- und Ausschlusskriterien wurden überprüft und die Patienten und Patientinnen in die GEPaRD-Studie eingeschlossen.

Die medikamentöse Therapie der Teilnehmenden erfolgte durch den jeweiligen behandelnden Arzt, die verwendeten Psychopharmaka wurden individuell an die Teilnehmenden angepasst und entsprechend der medizinischen Einschätzung des behandelnden Arztes verordnet.

Die GEPaRD-Studie umfasst insgesamt 7 Wochen Beobachtungszeitraum, der verschiedene diagnostische Maßnahmen beinhaltet: Wöchentliche Blutentnahmen, Fragebögen und Ratings, endokrine sowie molekulargenetische Untersuchungen.

Für die vorliegende Untersuchung wurden Daten der Untersuchungswochen 1 bis 4 verwendet, in Woche 1 und Woche 4 des Untersuchungszeitraums wurde jeweils ein mDST durchgeführt.

Zur Bearbeitung der Fragestellung konzentrierte sich die Doktorandin dieser Dissertation auf die endokrinen und molekulargenetischen Untersuchungen. Unter Anleitung des Studienteams wurden die mDST-Untersuchungen bei den Probandinnen und Probanden durch die Doktorandin eingeständig durchgeführt, die erhobenen Parameter dokumentiert und die Ergebnisse zusammen mit den molekulargenetischen Untersuchungen interpretiert. Ein Teil der molekulargenetischen Untersuchungen erfolgte im späteren Verlauf.

Die Doktorandin dieser Dissertation nahm in der ersten Woche nach Studieneinschluss abends zweimalig Blut bei den Teilnehmenden ab und führte die Dex-Gabe nach der ersten Blutabnahme durch. Anschließend wurde ein Teil der Blutproben in die vorgesehenen Labore des Universitätsklinikums verschickt, die restlichen Proben wurden im Labor der Psychiatrie aufbewahrt beziehungsweise weiterverarbeitet. Sofern sich die untersuchte Person in der vierten Woche noch stationär in der Psychiatrie befand sowie weiterhin in die Studie einwilligte und auch keine anderen Zwischenfälle eine Abnahme verhinderten, wurde dieses Prozedere in Woche 4 ein zweites Mal von der Doktorandin durchgeführt.

Als individuelle Faktoren wurden das Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Gewicht und die Größe zur Messung des Body-Mass-Index (BMI), die Schulbildung sowie der berufliche und familiäre Stand aller Patienten und Patientinnen erfragt und in die Datenerfassung miteinbezogen. Darüber hinaus wurden auch klinische Faktoren mitberücksichtigt wie die psychische Eigenanamnese, Familienanamnese für psychische Erkrankungen sowie weitere relevante Komorbiditäten.

Für die psychometrische Charakterisierung wurden folgende Fragebögen eingesetzt: Die Depression wurde anhand der HAM-D definiert und mithilfe des ASF in Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression unterteilt. Die Erfassung der Anzahl an Kindheitstraumatisierungen sowie die Unterteilung in Subskalen erfolgte mithilfe des Fragebogens CTQ.

Der Schweregrad der Depression unter Therapie wurde durch wöchentlich durchgeführte HAM-D-Fragebögen erfasst und in die Datenerhebung eingetragen.

Neben dem mDST erhielt jede Person eine wöchentliche Routineblutentnahme. Zusätzlich dazu wurden durch das neuroendokrine Labor des Universitätsklinikums Würzburg die Stresshormone ACTH gemeinsam mit Cortisol und weiteren Hormonen durch eine Blutabnahme untersucht. Diese wurde jeweils zu Wochenbeginn zwischen 8 Uhr und 9 Uhr morgens durch medizinisches Personal durchgeführt.

2.3 Studienteilnehmende

Insgesamt konnten 166 Patienten und Patientinnen in diese Untersuchung aus der Gesamtheit der für die GEPaD-Studie rekrutierten Probandinnen und Probanden eingeschlossen werden. Ergebnisse für den HAM-D lagen für 158 Probanden und Probandinnen vor, sodass diese für die Unterteilung nach Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression verwendet wurden. Medizinische Doktoranden und Doktorandinnen, ärztliches sowie psychologisches Personal dieser Arbeitsgruppe waren für die Rekrutierung zuständig. Die Teilnehmenden wurden nach stationärer Aufnahme nach Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Bei Einschluss in die Studie wurden die Patienten und Patientinnen aufgeklärt und die Einwilligungen eingeholt. Die Doktorandin dieser Dissertation war von Frühjahr 2018 bis Sommer 2019 an den Blutabnahmen sowie der Durchführung des mDST bei den Teilnehmenden beteiligt. Die molekularbiologischen Untersuchungen führte die Doktorandin dieser Studie von Herbst 2018 bis Frühjahr 2019 durch.

Von den Teilnehmenden waren 84 Personen Frauen (50,6%) und 82 Personen Männer (49,4%) im Alter von 18 bis 81 Jahren (MW 48,84, $\pm SD$ 14,38).

Das mittlere Alter der Frauen betrug 48,27 Jahre ($\pm SD$ 13,95) und das der Männer 49,43 Jahre ($\pm SD$ 14,86).

133 Teilnehmende (84,2%) wurden mittels SKID-I als unipolar depressiv diagnostiziert, 25 Teilnehmende (15,8%) als bipolar depressiv.

Des Weiteren wurden die Patienten und Patientinnen nach ICD-10 unterteilt:

48 Personen (30,3%) hatten eine schwere depressive Episode, davon 47 (29,7%) ohne psychotische Symptome und 1 Person (0,6%) mit psychotischen Symptomen.

110 Personen (69,6%) hatten eine schwere Episode einer rezidivierenden Depression, davon 107 (67,7%) ohne psychotische und 3 Personen (1,9%) mit psychotischen Symptomen.

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Untersuchung galten die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien, um etwaige Verzerrungen der Untersuchungsergebnisse zu minimieren.

Einschlusskriterien:

- Alter ab 18 Jahren bis unbegrenzt
- Diagnose einer schweren depressiven Episode laut ICD-10, uni- oder bipolare depressive Episode nach DSM-5 (SKID-Fragebogen)
- Stationäre Aufnahme und Überprüfen der zu erfüllenden Kriterien durch den jeweiligen Stationsarzt
- Gesamtpunktzahl in der HAM-D von ≥ 14 in der 21-Item Version (Hamilton 1960)
- Schriftliche Einwilligung zur gesamten Studie, inklusive mDST und molekulargenetischer Untersuchung

Ausschlusskriterien:

- fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Person hat bereits teilgenommen
- Suchterkrankungen: Alkohol, Tetrahydrocannabinol
- Essstörung innerhalb der letzten 10 Jahre
- Gemischte Episode bei bipolarer Erkrankung
- Schizophrene Psychose / schizoaffektive Erkrankung
- Intelligenzminderung
- Autismus-Spektrum-Störung / Asperger-Syndrom
- internistische Erkrankungen mit klinischer Relevanz (endokrine Erkrankungen, Tumorerkrankungen, akute Entzündungen, Palliativsituation)
- Schwere neurologische Erkrankung (z.B. Morbus Parkinson, dementielle Erkrankung, Schlaganfall, Multiple Sklerose)

- Krebserkrankung (chemotherapeutische Behandlung) in den letzten 3 Monaten
- aktuelle systemische Cortisonbehandlung
- aktuelle Schwangerschaft oder Stillzeit

2.5 Messinstrumente für die diagnostische Einordnung

2.5.1 Hamilton-Depressions-Skala

Die HAM-D dient zur Erfassung der Symptome einer depressiven Episode und unterteilt die Depression in Schweregrade (Hamilton 1960). Die HAM-D ist eine Fremdbeurteilungsskala und wurde in dieser Untersuchung von den behandelnden Psychologinnen und Psychologen im Rahmen eines Interviews erfasst.

Hamilton führte die Skala zunächst mit 17 Kategorien ein, 1967 wurden vier weitere Kategorien für eine genauere Beurteilung hinzugefügt (Hamilton 1967).

In dieser Studie wurde die Skala mit 21 Kategorien verwendet. Diese Kategorien beinhalten folgende Symptome: depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizid, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeit, depressive Hemmung, Erregung, Angst psychisch, Angst somatisch, körperliche Symptome - gastrointestinale, körperliche Symptome - allgemeine, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation, Derealisation, paranoide Symptome, Zwangssymptome.

Die Kategorien werden auf einer 3 Punkte oder 5 Punkte Skala gemessen mit einer jeweiligen Kurzbeschreibung zu jedem Symptom. Eine höhere Punktzahl weist auf einen höheren Schweregrad der Depression hin, die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 66 und die niedrigste 0 (Hamilton 1967).

Das Interview dauert in der Regel 15-30 Minuten, die Fähigkeit zur klinischen Beurteilung der Patienten und Patientinnen durch den jeweiligen Untersuchenden ist dabei von höchster Bedeutung für die Validität der Skala (Hamilton 1960). In dieser Studie wurden folgende Werte zur Einteilung des Schweregrades der Depression verwendet:

- 0 – 7 keine Depression
- 8 – 16 leichte Depression
- 17 – 23 mittelgradige Depression
- ≥ 24 schwere Depression (Zimmerman et al. 2013)

Die HAM-D ist einfach zu erfassen und auszuwerten und stellt daher eine praktische Anwendung im klinischen Alltag dar, die vor allem zur Beurteilung des Behandlungserfolges dient (Hamilton, 1960).

In dieser Studie galt als Einschlusskriterium ein HAM-D-Summenwert bei Aufnahme von ≥ 14 Punkten wie es bei Hamiltons Untersuchungen (Hamilton 1960) und vielen weiteren Studien auch gehandhabt wurde (Menke et al. 2012; Menke et al. 2014; Ising et al. 2007).

Die HAM-D-Summenwerte wurden bei den Teilnehmenden bei Studienbeginn und -ende sowie wöchentlich erhoben, um den klinischen Verlauf aller Personen beurteilen zu können.

2.5.2 Angst/Somatisierungs-Faktor

Um zwischen ängstlicher und nicht-ängstlicher Depression differenzieren zu können, wird der Angst/Somatisierungs-Faktor (ASF) herangezogen. Dieser etablierte sich aus einer Faktorenanalyse der HAM-D: Durch Zusammenfassung bestimmter Kategorien entstanden verschiedene Faktoren, die mehr oder weniger stark bei einer depressiven Episode ausgeprägt sein können, darunter auch der ASF (Broen et al. 2015).

Der ASF setzt sich aus folgenden 6 Items der originalen HAM-D-Version mit 17 Items zusammen: Psychische Angst, somatische Angst, gastrointestinale Symptome, allgemeine somatische Symptome, Hypochondriasis und die Fähigkeit zur Einsicht (Fava et al. 2008).

Die ängstliche Depression wurde in dieser Untersuchung mit einem ASF-Gesamtwert ≥ 7 Punkten definiert. Dieser Wert wurde auch in anderen Studien verwendet (Domschke et al. 2010; Fava et al. 2008).

2.5.3 Childhood Trauma Questionnaire

Der Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) ist international das am häufigsten eingesetzte Screening-Instrument zur Ermittlung von Misshandlungen in der Kindheit und Jugend (Häuser et al. 2011).

Der Selbstbeurteilungsbogen umfasst 70 Items im Original (Bernstein et al. 1994), für die Vereinfachung im klinischen Alltag wurde eine verkürzte Version des CTQ (CTQ-Short Form, kurz SF) entwickelt, die auch im deutschen Sprachraum genutzt wird und eine entsprechend gute Validität und Zuverlässigkeit aufweist (Klinitzke et al. 2012).

Diese Version besteht aus 28 Items mit den folgenden Kategorien:

- Missbrauch (unterteilt in emotional, körperlich und sexuell)
- Vernachlässigung (unterteilt in psychisch und körperlich).

Durch diese Einteilung setzen sich folgende 5 Subskalen spezifischer Kindheitstraumata zusammen:

- Emotionale Misshandlung
- Emotionale Vernachlässigung
- Körperliche Misshandlung
- Körperliche Vernachlässigung
- Sexueller Missbrauch

Eine weitere Subskala, zusammengesetzt aus 3 Items, erfasst die Tendenz zur Bagatellisierung der erlebten Kindheitstraumata.

Bei jeder Frage bestimmt der Patient auf einer Skala von 1 [überhaupt nicht] bis 5 [sehr häufig] die Häufigkeit der erfragten Misshandlungen. In jeder Subskala können Gesamtwerte zwischen 5 [keine Misshandlungen in der Kindheit] und 25 Punkten [extreme Erfahrungen von Misshandlungen] erreicht werden.

Die Gesamtpunktzahl lässt sich in 4 Schweregrade einteilen: Nicht bis minimal, gering bis mäßig, moderat bis schwer, schwer bis extrem (Häuser et al. 2011).

In dieser Arbeit wurden die Auswertungen mit dem CTQ-SF durchgeführt, zur Vereinfachung wird dieser in den weiteren Kapitel als CTQ bezeichnet.

In dieser Untersuchung wurde der CTQ bei allen Patienten und Patientinnen in der ersten Woche durchgeführt. Ab einem Schweregrad von „moderat bis schwer“ in mindestens einer Subskala wurde eine Kindheitstraumatisierung definiert (Carpenter et al. 2007). Je mehr Subskalen betroffen waren, desto höher war die Anzahl der Kindheitstraumatisierungen, die in die Datenauswertung miteinbezogen wurden.

2.6 Modifizierter Dexamethason-Suppressions-Test

Zur Untersuchung der HPA-Achsen-Aktivität wurde der modifizierte Dexamethason-Suppressions-Test (mDST) durchgeführt (Menke et al. 2012; Menke et al. 2014; Menke et al. 2016). Für die Blutabnahmen waren medizinische Doktoranden, darunter auch die Doktorandin dieser Dissertation, zuständig. Das Blut wurde abends um 18 Uhr vor der Dex-Gabe und um 21 Uhr nach erfolgter Dex-Gabe abgenommen, jeweils in Woche 1 und Woche 4.

Die Uhrzeiten wurden gewählt, da abends die Cortisol-Spiegel am konstantesten sind (Weitzman et al. 1971) und es zusätzlich eine einfachere Durchführung für die Studierenden sowie Patientinnen und Patienten darstellt.

Die Teilnehmenden wurden gebeten, drei Stunden vor jeder Blutabnahme keine sportlichen Aktivitäten durchzuführen und nicht zu Rauchen. Zusätzlich wurden sie informiert, dass bei einer oral eingenommenen Dosis von 1,5mg Dexamethason (Dexamethason 1,5 mg Jenapharm®) mit keinen Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Die Blutabnahmen dienten für die endokrinologische Untersuchung von ACTH und Cortisol (1 x 7,5 ml Monovette EDTA und 1 x 7,5 ml Monovette Serum) sowie zur Bestimmung eines Blutbildes (1 x 2,7 ml Monovette EDTA). Für das molekularbiologische Labor diente das Blut zur Untersuchung der DNA (1 x 9 ml Monovette Serum) sowie für die Ribonukleinsäure (RNA)-Untersuchung (1x 2,5ml PAXgene™ Blut-RNA-Röhrchen). Dabei erfolgte zu beiden Uhrzeiten eine idente Blutabnahme, um so einen genauen Vergleich der Parameter zu gewährleisten.

2.7 Molekularbiologische Untersuchungen

2.7.1 Primerdesign

Die Doktorandin dieser Dissertation führte die molekularbiologischen Untersuchungen unter Anleitung medizinisch-technischer Assistenten und Assistentinnen im Labor der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg durch.

Ein Primer, der die allgemeinen Kriterien erfüllt, sowie für die Expression des Gens NR3C1 geeignet ist, wurde mit Hilfe des Assay Design Centers von Roche Life Science ausgewählt.

Für jedes Gen steht eine gewisse Anzahl an Primern mit den zugehörigen Sequenzen zur Verfügung. Zusätzlich wird bei jedem Primer angegeben, ob dieser passend ist, um eine optimale qRT PCR-Untersuchung durchzuführen und damit qualitativ hochwertige Ergebnisse zu bekommen.

Für das Gen NR3C1 wurde daher ein Primer ausgewählt, der diese allgemeinen Kriterien erfüllt und zusätzlich eine ausreichende Sequenzlänge erstellt, um genügend Material für die weiteren Laboruntersuchungen zu erhalten.

Die gebrauchsfertigen Primer wurden nach dem im Haus üblichen und gut etablierten Laborprotokoll verdünnt; zusätzliche Verdünnungsreihenmessungen im Vorfeld wurden nicht durchgeführt.

Tabelle 1: Die Informationen des ausgewählten Primers für das Gen NR3C1.

GC=Guanin-Cytosin, nt=Nukleotide, T(m)=Schmelztemperatur, %=prozentualer Anteil innerhalb des Primers.

Primer	Länge	Position	T(m)	%GC	Sequenz
Linker	25	955-979	60	40	gcttcattaaagtgtctgagaagga
Rechter	18	1047-1064	60	61	ccctctctgagcaagca
Amplikon (110nt)					
gcttcattaaagtgtctgagaaggaagttgatattcactgatggactcceaagaatcattaactcctggtaga gaagaaaaccccagcagtgctgctcaggagaggg					

2.7.2 RNA-Extrahierung und cDNA-Synthese

Nach der erfolgten Blutabnahme wurden die Röhren für die RNA-Untersuchung (1x 2,5ml PAXgene™ Blut-RNA-Röhren) in einem Kühlfach bei -18 Grad Celsius gelagert. Um die RNA aus den Vollblut-Röhren zu extrahieren, mussten diese in den folgenden Wochen im Labor weiterverarbeitet werden. Für die RNA-Extrahierung verwendeten die medizinisch-technischen Assistenten gemeinsam mit der Doktorandin ein spezielles Kit (PAXgene™ Blood RNA Kit, PreAnalytiX GmbH), in dem jeder Schritt von Anfang bis Ende genauestens beschrieben wurde und welches das notwendige Zubehör für die Extrahierung beinhaltet. Für den benötigten Erhitzungsvorgang der RNA-Röhren wurden diese im Wasserbad bei +90 Grad Celsius erhitzt (Memmert Waterbath WB14, Memmert GmbH + Co. KG). Nach Beendigung der Extrahierung wurden die RNA-Proben in Platten pipettiert (Eppendorf™ twin.tec 96-Well PCR Plates, Eppendorf AG). Anschließend wurde die RNA-Qualität anhand eines Photometers getestet (NanoDrop™ ND-1000 Spectrophotometer, Peqlab Biotechnologie GmbH). Dabei wurden 1 Mikroliter (µl) der extrahierten RNA eines Vollblutröhrchens auf den Messbereich des Geräts gegeben. Anschließend wurde die UV-Absorption in Nanometern mit der zugehörigen PC-Software gemessen (NanoDrop™ 1000 Operating Software, Peqlab Biotechnologie GmbH). Anhand dieser konnte die Konzentration und Reinheit der RNA-Probe bestimmt werden. Die RNA-Konzentrationen der einzelnen Proben sind im Appendix unter III. Tabellenverzeichnis als Anhang mitaufgeführt. Fehlende Werte sind mit der Markierung „-“ gekennzeichnet. Die Reinheit der verwendeten RNA wurde zwar bei der Messung der RNA-Konzentration bestimmt, jedoch nicht gesondert notiert, sodass diese Information nicht dargestellt wird. Nach Sicherstellung einer entsprechenden RNA-Qualität, die die weitere molekulargenetische Aufarbeitung erlaubt, wurden die Proben im Kühlfach bei -20 Grad Celsius gelagert. Um die für die molekulargenetische Aufarbeitung eingesetzte qRT PCR-Methode durchführen zu können, musste die extrahierte RNA aller Probanden und

Probandinnen in komplementäre Desoxyribonukleinsäure (cDNA) umgeschrieben werden. Dafür verwendeten die medizinisch-technischen Assistenten gemeinsam mit der Doktorandin ein entsprechendes Kit (iScript™ cDNA Synthesis Kit, Bio-Rad Laboratories, Inc.), in dem jeder Schritt genauestens erklärt wurde und welches die benötigten Materialien beinhaltet. Vor der cDNA-Synthese erstellte die Doktorandin über das Excel-Programm (Excel™ Software, Microsoft Corporation) Plattenbelegungen, um später beim Pipettieren die einzelnen Proben in die dafür gekennzeichneten Plattenvertiefungen (Wells) hineingeben zu können. Für die benötigte Inkubation der einzelnen Reagenzien wurde ein Thermocycler verwendet (TProfessional Standard PCR Thermocycler, Analytik Jena AG).

Zusätzlich wurden Negativproben erstellt, um sicher zu gehen, dass die im Kit vorhandene Lösung für die Umwandlung in cDNA selbst DNA-frei war. Dafür wurden laut Protokoll des Kits zwölfmal 15 µl Lösung (iScript™ Reaction Mix) gemeinsam mit 15µl des dazugehörigen Nuklease-freien Wassers vermischt und die entstandene 20µl Lösung jeweils in ein Well der 12-Well-Reihe einer Platte pipettiert (Eppendorf™ twin.tec 96-Well PCR Plates, Eppendorf AG). Anschließend wurde eine qRT PCR durchgeführt (TProfessional Basic PCR Thermocycler 96 well thermal cycler, Analytik Jena AG) um zu sehen, ob cDNA vervielfältigt wird.

Die erstellten cDNA-Proben wurden auf den pipettierten Platten (Eppendorf™ twin.tec 96-Well PCR Plates, Eppendorf AG) bei -20 Grad Celsius im Kühlfach gelagert. Am Abend vor jeder qRT PCR wurde die benötigte cDNA-Platte über Nacht in den Kühlschrank bei +8 Grad Celsius umgelagert.

2.7.3 Quantitative Real Time PCR-Methode

Um die Expression des Gens NR3C1 zu betrachten, wurde dieses mithilfe von Labormethoden aus Blutproben der Patientinnen und Patienten isoliert und das Genprodukt anschließend anhand der quantitativen Real Time Polymerase-Kettenreaktion (qRT PCR) vervielfältigt. Mit dieser PCR-Methode ist die Quantifizierung des Genprodukts in Echtzeit möglich (Higuchi et al. 1993).

Bevor die qRT PCR starten konnte, musste die Doktorandin dieser Dissertation Plattenbelegungen erstellen, in denen die genaue Position einer jeden Probe dokumentiert wurde. Um genug qRT PCR-Produkte zu erhalten, wurde jede Probe verdreifacht, dadurch entstand für jede Probe ein Triplikat. Dafür benutzte die Doktorandin ein spezielles PC-Programm (CFX Manager™ Software, Bio-Rad Laboratories, Inc.) und die dafür vorgesehenen Platten beinhalteten insgesamt 384 Wells um genug messenger Ribonukleinsäure (mRNA) vervielfältigen zu können (LightCycler™ 480 Multiwell Plate 384, Roche Molecular Systems, Inc.).

Um die cDNA-Proben für die qRT PCR vorzubereiten, verwendete die Doktorandin dieser Dissertation ein spezielles Kit (Syber™ Select Master Mix, Thermo Fisher Scientific Inc.), um später die qRT PCR durchführen zu können. Die gekühlte cDNA-Platte wurde eine halbe Stunde vor Beginn zum Auftauen herausgenommen und danach für eine Minute zentrifugiert (Centrifuge 5430, Eppendorf AG). Vor dem Start wurde die richtige Menge des forward- und reverse-Primers für die jeweilige Platte berechnet. Dafür rechnete die Doktorandin mithilfe eines etablierten Protokolls aus dem Labor 1 µl mal den Triplikaten auf der Platte und fügte zum Ergebnis noch 20% hinzu. Zu dieser Berechnung wurden noch 30-40µl dazugerechnet, um genug Ausgangsmaterial zu erhalten. Danach wurde das ganze durch 20 geteilt und das Ergebnis entsprach den benötigten µl eines jeden Primers. Die Differenz zwischen Ausgangsmaterial und diesem Ergebnis war die benötigten µl-Anzahl an destilliertem Wasser. Anschließend wurde anhand dieser Berechnung die einzelnen Mengen in einem Zentrifugenröhrchen (Applied Biosystems™

Mikrozentrifugen-Röhrchen, 1.5ml, Thermo Fisher Scientific Inc.) gründlich durchmischt (Digital Vortex-Genie™ 2, Scientific Industries, Inc.).

Für die richtige Menge des Syber™ Select Master Mix wurden die Triplikate auf der Platte mal 5µl multipliziert und 20% zum Ergebnis hinzugefügt. Nun wurde aus der Primer-Verdünnung die berechnete Menge an Primern heraus pipettiert und gemeinsam mit der berechneten Menge Syber™ Select Master Mix in ein Zentrifugenröhrchen (Applied Biosystems™ Mikrozentrifugen-Röhrchen, 2ml, Thermo Fisher Scientific Inc.) hinein pipettiert und wieder durchmischt (Digital Vortex-Genie™ 2, Scientific Industries, Inc.). Danach wurden jeweils 6µl dieser Lösung in jede benötigte Vertiefung der 384-Well-Platte hinein pipettiert und jeweils 4µl cDNA der verschiedenen Proben dazu gegeben, um insgesamt 10µl pro Well zu erhalten.

Als letzter Schritt wurde eine spezielle Folie auf die Platte gegeben, die für die Fluoreszenzanalyse der qRT PCR-Maschine geeignet war und den Temperaturen standhielt (Absolute qPCR Plate Seals, Thermo Fisher Scientific Inc.). Danach wurde die Platte noch einmal zentrifugiert und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Am nächsten Tag wurde die Platte für eine Minute zentrifugiert und danach die qRT PCR (CFX384 Touch™ Real-Time PCR Detection System, Bio-Rad Laboratories, Inc.) mit Hilfe des verbundenen PC-Programms gestartet. Wichtig dabei war, das richtige qRT PCR-Protokoll für den Vorgang auszuwählen. Die Expression des Gens NR3C1 startet etwas später im Laufe der qRT PCR als bei den meisten Genen, daher musste ein Protokoll mit 50 Zyklen verwendet werden anstatt der üblicherweise verwendeten 45 bzw. 40 Zyklen.

Die qRT PCR wurde mit allen vorhandenen Platten durchgeführt und anschließend wurde jeder einzelne qRT PCR-Vorgang auf dessen Effizienz geprüft. Dafür verwendete die Doktorandin dieser Dissertation das LinReg™ PC-Programm (LinReg™ PCR Version 2013.0, Scient Service).

Um das qRT PCR-Produkt von NR3C1 mit anderen Genprodukten vergleichen zu können, führte die Doktorandin auch qRT PCR-Durchläufe mit Housekeeping Genen durch. Diese dienen als Referenzgene, da sie in den meisten Zellen und

unter verschiedenen Umständen konstant exprimiert werden (Eisenberg und Levanon 2013). Die Doktorandin verwendete in dieser Untersuchung die Referenzgene Delta-Aminolevulat-Synthase, Ribosomalprotein S27A und Succinat-Dehydrogenase-Komplex Untereinheit A, da diese nach qRT PCR-Testdurchläufen im Labor die stabilsten Expressionen aufwiesen sowie sich in Voruntersuchungen der Genexpressionen anderer Gene der HPA-Achse oder des Immunsystems durch Mitarbeiter der Arbeitsgruppe als geeignet gezeigt hatten.

Die Ergebnisse der qRT PCR aller Housekeeping Gene wurden mit den Daten von NR3C1 normalisiert, um so die Reliabilität der Expressionsergebnisse von NR3C1 zu erhöhen. Die gesamten Rohdaten von NR3C1 und den Referenzgenen wurden von der Doktorandin mit Hilfe eines PC-Programms für die spätere statistische Auswertung umgeschrieben und auf ihre Genauigkeit überprüft (qBase+™ qPCR Data-Analysis Software, Biogazelle).

2.7.4 Primer-Elektrophorese

Um sicher zu stellen, dass der ausgewählte Primer den gewünschten DNA-Abschnitt vermehrt hatte, führte die Doktorandin gemeinsam mit einer medizinisch-technischen Assistenz eine Gel-Elektrophorese nach Abschluss der qRT PCR durch. Diese bestand aus dem Elektrophorese-Gelsystem (PerfectBlue™ Horizontal Mini Gel System, Peqlab Biotechnologie GmbH, Erlangen-Deutschland) mit der dazugehörigen elektrischen Vorrichtung (Consort E844 Electrophoresis Power Supply, Consort bvba, Turnhout-Belgien). Eine kleine Menge des qRT PCR-Produkts wurde mit dem Farbstoff Ethidiumbromid durch Pipettieren vermischt, um dieses später in der Foto-Dokumentation nachweisen zu können. Danach wurde jeweils eine gewisse Menge des Gemischs in mehrere Geltaschen des Gelsystems hinein pipettiert und die Elektrophorese gestartet. Die Größe der entstandenen Banden wurde anhand einer PC-Software gemessen (DIS3, Consort bvba, Turnhout-Belgien), welche in dieser Untersuchung mit der angegebenen Größe des gewünschten DNA-Abschnittes übereinstimmte. Somit entstand der molekularbiologische Nachweis, dass die qRT PCR auch die gewünschten DNA-Abschnitte hervorbrachte.



Abbildung 3: Foto-Dokumentation der Gelelektrophorese.

Zu sehen sind die Geltaschen, die jeweils mit demselben qRT PCR-Produkt gefüllt wurden. Mit Hilfe des hinzugefügten Ethidiumbromids sind diese unter UV-Licht sichtbar. Man erkennt, dass es sich um denselben DNA-Abschnitt handelt, da alle DNA-Fragmente dasselbe Gewicht aufweisen und deshalb in sogenannten Banden in derselben Reihe erscheinen. Die Länge der einzelnen Banden wurde abgemessen, die mit der angegebenen Länge von 110nt des Assay Design Centers übereinstimmte.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde von der Doktorandin dieser Dissertation mit Hilfe des Programms IBM SPSS™ Statistics für Windows durchgeführt (Version 25.0, SPSS Inc., Chicago, USA). Die graphischen Darstellungen der Ergebnisse wurden mit der Datenanalyse- und Grafiksoftware Origin (Version 2021b, OriginLab Corporation, Northampton, USA) ebenfalls durch die Doktorandin durchgeführt.

Mit Hilfe von Kreuztabellen wurden die absoluten Häufigkeiten und der prozentuale Anteil innerhalb der kategorialen Variablengruppen im Statistikprogramm IBM SPSS™ Statistics berechnet. Zusätzlich wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson im Anschluss durchgeführt. Voraussetzung für den Test ist eine Stichprobengröße > 50 . Als Ergebnis erhält man den sogenannten p -Wert.

Unter bestimmten Voraussetzungen wurde statt dem Chi-Quadrat-Test der Exakte Test nach Fisher interpretiert. Dieser wurde verwendet, falls die Anzahl der Beobachtungen zu gering war, da dieser Test keine gewisse Anzahl an Proben benötigt wie der Chi-Quadrat-Test. Genauer gesagt wurde der Test angewendet, wenn die erwarteten Zellhäufigkeiten einer oder mehrerer Zellen kleiner als fünf waren (Brosius 2018).

In IBM SPSS™ Statistics wurden für die metrischen Variablen jeweils der Mittelwert (MW) und die dazugehörige Standardabweichung (SD) sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SE) berechnet. Um die verschiedenen Gruppen anhand dieser metrischen Variablen miteinander vergleichen zu können, wurde der t-Test für unabhängige Stichproben im Statistikprogramm durchgeführt. Dieser Test wird auch als parametrisch bezeichnet, da er bei Normalverteilung der Daten benutzt werden kann (Kim 2015).

Für die psychometrischen Tests HAM-D, CTQ sowie ASF wurde ebenfalls der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Bevor dieser angewendet werden konnte, mussten die Werte auf ihre Normalverteilung überprüft werden. Dafür wurde der Shapiro-Wilk-Test benutzt, da dieser eine höhere statistische Power

als der Kolmogorov-Smirnov-Test aufweist und daher allgemein für den Test auf Normalverteilung empfohlen wird (Razali und Wah 2011). Der t-Test vergleicht die Mittelwerte beider Gruppen, die Nullhypothese lautete in diesem Fall: „Es gibt keinen Unterschied zwischen den Gruppen“. Ist der t-Test statistisch signifikant, kann die Nullhypothese abgelehnt werden und somit von einem Unterschied beider Gruppen ausgegangen werden. Ist die Voraussetzung der Varianzhomogenität nicht erfüllt, wird der korrigierte Wert des Levene-Tests angegeben.

Zusätzlich zum t-Test wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung für die HAM-D-Summenwerte ohne ASF durchgeführt. Diese Berechnungen dienen dazu, den Verlauf des Testergebnisses über die Studiendauer beurteilen zu können. Die HAM-D-Summenwerte aller Patienten und Patientinnen wurden jeweils in Woche 1 bis 4 ermittelt. Als Kovariaten wurden die Merkmale Alter und Geschlecht zu den Berechnungen hinzugefügt. In einem weiteren Berechnungsschritt wurde die Variable Trauma hinzugefügt. Damit waren alle Trauma-Subskalen aus dem CTQ gemeint, von denen mindestens eine im Leben einer Person vorhanden war und mit dem Schweregrad „moderat bis schwer“ definiert wurde.

Die Response, welche das therapeutische Ansprechen meint, wurde definiert als eine Reduktion des Gesamtwertes der HAM-D von $\geq 50\%$, verglichen wurde dabei der Summenwert von Woche 1 mit dem von Woche 4. Eine Remission entsprach einem Gesamtwert von ≤ 10 Punkten in der HAM-D in Woche 4 (Ising et al. 2009). Um die Häufigkeiten der Response und Remission in beiden Gruppen miteinander vergleichen zu können, wurden Kreuztabellen berechnet und anschließend der Chi-Quadrat-Test interpretiert.

Die Auswertung des CTQ wurde nach Häuser et al. 2011 definiert, diese ist im vorherigen Kapitel „Childhood Trauma Questionnaire“ genauer beschrieben. Mit Hilfe von Kreuztabellen berechnete die Doktorandin die Häufigkeiten der einzelnen Kindheitstraumata beider Gruppen und mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests konnte geprüft werden, ob sich die Unterschiede der Häufigkeiten auf die Grundgesamtheit übertragen lassen. Zusätzlich wurde die Anzahl gleichzeitig

vorhandener Traumatisierungen betrachtet, ebenfalls mit Hilfe von Kreuztabellen sowie dem Chi-Quadrat-Test.

Um Verzerrungen der verschiedenen Untersuchungsergebnisse zu verhindern, wurden die eingesetzten Psychopharmaka der Probanden und Probandinnen untersucht. Da oftmals Medikamente eine tragende Rolle bei physiologischen Veränderungen spielen, wurde die Verteilung der einzelnen Substanzen innerhalb der Gruppen betrachtet. Somit war es möglich, Gruppenunterschiede bzgl. der Medikation im Hinblick auf Veränderungen in der HPA-Achse, der Genexpression von NR3C1 sowie der Response und Remission der Probanden und Probandinnen zu detektieren und ggf. zu interpretieren. Hierfür wurden die Häufigkeiten der einzelnen Medikamentenklassen auf Unterschiede in beiden Gruppen geprüft. Dazu wurden Kreuztabellen sowie der Chi-Quadrat-Test beziehungsweise der Exakte Test nach Fisher verwendet. Die Daten wurden jeweils in Woche 1 und Woche 4 überprüft, in denen auch der mDST stattfand.

Um die Auswirkungen des mDST auf die Genexpression von NR3C1 zu erkennen, rechnete die Doktorandin mit der univariaten Varianzanalyse (UNIANOVA) mit Messwiederholung. Als Messwiederholung galt der Innersubjektfaktor Zeit mit den 2 Stufen 18 Uhr und 21 Uhr. Untersucht wurden Unterschiede in der Genexpression von NR3C1 vor und nach Durchführung des mDST, das mRNA-Level von NR3C1 stellte die abhängige Variable dar. Als Kovariaten wurden Alter und Geschlecht hinzugefügt. Die Untersuchung wurde mit Hilfe von Gruppierungsvariablen durchgeführt, dieser Zwischensubjektfaktor war das Merkmal Ängstliche beziehungsweise Nicht-Ängstliche Depression. Zusätzlich wurde diese Gruppierungsvariable um die Merkmale Trauma, Sexueller Missbrauch, Emotionale Misshandlung und Körperliche Vernachlässigung in weiteren UNIANOVA mit denselben Messwiederholungen erweitert. Für die Berechnungen wurde als Signifikanzniveau eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 0,05$ definiert.

3. Ergebnisse

3.1 Soziodemographische Faktoren

Für die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen wurden insgesamt 158 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Um speziell die ängstliche Depression genauer zu analysieren, wurden die Probanden und Probandinnen anhand des ASF in die Gruppen Ängstliche Depression (89 Personen, 56,3%) und Nicht-Ängstliche Depression (69 Personen, 43,7%) unterteilt. Auf dem Balkendiagramm in Abbildung 4 ist die Verteilung der Gruppen anhand der Summe des ASF zu erkennen; eine Ängstliche Depression wurde ab einem Summenwert des ASF von 7 Punkten angenommen (Domschke et al. 2010; Fava et al. 2008).

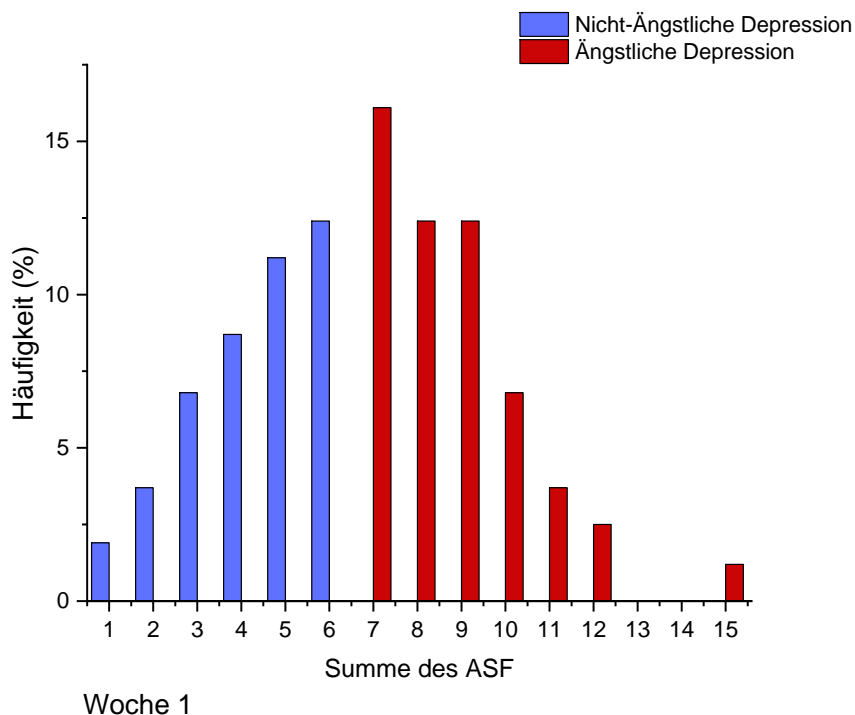


Abbildung 4: Verteilung der ängstlichen Depression.

ASF = Angst/Somatisierungs-Faktor, % = prozentualer Anteil innerhalb der Gruppe.

Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Summenwerte des ASF [Summe des ASF] der beiden Patientenkollektive Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression in Prozent (%) ($N = 158$).

Die folgende Tabelle 2 zeigt die soziodemographischen Informationen der Patientinnen und Patienten innerhalb der Gruppen Ängstliche/Nicht-Ängstliche Depression. Einen signifikanten Unterschied konnte man in der Kategorie Geschlecht erkennen: In der Gruppe Ängstliche Depression befanden sich 58,4% Frauen, in der Gruppe Nicht-Ängstliche Depression 59,4% Männer ($\chi^2(1, N = 158) = 4,95, p = .03$). Die Personen in der Gruppe Ängstliche Depression waren im Schnitt fast 3 Jahre älter, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($t(136) = -1,09, p = .28$). Auch in Bezug auf den Familienstand gab es keine signifikanten Unterschiede, in beiden Gruppen war die Mehrheit verheiratet (46,1% ängstlich-depressive, 40,6% nicht-ängstlich-depressive Personen, $\chi^2(1, N = 158) = 3,02, p = .56$). In der Kategorie Beruf waren mehr ängstlich-depressive Patienten und Patientinnen arbeitslos oder berentet (beides 21,3%) beziehungsweise weniger berufstätig, der Unterschied war jedoch ebenfalls nicht signifikant ($\chi^2(1, N = 158) = 1,46, p = .48$). Die weiteren soziodemographischen Informationen sind in der folgenden Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Soziodemographische Informationen der Teilnehmenden aufgeteilt in Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression.

BMI = Body-Mass-Index, *MW* = Mittelwert, *N* = Anzahl der Personen,

SD = Standardabweichung, % = prozentualer Anteil innerhalb der Gruppe (*N* = 158).

Merkmal	Ängstliche Depression (<i>N</i> = 89)	Nicht-Ängstliche Depression (<i>N</i> = 69)	Prüfgröße	<i>p</i> -Wert
Geschlecht				
Weiblich <i>N</i> (%)	52 (58,4)	28 (40,6)	4,95	0.03*
Männlich <i>N</i> (%)	37 (41,6)	41 (59,4)		
Alter in Jahren				
<i>MW</i> (± <i>SD</i>)	50,00 (±13,78)	47,41 (±15,69)	1,09	0.28
Familienstand				
Verheiratet <i>N</i> (%)	41 (46,1)	28 (40,6)	3,02	0.56
Ledig <i>N</i> (%)	21 (23,6)	23 (33,3)		
Verwitwet <i>N</i> (%)	3 (3,4)	1 (1,4)		
Geschieden/ getrennt <i>N</i> (%)	16 (18)	9 (13,0)		
Feste Partnerschaft				
<i>N</i> (%)	8 (9)	8 (11,6)		
Schulbildung in Jahren				
<i>MW</i> (± <i>SD</i>)	10,90 (±1,91)	11,22 (±2,06)	1,03	0.32
Schulabschluss				
Ohne <i>N</i> (%)	2 (2,2)	1 (1,4)	3,03	0.39
Volks-/Hauptschulabschluss <i>N</i> (%)	33 (37,1)	18 (26,1)		
Mittlere Reife <i>N</i> (%)	28 (31,5)	30 (43,5)		
Abitur <i>N</i> (%)	26 (29,2)	20 (29,0)		
Beruf				
Berufstätig	51 (57,3)	46 (66,7)	1,46	0.48
Arbeitslos	19 (21,3)	12 (17,4)		
Berentet	19 (21,3)	11 (15,9)		
Raucher <i>N</i> (%)	31 (34,8)	27 (39,1)	0,28	0.60
BMI <i>MW</i> (±<i>SD</i>)	<i>N</i> = 87 28,37 (±8,60)	<i>N</i> = 64 29,43 (±6,88)	0,82	0.42

3.2 Klinische Charakteristika

Die Patientinnen und Patienten unterschieden sich nicht nur hinsichtlich ihrer soziodemographischen Faktoren, sondern auch in Bezug auf ihre Krankheitsgeschichte. Für die Untersuchung der psychischen Erkrankungen wurde die psychiatrische Krankheitsgeschichte aller Patienten und Patientinnen erfragt. Im Durchschnitt erlitten ängstlich-depressive Personen in der Vergangenheit häufiger depressive Episoden im Leben als nicht-ängstlich-depressive (7,95 vs. 4,48, $t(114) = -2,37$, $p = .02$). Die positive Familienanamnese auf psychische Erkrankungen zeigte einen signifikanten Effekt ($\chi^2(1, N = 158) = 14,98$, $p < .01$): Über 85% der ängstlich-depressiven Probandinnen und Probanden hatten eine positive Familienanamnese, bei den nicht-ängstlich-depressiven Personen 58%. Die Erkrankung Depression kam in Familien von ängstlich-depressiven Personen signifikant häufiger vor: Über 75% dieser Personen hatten Angehörige ersten Grades mit Depressionen ($\chi^2(1, N = 158) = 8,10$, $p < .01$). In Bezug auf die Nebendiagnose Angsterkrankungen zeigte die soziale Phobie signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression ($\chi^2(1, N = 12) = 4,80$, $p = .03$). Weitere Informationen zur psychiatrischen Krankheitsgeschichte sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Psychiatrische Krankheitsgeschichte der einzelnen Personen aufgeteilt in die Gruppen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression.

MW = Mittelwert, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, % = prozentualer Anteil innerhalb der Gruppe (N = 156).

Merkmal	Ängstliche Depression (N = 87)	Nicht-Ängstliche Depression (N = 69)	Prüfgröße	p-Wert
Alter bei Erstepisode in Jahren MW (±SD)	31,13 (±14,44)	31,86 (±15,18)	0,31	0.76
	N = 79	N = 63		
Anzahl depressiver Episoden MW (±SD)	7,95 (±11,58)	4,48 (±5,29)	2,37	0.02*
	N = 89	N = 69		
Anzahl stationärer Aufenthalte MW (±SD)	1,79 (±2,26)	1,78 (±3,26)	-0,01	0.99
	N = 87	N = 69		
Gesamtdauer der Erkrankung in Jahren MW (±SD)	15,63 (±12,72)	12,99 (±11,10)	-1,59	0.18
	N = 89	N = 69		
Bipolare Erkrankung N (%)	9 (10,1)	16 (23,2)	5,64	0.06
Psychische Erkrankungen in der Familie N (%)	76 (85,4)	40 (58,0)	14,98	<0.01**
Depressionen in der Familie N (%)	67 (75,3)	37 (53,6)	8,10	<0.01**
Soziale Phobie N (%)	2 (2,2)	2 (2,9)	4,80	0.03*
Panikstörung N (%)	1 (1,1)	0 (0,0)	0,22	0.64
Generalisierte Angststörung N (%)	3 (3,4)	0 (0,0)	0,80	0.37
Posttraumatische Belastungsstörung N (%)	4 (4,5)	0 (0,0)	1,20	0.27

3.3 Psychopharmakologische Behandlung

Die psychopharmakologische Behandlung aller Probanden und Probandinnen ist in den folgenden beiden Tabellen für Woche 1 und Woche 4 dargestellt. Weder in der ersten noch in der vierten Woche zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Medikamenteneinnahme zwischen beiden Gruppen. In der ersten Woche war die am häufigsten eingenommene Substanzklasse bei den ängstlich- und nicht-ängstlich-depressiven Personen die der Antipsychotika mit 62,9% vs. 53,6%. An zweiter Stelle lagen die Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), die Verteilung in beiden Gruppen war ähnlich mit 51,7% beziehungsweise 53,6%. In der Gruppe der ängstlich-depressiven Personen nahmen 38,2% Benzodiazepine zusätzlich ein, bei den nicht-ängstlich-depressiven Personen 40,6%. Die weiteren verwendeten Psychopharmaka sind in der folgenden Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Psychopharmakologische Behandlung in Woche 1.

MAO = Monoaminoxidasehemmer, MRA = Muskarin-Rezeptor-Antagonist, *N* = Anzahl der Personen, NaSSA = Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum, NDRI = selektiver Noradrenalin und Dopamin Wiederaufnahme-Hemmer, SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, SSRI = selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, TCA = trizyklisches Antidepressivum % = prozentualer Anteil innerhalb der Gruppe (*N* = 158).

Woche 1				
Merkmal	Ängstliche Depression (<i>N</i> = 89)	Nicht-Ängstliche Depression (<i>N</i> = 69)	Prüfgröße	<i>p</i> -Wert
SSRI <i>N</i> (%)	28 (31,5)	16 (23,2)	1,32	0.25
SNRI <i>N</i> (%)	46 (51,7)	37 (53,6)	0,06	0.81
TCA <i>N</i> (%)	26 (29,2)	15 (21,7)	1,13	0.29
NDRI <i>N</i> (%)	5 (5,6)	5 (7,2)	0,17	0.68
NaSSA <i>N</i> (%)	31 (34,8)	18 (26,1)	1,39	0.24
MAO <i>N</i> (%)	1 (1,1)	0 (0,0)	0,79	0.37
MRA <i>N</i> (%)	6 (6,7)	7 (10,1)	0,56	0.45
Tianeptin <i>N</i> (%)	1 (1,1)	1 (1,4)	0,03	0.86
Lithium <i>N</i> (%)	9 (10,1)	9 (13,0)	0,30	0.58
Antipsychotika <i>N</i> (%)	56 (62,9)	37 (53,6)	1,39	0.24
Antiepileptika <i>N</i> (%)	16 (18,0)	11 (15,9)	0,11	0.74
Benzodiazepine <i>N</i> (%)	34 (38,2)	28 (40,6)	0,09	0.76
Hypnotika <i>N</i> (%)	3 (3,4)	4 (5,8)	0,54	0.46
Psychostimulantien <i>N</i> (%)	2 (2,2)	2 (2,9)	0,07	0.80

In Woche 4 zeigt sich ein sehr ähnliches Bild. Die Abfolge der am häufigsten verwendeten Substanzklassen blieb gleich, nur die Einnahmehäufigkeit nahm in den Gruppen der ängstlichen und nicht-ängstlichen Depression gering ab (Antipsychotika: 57,3% vs. 44,9%, SNRI 44,9% vs. 40,6%, Benzodiazepine 16,9% vs. 14,5%).

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen war auch in Woche 4 nicht vorhanden. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die psychopharmakologische Behandlung in Woche 4.

Tabelle 5: Psychopharmakologische Behandlung in Woche 4.

MAO = Monoaminoxidasehemmer, MRA = Muskarin-Rezeptor-Antagonist, *N* = Anzahl der Personen, NaSSA = Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum, NDRI = selektiver Noradrenalin und Dopamin Wiederaufnahme-Hemmer, SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, SSRI = selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, TCA = trizyklisches Antidepressivum % = prozentualer Anteil innerhalb der Gruppe (*N* = 116).

Woche 4 Merkmal	Ängstliche Depression (<i>N</i> = 69)	Nicht-Ängstliche Depression (<i>N</i> = 47)	Prüfgröße	<i>p</i> -Wert
SSRI <i>N</i> (%)	23 (25,8)	11 (15,9)	1,33	0.25
SNRI <i>N</i> (%)	40 (44,9)	28 (40,6)	0,03	0.86
TCA <i>N</i> (%)	27 (30,3)	16 (23,2)	0,31	0.58
NDRI <i>N</i> (%)	2 (2,2)	2 (2,9)	0,16	0.70
NaSSA <i>N</i> (%)	15 (16,9)	11 (15,9)	0,05	0.83
MAO <i>N</i> (%)	1 (1,1)	0 (0,0)	0,69	0.41
MRA <i>N</i> (%)	2 (2,2)	5 (7,2)	2,95	0.09
Tianeptin <i>N</i> (%)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Lithium <i>N</i> (%)	9 (10,1)	9 (13,0)	0,80	0.37
Antipsychotika <i>N</i> (%)	51 (57,3)	31 (44,9)	0,85	0.36
Antiepileptika <i>N</i> (%)	16 (18,0)	9 (13,0)	0,27	0.60
Benzodiazepine <i>N</i> (%)	15 (16,9)	10 (14,5)	0,01	0.95
Hypnotika <i>N</i> (%)	0 (0,0)	2 (2,9)	2,99	0.08
Psychostimulantien <i>N</i> (%)	4 (4,5)	2 (2,9)	0,14	0.71

3.4 Psychometrische Auswertung

Um den Verlauf der Depression beurteilen zu können, wurden die HAM-D-Summenwerte aus Woche 1 und Woche 4 einer jeden Person miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, dass ängstlich-depressive Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss im Schnitt eine höhere Punktzahl erzielten als nicht-ängstlich-depressive Patienten und Patientinnen ($29,60 \pm 5,50$ Punkte vs. $22,04 \pm 4,91$ Punkte). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war hochsignifikant ($t(156) = -8,97, p < .01$). Auch unter Ausschluss des ASF in den Berechnungen des HAM-D-Summenwertes zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Woche 1 ($20,88 \pm 5,00$ Punkte bei den ängstlich-depressiven vs. $17,62 \pm 4,38$ Punkte bei den nicht-ängstlich-depressiven Personen ($t(156) = 4,28, p < .01$). In Woche 4 gab es keinen signifikanten Unterschied der HAM-D-Summenwerte zwischen beiden Gruppen ($t(156) = -1,09, p = .28$), auch unter Ausschluss des ASF ($t(156) = -1,08, p = .28$).

In Bezug auf die Response sprach keine Gruppe signifikant besser auf die therapeutische Behandlung an ($66,3\%$ vs. $56,5\%$, $X^2(1, N = 158) = 1,58, p = .21$). In Bezug auf eine Remission in Woche 4 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($47,2\%$ vs. $52,2\%$; $X^2(1, N = 158) = 0,39, p = .53$). Die folgende Tabelle 6 veranschaulicht die HAM-D-Summenwerte in Bezug auf das therapeutische Ansprechen.

Tabelle 6: HAM-D-Summenwerte und Therapieansprechen in Woche 1 und 4.

ASF = Angst/Somatisierungs-Faktor, HAM-D = Hamilton-Depressions-Skala, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Personen, SD = Standardabweichung, % = prozentualer Anteil innerhalb der Gruppe (N = 158).

Merkmal	Ängstliche Depression (N = 89)	Nicht-Ängstliche Depression (N = 69)	Prüfgröße	p-Wert
HAM-D Woche 1				
MW (±SD)	29,60 (±5,50)	22,04 (±4,91)	-8,97	<0.01**
HAM-D Woche 1 ohne ASF				
MW (±SD)	20,88 (±5,00)	17,62 (±4,38)	-4,28	<0.01**
HAM-D Woche 4				
MW (±SD)	10,75 (±9,04)	9,26 (±7,75)	-1,09	0.28
HAM-D Woche 4 ohne ASF				
MW (±SD)	7,98 (±6,94)	6,86 (±5,79)	-1,08	0.28
Response				
Woche 4 N (%)	59 (66,3)	39 (56,5)	1,58	0.21
Remission				
Woche 4 N (%)	42 (47,2)	36 (52,2)	0,39	0.53

In Abbildung 5 ist der Verlauf der HAM-D-Summenwerte für die Gruppen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression in den Wochen 1 bis 4 dargestellt. Die UNIANOVA ergab für Woche 1 signifikante Effekte mit dem Patientenstatus Ängstliche/Nicht-Ängstliche Depression ($F(1,16) = 18,31, p < .01$) sowie für Woche 2 ($F(1,16) = 5,73, p = .02$). In den Wochen 3 und 4 gab es jedoch keine signifikanten Effekte ($F(1,16) = 2,18, p = .14$ und $F(1,16) = 1,17, p = .28$). Die Gruppe der ängstlich-depressiven Personen erzielte über alle vier Wochen höhere Werte in der HAM-D. Ab Woche 2 nahm der Unterschied der HAM-D-Summenwerte zwischen den Gruppen ab, bis in Woche 4 beide Gruppen fast ähnliche Werte erzielten.

In Abbildung 6 ist der Verlauf der HAM-D-Summenwerte für die Gruppen dargestellt, zusätzlich wurde die Information über das Vorliegen von Kindheitstraumata nach CTQ berücksichtigt

Die UNIANOVA ergab in Woche 1 und 2 signifikante Effekte mit dem Patientenstatus ($F(3,15) = 7,41, p < .01$ und $F(3,15) = 2,99, p = .03$), jedoch keine in Woche 3 und 4 ($F(3,15) = 1,87, p = .14$ und $F(3,15) = 0,89, p = .45$).

Abbildung 6 zeigt, dass Patienten und Patientinnen mit einer ängstlichen Depression und Vorliegen von Kindheitstraumata nach CTQ die höchsten Werte in der HAM-D in Woche 1 bis 4 aufwiesen. An zweiter Stelle lagen die ängstlich-depressiven Probandinnen und Probanden ohne dem Merkmal Trauma. Die geringsten HAM-D-Summenwerte erhielten Patientinnen und Patienten mit einer nicht-ängstlichen Depression und ohne Vorliegen von Kindheitstraumata nach CTQ. Die genauen Verläufe sind in Abbildung 5 und 6 veranschaulicht.

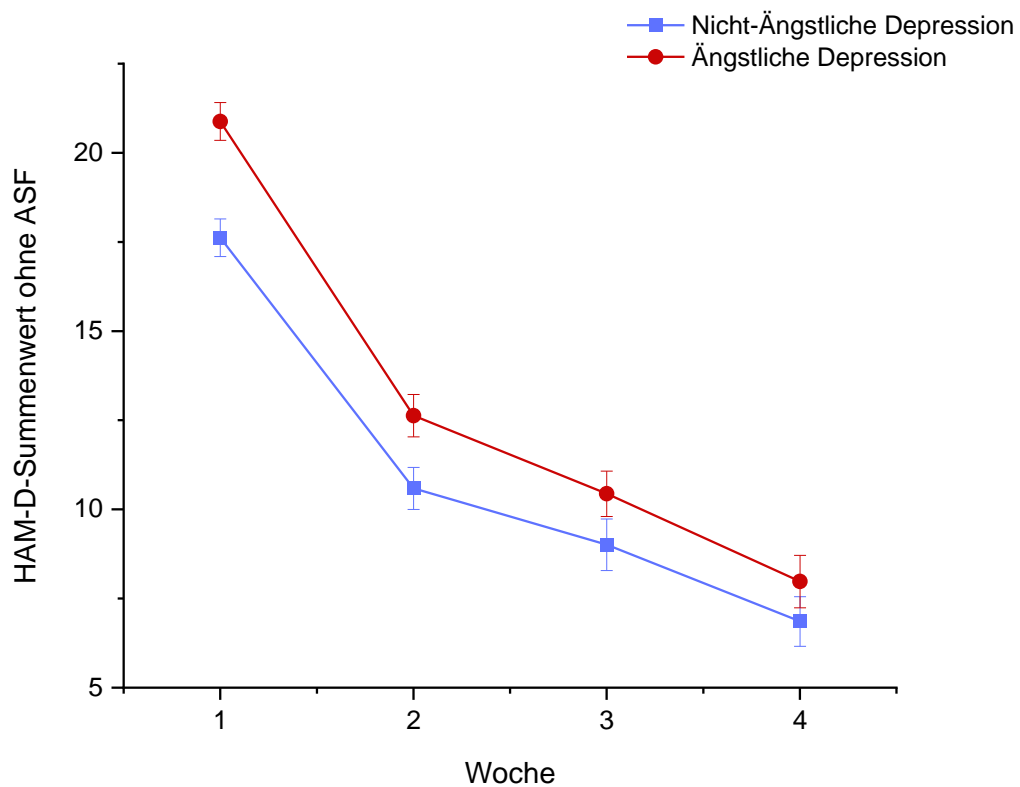


Abbildung 5: Verlauf des Schweregrads der Depression innerhalb der Gruppen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression.

ASF = Angst/Somatisierungs-Faktor, HAM-D = Hamilton-Depressions-Skala.

Dargestellt sind die Mittelwerte (*MW*) der HAM-D-Summenwerte innerhalb der Gruppen in den Wochen 1 bis 4 sowie der jeweilige Standardfehler (*SE*) der Mittelwerte ($N = 158$).

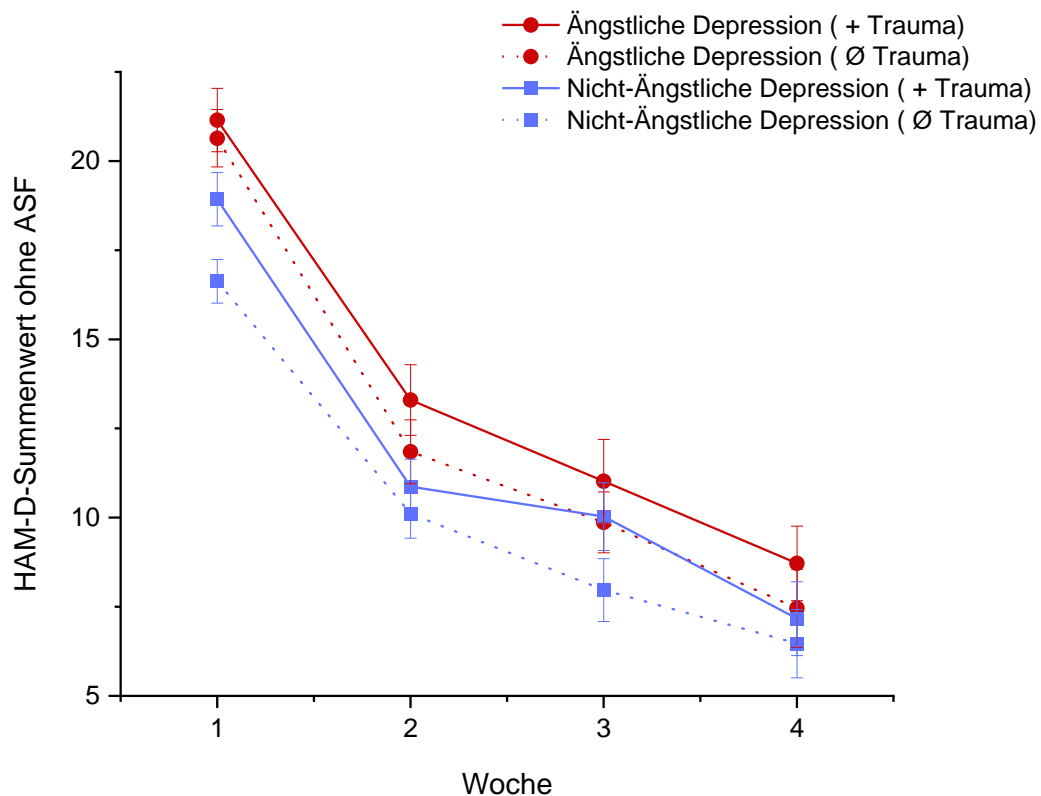


Abbildung 6: Verlauf des Schweregrads der Depression bei Ängstlicher und Nicht-Ängstlicher Depression und dem Merkmal Trauma oder Kein Trauma.

ASF = Angst/Somatisierungs-Faktor, HAM-D = Hamilton-Depressions-Skala.

Dargestellt sind die Mittelwerte (*MW*) der HAM-D-Summenwerte innerhalb der Gruppen in den Wochen 1 bis 4 sowie der jeweilige Standardfehler (*SE*) der Mittelwerte (*N* = 139).

In Tabelle 7 sind die Punktwerte des CTQ innerhalb der Gruppen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression dargestellt (*MW* = 54,95 ± 14,75 vs. 49,86 ± 12,40). Der Mittelwert der Gesamtsumme des CTQ war bei den ängstlich-depressiven Personen signifikant höher als bei den nicht-ängstlich-depressiven Personen ($t(128) = -2,08, p = .04$). Zusätzlich zeigt Tabelle 7 die Häufigkeiten der fünf Subkategorien des CTQ. Die ängstlich-depressiven Personen erlebten alle fünf Traumakategorien häufiger als die nicht-ängstlich-depressiven Personen, wobei die Traumakategorien Emotionale Misshandlung und Körperliche Vernachlässigung signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen vorkamen ($\chi^2(1, N = 155) = 4,21, p = .04$ und $\chi^2(1, N = 155) = 3,92, p < .05$).

Die exakten Zahlen zu den Häufigkeiten in allen fünf Subskalen sind in der untenstehenden Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Summenwerte und Häufigkeiten des CTQ gesamt und der Subskalen.

MW = Mittelwert, N = Anzahl der Fälle, SD = Standardabweichung, % = prozentualer Anteil innerhalb der Gruppe (N = 155).

Merkmal	Ängstliche Depression (N = 74)	Nicht-Ängstliche Depression (N = 56)	Prüfgröße	p-Wert
Gesamtsumme MW (±SD)	54,95 (±14,75)	49,86 (±12,40)	-2,08	0.04*
	N = 87	N = 68		
Emotionale Misshandlung N (%)	28 (31,5)	12 (17,4)	4,21	0.04*
Körperliche Misshandlung N (%)	15 (16,9)	9 (13,0)	0,51	0.48
Sexueller Missbrauch N (%)	18 (20,2)	8 (11,6)	2,18	0.14
Emotionale Vernachlässigung N (%)	36 (40,4)	21 (30,4)	1,81	0.18
Körperliche Vernachlässigung N (%)	32 (36,0)	15 (21,7)	3,92	<0.05*

Tabelle 8 veranschaulicht die Anzahl der Traumatisierungen, berechnet anhand des CTQ, zwischen den Gruppen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression. Diese wurden in Keine Traumatisierung, Eine Traumatisierung, Zwei Traumatisierungen und Drei oder mehr Traumatisierungen unterteilt. Die Ergebnisse zeigen, dass nicht-ängstlich-depressive Patienten und Patientinnen häufiger Keine Traumatisierung aufwiesen (26,1% vs. 12,4%) und dieser Unterschied auch signifikant war ($\chi^2(1, N = 154) = 4,65, p = .03$). Die weiteren durchgeführten Vergleiche zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 8: Häufigkeiten erlebter Traumatisierungen unter Einschluss aller Subskalen und aufgeteilt in Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression.

N = Anzahl der Fälle, % = prozentualer Anteil innerhalb der Gruppe.

Eine Traumatisierung wurde ab einer Ausprägung von moderat bis schwer definiert, dabei wurden die verschiedenen Subskalen miteinander zusammengefasst (*N* = 154).

Häufigkeit erlebter Traumatisierungen	Ängstliche Depression (<i>N</i> = 86)	Nicht-Ängstliche Depression (<i>N</i> = 68)	Prüfgröße	<i>p</i> -Wert
Keine Traumatisierung <i>N</i> (%)	11 (12,4)	18 (26,1)	4,65	0.03*
Eine Traumatisierung <i>N</i> (%)	20 (22,5)	14 (20,3)	0,16	0.69
Zwei Traumatisierungen <i>N</i> (%)	7 (7,9)	6 (8,7)	0,02	0.88
Drei oder mehr Traumatisierungen <i>N</i> (%)	48 (53,9)	30 (43,5)	2,08	0.15

3.5 Expressionsanalyse nach Subtypus der Erkrankung

Um zu überprüfen, ob der Subtypus Ängstliche Depression einen Einfluss auf die Genexpression von NR3C1 hat, wurde der mDST der Studienteilnehmer unter der Berücksichtigung des Merkmals Ängstliche Depression ausgewertet. Die Auswertung fand jeweils in Woche 1 und 4 statt, wobei in der ersten Woche 131 Personendaten ausgewertet werden konnten und in Woche 4 101 Daten. Abbildung 7 veranschaulicht die Genexpression von NR3C1 zu den Zeitpunkten 18 Uhr und 21 Uhr. Die Expression wurde anhand der mRNA-Level von NR3C1 gemessen.

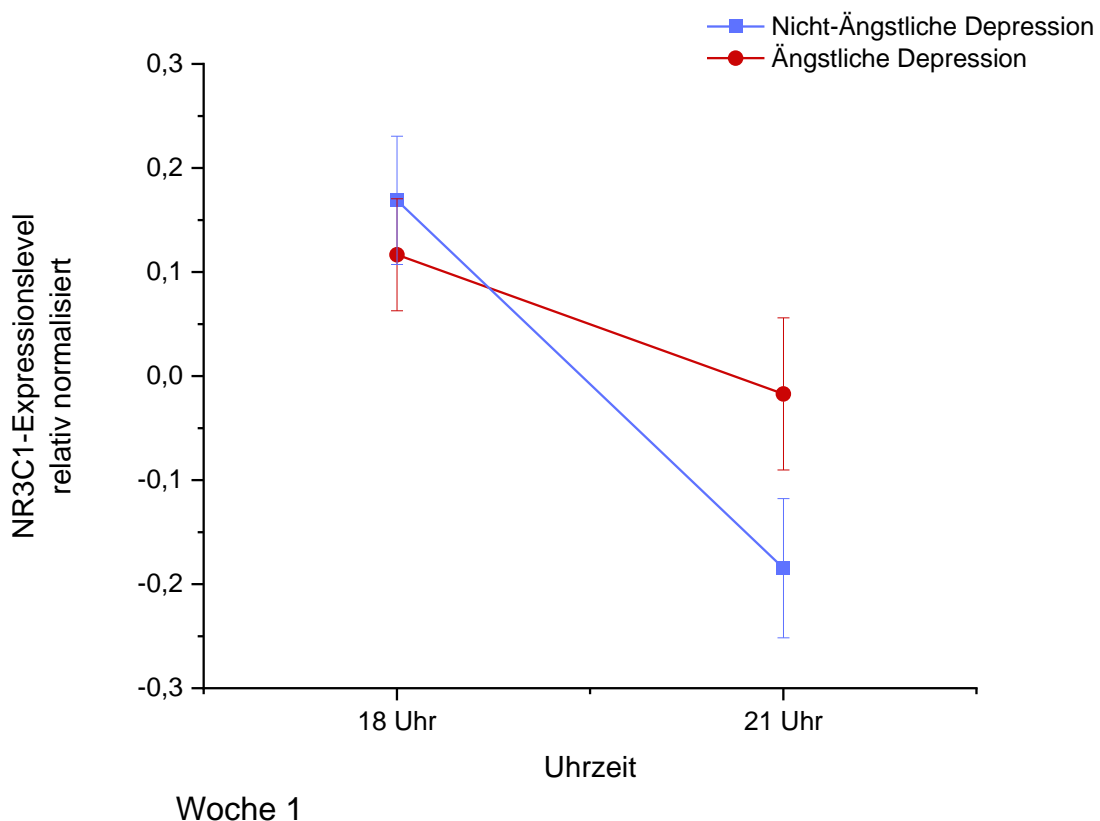


Abbildung 7: Genexpressionsantwort von NR3C1 auf den mDST in Woche 1 bei Ängstlicher und Nicht-Ängstlicher Depression.

In die Berechnungen wurden die Kovariaten Alter und Geschlecht miteinbezogen, zusätzlich wurde der Standardfehler (SE) der Mittelwerte um 18 Uhr und 21 Uhr berechnet ($N = 131$).

Die UNIANOVA mit Messwiederholung ergab eine signifikante Interaktion der Zeit mit dem Patientenstatus ($F(1,13) = 4,54, p = .04$). Der Test der Zwischensubjekteffekte ergab einen signifikanten Haupteffekt für das Alter ($F(1,13) = 5,50, p = .02$).

Sowohl bei der Ängstlichen als auch bei der Nicht-Ängstlichen Depression sank die Expression nach Erhalt von 1,5mg Dexamethason. Nicht-ängstlich-depressive Personen wiesen zu Beginn des mDST einen höheren Ausgangswert der NR3C1-mRNA auf als ängstlich-depressive Personen ($MW = 0,17$ vs. $MW = 0,12$). Im Verlauf nahm die Expression der ängstlich-depressiven Personen um 21 Uhr weniger stark ab als die Expression der nicht-ängstlich-depressiven Personen (Differenz $MW = 0,12$ vs. Differenz $MW = 0,35$).

In Abbildung 8 ist die Genexpression von NR3C1 zu den Messzeitpunkten 18 und 21 Uhr vor und nach der Gabe von 1,5 mg Dexamethason dargestellt.

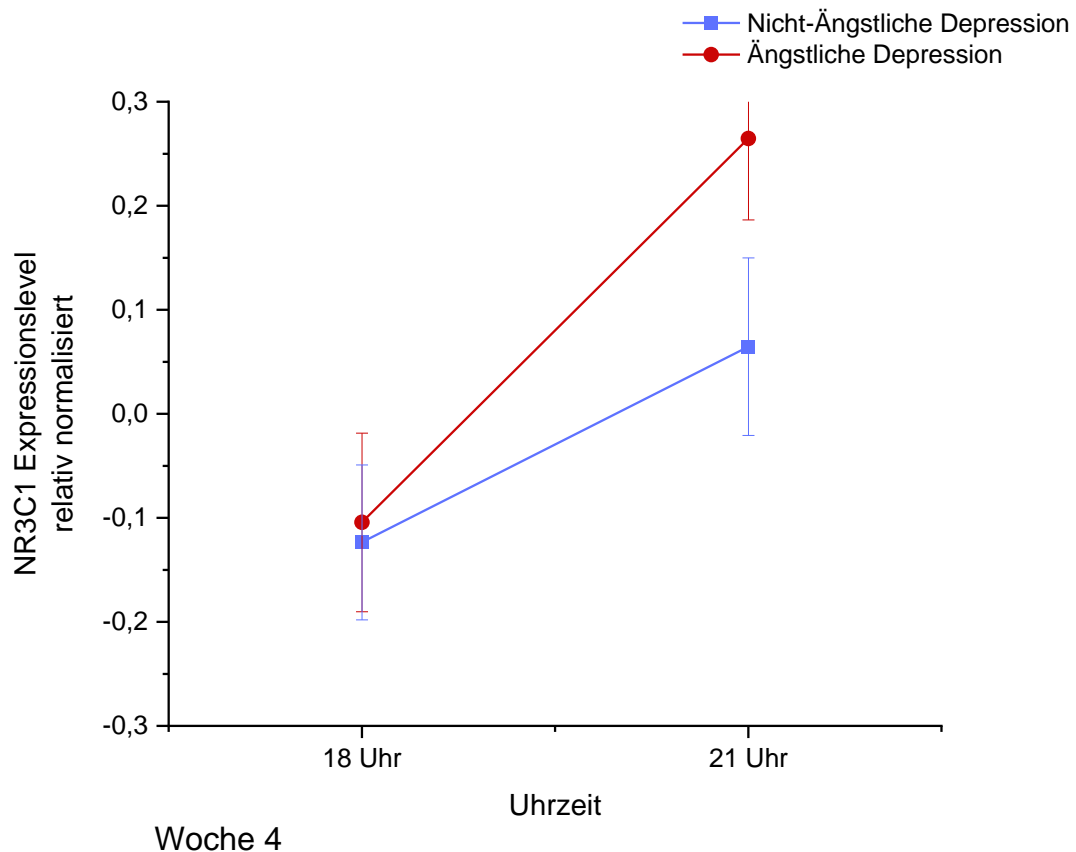


Abbildung 8: Genexpressionsantwort von NR3C1 auf den mDST in Woche 4 bei Ängstlicher und Nicht-Ängstlicher Depression.

In die Berechnungen wurden die Kovariaten Alter und Geschlecht miteinbezogen, zusätzlich wurde der Standardfehler (SE) der Mittelwerte um 18 Uhr und 21 Uhr berechnet ($N = 101$).

Die UNIANOVA mit Messwiederholung zeigte keine signifikanten Effekte (alle p s $> .05$), der Test der Zwischensubjekteffekte ergab einen signifikanten Haupteffekt für das Alter ($F(1,97) = 5,25, p = .02$).

Man erkennt in Abbildung 8, dass nach erfolgtem mDST die Expression von NR3C1 kontinuierlich in beiden Gruppen stieg. Die Expression von NR3C1 war um 18 Uhr bei den ängstlich-depressiven Personen jedoch höher als bei den nicht-ängstlich-depressiven Personen ($MW = 0,26$ vs. $MW = 0,06$).

3.6 Expressionsanalyse nach Traumatisierung

Die Genexpression von NR3C1 wurde vor und nach Durchführung des mDST unter Berücksichtigung von erlebten Traumata in der Kindheit untersucht. Die Mittelwerte der Gesamtsumme des CTQ unter Anwendung des Exakten Tests nach Fischer ergaben signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($MW = 54,95 \pm 14,75$ vs. $49,86 \pm 12,40$, $t(128) = -2,08$, $p = .04$). Um zu untersuchen, ob auch die Genexpression von NR3C1 signifikant unterschiedlich zwischen nicht-ängstlich und ängstlich-depressiven Patientinnen und Patienten war, wurde der Zwischensubjektfaktor Trauma (Anzahl der Traumatisierungen \geq Eine Traumatisierung) in die UNIANOVA miteingeschlossen.

Die Traumata Emotionale Misshandlung und Körperliche Vernachlässigung zeigten signifikante Unterschiede für die beiden Gruppen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression ($X^2(1, N = 155) = 4,21$, $p = .04$ beziehungsweise $X^2(1, N = 155) = 3,92$, $p < .05$). Diese Traumata wurden jeweils getrennt als Zwischensubjektfaktor in die UNIANOVA mit Messwiederholung eingeführt. Hiermit wurde untersucht, ob es auch signifikante Unterschiede in der Expression von NR3C1, unter Berücksichtigung dieser beiden Traumata, zwischen den Gruppen gibt.

Die UNIANOVA mit Messwiederholung ergab in Woche 4 in der Expressionsanalyse nach Subtypus der Erkrankung keine signifikanten Ergebnisse (alle $ps > .05$). Daher wurden in den weiteren Auswertungen nach Traumatisierungen nur Woche 1 berücksichtigt.

Abbildung 9 zeigt die Genexpressionen von NR3C1 zwischen ängstlich-depressiven und nicht-ängstlich-depressiven Patienten und Patientinnen in Woche 1 unter Berücksichtigung des Zwischensubjektfaktors Trauma.

Die UNIANOVA mit Messwiederholung ergab keine signifikante Interaktion des Patientenstatus mit der Zeit ($F(1, 12) = 3,05$, $p = .08$). Die weiteren Berechnungen zeigten einen signifikanten Haupteffekt für das Alter im Test der Zwischensubjekteffekte ($F(1, 12) = 5,51$, $p = .02$).

Die Expressionslevel von NR3C1 waren zum Zeitpunkt 18 Uhr bei den ängstlich-depressiven Personen mit Trauma geringfügig höher ($MW = 0,15$) als bei den nicht-ängstlich-depressiven Personen mit Trauma ($MW = 0,15$). Die Expression sank nach mDST bei nicht-ängstlich-depressiven Personen mit Trauma stärker als bei ängstlich-depressiven Personen mit Trauma. Zum Zeitpunkt 21 Uhr ergab die Messung bei den nicht-ängstlich-depressiven Teilnehmenden mit Trauma niedrigere Expressionslevel von NR3C1 ($MW = -0,07$) als bei den ängstlich-depressiven Teilnehmenden mit Trauma ($MW = -0,16$).

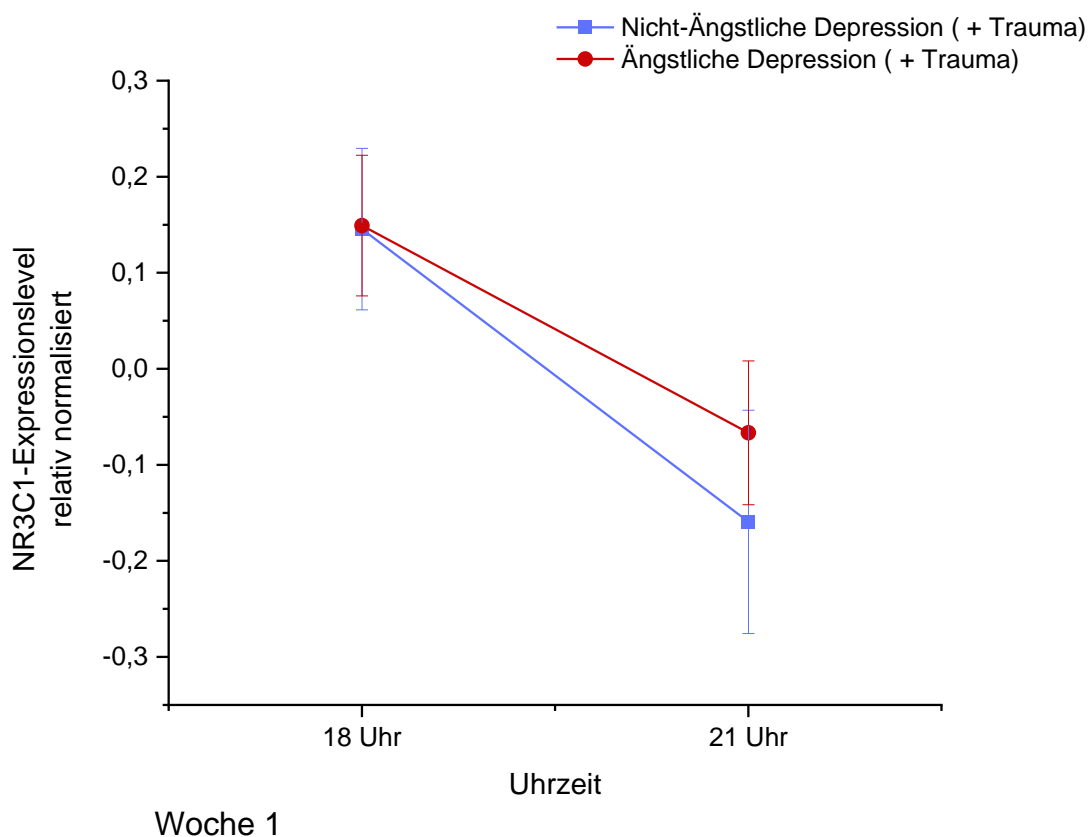


Abbildung 9: Genexpressionsantwort von NR3C1 auf den mDST in Woche 1 bei Ängstlicher und Nicht-Ängstlicher Depression unter Einbezug der Kovariate Trauma. Dargestellt sind die Mittelwerte (MW) der Expressionslevel innerhalb der jeweiligen Gruppe zu den Zeitpunkten 18 Uhr und 21 Uhr sowie der Standardfehler (SE) der Mittelwerte ($N = 128$).

Abbildung 10 veranschaulicht die Genexpressionsantwort von NR3C1 in Woche 1 zwischen den Gruppen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression unter Berücksichtigung der Kovariate Emotionale Misshandlung.

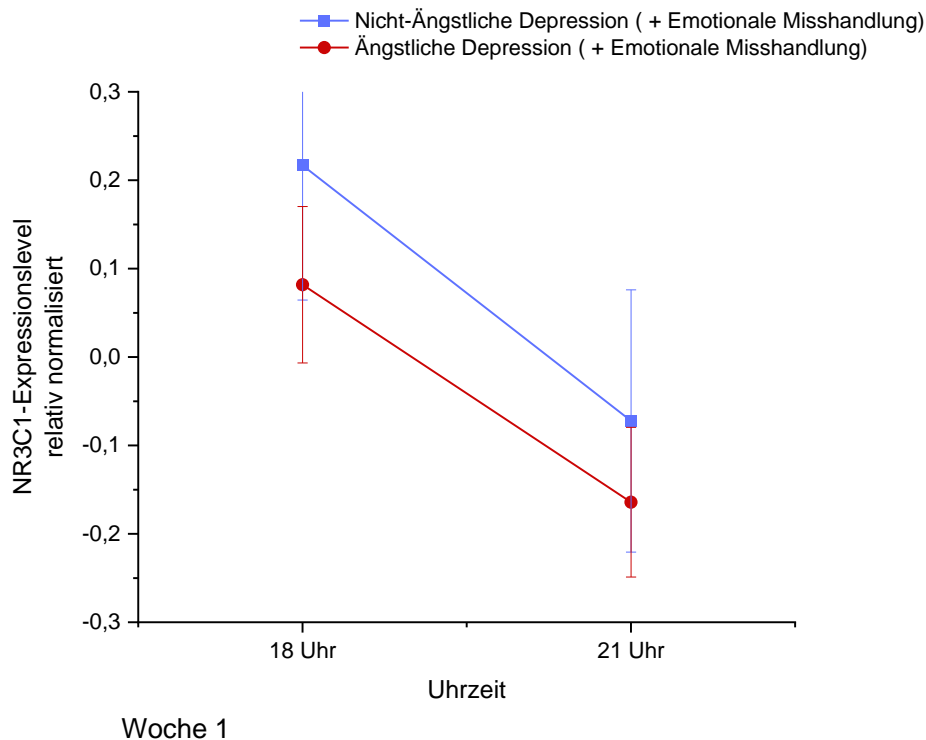


Abbildung 10: Genexpressionsantwort von NR3C1 auf den mDST in Woche 1 bei Ängstlicher und Nicht-Ängstlicher Depression unter Einbezug der Kovariate Emotionale Misshandlung.

Dargestellt sind die Mittelwerte (*MW*) der Expressionslevel innerhalb der jeweiligen Gruppe zu den Zeitpunkten 18 Uhr und 21 Uhr sowie der Standardfehler (*SE*) der Mittelwerte ($N = 128$).

Die UNIANOVA mit Messwiederholung ergab eine signifikante Interaktion für den Patientenstatus mit der Zeit ($F(1,12) = 4,11, p < .05$). Im Test der Zwischensubjekteffekte gab es einen signifikanten Haupteffekt für das Alter ($F(1,12) = 5,68, p = .02$).

Die Expression war bei den nicht-ängstlich-depressiven Personen um 18 Uhr auf einem deutlich höheren Level als bei den ängstlich-depressiven Personen ($MW = 0,22$ vs. $MW = 0,08$). Im Verlauf sank die Expression bei den nicht-ängstlich-depressiven Personen mit einem geringen Unterschied (*Differenz* = 0,04) stärker als bei den ängstlich-depressiven Personen, jedoch blieben um 21 Uhr die Expressionslevel der ängstlich-depressiven Personen

weiterhin niedriger ($MW = -0,16$) als die Level der nicht-ängstlich Depressiven ($MW = -0,07$).

Abbildung 11 zeigt die Genexpressionsantwort von NR3C1 innerhalb der Gruppen unter Berücksichtigung der Kovariate Körperliche Vernachlässigung. Die UNIANOVA mit Messwiederholung ergab eine signifikante Interaktion für den Patientenstatus mit der Zeit ($F(1, 12) = 4,22, p = .04$). Es zeigte sich zusätzlich im Test der Zwischensubjekteffekte ein signifikanter Haupteffekt für das Alter ($F(1, 12) = 5,70, p = .02$).

In Abbildung 11 waren um 18 Uhr höhere Ausgangswerte der NR3C1-Expression bei den ängstlich-depressiven Personen ($MW = 0,08$) vorhanden als bei den nicht-ängstlich-depressiven Personen ($MW = 0,04$). Im Verlauf sank die Expression bei den nicht-ängstlich-depressiven Personen stärker und dadurch zeigten sich um 21 Uhr deutliche Unterschiede der Expressionslevel zwischen beiden Gruppen ($MW = -0,29$ bei nicht-ängstlich-depressiven Personen vs. $MW = -0,16$ bei ängstlich-depressiven Personen).

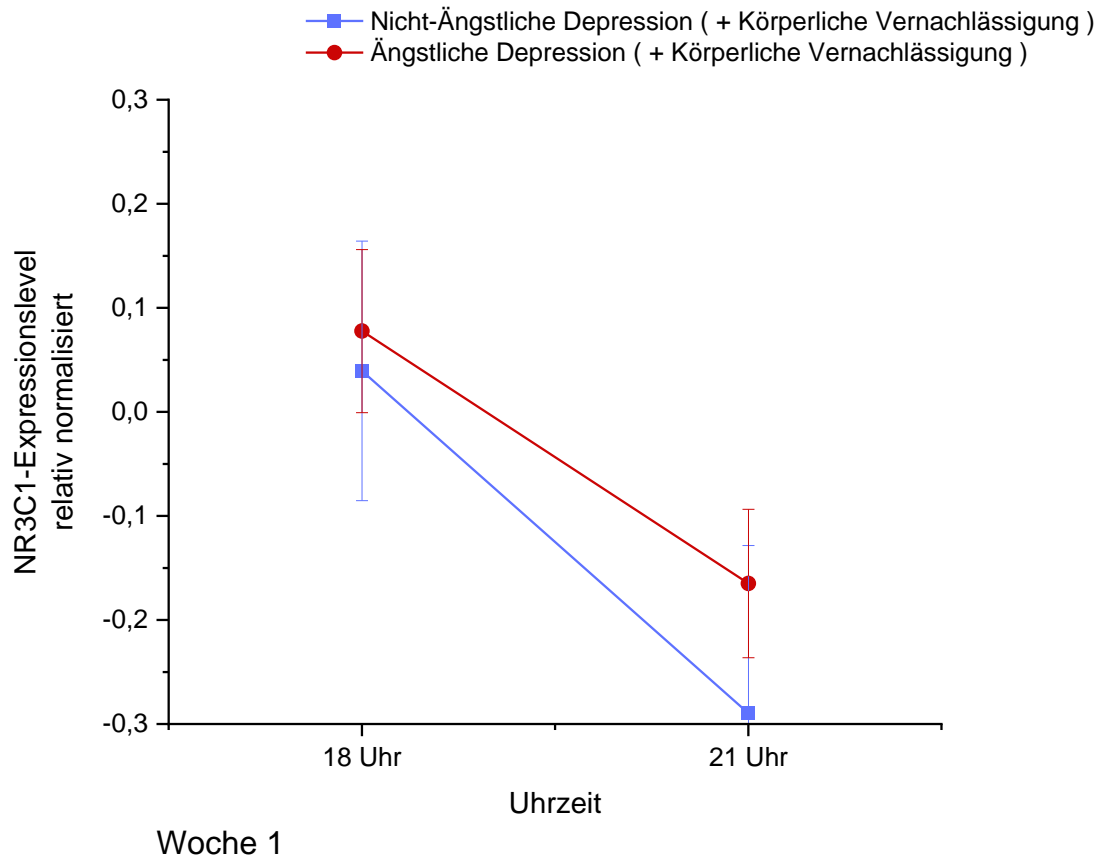


Abbildung 11: Genexpressionsantwort von NR3C1 auf den mDST in Woche 1 bei Ängstlicher und Nicht-Ängstlicher Depression unter Einbezug der Kovariate Körperliche Vernachlässigung.

Dargestellt sind die Mittelwerte (*MW*) der Expressionslevel innerhalb der jeweiligen Gruppe zu den Zeitpunkten 18 Uhr und 21 Uhr sowie der Standardfehler (*SE*) der Mittelwerte ($N = 128$).

Abbildung 12 zeigt die Genexpressionsantwort von NR3C1 zwischen den Gruppen unter Berücksichtigung der Kovariate Kein Trauma.

Die UNIANOVA mit Messwiederholung ergab keine signifikanten Ergebnisse, jedoch einen Trend in Bezug auf die Interaktion des Patientenstatus mit der Zeit ($F(1, 12) = 3,72, p = .06$). Der Test der Zwischensubjekteffekte zeigte einen signifikanten Haupteffekt für das Alter ($F(1, 12) = 5,80, p = .02$).

Man erkennt in Abbildung 12 niedrigere Ausgangswerte von NR3C1 bei den ängstlich-depressiven Personen um 18 Uhr ($MW = 0,12$) sowie eine niedrigere Senkung der Expression im Verlauf ($MW = -0,01$ um 21 Uhr). Die nicht-ängstlich-depressiven Personen zeigten höhere Werte zu Beginn ($MW = 0,17$ um 18 Uhr) und niedrigere Werte am Ende ($MW = -0,12$ um 21 Uhr) aufgrund einer stärkeren Senkung der Expression im Verlauf.

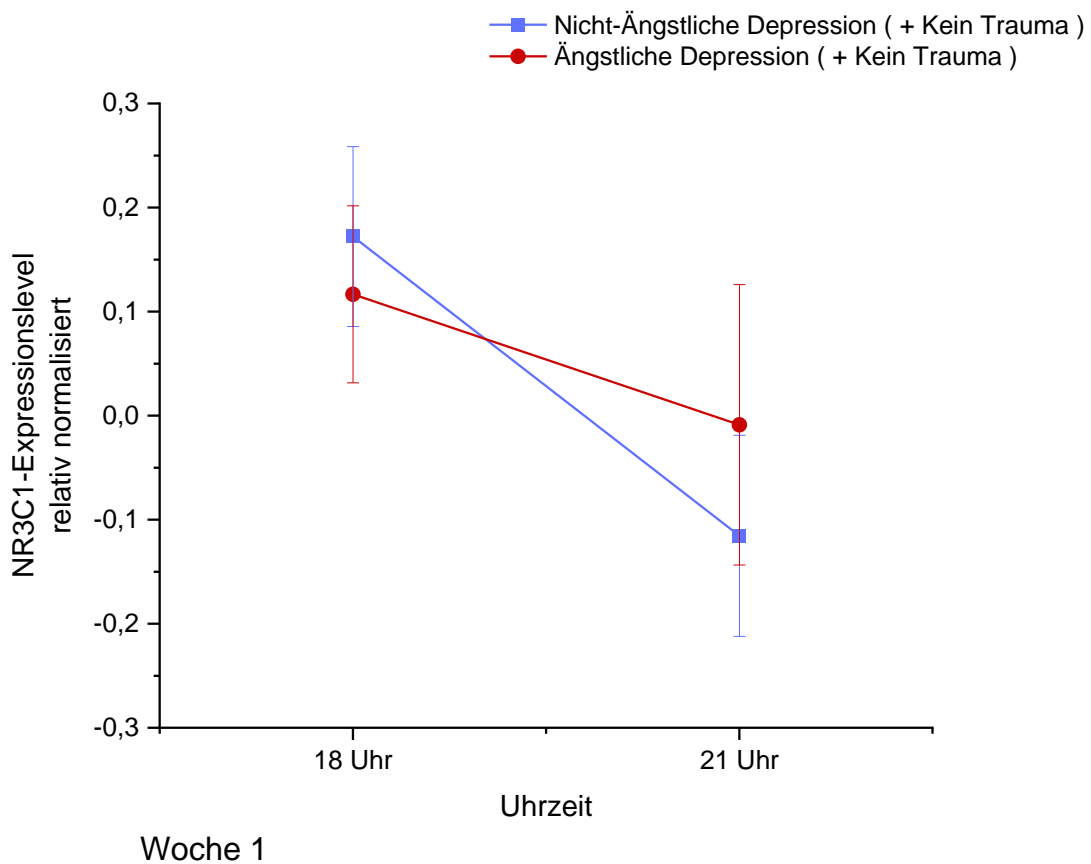


Abbildung 12: Genexpressionsantwort von NR3C1 auf den mDST in Woche 1 bei Ängstlicher und Nicht-Ängstlicher Depression unter Einbezug der Kovariate Kein Trauma. Dargestellt sind die Mittelwerte (MW) der Expressionslevel innerhalb der jeweiligen Gruppe zu den Zeitpunkten 18 Uhr und 21 Uhr sowie der Standardfehler (SE) der Mittelwerte ($N = 127$).

4.Diskussion

4.1 Einordnung demografischer und klinischer Charakteristika der Stichprobe

In dieser Studie litten mehr Frauen als Männer an einer ängstlichen Depression, im Gegensatz dazu befanden sich in der Gruppe Nicht-Ängstliche Depression mehr Männer als Frauen.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Alonso et al. (2004). In dieser Studie gab es ebenfalls unter den Probanden und Probandinnen mehr Frauen mit Depressionen und Angsterkrankungen. Auch in der Studie von Choi et al. (2020) befanden sich mehr Frauen mit ängstlicher Depression als Männer.

Unter den höchsterworbenen Schulabschlüssen beinhaltete die Gruppe Ängstliche Depression prozentual am meisten Personen mit einem Volks-/Hauptschulabschluss. Die Gruppe Nicht-Ängstliche Depression hatte dagegen am meisten die Mittlere Reife als höchsten Abschluss erworben. Somit hatte die Mehrheit der ängstlich-depressiven Personen einen geringeren Bildungsgrad als Personen mit einer nicht-ängstlichen Depression.

In Bezug auf die Depression im Allgemeinen zeigte die Studie von Anda et al. (1993), dass Probanden und Probandinnen mit Depressionen weniger Bildung als das gesunde Kollektiv aufwiesen. Ebenso konnte ein geringerer Bildungsgrad bei ängstlich-depressiven Personen im Vergleich zu nicht-ängstlich-depressiven Personen nachgewiesen werden (Choi et al. 2020; Fava et al. 2004). Die Studie von Wiethoff et al. (2010) kam zu dem Ergebnis, dass ängstlich-depressive Personen häufiger keine Schulqualifikationen besaßen als nicht-ängstlich-depressive Personen.

Die Ergebnisse sind mit der Studie von Fava et al. (2004) sowie Wiethoff et al. (2010) vergleichbar, da diese die ängstliche Depression auch anhand des ASF definierten. Die Studie von Choi et al. (2020) mehrere Studien zusammen, die die Bezeichnung Ängstliche Depression beinhalteten. Anda et al. (1993) nutzte die Skala General Well-Being Schedule, um die Depression zu definieren. Somit

sind die Vergleiche mit den beiden letzteren Studien weniger aussagekräftig als der Vergleich mit den beiden erst genannten.

In Bezug auf den Familienstand der Patienten und Patientinnen waren mehr Personen mit ängstlicher Depression verheiratet als Personen mit nicht-ängstlicher Depression, wohingegen mehr Personen mit nicht-ängstlicher Depression ledig waren.

Auch die Studie von Choi et al. (2020) stellte fest, dass Personen mit ängstlicher Depression mehr in Partnerschaften lebten als Personen mit nicht-ängstlicher Depression. Eine ängstliche Depression kam ebenso häufiger bei Personen vor, die verheiratet, geschieden oder verwitwet waren als bei Personen, die keine dieser Merkmale aufwiesen (Fava et al. 2008).

Somit unterscheiden sich die Teilnehmenden mit ängstlicher Depression aus der vorliegenden Studie hinsichtlich der soziodemographischen Parameter nicht wesentlich von den Teilnehmenden aus vergleichbaren Studien.

In der Auswertung der klinischen Charakteristika zeigten einige Kategorien signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen: Ängstlich-depressive Personen erlitten mehr depressive Episoden als nicht-ängstlich-depressive Personen. Zusätzlich waren signifikant mehr psychische Erkrankungen in den Familien von ängstlich-depressiven Personen vorhanden, darunter auch mehr Depressionen. In Bezug auf Angsterkrankungen litten ängstlich-depressive Personen häufiger an sozialen Phobien als nicht-ängstlich-depressive Personen. Die weiteren klinischen Charakteristika unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Die Studien von Wiethoff et al. (2010) und Choi et al. (2020) fanden heraus, dass die depressiven Episoden bei Personen mit ängstlicher Depression länger anhielten als bei nicht-ängstlich-depressiven Personen. Auch traten depressive Episoden in der Studie von Choi et al. (2020) bei Personen mit ängstlicher Depression häufiger auf als bei nicht-ängstlich-depressiven Personen.

Der Vergleich mit der Studie von Wiethoff et al. (2010) ist limitiert, da die Dauer der depressiven Episoden betrachtet wurde, in dieser Untersuchung jedoch die

Anzahl depressiver Episoden zwischen den Gruppen Ängstliche Depression und Nicht-Ängstliche Depression. Lediglich die Studie von Choi et al. (2020) ist mit dieser Studie vergleichbar, da auch hier die Anzahl depressiver Episoden untersucht wurde.

In dieser Untersuchung gab es weder in Woche 1 noch 4 signifikante Unterschiede in der Medikamenteneinnahme zwischen den Gruppen Ängstliche Depression und Nicht-Ängstliche Depression. In beiden Gruppen wurden am häufigsten Antipsychotika eingenommen, gefolgt von SNRI und Benzodiazepinen. Somit ergaben sich in dieser Untersuchung keine Hinweise für eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die unterschiedliche psychopharmakologische Therapie bei Ängstlicher Depression und Nicht-Ängstlicher-Depression.

Dies ist insofern von Bedeutung, da eine unterschiedliche Anwendung bestimmter Medikamentengruppen die ängstlichen Symptome bei Patientinnen und Patienten verändern kann und so zu Verfälschungen führt, z.B. durch eine veränderte Abbildung der Symptome in der Psychometrie. Beispielsweise kann die Einnahme von angstlösenden Medikamenten eine ängstliche Symptomatik verschleiern, wohingegen die multimedikamentöse Therapie diese offenbaren kann (Fava et al. 2000).

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich Antipsychotika als am häufigsten eingesetzte Substanzklasse in beiden Gruppen. Hierbei handelte es sich allerdings keinesfalls um eine Monotherapie, sondern vielmehr um eine Komedikation, unterstützend antidepressiv, zur Reduktion von Anspannung oder in Schlaf-fördernder Dosierung sowie zur Stimmungsstabilisierung. Leitliniengerecht erhielten die teilnehmenden Patientinnen und Patienten zuallererst eine antidepressive Medikation, die sich aufgrund der Aufschlüsselung in die einzelnen Wirkmechanismen der Antidepressiva hier nicht als häufigste Substanzklasse darstellt.

Der Einsatz von Benzodiazepinen erfolgte zur Akuttherapie und raschen Entlastung bei hoher Symptomschwere, wie dargestellt vorwiegend in Woche 1

und nicht mehr in Woche 4. Hier handelt es sich also um eine kurzzeitige Intervention und nicht um eine Langzeitmedikation.

In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass ängstlich-depressive Personen zusätzlich häufiger Medikamente einzunehmen scheinen (Hirschfeld 2001), was ebenfalls zu Veränderungen der Erkrankung führen kann. In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich bzgl. der Psychopharmakaklassen keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Jedoch ist zu bedenken, dass hier nur Aussagen zu Psychopharmakaklassen und bspw. nicht zu deren Dosierung getroffen wurden.

Ängstlich- und nicht-ängstlich-depressive Patientinnen und Patienten scheinen unterschiedlich auf die medikamentöse Therapie anzusprechen (Rao und Zisook 2009), daher kann auch bei gleicher Anwendung keine ähnliche Wirksamkeit bei beiden Subgruppen garantiert sein. Dies wirkt sich auf die Response und das Outcome beider Erkrankungen aus. Vergleiche in Bezug auf das Therapieansprechen beider Subtypen sind daher mit Vorsicht zu betrachten.

4.2 Einordnung psychometrischer Befunde

In den Auswertungen des Gesamtwertes der HAM-D hatten ängstlich-depressive Personen in der vorliegenden Untersuchung eine signifikant höhere Punktzahl in Woche 1 als nicht-ängstlich-depressive Personen, auch unter Ausschluss des ASF. Die UNIANOVA für Woche 1 und 2 ergab signifikante Effekte mit dem Patientenstatus Ängstliche/Nicht-Ängstliche Depression: Die Gesamtwerte der HAM-D bei ängstlich-depressiven Personen unterschieden sich in Woche 1 und 2 signifikant von den Gesamtwerten der HAM-D der nicht-ängstlich-depressiven Personen. Dies bedeutet, dass ängstlich-depressive Teilnehmende in Woche 1 und 2 signifikant höhere Gesamtwerte in der HAM-D erzielten als nicht-ängstlich-depressive Teilnehmende. Auch in Woche 3 und 4 waren die Gesamtwerte der HAM-D bei ängstlich-depressiven Personen höher, auch wenn der Unterschied zu den nicht-ängstlich-depressiven Personen nicht mehr signifikant war. Somit scheint die Schwere der Depression bei ängstlich-depressiven Personen höher zu sein als bei nicht-ängstlich-depressiven Personen.

Die Studie von Fava et al. (2004) fand heraus, dass ängstlich-depressive Probandinnen und Probanden unter einem signifikant höheren Schweregrad der Depression litten als nicht-ängstlich-depressive Personen. Ebenfalls stellte die Studie von Lin et al. (2014) fest, dass ängstlich-depressive Personen unter einem höheren Schweregrad der Depression litten als nicht-ängstlich-depressive Personen.

Die Studie von Fava et al. (2004) definierte wie in der vorliegenden Untersuchung die ängstliche Depression anhand des ASF. Zusätzlich wurde die Schwere der Depression anhand des Gesamtwertes in der HAM-D und zusätzlich durch die Skala Inventar depressiver Symptome und der Skala Quick Inventory of Depressive Symptomatology zum Zeitpunkt des Studienbeginns gemessen. Somit können Vergleiche mit der Studie gezogen werden unter Berücksichtigung dieser Skalen, die in dieser Untersuchung nicht benutzt wurden. Auch die Studie von Lin et al. (2014) definierte die ängstliche Depression anhand des ASF und die Schwere der Depression mithilfe des HAM-D-Summenwertes. Zusätzlich wurde die Selbstbeurteilungsskala Zung Self-Rating Depression Scale verwendet. Dadurch ist diese Studie auch mit der vorliegenden zum Teil vergleichbar.

In der vorliegenden Untersuchung zeigten die Response und Remission zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Eine vielbeachtete und vielzitierte Studie, das STAR*D Trial (Rush et al. 2004) sowie deren Subanalysen (Fava et al. 2008) konnten erstmals zeigen, dass die ängstliche Depression ein Prädiktor für eine schlechtere Therapieresponse darstellt.

Dies konnte bspw. in einer Untersuchung von Domschke et al. (2010) repliziert werden. Domschke et al. (2010) erfasste die Response wie in dieser Untersuchung anhand der HAM-D sowie die ängstliche Depression anhand des ASF. Auch Rush et al. (2004) und Fava et al. (2008) definierten die ängstliche Depression anhand des ASF, jedoch die Response mithilfe des Selbstfragebogens Quick Inventory of Depressive Symptomatology. Somit sind die letzteren Studien zum Teil mit der vorliegenden Untersuchung vergleichbar.

Zusammenfassend deuten bisherige Untersuchungen darauf hin, dass die Response bei ängstlich-depressiven Personen schlechter zu sein scheint als bei nicht-ängstlich-depressiven Personen. Als Erklärung wird in der Literatur zum einen die Wirksamkeit der verschiedenen Psychopharmaka-Gruppen zwischen den beiden Subtypen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression angegeben. SSRI scheinen die Angstsymptome in den ersten Wochen nach Einnahme zu verschlimmern und daher sollte die Initialdosis geringer gehalten werden als bei nicht-ängstlich-depressiven Patienten und Patientinnen (Petersen et al. 2002). Auch die Gabe von atypischen Antipsychotika zusätzlich zu Antidepressiva scheint bei der ängstlichen Depression wirksamer zu sein (Vulink et al. 2011). Die Einnahme von Benzodiazepinen erzielt ebenso bei Angststörungen eine bessere Wirksamkeit als bei Depressionen alleine (Tiller 2013). Zusätzlich gibt es die Annahme, dass ängstlich-depressive Personen bei anderen nicht-medikamentösen Therapieformen besser ansprechen als Personen ohne zusätzliche Angststörung (Brown et al. 1996; Unützer et al. 2002).

Die höchsten HAM-D-Gesamtwerte von Woche 1 bis 4 hatten Patientinnen und Patienten mit dem Subtypus Ängstliche Depression und der Kovariate Trauma. Die geringsten Werte erzielten Patienten und Patientinnen mit nicht-ängstlicher Depression und ohne Angabe von Kindheitstrauma im CTQ. Es zeigte sich auch, dass Personen mit ängstlicher Depression häufiger Kindheitstraumata angaben, als nicht-ängstlich-depressive Personen. Die Gesamtwerte des CTQ waren bei ängstlich-depressiven signifikant höher als bei nicht-ängstlich-depressiven Personen. Zusätzlich gaben Personen mit einer ängstlichen Depression signifikant häufiger die Traumata emotionale Misshandlung und körperliche Vernachlässigung an.

Personen mit ängstlicher Depression hatten in der Studie von Menke et al. (2018) ebenfalls höhere CTQ-Gesamtwerte als nicht-ängstlich-depressive Personen. Zusätzlich zeigten sich auch Unterschiede in den Subskalen des CTQ-Fragebogens: Höhere Werte für die CTQ-Subskalen Emotionale Vernachlässigung und Sexueller Missbrauch kamen signifikant häufiger bei ängstlich-depressiven Patientinnen und Patienten vor. Zusätzlich gab es einen

Trend Richtung höherer Raten des Traumas Körperliche Vernachlässigung bei diesem Subtypus (Menke et al. 2018). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Literatur zur Komorbidität von ängstlicher Depression und Kindheitstraumata bisher sehr begrenzt ist.

Jedoch gibt es zahlreiche Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen Depressionen und Kindheitstraumatisierungen aufzeigen (Li et al. 2016; Infurna et al. 2016), weshalb in dieser Stichprobe Traumatisierungen zusätzlich untersucht wurden. Somit kann diese Studie gemeinsam mit der Studie von Menke et al. (2018) als eine der ersten betrachtet werden, die diese psychischen Erkrankungen zusammen untersuchte. Weitere Vergleiche mit anderen Studien sind somit nicht möglich. Menke et al. (2018) definierte die ängstliche Depression sowie Kindheitstraumata und deren Subskalen anhand derselben Fragebögen, die in dieser Untersuchung verwendet wurden. Die Studie konnte einen Trend für eine höhere Rate der Subskala Körperliche Vernachlässigung im CTQ bei ängstlicher Depression aufzeigen, welches in dieser Untersuchung signifikant häufiger bei diesem Subtypus vorkam.

Nicht-ängstlich-depressive Personen gaben signifikant weniger Traumatisierungen in der Kindheit an als ängstlich-depressive Personen. Somit scheinen Kindheitstraumatisierungen bei ängstlich-depressiven Patienten und Patientinnen möglicherweise entweder häufiger vorzukommen, das heißt ggf. eine Art Vulnerabilitätsfaktor für das Auftreten eines bestimmten depressiven Subtypus, nämlich der ängstlichen Depression, darzustellen. Zusätzlich könnte der Subtypus Ängstliche Depression häufiger subjektiv betroffen von Kindheitserlebnissen sein, was nicht unbedingt mit prospektiv und objektiv gemessenen Traumatisierungen in der Kindheit kongruent sein muss.

Auch die Studie von Menke et al. (2018) konnte herausfinden, dass Personen mit nicht-ängstlicher Depression signifikant häufiger keine Kindheitstraumatisierung aufwiesen als ängstlich-depressive Personen. Anders als in der vorliegenden Untersuchung konnten bei Menke et al. (2018) signifikant häufiger drei oder mehr Kindheitstraumata bei ängstlich-depressiven Personen erfragt werden.

4.3 Einordnung der Genexpression von NR3C1

Bei der Analyse der Genexpression in Woche 1 zeigte sich für den Subtypus Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression eine signifikante Interaktion mit der Zeit. Die Genexpression von NR3C1 unterschied sich für beide Gruppen vor und nach Durchführung des mDST. Ängstlich-depressive Probandinnen und Probanden zeigten um 18 Uhr, vor Durchführung des mDST, geringe Ausgangswerte in der Genexpression von NR3C1 als nicht-ängstlich-depressive. Patienten und Patientinnen mit Depressionen zeigten in mehreren Studien eine geringere Methylierung an bestimmten Promoterregionen von NR3C1 (Na et al. 2014; Nantharat et al. 2015; Bustamante et al. 2016). Eine geringe Methylierung spricht hierbei für eine erhöhte Expression von NR3C1. In Bezug auf Angsterkrankungen konnte Gegenteiliges gezeigt werden. Das Gen NR3C1 wies bei Neugeborenen von Müttern mit Angstsymptomen während und nach der Schwangerschaft erhöhte Methylierungswerte auf (Dereix et al. 2021).

Diese gegenteiligen Befunde legen nahe, dass bei Angsterkrankungen und Stressreaktionen verschiedene epigenetische Modulationen am Gen NR3C1 stattfinden, welche zu einer abweichenden HPA-Achsen-Funktion führen (Faravelli et al. 2012). Somit scheint der Methylierungsgrad bei ängstlich-depressiven Personen im Gegensatz zu depressiven Personen erhöht zu sein, ähnlich wie bei Angsterkrankungen. Dies spricht für einen stärkeren Einfluss der Angstkomponente bei dieser Erkrankung als der depressiven Komponente.

In dieser Studie wurden die mRNA-Expressionslevel des Gens NR3C1 untersucht, ohne die DNA-Methylierung von NR3C1 zu betrachten, wodurch der Vergleich mit anderen Studien erschwert ist. Weitere Studien zur Expression von NR3C1 bei ängstlicher Depression konnten zu diesem Zeitpunkt nicht gefunden werden und stellen somit einen Ansatzpunkt für zukünftige Untersuchungen dar. Die mRNA-Expression des Gens NR3C1 wurde in dieser Untersuchung erforscht, da diese als Zwischenschritt für die GR-Expression fungiert. Diese Expression stellt einen wichtigen Teil der HPA-Achse dar und gibt somit Hinweise auf die Stressantwort des Körpers. Die Aktivität des GR spielt eine wichtige Rolle, um Aussagen über die Funktion der HPA-Achse treffen zu können. Um diese

Aktivität zu analysieren, wurde in dieser Untersuchung der mDST verwendet. Dieser stellt eine bessere Möglichkeit dar, Unterschiede in der Genexpression bei gesunden und erkrankten Personen darzustellen, als die alleinige Analyse der Genexpression sowie des Cortisol-Spiegels im Blut (Menke et al. 2012). Leistner und Menke (2018) fassten in ihrer Übersichtsarbeit zusammen, dass die Sensitivität des GR bei depressiven Patientinnen und Patienten verändert ist. Auch die Übersichtsarbeit von Pariante und Miller (2001) stellte die wesentliche Funktion des GR in Bezug auf die HPA-Achse sowie eine reduzierte GR-Sensitivität bei depressiven Personen dar. Der GR und mit ihm das Gen NR3C1 fungieren somit als wichtiges Schlüsselement zur Beschreibung von Unterschieden bzgl. der neuroendokrinen Funktionen bei depressiven Patientinnen und Patienten. Dies ist von Bedeutung, da eine gestörte Funktion des GR die mögliche Ursache für die Hyperaktivität der HPA-Achse bei Depressionen zu sein scheint und somit auch den negativen Feedback-Mechanismus dieser vermindert (Nikisch 2009).

Es scheint ebenso einen Effekt von Psychopharmaka auf die Funktion des GR zu geben. Bestimmte Antidepressiva scheinen einen direkt modulierenden Einfluss auf den GR auszuüben (Pariante und Miller 2001). Auch die Erhöhung der Sensitivität der HPA-Achse durch Antidepressiva scheint eine Erklärung für die Normalisierung des negativen Feedback-Mechanismus zu sein. Dies konnte in einer weiteren Studie anhand des Dex-Tests erfolgreich nachgewiesen werden (Scherf-Clavel et al. 2020).

Die Normalisierung der GR-Dichte sowie -Funktion scheint somit durch die Anwendung verschiedener Antidepressiva möglich zu sein. Da dadurch im Verlauf auch eine Normalisierung der HPA-Achsen-Funktion erreicht wird, spricht dies für einen positiven Verlauf der depressiven Erkrankung. Die GR-Modulierung stellt somit für die zukünftige Erforschung neuer Medikamente einen wichtigen Angriffspunkt dar (Barden 2004).

Die Expression von NR3C1 sank durch die Gabe von Dexamethason beim Subtypus Ängstliche Depression signifikant weniger im Verlauf als beim Subtypus Nicht-Ängstliche Depression. Dies spricht für eine eingeschränkte

Feedback-Möglichkeit der HPA-Achse bei ängstlich-depressiven Personen und somit einer beeinträchtigten HPA-Achsen-Funktion.

Die Studie von Menke et al. (2012) nutzte den mDST und stellte fest, dass bei depressiven Personen die GR-Aktivität geringer war als bei nicht-depressiven Personen. Die ACTH und Cortisol-Antworten wiesen am nächsten Tag bei depressiven Personen geringere Werte auf als bei nicht-depressiven Personen, was für eine verminderte HPA-Achsen-Aktivität spricht. Auch in Bezug auf die Genexpression konnte man feststellen, dass zwischen depressiven und nicht-depressiven Personen nach Dex-Gabe bestimmte Gene im Blut unterschiedlich stark exprimiert wurden. Die Studie ist jedoch nur zum Teil mit dieser vergleichbar, da sie die GR-Aktivität bei depressiven und nicht-depressiven Teilnehmenden untersuchte und die ängstliche Komponente der Erkrankung nicht miteinbezogen wurde. Des Weiteren gab es in der hier vorliegenden Untersuchung keine gesunde Kontrollgruppe, weshalb ein Vergleich weniger aussagekräftig ist.

Bei der Analyse der Genexpression in Woche 4 zeigte sich für den Subtypus Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression keine signifikante Interaktion mit der Zeit. Die Genexpression von NR3C1 unterschied sich für beide Gruppen vor und nach Durchführung des mDST nicht.

Eine mögliche Ursache für diese Ergebnisse könnte die veränderte Funktion der HPA-Achse nach vierwöchiger Therapie sein. Schon in früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein normalisierter negativer Feedback-Mechanismus der HPA-Achse im Behandlungsverlauf für die Verbesserung der klinischen Symptome der Depression spricht (Scherf-Clavel et al. 2020; Holsboer et al. 1982). Die Studie von Ising et al. (2007) konnte ebenfalls zeigen, dass die Funktion der HPA-Achse als Biomarker für das Therapieansprechen und Outcome der depressiven Patientinnen und Patienten betrachtet werden kann. Eine erhöhte HPA-Achsen-Funktion nach mehrwöchiger Therapie wurde mit erfolgreichem Therapieansprechen und höheren Remissionsraten assoziiert. Diese Veränderungen könnten möglicherweise auch bei Patienten und Patientinnen dieser Untersuchung nach vierwöchiger Therapie eingetreten sein,

sodass keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den mDST zwischen den beiden Subtypen gefunden werden konnten. Somit scheint die therapeutische Intervention im Allgemeinen in beiden Subgruppen einen positiven Effekt auf die HPA-Achsen-Regulation zu haben und einen ähnlichen Verlauf der NR3C1-Expression zu bewirken.

4.4 Einordnung der Effekte von Kindheitstraumata auf die HPA-Achse und NR3C1-Genexpression

Bei der Analyse der Genexpression in Woche 1 zeigten sich unter Berücksichtigung der Kindheitstraumata keine Unterschiede zwischen den Subtypen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression. Die Genexpression von NR3C1 unterschied sich für beide Gruppen vor und nach Durchführung des mDST nicht. Die Ausgangswerte der Genexpression von NR3C1 unterschieden sich kaum zwischen den Subgruppen unter Berücksichtigung der Kovariate Trauma. Jedoch hatten nicht-ängstlich-depressive Personen mit der Kovariate Kein Trauma höhere Expressionslevel vor Durchführung des mDST um 18 Uhr als ängstlich-depressive Personen mit der Kovariate Kein Trauma. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

In Bezug auf die HPA-Achsen-Aktivität findet sich in der Literatur bei Personen mit Kindheitstraumatisierungen eine geringere Aktivität. Die Cortisol- und ACTH-Ausgangswerte sowie die Werte nach erfolgtem Stresstest waren niedriger als bei Personen ohne Kindheitstraumatisierungen (Carpenter et al. 2007). Der Vergleich mit dieser Untersuchung ist limitiert, da die Personen an keiner psychischen Erkrankung litten. Andere Untersuchungen verwendeten den Trier Social Stress Test (TSST) zur Beschreibung der HPA-Funktion. Dieser stellt keinen biologischen Test dar und ist somit nicht direkt vergleichbar mit dem mDST. Eine geringere Cortisol-Antwort auf den TSST zeigten ebenfalls Frauen, die unter dem Kindheitstrauma körperliche Misshandlung litten als Frauen, die dieses Trauma nicht erlitten (Carpenter et al. 2011). Auch unter Ausschluss einer depressiven Erkrankung sowie einer posttraumatischen Belastungsstörung blieben diese Ergebnisse signifikant. Dies deutet ebenfalls daraufhin, dass

Kindheitstraumatisierungen, unabhängig von der psychischen Erkrankung, die HPA-Achsen-Aktivität verändern. Zu bedenken ist jedoch, dass dieser Effekt in der Studie nur bei dem Trauma körperliche Misshandlung gezeigt werden konnte, nicht jedoch bei anderen Kindheitstraumata. In Bezug auf Angsterkrankungen sowie Kindheitstraumatisierungen und deren Auswirkung auf die HPA-Achse konnte die Studie von Faravelli et al. (2012) herausfinden, dass Kindheitstraumatisierungen zu einer veränderten HPA-Achsen-Aktivität führen und somit zur Entstehung von Angsterkrankungen beitragen. Die HPA-Achsen-Veränderungen scheinen auch zu Veränderungen im Gehirn zu führen, dabei scheint vor allem der Hippocampus eine wichtige Rolle zu spielen. Dieser trägt zum negativen Feedback-Mechanismus der HPA-Achse bei und erleidet vermehrt Stress-induzierten Schaden aufgrund einer hohen GR-Dichte (Neigh et al. 2009).

Man kann mehrere Möglichkeiten diskutieren, warum in der hier vorliegenden Untersuchung nach erfolgtem mDST kein Unterschied zwischen den Subtypen und der Kovariate Trauma beziehungsweise Kein Trauma zu finden war.

Die erste Möglichkeit ergibt sich aus genetischen Unterschieden zwischen den Patienten und Patientinnen. Die Studie von Neigh et al. (2009) betonte in ihren Untersuchungen, dass die HPA-Achsen-Aktivität nicht nach jedem erlebten Kindheitstrauma verändert sei und somit nicht jedes Trauma zur Ausprägung von psychischen Erkrankungen führt. Grundlage hierfür sei die Gen-Umwelt sowie die Gen-Gen-Interaktionen (Neigh et al. 2009). Genetische Unterschiede scheinen einen großen Einfluss auf die Auswirkungen von Kindheitstraumata zu haben und tragen einen großen Teil zur Entstehung und Ausprägung einer Erkrankung bei. Unter anderem wird als Beispiel das Gen FKBP5 genannt, dessen unterschiedliche Aktivität gemeinsam mit dem Schweregrad der Kindesmisshandlung Symptome einer Posttraumatischen Belastungsstörung vorhersagen konnte (Binder et al. 2008). Das Serotonin-Transporter-Gen scheint mit Depressionen assoziiert zu sein und bestimmte Ausprägungen können zu Angsterkrankungen oder Depressionen führen (Lesch et al. 1996). Somit können verschiedene genetische Charakteristika in diesem Kollektiv dafür verantwortlich

sein, dass sich die HPA-Achsen-Aktivität der Personen unterscheidet, unabhängig vom Subtypus der Depression und des Kindheitstraumas.

Eine weitere Ursache wäre, dass in dieser Untersuchung die Subskalen des CTQ nicht einzeln betrachtet wurden, sondern summiert. Somit konnte der Effekt von spezifischen Kindheitstraumata allein nicht berücksichtigt werden. Andererseits wurde die Kovariate Trauma definiert, sobald eine Traumatisierung vorhanden war. Eine andere Definition, wie etwa ab zwei Traumatisierungen oder drei, hätte möglicherweise einen anderen Effekt gezeigt. Des Weiteren wurden Kindheitstraumatisierungen anhand des Schweregrades „moderat bis schwer“ beurteilt, ein anderer Grenzwert hätte möglicherweise auch zu anderen Ergebnissen geführt. Da sowohl Angsterkrankungen sowie Depressionen zu unterschiedlichen HPA-Achsen-Aktivitäten führen (Holsboer 2000; Faravelli et al. 2012), kann die Wirkung beider Erkrankungen in Form der ängstlichen Depression zusätzlich die HPA-Achsen-Aktivität in verschiedene Richtungen verändern. Somit könnte die Analyse der HPA-Achsen-Funktion in Bezug auf die Kovariate Trauma und Kein Trauma beeinträchtigt worden sein.

Bei der Analyse der Genexpression in Woche 1, die jeweils noch in die Subkategorien des CTQ Emotionale Misshandlung und Körperliche Vernachlässigung unterteilt wurde, zeigten sich signifikante Interaktionen der Zeit mit dem Patientenstatus. Für diese beiden Kategorien von Kindheitstraumata unterschied sich die Genexpression von NR3C1 bei ängstlich-depressiven und nicht-ängstlich-depressiven Personen zwischen 18 Uhr und 21 Uhr signifikant. Die Ausgangswerte der Expressionen waren bei den ängstlich-depressiven geringer als bei den nicht-ängstlich-depressiven Personen mit der Kovariate Emotionale Misshandlung. In Bezug auf die Kovariate Körperliche Vernachlässigung verhielt es sich umgekehrt: Die Ausgangswerte der Expression waren bei den ängstlich-depressiven Personen mit der Kovariate Körperliche Vernachlässigung gering erhöht. Die Expressionslevel der ängstlich-depressiven Personen sank nach erfolgtem mDST bei Vorliegen beider Kovariaten weniger stark. Somit scheint der negative Feedback-Mechanismus der HPA-Achse herabreguliert zu sein. Dies spricht für eine Resistenz des GR

und eine Hyperaktivität der HPA-Achse, die man auch schon bei depressiven Patientinnen und Patienten beobachten konnte (Leistner und Menke 2018).

Menke et al. (2018) fanden in ihrer Studie ebenfalls eine veränderte HPA-Achsen-Aktivität bei ängstlich-depressiven Personen vor, die unter dem Kindheitstrauma sexueller Missbrauch litten. Die Cortisol-Suppression nach erfolgtem mDST war bei diesen Personen geringer ausgeprägt. Auch die Ausgangswerte von Cortisol waren zu Beginn geringer. In der Übersichtsarbeit von Leistner und Menke (2018) wurden ebenfalls erhöhte Raten der Subkategorie Sexueller Missbrauch bei ängstlich-depressiven Personen zusammengefasst. Somit spricht dies für eine Hyperaktivität des GR und folglich der HPA-Achse.

Auch die Kategorie Körperliche Misshandlung scheint einen Effekt auf die Cortisol-Antwort nach erfolgtem Stresstest zu haben. Diese war bei gesunden Frauen geringer ausgeprägt, die dieses Kindheitstrauma erlebt haben (Carpenter et al. 2011). Zu bedenken ist hierbei, dass in dieser Studie der TSST verwendet wurde und nicht der mDST.

4.5 Limitationen

Die vorliegende Untersuchung weist aufgrund unter anderem ihrer Methodik verschiedene Limitationen auf.

Kindheitstraumatisierungen scheinen, unabhängig von der ausgewerteten Subskala, Einfluss auf die HPA-Achsen-Aktivität zu haben. Warum in den Subkategorien Emotionale Misshandlung und Körperliche Vernachlässigung signifikante Unterschiede bestanden, könnte mehrere Ursachen haben. Zum einen können durch den CTQ als retrospektiver Selbstfragebogen falsche Erinnerungen von Patienten und Patientinnen an ihre Kindheit erfasst worden sein. Einige Personen reagieren sensibler auf die Umwelt, weiterhin können persönliche Faktoren dazu beitragen, dass Erinnerungen an das Trauma falsch im Gedächtnis bleiben oder aus diesem verdrängt werden (Carpenter et al. 2007). Ebenso werden durch die retrospektive Anamnese nur Menschen erfasst, die subjektiv von Kindheitstraumatisierungen besonders betroffen waren. Im

Gegensatz dazu können Kindheitstraumatisierungen auch durch objektive und prospektive Messungen erfasst werden (Reuben et al. 2016; Danese und Widom 2020).

Die Studie von Bernstein et al. (1994) konnte jedoch eine hohe Messgenauigkeit in allen Subkategorien für den CTQ veranschaulichen und zeigte eine hohe Stabilität der retrospektiv erfassten Antworten in Bezug auf die Zeit und des genutzten Fragebogens auf.

Eine weitere Limitation könnte die Definition eines jeden Traumas ab „moderat bis schwer“ sein, die möglicherweise die Anzahl der erfassten Subkategorien beeinflusst hat. Auch von anderen Studien, beispielsweise Carpenter et al. (2007), wurde diese Definition benutzt. Häuser et al. (2011) jedoch definierte ein Kindheitstrauma mithilfe des CTQ ab einem Schweregrad von „mild bis moderat“. Diese Definition wurde auch in der Studie von Menke et al. (2018) benutzt. Die Trennschärfe für die Definition eines Traumas scheint somit unterschiedlich in der vorhandenen Literatur zu sein und Vergleiche sollten mit Vorsicht betrachtet werden.

Eine weitere Limitation dieser Untersuchung stellt die alleinige Verwendung des mDST für die Erforschung der HPA-Achse dar. Um die Funktion der HPA-Achse untersuchen zu können, sind mehrere Tests etabliert, beispielsweise der CRH-Test. Das Hormon CRH spielt eine wichtige Rolle im Regelkreis der HPA-Achse und eine gestörte Funktion scheint für affektive Erkrankungen und Angsterkrankungen mitverantwortlich zu sein (Neigh et al. 2009). Es konnte ebenfalls eine Normalisierung der HPA-Achsen-Funktion nach erfolgtem CRH-Test am Therapieende der Depression festgestellt werden (Amsterdam et al. 1988). Diese Ergebnisse weisen auf eine bedeutsame Rolle des Hormons CRH im neuroendokrinen Regelkreis hin und auf eine bestehende Störung desselbigen bei Depressionen. Daher wird an Medikamenten für die Modulation des CRH-Rezeptors geforscht, die als Anxiolytika und Antidepressiva wirken sollen (Ising et al. 2007; Holsboer und Ising 2008). Mit dem CRH-Test ist daher eine umfassendere Untersuchung der HPA-Achsen-Funktion möglich geworden (Vale et al. 1981).

Ein weiterer etablierter Test für die Bestimmung der HPA-Achsen-Funktion stellt der ACTH-Test dar. Studien konnten zeigen, dass eine erhöhte Cortisol-Sekretion bei depressiven Patientinnen und Patienten aufgrund einer sensibilisierten HPA-Achsen-Antwort auf ACTH besteht (Holsboer et al. 1984; Amsterdam et al. 1983; Amsterdam et al. 1986). ACTH scheint bei Depressionen vermehrt ausgeschüttet zu werden aufgrund einer dysregulierten HPA-Achse sowie eines verminderten negativen Feedback-Mechanismus (Carroll 1976).

Beide Tests stellen somit die Funktionen der Hormone CRH und ACTH dar und veranschaulichen die Funktionsmechanismen der HPA-Achse auf und über der Hypothalamus-Ebene (Sachar et al. 1973). Da in dieser Untersuchung die Genexpressionen nur nach Dex-Gabe analysiert wurden, konnte der gesamte Regelkreis der HPA-Achse nicht betrachtet werden. Die Möglichkeit besteht, dass durch zusätzliche CRH oder ACTH-Gaben andere Expressionslevel entstehen. Solche kombinierten Tests könnten somit in zukünftigen Untersuchungen genutzt werden.

Bezüglich der methodischen Limitation stellt die Primer-Qualität eine mögliche Fehlerquelle dar. Anstatt einer Verdünnungsreihenmessung wurde die LinReg Software genutzt, um die Qualität des ausgewählten Primers zu überprüfen. Dadurch konnte der Primer nicht auf seine exakte Effizienz und Eignung geprüft werden, wodurch die Ergebnisse möglicherweise verfälscht sind.

Eine weitere Limitation stellt die alleinige Untersuchung der NR3C1-Expression im Blut dar. Wie in den oben genannten Studien erwähnt, wird das Gen NR3C1 in verschiedenen Gewebetypen exprimiert wie im Gehirn und in der Plazenta (Palma-Gudiel et al. 2015). Es können somit nur eingeschränkte Aussagen über das NR3C1-Gen bei den Subtypen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression getätigt werden, da in anderen Gewebearten die Expressionen möglicherweise verschieden sind. Beispielsweise können Blut- und Speichelproben in lebenden Organismen untersucht werden, wobei Analysen des Gehirngewebes nur post mortem möglich sind. Diese können durch den eingetretenen Tod verfälscht worden sein, wobei die Ergebnisse aus Blut oder Speichelproben aktive Mechanismen im lebenden Körper darstellen (Szyf 2019). Wie jedoch auch in der Einleitung

erwähnt, können Veränderungen des Gens NR3C1 im Blut auf ähnliche Veränderungen des Gens im Gehirn hinweisen, da beide Systeme durch die HPA-Achse miteinander in Verbindung stehen (Menke et al. 2012). Die Untersuchung im Blut stellt somit die NR3C1-Expression auf peripherer Ebene dar, dies konnte ebenfalls in der Studie von Palma-Gudiel et al. (2018) demonstriert werden. Weitere Gewebetypen, die möglicherweise in die Expression von NR3C1 involviert sind, sowie aussagekräftige Post-mortem-Analysen könnten für die zukünftige Forschung von Interesse sein.

4.6 Ausblick

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass es unterschiedliche genetische Mechanismen zwischen den Subtypen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression gibt. Dies wurde durch die mRNA-Expressionslevel des Gens NR3C1 veranschaulicht, welche die genetische Ebene des GR darstellen. Unter Verwendung des mDST wurde die Funktionsänderungen der HPA-Achse zwischen den beiden Subtypen untersucht. Es konnte zusätzlich nachgewiesen werden, dass die Kindheitstraumata Emotionale Misshandlung und Körperliche Vernachlässigung die NR3C1-Expression zwischen den Gruppen signifikant beeinflussen. Diese Ergebnisse konnten nur in Woche 1 nachgewiesen werden, in Woche 4 wurden keine signifikanten Ergebnisse, auch in Bezug auf die restlichen Kovariaten, erzielt.

Die Studie stellt wohl eine der ersten dar, die den Subtypus Ängstliche Depression auf neuroendokriner Ebene und in Bezug auf epigenetische Veränderungen des Gens NR3C1 untersuchte. Darüber hinaus wurden erstmalig Kindheitstraumata gemeinsam mit der ängstlichen Depression in Bezug auf die Expression von NR3C1 veranschaulicht. Dabei zeigten sich signifikante Ergebnisse in Bezug auf die Traumata Emotionale Misshandlung und Körperliche Vernachlässigung. Auch die klinischen Charakteristika veranschaulichten, dass eine Traumatisierung die Schwere der Depression erhöhen kann. Zusätzlich hatten ängstlich-depressive Personen höhere Gesamtwerte im CTQ als nicht-ängstlich-depressive Personen. Diese Ergebnisse verdeutlichen noch einmal den

Einfluss einer Kindheitstraumatisierung auf die psychische Erkrankung. Für den klinischen Alltag könnten diese Erkenntnisse genutzt werden, um die Depression genauer zu klassifizieren.

Der ASF stellt eine Möglichkeit dar, die ängstliche Komponente der Depression zu erfassen und so den Subtypus Ängstliche Depression zu definieren. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese Unterteilung auch für die klinische Arbeit Relevanz hätte. Da in dieser Untersuchung die Schwere der Erkrankung bei diesem Subtypus signifikant höher war, könnten angepasste Therapieformen und medikamentöse Behandlungen bei diesem Subtypus von Bedeutung sein. Speziell in Bezug auf Medikamente zeigen diese Ergebnisse der NR3C1-Expression, dass die Funktion des GR bei dem Subtypus Ängstliche Depression und Nicht-Ängstliche Depression unterschiedlich ist. Somit wären in der Zukunft Medikamente, welche die Funktion des GR modulieren, bedeutsam. Kindheitstraumatisierungen scheinen ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf den Schweregrad der Depression zu haben. Dies konnte sowohl bei Patienten und Patientinnen mit ängstlicher sowie nicht-ängstlicher Depression demonstriert werden. In der klinischen Arbeit stellt somit die Miterfassung von erlebten Kindheitstraumata in der Anamneseerhebung eine Möglichkeit dar, diesen Einflussfaktor sichtbar zu machen. Die erhöhten CTQ-Gesamtwerte sowie die Ergebnisse der NR3C1-Expressionen beim Subtypus Ängstliche Depression deuten auf einen Einfluss von Kindheitstraumatisierungen auf die Entstehung dieser Erkrankung hin. Mögliche psychotherapeutische Interventionen, die sich auf diese Kindheitstraumatisierungen spezialisieren, könnten das Outcome der ängstlichen Depression positiv beeinflussen.

Zusammenfassend konnte in dieser Untersuchung festgestellt werden, dass epigenetische Mechanismen einen Einfluss auf den Subtypus Ängstliche Depression und Nicht-Ängstliche Depression haben. Das Gen NR3C1 wurde untersucht, da dieses für die Expression des GR verantwortlich ist und somit die Funktion der HPA-Achse zwischen den Subtypen veranschaulicht. Für die zukünftige Forschung wären durch Analysen weiterer Gene, die einen epigenetischen sowie neuroendokrinen Einfluss auf die ängstliche Depression ausüben, eine spezifischere Definition dieses Subtypus möglich. Somit könnten

auch gezielt Medikamente hergestellt werden, die einen Angriffspunkt für diese Gene darstellen und eine verbesserte Therapieform für den Subtypus ängstliche Depression möglich machen. In der klinischen Arbeit könnte die bis heute schwer erfassbare Definition der Depression erleichtert werden, um folglich die therapeutische Planung sowie das Outcome der Patientinnen und Patienten zu verbessern.

5. Zusammenfassung

Die ängstliche Depression stellt einen Subtypus der Depression dar, der noch nicht ausreichend erforscht ist und somit eine Herausforderung im klinischen Alltag darstellt. Laut der bisherigen Literatur sind genetische Unterschiede sowie Kindheitstraumatisierungen an der Pathophysiologie von Depressionen beteiligt und mitverantwortlich für die Ausprägung des Subtypus ängstliche Depression. In dieser Untersuchung wurde erforscht, ob es Unterschiede in der Genexpression von NR3C1 zwischen ängstlich-depressiven und nicht-ängstlich-depressiven Personen gibt. Zusätzlich wurde geprüft, ob Kindheitstraumatisierungen einen Einfluss auf die Genexpression der beiden Subtypen der Depression haben.

Es zeigte sich, dass ängstlich-depressive Personen in Woche 1 bis 4 höhere HAM-D-Summenwerte erzielten, bei Vorliegen von Kindheitstraumatisierungen wurden die höchsten HAM-D-Werte festgestellt. Diese Gruppe hatte gehäuft Kindheitstraumata im Fragebogen angegeben, die Subskalen Emotionale Misshandlung und Körperliche Vernachlässigung kamen signifikant häufiger vor. Anhand dieser Untersuchung konnten Unterschiede in der Genexpression von NR3C1 zwischen den beiden Subtypen zusammengefasst werden. Zusätzlich scheinen die Kindheitstraumata emotionale Misshandlung und körperliche Vernachlässigung einen Einfluss auf die Genexpression von NR3C1 zu haben. Die Unterschiede in der Genexpression von NR3C1 deuten auf verschiedene Funktionsweisen des GR zwischen den Subtypen hin. Dies könnte für die Verlaufsbeurteilung und Therapieansätze der Erkrankung von Bedeutung sein. Die häufiger vorkommenden Kindheitstraumatisierungen bei ängstlich-depressiven Personen können als ein pathophysiologischer Baustein für die Entstehung der ängstlichen Depression gesehen werden. Daher ist es umso wichtiger, die Anamnese bei depressiven Patientinnen und Patienten bzgl. Kindheitstraumatisierungen zu ergänzen. Da auch der Depressionsschweregrad durch Kindheitstraumatisierungen in dieser Studie zunahm, ergeben sich daraus mögliche Konsequenzen für die therapeutische Planung.

6. Literaturverzeichnis

A. J. Atkinson; W. A. Colburn; V. G. DeGruttola; D. L. DeMets; G. J. Downing; D. F. Hoth et al. (2001): Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. In: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 69 (3), S. 89–95.

Alexander, Nina; Kirschbaum, Clemens; Wankerl, Matthis; Stauch, Benjamin J.; Stalder, Tobias; Steudte-Schmiedgen, Susann et al. (2018): Glucocorticoid receptor gene methylation moderates the association of childhood trauma and cortisol stress reactivity. In: *Psychoneuroendocrinology* 90, S. 68–75.

Alonso, J.; Angermeyer, M. C.; Bernert, S.; Bruffaerts, R.; Brugha, T. S.; Bryson, H. et al. (2004): Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. In: *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* (420), S. 21–27.

American Psychiatric Association (2009): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV-TR. 4. ed., text revision, 13. print. Arlington, VA: American Psychiatric Assoc.

Amsterdam, J. D.; Winokur, A.; Abelman, E.; Lucki, I.; Rickels, K. (1983): Cosyntropin (ACTH alpha 1-24) stimulation test in depressed patients and healthy subjects. In: *The American journal of psychiatry* 140 (7), S. 907–909.

Amsterdam, Jay D.; Maislin, Greg; Abelman, Ellen; Berwish, Neil; Winokur, Andrew (1986): Adrenocortical responsiveness to the ACTH stimulation test in depressed patients and healthy volunteers. In: *Journal of Affective Disorders* 11 (3), S. 265–274.

Amsterdam, Jay D.; Maislin, Greg; Winokur, Andrew; Berwish, Neil; Kling, Mitchell; Gold, Philip (1988): The oCRH stimulation test before and after clinical recovery from depression. In: *Journal of Affective Disorders* 14 (3), S. 213–222.

Anda, R.; Williamson, D.; Jones, D.; Macera, C.; Eaker, E.; Glassman, A.; Marks, J. (1993): Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. In: *Epidemiology* 4 (4), S. 285–294.

- Appleby, L.; Shaw, J.; Amos, T. (1997): National Confidential Inquiry into Suicide and Homicide by People with Mental Illness. In: *Br J Psychiatry* 170 (2), S. 101–102.
- Arana, G. W.; Baldessarini, R. J.; Ornstein, M. (1985): The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Commentary and review. In: *Arch Gen Psychiatry* 42 (12), S. 1193–1204.
- Araujo, Daniele Marano Rocha; Da Santos, Giovana Fonseca Silva; Nardi, Antonio Egídio (2010): Binge eating disorder and depression: a systematic review. In: *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 11 (2 Pt 2), S. 199–207.
- Argentieri, M. Austin; Nagarajan, Sairaman; Seddighzadeh, Bobak; Baccarelli, Andrea A.; Shields, Alexandra E. (2017): Epigenetic Pathways in Human Disease: The Impact of DNA Methylation on Stress-Related Pathogenesis and Current Challenges in Biomarker Development. In: *eBioMedicine* 18, S. 327–350.
- Bandelow, Borwin; Falkai, Peter; Gruber, Oliver; Havemann-Reinecke, Ursula (2013): *Kurzlehrbuch Psychiatrie*. 2., überarb. und akt. Aufl. Berlin: Springer.
- Barden, Nicholas (2004): Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. In: *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 29 (3), S. 185–193. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC400688/>.
- Bauer, Michael (2020): *S3-Leitlinie Zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen*. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin / Heidelberg.
- Beato, M.; Klug, J. (2000): Steroid hormone receptors: an update. In: *Human reproduction update* 6 (3), S. 225–236.
- Beatson, Josephine A.; Rao, Sathya (2013): Depression and borderline personality disorder. In: *The Medical journal of Australia* 199 (6 Suppl), S. 24-7.
- Beitchman, Joseph H.; Zucker, Kenneth J.; Hood, Jane E.; DaCosta, Granville A.; Akman, Donna; Cassavia, Erika (1992): A review of the long-term effects of child sexual abuse. In: *Child Abuse & Neglect* 16 (1), S. 101–118.

- Bell, Carl C. (1994): DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. In: *JAMA* 272 (10), S. 828.
- Bernstein, D. P.; Fink, L.; Handelsman, L.; Foote, J.; Lovejoy, M.; Wenzel, K. et al. (1994): Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. In: *The American journal of psychiatry* 151 (8), S. 1132–1136.
- Binder, Elisabeth B. (2009): The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. In: *Psychoneuroendocrinology* 34 Suppl 1, S. 186-95.
- Binder, Elisabeth B.; Bradley, Rebekah G.; Liu, Wei; Epstein, Michael P.; Deveau, Todd C.; Mercer, Kristina B. et al. (2008): Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. In: *JAMA* 299 (11), S. 1291–1305.
- Boland, Robert Joseph; Verduin, Marcia L.; Ruiz, Pedro; Shah, Arya; Kaplan, Harold I.; Sadock, Benjamin (Hg.) (2022): Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. Ovid Technologies, Inc. Twelfth edition. Philadelphia, New York, N.Y.: Wolters Kluwer; Ovid Technologies Inc.
- Bosmans, Guy; Young, Jami F.; Hankin, Benjamin L. (2018): NR3C1 methylation as a moderator of the effects of maternal support and stress on insecure attachment development. In: *Developmental psychology* 54 (1), S. 29–38.
- Boumpas, D. T.; Chrousos, G. P.; Wilder, R. L.; Cupps, T. R.; Balow, J. E. (1993): Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. In: *Annals of internal medicine* 119 (12), S. 1198–1208.
- Brenet, Fabienne; Moh, Michelle; Funk, Patricia; Feierstein, Erika; Viale, Agnes J.; Socci, Nicholas D.; Scandura, Joseph M. (2011): DNA methylation of the first exon is tightly linked to transcriptional silencing. In: *PLOS ONE* 6 (1), e14524.
- Breslin, M. B.; Geng, C. D.; Vedeckis, W. V. (2001): Multiple promoters exist in the human GR gene, one of which is activated by glucocorticoids. In: *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)* 15 (8), S. 1381–1395.

Broen, M. P. G.; Moonen, A. J. H.; Kuijf, M. L.; Dujardin, K.; Marsh, L.; Richard, I. H. et al. (2015): Factor analysis of the Hamilton Depression Rating Scale in Parkinson's disease. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 21 (2), S. 142–146.

Brosius, Felix (2018): SPSS. Umfassendes Handbuch zu Statistik und Datenanalyse. 8. Auflage. Frechen: mitp.

Brown, C.; Schulberg, H. C.; Madonia, M. J.; Shear, M. K.; Houck, P. R. (1996): Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. In: *The American journal of psychiatry* 153 (10), S. 1293–1300.

Bürgy, M. (2017): Die wahnhafte Depression: Diagnostik, Phänomenologie und Therapie. In: *Der Nervenarzt* 88 (5), S. 529–537.

Busch, M. A.; Maske, U. E.; Ryl, L.; Schlack, R.; Hapke, U. (2013): Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsbl.* 56 (5-6), S. 733–739.

Bustamante, Angela C.; Aiello, Allison E.; Galea, Sandro; Ratanatharathorn, Andrew; Noronha, Carol; Wildman, Derek E.; Uddin, Monica (2016): Glucocorticoid receptor DNA methylation, childhood maltreatment and major depression. In: *Journal of Affective Disorders* 206, S. 181–188.

Cameron, Catherine; Habert, Jeff; Anand, Leena; Furtado, Melissa (2014): Optimizing the management of depression: primary care experience. In: *Psychiatry research* 220, S. 45-S57.

Cao-Lei, Lei; Suwansirikul, Songkiet; Jutavijittum, Prapan; Mériaux, Sophie B.; Turner, Jonathan D.; Muller, Claude P. (2013): Glucocorticoid receptor gene expression and promoter CpG modifications throughout the human brain. In: *Journal of Psychiatric Research* 47 (11), S. 1597–1607.

Carpenter, Linda L.; Carvalho, John P.; Tyrka, Audrey R.; Wier, Lauren M.; Mello, Andrea F.; Mello, Marcelo F. et al. (2007): Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. In: *Biological psychiatry* 62 (10), S. 1080–1087.

- Carpenter, Linda L.; Shattuck, Thaddeus T.; Tyrka, Audrey R.; Geraciotti, Thomas D.; Price, Lawrence H. (2011): Effect of childhood physical abuse on cortisol stress response. In: *Psychopharmacology* 214 (1), S. 367–375.
- Carroll, B. J. (1976): Limbic system-adrenal cortex regulation in depression and schizophrenia. In: *Psychosomatic medicine* 38 (2), S. 106–121.
- Carroll, B. J. (1982): The dexamethasone suppression test for melancholia. In: *The British journal of psychiatry: the journal of mental science* 140, S. 292–304.
- Carroll, B. J. (1984): Dexamethasone suppression test for depression. In: *Advances in biochemical psychopharmacology* 39, S. 179–188.
- Carroll, B. J.; Martin, F. I.; Davies, B. (1968): Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-O.H.C.S. levels in severe depressive illness. In: *British Medical Journal* 3 (5613), S. 285–287.
- Choi, Kwan Woo; Kim, Yong-Ku; Jeon, Hong Jin (2020): Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. In: *Advances in experimental medicine and biology* 1191, S. 219–235.
- Collins, Pamela Y.; Patel, Vikram; Joestl, Sarah S.; March, Dana; Insel, Thomas R.; Daar, Abdallah S. et al. (2011): Grand challenges in global mental health. In: *Nature* 475 (7354), S. 27–30.
- Copeland, William E.; Keeler, Gordon; Angold, Adrian; Costello, E. Jane (2007): Traumatic events and posttraumatic stress in childhood. In: *Arch Gen Psychiatry* 64 (5), S. 577–584.
- Danese, Andrea; Widom, Cathy Spatz (2020): Objective and subjective experiences of child maltreatment and their relationships with psychopathology. In: *Nature human behaviour* 4 (8), S. 811–818.
- Denver, Robert John (2009): Structural and functional evolution of vertebrate neuroendocrine stress systems. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1163, S. 1–16.

Dereix, Alexandra E.; Ledyard, Rachel; Redhunt, Allyson M.; Bloomquist, Tessa R.; Brennan, Kasey Jm; Baccarelli, Andrea A. et al. (2021): Maternal anxiety and depression in pregnancy and DNA methylation of the NR3C1 glucocorticoid receptor gene. In: *Epigenomics* 13 (21), S. 1701–1709.

Domschke, K.; Deckert, J.; Arolt, V.; Baune, B. T. (2010): Anxious versus non-anxious depression: difference in treatment outcome. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 24 (4), S. 621–622.

Eisenberg, Eli; Levanon, Erez Y. (2013): Human housekeeping genes, revisited. In: *Trends in Genetics* 29 (10), S. 569–574.

Emmanuel, J.; Simmonds, S.; Tyrer, P. (1998): Systematic review of the outcome of anxiety and depressive disorders. In: *The British journal of psychiatry. Supplement* (34), S. 35–41.

Evans, R. M. (1988): The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. In: *Science (New York, N.Y.)* 240 (4854), S. 889–895.

Everhard, Sibille; Tost, Jörg; El Abdalaoui, Hafida; Crinière, Emmanuelle; Busato, Florence; Marie, Yannick et al. (2009): Identification of regions correlating MGMT promoter methylation and gene expression in glioblastomas. In: *Neuro-oncology* 11 (4), S. 348–356.

Falkai, Peter; Wittchen, Hans-Ulrich; Döpfner, Manfred; Gaebel, Wolfgang; Maier, Wolfgang; Rief, Winfried et al. (Hg.) (2018): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5®. American Psychiatric Association; Hogrefe-Verlag. 2. korrigierte Auflage, deutsche Ausgabe. Göttingen: Hogrefe.

Famularo, R.; Kinscherff, R.; Fenton, T. (1992): Psychiatric diagnoses of maltreated children: preliminary findings. In: *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 31 (5), S. 863–867.

Faravelli, Carlo; Lo Sauro, Carolina; Godini, Lucia; Lelli, Lorenzo; Benni, Laura; Pietrini, Francesco et al. (2012): Childhood stressful events, HPA axis and anxiety disorders. In: *World Journal of Psychiatry* 2 (1), S. 13–25.

Farrell, Chloe; O'Keane, Veronica (2016): Epigenetics and the glucocorticoid receptor: A review of the implications in depression. In: *Psychiatry research* 242, S. 349–356.

Fava, Maurizio; Alpert, Jonathan E.; Carmin, Cheryl N.; Wisniewski, Stephen R.; Trivedi, Madhukar H.; Biggs, Melanie M. et al. (2004): Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. In: *Psychological medicine* 34 (7), S. 1299–1308.

Fava, Maurizio; Rankin, Meridith A.; Wright, Emma C.; Alpert, Jonathan E.; Nierenberg, Andrew A.; Pava, Joel; Rosenbaum, Jerrold F. (2000): Anxiety disorders in major depression. In: *Comprehensive Psychiatry* 41 (2), S. 97–102.

Fava, Maurizio; Rush, A. John; Alpert, Jonathan E.; Balasubramani, G. K.; Wisniewski, Stephen R.; Carmin, Cheryl N. et al. (2008): Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. In: *The American journal of psychiatry* 165 (3), S. 342–351.

Feighner, J. P.; Robins, E.; Guze, S. B.; Woodruff, R. A.; Winokur, G.; Munoz, R. (1972): Diagnostic criteria for use in psychiatric research. In: *Arch Gen Psychiatry* 26 (1), S. 57–63.

Flinn, M. V.; Quinlan, R. J.; Decker, S. A.; Turner, M. T.; England, B. G. (1996): Male-female differences in effects of parental absence on glucocorticoid stress response. In: *Human nature (Hawthorne, N.Y.)* 7 (2), S. 125–162.

Francke, Uta; Foellmer, Brigitte E. (1989): The glucocorticoid receptor gene is in 5q-q32. In: *Genomics* 4 (4), S. 610–612.

González Ramírez, Claudia; Villavicencio Queijeiro, Alexa; Jiménez Morales, Silvia; Bárcenas López, Diego; Hidalgo Miranda, Alfredo; Ruiz Chow, Angel et al. (2020): The NR3C1 gene expression is a potential surrogate biomarker for risk and diagnosis of posttraumatic stress disorder. In: *Psychiatry research* 284, S. 112797.

Gorman, Jack M. (1996): Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. In: *Depress. Anxiety* 4 (4), S. 160–168.

- Hamilton, Max (1960): A rating scale for depression. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23, S. 56–62.
- Hamilton, Max (1967): Development of a rating scale for primary depressive illness. In: *The British journal of social and clinical psychology* 6 (4), S. 278–296.
- Häuser, Winfried; Schmutzer, Gabriele; Brähler, Elmar; Glaesmer, Heide (2011): Maltreatment in childhood and adolescence: results from a survey of a representative sample of the German population. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (17), S. 287–294.
- Hawton, Keith; Casañas I Comabella, Carolina; Haw, Camilla; Saunders, Kate (2013): Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. In: *Journal of Affective Disorders* 147 (1-3), S. 17–28.
- Hayashi, Ryuji; Wada, Hiroo; Ito, Kazuhiro; Adcock, Ian M. (2004): Effects of glucocorticoids on gene transcription. In: *European journal of pharmacology* 500 (1-3), S. 51–62.
- Heim, C.; Newport, D. J.; Heit, S.; Graham, Y. P.; Wilcox, M.; Bonsall, R. et al. (2000): Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. In: *JAMA* 284 (5), S. 592–597.
- Henriksson, M. M.; Aro, H. M.; Marttunen, M. J.; Heikkinen, M. E.; Isometsä, E. T.; Kuoppasalmi, K. I.; Lönnqvist, J. K. (1993): Mental disorders and comorbidity in suicide. In: *The American journal of psychiatry* 150 (6), S. 935–940.
- Hettema, J. M.; Neale, M. C.; Kendler, K. S. (2001): A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. In: *The American journal of psychiatry* 158 (10), S. 1568–1578.
- Higuchi, R.; Fockler, C.; Dollinger, G.; Watson, R. (1993): Kinetic PCR analysis: real-time monitoring of DNA amplification reactions. In: *Bio/technology (Nature Publishing Company)* 11 (9), S. 1026–1030.
- Hill, Jonathan; Pickles, Andrew; Wright, Nicola; Quinn, John P.; Murgatroyd, Chris; Sharp, Helen (2019): Mismatched Prenatal and Postnatal Maternal Depressive Symptoms and Child Behaviours: A Sex-Dependent Role for

NR3C1 DNA Methylation in the Wirral Child Health and Development Study. In: *Cells* 8 (9), S. 943.

Hippius, Hanns; Neundörfer, Gabriele (2003): The discovery of Alzheimer's disease. In: *Dialogues in Clinical Neuroscience* 5 (1), S. 101–108.

Hirschfeld, Robert M. A. (2001): The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. In: *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry* 3 (6), S. 244–254.

Hollenberg, S. M.; Weinberger, C.; Ong, E. S.; Cerelli, G.; Oro, A.; Lebo, R. et al. (1985): Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. In: *Nature* 318 (6047), S. 635–641.

Holsboer, F. (2000): The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. In: *Neuropsychopharmacol* 23 (5), S. 477–501.

Holsboer, F.; Bardeleben, U. von; Gerken, A.; Stalla, G. K.; Müller, O. A. (1984): Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. In: *The New England journal of medicine* 311 (17), S. 1127.

Holsboer, F.; Bender, W.; Benkert, O.; Klein, H. E.; Schmauss, M. (1980): DIAGNOSTIC VALUE OF DEXAMETHASONE SUPPRESSION TEST IN DEPRESSION. In: *Lancet (London, England)* 316 (8196), S. 706.

Holsboer, F.; Liebl, R.; Hofschuster, E. (1982): Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalisation of test result compared with clinical improvement. In: *Journal of Affective Disorders* 4 (2), S. 93–101.

Holsboer, Florian; Ising, Marcus (2008): Central CRH system in depression and anxiety--evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. In: *European journal of pharmacology* 583 (2-3), S. 350–357.

Huang, Pengxiang; Chandra, Vikas; Rastinejad, Fraydoon (2010): Structural overview of the nuclear receptor superfamily: insights into physiology and therapeutics. In: *Annual review of physiology* 72, S. 247–272.

- Infurna, Maria Rita; Reichl, Corinna; Parzer, Peter; Schimmenti, Adriano; Bifulco, Antonia; Kaess, Michael (2016): Associations between depression and specific childhood experiences of abuse and neglect: A meta-analysis. In: *Journal of Affective Disorders* 190, S. 47–55.
- Ionescu, Dawn F.; Niciu, Mark J.; Henter, Ioline D.; Zarate, Carlos A. (2013): Defining anxious depression: a review of the literature. In: *CNS spectrums* 18 (5), S. 252–260.
- Ising, Marcus; Horstmann, Sonja; Kloiber, Stefan; Lucae, Susanne; Binder, Elisabeth B.; Kern, Nikola et al. (2007): Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker? In: *Biological psychiatry* 62 (1), S. 47–54.
- Ising, Marcus; Lucae, Susanne; Binder, Elisabeth B.; Bettecken, Thomas; Uhr, Manfred; Ripke, Stephan et al. (2009): A genomewide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression. In: *Arch Gen Psychiatry* 66 (9), S. 966–975.
- Jacobson, L.; Sapolsky, R. (1991): The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. In: *Endocr Rev* 12 (2), S. 118–134.
- Kalia, Madhu; Costa E Silva, Jorge (2015): Biomarkers of psychiatric diseases: current status and future prospects. In: *Metabolism: clinical and experimental* 64 (3 Suppl 1), S. 11–15.
- Katz, I. R. (1999): Depression in late life: psychiatric-medical comorbidity. In: *Dialogues in Clinical Neuroscience* 1 (2), S. 81–94.
- Kendler, K. S.; Kessler, R. C.; Walters, E. E.; MacLean, C.; Neale, M. C.; Heath, A. C.; Eaves, L. J. (1995): Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. In: *The American journal of psychiatry* 152 (6), S. 833–842.
- Kendler, Kenneth S.; Gatz, Margaret; Gardner, Charles O.; Pedersen, Nancy L. (2006): A Swedish national twin study of lifetime major depression. In: *The American journal of psychiatry* 163 (1), S. 109–114.

- Kim, Tae Kyun (2015): T test as a parametric statistic. In: *Korean Journal of Anesthesiology* 68 (6), S. 540–546.
- Klinitzke, Grit; Rompell, Matthias; Häuser, Winfried; Brähler, Elmar; Glaesmer, Heide (2012): Die deutsche Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) - psychometrische Eigenschaften in einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. In: *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 62 (2), S. 47–51.
- Kloet, E. R. de; Vreugdenhil, E.; Oitzl, M. S.; Joëls, M. (1998): Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. In: *Endocrine reviews* 19 (3), S. 269–301.
- Klose, M.; Jacobi, F. (2004): Can gender differences in the prevalence of mental disorders be explained by sociodemographic factors? In: *Archives of women's mental health* 7 (2), S. 133–148.
- Knapen, Jan; Vancampfort, Davy; Moriën, Yves; Marchal, Yannick (2015): Exercise therapy improves both mental and physical health in patients with major depression. In: *Disability and rehabilitation* 37 (16), S. 1490–1495.
- Kumar, Raj; Thompson, E. Brad (2005): Gene regulation by the glucocorticoid receptor: structure: function relationship. In: *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 94 (5), S. 383–394.
- Leistner, Carolin; Menke, Andreas (2018): How to measure glucocorticoid receptor's sensitivity in patients with stress-related psychiatric disorders. In: *Psychoneuroendocrinology* 91, S. 235–260.
- Leonard, Brian E.; Myint, Ayumu (2009): The psychoneuroimmunology of depression. In: *Human psychopharmacology* 24 (3), S. 165–175.
- Lesch, K. P.; Bengel, D.; Heils, A.; Sabol, S. Z.; Greenberg, B. D.; Petri, S. et al. (1996): Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. In: *Science (New York, N. Y.)* 274 (5292), S. 1527–1531.
- Li, M.; D'Arcy, C.; Meng, X. (2016): Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies:

systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. In: *Psychological medicine* 46 (4), S. 717–730.

Lin, Ching-Hua; Wang, Fu-Chiang; Lin, Shih-Chi; Chen, Cheng-Chung; Huang, Chun-Jen (2014): A comparison of inpatients with anxious depression to those with nonanxious depression. In: *Psychiatry research* 220 (3), S. 855–860.

Lorenzo-Luaces, Lorenzo; Amsterdam, Jay D.; DeRubeis, Robert J. (2018): Residual anxiety may be associated with depressive relapse during continuation therapy of bipolar II depression. In: *Journal of Affective Disorders* 227, S. 379–383.

Mandelli, L.; Petrelli, C.; Serretti, A. (2015): The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. Childhood trauma and adult depression. In: *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 30 (6), S. 665–680.

Mangelsdorf, David J.; Thummel, Carl; Beato, Miguel; Herrlich, Peter; Schütz, Günther; Umesono, Kazuhiko et al. (1995): The nuclear receptor superfamily: The second decade. In: *Cell* 83 (6), S. 835–839.

Martín-Blanco, Ana; Ferrer, Marc; Soler, Joaquim; Salazar, Juliana; Vega, Daniel; Andión, Oscar et al. (2014): Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder. In: *Journal of Psychiatric Research* 57, S. 34–40.

McCauley, J.; Kern, D. E.; Kolodner, K.; Dill, L.; Schroeder, A. F.; DeChant, H. K. et al. (1997): Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. In: *JAMA* 277 (17), S. 1362–1368.

McEwen, B. S. (1998): Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 840, S. 33–44.

McEwen, Bruce S. (2008): Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. In: *European journal of pharmacology* 583 (2-3), S. 174–185.

McGowan, Patrick O.; Sasaki, Aya; D'Alessio, Ana C.; Dymov, Sergiy; Labonté, Benoit; Szyf, Moshe et al. (2009): Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. In: *Nature neuroscience* 12 (3), S. 342–348.

McHardy-Young, S.; Harris, P. W.; Lessof, M. H.; Lyne, C. (1967): Singledose dexamethasone suppression test for Cushing's Syndrome. In: *British Medical Journal* 2 (5554), S. 740–744.

Meaney, Michael J.; Szyf, Moshe (2005): Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? In: *Trends in neurosciences* 28 (9), S. 456–463.

Meller, William H.; Kathol, Roger G.; Samuelson, Stephen D.; Gehris, Timothy L.; Carroll, Brendon T.; Pitts, Andrew F.; Clayton, Paula J. (1995): CRH challenge test in anxious depression. In: *Biological psychiatry* 37 (6), S. 376–382.

Menke, Andreas (2019): Is the HPA Axis as Target for Depression Outdated, or Is There a New Hope? In: *Frontiers in psychiatry* 10, S. 101.

Menke, Andreas; Arloth, Janine; Best, Johanna; Namendorf, Christian; Gerlach, Tamara; Czamara, Darina et al. (2016): Time-dependent effects of dexamethasone plasma concentrations on glucocorticoid receptor challenge tests. In: *Psychoneuroendocrinology* 69, S. 161–171.

Menke, Andreas; Arloth, Janine; Gerber, Markus; Rex-Haffner, Monika; Uhr, Manfred; Holsboer, Florian et al. (2014): Dexamethasone stimulated gene expression in peripheral blood indicates glucocorticoid-receptor hypersensitivity in job-related exhaustion. In: *Psychoneuroendocrinology* 44, S. 35–46.

Menke, Andreas; Arloth, Janine; Pütz, Benno; Weber, Peter; Klengel, Torsten; Mehta, Divya et al. (2012): Dexamethasone stimulated gene expression in peripheral blood is a sensitive marker for glucocorticoid receptor resistance in depressed patients. In: *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 37 (6), S. 1455–1464.

- Menke, Andreas; Lehrieder, Dominik; Fietz, Jasmin; Leistner, Carolin; Wurst, Catherina; Stonawski, Saskia et al. (2018): Childhood trauma dependent anxious depression sensitizes HPA axis function. In: *Psychoneuroendocrinology* 98, S. 22–29.
- Middeldorp, C. M.; Cath, D. C.; van Dyck, R.; Boomsma, D. I. (2005): The co-morbidity of anxiety and depression in the perspective of genetic epidemiology. A review of twin and family studies. In: *Psychological medicine* 35 (5), S. 611–624.
- Müters, Stephan; Hoebel, Jens; Lange, Cornelia (2013): Diagnose Depression: Unterschiede bei Frauen und Männern. Unter Mitarbeit von Koch-Institut, Robert. Robert Koch-Institut; Robert Koch-Institut. Online verfügbar unter <https://edoc.rki.de/handle/176904/3112>.
- Na, Kyoung-Sae; Chang, Hun Soo; Won, Eunsoo; Han, Kyu-Man; Choi, Sunyoung; Tae, Woo Suk et al. (2014): Association between glucocorticoid receptor methylation and hippocampal subfields in major depressive disorder. In: *PLOS ONE* 9 (1), e85425.
- Nantharat, M.; Wanitchanon, T.; Amesbutr, M.; Tammachote, R.; Praphanphoj, V. (2015): Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter is hypermethylated in Thai females with major depressive disorder. In: *Genetics and molecular research : GMR* 14 (4), S. 19071–19079.
- Neigh, Gretchen N.; Gillespie, Charles F.; Nemeroff, Charles B. (2009): The neurobiological toll of child abuse and neglect. In: *Trauma, violence & abuse* 10 (4), S. 389–410.
- Nierenberg, A. A.; Feinstein, A. R. (1988): How to evaluate a diagnostic marker test. Lessons from the rise and fall of dexamethasone suppression test. In: *JAMA* 259 (11), S. 1699–1702.
- Nikisch, Georg (2009): Involvement and role of antidepressant drugs of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucocorticoid receptor function. In: *Neuro endocrinology letters* 30 (1), S. 11–16. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19300389/>.

- Nobukuni, Y.; Smith, C. L.; Hager, G. L.; Detera-Wadleigh, S. D. (1995): Characterization of the human glucocorticoid receptor promoter. In: *Biochemistry* 34 (25), S. 8207–8214.
- Nugent, C.A; Nichols, T.; Tyler, F. H. (1965): Diagnosis of Cushing's Syndrome Single Dose Dexamethasone Suppression Test. In: *Archives of internal medicine* 116, S. 172–176.
- Oberlander, Tim F.; Weinberg, Joanne; Papsdorf, Michael; Grunau, Ruth; Misri, Shaila; Devlin, Angela M. (2008): Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. In: *Epigenetics* 3 (2), S. 97–106.
- Oude Voshaar, Richard C.; van der Veen, Date C.; Hunt, Isabelle; Kapur, Nav (2016): Suicide in late-life depression with and without comorbid anxiety disorders. In: *International journal of geriatric psychiatry* 31 (2), S. 146–152.
- Palma-Gudiel, Helena; Córdova-Palomera, Aldo; Leza, Juan Carlos; Fañanás, Lourdes (2015): Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: A critical review. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 55, S. 520–535.
- Palma-Gudiel, Helena; Córdova-Palomera, Aldo; Tornador, Cristian; Falcón, Carles; Bargalló, Núria; Deco, Gustavo; Fañanás, Lourdes (2018): Increased methylation at an unexplored glucocorticoid responsive element within exon 1D of NR3C1 gene is related to anxious-depressive disorders and decreased hippocampal connectivity. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 28 (5), S. 579–588.
- Pandey, Ghanshyam N.; Rizavi, Hooriyah S.; Ren, Xinguo; Dwivedi, Yogesh; Palkovits, Miklós (2013): Region-specific alterations in glucocorticoid receptor expression in the postmortem brain of teenage suicide victims. In: *Psychoneuroendocrinology* 38 (11), S. 2628–2639.
- Panek, Michał; Pietras, Tadeusz; Szemraj, Janusz; Kuna, Piotr (2014): Association analysis of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) haplotypes

(ER22/23EK, N363S, Bcll) with mood and anxiety disorders in patients with asthma. In: *Experimental and therapeutic medicine* 8 (2), S. 662–670.

Pariante, Carmine M.; Miller, Andrew H. (2001): Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. In: *Biological psychiatry* 49 (5), S. 391–404.

Pelcovitz, D.; Kaplan, S.; Goldenberg, B.; Mandel, F.; Lehane, J.; Guarrera, J. (1994): Post-traumatic stress disorder in physically abused adolescents. In: *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 33 (3), S. 305–312.

Petersen, Timothy; Dording, Christina; Neault, Nicole B.; Kornbluh, Rebecca; Alpert, Jonathan E.; Nierenberg, Andrew A. et al. (2002): A survey of prescribing practices in the treatment of depression. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 26 (1), S. 177–187.

Placidi, G. P.; Oquendo, M. A.; Malone, K. M.; Brodsky, B.; Ellis, S. P.; Mann, J. J. (2000): Anxiety in major depression: relationship to suicide attempts. In: *The American journal of psychiatry* 157 (10), S. 1614–1618.

Pratt, W. B.; Morishima, Y.; Murphy, M.; Harrell, M. (2006): Chaperoning of glucocorticoid receptors. In: *Handbook of experimental pharmacology* (172), S. 111–138.

Radtke, K. M.; Schauer, M.; Gunter, H. M.; Ruf-Leuschner, M.; Sill, J.; Meyer, A.; Elbert, T. (2015): Epigenetic modifications of the glucocorticoid receptor gene are associated with the vulnerability to psychopathology in childhood maltreatment. In: *Transl Psychiatry* 5 (5), e571.

Rao, Sanjai; Zisook, Sidney (2009): Anxious depression: clinical features and treatment. In: *Curr Psychiatry Rep* 11 (6), S. 429–436.

Razali, N. M.; Wah, Y. B. (2011): Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. In: *Journal of Statistical Modeling and Analytics*, S. 21–33.

Reuben, Aaron; Moffitt, Terrie E.; Caspi, Avshalom; Belsky, Daniel W.; Harrington, Honalee; Schroeder, Felix et al. (2016): Lest we forget: comparing

retrospective and prospective assessments of adverse childhood experiences in the prediction of adult health. In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 57 (10), S. 1103–1112.

Rupprecht, Rainer; Kornhuber, Johannes; Wodarz, Norbert; Lugauer, Johannes; Göbel, Claudia; Riederer, Peter; Beckmann, Helmut (1991): Lymphocyte glucocorticoid receptor binding during depression and after clinical recovery. In: *Journal of Affective Disorders* 22 (1-2), S. 31–35.

Rush, A. John (2007): The varied clinical presentations of major depressive disorder. In: *The Journal of clinical psychiatry* 68 Suppl 8, S. 4–10.

Rush, A. John; Fava, Maurizio; Wisniewski, Stephen R.; Lavori, Philip W.; Trivedi, Madhukar H.; Sackeim, Harold A. et al. (2004): Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. In: *Controlled Clinical Trials* 25 (1), S. 119–142.

Sachar, E. J.; Hellman, L.; Roffwarg, H. P.; Halpern, F. S.; Fukushima, D. K.; Gallagher, T. F. (1973): Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. In: *Arch Gen Psychiatry* 28 (1), S. 19–24.

Sanderson, W. C.; Beck, A. T.; Beck, J. (1990): Syndrome comorbidity in patients with major depression or dysthymia: prevalence and temporal relationships. In: *The American journal of psychiatry* 147 (8), S. 1025–1028.

Scarr, Elizabeth; Millan, Mark J.; Bahn, Sabine; Bertolino, Alessandro; Turck, Christoph W.; Kapur, Shitij et al. (2015): Biomarkers for Psychiatry: The Journey from Fantasy to Fact, a Report of the 2013 CINP Think Tank. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 18 (10), pyv042.

Scherf-Clavel, Maike; Wurst, Catherina; Nitschke, Felix; Stonawski, Saskia; Burschka, Carolin; Friess, Lisa et al. (2020): Extent of cortisol suppression at baseline predicts improvement in HPA axis function during antidepressant treatment. In: *Psychoneuroendocrinology* 114, S. 104590.

Schmid, W.; Cole, T. J.; Blendy, J. A.; Schütz, G. (1995): Molecular genetic analysis of glucocorticoid signalling in development. In: *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 53 (1-6), S. 33–35.

Schmidt, Michaela; Lax, Elad; Zhou, Rudy; Cheishvili, David; Ruder, Arne Mathias; Ludiro, Alessia et al. (2019): Fetal glucocorticoid receptor (Nr3c1) deficiency alters the landscape of DNA methylation of murine placenta in a sex-dependent manner and is associated to anxiety-like behavior in adulthood. In: *Translational psychiatry* 9 (1), S. 23.

Schneider, Frank; Härter, Martin; Schorr, Susanne (Hg.) (2017): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. 2. Aufl. 2017. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Interdisziplinäre S3-Praxisleitlinien).

Seedat, Soraya; Scott, Kate Margaret; Angermeyer, Matthias C.; Berglund, Patricia; Bromet, Evelyn J.; Brugha, Traolach S. et al. (2009): Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. In: *Arch Gen Psychiatry* 66 (7), S. 785–795.

Seo, Ho-Jun; Jung, Young-Eun; Kim, Tae-Suk; Kim, Jung-Bum; Lee, Min-Soo; Kim, Jae-Min et al. (2011): Distinctive clinical characteristics and suicidal tendencies of patients with anxious depression. In: *The Journal of nervous and mental disease* 199 (1), S. 42–48.

Spencer, R. L.; Hutchison, K. E. (1999): Alcohol, aging, and the stress response. In: *Alcohol Research & Health* 23 (4), S. 272–283.

Spitzer, R. L.; Endicott, J.; Robins, E. (1978): Research diagnostic criteria: rationale and reliability. In: *Arch Gen Psychiatry* 35 (6), S. 773–782.

Sprock, June; Yoder, Carol Y. (1997): Women and depression: An update on the report of the APA task force. In: *Sex Roles* 36 (5-6), S. 269–303.

Sterling, Peter (2012): Allostasis: a model of predictive regulation. In: *Physiology & Behavior* 106 (1), S. 5–15.

Sullivan, P. F.; Neale, M. C.; Kendler, K. S. (2000): Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. In: *The American journal of psychiatry* 157 (10), S. 1552–1562.

- Szyf, Moshe (2019): The epigenetics of perinatal stress. In: *Dialogues in Clinical Neuroscience* 21 (4), S. 369–378.
- Tiller, John W. G. (2013): Depression and anxiety. In: *The Medical journal of Australia* 199 (S6), S. 28-31.
- Turner, Jonathan D.; Schote, Andrea B.; Macedo, Joana A.; Pelascini, Laetitia P. L.; Muller, Claude P. (2006): Tissue specific glucocorticoid receptor expression, a role for alternative first exon usage? In: *Biochemical pharmacology* 72 (11), S. 1529–1537.
- Tyrer, P.; Seivewright, H.; Simmonds, S.; Johnson, T. (2001): Prospective studies of cothymia (mixed anxiety-depression): how do they inform clinical practice? In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 Suppl 2 (2), II53-6.
- Unützer, Jürgen; Katon, Wayne; Callahan, Christopher M.; Williams, John W.; Hunkeler, Enid; Harpole, Linda et al. (2002): Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial. In: *JAMA* 288 (22), S. 2836–2845.
- Vale, Wylie; Spiess, Joachim; Rivier, Catherine; Rivier, Jean (1981): Characterization of a 41-Residue Ovine Hypothalamic Peptide that Stimulates Secretion of Corticotropin and β -endorphin. In: *Science* 213 (4514), S. 1394–1397.
- van Loo, Hanna M.; Jonge, Peter de; Romeijn, Jan-Willem; Kessler, Ronald C.; Schoevers, Robert A. (2012): Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. In: *BMC Med* 10 (1), S. 156.
- van Valkenburg, Charles; Akiskal, Hagop S.; Puzantian, Vahe; Rosenthal, Ted (1984): Anxious depressions. In: *Journal of Affective Disorders* 6 (1), S. 67–82.
- Vandevyver, Sofie; Dejager, Lien; Libert, Claude (2012): On the trail of the glucocorticoid receptor: into the nucleus and back. In: *Traffic (Copenhagen, Denmark)* 13 (3), S. 364–374.
- Vandevyver, Sofie; Dejager, Lien; Libert, Claude (2014): Comprehensive overview of the structure and regulation of the glucocorticoid receptor. In: *Endocr Rev* 35 (4), S. 671–693.

- Vulink, Nienke C. C.; Figeer, Martijn; Denys, Damiaan (2011): Review of atypical antipsychotics in anxiety. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 21 (6), S. 429–449.
- Wang, Q.; Joels, M.; Swaab, D. F.; Lucassen, P. J. (2012): Hippocampal GR expression is increased in elderly depressed females. In: *Neuropharmacology* 62 (1), S. 527–533.
- Wassef, A. (1990): Mononuclear leukocyte glucocorticoid receptor binding characteristics and down-regulation in major depression. In: *Psychoneuroendocrinology* 15 (1), S. 59–68.
- Weaver, Ian C. G.; Cervoni, Nadia; Champagne, Frances A.; D'Alessio, Ana C.; Sharma, Shakti; Seckl, Jonathan R. et al. (2004): Epigenetic programming by maternal behavior. In: *Nature neuroscience* 7 (8), S. 847–854.
- Webster, J. C.; Oakley, R. H.; Jewell, C. M.; Cidlowski, J. A. (2001): Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (12), S. 6865–6870.
- Weitzman, E. D.; Fukushima, D.; Nogeire, C.; Roffwarg, H.; Gallagher, T. F.; Hellman, L. (1971): Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 33 (1), S. 14–22.
- Weller, E. B.; Weller, R. A.; Fristad, M. A.; Bowes, J. M. (1990): Dexamethasone suppression test and depressive symptoms in bereaved children: a preliminary report. In: *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2 (4), S. 418–421.
- Weltgesundheitsorganisation (2008): The global burden of disease. 2004 update. Geneva.
- Wiethoff, Katja; Bauer, Michael; Baghai, Thomas C.; Möller, Hans-Jürgen; Fisher, Robert; Hollinde, Dorothea et al. (2010): Prevalence and treatment

outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German Algorithm Project. In: *The Journal of clinical psychiatry* 71 (8), S. 1047–1054.

Wilder, R. L. (1995): Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. In: *Annual review of immunology* 13, S. 307–338.

Williamson, Douglas E.; Forbes, Erika E.; Dahl, Ronald E.; Ryan, Neal D. (2005): A Genetic Epidemiologic Perspective on Comorbidity of Depression and Anxiety. In: *Child and adolescent psychiatric clinics of North America* 14 (4), S. 707–726.

Wittchen, H. U.; Jacobi, F.; Rehm, J.; Gustavsson, A.; Svensson, M.; Jönsson, B. et al. (2011): The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 21 (9), S. 655–679.

Wittchen, Hans-Ulrich; Jacobi, Frank (2005): Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. In: *European Neuropsychopharmacology* 15 (4), S. 357–376.

World Health Organization (2011): International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision, Fifth edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

Wulsin, Lawson R.; Singal, Bonita M. (2003): Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. In: *Psychosomatic medicine* 65 (2), S. 201–210.

Yerevanian, Boghos I.; Olafsdottir, Halldora; Milanese, Evelyne; Russotto, John; Mallon, Patricia; Baciewicz, Gloria; Sagi, Eli (1983): Normalization of the dexamethasone suppression test at discharge from hospital. In: *Journal of Affective Disorders* 5 (3), S. 191–197.

Zimmerman, Mark; Martin, Jacob; McGonigal, Patrick; Harris, Lauren; Kerr, Sophie; Balling, Caroline et al. (2019): Validity of the DSM-5 anxious distress specifier for major depressive disorder. In: *Depression and Anxiety* 36 (1), S. 31–38.

Zimmerman, Mark; Martinez, Jennifer H.; Young, Diane; Chelminski, Iwona; Dalrymple, Kristy (2013): Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. In: *Journal of Affective Disorders* 150 (2), S. 384–388.

Zong, J.; Ashraf, J.; Thompson, E. B. (1990): The promoter and first, untranslated exon of the human glucocorticoid receptor gene are GC rich but lack consensus glucocorticoid receptor element sites. In: *Molecular and Cellular Biology* 10 (10), S. 5580–5585.

I. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
ASF	Angst/Somatisierungs-Faktor
BMI	Body-Mass-Index
cDNA	komplementäre Desoxyribonukleinsäure
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DBD	DNA-bindende-Domäne
Dex-Gabe	Dexamethason-Gabe
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DST	Dexamethason-Suppressions-Test
GEPaD	Genetik/Epigenetik von Pharmako- /Psychotherapie bei akuter und rezidivierender Depression
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
H	Scharnierregion
HAM-D	Hamilton-Depressions-Skala
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden-Achse
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
LBD	Liganden-bindende-Domäne
MAO	Monoaminoxidasehemmer
MR	Mineralkortikoid-Rezeptor
MRA	Muskarin-Rezeptor-Antagonist
mRNA	messenger Ribonukleinsäure

MW	Mittelwert
NaSSA	Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum
NDRI	selektiver Noradrenalin und Dopamin Wiederaufnahme-Hemmer
NR3C1	Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1
NTD	variables N-terminales-Ende
qRT PCR	quantitative Real Time Polymerase-Kettenreaktion
RNA	Ribonukleinsäure
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-5
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TCA	trizyklisches Antidepressivum
TSST	Trier Social Stress Test
UNIANOVA	univariate Varianzanalyse
UTR	Untranslatierte Region

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Funktionsweise der HPA-Achse.....	10
Abbildung 2: Genomische Struktur von NR3C1.....	17
Abbildung 3: Foto-Dokumentation der Gelelektrophorese.....	43
Abbildung 4: Verteilung der ängstlichen Depression.....	47
Abbildung 5: Verlauf des Schweregrads der Depression innerhalb der Gruppen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression.....	58
Abbildung 6: Verlauf des Schweregrads der Depression bei Ängstlicher und Nicht-Ängstlicher Depression und dem Merkmal Trauma oder Kein Trauma.	59
Abbildung 7: Genexpressionsantwort von NR3C1 auf den mDST in Woche 1 bei Ängstlicher und Nicht-Ängstlicher Depression.....	62
Abbildung 8: Genexpressionsantwort von NR3C1 auf den mDST in Woche 4 bei Ängstlicher und Nicht-Ängstlicher Depression.....	64
Abbildung 9: Genexpressionsantwort von NR3C1 auf den mDST in Woche 1 bei Ängstlicher und Nicht-Ängstlicher Depression unter Einbezug der Kovariate Trauma.....	66
Abbildung 10: Genexpressionsantwort von NR3C1 auf den mDST in Woche 1 bei Ängstlicher und Nicht-Ängstlicher Depression unter Einbezug der Kovariate Emotionale Misshandlung.....	67
Abbildung 11: Genexpressionsantwort von NR3C1 auf den mDST in Woche 1 bei Ängstlicher und Nicht-Ängstlicher Depression unter Einbezug der Kovariate Körperliche Vernachlässigung.....	69
Abbildung 12: Genexpressionsantwort von NR3C1 auf den mDST in Woche 1 bei Ängstlicher und Nicht-Ängstlicher Depression unter Einbezug der Kovariate Kein Trauma.....	70

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Informationen des ausgewählten Primers für das Gen NR3C1.	37
Tabelle 2: Soziodemographische Informationen der Teilnehmenden aufgeteilt in Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression.....	49
Tabelle 3: Psychiatrische Krankheitsgeschichte der einzelnen Personen aufgeteilt in die Gruppen Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression.....	51
Tabelle 4: Psychopharmakologische Behandlung in Woche 1.....	53
Tabelle 5: Psychopharmakologische Behandlung in Woche 4.....	54
Tabelle 6: HAM-D-Summenwerte und Therapieansprechen in Woche 1 und 4.	56
Tabelle 7: Summenwerte und Häufigkeiten des CTQ gesamt und der Subskalen	60
Tabelle 8: Häufigkeiten erlebter Traumatisierungen unter Einschluss aller Subskalen und aufgeteilt in Ängstliche und Nicht-Ängstliche Depression..	61

RNA-Konzentrationen

- = keine Angaben möglich aufgrund fehlender Dokumentation.

Codierung	RNA-Konzentration (ng/µl)
DOM-0211-1-18	147,4
DOM-0211-1-21	112,8
DOM-0211-4-18	97,3
DOM-0211-4-21	305,1
DOM-0212-1-18	109,7
DOM-0212-1-21	83,7
DOM-0212-4-18	66,0
DOM-0212-4-21	129,8
DOM-0213-1-18	136,9
DOM-0213-1-21	144,1
DOM-0215-1-18	140,2
DOM-0215-1-21	70,8
DOM-0215-4-18	96,1
DOM-0215-4-21	154,4
DOM-0223-1-18	154,9
DOM-0223-1-21	90,8
DOM-0226-1-18	139,3
DOM-0226-1-21	88,1
DOM-0226-4-18	147,4
DOM-0226-4-21	95,6
DOM-0233-1-18	68,4
DOM-0233-1-21	130,1
DOM-0238-1-18	186,0
DOM-0238-1-21	177,3
DOM-0238-4-18	222,7
DOM-0238-4-21	256,6
DOM-0239-1-18	177,9

DOM-0239-1-21	247,6
DOM-0239-4-18	252,6
DOM-0239-4-21	180,6
DOM-0240-1-18	204,1
DOM-0240-1-21	120,3
DOM-0240-4-18	167,1
DOM-0240-4-21	141,2
DOM-0244-1-18	365,4
DOM-0244-1-21	342,3
DOM-0245-1-18	195,5
DOM-0245-1-21	134,8
DOM-0245-4-18	104,8
DOM-0245-4-21	96,1
DOM-0248-1-18	149,8
DOM-0248-1-21	133,9
DOM-0253-1-18	212,4
DOM-0253-1-21	200,7
DOM-0253-4-18	69,0
DOM-0253-4-21	173,2
DOM-0255-1-18	107,6
DOM-0255-1-21	102,1
DOM-0255-4-18	174,1
DOM-0255-4-21	114,0
DOM-0257-4-18	127,4
DOM-0257-4-21	-
DOM-0260-4-18	202,1
DOM-0260-4-21	186,6
DOM-0261-1-18	124,2
DOM-0261-1-21	139,5
DOM-0262-1-18	145,7
DOM-0262-1-21	203,3

DOM-0264-1-18	-
DOM-0264-1-21	128,8
DOM-0264-4-18	179,5
DOM-0264-4-21	141,6
DOM-0265-1-18	159,1
DOM-0265-1-21	143,5
DOM-0266-1-18	96,6
DOM-0266-1-21	93,9
DOM-0268-1-18	133,9
DOM-0268-1-21	118,6
DOM-0269-4-18	209,5
DOM-0269-4-21	177,5
DOM-0270-1-18	58,8
DOM-0270-1-21	157,8
DOM-0272-1-18	200,4
DOM-0272-1-21	159,5
DOM-0273-1-18	172,0
DOM-0273-1-21	28,6
DOM-0273-4-18	28,9
DOM-0273-4-21	109,9
DOM-0274-1-18	113,1
DOM-0274-1-21	138,8
DOM-0274-4-18	133,6
DOM-0274-4-21	83,3
DOM-0275-1-18	81,3
DOM-0275-1-21	228,3
DOM-0275-4-18	267,8
DOM-0275-4-21	207,8
DOM-0277-1-18	110,5
DOM-0277-1-21	67,4
DOM-0277-4-18	126,1

DOM-0277-4-21	93,8
DOM-0278-1-18	146,7
DOM-0278-1-21	111,2
DOM-0278-4-18	93,3
DOM-0278-4-21	92,2
DOM-0279-1-18	197,9
DOM-0279-1-21	181,4
DOM-0279-4-18	152,4
DOM-0279-4-21	130,3
DOM-0281-1-18	107,0
DOM-0281-1-21	72,6
DOM-0284-1-18	129,5
DOM-0284-1-21	109,3
DOM-0284-4-18	113,9
DOM-0284-4-21	216,8
DOM-0285-1-18	86,1
DOM-0285-1-21	69,0
DOM-0285-4-18	131,0
DOM-0285-4-21	137,2
DOM-0287-1-18	111,8
DOM-0287-1-21	80,8
DOM-0287-4-18	76,5
DOM-0287-4-21	85,3
DOM-0289-1-18	122,1
DOM-0289-1-21	97,1
DOM-0289-4-18	181,9
DOM-0289-4-21	165,9
DOM-0290-1-18	48,3
DOM-0290-1-21	88,6
DOM-0291-1-18	150,2
DOM-0291-1-21	110,4

DOM-0291-4-18	205,5
DOM-0291-4-21	133,8
DOM-0292-4-18	172,8
DOM-0292-4-21	141,8
DOM-0294-1-18	185,1
DOM-0294-1-21	149,0
DOM-0294-4-18	149,9
DOM-0294-4-21	151,2
DOM-0295-1-18	84,8
DOM-0295-1-21	-
DOM-0296-4-18	219,4
DOM-0296-4-21	211,8
DOM-0296-4-21	221,7
DOM-0297-4-18	282,4
DOM-0297-4-21	252,6
DOM-0301-1-18	179,5
DOM-0301-1-21	94,3
DOM-0301-4-18	161,5
DOM-0301-4-21	135,1
DOM-0303-1-18	179,2
DOM-0303-1-21	51,2
DOM-0304-1-18	233,5
DOM-0304-1-21	256,6
DOM-0304-4-18	247,9
DOM-0304-4-21	283,8
DOM-0305-1-18	153,9
DOM-0305-1-21	217,1
DOM-0305-4-18	73,3
DOM-0305-4-21	199,4
DOM-0306-1-18	115,9
DOM-0306-1-21	99,7

DOM-0308-1-18	-
DOM-0308-1-21	-
DOM-0308-4-18	-
DOM-0308-4-21	-
DOM-0309-1-18	129,8
DOM-0309-1-21	53,1
DOM-0309-4-18	-
DOM-0309-4-21	102,3
DOM-0310-1-18	75,3
DOM-0310-1-21	156,5
DOM-0310-4-18	196,7
DOM-0310-4-21	132,3
DOM-0311-1-18	145,5
DOM-0311-1-21	180,1
DOM-0311-4-18	62,4
DOM-0311-4-21	90,9
DOM-0313-1-18	295,8
DOM-0313-1-21	230,8
DOM-0313-4-18	343,8
DOM-0313-4-21	323,2
DOM-0315-1-18	177,4
DOM-0315-1-21	195,2
DOM-0317-1-18	145,7
DOM-0317-1-21	246,0
DOM-0317-4-18	273,3
DOM-0317-4-21	238,1
DOM-0319-1-18	251,1
DOM-0319-1-21	193,6
DOM-0320-1-18	173,4
DOM-0320-1-21	107,7
DOM-0320-4-18	236,8

DOM-0320-4-21	119,0
DOM-0323-4-18	148,7
DOM-0323-4-21	151,2
DOM-0324-1-18	143,0
DOM-0324-1-21	165,5
DOM-0324-4-18	129,5
DOM-0324-4-21	183,9
DOM-0325-1-18	85,2
DOM-0325-1-21	81,9
DOM-0325-4-18	117,8
DOM-0325-4-21	26,1
DOM-0326-1-18	116,2
DOM-0326-1-21	117,8
DOM-0326-4-18	131,3
DOM-0326-4-21	73,8
DOM-0329-1-18	71,3
DOM-0329-1-21	96,6
DOM-0330-1-18	216,3
DOM-0330-1-21	211,2
DOM-0330-4-18	207,7
DOM-0330-4-21	127,5
DOM-0331-1-18	85,2
DOM-0331-1-21	49,9
DOM-0331-4-18	154,6
DOM-0331-4-21	105,8
DOM-0332-1-18	121,9
DOM-0332-1-21	166,0
DOM-0333-1-18	107,6
DOM-0333-1-21	103,7
DOM-0333-4-18	173,8
DOM-0333-4-21	194,5

DOM-0334-1-18	224,3
DOM-0334-1-21	230,4
DOM-0334-4-18	236,4
DOM-0334-4-21	215,5
DOM-0335-1-18	185,5
DOM-0335-1-21	101,9
DOM-0340-1-18	243,1
DOM-0340-1-21	233,4
DOM-0341-1-18	107,4
DOM-0341-1-21	78,8
DOM-0342-1-18	169,1
DOM-0342-1-21	85,2
DOM-0343-1-18	163,1
DOM-0343-1-21	167,1
DOM-0343-4-18	218,0
DOM-0343-4-21	174,8
DOM-0344-1-18	154,2
DOM-0344-1-21	121,0
DOM-0344-4-18	201,9
DOM-0344-4-21	118,4
DOM-0345-1-18	131,6
DOM-0345-1-21	99,2
DOM-0348-1-18	107,9
DOM-0348-1-21	104,1
DOM-0348-4-18	138,3
DOM-0348-4-21	59,6
DOM-0350-4-18	79,3
DOM-0350-4-21	64,4
DOM-0351-4-18	186,2
DOM-0351-4-21	176,9
DOM-0352-1-18	322,0

DOM-0352-1-21	403,5
DOM-0352-4-18	258,8
DOM-0352-4-21	197,8
DOM-0353-1-18	149,0
DOM-0353-1-21	123,7
DOM-0353-4-18	104,4
DOM-0353-4-21	94,2
DOM-0354-1-18	168,4
DOM-0354-1-21	157,2
DOM-0355-1-18	232,8
DOM-0355-1-21	155,0
DOM-0356-4-18	150,7
DOM-0356-4-21	153,3
DOM-0358-1-18	82,5
DOM-0358-1-21	90,4
DOM-0364-1-18	101,8
DOM-0364-1-21	56,9
DOM-0365-1-18	103,4
DOM-0365-1-21	127,0
DOM-0366-1-18	71,9
DOM-0366-1-21	89,6
DOM-0367-1-18	330,7
DOM-0367-1-21	38,9
DOM-0368-1-18	126,8
DOM-0368-1-21	10,6
DOM-0368-4-18	257,6
DOM-0368-4-21	217,3
DOM-0370-1-18	93,1
DOM-0370-1-21	138,6
DOM-0370-4-18	9,0
DOM-0370-4-21	-

DOM-0372-1-18	18,5
DOM-0372-1-21	79,4
DOM-0374-1-18	99,0
DOM-0374-1-21	121,0
DOM-0374-4-18	118,7
DOM-0374-4-21	73,0
DOM-0376-1-18	296,8
DOM-0376-1-21	285,0
DOM-0376-4-18	193,7
DOM-0376-4-21	229,8
DOM-0377-1-18	196,4
DOM-0377-1-21	44,0
DOM-0377-4-18	171,7
DOM-0377-4-21	183,5
DOM-0378-1-18	113,9
DOM-0378-1-21	152,5
DOM-0380-1-18	117,7
DOM-0380-1-21	78,6
DOM-0380-4-18	153,9
DOM-0380-4-21	65,2
DOM-0381-1-18	19,3
DOM-0381-1-21	29,2
DOM-0381-4-18	87,9
DOM-0381-4-21	119,7
DOM-0385-1-18	164,4
DOM-0385-1-21	164,7
DOM-0385-4-18	-
DOM-0385-4-21	78,5
DOM-0386-1-18	21,4
DOM-0386-1-21	58,0
DOM-0386-4-18	-

DOM-0386-4-21	75,9
DOM-0387-1-18	99,8
DOM-0387-1-21	112,7
DOM-0387-4-18	-
DOM-0387-4-21	118,8
DOM-0391-1-18	118,3
DOM-0391-1-21	141,0
DOM-0391-4-18	128,3
DOM-0391-4-21	28,0
DOM-0392-1-18	71,9
DOM-0392-1-21	97,9
DOM-0392-4-18	138,2
DOM-0392-4-21	167,3
DOM-0393-1-18	112,7
DOM-0393-1-21	107,4
DOM-0393-4-18	-
DOM-0393-4-21	147,2
DOM-0394-1-18	129,0
DOM-0394-1-21	104,0
DOM-0394-4-18	213,1
DOM-0394-4-21	196,2
DOM-0396-1-18	79,0
DOM-0396-1-21	60,9
DOM-0396-4-18	192,6
DOM-0396-4-21	175,2
DOM-0397-1-18	76,1
DOM-0397-1-21	77,2
DOM-0397-4-18	26,8
DOM-0397-4-21	131,5
DOM-0398-1-18	-
DOM-0398-1-21	21,5

DOM-0398-4-18	49,5
DOM-0398-4-21	220,8
DOM-0400-1-18	45,0
DOM-0400-1-21	57,6
DOM-0400-4-18	107,2
DOM-0400-4-21	61,0
DOM-0401-1-18	142,0
DOM-0401-1-21	53,0
DOM-0402-1-18	157,0
DOM-0402-1-21	131,4
DOM-0402-4-18	47,0
DOM-0402-4-21	32,2
DOM-0403-1-18	30,1
DOM-0403-1-21	75,1
DOM-0403-4-18	97,4
DOM-0403-4-21	114,1
DOM-0404-1-18	174,9
DOM-0404-1-21	127,1
DOM-0404-4-18	81,7
DOM-0404-4-21	25,5
DOM-0405-1-18	21,1
DOM-0405-1-21	115,9
DOM-0405-4-18	99,8
DOM-0405-4-21	22,2
DOM-0406-1-18	32,8
DOM-0406-1-21	90,2
DOM-0406-4-18	-
DOM-0406-4-21	52,5
DOM-0407-1-18	93,8
DOM-0407-1-21	30,2
DOM-0407-4-18	13,3

DOM-0407-4-21	12,9
DOM-0409-1-18	344,0
DOM-0409-1-21	34,5
DOM-0409-4-18	237,9
DOM-0409-4-21	203,2
DOM-0410-1-18	20,0
DOM-0410-1-21	228,6
DOM-0410-4-18	88,1
DOM-0410-4-21	98,1
DOM-0412-1-18	52,9
DOM-0412-1-21	73,6
DOM-0414-1-18	141,9
DOM-0414-1-21	89,7
DOM-0414-4-18	102,6
DOM-0414-4-21	150,2
DOM-0417-1-18	69,8
DOM-0417-1-21	110
DOM-0417-4-18	48,2
DOM-0417-4-21	92,9
DOM-0421-1-18	145,2
DOM-0421-1-21	55,5
DOM-0421-4-18	119,4
DOM-0421-4-21	136,5
DOM-0423-1-18	361,1
DOM-0423-1-21	94,8
DOM-0423-4-18	38,1
DOM-0423-4-21	269,7
DOM-0424-1-18	121,5
DOM-0424-1-21	18,4
DOM-0424-4-18	84,4
DOM-0424-4-21	7,7

DOM-0426-1-18	71,4
DOM-0426-1-21	34,6
DOM-0426-4-18	178
DOM-0426-4-21	123,3
DOM-0427-1-18	63,1
DOM-0427-1-21	59,2
DOM-0428-1-18	111,6
DOM-0428-1-21	46,5
DOM-0428-4-18	130,1
DOM-0428-4-21	153,6
DOM-0429-1-18	89,8
DOM-0429-1-21	15,5
DOM-0429-4-18	-
DOM-0429-4-21	78,1
DOM-0430-1-18	35,8
DOM-0430-1-21	38,3
DOM-0430-4-18	-
DOM-0430-4-21	97,1
DOM-0431-1-18	129,0
DOM-0431-1-21	69,5
DOM-0431-4-18	48,9
DOM-0431-4-21	100,1
DOM-0433-4-18	162,0
DOM-0433-4-21	39,9
DOM-0434-1-18	176,8
DOM-0434-1-21	23,7
DOM-0434-4-18	-
DOM-0434-4-21	-
DOM-0435-1-18	154,9
DOM-0435-1-21	129,9
DOM-0437-1-18	63,1

DOM-0437-1-21	33,2
DOM-0437-4-18	-
DOM-0437-4-21	-
DOM-0438-1-18	30,5
DOM-0438-1-21	49,4
DOM-0439-1-18	-
DOM-0439-1-21	146,6
DOM-0439-4-18	133,6
DOM-0439-4-21	136,8
DOM-0440-1-18	156,7
DOM-0440-1-21	48,0
DOM-0440-4-18	163,6
DOM-0440-4-21	176,0
DOM-0441-4-18	106,1
DOM-0441-4-21	158,1
DOM-0442-1-18	134,7
DOM-0442-1-21	151,5
DOM-0442-4-18	97,9
DOM-0442-4-21	61,3
DOM-0443-1-18	141,5
DOM-0443-1-21	255,9
DOM-0443-4-18	80,7
DOM-0443-4-21	52,9
DOM-0445-1-18	99,4
DOM-0445-1-21	72,3
DOM-0448-1-18	160,7
DOM-0448-1-21	156,5
DOM-0448-4-18	331,4
DOM-0448-4-21	298,7
DOM-0450-1-18	77,5
DOM-0450-1-21	147,3

DOM-0450-4-18	158,3
DOM-0450-4-21	34,3
DOM-0451-1-18	93,4
DOM-0451-1-21	43,8