

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Verlauf der BDNF-Serumspiegel unter Lithiumaugmentation
bei therapieresistenter unipolarer Depression

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Gaus

aus Berlin

Datum der Promotion: 16.06.2018

Vorwort

Die Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit wurden im Vorfeld veröffentlicht und sind unter folgendem Titel zu finden:

Ricken R, Adli M, Lange C, Krusche E, Stamm TJ, Gaus S, Koehler S, Nase S, Bschor T, Richter C, Steinacher B, Heinz A, Rapp MA, Borgwardt S, Hellweg R, Lang UE.: „*Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Concentrations in Acute Depressive Patients Increase During Lithium Augmentation of Antidepressants*“ J Clin Psychopharmacol. 2013 Dec;33(6):806-9. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182a412b8.

Die vollständige Veröffentlichung ist im Anhang zu finden. Im Rahmen der eidesstattlichen Erklärung am Ende der Dissertationsschrift wird in der Anteilserklärung mein persönlicher Beitrag an der Veröffentlichung aufgeführt.

Abstract

Einleitung

Die Lithiumaugmentation (LA) ist eine der Behandlungsstrategien mit den besten Wirksamkeitsbelegen bei therapieresistenter Depression (TRD). Die BDNF-Hypothese der Depression postuliert eine kausale Beteiligung des Neurotrophins brain derived neurotrophic factor (BDNF) an der Pathophysiologie der Depression. Eine niedrigere Konzentration von BDNF im Blutserum (sBDNF) depressiver Patienten, welche unter Therapie mit Antidepressiva ansteigt, wurde in früheren Studien gezeigt. Ziel dieser Arbeit ist es erstmalig den Verlauf von sBDNF unter LA und den Zusammenhang von sBDNF mit dem klinischen Ansprechen auf die LA bei TRD in größerer Fallzahl zu untersuchen. Wir nehmen an, dass sBDNF während der LA ansteigt und ein Zusammenhang zwischen sBDNF und Therapieansprechen besteht. Da Thrombozyten einen peripheren BDNF-Speicher stellen, wird auch der Zusammenhang zwischen sBDNF und Thrombozytenkonzentration (TK) unter LA berücksichtigt. Weiterhin vergleichen wir sBDNF bei Patienten mit TRD und einer gesunden Kontrollgruppe und nehmen an, dass sich ein niedrigeres sBDNF bei Patienten mit TRD zeigt.

Methode

Im Rahmen eines Teilprojektes einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie zur Responseprädiktion der LA bei unipolarer TRD (ICD10 F32.1-3 und F33.1-3) wurde bei 83 Patienten sBDNF und die Depressionsschwere mittels Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) vor und nach vier Wochen LA bestimmt. sBDNF vor LA wurde mit dem klinischen Ansprechen als prozentuale HAMD-Wert Veränderung unter LA korreliert. In einer Subgruppe wurde eine Korrelationsanalyse zwischen TK und sBDNF durchgeführt ($n_{TK_{prä}} = 58$; $n_{TK_{post}} = 48$; $n_{TK_{prä_und_post}} = 47$). Die sBDNF-Spiegel der TRD-Patienten wurden mit sBDNF von 80 altersgemachten gesunden Kontrollpersonen einer Vorläuferstudie verglichen.

Ergebnisse

sBDNF stieg unter vierwöchiger LA signifikant an ($sBDNF_{prä}: 9,21 \pm 4,1$ ng/ml; $sBDNF_{post}: 9,98 \pm 4,7$ ng/ml; $p = 0,028$). Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen sBDNF vor LA und der prozentualen Reduktion des HAMD-Werts ($p = 0,035$). Die TK korrelierte vor LA mit sBDNF ($p = 0,006$) nicht jedoch nach LA ($p > 0,05$). sBDNF war bei Patienten vor ($p < 0,0001$) und nach ($p < 0,0001$) LA signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen ($sBDNF_{Kontrollen}: 16,42 \pm 7,40$ ng/ml).

Schlussfolgerung

Erstmalig wurde in größerer Fallzahl der Verlauf von sBDNF unter LA untersucht. Bei Patienten mit TRD zeigte sich ein signifikanter Anstieg von sBDNF unter LA. Patienten mit niedrigerem sBDNF vor LA zeigten eine stärkere Besserung der Depressionssymptome unter LA. Damit zeigt sich sBDNF als interessanter Parameter zur Responseprädiktion der LA. Diese Ergebnisse erfordern Bestätigung in zukünftigen Untersuchungen. Die vorgelegte Studie erweitert die Kenntnis zu BDNF als biologischer Parameter bei affektiven Störungen.

Abstract

Introduction

The augmentation of Lithium (LA) is one of the therapy strategies for treatment resistant depression (TRD) with high evidence for its effectiveness. The BDNF hypothesis of depression describes a causal relationship between BDNF and the pathophysiology of depression. Low BDNF-levels in blood-serum (sBDNF) of depressed patients, which rise under application of antidepressants, are shown in former studies. The aim of this study is to investigate the course of sBDNF during LA and the relation of sBDNF with the clinical outcome in a larger number of cases. As platelets are a peripheral reservoir of sBDNF, we also considered the correlation between sBDNF and platelet count (TK). Furthermore we compare sBDNF between patients with TRD with a healthy control group and assume a lower sBDNF in patients with TRD.

Method

As a sub-project of a prospective multicentric cohort study on response-prediction of a LA in unipolar TRD (ICD10 F32.1-3 and F33.1-3), the concentration of sBDNF and the severity of depression were measured with the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) before and after four weeks of LA in 83 patients. Correlation analyses were performed between sBDNF before LA and the treatment response in percental change in HAMD-Score. In a subgroup, correlation analyses were performed between TK and sBDNF ($n_{TK_{pre}}=58$; $n_{TK_{post}}=48$; $n_{TK_{pre_and_post}}=47$). sBDNF of 80 age-matched healthy controls from a prior work of the same working-group was compared with sBDNF of the patients with TRD of this study.

Results

sBDNF increased significantly over 4 weeks with LA ($sBDNF_{pre}: 9,21 \pm 4,1$ ng/ml; $sBDNF_{post}: 9,98 \pm 4,7$ ng/ml; $p = 0,028$). A significant negative correlation between sBDNF before LA and the percental change of the HAMD-score was found ($p = 0,035$). We found a correlation between sBDNF and TK before LA ($p = 0,006$), but not after LA ($p > 0,05$). Patients with TRD had significantly lower sBDNF before ($p < 0,0001$) and after ($p < 0,0001$) LA than the healthy control group ($sBDNF_{controls}: 16,42 \pm 7,40$ ng/ml; $16,42 \pm 7,40$ ng/ml).

Conclusion

For the first time the course of sBDNF was examined in a larger number of patients receiving a LA. Patients with TRD showed an increase of sBDNF during LA. Patients with lower sBDNF before LA showed a better improvement of depressive symptoms during LA. Therefore, sBDNF is an interesting parameter for response prediction of a LA. These results need confirmation in future studies. This work extends the knowledge regarding sBDNF as a biological parameter in affective disorders.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Inhaltsverzeichnis	I
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie der Depression	1
1.2 Diagnostik und Entitäten der Depression	3
1.3 Therapie der Depression	4
1.4 Therapieresistente Depression	4
1.5 Therapiestrategien der therapieresistenten Depression	5
1.6 Neuroprotektion durch Lithium	6
1.7 Hypothesen zur Ätiologie der Depression	8
1.8 Brain Derived Neurotrophic Factor	9
1.8.1 Neuroprotektive und neurotrophe Funktion	9
1.8.2 Verteilung von BDNF im Organismus	11
1.8.3 BDNF: Erkenntnisse aus Tierstudien zu Depression	11
1.8.4 BDNF: Erkenntnisse aus klinischen Studien bei neuropsychiatrischen Erkrankungen	13
1.8.5 BDNF unter Einnahme von Lithium	13
1.8.6 Einflussfaktoren auf sBDNF in klinischen Studien	14
1.9 Herleitung der Aufgabenstellung	14
1.9.1 Gibt es bei Patienten mit TRD eine Veränderung der Konzentration von sBDNF unter einer LA?	14
1.9.2 Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Konzentration von sBDNF vor LA und dem klinischen Ansprechen auf die LA?	14
1.9.3 Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Konzentration von sBDNF und der Depressionsschwere bei TRD?	15
1.9.4 Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Konzentration von sBDNF und Thrombozytenkonzentration?	15
1.9.5 Vergleich von sBDNF bei Patienten mit TRD vor und nach LA mit gesunden altersgematchten Kontrollen.	16
2. Methodik	17
2.1 Die Studie	17
2.1.1 Rekrutierung der Patienten	18
2.1.2 Einschlusskriterien	19

2.1.3	Ausschlusskriterien	19
2.1.4	Klinische Studienzentren.....	20
2.1.5	Studienablauf.....	21
2.2	Blutentnahmen und deren Bearbeitung.....	21
2.3	Beschreibung der verwendeten psychiatrischen Testinstrumente und Fragebögen	21
2.3.1	Baseline (T1) und wöchentliche Erfassung (T2-T5).....	22
2.3.2	Studienende (T5)	22
2.4	Labortechnische Bearbeitung der Blutproben - BDNF-Bestimmung.....	23
2.5	Korrelation von sBDNF mit der Depressionsschwere.....	24
2.6	Korrelation von sBDNF mit der TK.....	24
2.7	Vergleich von sBDNF zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen	25
2.8	Ethische Überlegungen.....	25
2.9	Statistische Analyse.....	28
3.	Ergebnisse	29
3.1	Klinische Studienparameter	29
3.2	Antidepressive und psychopharmakologische Vormedikation	30
3.3	Klinische Entwicklung der Depression unter LA	30
3.4	Veränderung von sBDNF unter LA	31
3.5	Korrelation von sBDNF vor LA mit der Veränderung des HAMD-Werts	33
3.6	Korrelation von sBDNF mit der Depressionsschwere.....	34
3.7	Korrelation von sBDNF mit der TK.....	35
3.8	sBDNF bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollen	37
4.	Diskussion	39
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	39
4.2	Ausblick auf die Diskussion	40
4.3	BDNF unter antidepressiver Pharmakotherapie.....	40
4.4	BDNF unter Lithiumaugmentation.....	41
4.5	Neuroplastizität bei Depression	44
4.5.1	Verminderte Neuroplastizität bei der Depression: Bildgebungsstudien.....	44
4.5.2	Lithium erhöht die Expression von BDNF über die GSK-3 β	45
4.6	Effekte von Lithium auf die Neuroplastizität bei Depression.....	46
4.7	Negative Korrelation zwischen sBDNF vor LA und Abnahme der Depressionssymptome in HAMD-Wert.....	49
4.8	Einflussfaktoren auf sBDNF	53
4.8.1	Einfluss der Thrombozytenkonzentration auf sBDNF	53

4.9	sBDNF bei Patienten mit TRD und gesunden Kontrollen	54
4.10	Stärken und Limitationen	56
4.10.1	Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs	56
4.10.2	Einfluss der Pharmakotherapie mit Antidepressiva und Antipsychotika auf sBDNF	57
4.10.3	Einflussfaktoren auf die Feststellung der Depressionsschwere in HAMD-Punkten	58
4.10.4	Psychotherapie als Einflussfaktor auf die Depressionsschwere	58
4.10.5	Der Vergleich der Studienpatienten mit gesunden Kontrollen	59
4.10.6	sBDNF	59
4.11	Klinische Relevanz und Ausblick	64
4.12	Schlussfolgerung	65
	Literaturverzeichnis.....	68
	Lebenslauf	87
	Danksagung	88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Entwicklung des Arbeitsunfähigkeitsindex durch psychische Erkrankungen für AOK-Versicherte zwischen 2002 und 2013	1
Abbildung 2:	Krankheitskosten der Depressionen nach Alter und Geschlecht in Deutschland	2
Abbildung 3:	Molekulare Wirkmechanismen von Lithium.	8
Abbildung 4:	Die gemeinsame finale Signalkaskade zwischen der Aktivierung der Neurotrophin-Zellmembranrezeptoren (Trk) und G-Protein-gekoppelte Monoaminrezeptoren führt zu gesteigertem neuronalem Überleben und Neurogenese.	10
Abbildung 5:	Studiendesign.	17
Abbildung 6:	Zeitlicher Ablauf der ALIA- und ELIA-Studie.....	18
Abbildung 7:	sBDNF-Konzentration vor und nach LA mit Differenz zwischen sBDNF nach LA und vor LA.....	31
Abbildung 8:	Korrelation zwischen sBDNF vor LA und HAMD-Wert Reduktion in %.	33
Abbildung 9:	sBDNF vor LA in Korrelation mit der Thrombozytenkonzentration vor LA	37
Abbildung 10:	Konzentration von sBDNF vor und nach LA im Vergleich mit gesunden Kontrollen.....	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung des Schweregrades einer depressiven Episode nach ICD-10...	3
Tabelle 2:	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	6
Tabelle 3:	Klinische Studienzentren und Ansprechpartner	20
Tabelle 4:	Einteilung des Depressionsgrades nach HAMD-17	22
Tabelle 5:	Klinische Studienparameter kontinuierlicher Variablen	29
Tabelle 6:	Klinische Studienparameter kategorialer Variablen	29

Tabelle 7:	Verteilung der primären antidepressiven und psychopharmakologischen Medikation.....	30
Tabelle 8:	Klinische Parameter der Kontrollgruppe	38

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Antidepressivum
ADAS	Alzheimer Disease Assessment Score
Akt	Serin / Threonin Kinase Akt
ALAT	Alanin Aminotransferase
ALIA	Antidepressiva und LA
AP1	Transkriptionsfaktor AP1
ASAT	Aspartat Aminotransferase
Bad	ein proapoptotisches Mitglied der bcl 2 Familie Bcl-2-Antagonist of Cell Death
BADO	Basisdokumentation
BBTP	2'-[2-Benzothiazoyl]-6'-Hydroxybenzothiazolphosphat
bcl 2	B- cell lymphoma 2
BDI	Beck Depressions Inventar
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
BH 4	Tetrahydrobiopterin
CDK5	Cyclin dependent kinase 5
CGI	Clinical global impression
CREB	cAMP response element binding protein
CRF	Case Report Form
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CRHR1	Corticotropin Releasing Hormon Rezeptor 1
DA	Dopamin
DALY	Disability adjusted life years
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Diseases. Version 5

EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
ELIA	Escitalopram und LA
ERK	extracellular signal-related kinase
FKHRL1	FOXO3 Forkhead Rezeptor Transkriptionsfaktor
Gamma-GT	Gamma Glutamyl-Transferase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPCR	G-Protein coupled Receptor
GRESB;	Global Rating of Side-Effect Burden
GSK-3 β	Glycogen Synthase Kinase 3 Beta
HAMD	Hamilton Depression Ration Scale
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse
HSF	Hitzeschockfaktor
HSP70	Hitzeschockprotein 70
ICD-10	International Classification of diseases
IDS-SR	Inventory of Depressive Symptomatology self rating
IL 1 und IL 6	Interleukin 1 und Interleukin 6
IP3	Inositol-3-Phosphat
JNK	Januskinase
LEF	Lymphoid enhancer-binding factor 1
Li	Lithium
LRP	LDL-receptor-related protein
MAO	Monoamin
MEK	serine/threonine-selective protein kinases
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
NA	Noradrenalin

NF kappaB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stoffstoffmonoxid
p25, p33, p53	Protein 25, 33, 53
p75NTR	p75 neurotrophin receptor
pBDNF	Brain derived neurotrophic factor im Plasma
PDK1	Phosphoinositide-dependent kinase-1
PI3-Kinase	Phosphoinositid-3-Kinase
PKC	Proteinkinase C
Prise	Patient-Rated Inventory of Side Effects
Q-Les-Q	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
sBDNF	Brain derived neurotrophic factor im Serum
SCL-90R	symptom check list - self report to assess primary and secondary psychiatric symptoms
SD	Standardabweichung
Ser	Serotonin
SNRI	selektiver Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSNRI	selektiver Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektiver Serotonin Wiederaufnahmehemmer
TCA	Trizyklische Antidepressiva
TCF	Transkriptionsfaktor TCF
TK	Thrombozytenkonzentration
TNF-alpha	Tumor Nekrose Faktor Alpha
TPH2	Tryptophan Hydroxylase 2
TRD	Therapieresistente Depression
TrKB	Tyrosinkinase B
VEGF	Vascular endothelial growth factor
Wnt	Wingless und Int-1 Signaltransduktionsweg

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie der Depression

Die unipolare Depression gehört zu den am weitest verbreiteten psychischen Erkrankungen mit global steigender Häufigkeit.¹ Auch in Deutschland steigt die Anzahl der Tage mit Arbeitsunfähigkeit aufgrund psychischer Erkrankung erheblich an (Abbildung 1).

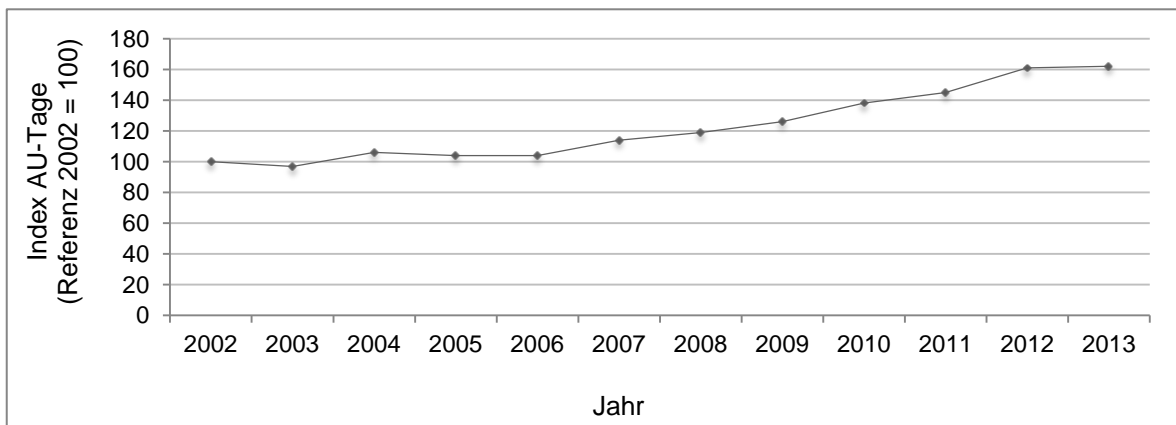


Abbildung 1: Entwicklung des Arbeitsunfähigkeitsindex durch psychische Erkrankungen für AOK-Versicherte zwischen 2002 und 2013

Eigene Darstellung nach AOK Bundesverband; Zahlen und Fakten 2014, S. 49²

Allein in der letzten Dekade ist die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage durch psychische Erkrankungen um 60 % gestiegen. Bei einer Punktprävalenz von 5-10 % leiden in Deutschland gegenwärtig ca. 4 Millionen Menschen an einer depressiven Episode.³ Die Zwölf-Monatsprävalenz einer depressiven Episode im Jahr liegt in der Altersgruppe zwischen 18 und 65 Jahren bei 12 %; dies sind gegenwärtig 5-6 Millionen Menschen. Für die Gesamtbevölkerung ist eine Lebenszeitprävalenz von 19 % beschrieben, wobei ein deutlicher Geschlechterunterschied erkennbar ist: Frauen zeigen eine Lebenszeitprävalenz von 25 %, bei Männern beträgt diese 12 %. Nach ihrer ersten depressiven Episode erfahren 60-75 % der Patienten mindestens eine weitere.⁴ Dies zeigt den episodisch-rezidivierenden Charakter einer depressiven Störung.

Hinsichtlich der durch Depression geminderten Lebensqualität und dadurch verlorenen Lebensjahren zeigen sich ähnlich alarmierende Daten. Eine der bedeutsamen Studien hinsichtlich der Lebensqualität mit einer Erkrankung ist die Global Burden of Disease

Study, in der zwischen 1990 und 2010 repräsentative Daten zu den Auswirkungen der häufigsten Erkrankungen auf die Lebensqualität erhoben wurden. Die Autoren der Studie prägen den Begriff der „Disability-Adjusted Life Years“ (DALY), mit dem die Summe der Lebensjahre mit ungeminderter Lebensqualität bezeichnet wird, die durch Erkrankung oder vorzeitigen Tod verloren gehen. Innerhalb der DALY-Klassifikation erreicht die Depression mit einem Anstieg von 37 % der durch Depression verlorenen Lebensjahre zwischen 1990 und 2010 weltweit den elften Platz. In Westeuropa erreicht die Depression gar den vierten Platz der DALY-Klassifikation der krankheitsbedingten verlorenen Lebensjahre.

Aus diesen Daten lässt sich die hohe Bedeutung depressiver Erkrankungen für die einzelnen Betroffenen ableiten. Die Betroffenen sehen sich mit Schwierigkeiten in der Bewältigung alltäglicher Aufgaben konfrontiert und können in vielen Fällen teilweise oder vollständig nicht mehr ihrer Arbeit nachgehen. Die Menge der Betroffenen führt zu Belastungen der Krankenkassen und öffentlichen Haushalte (Abbildung 2).

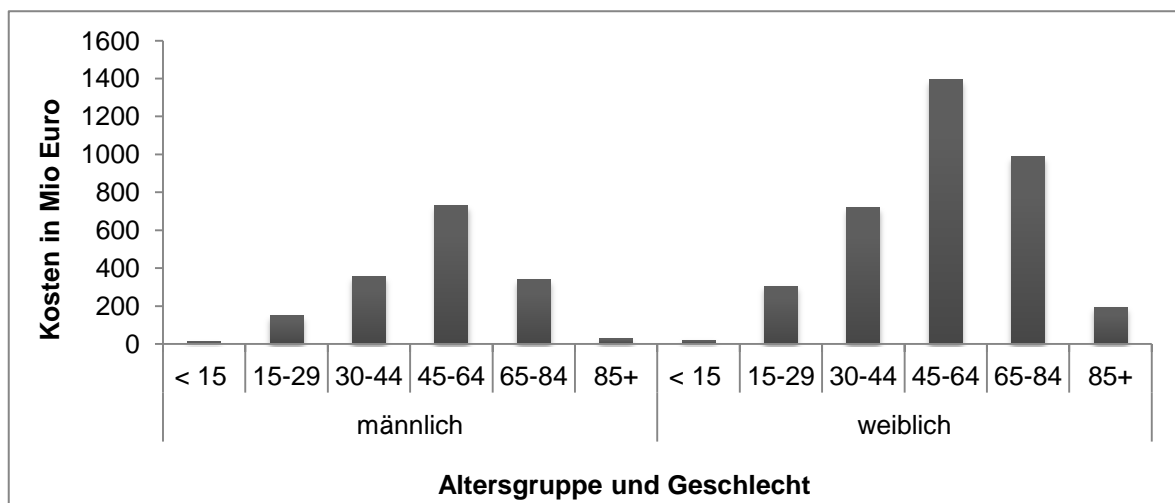


Abbildung 2: Krankheitskosten der Depressionen nach Alter und Geschlecht in Deutschland
Eigene Darstellung nach Statistischem Bundesamt Wiesbaden 2015 ⁵

Abbildung 2 zeigt die durch Depressionen verursachten hohen Kosten in Deutschland. Diese Ausführungen unterstreichen die hohe Bedeutung depressiver Erkrankungen für die Volkswirtschaft.

1.2 Diagnostik und Entitäten der Depression

Die Diagnose einer depressiven Episode oder einer rezidivierenden depressiven Störung wird klinisch anhand der Diagnosekriterien ICD-10 oder DSM V vorgenommen. Bestimmte Symptome müssen als Konstellation über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen ohne Unterbrechung vorgelegen haben, um als krankheitsrelevant im Sinne dieser Klassifikationen zu gelten.

Als Hauptsymptome gelten nach ICD-10 gedrückte und depressive Stimmung, Interessenverlust und Freudlosigkeit, Antriebsmangel und erhöhte Ermüdbarkeit. Zusatzsymptome sind verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit; negative und pessimistische Zukunftsperspektiven; Suizidgedanken/-handlungen sowie Schlafstörungen und verminderter Appetit. Eine Schweregradeinteilung in leichte, mittelgradige und schwere depressive Episode kann anhand der Anzahl an Haupt- und Zusatzsymptomen getroffen werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades einer depressiven Episode nach ICD-10

Episodengrad	Anzahl Hauptsymptome	Anzahl Nebensymptome
leicht	2	2
mittelschwer	2	3-4
schwer	3	≥ 4

Eine weitere Einteilung wird anhand der Verlaufsaspekte vorgenommen. Das erstmalige Auftreten der o.g. Symptome bezeichnet einen monophasischen (F32.xx), wiederholtes Auftreten einen rezidivierenden Verlauf (F33.xx). Das Auftreten einer manischen oder hypomanischen Episode in der Anamnese ist Symptom einer bipolaren Störung (F31.xx)⁶, die anderer Therapiestrategien bedarf.

Zur Objektivierung der Diagnose einer depressiven Episode wurden diverse Selbst- und Fremdbeurteilungsfragebögen entwickelt, die je nach Ausführung vom behandelnden Arzt, einem im psychologischen Test geschulten Mitarbeiter oder vom Patienten selbst durchgeführt werden können. Goldstandard in der Verlaufsbeurteilung depressiver Störungen im Rahmen von klinischen Studien ist der Hamilton Depression Rating Scale, kurz HAMD. Der HAMD umfasst systematisch aufgebaute Fragen zu verschiedenen

Symptomen, die durch verschiedene Punktzahlen gewichtet werden. Bislang wurden diverse Versionen entwickelt.⁷ In der vorliegenden Arbeit wird der Hamilton Depression Rating Scale mit 17 Items, kurz HAMD-17 verwendet.

Als Screening-Instrument für psychische Erkrankungen ist das Mini neuropsychiatrische Interview (MINI) etabliert und wird in psychiatrischen Studien häufig in der Initialphase zum Ausschluss von psychischen Komorbiditäten genutzt.⁸ Bei affektiven Erkrankungen wird den genannten Tests eine hohe klinische Verlässlichkeit und Vergleichbarkeit bescheinigt.⁹

1.3 Therapie der Depression

Als Therapiestrategien depressiver Episoden der unipolaren Depression haben sich psychotherapeutische und psychopharmakologische Therapien als gleichermaßen effektiv erwiesen, die Kombinationsbehandlung durch beide Therapien gibt die Leitlinien-gruppe Unipolare Depression als überlegen an.¹⁰ Die zur Verfügung stehenden Antidepressiva beinhalten die Klassen der selektiven Serotonin(SSRI)-, Noradrenalin(SNRI)-, Serotonin- und Noradrenalin(SSNRI)-Wiederaufnahmehemmer, Trizyklischen Antidepressiva (TCA), Alpha-2-Agonisten, melatonergen Antidepressiva sowie MAO-Hemmer. Die klinische Response ist in den verschiedenen Klassen unterschiedlich, dennoch zeigten Undurraga et al. in einer großen Meta-Analyse nur geringe Wirksamkeitsunterschiede. Sie wiesen jedoch darauf hin, dass diese Feststellung durch das Studiendesign limitiert ist. Insgesamt zeigte sich jedoch eine Überlegenheit von Antidepressiva mit Response-Raten von 54 % gegenüber Placebo-Substanzen mit Response-Raten von 37 %.¹¹

1.4 Therapieresistente Depression

Trotz der gestiegenen Anzahl an Pharmatherapeutika gegen Depressionen erlangt ein erheblicher Teil der Patienten im ersten Therapieversuch keine Remission der Erkrankung. Die Erstbehandlung mit einem Antidepressivum ist bei einem Drittel der Patienten sogar vollständig wirkungslos und ca. 15 % der Patienten sind trotz verschiedener antidepressiver Therapieversuche zwei Jahre nach Therapiebeginn nicht frei von Symptomen. Die Rezidivrate einer depressiven Episode ist vor allem im ersten halben Jahr nach Remission deutlich erhöht.³ Mit jedem antidepressiven Therapieversuch ohne er-

reichte Remission sinkt zudem die Erfolgsrate nachfolgender Therapieversuche: Rush et al. fanden nach zwei nicht erfolgreichen Depressions-Therapieversuchen eine Remissionsrate von lediglich 13,7 %.¹² Aufgrund unterschiedlicher Diagnosesysteme ICD-10 und DSM-V sowie ihrer Komplexität existiert derzeit keine allgemeingültige Definition therapieresistenter Depression (TRD), dennoch sind in der Literatur Angaben zu Mindestdosierungen und Therapiedauer zu finden. So wird erst von einer Therapieresistenz gesprochen, wenn zwei medikamentöse Therapieversuche mit verschiedenen pharmakologischen Ansatzpunkten nicht zu einer Symptomverbesserung geführt haben, so z.B. mindestens 150 mg/d eines TCA (Imipramin-Äquivalent) oder mindestens 20 mg/d eines SSRI (Fluvoxamin-Äquivalent) bei ausreichend langer Einnahmezeit (mindestens 4 bis 6 Wochen).^{13,14} Vieta und Colom postulieren ein multifaktorielles Geschehen als Grundlage des Nichtansprechens auf eine antidepressive Behandlung und sehen klinische, genetische und Umweltfaktoren als verantwortlich an.¹⁵ Als gemeinsame Risikofaktoren gelten insbesondere die Schwere der Depression, eine geringe soziale Unterstützung, ein niedriger sozioökonomischer Status sowie somatische und psychische Komorbiditäten.^{16,17} Einen Teil der Fälle von TRD beschreiben Correa et al. als pseudo-resistent, beispielsweise Patienten mit einer fehldiagnostizierten bipolaren Störung oder einem insuffizient durchgeführten, primären Therapieversuch.¹⁸

1.5 Therapiestrategien der therapieresistenten Depression

Für Patienten mit einer depressiven Episode, die nicht oder nur ungenügend auf eine primäre Pharmakotherapie ansprechen, stehen mehrere Eskalationsstrategien der Therapie zur Verfügung, wobei sich die Lithiumaugmentation (LA) als wirkungsvolle und evidente Therapieoption gezeigt hat.³ Eine Metaanalyse über zehn einschlägige Studien ergab bei einer LA eine signifikant höheren Responserate gegenüber Placebo (41,2 % vs. 14,4 %).¹⁹ Eine geeignete Therapieform bei der vorhandenen Vielzahl an Therapiemöglichkeiten mit Antidepressiva sowie der hohen Rate an Patienten, die nur ungenügend oder nicht auf eine primäre Therapie ansprechen, kann durch die Nutzung von algorithmusbasierten Therapiestrategien gefunden werden.²⁰ Im Rahmen der leitlinienbasierten Therapie wird Lithium als Arzneimittel für eine Augmentation antidepressiver Pharmaka im Therapiealgorithmus der deutschen S3-Leitlinie für unipolare Depression empfohlen.¹⁰ Die Behandlung mit Lithiumsalzen ist jedoch für den Patienten mit Risiken verbunden, die sich durch die enge therapeutische Breite sowie mögliche

unerwünschte Arzneimittelwirkungen ergeben. Eine LA bei unipolarer Depression sollte Zielerumspiegel zwischen 0,6 mmol/l und 0,8 mmol/l erreichen.³ Dies impliziert zu Beginn der Therapie wöchentliche Blutentnahmen und toxikologische Untersuchungen zur Kontrolle des Lithiumserumspiegels. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Lithium sind in der Regel dosisabhängig und umfassen einen Tremor der Hände, Struma und Hypothyreose, ein vermindertes Harnkonzentrationsvermögen der Niere, Polyurie und Polydipsie; Gewichtszunahme, gastrointestinale Nebenwirkungen sowie, in wenigen Fällen, Gedächtnisveränderungen.²¹ Insbesondere ist auf eine Lithiumintoxikation zu achten, die bei Serumlithiumspiegeln ab 1,5 mmol/l und verstärkt ab 2,0 mmol/l vorkommen kann.

Tabelle 2: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.²²

Lithiumintoxikation ab 1,5 mmol/l	höhere Serumlithiumspiegel ab 2,0 mmol/l	besonders schwere Fälle
<ul style="list-style-type: none"> • Polyurie • Polydipsie oder Durchfall • Erbrechen • Dehydratation • neurologische Störungen (Muskelschwäche, erhöhter Muskeltonus, unfreiwillige Muskelzuckungen, periphere Neuropathie, verminderte oder fehlende Sehnenreflexe, Müdigkeit, Koordinations-, Konzentrations- und Artikulationsstörungen, Verwirrtheit, Somnolenz, Schwindel, Nystagmus, Tremor, Hyperreflexie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tinnitus • verschwommenes Sehen • Ataxie • Apathie • kardiovaskuläre Störungen (Herzrhythmusstörungen, QT-/QTc-Intervall-Verlängerung, Kreislaufkollaps) • renale Störungen (in seltenen Fällen akutes Nierenversagen) 	<ul style="list-style-type: none"> • zerebraler Anfall • Koma • Tod

Bei den ersten Anzeichen einer Intoxikation sollte Lithium pausiert werden.²²

1.6 Neuroprotektion durch Lithium

Ein Wirkmechanismus von Lithium ist die direkte und indirekte GSK-3 β -Hemmung²³, vermutlich in Konkurrenz mit Magnesium.²⁴ Es handelt sich bei diesem Enzym um eine Serin/Threonin-Proteinkinase mit zentraler Stellung im Signalstoffwechsel der Zelle. Sie fungiert als Mediator verschiedener Signaltransduktionswege und als Regulator verschiedener Zellfunktionen. Insgesamt ist ihre Wirkung pro-apoptotisch und zeigt unter normalen, unstimulierten Zellbedingungen eine fortlaufende basale Aktivität.²⁵ GSK-3 β wird vor allem im zentralen Nervensystem exprimiert und hat sowohl im Wnt-/beta-Catenin- als auch Insulin/PI3kinase/Akt- Signalweg eine Schlüsselrolle inne.²⁶ Mögli-

cherweise ist sie über diese intrazellulären Signalwege an der Vermittlung von erwünschten und unerwünschten Lithiumwirkungen beteiligt.²³

Die Wnt-Proteinfamilie enthält Signalproteine, die bei der Zellentwicklung (Mitogenese, Proliferation, Apoptose) von zentraler Bedeutung sind. Sie binden an die membranständigen Proteine der Frizzled- und LDL-receptor-related protein(LRP)-Familien. Durch mehrere zytoplasmatische Relaisstellen und GSK-3 β -Inhibition erfolgt die Signalweiterleitung an β -Catenin, Heat Shock Factor (HSF) und cAMP Response Element-Binding Protein (CREB). Diese führen im Zellkern über einen Komplex mit Transkriptionsfaktoren der TCF/LEF-Familie zur spezifischen Genaktivierung.²⁷ Unter anderem wird im Zellkern über β -Catenin, CREB und HSF die Transkription von Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Heat Shock Protein (HSP) und B-cell Lymphoma 2 (BCL-2) induziert.²⁸

Darüber hinaus existieren nicht BDNF-vermittelte neuroprotektive Mechanismen. So inhibiert Lithium den NMDA-Rezeptor-vermittelten Calcium-Einstrom, trägt positiv zur Calcium-Homöostase bei und unterdrückt die calciumabhängige Aktivierung von proapoptotischen Signalkaskaden. Zusätzlich vermindert Lithium die Konzentration von Inositol-1,4,5-Trisphosphat durch Hemmung von Phosphoinositol-Phosphatasen und blockiert damit die Induktion der zellulären Autophagie. Modulierende Effekte auf zirkadiane Rhythmen durch Lithiumapplikation vervollständigen die neuroprotektiven Mechanismen Lithiums.²⁹⁻³¹

Die folgende Abbildung von Chiu et al. zeigt den Zusammenhang der im Text beschriebenen zellbiologischen Vorgänge.

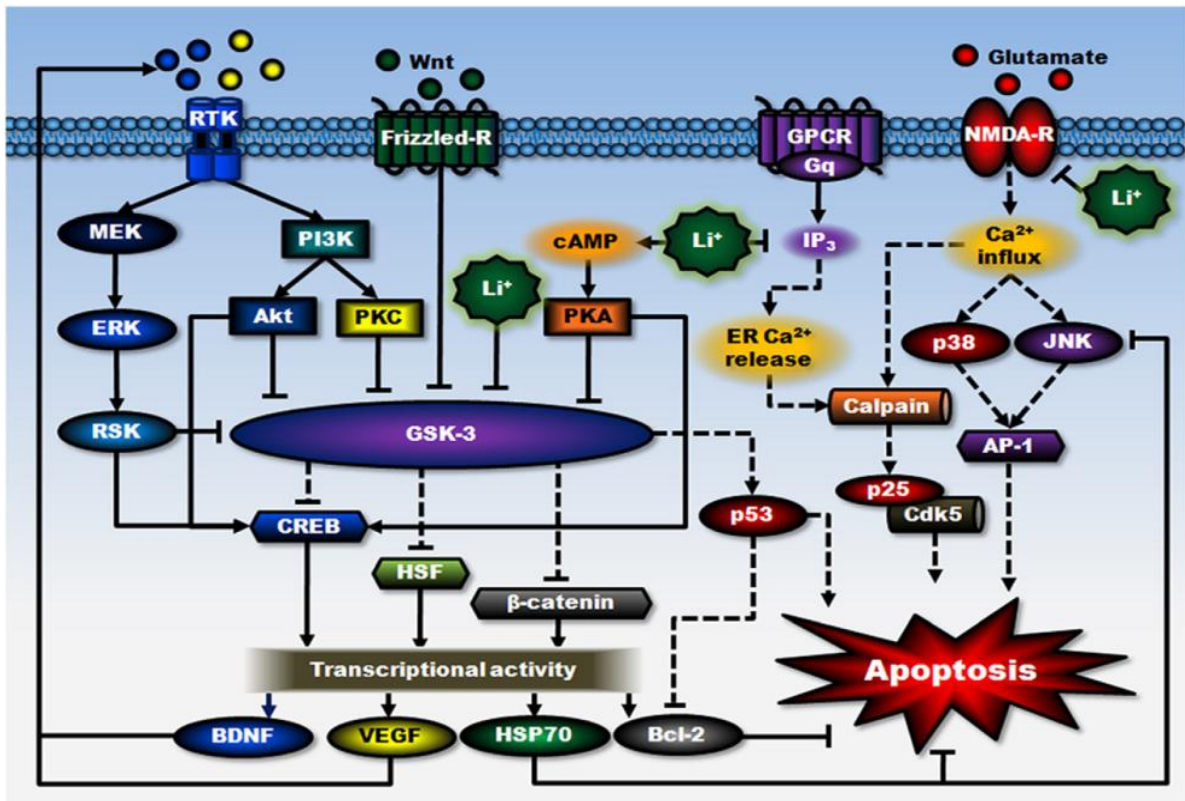


Abbildung 3: Molekulare Wirkmechanismen von Lithium.

Durchgezogene Linien mit Pfeilspitzen symbolisieren aktivierende Verbindungen; durchgezogene Linien mit abgeflachten Enden symbolisieren inhibitorische Verbindungen; Gestrichelte Linien symbolisieren abgeschwächte Verbindungen, die aus der Lithiumwirkung resultieren. Im Schaubild sieht man, wie Lithium einerseits die GSK-3 direkt wie auch indirekt hemmt. Eine gehemmte GSK-3 führt zu einer verminderten Hemmung der Expression der Transkriptionsfaktoren CREB, HSF und beta-Catenin, sodass eine vermehrte BDNF-Expression resultiert. Aus Chiu et al. mit freundlicher Genehmigung von Elsevier©.²³

1.7 Hypothesen zur Ätiologie der Depression

Die Ätiologie depressiver Erkrankungen wird, gestützt durch eine Vielzahl von Befunden, durch ein multifaktorielles Geschehen mit Beteiligung von psychosozialen und neurobiologischen Faktoren bestimmt.³² Als Basis der vorliegenden Arbeit sind insbesondere die Theorien und Erkenntnisse zur Rolle der Neurotrophine in der Pathophysiologie der Depression bedeutsam. Duman et al. prägten die Neurotrophin-Hypothese der Depression. Diese besagt, dass eine verminderte Konzentration von Neurotrophinen und insbesondere von BDNF in der Ätiologie depressiver Erkrankungen wesentlich ist.³³ Nach mehr als einer Dekade wissenschaftlicher Untersuchungen liegen jedoch sehr heterogene Daten vor, so dass bislang kein eindeutiger Beweis der Neurotrophin-Hypothese erbracht ist.³⁴ Weiterführende Befunde werden im Anschluss referiert.

1.8 Brain Derived Neurotrophic Factor

1.8.1 Neuroprotektive und neurotrophe Funktion

BDNF ist ein im zentralen Nervensystem ubiquitär vorkommendes Neurotrophin mit entscheidender Bedeutung für das Neuronenwachstum und –überleben sowie die neuronale Plastizität beim Menschen.³⁵ BDNF moduliert die synaptische Verzweigung und Morphologie des Axons³⁶, steuert die neuronale Plastizität und Langzeitpotenzierung³⁷ sowie die Regulation der neuronalen Telomerase³⁸ und ist damit unabdingbar für Lernprozesse und Gedächtnisleistung.^{39,40} Diese und weiterführende Befunde zeigen die mögliche Schlüsselposition des BDNF in der Ätiologie und Pathophysiologie von neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Erkrankungen.

BDNF ist ein nicht-membrangebundenes, dimerisch aufgebautes Protein und kann seine Wirkung über zwei Rezeptorfamilien entfalten. BDNF schützt im adulten Gehirn Neuronen vor glutamaterger Exzitotoxizität mittels TrkB, ein Mitglied der Tyrosinkinaserzeptor-Familie, sowie p75NTR, ein Tumornekrosefaktor-rezeptor.^{41,42} BDNF kann über TrkB die Expression der Proteinfamilie BCL-2, die über Caspasen die Apoptose reguliert, erhöhen und hat damit antiapoptotische Effekte.⁴³ Ebenso wird durch BDNF über den PI3-Kinase/Akt-Signalweg das neuronale Zellüberleben reguliert. Akt (Proteinkinase B) phosphoryliert Proteine, wie I κ B, Forkhead Transcription Factor 1 (FKHRL1), Glycogen Synthase Kinase 3 β (GSK-3 β) sowie Bad, ein proapoptotisches Mitglied der BCL-2-Familie, und reguliert damit das Zellüberleben.⁴¹ Als wichtiger, durch BDNF regulierter Faktor wurde der Transkriptionsfaktor Forkhead Box Class O3a (FoxO3a) identifiziert. Er spielt mit seiner pro-apoptotischen Funktion eine entscheidende Rolle im Zellüberleben, der Proliferation und der Antwort auf zellulären Stress.⁴⁴ Die BDNF-abhängige Aktivierung von PI3K und Akt bewirkt eine Phosphorylierung von FoxO3a und damit eine Abnahme der Konzentration im Nucleolus und der Transkriptionsaktivität.⁴⁵ Während im Mausmodell des Schlaganfall eine erhöhte Konzentration von aktivem FoxO3a im Gehirn gefunden wird⁴⁶, wird bei Mäusen unter dauerhafter Lithiumgabe eine erniedrigte Konzentration von aktivem FoxO3a im Hippocampus nachgewiesen.⁴⁷ FoxO3a-defiziente Mäuse zeigen im Tiermodell der Depression ein der Antidepressivatherapie ähnliches Verhalten.⁴⁸ Die über BDNF vermittelte, verminderte Expression von FoxO3a durch Lithium führt dadurch möglicherweise zu seiner neuroprotektiven und antidepressiven Wirkung.²³

Abbildung 4 zeigt die gemeinsame Kaskade von BDNF und Antidepressiva über TrkB und G-Protein-gekoppelte Monoaminrezeptoren auf CREB. Dies wiederum führt über Transkription von Genen zu Zellüberleben und Neurogenese.⁴⁹

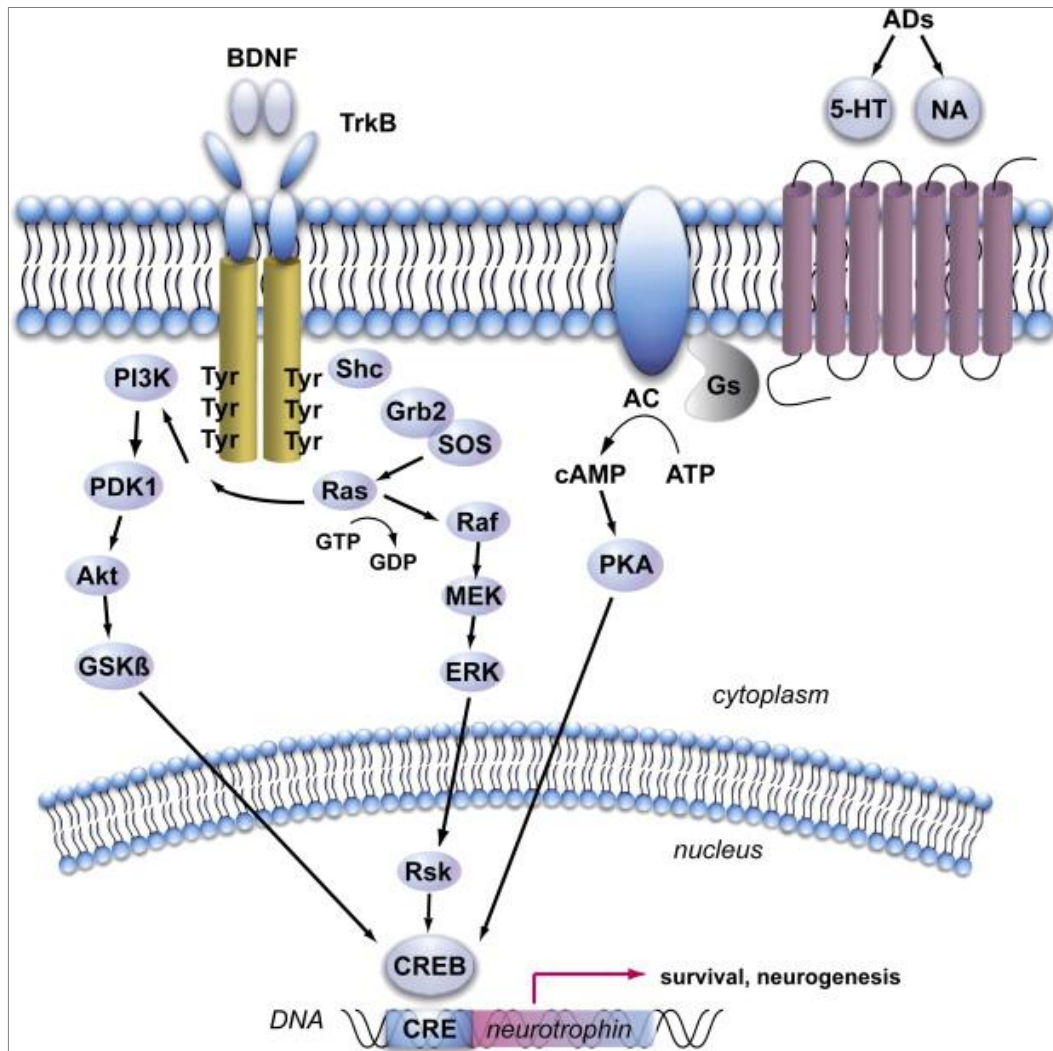


Abbildung 4: Die gemeinsame finale Signalkaskade zwischen der Aktivierung der Neurotrophin-Zellmembranrezeptoren (Trk) und G-Protein-gekoppelte Monoaminrezeptoren führt zu gesteigertem neuronalem Überleben und Neurogenese.

AC: Adenylatcyclase; Akt: Serin/Threonin-Protein Kinase; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; CRE: cAMP response element; CREB: cAMP response element binding protein; ERK: extracellular-signal regulated kinase; GSK β : glycogen synthase kinase 3 beta; MEK: mitogen-activated protein-/ERK-kinase; NA: Noradrenalin; PDK1: Phosphoinositide-dependent kinase-1; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; PKA: protein kinase A; Raf: Ras-activated factor; Ras: GTP-binding protein (Rat Sarcoma); Rsk: ribosomal 6 kinases; Shc, Grb2: adapter proteins; SOS: Ras activator (son of sevenless); TrkB: tyrosin kinase receptor B.

Abbildung aus Hänisch et al. 2011 mit freundlicher Genehmigung von Hänisch und Elsevier⁴⁹.

1.8.2 Verteilung von BDNF im Organismus

BDNF wird von Zellen des zentralen Nervensystems und endothelialen Zellen produziert⁵⁰, im Hirngewebe kann eine höhere Konzentration des Proteins gefunden werden.^{51,52} In einer Humanstudie zeigten Dawood et al., dass BDNF in Blut aus der Jugularvene, einem abführenden Gefäß des Gehirns, höhere Konzentration an sBDNF enthält als aus peripher arteriellem Blut.⁵³ Pan et al. wiesen bereits 1998 nach, dass BDNF die Blut-Hirn-Schranke passieren kann⁵⁴ und die Konzentrationen von BDNF zwischen Liquor im zentralem Nervensystem und BDNF im peripheren Blut korrelieren.⁵⁵ BDNF-Gewebskonzentrationen im Reifungs- und Alterungsprozess von Nagetieren zeigen im Serum und Hirngewebe korrespondierende Konzentrationen, die sich gemeinsam in der Ontogenese verändern.⁵⁵ Ein hoher Anteil (circa 90 %) des im Blut zirkulierenden BDNF ist in Thrombozyten gespeichert, die somit als Puffersystem für BDNF fungieren. Fujimura et al. postulieren, dass bei Verletzungen, die mit einer Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten einhergehen, BDNF als Neurotrophin an verletztem Nervengewebe möglichst nah und in hoher Konzentration zur Verfügung gestellt wird.⁵⁶ Die Autoren analysierten die Herkunft des BDNF und fanden in Megakaryozyten eine geringe BDNF-Konzentration, was auf eine periphere Aufnahme des BDNF durch die Thrombozyten schließen lässt. Das in den Thrombozyten vorhandene BDNF kann durch Aktivierung der Thrombozyten zu circa 50 % freigesetzt werden. Dies ist ein Hinweis auf die Aufgabe der Thrombozyten als peripherer Speicher von BDNF.⁵⁶ Watanabe et al. zeigten im Tierversuch einen direkten Einfluss von Antidepressiva auf die Freisetzung von BDNF aus Thrombozyten. In vitro an Thrombozyten sowie in vivo bei Nagetieren wurde nach Applikation verschiedener Antidepressiva dosisabhängig ein sofortiger BDNF-Anstieg verzeichnet.⁵⁷

1.8.3 BDNF: Erkenntnisse aus Tierstudien zu Depression

Im Tiermodell der Depression konnte durch Tsankova et al. und Altar et al. der Zusammenhang zwischen Stressoren physischer oder psychischer Natur mit Minderung der BDNF-Expression und depressionsartigem Verhalten gezeigt werden.^{58,59} Im Tiermodell der Depression konnte durch Tsankova et al. und Altar et al. der Zusammenhang zwischen Stressoren physischer oder psychischer Natur mit Minderung der BDNF-Expression und depressionsartigem Verhalten gezeigt werden.^{58,59} Ontogenetische Mechanismen lassen sich ebenfalls im Tierversuche zeigen. So führt die Trennung eines

Jungtieres von der Mutter für 24 Stunden zum vermehrten Auftreten eines depressionsartigen Phänotyps, erniedrigter hippocampaler BDNF-Expression sowie Veränderungen der intraneuronalen striatalen und hippocampalen BDNF-Spiegel als Antwort auf einen wiederholten Stressor im Entwicklungsalter.⁶⁰ Berton et al. zeigten im Tiermodell eine Erhöhung der BDNF-Expression im mesolimbischen dopaminergen Signalweg sowie im Nucleus accumbens bei Mäusen, die für zehn Tage einem aggressiven Artgenossen ausgesetzt sind. Die Mäuse reagierten phänotypisch mit sozialer Aversion. Die Behandlung mit einem SSRI verringerte die Konzentration von BDNF und minderte die soziale Aversion. BDNF-Knockout-Mäuse zeigten hingegen keine soziale Aversion. Diese Versuche offenbaren die komplexe Bedeutung von BDNF in der neuronalen Plastizität⁶¹ und weisen, je nach Hirnregion, auf antidepressive oder depressionsfördernde Wirkungen hin.⁶² Im Tierversuch mit BDNF-Knockout-Mäusen überleben ausschließlich für das BDNF-Gen heterozygote (+/-) Tiere, homozygote (-/-) BDNF-Knockout-Mäuse versterben während der ersten Lebenswochen.^{63,64} Heterozygote BDNF-Knockout-Mäuse zeigen BDNF-mRNA-Spiegel und BDNF-Protein-Spiegel von 50 % im Vergleich zur Wildtypmaus gleicher Rasse.^{59,65,66} Heterozygote BDNF-Knockout-Mäuse präsentieren Veränderungen in der serotonergen Neurotransmission, entwickelten frühzeitig einen Abfall der Serotonin-Konzentration im Vorderhirn sowie der Faserdichte der Vorderhirnneuronen. Männliche Versuchstiere zeigen eine höhere Aggressivität.^{67,68} Auffallend sind weiterhin veränderte Fressgewohnheiten der (+/-)-BDNF-Knockout-Mäuse.⁶⁸⁻⁷⁰ Die für das Mausmodell der Depression typischen Versuche eruieren hingegen bei den im Tiermodell der Depression als besonders relevant geltenden Merkmalen Aktivität, Erkundungstrieb oder Hedonie keine Unterschiede zwischen (+/-)-BDNF-Mäusen und Wildtypmäusen. Ebenso werden kein Unterschied bei der Antwort auf den Forced-Swim-Test zwischen den verschiedenen Mausreihen festgestellt.⁷¹ Die Studienlage hierzu ist jedoch bislang gegensätzlich und bedarf weiterer Analysen.⁷² In einem Ansatz, bei dem durch Virusvektoren gezielt das BDNF-Gen im Gyrus dentatus ausgeschaltet wird, zeigt sich eine Abschwächung der Wirksamkeit der Antidepressiva Desipramin und Citalopram im Forced-Swim-Test. Hier zeigt sich die Rolle von BDNF in der Vermittlung des therapeutischen Effekts von Antidepressiva.⁷³ Die differierenden Ergebnisse könnten auf den für verschiedene Hirnregionen unterschiedlichen Effekt von BDNF zurückgehen. So wirkt BDNF im mesolimbischen Dopaminsystem depressiogen und im präfrontalen Cortex und Hippocampus antidepressiv.⁶² Ein Gen-Knockout im Hippocampus von Mäusen führt beispielsweise zu depressionsartigem Verhalten.⁷⁴ Mäuse mit natürlich vorkom-

mendem Val66Met-Polymorphismus, bei dem im BDNF-Gen am Codon 66 Valin gegen Methionin ausgetauscht ist, zeigen verkürzte Dendriten und eine verringerte Vernetzung im Hippocampus. Ähnliche Effekte riefen Chen et al. und Magariños et al. durch chronischen Stress hervor.^{75,76} Der Val66Met-Polymorphismus tritt bei ca. 25 % der Menschen auf. Er vermindert die Expression, den Transport und die Ausschüttung von BDNF.⁷⁷ Träger des Met-Allels haben eine Verminderung des hippocampalen Volumens und zeigen eine höhere Vulnerabilität für Depression, wenn sie Stress oder Traumata im Kindesalter ausgesetzt waren.^{78,79} Im peripheren Blut wird von den Met-Allel-Trägern eine höhere Konzentration an BDNF im Vergleich zu den Val-Allel Trägern beobachtet. Lang et al. postulieren einen Kompensationsmechanismus aufgrund intrazellulär veränderter Signaltransduktion.⁸⁰

1.8.4 BDNF: Erkenntnisse aus klinischen Studien bei neuropsychiatrischen Erkrankungen

In einer Vielzahl von Studien wurde gezeigt, dass sBDNF bei Patienten mit einer Major Depression erniedrigt ist und durch Antidepressiva, Elektrokrampftherapie und körperliches Training ansteigt.⁸¹⁻⁹¹ Molendijk et al. finden in ihrer Metaanalyse hochsignifikante Unterschiede zwischen dem niedrigeren sBDNF bei unbehandelten depressiven Patienten und höheren Werten bei gesunden Kontrollpersonen sowie antidepressiv behandelten Patienten mit einer Depression in Remission.⁹² Veränderungen der BDNF-Expression werden auch bei anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie Morbus Alzheimer⁹³⁻⁹⁵, Morbus Parkinson^{96,97} und Morbus Huntington⁹⁸, ermittelt. BDNF als Angriffspunkt möglicher Therapien wird entsprechend bei Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, zerebralem Schlaganfall, amyotropher Lateralsklerose, Verletzungen des Rückenmarks und Stoffwechselstörungen diskutiert.⁹⁹

Diese Erkenntnisse zeigen die hohe Bedeutung von BDNF in der Pathophysiologie depressiver Erkrankungen und eröffnen die Möglichkeit, sBDNF als biologischer Parameter von Depression oder Responseprädiktion einer antidepressiven Pharmakotherapie nutzen zu können.

1.8.5 BDNF unter Einnahme von Lithium

Aktuell liegt lediglich eine Fallbeschreibung zweier Patientinnen mit TRD vor, bei der BDNF unter LA untersucht wurde. Es zeigte sich eine Erhöhung des BDNF im Plasma

unter LA einer Paroxetintherapie.¹⁰⁰ In weiteren neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie bipolarer Störung^{101,102} und Alzheimer-Demenz¹⁰³, wird eine Veränderung der Konzentration von BDNF unter Lithium als Monotherapeutikum beschrieben.

1.8.6 Einflussfaktoren auf sBDNF in klinischen Studien

In der klinischen Forschung sind derzeit verschiedene, von Erkrankungen unabhängige Einflussfaktoren auf die Konzentration von sBDNF bekannt. So werden unter anderem die Thrombozyten als für die periphere Konzentration von sBDNF bedeutsame Einflussvariablen herausgestellt.^{51,52,55-57,85,104,105} Die Grundlage dieses Zusammenhanges wurde im Punkt 1.8.2 „Die Verteilung von sBDNF im Organismus“ behandelt.

1.9 Herleitung der Aufgabenstellung

1.9.1 Gibt es bei Patienten mit TRD eine Veränderung der Konzentration von sBDNF unter einer LA?

In einer großen Meta-Analyse wurde gezeigt, dass die Konzentration von BDNF im Serum bei depressiven Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollen erniedrigt ist und unter antidepressiver Pharmakotherapie ansteigt.⁹² Die LA ist bei initialem Therapieversagen eine der am besten evaluierten Zweitlinientherapien mit einer Responserate von 41 % und einer Number Needed to Treat (NNT) von 5.¹⁹ In vitro wird über eine lithiumvermittelte Hemmung des Enzyms GSK-3 β eine vermehrte Expression von BDNF ausgelöst.²⁹ Ein Fallbericht zeigte einen Anstieg von sBDNF unter LA bei zwei an unipolarer Depression erkrankten Patientinnen.¹⁰⁰ In dieser Arbeit wird erstmalig an einer größeren Stichprobe der Verlauf von sBDNF unter LA bei TRD untersucht.

1.9.2 Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Konzentration von sBDNF vor LA und dem klinischen Ansprechen auf die LA?

Hoher klinischer Nutzen liegt in der Erforschung von prädiktiven biologischen Parametern in der Depressionsbehandlung. Für die Therapie mit Antidepressiva wurde in einer Studie gezeigt, dass ein ausbleibendes Ansteigen von sBDNF in Kombination mit ausbleibender Verbesserung eine Non-Response vorhersagen kann.¹⁰⁶ In der Verlaufsbeobachtung zeigten Non-Responder auf Escitalopram niedriges sBDNF.¹⁰⁷ Bisher hat noch keine Forschungsarbeit untersucht, ob sich anhand der Konzentration von sBDNF

ein Therapieansprechen auf eine LA vorhersagen lässt. Mit der Erhebung von sBDNF vor Beginn der LA und Erhebung des klinischen Verlaufs unter LA lässt sich diese Fragestellung untersuchen. Es ergibt sich die Frage, ob sich über die Konzentration von sBDNF vor Beginn der LA eine klinische Verbesserung der Depressionssymptomatik unter LA, also ein Ansprechen auf die LA vorhersagen lässt und sich damit sBDNF als geeigneter Parameter zur Vorhersage von Therapieansprechen auf eine LA nutzen lassen könnte. Ergebnisse könnten einen Baustein in Richtung der personalisierten Depressionsbehandlung anhand von prädiktiven biologischen Parametern bilden.

1.9.3 Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Konzentration von sBDNF und der Depressionsschwere bei TRD?

Da mit dem Prä/Post-Studiendesign der Verlauf von sBDNF unter LA untersucht und mit der Depressionsschwere in Zusammenhang gebracht wird, können aus den Studienstichproben Aussagen über mögliche Korrelationen von sBDNF mit der Erkrankungsschwere ermittelt werden. Diese Frage wurde schon in großen Meta-Analysen nachgegangen, wobei widersprüchliche Ergebnisse vorliegen und keine letztendliche Aussage gemacht werden kann.^{92,108} Bisher sind noch keine Untersuchungen unternommen worden, ob es einen Zusammenhang von sBDNF und Depressionsschwere bei TRD gibt. Somit erweitern die hier gewonnen Ergebnisse die bisherige Literatur.

1.9.4 Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Konzentration von sBDNF und Thrombozytenkonzentration?

Thrombozyten dienen als peripherer Speicher von BDNF und können als Puffersystem für BDNF fungieren.⁵⁶ Ein Zusammenhang von sBDNF und der TK wurde in vitro^{51,52,55-57}, sowie in vivo in klinischen Studien^{85,104,105} nachgewiesen. Der vorbeschriebene Zusammenhang von sBDNF und TK soll mittels Korrelationsanalysen zum Zeitpunkt vor LA sowie nach LA untersucht werden.

1.9.5 Vergleich von sBDNF bei Patienten mit TRD vor und nach LA mit gesunden altersgematchten Kontrollen.

Gesunde Kontrollen weisen ein gegenüber depressiven Patienten höheres sBDNF auf.⁹² Antidepressive Therapie führt bei depressiven Patienten zu einem Anstieg von sBDNF.⁹² Studien zeigen ein im Vergleich zu gesunden Probanden niedrigeres sBDNF bei Patienten mit therapieresistenter Depression unter Antidepressiva.¹⁰⁹⁻¹¹¹ In dieser Arbeit soll der Vergleich hinsichtlich sBDNF zwischen gesunden Kontrollen und dem hier untersuchten Patientenkollektiv mit TRD vor und nach LA vorgenommen werden. Um sBDNF bei depressiven Patienten mit gesunden Kontrollen vergleichen zu können, wurde ein Sample von altersgematchten gesunden Probanden herangezogen, deren sBDNF im Rahmen einer Vorgängerstudie der Arbeitsgruppe erhoben wurde.^{80,112}

2. Methodik

2.1 Die Studie

Bei der Antidepressiva-und-Lithium-Augmentation(ALIA)- sowie der Escitalopram-und-Lithium-Augmentation(ELIA)-Studie handelt es sich um zwei Arme einer prospektiven Längsschnitt-Multicenter-Studie zur Evaluierung einer genotypabhängigen Response auf eine LA. Die Studienpatienten dieser Arbeit wurden zwischen 2009 und 2012 rekrutiert. Abbildung 5 zeigt den Verlauf der vorliegenden Studie.

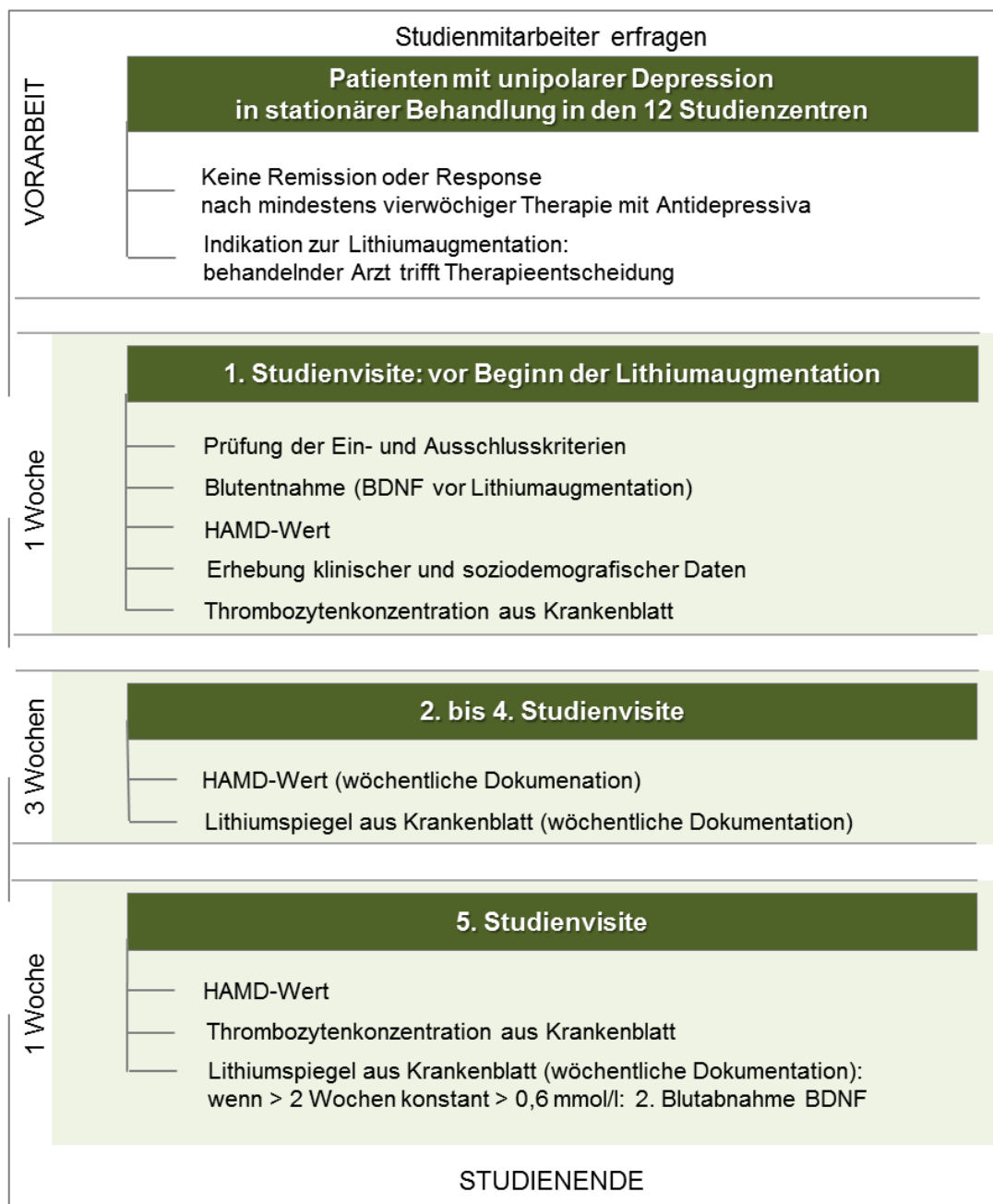


Abbildung 5: Studiendesign.

Als klinische Voraussetzung zur LA musste vorab eine mindestens vierwöchige antidepressive Pharmakotherapie durchgeführt werden, bei der keine Remission der Depression (HAMD-17 < 12 Punkte) erreicht wurde.

Im Rahmen der Studie wurden durch untergeordnete Projekte sinnvolle Erweiterungen geschaffen. Unter anderem wurde durch die Verlaufsbeobachtung von sBDNF vor und nach vierwöchiger LA eine erstmalige Beschreibung der Konzentration von sBDNF bei Therapieresistenz sowie deren Verlauf unter LA in Korrelation zum klinischen Outcome gezeigt. Es ergeben sich weiterhin Hinweise auf den von Duman und Nestler beschriebenen Neurotrophin-vermittelten, möglichen Pathomechanismus der unipolarer Depression³³. Darüber hinaus lässt sich mit der vorliegenden Arbeit das Potential von sBDNF als biologischer Parameter der Response-Prädiktion einer LA untersuchen.

2.1.1 Rekrutierung der Patienten

Die Rekrutierung der Patienten der ALIA- und ELIA-Studie verlief über mehrere Wege und bildete die Vorlaufphase der Studie. In dieser Phase zeigte sich eine Response oder eine Resistenz auf die primär durchgeführte pharmakologische antidepressive Behandlung.

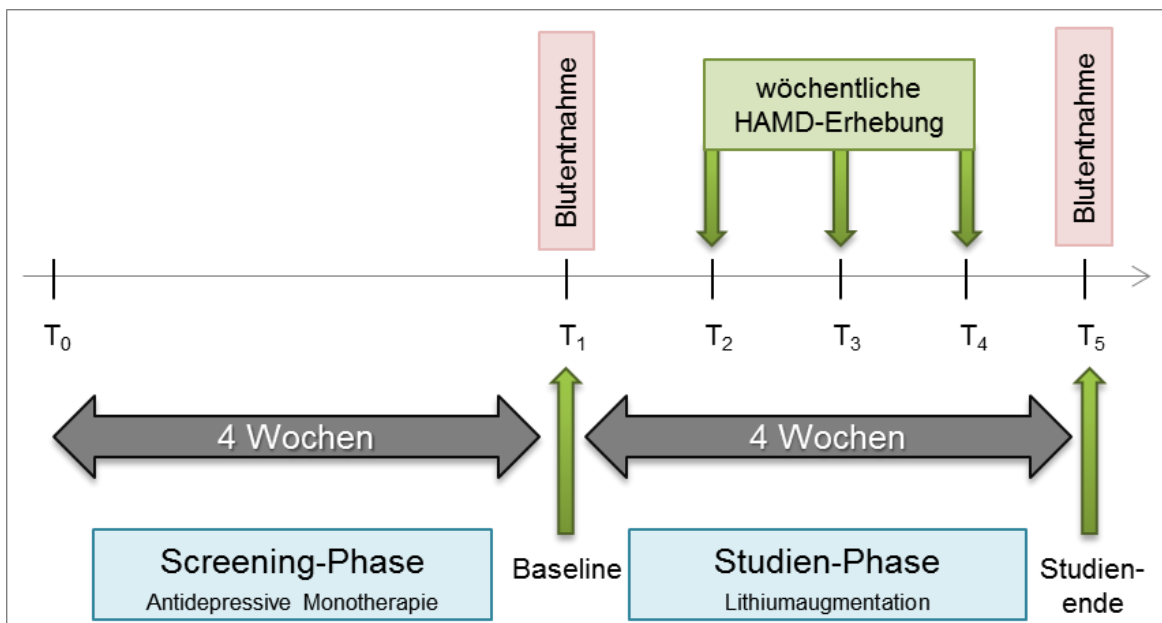


Abbildung 6: Zeitlicher Ablauf der ALIA- und ELIA-Studie

T₀: Screening-Phase, T₁: Baseline, Studienbeginn mit Blutentnahme zur Bestimmung von sBDNF vor LA, T₂-T₄: wöchentliche HAMD-17-Erhebung, T₅: Studienendpunkt mit Blutentnahme zur Bestimmung von sBDNF nach LA.

Bei der Planung und Durchführung der Studie wurden die Deklaration von Helsinki (1964) sowie die Grundsätze des Good Clinical Practice vollständig eingehalten. Die Patienten wurden vorab von ihren behandelnden Ärzten über die Studie informiert und zum Teilnahmeinteresse befragt. Eine ausführliche schriftliche und mündliche Aufklärung erfolgte bei Erstkontakt durch die Studienmitarbeiter. Von jedem Patienten wurde vor Studienbeginn ein schriftliches Einverständnis eingeholt. Die Teilnehmer konnten jederzeit ohne Nennung von Gründen und ohne Nachteile für ihre weitere Behandlung ihrer Zustimmung zurückziehen. Die Vorlaufphase vor Studieneinschluss diente der Sichtung und Rekrutierung der Patienten. Es folgte die Kernphase mit dem Einschluss der Patienten zum Studienzeitpunkt T1. Erst nach dieser ersten Visite mit Blutentnahme konnte mit der Gabe von Lithium begonnen werden. Die Blutproben der Patienten wurden pseudonymisiert. Die unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden vor Studieneinschluss mit dem behandelnden Arzt für den jeweiligen Patienten abgeglichen. Nach der Einschlussvisite folgten planmäßig vier weitere Studienvisiten im Abstand von einer Woche. Die fünfte Studienvisite nach mindestens vierwöchiger LA galt als Abschlussvisite. Die Vergleichsgruppe bestand aus 80 gesunden, altersgematchten Probanden aus Vorgängerstudien der Arbeitsgruppe.^{80,112}

2.1.2 Einschlusskriterien

- aktuell vorliegende Episode einer unipolaren Depression als Indikation für eine antidepressive Pharmakotherapie
- unzureichendes Ansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie (min. 150 mg/d Imipramin-Äquivalent oder 20 mg SSRI-Äquivalent, min. 4 Wochen Dauer) und klinisch gestellte Indikation für eine LA.
- HAMD-17 \geq 12 Punkte
- Mindestalter: 18 Jahre
- schriftliches Einverständnis

2.1.3 Ausschlusskriterien

- Kontraindikation gegen eine Therapie mit Lithium (z.B. schwere Niereninsuffizienz, Schilddrüsenerkrankungen oder relevante EKG-Veränderungen).
- depressives Syndrom aufgrund einer nicht-psychiatrischen bzw. im Rahmen einer weiteren Achse-I-Diagnose.

- Diagnose einer Demenz oder einer organischen Gehirnerkrankung.
- Diagnose einer Substanzabhängigkeit und in den letzten sechs Monaten Konsum der Substanz (ausgenommen Koffein und Nikotin).
- Diagnose einer dissozialen Persönlichkeitsstörung.
- Schwangerschaft, Stillzeit, keine sichere Kontrazeption bei gebärfähigen Patientinnen.
- gesetzlich untergebrachte Patienten.

2.1.4 Klinische Studienzentren

Die in der folgenden Aufstellung genannten Studienzentren gehören dem Berliner Wissenschaftsnetz Depression an.

Tabelle 3: Klinische Studienzentren und Ansprechpartner

Einrichtung	Ansprechpartner
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte Charitéplatz 1, 10117 Berlin	PD Dr. med. Mazda Adli (Leiter der Studie)
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Auguste-Viktoria-Klinikums Rubenstraße 125, 12157 Berlin	Prof. Dr. med. Joachim Zeiler
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik des Ev. Krankenhauses Königin Elisabeth Herzberge, Herzbergstrasse 79, 10365 Berlin	Prof. Dr.med. Alfred Diefenbacher
Fliedner Klinik Berlin Markgrafenstraße 34, 10117 Berlin	Dr.med. Brigitte Schulz-Ratei
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik Landhausstraße 33-35, 10717 Berlin	Prof. Dr. med. Friedel Reischies
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik des Humboldt-Klinikums Am Nordgraben 2, 13509 Berlin	Prof. Dr. med. Peter Bräunig
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Jüdischen Krankenhauses Heinz-Galinski-Straße 1, 13347 Berlin	PD Dr. med. Peter Neu
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Schlossparkklinik Heubnerweg 2, 14059 Berlin	Prof. Dr. med. Tom Bschor
Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St. Hedwigs-Krankenhaus, St. Hedwig Krankenhaus Große Hamburger Straße 5-11, 10115 Berlin	PD. Dr. med. Michael Rapp

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des St.
Joseph Krankenhauses
Gartenstraße 1, 13088 Berlin

Dr. med. Iris Hauth

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des
Wenckebach-Klinikums
Wenckebachstraße 23, 12099 Berlin

Dr. med. Christoph Richter

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der
Universität Leipzig, Semmelweisstraße 1. 04103
Leipzig

Prof. Dr. med. Hubertus Himmerich.

2.1.5 Studienablauf

Bei der ersten Studienvsiste wurden folgende Schritte durchgeführt:

1. Schriftliche und mündliche Aufklärung des Patienten über Studieninhalt, wissenschaftlichen Nutzen, Studienablauf, Datenschutz und Klärung offener Fragen. Ausgabe einer Patienteninformation zur Studie.
2. Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien.
3. Einholen der schriftlichen Einverständniserklärung sowie einer Zusatzerklärung zur bedingten Entbindung der Schweigepflicht der behandelnden Ärzte, soweit dies für die Studiendatenermittlung notwendig ist.
4. Durchführung der Studienvsiste mit HAMD-17, MINI, Erhebung von soziodemographischen und anamnestischen Daten und Blutentnahme sowie Pseudonomisierung der Daten.

2.2 Blutentnahmen und deren Bearbeitung

Bei der ersten Studienvsiste wurde den Patienten Blut vor der ersten Lithiumgabe entnommen, um die Basiswerte für die zu untersuchenden Laborparameter zu erhalten. Nach vier weiteren Studienvsiten erfolgte bei der letzten Studienvsiste eine zur ersten Visite analoge Blutentnahme zur BDNF-Bestimmung.

2.3 Beschreibung der verwendeten psychiatrischen Testinstrumente und Fragebögen

Mit dem Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) ist ein ca. 15-minütiges, strukturiertes Interview verbunden, das vor allem in klinischen Studien zur Erfassung von psychischen Komorbiditäten eingesetzt wird.⁸ Die Diagnosen werden anhand DSM

IV gestellt. In der vorliegenden Studie wurde der MINI einmalig im Studienverlauf durchgeführt.

2.3.1 Baseline (T1) und wöchentliche Erfassung (T2-T5)

Erfassung der Depressionsschwere: Zur wöchentlichen Evaluierung der Depressionsschwere fand die deutsche Übersetzung des Hamilton-Tests mit 17 Items (HAMD-17 for depressive symptoms (primary outcome measure) nach Hamilton 1960) ⁷ Anwendung (Tabelle 4). In der vorliegenden Arbeit wird bei Erwähnung des Tests der Begriff HAMD-17 benutzt, bei Erwähnung der konkreten Punktzahl, also der Depressionsschwere, der Begriff HAMD-Wert, sowie bei passenderer Formulierung der Begriff HAMD-Punktzahl.

Tabelle 4: Einteilung des Depressionsgrades nach HAMD-17

Depressionsgrad	Punkte nach HAMD-17
leicht	8-14
mittel	15-25
schwer	26-52

Die jeweiligen Lithiumserumspiegel wurden aus der Patientenakte ermittelt.

2.3.2 Studienende (T5)

Definition von Response und Remission nach Veränderung des HAMD-Werts: Nach Studienabschluss konnte eine Aussage über Remission und Response auf die LA gemacht werden. So ist Remission durch einen HAMD-Wert von ≤ 7 Punkten gekennzeichnet, Response durch eine Reduktion des Ausgangs-HAMD-Wertes um mindestens 50 %.

Begleitmedikation: Psychiatrische und internistische Begleitmedikationen wurden dokumentiert. Die verordnete Begleitmedikation richtete sich nach den Erfordernissen der klinischen Routine und oblag dem behandelnden Arzt. Zum Ausschluss führten jedoch ein Absetzen oder Wechsel des primären Antidepressivums oder Antipsychotikums mit antidepressiver Wirkung (Olanzapin, Quetiapin, Aripiprazol, Risperidon, Amisulprid, Clozapin) in der Vorlaufphase von 28 Tagen vor Studieneinschluss oder während der Kernphase der Studie. Eine Dosisänderung des primären Antidepressivums oder Antipsychotikums in den letzten 14 Tagen vor Studieneinschluss und damit der Blutab-

nahme zur Bestimmung des sBDNF oder während der Kernphase der Studie galt als kritisch und wurde durch die ärztliche und wissenschaftliche Studienleitung Herr Dr. med. R. Ricken hinsichtlich seiner möglichen Wirkungen auf den sBDNF-Spiegel bewertet. Es oblag seiner Entscheidung, ob der entsprechende Patient von der Studie ausgeschlossen wurde.

2.4 Labortechnische Bearbeitung der Blutproben - BDNF-Bestimmung

Die Untersuchung der BDNF-Serumkonzentration wurde im Labor für Neurotrophine und Neurobiologie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité (AG Prof. Dr. med. R. Hellweg) durchgeführt. Die Aufbereitung zur weiteren Untersuchung der BDNF-Proben erfolgte nach den Blutentnahmen zum Zeitpunkt vor LA und nach mindestens vierwöchiger LA.

Nach durchschnittlich einer bis maximal zwei Stunden nach Entnahme einer 8,5 ml Blutprobe, wurde diese bei 1000*g für 10 min. zentrifugiert, der Serumüberstand entnommen und bei -80°C bis zur Bestimmung von BDNF eingefroren. Nach Wiederauftauen der Serumproben wurden diese mit einem modifizierten ELISA-Kit (Promega CO. Madison, WI, USA) nach Herstellerinstruktionen, hier jedoch mit einer an eine fluorometrische Technik angepassten Methode, bestimmt. Dazu wurden Microtititerplatten (Thermoscientific; microfluor2Black, 96-well, flat-bottom) mit 100 µl monoklonalem BDNF-Antikörper (1:1000 in Bicarbonatpuffer pH 9,6 verdünnt) pro Vertiefung (Well) beimpft. Nach einer Inkubation über Nacht bei 4°C wurden die Platten mit Waschpuffer gewaschen (Tris-gepufferte Kochsalzlösung mit 0,05 % NP-40). Als Unterbrechungsschritt wurden 200 µl Blockierungs- und Musterpuffer Nr°1 (Promega) in jedes Well gegeben und für eine Stunde in Dunkelheit bei Raumtemperatur inkubiert. Nach fünfmaligem Waschen der Platten mit Waschpuffer, wurden 100 µl der Proben (1:200 in Probenpuffer 1 verdünnt) sowie Serum mit einer bekannten Konzentration an humanem BDNF (Recovery) und Standards in die Wells gegeben. Die Proben wurden dreifach, die Standards zweifach und die Recoverys einfach gemessen. Nach einem weiteren Inkubationsschritt für zwei Stunden bei Raumtemperatur in Dunkelheit wurden die Platten erneut fünfmalig mit Waschpuffer gewaschen. Anschließend wurden 100 µl des zweiten polyklonalen Anti-BDNF-Antikörpers (Promega, 1:500 in Probenpuffer verdünnt) in jedes Well gegeben und dies wiederum für zwei Stunden bei Raumtemperatur

in Dunkelheit inkubiert. Nach weiterem fünfmaligem Waschen mit Waschpuffer wurden 100 µl alkalische Phosphat-Lösung von anti-IgY vom Huhn (Abcam, verdünnt 1:2.000 in Probenpuffer) in jedes Well gegeben. Es folgte eine Inkubationsphase für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur in Dunkelheit mit fünfmaligem Waschen in Waschpuffer und zweimaligem mit Substratpuffer (0,1 M Natriumphosphatlösung pH 8,7 und 1M Magnesiumchloridlösung). Die enzymatische Reaktion wurde durch Zugabe von 50 µl AttoPhos-Substrat-Set 2'-[2-Benzothiazoyl]-6'-Hydroxybenzo-thiazolphosphat (BBTP, Roche Diagnostika GmbH) in jedes Well gestartet. Nach Inkubation bei Raumtemperatur in Dunkelheit über Nacht in einer feuchten Kammer wurde die Reaktion durch Zugabe von 200 µl Stopperlösung (0,15 M Glycerin, pH 1.5) gestoppt. Die Emission wurde mit einem Fluoreszenz-Photometer (Auslöschung bei 485 nm Wellenlänge, Emission bei 538 nm Wellenlänge) bestimmt. Die Emissionswerte wurden mit dem Computerprogramm Excel nach dem Herausrechnen der Verdünnung der sBDNF-Proben über eine Standardkurve in die sBDNF-Konzentrationen umgerechnet. Für diese Methode wird ein Detektionslimit von 0,7 pg sBDNF/ml Serum angegeben. Eine Inter-Assay-Varianz von 34,1 % sowie eine Intra-Assay-Varianz von 6,7 % wird für dieses Produkt bei genannter Methode beschrieben.⁹⁰ Zur Reduktion der Fehlerrate wurden aufgrund geringerer Inner-Assay-Varianz die Serumproben von BDNF vor LA und nach LA gemeinsam mit einem Assay gemessen.

2.5 Korrelation von sBDNF mit der Depressionsschwere

Um Aussagen über den Zusammenhang von BDNF mit der Entwicklung der Depressionsschwere zu machen, bestehen verschiedene Möglichkeiten der Korrelationsanalysen. In dieser Arbeit, soll für die Prädiktion des Therapieansprechens die relevante sBDNF-Konzentration die Messung vor Beginn der LA sein. sBDNF vor LA wird somit mit der prozentualen HAMD-Wert-Veränderung unter LA korreliert. Weiterhin wurde der Verlauf von sBDNF unter LA mit der prozentualen HAMD-Wert-Veränderung unter LA korreliert.

2.6 Korrelation von sBDNF mit der TK

Zur Untersuchung des Zusammenhangs der TK und sBDNF^{51,52,55-57,85,104,105} wurden Korrelationsanalysen vor und nach LA durchgeführt. Die Korrelation der TK mit sBDNF

wurde mit der Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Normalverteilung wurde durch Statistiker der Charité Campus Benjamin Franklin überprüft und festgestellt.

Zusätzlich zur direkten Blutabnahme zur Bestimmung von sBDNF vor LA und nach mindestens vierwöchiger LA wurden auf Basis der in klinischer Routine durchgeführten Labordiagnostik in zeitlicher Nähe zu den Blutabnahmen retrospektiv weitere Laborwerte erhoben. Die Konzentration der Thrombozyten zu beiden Untersuchungszeitpunkten wurde den Patientenakten entnommen und in die pseudonymisierten Studienunterlagen übertragen. Zeitlich musste die Bestimmung der Thrombozyten maximal zwei Wochen vor Beginn oder maximal eine Woche nach Beginn der LA erfolgt sein. Nach mindestens vierwöchiger LA durften die Laborwerte maximal eine Woche vor oder maximal zwei Wochen nach der zweiten Studienblutentnahme bestimmt worden sein. Zusätzlich wurden die Patientenakten nach möglichen Störvariablen, wie vermehrten Blutungen, Tumorerkrankungen oder Infektionen, durchsucht, um die Verwertbarkeit ihrer TK zu prüfen und zu entscheiden, ob diese Daten in die Studie eingeschlossen werden konnten.

2.7 Vergleich von sBDNF zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen

Zum Vergleich der Konzentration von sBDNF zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen konnte innerhalb der Arbeitsgruppe auf Daten einer Kontrollgruppe zurückgegriffen werden. Dabei handelt es sich um gesunde, altersgematchte Patienten, deren sBDNF im Vorfeld der aktuellen Untersuchung im Labor für Neurotrophine der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Charité Mitte mit der gleichen labortechnischen Methode bestimmt wurde.^{80,112} Die Rekrutierung der Probanden und die Messung von sBDNF lagen jedoch einige Jahre vor der aktuellen Untersuchung.

2.8 Ethische Überlegungen

Die ELIA-Studie wurde auf Antrag durch das Landesamt für Gesundheit und Soziales (EudraCT-Nummer: 2008-004182-26) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Einreichungsnummer: 4034837) genehmigt. Die ALIA-Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin (Bewerbungsnummer: EA1/065/09) genehmigt.

Die in dieser Studie verwendete Medikation ist eine in dieser Indikation zugelassene Standardbehandlung, die mit Behandlungsleitlinien konform ist und nach klinischer Routine durchgeführt wird. Bei der ALIA- und ELIA-Studie handelte es sich um ausschließliche Beobachtungsstudien zur Optimierung einer Standardtherapie, bei der kein Eingriff in die vom behandelnden Arzt unabhängig von der Studie festgelegte Therapie erfolgte. Die Weiterbehandlung erfolgte unabhängig von der Studie im Rahmen der üblichen klinischen Versorgung und wurde durch die Studie nicht beeinflusst. Der Einschluss in die Studie erfolgte durch die freie Entscheidung der Patienten nach Zustimmung des behandelnden Arztes und umfasste Patienten, die nach unzureichender Response auf eine Therapie mit einem Antidepressivum eine LA erhielten. Die Studie nahm keinen Einfluss auf Indikationsstellung, Diagnostik und Therapie, z.B. Art und Häufigkeit der Untersuchungen oder Dosierungen von Medikamenten. Die Anwendung stellte daher kein spezifisches, studienbezogenes Risiko für den Patienten dar. Die Patienten hatten das übliche Nebenwirkungsrisiko bei diesem Therapieverfahren. Im Falle von Lithium ist insbesondere auf die enge therapeutische Breite hinzuweisen. Dazu kann an dieser Stelle auf die Fachinformation zu Lithium²² sowie auf Tabelle 2 auf Seite 6 verwiesen werden. Abweichungen von der Behandlung nach klinischer Routine bildeten zwei peripher-venöse Blutentnahmen und die aufgeführten psychometrischen Tests, diagnostische Interviews und der Anamnesebogen. Die Risiken für die Patienten durch die Blutentnahmen waren für die Probanden minimal, mögliche Nebenwirkungen waren die üblichen im Rahmen einer Blutentnahme, wie Hämatome, Schmerzen an der Einstichstelle oder Verletzung eines peripheren Nerven.

Die Feststellung und das Management (Diagnostik, Therapie und Meldung) von unerwünschten Ereignissen oblagen dem behandelnden Arzt. Unerwünschte Ereignisse wurden aus dem Krankenblatt, nach Angaben der Patienten und nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt ausschließlich zu Studienzwecken dokumentiert. Da es sich bei der klinischen Studie um eine Routinediagnostik handelte, waren die Studienteilnehmer über die krankenhauseigene Versicherung versichert.

Diese Studie wurde unter Berücksichtigung der Vorschriften des deutschen Arzneimittelgesetzes § 42 Abs. 3 vom 30 Juli 2004, den Richtlinien der Deklaration von Helsinki zur biomedizinischen Forschung am Menschen in der revidierten Fassung von Hong Kong (1989), den Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen

Prüfung von Arzneimitteln, des Good Clinical Practice sowie der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 4. April 2001 durchgeführt. Ein gesonderter individueller Nutzen für die Patienten bestand nicht; die Untersuchungsergebnisse erbringen jedoch einen Nutzen für die Allgemeinheit.

Die Blutproben der Patienten wurden pseudonymisiert. Jeder Patient war durch eine Patientennummer bzw. ein Pseudonym, das bei der Registrierung zugewiesen wurde, unverwechselbar gekennzeichnet. Der Studienarzt führte eine vertrauliche Patientenliste, in der die Patientennummern mit den persönlichen Patientendaten verbunden waren. Auf diese Liste hatte ausschließlich das Studienteam Zugriff. Sowohl die klinischen Daten als auch die im Rahmen dieser Studie entnommenen Blutproben wurden anonymisiert, so dass eine Verbindung zwischen Proband und den zugehörigen Laborparametern nur mit der beim Studienarzt hinterlegten Codierung möglich war. Die Dokumente und die Codierung wurden in einem Dritten nicht zugänglichen Bereich der Klinik gelagert und zum Zwecke der o.g. Studie untersucht. Auf Verlangen der Probanden konnten die Proben jederzeit vernichtet werden. Außerdem konnten sie zu jedem Zeitpunkt einer Weiterverarbeitung ihrer Daten widersprechen. In diesem Fall wurden die über sie gespeicherten persönlichen Angaben und die dazugehörige Codierung vernichtet. Die Ergebnisse werden ohne Nennung des Patientennamens oder anderer für die Person spezifischer Angaben, d.h. anonym, veröffentlicht.

Vor Aufnahme in die Studie wurde jeder Patient von einem Studienmitarbeiter über Wesen, Ziele, erwartete Vorteile und mögliche Risiken der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt. Jeder Patient musste seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie schriftlich erklären. Jedem Patienten wurde dabei ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben, vor der Einleitung von Studienmaßnahmen über seine Teilnahme zu entscheiden und offene Fragen zu klären. Die Einwilligungserklärung wurde vom Patienten und vom Studienmitarbeiter unterzeichnet und eigenhändig datiert. War der Patient einwilligungsfähig, aber nicht in der Lage, eigenhändig zu unterschreiben, musste ein Zeuge die erfolgte mündliche Einwilligung durch Unterschrift bestätigen. Patienteninformation und Einwilligungserklärung lagen in zweifacher Ausfertigung vor. Ein Exemplar verblieb beim Studienmitarbeiter, das andere war dem Patienten auszuhändigen.

2.9 Statistische Analyse

Die Verteilung des Serumparameters sBDNF sowie die Konzentration der Thrombozyten wurden anhand von Histogrammen mit Normalverteilungskurve von Dr. med. Dr. phil. M. Rapp, Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig Krankenhaus, im Rahmen der erfolgten Veröffentlichung¹¹³ beurteilt. Es wurde eine Normalverteilung für die in die Untersuchung eingeschlossenen Parameter geprüft und diese festgestellt.

Die demographischen und klinischen Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs werden für die kontinuierlichen Variablen als Mittelwert und Standardabweichung und für die kategorialen Variablen als absolute Häufigkeit und prozentualen Anteil beschrieben. Die Serumparameter werden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben.

Mittelwert, Standardabweichung, der Verlauf von sBDNF zu zwei Untersuchungszeitpunkten sowie der HAMD-Wert wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben ermittelt. Gruppenunterschiede zwischen eindeutig trennbaren Gruppen ohne mögliche Doppelzuordnung wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Es wurden Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt.

Der Unterschied in der Ausprägung eines Merkmals wird als statistisch signifikant angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 5 % beträgt ($p < 0,05$).

Alle statistischen Analysen und Operationen wurden mit dem computerbasierten Statistikprogramm SPSS Version 21 (IBM[®]) durchgeführt. Zusätzlich wurde für die graphische Darstellung Excel Version 2007 (Microsoft[®]) für Microsoft Windows genutzt.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Studienparameter

In der Studienpopulation von 83 Patienten lagen die in Tabelle 5 und Tabelle 6 aufgeführten klinischen Charakteristika vor.

Tabelle 5: Klinische Studienparameter kontinuierlicher Variablen

Variable	n	Mittelwert	Standardabweichung
Alter (Jahre)	83	48,46	14,35
HAMD-Wert vor LA	83	20,98	4,56
HAMD-Wert nach LA	83	12,45	7,16
HAMD-Wert-Veränderung unter LA	83	-8,53	6,03
sBDNF vor LA (ng/ml)	83	9,21	4,1
sBDNF nach LA (ng/ml)	83	9,98	4,7
sBDNF-Veränderung unter LA (ng/ml)	83	+0,77	3,1
TK vor LA (Zellen/nl)	58	263	72
TK nach LA (Zellen/nl)	48	291	83
TK-Veränderung unter LA (Zellen/nl)	47	+28,9	48,2
Lithiumspiegel bei letzter Visite (mmol/l)	83	0,67	0,15

HAMD = Hamilton Depression Rating Scale; sBDNF = Brain derived neurotrophic factor im Serum; TK = Thrombozytenkonzentration

Tabelle 6: Klinische Studienparameter kategorialer Variablen.

Variable	Absoluter Anteil (n)	Relativer Anteil (%)
Gesamtkollektiv (n=83)		
Männlich	30	36
Weiblich	53	64
Response (HAMD-Wert 50 %-Reduktion, n=83)	35	42
Remission (HAMD-Wert ≤ 7 , n=83)	31	37
Schwere der Episode vor LA (n=83)		
Leicht	5	6
Mittel	65	78
Schwer	13	16
Schwere der Episode nach LA (n=83)		
Remission	31	37
Leicht	14	17
Mittel	34	41
Schwer	4	5
Suffizienter Lithiumspiegel (n=83)	73	88

HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, Suffizienter Lithiumspiegel = 0,6-1,0 mmol/l

3.2 Antidepressive und psychopharmakologische Vormedikation

Tabelle 7 zeigt die Anzahl und Verteilung der antidepressiven Wirkstoffklassen und weiterer Psychopharmaka im Patientenkollektiv.

Tabelle 7: Verteilung der primären antidepressiven und psychopharmakologischen Medikation.

Medikation	Absolut	in %
Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	51	61
Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)	14	17
Trizyklisches Antidepressivum (TCA)	10	12
Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA)	11	13
Noradrenalin und Dopamin Wiederaufnahmehemmer (NDRI)	2	2
Agomelatin: Valdoxan®	2	2
Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)	1	1
atypisches Antipsychotikum (aAP)	21	25
Antiepileptikum (AE)	5	6
Benzodiazepin (BZO)	17	20
Niederpotente Neuroleptika (NNL)	4	5

Mehrfachnennungen sind möglich

Bei keinem Patienten lag eine kritische Medikationsumstellung, die zum Ausschluss aus der Studie führte, vor. 47 Patienten (57 %) nahmen ein SSRI als Monotherapie ein. Vier Patienten (5 %) nahmen eine Kombination aus einem SSRI mit NaSSA ein.

3.3 Klinische Entwicklung der Depression unter LA

Der über alle Patienten gemittelte HAMD-Wert bei Studieneinschluss lag bei $20,98 \pm 4,56$ HAMD-Punkten. Der Verlauf der durchschnittlichen HAMD-Werte unter der mindestens vierwöchigen LA zeigte einen signifikanten ($p < 0,0001$) Abfall der HAMD-Werte von durchschnittlich $20,98 \pm 4,56$ HAMD-Punkten vor der LA auf $12,45 \pm 7,16$ HAMD-Punkte nach LA. Der durchschnittliche Abfall des HAMD-Werts des gesamten Patientenkollektivs hat über den Untersuchungszeitraum $8,53 \pm 6,03$ HAMD-Punkte betragen (42 ± 30 %). Eine Remission, definiert durch einen HAMD-Wert ≤ 7 , erreichten 31 (37 %) der 83 Patienten. Eine Response, definiert durch eine Reduktion des HAMD-Werts um 50%, erreichten 35 (42 %) Patienten. Nach mindestens vierwöchiger LA befanden sich neben den 32 remittierten Patienten weitere 14 Patienten in einer leichten depressiven Episode, 34 Patienten in einer mittelschweren Episode und vier Patienten in einer schweren depressiven Episode. Vier Patienten (5 %) zeigten unter LA einen

Anstieg des HAMD-Wertes und damit eine Verschlechterung der depressiven Symptomatik.

3.4 Veränderung von sBDNF unter LA

sBDNF wurde vor Beginn der LA und nach mindestens vierwöchiger LA bestimmt. Ein Anstieg wurde festgestellt und grafisch dargestellt (Abbildung 7).

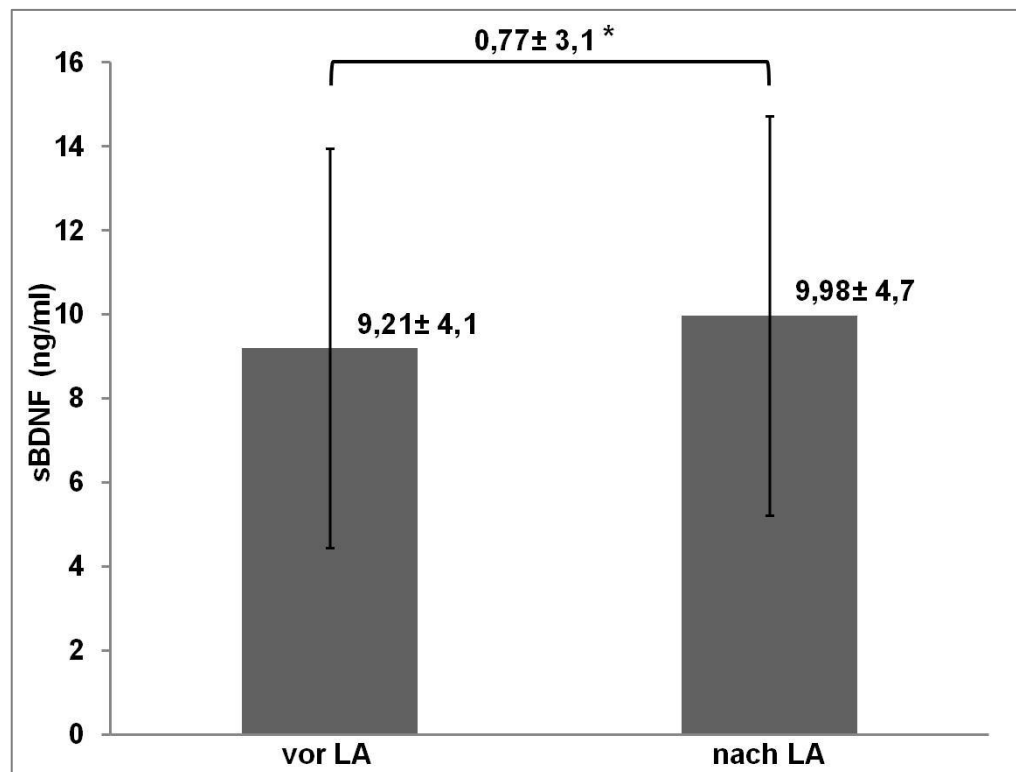


Abbildung 7: sBDNF-Konzentration vor und nach LA mit Standardabweichungen dargestellt als Fehlerbalken, sowie Differenz zwischen sBDNF nach LA und vor LA

* Signifikanz für den Anstieg von sBDNF unter LA ($p < 0,05$).

Die Konzentration von sBDNF stieg im Untersuchungszeitraum unter LA im Durchschnitt von $9,21 \pm 4,1$ ng/ml um $0,77 \pm 3,1$ ng/ml auf $9,98 \pm 4,7$ ng/ml ($p = 0,028$). Prozentual, mit sBDNF vor LA als 100 %, zeigte sich unter mindestens vierwöchiger LA ein durchschnittlicher Anstieg um 8 ± 33 %. sBDNF zeigte eine Normalverteilung.

49 von 83 Patienten (59,1 %) zeigten einen Anstieg von sBDNF, 7 Patienten (8,4 %) keine Veränderung und 27 Patienten (32,5 %) einen sBDNF-Abfall unter LA. Der größte Anstieg von sBDNF lag bei 10,39 ng/ml, der größte Abfall bei 7,55 ng/ml.

1. Fragestellung I: Gibt es bei Patienten mit TRD eine Veränderung von sBDNF unter einer mindestens vierwöchigen LA?

Ja, im Durchschnitt stieg sBDNF bei den untersuchten 83 Patienten mit TRD unter einer mindestens vierwöchigen LA signifikant an.

3.5 Korrelation von sBDNF vor LA mit der Veränderung des HAMD-Werts

Es wurde eine Korrelationsanalyse zwischen sBDNF vor der LA mit der prozentualen Abnahme der Depressionsschwere in HAMD-Punkten unter LA (Abbildung 8) vorgenommen.

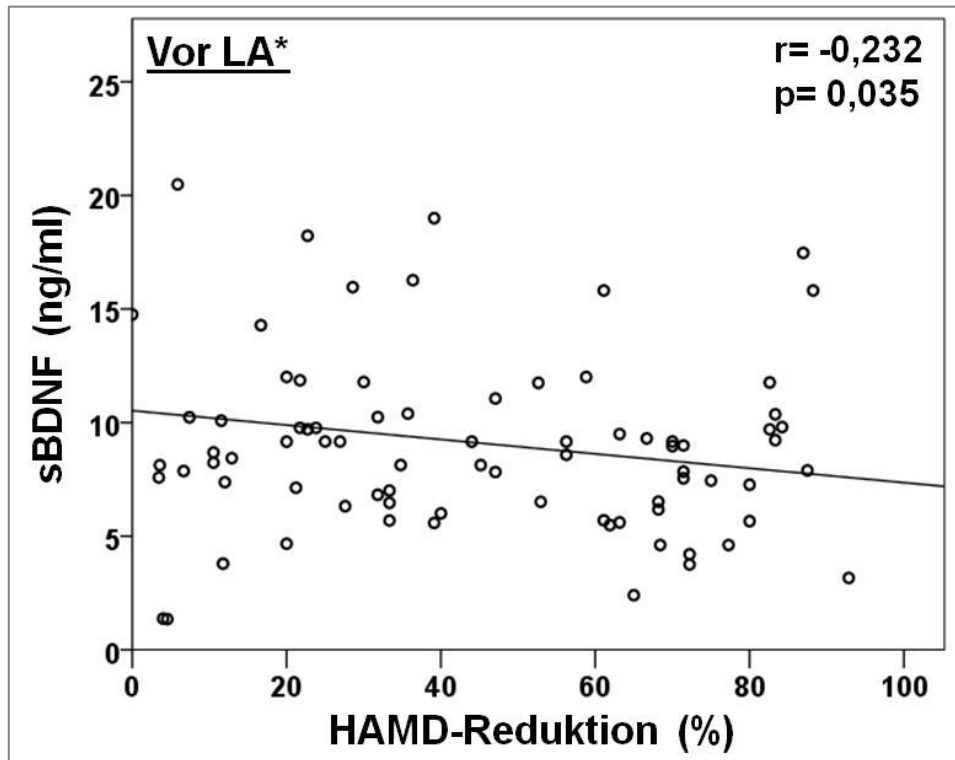


Abbildung 8: Korrelation zwischen sBDNF vor LA und HAMD-Wert Reduktion in %.

* gibt Signifikanz ($p < 0,05$) an.

Abbildung 8 zeigt eine negative Korrelation von sBDNF vor LA zur prozentualen HAMD-Wert-Reduktion unter LA von $r = -0,232$ bei einer zweiseitigen Signifikanz ($p = 0,035$).

Damit zeigten Patienten mit niedrigerem sBDNF vor der LA eine stärkere prozentuale HAMD-Wert-Reduktion als Patienten mit einem relativ zum Patientenkollektiv hohen sBDNF vor der LA.

Fragestellung II: Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Konzentration von sBDNF vor LA und dem klinischen Ansprechen auf die LA?

sBDNF vor LA korreliert negativ mit der relativen HAMD-Wert-Reduktion. Je niedriger sBDNF vor LA, desto größer die Reduktion des HAMD-Wertes und somit klinischer Besserung der Depression unter einer mindestens vierwöchigen LA.

3.6 Korrelation von sBDNF mit der Depressionsschwere

Es konnte keine Korrelation von sBDNF vor LA mit HAMD vor LA eruiert werden. ($r = -0,151$; $p = 0,173$). Ebenso konnte keine Korrelation von sBDNF nach LA mit HAMD nach LA eruiert werden. ($r = 0,180$; $p = 0,104$).

Weiterhin konnte keine Korrelation der Veränderung von sBDNF mit der Veränderung des HAMD-Werts unter LA eruiert werden. (Mit absoluter HAMD-Wert-Veränderung: $r = 0,004$; $p = 0,973$; mit prozentualer HAMD-Wert-Veränderung: $r = -0,033$; $p = 0,768$).

Fragestellung III: Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Konzentration von sBDNF und der Depressionsschwere bei TRD?

sBDNF vor LA korreliert nicht mit HAMD vor LA.

sBDNF nach LA korreliert nicht mit HAMD nach LA.

Der Anstieg von sBDNF unter LA korreliert nicht mit der Abnahme der Depressionsschwere, also der Reduktion des HAMD-Werts unter LA.

3.7 Korrelation von sBDNF mit der TK

Zur Untersuchung des Zusammenhanges von sBDNF mit der TK wurden Korrelationsanalysen vor und nach LA durchgeführt.

Für 58 Patienten zum Zeitpunkt vor LA und 48 Patienten nach mindestens vierwöchiger LA lagen nach den Einschlusskriterien verwertbare Thrombozytenkonzentrationen vor. Mit einer durchschnittlichen TK von $262,88 \pm 71,98$ Zellen/nl lag die TK zum Zeitpunkt vor LA und $291,67 \pm 82,15$ Zellen/nl nach mindestens vierwöchiger LA bei den untersuchten Patienten im physiologischen Normbereich und war graphisch normalverteilt. Zur Durchführung einer Korrelationsanalyse lagen von $n=47$ Patienten die TK vor und nach der LA vor. Eine signifikante positive Korrelation nach Pearson ($n = 47$; $r = 0,397$, $p = 0,006$) wurde zwischen sBDNF vor LA ($8,86 \pm 0,63$ ng/ml) und TK vor LA ($262,11 \pm 11,14$ Zellen/nl) beobachtet. Nach mindestens vierwöchiger LA konnte keine signifikante Korrelation ($n = 47$; $r = 0,243$; $p = 0,100$) mehr zwischen sBDNF nach LA ($10,18 \pm 0,75$ ng/ml) und TK nach LA ($291,06 \pm 12,10$ Zellen/nl) nachgewiesen werden. Auch eine Korrelationsanalyse der TK-Veränderung mit der Veränderung von sBDNF unter LA ergab kein signifikantes Ergebnis ($n = 47$; $r = 0,096$; $p = 0,520$).

Abbildung 9 zeigt die Korrelation zwischen sBDNF vor LA und der TK vor LA (n = 47).

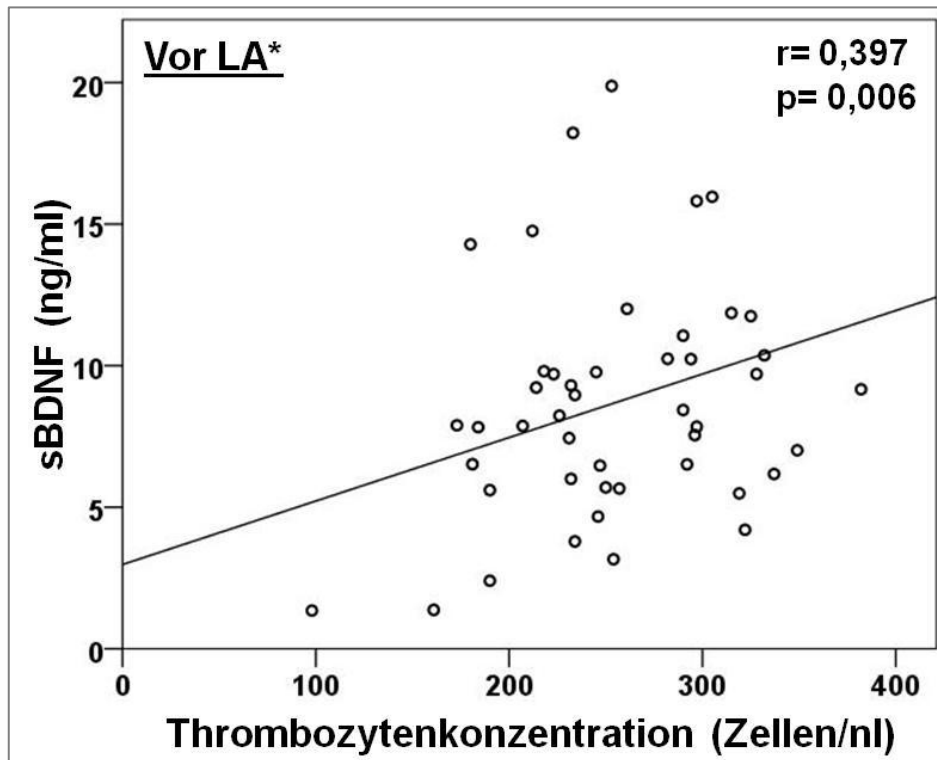


Abbildung 9: sBDNF vor LA in Korrelation mit der Thrombozytenkonzentration vor LA. n=47.

* gibt Signifikanz ($p < 0,05$) an.

Fragestellung IV: Untersuchung der Korrelation von sBDNF mit der TK

Zum Zeitpunkt vor LA liegt eine positive Korrelation zwischen sBDNF und der TK vor. Zum Zeitpunkt nach LA liegt keine Korrelation von sBDNF mit der TK vor.

3.8 sBDNF bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollen

Die Konzentration von sBDNF wurde bei 83 Patienten mit TRD vor und nach einer mindestens vierwöchigen LA gemessen sowie mit sBDNF von 80 gesunden, altersgematchten Kontrollen aus einer Vorgängerstudie der Arbeitsgruppe^{114,115} verglichen (Abbildung 10).

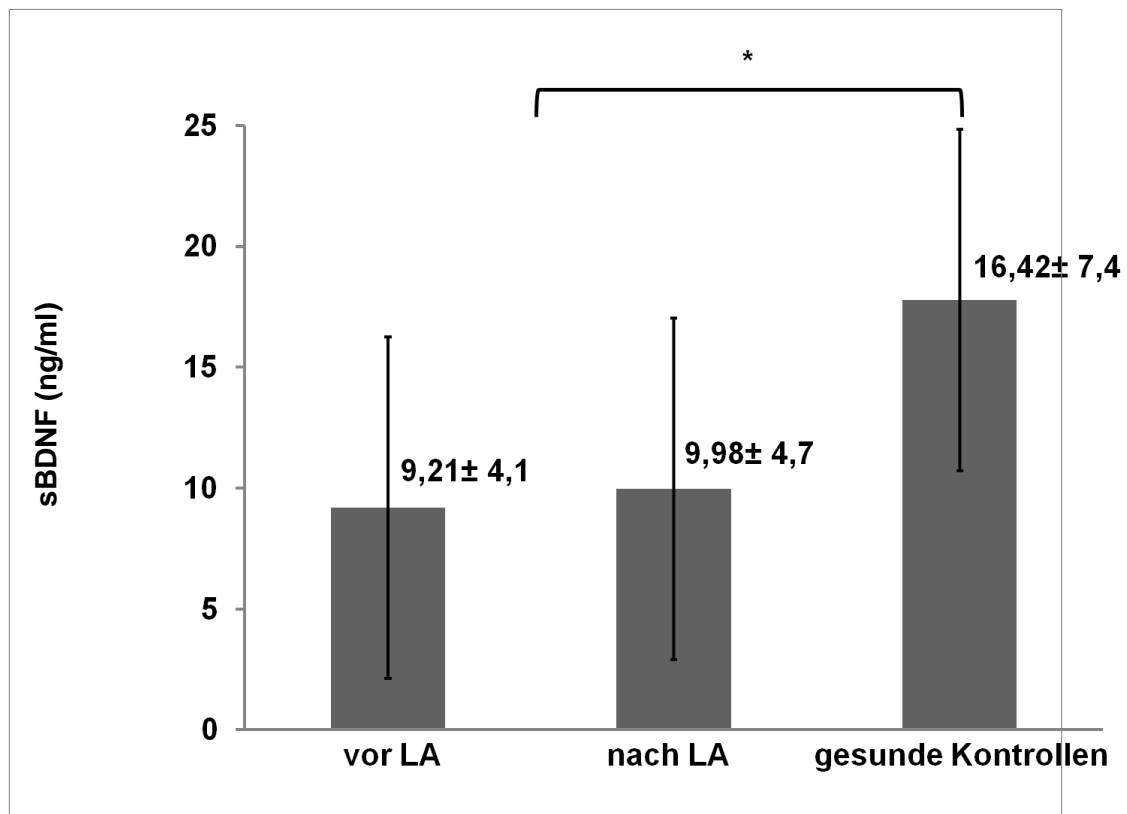


Abbildung 10: Konzentration von sBDNF vor und nach LA im Vergleich mit gesunden altersgematchten Kontrollen mit Fehlerbalken zur Standardabweichung.

* Die Differenz zwischen sBDNF der Patienten mit TRD mit dem sBDNF der gesunden Kontrollen vor LA und nach LA ist signifikant ($p < 0,001$).

sBDNF war bei ($n = 83$) Patienten mit TRD zum Zeitpunkt vor ($p < 0,0001$). und nach ($p < 0,0001$) LA gegenüber ($n = 80$) gesunden, altersgematchten Kontrollen signifikant erniedrigt.

Tabelle 8: Klinische Parameter der Kontrollgruppe.

n	80
Alter in Jahren	48,31 ± 10
Frauen	36 (45 %)
Männer	44 (55 %)
BDNF der gesunden Kontrollen (ng/ml)	16,42 ± 7,40

Fragestellung V: Untersuchung von sBDNF bei Patienten mit TRD vor und nach LA im Vergleich mit gesunden altersgematchten Kontrollen.

Patienten mit TRD haben im Vergleich zu gesunden, altersgematchten Kontrollen vor, wie auch nach einer LA signifikant niedrigeres sBDNF.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit der vorliegenden Arbeit wird erstmalig in größerer Fallzahl ein signifikanter Anstieg der Konzentration von sBDNF bei der Lithiumaugmentation von Antidepressiva bei therapieresistenter unipolarer Depression gezeigt. Damit werden Ergebnisse zum Verlauf von BDNF unter Einnahme von Lithium aus Fallstudien zu unipolarer Depression¹⁰⁰ und aus Studien zu anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen repliziert.¹⁰¹⁻¹⁰³ Zudem liegen die Ergebnisse in Übereinstimmung mit Studien, die einen Anstieg von sBDNF unter Pharmakotherapie mit Antidepressiva zeigen.¹⁰⁸

Durch die zusätzliche Erhebung der Depressionsschwere können mögliche Zusammenhänge zwischen dem untersuchten biologischen Parameter sBDNF und der klinischen Entwicklung der Depression unter LA gemacht werden. Es konnte eine negative Korrelation zwischen sBDNF vor LA und der Abnahme der Depressionssymptome, also der HAMD-Wert-Reduktion gefunden werden. Je niedriger sBDNF vor LA desto stärker der Rückgang der Depressionssymptome im vierwöchigen Untersuchungszeitraum. Es konnte jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen der Depressionsschwere und sBDNF gefunden werden. HAMD vor LA und sBDNF vor LA, ebenso wie HAMD nach LA und sBDNF nach LA zeigten keine Korrelation. Auch die beobachteten signifikanten Entwicklungen der Abnahme der Depressionsschwere und des Anstiegs von sBDNF unter LA zeigten keinen direkten Zusammenhang. So zeigte sich keine Korrelation der Veränderungen von sBDNF unter LA mit der Veränderung des HAMD-Werts unter LA.

Da Thrombozyten das BDNF-Reservoir im Blut stellen, kann die Höhe von im Serum gemessenen BDNF durch die Thrombozytenkonzentration beeinflusst werden.⁵⁶ In der vorliegenden Arbeit fand sich vor LA eine positive Korrelation zwischen sBDNF und TK, nach LA ist diese Korrelation nicht mehr zu ermitteln, sodass ein von der TK unabhängiger Anstieg von sBDNF wahrscheinlich ist.

Ein Vergleich von sBDNF des therapieresistenten Patientenkollektivs dieser Untersuchung mit sBDNF von altersgematchten gesunden Kontrollen bestätigt die Ergebnisse aus der Literatur⁹² mit einem signifikant niedrigerem sBDNF bei depressiven Patienten vor aber auch nach einer vierwöchigen LA.

4.2 Ausblick auf die Diskussion

In der folgenden Diskussion sollen einerseits Fragen zur Prädiktion eines Therapieansprechens auf eine LA abgehandelt werden und andererseits Überlegungen über die Rolle von BDNF in der Ätiologie von Depressionen, wie auch der neurobiologischen Grundlage ihrer Behandlung angestellt werden. Im Punkt 4.3 erfolgt die Darlegung der Datenlage zum Verlauf von BDNF unter einer Therapie mit Antidepressiva bei unipolarer Depression. Im Punkt 4.4 wird das Hauptergebnis eines Anstiegs von sBDNF unter LA in die bestehende klinische Studienlage eingeordnet. Neben affektiven Erkrankungen werden dabei auch Ergebnisse bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen herangezogen. Die neurobiologischen Grundlagen dieses Anstiegs von BDNF unter einer Therapie mit Lithium sollen im Diskussionsabschnitt 4.5 erörtert werden. Inwiefern sich in unserer Arbeit und klinischen Studien eine Erholung der Neuroplastizität durch eine Lithium vermittelte Expressionszunahme von BDNF zeigen könnte, wird im Abschnitt 4.6 diskutiert. Im Abschnitt 4.7 wird das zweite Hauptergebnis einer negativen Korrelation von sBDNF vor LA mit der Abnahme der Depressionsschwere diskutiert. Dabei wird die vorliegende Arbeit mit Studien verglichen, die eine Therapieprädiktion einer antidepressiven Therapie mittels BDNF untersuchen. Besonders wird dabei auf die Therapieresponse bei der TRD eingegangen und die Möglichkeiten eines durch BDNF angepassten Therapiealgorithmus der Depression diskutiert. Im Punkt 4.8 werden die Einflussfaktoren auf sBDNF diskutiert. Dabei wird im Besonderen auf die in dieser Arbeit vorliegende Korrelation der TK mit sBDNF vor LA eingegangen. In der weiteren Diskussion wird im Punkt 4.9 der Vergleich von sBDNF des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs mit gesunden altersgematchten Kontrollen diskutiert. Im Punkt 4.10 sollen die Stärken und Limitationen der klinisch-methodischen Vorgehensweise dieser Untersuchung sowie die Nutzung des maßgeblichen Laborparameters BDNF diskutiert werden. Im Punkt 4.11 wird eine Einordnung der Ergebnisse hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz vorgenommen und eine Folgestudie zur Präzisierung unserer Forschungsergebnisse skizziert. Im Punkt 4.12 erfolgt eine kurze abschließende Schlussfolgerung.

4.3 BDNF unter antidepressiver Pharmakotherapie

Daten zu sBDNF bei unipolarer Depression unter Behandlung mit Antidepressiva liegen in großer Fallzahl vor. Molendijk et al. berichten in ihrer Metaanalyse mit insgesamt

9.448 Probanden über einen signifikanten Anstieg von sBDNF unter Therapie mit Antidepressiva sowie ein bei depressiven Patienten erniedrigtes sBDNF gegenüber gesunden Kontrollen.⁹² Auch in der vorliegenden Untersuchung stieg sBDNF unter einer antidepressiven Pharmakotherapie, hier aber der LA signifikant an. Es liegt jedoch ein anderer Zeitpunkt der antidepressiven Therapie vor. So erhielten die Patienten in der Metaanalyse von Molendijk ausschließlich Antidepressiva und keiner der Patienten wurde im Rahmen einer Therapieresistenz mit Lithium behandelt. Eine Aussage, welche Veränderungen sBDNF unter der Therapie mit Antidepressiva vollzogen hat, kann in unserer Studie nicht gemacht werden. Auch lässt sich nicht trennen, in wie weit der in unserer Untersuchung gezeigte Anstieg von sBDNF der zusätzlichen Gabe von Lithium oder der weitergeführten Therapie mit Antidepressiva zuzuordnen ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unser Ergebnis eines Anstiegs von sBDNF unter einer LA die bestehende Datenlage zum Verlauf von BDNF unter der Therapie mit Antidepressiva erweitert. Lithium als antidepressiv wirksames Pharmakon führt als Augmentation von Antidepressiva ebenso wie Antidepressiva alleine zu einem Anstieg von sBDNF bei Patienten mit unipolarer Depression. Wir nehmen an, dass bei Patienten mit TRD gerade die zusätzliche Gabe von Lithium, also eine LA zum Anstieg von sBDNF geführt hat und es unter Fortführung einer alleinigen Therapie mit Antidepressiva nicht zu solch einem Anstieg von sBDNF gekommen wäre.

4.4 BDNF unter Lithiumaugmentation

Bislang existieren nur wenige Ergebnisse zum Verlauf von BDNF im Serum/Plasma unter Einnahme von Lithium. So liegen für die bipolare Störung¹⁰¹ und Morbus Alzheimer¹⁰³ Studien vor, in denen ein Anstieg von BDNF unter Einnahme von Lithium gezeigt wird.

Für die LA bei unipolarer Depression mit Therapieresistenz auf Antidepressiva existiert bisher nur ein Fallbericht von zwei Patientinnen: Yoshimura et al.¹⁰⁰ eruierten nach vierwöchiger Therapie mit dem SSRI Paroxetin keine Besserung der Depressionssymptome und keine Veränderung von pBDNF. Danach wurde eine LA begonnen, welche bei einer Patientin nach zwei Wochen, bei der anderen Patientin nach vier Wochen zur Remission der Depression führte. Die Konzentration von pBDNF verdoppelte sich jeweils zum Zeitpunkt der Remission gegenüber der Messung vor Beginn der LA. In der

vorliegenden Untersuchung stieg sBDNF unter LA auch signifikant an, der Anstieg lag jedoch lediglich bei 8%. Vergleicht man diesen Fallbericht mit unserer Arbeit, so zeigen sich die Gemeinsamkeiten des Anstiegs von BDNF unter einer zusätzlichen Gabe von Lithium zum Antidepressivum sowie die hohe klinische Erfolgsrate der Intervention. Der starke Unterschied zwischen den relativen Anstiegen von BDNF unter gleicher Pharmakotherapie (SSRI + LA) lässt sich möglicherweise durch die sehr kleine Patientenzahl der Studie von Yoshimura et al. erklären. Neben der kleinen Fallzahl liegt noch eine weitere wichtige Limitation vor, die einen direkten Vergleich der Ergebnisse von Yoshimura et al. mit der vorliegenden Studie limitiert: Yoshimura et al. untersuchen BDNF im Plasma statt, wie in unserer Arbeit, im Serum. Auf die Vergleichbarkeit von sBDNF und pBDNF soll im späteren Diskussionsabschnitt „Stärken und Limitationen“ eingegangen werden.

Der gewählte Studienaufbau mit einer BDNF Bestimmung vor Beginn der Therapie mit Antidepressiva und erneut vor Beginn der LA und dann zum Zeitpunkt der Remission zeigt sich gut geeignet um einen möglichen Einfluss der AD vom Einfluss der LA zu differenzieren. Interessant für unsere Arbeit ist auch das Ergebnis, dass pBDNF in der Doppelkasuistik von Yoshimura et al. erst mit Beginn der LA anstieg, unter vierwöchiger Therapie mit einem SSRI jedoch unverändert blieb. Yoshimura et al. hypothetisieren, dass erst die Augmentation mit Lithium zum Anstieg des pBDNF geführt hat und ein solch später Effekt durch die SSRI unwahrscheinlich aber nicht auszuschließen ist.¹⁰⁰ Die Beantwortung dieser Frage bleibt in unserer Untersuchung offen, sBDNF stieg unter LA zwar signifikant an, erreichte aber nicht das Niveau gesunder Kontrollen, was in Übereinklang mit dem Befunden von Piccinni et al. steht.⁸¹

In einer Placebo-kontrollierten Studie mit 27 Alzheimer-Patienten von Leyhe et al. wurde ebenfalls BDNF im Serum bei einer Behandlung mit Lithium untersucht, was einen besseren Vergleich des Verlaufs von sBDNF unter einer Gabe von Lithium, bei jedoch anderer neuropsychiatrischer Erkrankung, ermöglicht. So zeigte sich dort ein signifikanter Anstieg von sBDNF unter zehnwöchiger Therapie mit Lithium.¹⁰³ Interessanterweise erreichten die Konzentrationen von sBDNF nach zehnwöchiger Lithiumgabe das Niveau der gesunden Kontrollgruppe, die Patienten mit Placeboeinnahme zeigten hingegen keine Veränderung von sBDNF im Untersuchungszeitraum. In unserer Arbeit stieg sBDNF nach vierwöchiger LA zwar signifikant an, blieb jedoch im Vergleich zu gesun-

den Kontrollen niedriger. Da in unserer Arbeit, die Kontrollgruppe aus einer anderen Studie der gleichen Arbeitsgruppe stammt, ist die Aussagekraft des Fall-Kontroll Vergleichs jedoch eingeschränkt. Hierauf soll später bei den Limitationen näher eingegangen werden.

Klinisch zeigte sich bei den mit Lithium behandelten Alzheimer-Patienten eine Verbesserung der krankheitsbedingten kognitiven Defizite, es konnte jedoch keine Korrelation der Veränderung von sBDNF und der klinischen Entwicklung der Demenz nachgewiesen werden. Auch in unserer Arbeit zeigte die Behandlung mit Lithium eine klinische Verbesserung der Depression ohne Korrelation der sBDNF-Zunahme mit der klinischen Entwicklung. Leyhe et al. postulieren eine BDNF-vermittelte Zunahme der Neuroplastizität, die sich peripher als Anstieg von sBDNF zeigt.¹⁰³ erinnert man sich an die BDNF-Hypothese der Depression von Duman und Nestler, so wird auch für die Depression eine verminderte Neuroplastizität als eine der pathogenetischen Grundlagen der Erkrankung angenommen.³³ Bei verschiedenen psychischen Krankheitsentitäten mit verminderter Neuroplastizität zeigt sich hier ein gleichartiger Effekt der Behandlung mit Lithium: Einerseits kommt es zu einer klinischen Besserung der Symptome, andererseits steigt sBDNF signifikant an. Weder bei Leyhe et al. noch in unserer Arbeit korrelieren diese Entwicklungen von sBDNF mit der klinischen Entwicklung der Alzheimer-Demenz oder der Depression. Dieses Ergebnis, dass es keine direkte Korrelation der Erkrankungsschwere mit der Konzentration von sBDNF gibt, wurde in einer großen Meta-Analyse von Molendijk für die unipolare Depression bestätigt.⁹²

Eine weitere vergleichbare Studie veröffentlichten de Sousa et al. Zehn Patienten mit akuter Manie zeigten einen signifikanten Anstieg von pBDNF nach 28 Tagen Lithium-Monotherapie, in der ebenfalls keine Korrelation zwischen dem pBDNF-Anstieg und einer Verbesserung der Manie ermittelt wurde. Simultan zu unserer Arbeit und der Studie von Leyhe et al zeigte sich ein Anstieg des peripher gemessenen BDNF (diesmal pBDNF) sowie eine klinische Verbesserung unter einer Behandlung mit Lithium, die jedoch in keiner Korrelation zueinander standen.¹⁰¹ Auch für die bipolaren affektiven Störungen wird BDNF als biologischer Parameter der Erkrankungsaktivität erforscht und eine verminderte Neuroplastizität mit einer Lithium-vermittelten Besserung derselben angenommen.¹¹⁶

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Behandlung mit Lithium in verschiedenen Krankheitsentitäten zu einem Anstieg von BDNF führt und es eine klinische Verbesserung der untersuchten Krankheitssymptome gibt. Eine Korrelation dieser beiden Entwicklungen, konnte jedoch in unserer oder vergleichbaren Arbeiten nicht gezeigt werden, sodass ein komplexerer Zusammenhang vermutet werden kann, welcher in zukünftigen Studien weiter untersucht werden sollte.

4.5 Neuroplastizität bei Depression

Insgesamt zeigt sich ein Schnittpunkt in der therapeutischen Nutzung von Lithium bei Erkrankungen mit ätiologisch vermuteter reduzierter Neuroplastizität und der Verbesserung von Krankheitssymptomen durch eine, möglicherweise BDNF-vermittelte, Erholung der Neuroplastizität.

4.5.1 Verminderte Neuroplastizität bei der Depression: Bildgebungsstudien

Duman et al. wiesen nach, dass affektive Erkrankungen mit Zellverlust und neuronaler Atrophie einhergehen.¹¹⁷ Post-mortem-Analysen zeigten dies insbesondere in Hirnarealen, wie dem Hippocampus und dem zerebralen Kortex.^{118,119} Savitz und Drevets zeigten durch Bildgebungsstudien jene Hirnregionen, in denen eine neuronale Atrophie vorliegt, und postulieren ein dadurch bedingtes Auftreten von Depressionssymptomen. So konnten Veränderungen im präfrontalen Kortex (PFC), im Hippocampus, im Gyrus cinguli, in der Amygdala und den Basalganglien gezeigt werden. Diese Veränderungen gingen mit reduzierter, wie im PFC, oder erhöhter neuronaler Aktivität, wie in der Amygdala, einher.¹²⁰ In unserer Arbeit konnten wir ein niedrigeres sBDNF bei den Studienpatienten mit TRD als bei gesunden Kontrollen zeigen und vermuten ebenfalls eine verminderte Neuroplastizität in depressionsrelevanten Hirnarealen. Gerade bei Patienten mit TRD liegt häufig eine längere und schwere Depressionssymptomatik vor¹³. Es lässt sich vermuten, dass eine neuronale Atrophie aufgrund einer verminderten Expression von BDNF bei TRD eher auftritt, als wenn es direkt unter einer Therapie mit AD zu einem Anstieg von BDNF und einer damit wahrscheinlich verbundenen Erholung der Neuroplastizität kommt.

4.5.2 Lithium erhöht die Expression von BDNF über die GSK-3 β

Chiu und Chuang wiesen neuroprotektive Effekte von Lithiumsalzen nach²³, die für die vorliegende Arbeit von besonderem Interesse sind. Duman et al. nehmen an, dass eine Fehlregulation der Neuroprotektion in der Ätiologie affektiver Erkrankungen eine Rolle spielt.³³ Chiu und Chuang zeigten die Wirkungsweise Lithiums auf zellbiologischer Ebene und erhärteten die Vorstellung, dass die Wirkung von Lithium auf das neuronale Überleben über die Glycogen Synthase Kinase 3 Beta (GSK-3 β) vermittelt wird. Dies führt zu einer Induktion und direkten Ausschüttung des Neurotrophins BDNF und seines Rezeptors TrkB, worüber zellprotektive Signalkaskaden Gen-Induktionen bewirken und damit die neuronale Plastizität erhöhen.²³

In Zellkulturen von Neuronen war BDNF durch eine mindestens dreitägige Lithiumapplikation dauerhaft erhöht.¹²¹ In Rattenneuronen wiesen Hiroi et al. einen lithiumbedingten Schutz vor zellschädigendem Stress am Endoplasmatischen Retikulum nach, was zu einer Verbesserung der synaptischen Plastizität führte.¹²²

Prickaerts et al. beobachteten in Tierstudien zu affektiven Erkrankungen ein maniformes Verhalten der Mäuse durch eine GSK-3 β -Hyperexpression.¹²³ Als etabliertes Tiermodell in der Testung von Antidepressiva gilt der Forced-Swim-Test, bei dem die Zeit, die ein Tier zeigt, bis es das Schwimmen in einem Becken aufgibt, als Maß seiner Depressivität interpretiert wird.¹²⁴ „Depressive“ Versuchstiere stellen in diesem Test das Schwimmen schneller ein. Diese Zeit kann durch Antidepressiva-Applikation verlängert werden.¹²⁵ Die spezifische GSK-3 β -Hemmung¹²⁶⁻¹²⁸ sowie die Gabe von Lithium¹²⁹ zeigen in diesem Test antidepressivaanaloge Effekte. Beim Menschen zeigt die Aktivität von GSK-3 β ebenfalls Krankheitsrelevanz, insbesondere in Assoziation mit affektiven Erkrankungen, Schizophrenie und Diabetes mellitus.¹³⁰ GSK-3 β gilt im allgemeinen Verständnis als zentraler pharmakologischer Angriffspunkt von Lithium.¹³¹ Zusätzlich konnte durch Adli et al. gezeigt werden, dass es ein unterschiedlich gutes Therapieansprechen auf eine LA, je nach genetischer Variante (SNP= single nucleotide polymorphism) gibt. Träger des CC Genotyps zeigten nach einer vierwöchigen LA eine signifikant bessere Remissionsrate von 56% gegenüber 31% Trägern des TT-Genotyps.¹³² Möglicherweise ließe sich in unserem Studienkollektiv durch eine Bestimmung des GSK-3 β -SNP's eine noch genauere Spezifizierung hinsichtlich eines Therapieansprechens auf ein LA treffen. Diese Bestimmung wurde leider bisher mit Pa-

tienten dieses Studienkollektivs nicht gemacht. Hierzu wäre zusätzlich eine besondere Einverständniserklärung der Patienten zur Gen-Analyse notwendig.

4.6 Effekte von Lithium auf die Neuroplastizität bei Depression

Mit einer Remissionsrate von 37% bei vorheriger TRD zeigt sich die antidepressive Potenz der LA in unserer Arbeit deutlich und auch das peripher gemessene sBDNF zeigt einen signifikanten Anstieg, dies jedoch unabhängig vom klinischen Verlauf der Depression. Es könnte also vermutet werden, dass auch bei Patienten, welche unter einer Therapie mit Antidepressiva keine Verbesserung der Depressionssymptome zeigen, also nach der Neurotrophinhypothese der Depression³³ unter einer verminderten Neuroplastizität in z.B. dem PFC und dem Hippocampus leiden¹²⁰, eine Erhöhung der Neuroplastizität durch die zusätzliche Gabe von Lithium möglich ist. Klinisch könnte sich dies in einer Abnahme der Depressionssymptome zeigen, messbar mit dem HAMD-17, laborchemisch in einem Anstieg von sBDNF. Fraglich bleibt, wieso auch bei den Patienten, die klinisch keine Verbesserung der Depression erleben, ein solcher peripherer sBDNF-Anstieg zu beobachten ist. Ebenso offen ist die Frage der Messbarkeit von neuronaler Plastizität in klinischen Studien und dessen Aussagekraft bei Depressionen. Zudem muss die Frage nach der klinischen Objektivierbarkeit von Veränderungen der Neuroplastizität gestellt werden. Näherungsweise kann versucht werden die angenommene verminderte Neuroplastizität durch gut messbare und vergleichbare Symptome der Depression zu erfassen. So gilt der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsverlust als Zusatzsymptom für die Diagnosestellung der Depression nach ICD-10; hierfür ist der Begriff „depressive Pseudodemenz“ geläufig. Trivedi et al. konnten diese neurokognitiven Defizite als Frühsymptome einer depressiven Episode nachweisen, die teilweise über die Remission der Depression hinaus anhielten.¹³³ Bei älteren depressiven Patienten konnte eine Korrelation zwischen einer Dysfunktion exekutiver Fähigkeiten (Planung, Initiierung und Abschluss von zielgerichteten Aktivitäten) und einem schlechteren Ansprechen auf eine antidepressive Therapie mit SSRI gezeigt werden.¹³⁴ Strukturelle und fMRT Studien zeigten frontostriatale Einschränkungen sowie eine Korrelation zu exekutiver Dysfunktion bei Depression älterer Patienten.¹³⁵ Die Messung kognitiver Defizite und deren Veränderungen könnte sich daher als Methode zur Ermittlung von Veränderungen der Neuroplastizität anbieten.¹³⁶ Oral et al. führten verschiedene kognitive Tests bei 39 depressiven Patienten und 40 Kontrollpersonen durch, konnten jedoch

keine Korrelationen von kognitiven Einschränkungen mit sBDNF-Konzentrationen beobachten.¹³⁷ Bei Patienten mit Schizophrenie in der Studie von Vinogradov et al. hingegen wurde nach der Durchführung eines Lernprogramms über zwei Wochen ein signifikanter Anstieg von sBDNF gezeigt. Nach zehn Wochen des Trainings stieg sBDNF auf das Level gesunder Kontrollen an. Die Vergleichsgruppe mit signifikant niedrigerem sBDNF, die im Gegensatz unstrukturiert Computer spielte, zeigte keine Veränderung von sBDNF gegenüber gesunden Kontrollen.¹³⁸ Leyhe et al. zeigten ebenfalls ein Ansteigen von sBDNF unter LA sowie eine Verbesserung in kognitiven Tests, sogar bei einer für eine Lithiumbehandlung untypischen Indikation, der Alzheimer-Demenz. Auch hier korrelierte sBDNF nicht mit der klinischen Entwicklung.¹⁰³ In einer Studie von Morimoto et al. zeigten Patienten mit Depression ein schlechteres Abschneiden in kognitiven Tests als gesunde Kontrollen und hatten ein niedrigeres sBDNF, es zeigte sich aber keine Korrelation der kognitiven Einschränkungen mit der Höhe von sBDNF.¹³⁶ In unserer Arbeit wurden keine Items erhoben, die spezifische Veränderungen der Neuroplastizität, z.B. durch neurokognitive Tests messen. Mit einer durchschnittlichen Abnahme des HAMD-Werts um 8,5 Punkte und einer Remissionsrate von 37% zeigt sich bei unserem Patientenkollektiv eine deutliche Abnahme der Depressionsschwere, in der z.B. eine Besserung der Depressionssymptome Konzentrationsverminderung, Aufmerksamkeitsverminderung, mnestiche Einbußen mit eingeschlossen sind. Es stellt sich die Frage ob einzelne psychopathologische Symptome der Depression, sich ggf. früher oder stärker durch eine sich erholende Neuroplastizität, verändern und wie diese messbar sein können. So könnten möglicherweise durch die Verbindung von Veränderungen des sBDNF mit Veränderungen in kognitiven Tests sensitivere und spezifischere Aussagen über eine Responseprädiktion auf eine LA gemacht werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der gezeigte Anstieg von sBDNF unter einer LA im Einklang mit Ergebnissen von grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten sowie klinischen Studien zum Verlauf von BDNF unter der Gabe von Lithium steht. Bildgebungsstudien zu Depression konnten eine neuronale Atrophie im präfrontalen Kortex (PFC), im Hippocampus, im Gyrus cinguli, in der Amygdala und den Basalganglien zeigen. In Tierstudien führte ein Gen-Knockout im Hippocampus von Mäusen zu depressionsartigem Verhalten.⁷⁴ Wenn beim Nager das BDNF-Gen im Gyrus Dentatus ausgeschaltet

wird, zeigt sich eine Abschwächung der Wirksamkeit der Antidepressiva Desipramin und Citalopram im Forced-Swim-Test.⁷³ Durch eine Lithium vermittelte Hemmung der GSK-3 β kommt es zu einer vermehrten Expression von BDNF²³, was im adulten Gehirn Neuronen vor glutamaterger Exzitotoxizität mittels TrkB schützt.^{41,42} BDNF hat über TrkB antiapoptotische Effekte.⁴³ In Zellkultur war BDNF durch eine mindestens dreitägige Lithiumapplikation dauerhaft erhöht.¹²¹ Die spezifische GSK-3 β -Hemmung¹²⁶⁻¹²⁸ sowie die Gabe von Lithium¹²⁹ zeigen beim Forced-Swim Test antidepressivaanaloge Effekte.

In einem Fallbericht bei Patientinnen mit TRD¹⁰⁰, bei Alzheimer Patienten¹⁰³, bei Patienten in einer manischen Phase¹⁰¹ kam es unter der Behandlung mit Lithium zu einem Ansteigen von BDNF im peripheren Plasma oder Serum. Unsere Arbeit zeigt, dass auch bei unipolarer Depression mit Therapieresistenz (TRD), bei der zusätzlichen Gabe von Lithium zu Antidepressiva, der LA, es zu einem Anstieg von BDNF kommt. Ebenso wie in den genannten klinischen Studien die BDNF unter Lithium-Therapie untersuchten^{100,101,103}, gibt es keine Korrelation der klinischen Entwicklung mit dem Anstieg von BDNF.

Wir nehmen an, dass es auch in der klinischen Anwendung von Lithium bei TRD zu einer GSK-3 β vermittelten vermehrten Expression von BDNF kommt. Dies konnten wir als Anstieg von sBDNF im Untersuchungszeitraum zeigen. Weiterhin nehmen wir auch eine BDNF-vermittelte Erholung der Neuroplastizität der bei Depression betroffenen Hirnareale an. Dies zeigte sich in unserer Arbeit als eine Verbesserung von Depressionssymptomen. Insgesamt ist jedoch von einem komplexeren Zusammenhang auszugehen, da keine Korrelation zwischen dem Anstieg von sBDNF und einer Verbesserung der Depression gesehen wurde. Limitierend hierbei sind die zahlreichen Einflussfaktoren auf das periphere BDNF zu nennen. Ebenso kann durch unsere Studie nicht unterschieden werden, welchen Effekt Lithium und welchen die Antidepressiva auf die Verbesserung der Depressionssymptome oder den Verlauf von sBDNF haben. Bezüglich der Depressionssymptome gehen wir bei der LA und einer Responserate von 40% und vorheriger Therapieresistenz in unserer Arbeit von einem vornehmlichen Effekt von Lithium aus. Für den Anstieg von sBDNF kann solch eine Einschätzung schwer gemacht werden und es lässt sich im Endeffekt nicht sagen, ob der gezeigte Anstieg von BDNF nun über Lithium oder die Antidepressiva, oder eben auch die Kombination der

Pharmaka bewirkt wurde. sBDNF als Parameter neuronaler Plastizität dient als gemeinsamer peripherer Laborparameter, der jedoch, je nach psychischer Krankheit, Veränderungen in unterschiedlichen Hirnarealen widerspiegeln könnte und mit klinisch unterschiedlichen, eventuell durch neurokognitive Tests erfassbaren Veränderungen einhergeht.

4.7 Negative Korrelation zwischen sBDNF vor LA und Abnahme der Depressionssymptome in HAMD-Wert.

Die durchgeführten statistischen Analysen zeigen eine negative Korrelation zwischen sBDNF vor LA und der Reduktion des HAMD-Wertes über den Untersuchungszeitraum: Je niedriger die Konzentration von sBDNF vor LA war, desto stärker fiel die HAMD-Wert-Reduktion, also die Abnahme der Depressionsschwere im Untersuchungszeitraum aus. Eine Vielzahl von Studien beschäftigt sich mit der Suche nach biologischen Parametern zur Prädiktion von Therapieansprechen bei unipolarer Depression. Bisher liegt noch keine Studie vor, die die Frage untersucht, inwieweit über die Konzentration von sBDNF vor LA eine Veränderung der Depressionsschwere unter einer LA bei einer TRD vorhergesagt werden kann.

In einer Arbeit von Tadić et al. wurde gezeigt, dass ein Nicht-Ansteigen von erniedrigtem sBDNF unter antidepressiver Therapie in Kombination mit einem Ausbleiben der Besserung der Depression nach vierzehntägiger Einnahme von Antidepressiva für eine Non-Response hochspezifisch ist.¹⁰⁶ In unserer Arbeit zeigten die Patienten mit niedrigem sBDNF die stärkste Verbesserung der Depression, dies aber zu einem Zeitpunkt, nachdem sie schon für mindestens vier Wochen Antidepressiva eingenommen hatten. Nur im Fallbericht von Yoshimura et al. konnte bis jetzt gezeigt werden, dass BDNF zuerst unter AD-Therapie nicht anstieg und es keine Besserung der Depression gab und es dann mit Beginn der LA zu einem Ansteigen von BDNF und einer Besserung der Depression kam.¹⁰⁰ Bringt man diese Befunde zusammen, so scheint ein niedrige Konzentration von BDNF, die ggf. auch unter einer vorherigen AD-Therapie nicht angestiegen ist, einen prognostischen Wert für das Ansprechen auf eine LA zu haben. In zukünftigen Studien, sollte, wie bei Yoshimura et al., untersucht werden, wie sich BDNF bei Non-Response auf AD entwickelt und welche Veränderungen, einerseits von BDNF, andererseits der Depressionsschwere mit einer LA einhergehen.

Interessante Befunde zeigen sich auch bei Studien, in denen bei TRD eine andere Therapiestrategie statt der LA gewählt wurde und in denen ebenfalls sBDNF und die Depressionsschwere sowie deren Verläufe bestimmt wurden. Hier wird BDNF auch zu einem Zeitpunkt vor Beginn einer Veränderung der Therapiestrategie bestimmt, also zu einem Zeitpunkt wenn Patienten schon über eine längere Zeit Antidepressiva eingenommen haben, dies aber nicht zum Therapieerfolg geführt hat. So können neben der LA andere Therapieverfahren bei TRD angewendet werden, zum Beispiel die Elektrokonvulsionstherapie (EKT). In einer Studie von Okamoto et al mit 18 Patienten stieg sBDNF unter EKT nur in der Gruppe der 12 Responder, es lag jedoch keine Korrelation zwischen dem Anstieg von sBDNF und einem Abfall der Depressionsschwere vor. Hinsichtlich des sBDNF vor EKT unterschieden sich die Responder und Non-Responder nicht signifikant.¹¹⁰ Hierzu kann man ein weiteres Ergebnis zu sBDNF bei der TRD anführen. So untersuchten Bocchio-Chiavetto et al. die Effekte einer EKT auf sBDNF bei 23 Patienten mit TRD und zeigten, dass nur Patienten mit niedrigem sBDNF vor einer EKT einen Anstieg von sBDNF zwischen dem Beginn und dem Tag der letzten EKT hatten.¹¹¹ In unserer Arbeit korreliert ein niedriges sBDNF vor der LA nicht mit einem größeren Anstieg von sBDNF im Untersuchungszeitraum, jedoch mit einer stärkeren Abnahme der Depressionsschwere. Dies gestattet die Vermutung, dass gerade ein niedriges sBDNF bei TRD eine hohe Erfolgsrate einer augmentativen Therapie, so z.B. einer LA oder auch einer EKT voraussagen könnte, was jedoch in zukünftigen Arbeiten noch bestätigt werden muss.

Eine andere Studie eruierte bei 25 Patienten eine Korrelation von hohem sBDNF vor Beginn einer Antidepressivatherapie mit einer frühen Besserung der Depressionssymptome.¹³⁹ Im Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist dies interessant, da eine konträre Korrelation präsentiert wird, diese jedoch vor Beginn der medikamentösen antidepressiven Therapie und nicht, wie in dieser Arbeit, nach mindestens vierwöchiger Antidepressivatherapie und TRD vorliegt. Hierauf soll gleich nochmal zurückgegriffen werden.

Im Hinblick auf die Konzentration von sBDNF bei TRD ebenfalls interessant sind Ergebnisse von Lee et al. So zeigte sich bei 34 Patienten mit unipolarer Depression in der Erhaltungstherapie mit AD ein signifikant niedrigeres sBDNF bei den Patienten die keine Response auf das SSRI Escitalopram zeigten.¹⁰⁷ In unserer Arbeit waren aufgrund

der Einschlusskriterien der Studie alle Patienten vor Beginn der LA Non-Responder auf die primäre Therapie mit Antidepressiva, der Anteil der Patienten die ein SSRI einnahmen, betrug 61 %. Die Patienten mit einem niedrigen Ausgangs-sBDNF zeigten in unserer Arbeit die stärkste Verbesserung der Depressionssymptome. In Anbetracht der bisherigen Ergebnisse in Zusammenschau mit unserem Ergebnis einer negativen Korrelation von sBDNF vor LA mit der Veränderung der Depressionsschwere können im Folgenden einige Überlegungen hinsichtlich der Nutzung von sBDNF als Responseprädiktor der LA gemacht werden.

Kommt es bei Patienten unter Behandlung mit AD zu einer Hochregulation von BDNF, messbar als Anstieg von sBDNF, scheint es, dass eine LA nicht so effektiv ist wie bei Patienten, bei denen AD nicht zu einer Hochregulation von BDNF führt. Steigt sBDNF unter der Therapie mit AD nicht an und es kommt nur zu einer unzureichenden Besserung der Depression, könnte gerade die LA noch zu einer Hochregulation von BDNF führen, was die Neuroplastizität verbessern und zur Abnahme der Depressionssymptome führen könnte. Da zentralnervöse und periphere BDNF Konzentrationen korrelieren,⁵⁵ nehmen wir an, dass sich über den Verlauf von sBDNF in peripherem Blut Rückschlüsse darauf ziehen lassen, ob BDNF unter einer bestimmten Therapie hochreguliert wird oder nicht in ausreichendem Maße. Erhärtet sich der Verdacht, dass die BDNF-Hochregulation durch ein ausbleibendes Ansteigen von sBDNF unter AD und einer unzureichenden Besserung der Depressionssymptomatik ausbleibt, kann gerade in diesen Fällen eine LA besonders indiziert sein. Die Ergebnisse werfen die Frage auf, ob anhand der Konzentration von sBDNF Patienten identifiziert werden könnten, die bei ausbleibendem Ansprechen auf eine Antidepressivatherapie früher von einer LA profitieren könnten. So könnte es möglich sein, dass Patienten mit hohem sBDNF und hohem HAMD-Wert (also einer aktuellen mittleren bis schweren depressiven Episode) eher von einer längeren Fortführung einer Therapie mit Antidepressiva oder Umstellung auf ein anderes Antidepressiva ohne zusätzliche LA profitieren. Patienten mit niedrigem sBDNF und hohem HAMD-Wert hingegen, könnten ggf. einen größeren Nutzen aus einer frühen LA ziehen. Diese Hypothese ließe sich in zukünftigen Studien, in denen sBDNF als möglicher Prädiktor eines Therapieansprechens auf eine LA untersucht werden kann, eruieren. Ein mögliches Studiendesign und dadurch beantwortbare Fragen sollen im letzten Diskussionspunkt „Ausblick“ erörtert werden.

Bisher ist die Nutzung von sBDNF als biologischer Parameter der Depression oder zur Vorhersage eines Therapieansprechens einer antidepressiven Therapie aufgrund der heterogenen Studienlage noch nicht möglich. Weitere Studien sind notwendig, um den zeitlichen Verlauf der Erkrankung unter verschiedenen Antidepressiva sowie die Verlaufsformen mit relativ hohen Raten an Non-Response zu untersuchen.

Für die Nutzung von BDNF als biologische Parameter müssen zusätzliche Bedingungen erfüllt werden. Ein biologischer Parameter sollte die Aufgabe erfüllen, zwischen verschiedenen Erkrankungen unterscheiden zu können.¹⁴⁰ Dies ist in Anbetracht der Vielzahl an Erkrankungen, bei denen eine Veränderung des sBDNF im Vergleich mit Gesunden gefunden wird, schwierig. So werden in differentialdiagnostisch nahen psychischen Erkrankungen, wie unipolarer Depression⁹², Schizophrenie¹⁴¹, Bipolarer Störung¹¹⁶, Essstörungen¹⁴² und Angststörungen¹⁴³, Veränderungen des sBDNF gezeigt.

Eine weitere wichtige Einschränkung für die Nutzung von sBDNF als biologischer Parameter für neuropsychiatrische Erkrankungen sind die nicht zentralnervösen Quellen von sBDNF im peripheren Blut, wie Immun-, Leber-, glatte Muskel- und Endothelzellen.^{50,55,144} Ebenso wirken sich Thrombozyten als peripherer Speicher von BDNF auf die Höhe von sBDNF aus.⁵⁶ Untersuchungen an Ratten zeigen korrelierende Konzentrationen von BDNF in zentralem Nervensystem und Serum.^{55,145} Letztlich kann jedoch bislang keine klare Aussage darüber getroffen werden, inwieweit die Untersuchung von sBDNF im peripheren Blut tatsächlich die zentralnervösen Vorgänge widerspiegelt. Auf diese Limitation soll später im Diskussionsabschnitt 4.6 eingegangen werden. Ebenso fehlen bis dato Referenzwerte zur physiologischen oder möglicherweise auch pathologischen Konzentration von sBDNF.

Auf der Suche nach biologischen Parametern in der Psychiatrie gilt sBDNF insgesamt als interessanter möglicher Kandidat für die unipolare Depression. Die Ergebnisse bisheriger Forschung sind jedoch sehr heterogen. Mit den Befunden zu BDNF aus anderen psychischen Erkrankungen ergibt sich eher ein Bild, das mit der kategorialen Einteilung psychischer Erkrankungen aufgrund von Symptomkonstellationen schwierig zu vereinbaren ist. So könnten sich über solche biologischen Parameter auch neue Gruppierungen von Patienten und diagnostischen Entitäten zeigen, was in den Untersuchungen zu Ätiologie und Therapien psychischer Erkrankungen eventuell neue Wege

aufzeigen könnte. Um der kategorialen Einteilung psychischer Erkrankungen nach ICD und DSM gerecht zu werden, gelten derzeit Multi-Assay-Tests als erfolgversprechend. So kann durch den Einsatz eines Multi-Assay-Tests mit verschiedenen, bei unipolarer Depression veränderten Parametern – unter anderem sBDNF – mit einer hohen Sensitivität und Spezifität zwischen unmedizierten depressiven Patienten und gesunden Kontrollen unterschieden werden.¹⁴⁶ In zukünftigen Studien könnte der Einsatz solcher Multi-Assay-Tests auch bei TRD und der Response-Prädiktion einer LA überprüft werden.

Die gezeigte schwache negative Korrelation zwischen sBDNF vor LA und der HAMD-Reduktion lässt zusammenfassend einige Schlussfolgerungen zu. Die Patienten mit dem niedrigsten sBDNF vor der LA profitierten in unserer Studie klinisch am meisten von ihr. Da Antidepressiva bei Depression zu einem Ansteigen von SBDNF führen⁹², kann vermutet werden, dass bei Patienten, welche unter Antidepressiva keine Besserung der Depressionssymptome zeigen und eine relativ niedrige Konzentration von sBDNF haben, sich eben diese BDNF-vermittelte Erholung der Neuroplastizität, klinisch als Besserung der Depression bemerkbar, nicht einstellt. Es könnte sein, dass die Patienten bei denen Antidepressiva keine vermehrte Expression von BDNF induzieren können und die damit möglicherweise auch klinisch weniger von ihnen profitieren, in besonderem Maße von einer Behandlung mit Lithium profitieren könnten.

4.8 Einflussfaktoren auf sBDNF

Die Konzentration von sBDNF wird, neben neuropsychiatrischen und anderen somatischen Erkrankungen, durch eine Vielzahl von weiteren Faktoren beeinflusst. Dies erschwert die Etablierung von sBDNF als biologischer Parameter. So werden in der Literatur viele Einflussfaktoren auf die Konzentration von sBDNF beschrieben: Alkoholkonsum und Rauchen¹⁴⁷, Schlafprobleme¹⁴⁸, die Jahreszeit¹⁴⁹, frühkindliches Trauma¹⁵⁰, der BMI und Essstörungen¹⁴², unterschiedliche Antidepressiva¹⁵¹ und die TK¹⁰⁵.

4.8.1 Einfluss der Thrombozytenkonzentration auf sBDNF

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die TK im Zusammenhang mit sBDNF untersucht. Eine Korrelationsanalyse zeigte eine schwache Korrelation zwischen sBDNF vor LA und der TK vor LA, nach der LA zeigte sich keine Korrelation mehr. Fujimura et al. zeigten, dass Thrombozyten als periphere Speicher für BDNF dienen.⁵⁶ Eine Reihe von

Autoren haben sich entsprechend mit der Rolle der Thrombozyten und BDNF bei psychischen Erkrankungen befasst. Lee und Kim fanden eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigte Konzentration von BDNF in Thrombozyten bei Patienten mit Depression.¹⁰⁴ Ziegenhorn et al. zeigten in einer Patientenkohorte höheren Alters eine positive Korrelation der Konzentration von sBDNF mit der TK, unabhängig ob bei depressiven Patienten, Patienten mit Alzheimer-Demenz oder bei gesunden Kontrollen.¹⁰⁵

Bis zur vorliegenden Untersuchung liegen keine klinischen Studien am Menschen vor, die den Verlauf von sBDNF bei Depression unter LA in Zusammenhang mit der TK beschreiben. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine positive Korrelation der TK mit der Konzentration von sBDNF vor LA, nicht jedoch nach LA. Peripheres BDNF wird zu ca. 90 % in Thrombozyten gespeichert^{56,57}, und seine Freisetzung kann durch deren Aktivierung, also Aggregation⁵⁶, und durch Antidepressiva in vivo bei der Ratte, wie auch in vitro reguliert werden.⁵⁷ Diese Freisetzung durch Antidepressiva gestattet die einfache Hypothese, dass Personen mit einer höheren Konzentration von Thrombozyten im Blut durch die Gabe von Antidepressiva mehr BDNF aus Thrombozyten ins Blut abgeben können, was als sBDNF in unserer Studie messbar ist. In der vorliegenden Arbeit bestätigen sich die Vorbefunde von Ziegenhorn et al. eines Zusammenhangs von sBDNF mit der TK bei Patienten mit Depression nur zum Zeitpunkt vor der LA. Nach mindestens vierwöchiger LA fand sich die signifikante Korrelation der TK mit sBDNF, die zum Zeitpunkt vor LA bestand, nicht mehr, so dass Lithium eventuell einen von Thrombozyten unabhängigen Effekt auf die Konzentration von sBDNF ausübt. Die potenzielle Nutzung von BDNF als biologischer Parameter der Depression bedarf zwingend der genauen Kenntnis des Einflusses der Thrombozyten als größte periphere BDNF-Speicherquelle und ihrer Auswirkungen auf die Konzentration von sBDNF.

4.9 sBDNF bei Patienten mit TRD und gesunden Kontrollen

In unserer Untersuchung zeigt sich sBDNF in der therapieresistenten depressiven Patientenkohorte vor und nach LA gegenüber altersgematchten gesunden Kontrollen signifikant erniedrigt. Molendijk et al. zeigten 2013 bei 9.448 Probanden in der bisher größten Meta-Analyse zu sBDNF ein hochsignifikant niedrigeres BDNF bei depressiven Patienten gegenüber gesunden Kontrollen.⁹² Damit liegen die von uns gezeigten Ergebnisse in Übereinstimmung mit den bisherigen Daten und erweitern diese mit dem Er-

gebnis, dass sBDNF nach einer vierwöchigen LA bei Patienten niedriger ist als bei gesunden Kontrollen. Auch aus diesen Ergebnissen ergeben sich weitere Fragen zur Nutzbarkeit von sBDNF als biologischer Parameter der Depression, was am Ende dieses Abschnittes diskutiert werden soll.

Karlović et al. zeigten, dass sBDNF zur serologischen Unterscheidung von Patienten mit einer ersten unmedizierten depressiven Episode und gesunden Probanden mit einer Sensitivität von 83,9 % und einer Spezifität von 93 % geeignet ist.¹⁵² In der vorliegenden Studie war sBDNF depressiver Patienten zum Zeitpunkt vor und nach LA gegenüber dem sBDNF gesunder Kontrollen signifikant erniedrigt. Dieser Unterschied war unabhängig von der Remission. Es ist also bei Patienten mit TRD unter LA auch nach Erreichen der Remission der Depressionssymptome noch möglich diese Patienten-Gruppe mittels sBDNF von einer gesunden Kontrollgruppe zu diskriminieren. Es stellt sich also die Frage, ob und in welchem zeitlichen Rahmen sBDNF nach Erreichen einer stabilen Remission auf die Konzentration von gesunden Kontrollen ansteigt und welche weiteren Einflussfaktoren vorliegen. In einer Studie von Piccinni et al. zeigte sich ein Angleichen von pBDNF auf das Niveau gesunder Kontrollen nach einem Monat Behandlung mit Antidepressiva. Die Konzentration von sBDNF blieb jedoch über den gesamten Untersuchungszeitraum von einem Jahr signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollen.⁸¹ Eine Untersuchung zeigte bei Patienten sechs Monate nach Remission von einer Depression ein signifikant höheres sBDNF als bei Patienten mit aktueller Depression ohne Unterschied zu gesunden Kontrollen.¹⁵³ In unserer Arbeit lag der Untersuchungszeitraum im Durchschnitt bei vier Wochen, was im Vergleich zur vorhergenannten Studie mit einem Untersuchungszeitpunkt von 6 Monaten nach Remission ein relativ kurzer Untersuchungszeitraum bezüglich der Frage des Angleichens von sBDNF depressiver Patienten nach erfolgter Remission auf das Level von gesunden Kontrollen ist. Die Frage in wie weit überhaupt und wenn, in welchem Zeitrahmen sBDNF bei Patienten mit TRD, die mit einer LA eine Remission erreichen, auf das Level von gesunden Kontrollen ansteigt, kann mit unserer Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Hierfür wäre in zukünftigen Studien die Bestimmung von sBDNF in Follow-Up Visiten zu späteren Zeiträumen, z.B. nach 6 und 12 Monaten sinnvoll. Zusammenfassend berührt die Frage des Unterschieds zwischen den Konzentrationen von sBDNF zwischen depressiven Patienten, remittierten Patienten und gesunden Kontrollen die Frage inwiefern sBDNF als Trait- oder State-Parameter von Depressionen Verwendung finden kann.

4.10 Stärken und Limitationen

Als Stärken der vorgelegten Arbeit kann die große Fallzahl von 83 Patienten, ein mit anderen LA-Studien bei TRD vergleichbares Patientenkollektiv, ein prospektiver Ansatz welcher den Laborwert sBDNF und die Depressionsschwere in HAMD-Wert vor und nach 4 Wochen LA erhebt, genannt werden. Damit kann erstmalig in großer Fallzahl der Verlauf von sBDNF unter LA bei TRD beschrieben werden und mit der klinischen Entwicklung der Depression korreliert werden. Weiterhin liegen bei mehr als der Hälfte der Patienten die Thrombozytenkonzentration, als wichtiger Einflussfaktor auf das periphere sBDNF, zu beiden relevanten Untersuchungszeiträumen, also vor der LA und nach mindestens 4 Wochen LA, vor. Es kann auf sBDNF einer altersgematchten gesunden Vergleichsgruppe zurückgegriffen werden.

Als Limitationen der Arbeit können folgende Punkte genannt werden: Die Patienten erhielten zusätzlich zur LA eine stabile, jedoch heterogene antidepressive Begleitmedikation und die TK lag nicht von allen Studienpatienten vor. sBDNF der gesunden Kontrollgruppe stammt aus einer Vorläufer-Studie mit Bestimmung von sBDNF im selben Labor mit derselben Methode. Es gab keine Kontrollgruppe welche eine Augmentation mit Placebo erhielt. Weitere Einflussfaktoren auf sBDNF konnten nicht berücksichtigt werden.

Die hier kurz genannten Stärken und Schwächen sollen nun ausführlich angeführt und diskutiert werden.

4.10.1 Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

Bei den 83 Patienten der vorliegenden Studie lag ein für die klinische Forschung mit depressiven Patienten typischer Altersdurchschnitt von $48,46 \pm 14,35$ Jahren und einer Geschlechterverteilung analog zur epidemiologischen Verteilung dieser Erkrankung mit einem Frauenanteil von 64 % vor.^{3,4} Dies ermöglicht die Vergleichbarkeit zwischen den Studien und eine Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse auf depressive Patienten in der Allgemeinbevölkerung.

In der vorliegenden Studie respondierte 42 % der Patienten auf die Therapie durch Senkung der Depressionssymptomatik auf die Hälfte, 37 % der Patienten zeigten nach mindestens vierwöchiger LA so geringe Depressionssymptome, dass sie als remittiert

galten. Die Therapieerfolgsrate der LA unserer Studie ist damit mit der in der größten Meta-Analyse von Crossley et al. gezeigten Responseraten von 41 % vergleichbar.¹⁹ Eine Remissionsrate wurde nicht angegeben. Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten erreichten eine weitaus höhere Remissionsrate als in der Literatur in der STAR*D – Studie beschrieben (15,9 %).¹⁵⁴ Als Limitation zum Vergleich der Remissionsraten kann jedoch der naturalistische Ansatz der STAR*D-Studie genannt werden. Die höhere Remissionsrate in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zur STAR*D-Studie kann seine Ursache darin haben, dass ein großer Anteil der Patienten (88 %) einen suffizienten Lithiumserumspiegel von $\geq 0,5\text{mmol/l}$ über mindestens zwei Wochen hatte. In der Literatur ist dies nicht bei allen Studien, die Erfolgsraten der LA untersuchen, der Fall.¹⁹ Alle in die Studie aufgenommenen Patienten erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien und durchliefen den Studienzyklus ohne Gründe für einen drop-out.

4.10.2 Einfluss der Pharmakotherapie mit Antidepressiva und Antipsychotika auf sBDNF

In unserer Studie wurde nach einer mindestens vierwöchigen Gabe eines Antidepressivums ohne ausreichenden Therapieerfolg eine LA, also die zusätzliche Gabe von Lithium zum Antidepressivum begonnen. Mittels der Einschlusskriterien wurde die Voraussetzung, dass das Antidepressivum mindestens vier Wochen eingenommen wurde und dass es in den letzten 2 Wochen keine Veränderung der Dosis des Antidepressivums gegeben hat, überprüft. Während der LA durfte das Antidepressivum ebenfalls nicht in seiner Dosis verändert oder abgesetzt werden. Die bisherige Studienlage zeigt in sehr großer Fallzahl, dass Antidepressiva zu einem Anstieg von sBDNF führen.⁹² Differentielle Effekte der verschiedenen Antidepressiva auf den Anstieg von sBDNF konnten bisher nicht nachgewiesen werden. Weiterhin wurden zum Teil Antipsychotika verabreicht, welche in der Augmentation von Antidepressiva Verwendung finden. Bei Patienten mit Schizophrenie führte die Gabe von Antipsychotika nicht zu einem Anstieg von sBDNF, selbst in einem fünfjährigen Untersuchungszeitraum.¹⁵⁵ Letztendlich lässt sich in unserer Studie nicht abschließend klären, inwiefern der gezeigte Anstieg von sBDNF unter LA nicht auch durch die Gabe der Antidepressiva verursacht sein kann. Es ist auch denkbar, dass bei TRD gerade die gemeinsame Gabe eines Antidepressivums und Lithium zum Anstieg von sBDNF führen. Eine alleinige Gabe von Lithium ist bei TRD nicht indiziert, führte aber bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie der Alzheimer Demenz¹⁰³ oder einer manischen Phase bei bipolarer Störung¹⁰¹ zu einem

Anstieg von sBDNF. Wir vermuten, dass ähnlich wie im Fallbericht von Yoshimura¹⁰⁰, BDNF erst unter der LA ansteigt. Dies wäre in Übereinstimmung mit der von Duman geprägten Neurotrophinhypothese der Depression, dass antidepressive Therapie zu einer vermehrten Expression von BDNF führt und dies eine Besserung der Depression nach sich zieht³³, was peripher als Anstieg von sBDNF messbar ist.

4.10.3 Einflussfaktoren auf die Feststellung der Depressionsschwere in HAMD-Punkten

Die Untersuchung von sBDNF bei TRD war Teil einer Multicenter-Studie und die Studienvisiten wurden durch geschulte Mitarbeiter unserer Arbeitsgruppe Affektive Störungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte durchgeführt. Da es sich bei psychometrischen Tests, wie dem HAMD-17, um Fremdbeurteilungsverfahren der Depressionsschwere handelt, mussten Störfaktoren minimiert werden. So wurde jeder Patient über den Untersuchungszeitraum von nur einem Studienmitarbeiter betreut. Zur Minimierung einer Inter-Rater-Variabilität wurden gemeinsame HAMD-17-Trainings durchgeführt und eine maximale Diskrepanz aller Studienmitarbeiter bei drei HAMD-Punkten festgelegt und dies in wiederholten HAMD-17 Trainings auch jeweils erreicht.

4.10.4 Psychotherapie als Einflussfaktor auf die Depressionsschwere

Als weiterer wichtiger, in dieser Studie nicht mit einbezogener Einflussfaktor ist die Intensität der multimodalen Psychotherapie, die der jeweilige Patient erhielt, zu nennen. Vor allem bei der Frage der Veränderung der Depressionsschwere im Untersuchungszeitraum von 4 Wochen kann die Durchführung oder Nicht-Durchführung einer multimodalen Psychotherapie erhebliche Veränderungen bewirken. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten befanden sich während der LA in stationärer Behandlung in psychiatrischen Kliniken und hatten dort Zugang zu psychotherapeutischen Therapiemöglichkeiten. In wie weit dies durch die Patienten genutzt wurde und in wie weit qualitative Unterschiede zwischen den Studienzentren herrschten, wurde nicht erhoben. In den Vergleichsstudien, die zum Verlauf von BDNF unter einer antidepressiven Pharmakotherapie oder EKT gemacht wurden, wurde der mögliche Einfluss der psychotherapeutischen Interventionen ebenfalls nicht mit einbezogen.

4.10.5 Der Vergleich der Studienpatienten mit gesunden Kontrollen

Gesunde Probanden wurden im Rahmen einer Vorgängerstudie der gleichen Arbeitsgruppe rekrutiert und die Daten bereits in einer früheren Arbeit veröffentlicht.^{80,112} Die Bestimmung von sBDNF erfolgte im selben Labor unter Verwendung der selben Labormethode mit einer durch Studien gezeigten Inter-Assay-Varianz von 34,1 %⁹⁰, die in dieser Arbeit für den Vergleich mit den gesunden Probanden beachtet werden muss. Zudem liegen für die gesunden Kontrollen keine weiteren Daten zu den oben genannten möglichen Einflussfaktoren, wie die TK vor. Die Serumkonzentration von BDNF gesunder Probanden erreichte in der vorliegenden Studie ähnliche Werte wie in der Metaanalyse von Sen et al., in die explizit gesunde Probanden eingeschlossen und in der Absolutwerte von sBDNF publiziert wurden,¹⁰⁸ was für eine gute Vergleichbarkeit mit Studien spricht, in denen sBDNF von depressiven Patienten mit gesunden Kontrollen verglichen wird.

4.10.6 sBDNF

4.10.6.1 Frage der Normalverteilung von sBDNF

In der vorliegenden Arbeit bestätigt sich bei einer Fallzahl von 83 Patienten eine Normalverteilung von sBDNF und es konnten statistisch signifikante Ergebnisse generiert werden, die den aktuellen Stand der Forschung sinnvoll erweitern. Zu diskutieren bleibt, wieso in anderen Studien zu sBDNF, so bei Ziegenhorn et al. keine Normalverteilung von sBDNF vorlag, obwohl eine größere Fallzahl erreicht wurde. Einer der Gründe könnte das unterschiedliche Altersspektrum der untersuchten Patienten sein, so lag das Durchschnittsalter bei Ziegenhorn et al. bei $84,6 \pm 8,5$ Jahren im Gegensatz zu $48,46 \pm 14,35$ Jahren in dieser Untersuchung. So zeigte Ziegenhorn et al. zwar eine Abnahme der Konzentration sBDNF mit dem Alter, wobei jedoch auch unterschiedliche Befunde je nach Geschlechtern vorlagen.¹⁰⁵ Es lässt sich hypothetisieren, dass bei der Untersuchung des älteren Patientenkollektives mit einem höheren Lebensalter gewisse kumulative Effekte der Einflussfaktoren auf sBDNF vorliegen können (z.B. eine größere Inzidenz neuropsychiatrischer und somatischer Erkrankungen) und sich damit eine größere Streuung ergibt und somit keine Normalverteilung gefunden wurde, obwohl eine größere Fallzahl mit 465 Patienten vorlag.

4.10.6.2 Vergleichbarkeit der sBDNF Konzentration verschiedener Studien und Frage der Labormethoden

Die Absolutkonzentrationen von BDNF im Serum verschiedener Studien beim Menschen zeigen sich sowohl bei an Depression erkrankten als auch gesunden Individuen äußerst heterogen. Ebenso fehlen bis dato Referenzwerte zur Konzentration von sBDNF. Eine Vergleichbarkeit der absoluten sBDNF-Konzentrationen zwischen den Studien ist dadurch kaum gegeben. Die Metaanalyse von Sen et al. umfasst 11 Studien, bei denen sowohl die Änderungen von sBDNF bei depressiven Patienten vor und nach therapeutischer Intervention im Vergleich zu gesunden Kontrollen als auch sBDNF-Absolutwerte angegeben sind.¹⁰⁸ Zwischen den einzelnen Studien zeigten sich deutliche Unterschiede der sBDNF-Konzentrationen, sowohl in den Gruppen der depressiven Patienten als auch in den gesunden Kontrollgruppen. Die labortechnischen Methoden waren ähnlich: Nahezu alle Autoren, mit Ausnahme von Aydemir et al. nutzten die ELISA-Kits zur BDNF-Bestimmung der Firma Promega Inc. (Madison, WI, USA und Catalys AG, Wallisellen, eine Schweizer Dependenz Promega's). Aydemir et al. führten ihre Analysen mit dem ELISA-Kit der Firma Quantikine (R&D Systems Inc., USA) durch.^{83,86} Die Unterschiede mit einer für das ELISA-Kit der Firma Promega beschriebenen Inter-Assay-Varianz von 34,1 %⁹⁰ sind dafür nicht allein erklärbar. Bei den gesunden Kontrollen lagen die gemittelten sBDNF-Spiegel zwischen den Studien im Bereich von 12,2 ng/ml⁸⁵ bis zu 42,5 ng/ml⁸⁹, bei den Gruppen der depressiven Patienten von 9,5 ng/ml⁸⁴ bis zu 29,0 ng/ml⁸⁹. In der vorliegenden Untersuchung lagen die sBDNF-Absolutwerte bei depressiven Patienten ($9,21 \pm 4,1$ ng/ml vor LA) und gesunden Kontrollen im niedrigen Bereich ($16,42 \pm 7,40$ ng/ml) verglichen mit der genannten Metaanalyse von Sen et al.¹⁰⁸

4.10.6.3 Vergleichbarkeit von sBDNF und pBDNF in klinischen Studien

Piccinni et al. konnten bei der parallelen Bestimmung von sBDNF und pBDNF am selben Patienten ein signifikant niedrigeres sBDNF, wie auch pBDNF von unbehandelten depressiven Patienten verglichen mit Gesunden nachweisen. Nach Gabe von AD zeigte sich ein Anstieg von pBDNF auf das Level gesunder Kontrollen innerhalb eines Monats. sBDNF blieb über den Beobachtungszeitraum von einem Jahr signifikant gegenüber den gesunden Kontrollen erniedrigt.⁸¹ Ein direkter Vergleich der Absolutwerte, wie auch

des zeitlichen Verlaufs nach Intervention, von pBDNF und sBDNF ist somit nur bedingt möglich, aufgrund der gleichen Richtung der Veränderung von BDNF nach Intervention kann ein longitudinaler Vergleich jedoch durchgeführt werden.¹⁵⁶

4.10.6.4 Zusammenhang zwischen peripherem sBDNF und zentralnervösen Vorgängen

Es stellt sich auch die Frage, inwieweit die in der vorliegenden Studie gewonnenen Erkenntnisse über eine Veränderung des im peripheren Blut gemessenen sBDNF Rückschlüsse auf zentralnervöse Vorgänge zulassen. Beim Menschen und bei Ratten ist BDNF durch Immunosorbent-Assays im peripheren Blut und im Hirngewebe nachweisbar, im Hirngewebe wird jedoch eine höhere Konzentration des Proteins gefunden.^{51,52} Im Tierversuch wurde bereits der Nachweis erbracht, dass BDNF die Blut-Hirn Schranke passieren kann⁵⁴ und eine Korrelation der Gewebskonzentrationen zwischen zentralem Nervensystem und peripherem Blut besteht.⁵⁵ Beim Menschen konnte diese Korrelation bisher noch nicht gezeigt werden. BDNF-Gewebskonzentrationen von Nagern im Reifungs- und Alterungsprozess zeigen in Serum und Hirngewebe korrelierende Konzentrationen, die sich gemeinsam in der Ontogenese verändern.⁵⁵ Beim Menschen wurde in einer vom Gehirn ableitenden Vene höheres sBDNF als in einer peripheren Arterie gemessen, was auf eine höhere zentralnervöse Ausschüttung hinweist.⁵³ Anhand dieser Studienergebnisse erweist sich die Untersuchung des peripheren sBDNF als probates Mittel, um auf zentralnervöse Vorgänge zu schließen und Pathomechanismen der Depression nachzuvollziehen. Limitierend sind jedoch verschiedene Einflussfaktoren auf die Konzentration von sBDNF im peripheren Blut, was in unserer Arbeit, soweit erfasst, untersucht wurde und im nachfolgenden Punkt diskutiert werden soll.

4.10.6.5 Einflussfaktoren auf sBDNF in der vorgelegten Untersuchung

Bus et al. beschreiben einen Einfluss des Ernährungsstatus auf sBDNF.¹⁴⁷ In der vorliegenden Untersuchung konnte auf diesen Einflussfaktor aus Gründen der Praktikabilität, dem Aufsuchen der Patienten in verschiedenen Kliniken Berlins und Leipzig, nicht eingegangen werden. Es zeigt sich dennoch eine Homogenität, da die Blutentnahme zur BDNF-Bestimmung bei allen Patienten nach der normalen Frühstückszeit erfolgt, und die Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit zu diesem Zeitpunkt nicht nüchtern wa-

ren. Weiterhin konnte die circadiane Freisetzung von BDNF mit einer maximalen Blutkonzentration am Morgen aufgrund der räumlichen Trennung der Studienzentren nur marginal berücksichtigt werden.¹⁵⁷ Ebenfalls aus Gründen der Studienpraktikabilität bei mehreren Studienkliniken im gesamten Berliner Stadtgebiet und Leipzig wurden die Blutabnahmen von 10 Uhr morgens bis 16 Uhr am Nachmittag durchgeführt. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass in der einzigen den circadianen Verlauf von BDNF untersuchenden Studie von Begliuomini et al. junge, gesunde Männer untersucht wurden.¹⁵⁷ Eine direkte Übertragung der Erkenntnisse auf ein älteres, geschlechtlich gemischtes, depressives Patientenkollektiv ist zu hinterfragen und höchstwahrscheinlich limitiert. Die signifikanten saisonalen Unterschiede¹⁴⁹ zeigen eine allgemeine Einschränkung der Vergleichbarkeit zwischen Querschnittsstudien, die Aussagen über die Konzentrationen von sBDNF treffen. Bei Längsschnittstudien, wie der vorliegenden Arbeit sind vor allem Zeiten zu beachten, in denen ein Übergang von relativ höherem sBDNF (Sommer) zu niedrigerem sBDNF (Winter) stattfindet. In dieser Zeit, dem Frühling und dem Herbst können die saisonalen Veränderungen von sBDNF Effekte einer Intervention, wie z.B. der LA überlagern und deren Interpretation erschweren.¹⁴⁹ In der vorliegenden Arbeit fielen nur 8 von 83 Patienten mit ihren Untersuchungszeiträumen in diese relevanten Zeiten, sodass die Limitation von eher geringerer Relevanz zu sein scheint. Weiterhin wurden in den bisher in dieser Arbeit angeführten Human-Studien zu sBDNF, die o.g. Einflussfaktoren ebenso nicht spezifisch beachtet, sodass eine Vergleichbarkeit aufgrund ähnlich „unkontrollierter“ naturalistischer Bedingungen möglich ist.

Weitere denkbare methodische Einflussfaktoren, wie die Zeit des Transports von der korrespondierenden Klinik zum Labor am Campus Charité Mitte oder die unterschiedlich lange Kühlzeit bei -80°C bis zu einer Dauer von 3,5 Jahren stufen Bus et al. auf der Grundlage ihrer Studien als marginal ein.¹⁴⁷ Für weitere in der Literatur beschriebene Einflussfaktoren auf sBDNF, wie das Lebensumfeld (urban oder ländlich) sowie der Nikotin- und Alkoholkonsum,¹⁴⁷ wurde in dieser Arbeit ein nur geringer Einfluss auf sBDNF angenommen. Bus et al. finden Konzentrationsunterschiede von sBDNF für Menschen mit Wohnsitz in urbanen oder ländlichen Regionen.¹⁴⁷ Zum Zeitpunkt der LA und sBDNF-Bestimmung befanden sich alle Patienten in stationärer Behandlung in städtischer Umgebung (Berlin und Leipzig), sodass der Einfluss für die vorliegende Untersuchung als eher gering einzustufen ist. Bezüglich des Alkoholkonsums wird die

Trinkmenge, nicht jedoch die Abhängigkeit als Einflussfaktor ermittelt.¹⁴⁷ Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung oder schädlichem Alkoholkonsum wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Der explizite Alkoholkonsum wurde nicht erfasst, da sich die Patienten zum Zeitpunkt der LA in stationärer Behandlung befanden und hier Alkoholkonsum generell untersagt ist. Für den Nikotinkonsum konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Raucher ein signifikant höheres sBDNF zeigen als Menschen, die in der Vergangenheit geraucht haben und das Rauchen aufgegeben haben. Zwischen aktuellen Rauchern und Nichtrauchern besteht dagegen kein Unterschied in der Konzentration des sBDNF. Auch die Quantität des Nikotinkonsums scheint keinen Einfluss auf sBDNF zu haben.¹⁴⁷

4.10.6.6 sBDNF und die Thrombozytenkonzentration

Die Werte für die TK wurden in den Studienzentren nachträglich erfasst, um diesen Einflussfaktor zusätzlich in die Analyse einfließen zu lassen. Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung der TK die Kernstudienzeit mit den durch die Studienmitarbeiter durchgeführten Blutentnahmen zur BDNF-Bestimmung bereits abgeschlossen war, wurden diese Daten dem Krankenblatt der Patienten entnommen. Zur Ermittlung der Zusammenhänge zwischen sBDNF und TK erfolgte die Auswahl der Daten anhand streng festgelegter Zeiträume, in denen die Bestimmung stattgefunden haben musste (siehe Methoden). Zusätzlich wurden mögliche Einflussvariablen auf die TK durch die Krankenakte überprüft. Patienten, deren TK durch z.B. Bluterkrankungen, Tumorerkrankungen oder mögliche Blutungen pathologisch verändert war, wurden nicht in die Analyse des Einflusses der TK aufgenommen. Da die Bestimmung der TK jedoch nicht exakt zeitgleich mit der Bestimmung von sBDNF stattfand, sind Abweichungen durch die unterschiedlichen Zeiten möglich, wurden jedoch bei allen Patienten in gleicher Weise durch die festgelegten Zeiträume limitiert. Als wichtigste Limitation zur Korrelation der TK mit sBDNF bilden die bei einigen Patienten fehlenden Daten. So lagen vom Gesamtstudienkollektiv von 83 Patienten aufgrund der Einschlusskriterien der nachträglichen Erhebung bei 58 Patienten vor LA und 48 Patienten nach LA Daten über die TK vor. Von 47 Patienten lagen vor LA und nach LA die TK vor. Eine mögliche Erklärung, dass nach einer vierwöchigen LA kein Korrelation von sBDNF mit der TK mehr gefunden wird, kann auch durch die niedrigere Patientenzahl von 48 Patienten erklärt werden. Für künftige Studien mit

sBDNF wird daher angeregt, eine reguläre Bestimmung der TK sowie der Konzentration von BDNF im Thrombozyten zeitgleich durchzuführen.

4.11 Klinische Relevanz und Ausblick

Mit der vorliegenden Arbeit werden Erkenntnisse in verschiedenen Untersuchungsbereichen gewonnen. So wurde in grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten die neuroprotektive Potenz Lithiums gezeigt.¹⁵⁸ Die Neurotrophinhypothese der Depression postuliert eine Abnahme der neuronalen Plastizität und Neuroprotektion als krankheitsverursachend und benennt BDNF als häufigstes Neurotrophin als Schlüsselmediator der Depression.³³ In vitro¹⁵⁸ sowie als Fallserie bei unipolarer Depression¹⁰⁰ wurde ein Anstieg des BDNF unter Lithiumgabe beobachtet. Durch die vorliegende Studie konnte erstmalig ein sBDNF-Anstieg mit hoher Fallzahl von 83 Patienten für die Lithiumaugmentation bei therapieresistenter Depression gezeigt werden.

Zusätzlich ist die Suche nach biologischen Parametern, die ein Therapieansprechen auf eine LA messbar machen könnten, von hoher Bedeutung. Ziel könnte sein, mittels der Konzentration von sBDNF Patienten die von einer LA stärker profitieren könnten, von denen, bei denen die LA eine geringere Wirksamkeit auf die Depression hat, zu diskriminieren. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich über die negative Korrelation von sBDNF und HAMD-Wert-Reduktion vor LA, dass jene Patienten mit niedrigem sBDNF vor LA klinisch besonders von ihr profitieren. Tadić et al. zeigten bei Nichtansteigen von sBDNF in Verbindung mit fehlender Besserung der Depressionssymptomatik nach 14 Behandlungstagen mit einem Antidepressivum eine hohe Spezifität für Non-Response.¹⁰⁶ Bisher konnten diese Ergebnisse, jedoch nicht repliziert werden, sodass die Aussagekraft der Studie limitiert ist. In zukünftigen Studien könnte untersucht werden, ob Patienten mit TRD ohne Ansteigen von sBDNF und Non-Response auf AD, gegebenenfalls vom einem früheren Beginn einer LA profitieren könnten. Der hohe Anteil von ca. 33 % der depressiven Patienten, die unter ihrem primären Antidepressivum keine Besserung der Depressionssymptome erfahren³, könnte ggf. von einem früheren Beginn einer LA mit Response-Raten von bis zu 50 %¹⁵⁹ profitieren. Bei weiteren positiven Studienergebnissen ist ein um sBDNF erweiterter Therapiealgorithmus der Behandlung von therapieresistenter Depression denkbar. Es können konkrete Überlegungen für eine Folgestudie angestellt werden. Gegebenenfalls könnte bei ausbleibender

Response nach zweiwöchiger Therapie mit einem Antidepressivum in Verbindung mit einem Nichtansteigen von sBDNF eine LA schon nach zwei Wochen begonnen werden. Weiterhin ist zu prüfen, ob dies einer Augmentation mit einem Placebo überlegen ist. Als Folgestudie wird folgendes Studiendesign vorgeschlagen:

1. Rekrutierung von Patienten mit unipolarer Depression vor Beginn einer antidepressiven Pharmakotherapie.
2. Erstmalige Bestimmung von sBDNF und Depressionsschwere vor Beginn der Therapie.
3. Zweite Bestimmung von sBDNF und Depressionsschwere nach zwei Wochen.
4. Indikation zur LA bei fehlendem Anstieg von sBDNF sowie fehlender Besserung der Depressionssymptome.
5. Behandlung mit Lithium, verblindet und Placebo-kontrolliert.
6. dritte Bestimmung von sBDNF und Depressionsschwere nach 4 Wochen.

Auf diese Weise kann die Option einer stärker personalisierten und zugleich algorithmusbasierten Pharmakotherapie der unipolaren Depression untersucht werden. Mit einem solchen Studiendesign könnte ebenso der Frage nachgegangen werden, inwieweit die absolute Konzentration von sBDNF das Therapieansprechen auf LA bestimmt.

4.12 Schlussfolgerung

Die Neurotrophin-Hypothese der Depression von Duman und Nestler besagt, dass eine Verminderung von BDNF an der Ätiologie der Depression beteiligt ist und antidepressive Therapie über die Korrektur dieses BDNF-Mangels zu einer Zunahme der Neuroplastizität führt, was eine Besserung der Depression bewirkt.³³ In dieser Forschungsarbeit konnte erstmalig in größerer Fallzahl gezeigt werden, dass sBDNF bei einer LA ansteigt. Lithium führt über die GSK-3 β zu einer vermehrten Expression von BDNF im ZNS.²³ Es wurden korrelierende Spiegel von zentralnervösem zu BDNF im peripheren Blut gezeigt.⁵⁵ Wir nehmen an, dass der im peripheren Blut gezeigte Anstieg von sBDNF eine Folge der sich erholenden Neuroplastizität ist. Auch klinisch könnte sich in

unserer Arbeit bei einer Remissionsrate der Depression von 37% auf eine Erholung der Neuroplastizität durch die LA schließen lassen. Wir schlussfolgern, dass die BDNF-Hypothese der Depression auch bei TRD ihre Gültigkeit hat und nehmen an, dass auch Lithium als Augmentation von Antidepressiva noch zu einer Erholung der Neuroplastizität und damit Besserung der Depression führen kann, wenn dies unter einem Antidepressivum alleine nicht gelang. Dass die Patienten mit dem niedrigsten sBDNF die größte klinische Besserung der Depression zeigten, lässt ebenfalls einige Schlüsse zu. So könnte es sein, dass gerade die Patienten, bei denen die Therapie mit einem Antidepressivum alleine noch nicht zu einer ausreichenden Erholung der Neuroplastizität geführt hat, am meisten von der zusätzlichen Gabe von Lithium profitieren könnten. Diese Patienten ließen sich in unserer Arbeit anhand des relativ niedrigen sBDNF erkennen. Insgesamt liegt sBDNF bei Patienten mit TRD jedoch weit unter der Konzentration von sBDNF von gesunden Kontrollen, was sogar eine Diskriminierung der beiden Gruppen alleine über sBDNF zuließ.¹⁵² Bei den gemachten Schlussfolgerungen müssen jedoch einige Limitationen bedacht werden. Peripheres sBDNF wird von multiplen nicht-zentralnervösen Geweben⁵⁰, allen voran den Thrombozyten^{55,56} gespeichert und sezerniert. In dieser Arbeit konnte eine Korrelation zwischen sBDNF vor LA und der TK gefunden werden, nach LA zeigte sich diese Korrelation nicht mehr. Wir gehen davon aus, dass der gezeigte sBDNF-Anstieg unter LA eher korrespondierend zu zentralnervösen Vorgängen abläuft und nicht die TK maßgeblich ist. Limitierend sind jedoch die für einige Studienpatienten fehlenden Daten zur TK, vor allem zu Zeitpunkt nach LA.

Zur Therapieoptimierung der pharmakologischen Behandlung von Depressionen und TRD liegt eine große Evidenz in der Nutzung von Therapiealgorithmen.^{20,160} Offen bleibt, in wie fern eine solche algorithmusbasierte Therapieoptimierung mit einer Personalisierung, z.B. mittels biologischer Marker wie sBDNF sinnvoll zu kombinieren ist. Es sollten auch für die im Therapiealgorithmus aufgeführten anderen Therapieoptionen bei TRD, wie z.B. dem AD-Aufdosieren oder dem AD-Switch Studien mit Bestimmung von sBDNF und Depressionsverlauf gemacht werden. Bei verwertbaren Studienergebnissen ist ebenso die Nutzung von personalisierten Parametern innerhalb eines Therapiealgorithmus denkbar. Hierzu bedarf es jedoch erheblicher weiterer Forschungsunternehmungen.

Folgestudien sollten die Möglichkeit einer Response-Prädiktion der LA über die Konzentration von sBDNF weiter untersuchen und ggf. durch Erhebung von sBDNF schon früher im Krankheitsverlauf der Depression Patienten identifizieren, deren sBDNF-Anstieg unter Therapie mit Antidepressiva ausbleibt und die ggf. in besonderem Maße von einer LA profitieren könnten. Dadurch könnte ein Beitrag in Richtung einer stärker personalisierten Depressionsbehandlung gemacht werden und zu einem tieferen Verständnis der heterogenen Erkrankung der Depression führen.

Literaturverzeichnis

1. Murray, C. J. ;Vos, T. ;Lozano, R. ;Naghavi, M. ;Flaxman, A. D. ;Michaud, C. ;Ezzati, M. ;Shibuya, K. ;Salomon, J. A. ;Abdalla, S. ;Aboyans, V. ;Abraham, J. ;Ackerman, I. ;Aggarwal, R. ;Ahn, S. Y. ;Ali, M. K. ;Alvarado, M. ;Anderson, H. R. ;Anderson, L. M. ;Andrews, K. G. ;Atkinson, C. ;Baddour, L. M. ;Bahalim, A. N. ;Barker-Collo, S. ;Barrero, L. H. ;Bartels, D. H. ;Basáñez, M. G. ;Baxter, A. ;Bell, M. L. ;Benjamin, E. J. ;Bennett, D. ;Bernabé, E. ;Bhalla, K. ;Bhandari, B. ;Bikbov, B. ;Bin Abdulhak, A. ;Birbeck, G. ;Black, J. A. ;Blencowe, H. ;Blore, J. D. ;Blyth, F. ;Bolliger, I. ;Bonaventure, A. ;Boufous, S. ;Bourne, R. ;Boussinesq, M. ;Braithwaite, T. ;Brayne, C. ;Bridgett, L. ;Brooker, S. ;Brooks, P. ;Brugha, T. S. ;Bryan-Hancock, C. ;Bucello, C. ;Buchbinder, R. ;Buckle, G. ;Budke, C. M. ;Burch, M. ;Burney, P. ;Burstein, R. ;Calabria, B. ;Campbell, B. ;Canter, C. E. ;Carabin, H. ;Carapetis, J. ;Carmona, L. ;Cella, C. ;Charlson, F. ;Chen, H. ;Cheng, A. T. ;Chou, D. ;Chugh, S. S. ;Coffeng, L. E. ;Colan, S. D. ;Colquhoun, S. ;Colson, K. E. ;Condon, J. ;Connor, M. D. ;Cooper, L. T. ;Corriere, M. ;Cortinovis, M. ;de Vaccaro, K. C. ;Couser, W. ;Cowie, B. C. ;Criqui, M. H. ;Cross, M. ;Dabhadkar, K. C. ;Dahiya, M. ;Dahodwala, N. ;Damsere-Derry, J. ;Danaei, G. ;Davis, A. ;De Leo, D. ;Degenhardt, L. ;Dellavalle, R. ;Delossantos, A. ;Denenberg, J. ;Derrett, S. ;Des Jarlais, D. C. ;Dharmaratne, S. D. ;Dherani, M. ;Diaz-Torne, C. ;Dolk, H. ;Dorsey, E. R. ;Driscoll, T. ;Duber, H. ;Ebel, B. ;Edmond, K. ;Elbaz, A. ;Ali, S. E. ;Erskine, H. ;Erwin, P. J. ;Espindola, P. ;Ewoigbokhan, S. E. ;Farzadfar, F. ;Feigin, V. ;Felson, D. T. ;Ferrari, A. ;Ferri, C. P. ;Fèvre, E. M. ;Finucane, M. M. ;Flaxman, S. ;Flood, L. ;Foreman, K. ;Forouzanfar, M. H. ;Fowkes, F. G. ;Fransen, M. ;Freeman, M. K. ;Gabbe, B. J. ;Gabriel, S. E. ;Gakidou, E. ;Ganatra, H. A. ;Garcia, B. ;Gaspari, F. ;Gillum, R. F. ;Gmel, G. ;Gonzalez-Medina, D. ;Gosselin, R. ;Grainger, R. ;Grant, B. ;Groeger, J. ;Guillemin, F. ;Gunnell, D. ;Gupta, R. ;Haagsma, J. ;Hagan, H. ;Halasa, Y. A. ;Hall, W. ;Haring, D. ;Haro, J. M. ;Harrison, J. E. ;Havmoeller, R. ;Hay, R. J. ;Higashi, H. ;Hill, C. ;Hoen, B. ;Hoffman, H. ;Hotez, P. J. ;Hoy, D. ;Huang, J. J. ;Ibeanusi, S. E. ;Jacobsen, K. H. ;James, S. L. ;Jarvis, D. ;Jasrasaria, R. ;Jayaraman, S. ;Johns, N. ;Jonas, J. B. ;Karthikeyan, G. ;Kassebaum, N. ;Kawakami, N. ;Keren, A. ;Khoo, J. P. ;King, C. H. ;Knowlton, L. M. ;Kobusingye, O. ;Koranteng, A. ;Krishnamurthi, R. ;Laden, F. ;Lalloo, R. ;Laslett, L. L. ;Lathlean, T. ;Leasher, J. L. ;Lee, Y. Y. ;Leigh, J. ;Levinson, D. ;Lim, S. S. ;Limb, E. ;Lin, J. K. ;Lipnick, M. ;Lipshultz, S. E. ;Liu, W. ;Loane, M. ;Ohno, S. L. ;Lyons, R. ;Mabweijano, J. ;MacIntyre, M. F. ;Malekzadeh, R. ;Mallinger, L. ;Manivannan, S. ;Marcenes, W. ;March, L. ;Margolis, D. J. ;Marks, G. B. ;Marks, R. ;Matsumori, A. ;Matzopoulos, R. ;Mayosi, B. M. ;McAnulty, J. H. ;McDermott, M. M. ;McGill, N. ;McGrath, J. ;Medina-Mora, M. E. ;Meltzer, M. ;Mensah, G. A. ;Merriman, T. R. ;Meyer, A. C. ;Miglioli, V. ;Miller, M. ;Miller, T. R. ;Mitchell, P. B. ;Mock, C. ;Mocumbi, A. O. ;Moffitt, T. E. ;Mokdad, A. A. ;Monasta, L. ;Montico, M. ;Moradi-Lakeh, M. ;Moran, A. ;Morawska, L. ;Mori, R. ;Murdoch, M. E. ;Mwaniki, M. K. ;Naidoo, K. ;Nair, M. N. ;Naldi, L. ;Narayan, K. M. ;Nelson, P. K. ;Nelson, R. G. ;Nevitt, M. C. ;Newton, C. R. ;Nolte, S. ;Norman, P. ;Norman, R. ;O'Donnell, M. ;O'Hanlon, S. ;Olives, C. ;Omer, S. B. ;Ortblad, K. ;Osborne, R. ;Ozgediz, D. ;Page, A. ;Pahari, B. ;Pandian, J. D. ;Rivero, A. P. ;Patten, S. B. ;Pearce, N. ;Padilla, R. P. ;Perez-Ruiz, F. ;Perico, N. ;Pesudovs, K. ;Phillips, D. ;Phillips, M. R. ;Pierce, K. ;Pion, S. ;Polanczyk, G. V. ;Polinder, S. ;Pope, C. A. ;Popova, S. ;Porrini, E. ;Pourmalek, F. ;Prince, M. ;Pullan, R. L. ;Ramaiah, K. D.

;Ranganathan, D. ;Razavi, H. ;Regan, M. ;Rehm, J. T. ;Rein, D. B. ;Remuzzi, G. ;Richardson, K. ;Rivara, F. P. ;Roberts, T. ;Robinson, C. ;De Leòn, F. R. ;Ronfani, L. ;Room, R. ;Rosenfeld, L. C. ;Rushton, L. ;Sacco, R. L. ;Saha, S. ;Sampson, U. ;Sanchez-Riera, L. ;Sanman, E. ;Schwebel, D. C. ;Scott, J. G. ;Segui-Gomez, M. ;Shahraz, S. ;Shepard, D. S. ;Shin, H. ;Shivakoti, R. ;Singh, D. ;Singh, G. M. ;Singh, J. A. ;Singleton, J. ;Sleet, D. A. ;Sliwa, K. ;Smith, E. ;Smith, J. L. ;Stapelberg, N. J. ;Steer, A. ;Steiner, T. ;Stolk, W. A. ;Stovner, L. J. ;Sudfeld, C. ;Syed, S. ;Tamburlini, G. ;Tavakkoli, M. ;Taylor, H. R. ;Taylor, J. A. ;Taylor, W. J. ;Thomas, B. ;Thomson, W. M. ;Thurston, G. D. ;Tleyjeh, I. M. ;Tonelli, M. ;Towbin, J. A. ;Truelsen, T. ;Tsilimbaris, M. K. ;Ubeda, C. ;Undurraga, E. A. ;van der Werf, M. J. ;van Os, J. ;Vavilala, M. S. ;Venketasubramanian, N. ;Wang, M. ;Wang, W. ;Watt, K. ;Weatherall, D. J. ;Weinstock, M. A. ;Weintraub, R. ;Weisskopf, M. G. ;Weissman, M. M. ;White, R. A. ;Whiteford, H. ;Wiebe, N. ;Wiersma, S. T. ;Wilkinson, J. D. ;Williams, H. C. ;Williams, S. R. ;Witt, E. ;Wolfe, F. ;Woolf, A. D. ;Wulf, S. ;Yeh, P. H. ;Zaidi, A. K. ;Zheng, Z. J. ;Zonies, D. ;Lopez, A. D. ;AlMazroa, M. A. ;Memish, Z. A. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.

2. AOK Bundesverband; Zahlen und Fakten 2014.

3. Bauer, M. ;Pfennig, A. ;Severus, E. ;Whybrow, P. C. ;Angst, J. ;Möller, H. J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:334-85.

4. Wittchen H-U. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 51 Depressive Erkrankungen. In: Jacobi F, ed. Berlin: Robert Koch-Institut; 2010:43.

5. Statistisches Bundesamt Wiesbaden 2015. Krankheitskosten: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen F32u. F33. nach Geschlechtern und Altersgruppen. at [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online.](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online))

6. Dilling H. FHJ. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. Bern: Verlag Hans Huber; 2012.

7. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.

8. Sheehan, D. V. ;Lecrubier, Y. ;Sheehan, K. H. ;Amorim, P. ;Janavs, J. ;Weiller, E. ;Hergueta, T. ;Baker, R. ;Dunbar, G. C. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.

9. Furukawa TA. Assessment of mood: guides for clinicians. *J Psychosom Res* 2010;68:581-9.
10. DGPPN B, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW(Hrsg) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Kurzfassung. Version 1.3 Januar 2012 ed. Berlin, Düsseldorf 2009.: DGPPN, ÄZQ, AWMF; 1. Auflage 2009.
11. Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:851-64.
12. Rush, A. J. ;Trivedi, M. H. ;Wisniewski, S. R. ;Nierenberg, A. A. ;Stewart, J. W. ;Warden, D. ;Niederehe, G. ;Thase, M. E. ;Lavori, P. W. ;Lebowitz, B. D. ;McGrath, P. J. ;Rosenbaum, J. F. ;Sackeim, H. A. ;Kupfer, D. J. ;Luther, J. ;Fava, M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
13. Ananth J. Treatment-resistant depression. *Psychother Psychosom* 1998;67:61-70.
14. Keller MB. Issues in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 8:5-12.
15. Vieta E, Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Ann Med* 2011;43:512-30.
16. Kornstein SG, Schneider RK. Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 16:18-25.
17. Krishnan KR. Comorbidity and depression treatment. *Biol Psychiatry* 2003;53:701-6.
18. Correa R, Akiskal H, Gilmer W, Nierenberg AA, Trivedi M, Zisook S. Is unrecognized bipolar disorder a frequent contributor to apparent treatment resistant depression? *J Affect Disord* 2010;127:10-8.
19. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:935-40.
20. Adli M, Bauer M, Rush AJ. Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. *Biol Psychiatry* 2006;59:1029-38.

21. Bauer M. Rezidivprophylaktische und Langzeitbehandlung der Major-Depression. *Neurobiologie und Therapie depressiver Erkrankungen*. 3. Auflage ed. Bremen: UNI-MED SCIENCE; 2011:S. 77.
22. Fachinfo Quilonum retard. Berlin: Rote Liste; Oktober 2010.
23. Chiu CT, Chuang DM. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacol Ther* 2010;128:281-304.
24. Ryves WJ, Harwood AJ. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280:720-5.
25. Chuang DM, Wang Z, Chiu CT. GSK-3 as a Target for Lithium-Induced Neuroprotection Against Excitotoxicity in Neuronal Cultures and Animal Models of Ischemic Stroke. *Front Mol Neurosci* 2011;4:15.
26. Woodgett JR. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A. *EMBO J* 1990;9:2431-8.
27. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004;20:781-810.
28. Grimes CA, Jope RS. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3beta in cellular signaling. *Prog Neurobiol* 2001;65:391-426.
29. Gould TD, Quiroz JA, Singh J, Zarate CA, Manji HK. Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers. *Mol Psychiatry* 2004;9:734-55.
30. Grimes CA, Jope RS. CREB DNA binding activity is inhibited by glycogen synthase kinase-3 beta and facilitated by lithium. *J Neurochem* 2001;78:1219-32.
31. Yin L, Wang J, Klein PS, Lazar MA. Nuclear receptor Rev-erbalpha is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science* 2006;311:1002-5.
32. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008;358:55-68.
33. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:597-606.
34. Groves JO. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry* 2007;12:1079-88.

35. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116-27.
36. Horch HW, Katz LC. BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. *Nat Neurosci* 2002;5:1177-84.
37. Kang H, Schuman EM. Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. *Science* 1995;267:1658-62.
38. Niu C, Yip HK. Neuroprotective signaling mechanisms of telomerase are regulated by brain-derived neurotrophic factor in rat spinal cord motor neurons. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011;70:634-52.
39. Cathomas F, Vogler C, Euler-Sigmund JC, de Quervain DJ, Papassotiropoulos A. Fine-mapping of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene supports an association of the Val66Met polymorphism with episodic memory. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:975-80.
40. Egan, M. F. ;Kojima, M. ;Callicott, J. H. ;Goldberg, T. E. ;Kolachana, B. S. ;Bertolino, A. ;Zaitsev, E. ;Gold, B. ;Goldman, D. ;Dean, M. ;Lu, B. ;Weinberger, D. R. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112:257-69.
41. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:677-736.
42. Russo-Neustadt A. Brain-derived neurotrophic factor, behavior, and new directions for the treatment of mental disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003;8:109-18.
43. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000;407:802-9.
44. Greer EL, Brunet A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene* 2005;24:7410-25.
45. Brunet, A. ;Bonni, A. ;Zigmond, M. J. ;Lin, M. Z. ;Juo, P. ;Hu, L. S. ;Anderson, M. J. ;Arden, K. C. ;Blenis, J. ;Greenberg, M. E. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999;96:857-68.
46. Fukunaga K, Ishigami T, Kawano T. Transcriptional regulation of neuronal genes and its effect on neural functions: expression and function of forkhead transcription factors in neurons. *J Pharmacol Sci* 2005;98:205-11.
47. Mao Z, Liu L, Zhang R, Li X. Lithium reduces FoxO3a transcriptional activity by decreasing its intracellular content. *Biol Psychiatry* 2007;62:1423-30.

48. Polter, A. ;Yang, S. ;Zmijewska, A. A. ;van Groen, T. ;Paik, J. H. ;Depinho, R. A. ;Peng, S. L. ;Jope, R. S. ;Li, X. Forkhead box, class O transcription factors in brain: regulation and behavioral manifestation. *Biol Psychiatry* 2009;65:150-9.
49. Haenisch B, Bönisch H. Depression and antidepressants: insights from knockout of dopamine, serotonin or noradrenaline re-uptake transporters. *Pharmacol Ther* 2011;129:352-68.
50. Nakahashi, T. ;Fujimura, H. ;Altar, C. A. ;Li, J. ;Kambayashi, J. ;Tandon, N. N. ;Sun, B. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Lett* 2000;470:113-7.
51. Radka SF, Holst PA, Fritsche M, Altar CA. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res* 1996;709:122-301.
52. Yamamoto H, Gurney ME. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 1990;10:3469-78.
53. Dawood, T. ;Anderson, J. ;Barton, D. ;Lambert, E. ;Esler, M. ;Hotchkin, E. ;Haikerwal, D. ;Kaye, D. ;Lambert, G. Reduced overflow of BDNF from the brain is linked with suicide risk in depressive illness. *Mol Psychiatry* 2007;12:981-3.
54. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998;37:1553-61.
55. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett* 2002;328:261-4.
56. Fujimura, H. ;Altar, C. A. ;Chen, R. ;Nakamura, T. ;Nakahashi, T. ;Kambayashi, J. ;Sun, B. ;Tandon, N. N. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost* 2002;87:728-34.
57. Watanabe, K. ;Hashimoto, E. ;Ukai, W. ;Ishii, T. ;Yoshinaga, T. ;Ono, T. ;Tateno, M. ;Watanabe, I. ;Shirasaka, T. ;Saito, S. ;Saito, T. Effect of antidepressants on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) release from platelets in the rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1450-4.
58. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 2006;9:519-25.

59. Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wörtwein G, Madsen TM. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry* 2003;54:703-9.
60. Roceri M, Cirulli F, Pessina C, Peretto P, Racagni G, Riva MA. Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. *Biol Psychiatry* 2004;55:708-14.
61. Berton, O. ;McClung, C. A. ;Dileone, R. J. ;Krishnan, V. ;Renthal, W. ;Russo, S. J. ;Graham, D. ;Tsankova, N. M. ;Bolanos, C. A. ;Rios, M. ;Monteggia, L. M. ;Self, D. W. ;Nestler, E. J. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 2006;311:864-8.
62. Krishnan, V. ;Han, M. H. ;Mazei-Robison, M. ;Iñiguez, S. D. ;Ables, J. L. ;Vialou, V. ;Berton, O. ;Ghose, S. ;Covington, H. E. ;Wiley, M. D. ;Henderson, R. P. ;Neve, R. L. ;Eisch, A. J. ;Tammimga, C. A. ;Russo, S. J. ;Bolaños, C. A. ;Nestler, E. J. AKT signaling within the ventral tegmental area regulates cellular and behavioral responses to stressful stimuli. *Biol Psychiatry* 2008;64:691-700.
63. Ernfors P, Lee KF, Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. *Nature* 1994;368:147-50.
64. Jones KR, Fariñas I, Backus C, Reichardt LF. Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development. *Cell* 1994;76:989-99.
65. Korte M, Carroll P, Wolf E, Brem G, Thoenen H, Bonhoeffer T. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:8856-60.
66. Kolbeck R, Bartke I, Eberle W, Barde YA. Brain-derived neurotrophic factor levels in the nervous system of wild-type and neurotrophin gene mutant mice. *J Neurochem* 1999;72:1930-8.
67. Lyons, W. E. ;Mamounas, L. A. ;Ricaurte, G. A. ;Coppola, V. ;Reid, S. W. ;Bora, S. H. ;Wihler, C. ;Koliatsos, V. E. ;Tessarollo, L. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:15239-44.
68. Koizumi H, Hashimoto K, Iyo M. Dietary restriction changes behaviours in brain-derived neurotrophic factor heterozygous mice: role of serotonergic system. *Eur J Neurosci* 2006;24:2335-44.
69. Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J* 2000;19:1290-300.

70. Rios, M. ;Fan, G. ;Fekete, C. ;Kelly, J. ;Bates, B. ;Kuehn, R. ;Lechan, R. M. ;Jaenisch, R. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol* 2001;15:1748-57.
71. MacQueen, G. M. ;Ramakrishnan, K. ;Croll, S. D. ;Siuciak, J. A. ;Yu, G. ;Young, L. T. ;Fahnestock, M. Performance of heterozygous brain-derived neurotrophic factor knockout mice on behavioral analogues of anxiety, nociception, and depression. *Behav Neurosci* 2001;115:1145-53.
72. Monteggia, L. M. ;Luikart, B. ;Barrot, M. ;Theobald, D. ;Malkovska, I. ;Nef, S. ;Parada, L. F. ;Nestler, E. J. Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors. *Biol Psychiatry* 2007;61:187-97.
73. Adachi M, Barrot M, Autry AE, Theobald D, Monteggia LM. Selective loss of brain-derived neurotrophic factor in the dentate gyrus attenuates antidepressant efficacy. *Biol Psychiatry* 2008;63:642-9.
74. Taliaz D, Stall N, Dar DE, Zangen A. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Mol Psychiatry* 2010;15:80-92.
75. Chen, Z. Y. ;Jing, D. ;Bath, K. G. ;Ieraci, A. ;Khan, T. ;Siao, C. J. ;Herrera, D. G. ;Toth, M. ;Yang, C. ;McEwen, B. S. ;Hempstead, B. L. ;Lee, F. S. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science* 2006;314:140-3.
76. Magariños, A. M. ;Li, C. J. ;Gal Toth, J. ;Bath, K. G. ;Jing, D. ;Lee, F. S. ;McEwen, B. S. Effect of brain-derived neurotrophic factor haploinsufficiency on stress-induced remodeling of hippocampal neurons. *Hippocampus* 2011;21:253-64.
77. Chiaruttini, C. ;Vicario, A. ;Li, Z. ;Baj, G. ;Braiuca, P. ;Wu, Y. ;Lee, F. S. ;Gardossi, L. ;Baraban, J. M. ;Tongiorgi, E. Dendritic trafficking of BDNF mRNA is mediated by translin and blocked by the G196A (Val66Met) mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:16481-6.
78. MacQueen G, Frodl T. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol Psychiatry* 2011;16:252-64.
79. Gatt, J. M. ;Nemeroff, C. B. ;Dobson-Stone, C. ;Paul, R. H. ;Bryant, R. A. ;Schofield, P. R. ;Gordon, E. ;Kemp, A. H. ;Williams, L. M. Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry* 2009;14:681-95.

80. Lang UE, Hellweg R, Sander T, Gallinat J. The Met allele of the BDNF Val66Met polymorphism is associated with increased BDNF serum concentrations. *Mol Psychiatry* 2009;14:120-2.
81. Piccinni, A. ;Marazziti, D. ;Catena, M. ;Domenici, L. ;Del Debbio, A. ;Bianchi, C. ;Mannari, C. ;Martini, C. ;Da Pozzo, E. ;Schiavi, E. ;Mariotti, A. ;Roncaglia, I. ;Palla, A. ;Consoli, G. ;Giovannini, L. ;Massimetti, G. ;Dell'Osso, L. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2008;105:279-83.
82. Gervasoni, N. ;Aubry, J. M. ;Bondolfi, G. ;Osiek, C. ;Schwald, M. ;Bertschy, G. ;Karege, F. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Neuropsychobiology* 2005;51:234-8.
83. Aydemir, C. ;Yalcin, E. S. ;Aksaray, S. ;Kisa, C. ;Yildirim, S. G. ;Uzbay, T. ;Goka, E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1256-60.
84. Yoshimura, R. ;Mitoma, M. ;Sugita, A. ;Hori, H. ;Okamoto, T. ;Umene, W. ;Ueda, N. ;Nakamura, J. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1034-7.
85. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 2005;57:1068-72.
86. Aydemir O, Deveci A, Taskin OE, Taneli F, Esen-Danaci A. Serum brain-derived neurotrophic factor level in dysthymia: a comparative study with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1023-6.
87. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008;42:521-5.
88. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:381-6.
89. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2008;10:95-100.

90. Hellweg R, Ziegenhorn A, Heuser I, Deuschle M. Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:66-71.
91. Ströhle, A. ;Stoy, M. ;Graetz, B. ;Scheel, M. ;Wittmann, A. ;Gallinat, J. ;Lang, U. E. ;Dimeo, F. ;Hellweg, R. Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:364-8.
92. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry* 2013.
93. Connor B, Young D, Yan Q, Faull RL, Synek B, Dragunow M. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;49:71-81.
94. Hock C, Heese K, Hulette C, Rosenberg C, Otten U. Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas. *Arch Neurol* 2000;57:846-51.
95. Narisawa-Saito M, Wakabayashi K, Tsuji S, Takahashi H, Nawa H. Regional specificity of alterations in NGF, BDNF and NT-3 levels in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1996;7:2925-8.
96. Mogi, M. ;Togari, A. ;Kondo, T. ;Mizuno, Y. ;Komure, O. ;Kuno, S. ;Ichinose, H. ;Nagatsu, T. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1999;270:45-8.
97. Parain, K. ;Murer, M. G. ;Yan, Q. ;Faucheux, B. ;Agid, Y. ;Hirsch, E. ;Raisman-Vozari, R. Reduced expression of brain-derived neurotrophic factor protein in Parkinson's disease substantia nigra. *Neuroreport* 1999;10:557-61.
98. Zuccato, C. ;Ciammola, A. ;Rigamonti, D. ;Leavitt, B. R. ;Goffredo, D. ;Conti, L. ;MacDonald, M. E. ;Friedlander, R. M. ;Silani, V. ;Hayden, M. R. ;Timmusk, T. ;Sipione, S. ;Cattaneo, E. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* 2001;293:493-8.
99. Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:209-19.
100. Yoshimura R, Tsuji K, Ueda N, Nakamura J. Increase of plasma brain-derived neurotrophic factor levels in two psychotic depressed patients responding to lithium addition to paroxetine treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:683-6.

101. de Sousa, R. T.;van de Bilt, M. T.;Diniz, B. S.;Ladeira, R. B.;Portela, L. V.;Souza, D. O.;Forlenza, O. V.;Gattaz, W. F.;Machado-Vieira, R. Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipolar mania: a preliminary 4-week study. *Neurosci Lett* 2011;494:54-6.
102. Rybakowski JK, Suwalska A. Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:617-22.
103. Leyhe, T. ;Eschweiler, G. W. ;Stransky, E. ;Gasser, T. ;Annas, P. ;Basun, H. ;Laske, C. Increase of BDNF serum concentration in lithium treated patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009;16:649-56.
104. Lee BH, Kim YK. Reduced platelet BDNF level in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:849-53.
105. Ziegenhorn, A. A. ;Schulte-Herbrüggen, O. ;Danker-Hopfe, H. ;Malbranc, M. ;Hartung, H. D. ;Anders, D. ;Lang, U. E. ;Steinhagen-Thiessen, E. ;Schaub, R. T. ;Hellweg, R. Serum neurotrophins--a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging* 2007;28:1436-45.
106. Tadić, A. ;Wagner, S. ;Schlicht, K. F. ;Peetz, D. ;Borysenko, L. ;Dreimüller, N. ;Hiemke, C. ;Lieb, K. The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:415-20.
107. Lee BH, Park YM, Um TH, Kim S. Lower serum brain-derived neurotrophic factor levels are associated with failure to achieve remission in patients with major depression after escitalopram treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1393-8.
108. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008;64:527-32.
109. Bilgen, A. E. ;Bozkurt Zincir, S. ;Zincir, S. ;Ozdemir, B. ;Ak, M. ;Aydemir, E. ;Sener, I. Effects of electroconvulsive therapy on serum levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in treatment resistant major depression. *Brain Res Bull* 2014;104:82-7.
110. Okamoto, T. ;Yoshimura, R. ;Ikenouchi-Sugita, A. ;Hori, H. ;Umene-Nakano, W. ;Inoue, Y. ;Ueda, N. ;Nakamura, J. Efficacy of electroconvulsive therapy is associated with changing blood levels of homovanillic acid and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in refractory depressed patients: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1185-90.

111. Bocchio-Chiavetto, L. ;Zanardini, R. ;Bortolomasi, M. ;Abate, M. ;Segala, M. ;Giacopuzzi, M. ;Riva, M. A. ;Marchina, E. ;Pasqualetti, P. ;Perez, J. ;Gennarelli, M. Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:620-4.
112. Lang UE, Hellweg R, Seifert F, Schubert F, Gallinat J. Correlation between serum brain-derived neurotrophic factor level and an in vivo marker of cortical integrity. *Biol Psychiatry* 2007;62:530-5.
113. Ricken, R. ;Adli, M. ;Lange, C. ;Krusche, E. ;Stamm, T. J. ;Gaus, S. ;Koehler, S. ;Nase, S. ;Bschor, T. ;Richter, C. ;Steinacher, B. ;Heinz, A. ;Rapp, M. A. ;Borgwardt, S. ;Hellweg, R. ;Lang, U. E. Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute depressive patients increase during lithium augmentation of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:806-9.
114. Lang UE, Hellweg R, Sander T, Gallinat J. The Met allele of the BDNF Val66Met polymorphism is associated with increased BDNF serum concentrations. *Mol Psychiatry* 2009;14:120-2.
115. Gallinat, J. ;Schubert, F. ;Brühl, R. ;Hellweg, R. ;Klär, A. A. ;Kehrer, C. ;Wirth, C. ;Sander, T. ;Lang, U. E. Met carriers of BDNF Val66Met genotype show increased N-acetylaspartate concentration in the anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 2010;49:767-71.
116. Fernandes, B. S. ;Gama, C. S. ;Ceresér, K. M. ;Yatham, L. N. ;Fries, G. R. ;Colpo, G. ;de Lucena, D. ;Kunz, M. ;Gomes, F. A. ;Kapczinski, F. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res* 2011;45:995-1004.
117. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48:732-9.
118. Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 2000;48:791-800.
119. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000;48:766-77.
120. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:699-771.
121. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, Lu B, Chuang DM. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical

neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology* 2002;43:1173-9.

122. Hiroi T, Wei H, Hough C, Leeds P, Chuang DM. Protracted lithium treatment protects against the ER stress elicited by thapsigargin in rat PC12 cells: roles of intracellular calcium, GRP78 and Bcl-2. *Pharmacogenomics J* 2005;5:102-11.

123. Prickaerts, J. ;Moechars, D. ;Cryns, K. ;Lenaerts, I. ;van Craenendonck, H. ;Goris, I. ;Daneels, G. ;Bouwknicht, J. A. ;Steckler, T. Transgenic mice overexpressing glycogen synthase kinase 3beta: a putative model of hyperactivity and mania. *J Neurosci* 2006;26:9022-9.

124. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977;266:730-2.

125. Castagné V, Moser P, Roux S, Porsolt RD. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci* 2011;Chapter 8:Unit 8.10A.

126. Gould TD, Einat H, Bhat R, Manji HK. AR-A014418, a selective GSK-3 inhibitor, produces antidepressant-like effects in the forced swim test. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:387-90.

127. Kaidanovich-Beilin O, Milman A, Weizman A, Pick CG, Eldar-Finkelman H. Rapid antidepressant-like activity of specific glycogen synthase kinase-3 inhibitor and its effect on beta-catenin in mouse hippocampus. *Biol Psychiatry* 2004;55:781-4.

128. Li X, Zhu W, Roh MS, Friedman AB, Rosborough K, Jope RS. In vivo regulation of glycogen synthase kinase-3beta (GSK3beta) by serotonergic activity in mouse brain. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1426-31.

129. Can A, Blackwell RA, Piantadosi SC, Dao DT, O'Donnell KC, Gould TD. Antidepressant-like responses to lithium in genetically diverse mouse strains. *Genes Brain Behav* 2011;10:434-43.

130. Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): inflammation, diseases, and therapeutics. *Neurochem Res* 2007;32:577-95.

131. Gould TD, Chen G, Manji HK. In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:32-8.

132. Adli, M. ;Hollinde, D. L. ;Stamm, T. ;Wiethoff, K. ;Tsahuridu, M. ;Kirchheiner, J. ;Heinz, A. ;Bauer, M. Response to lithium augmentation in depression is

associated with the glycogen synthase kinase 3-beta -50T/C single nucleotide polymorphism. *Biol Psychiatry* 2007;62:1295-302.

133. Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *J Affect Disord* 2014;152-154:19-27.

134. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Murphy C, Heo M. Executive dysfunction, heart disease burden, and remission of geriatric depression. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:2278-84.

135. Aizenstein, H. J. ;Butters, M. A. ;Wu, M. ;Mazurkewicz, L. M. ;Stenger, V. A. ;Gianaros, P. J. ;Becker, J. T. ;Reynolds, C. F. ;Carter, C. S. Altered functioning of the executive control circuit in late-life depression: episodic and persistent phenomena. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:30-42.

136. Morimoto SS, Wexler BE, Alexopoulos GS. Neuroplasticity-based computerized cognitive remediation for geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27:1239-47.

137. Oral E, Canpolat S, Yildirim S, Gulec M, Aliyev E, Aydin N. Cognitive functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *Brain Res Bull* 2012;88:454-9.

138. Vinogradov S, Fisher M, Holland C, Shelly W, Wolkowitz O, Mellon SH. Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 2009;66:549-53.

139. Mikoteit, T. ;Beck, J. ;Eckert, A. ;Hemmeter, U. ;Brand, S. ;Bischof, R. ;Holsboer-Trachslers, E. ;Delini-Stula, A. High baseline BDNF serum levels and early psychopathological improvement are predictive of treatment outcome in major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:2955-65.

140. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.

141. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2011;16:960-72.

142. Monteleone P, Fabrazzo M, Martiadis V, Serritella C, Pannuto M, Maj M. Circulating brain-derived neurotrophic factor is decreased in women with anorexia and bulimia nervosa but not in women with binge-eating disorder: relationships to co-morbid depression, psychopathology and hormonal variables. *Psychol Med* 2005;35:897-905.

143. Molendijk, M. L. ;Bus, B. A. ;Spinhoven, P. ;Penninx, B. W. ;Prickaerts, J. ;Oude Voshaar, R. C. ;Elzinga, B. M. Gender specific associations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor in anxiety. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:535-43.
144. Cassiman D, Deneef C, Desmet VJ, Roskams T. Human and rat hepatic stellate cells express neurotrophins and neurotrophin receptors. *Hepatology* 2001;33:148-58.
145. Sartorius, A. ;Hellweg, R. ;Litzke, J. ;Vogt, M. ;Dormann, C. ;Vollmayr, B. ;Danker-Hopfe, H. ;Gass, P. Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:270-6.
146. Papakostas, G. I. ;Shelton, R. C. ;Kinrys, G. ;Henry, M. E. ;Bakow, B. R. ;Lipkin, S. H. ;Pi, B. ;Thurmond, L. ;Bilello, J. A. Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: a pilot and replication study. *Mol Psychiatry* 2013;18:332-9.
147. Bus, B. A. ;Molendijk, M. L. ;Penninx, B. J. ;Buitelaar, J. K. ;Kenis, G. ;Prickaerts, J. ;Elzinga, B. M. ;Voshaar, R. C. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:228-39.
148. Giese, M. ;Unternährer, E. ;Hüttig, H. ;Beck, J. ;Brand, S. ;Calabrese, P. ;Holsboer-Trachsler, E. ;Eckert, A. BDNF: an indicator of insomnia? *Mol Psychiatry* 2014;19:151-2.
149. Molendijk, M. L. ;Haffmans, J. P. ;Bus, B. A. ;Spinhoven, P. ;Penninx, B. W. ;Prickaerts, J. ;Oude Voshaar, R. C. ;Elzinga, B. M. Serum BDNF concentrations show strong seasonal variation and correlations with the amount of ambient sunlight. *PLoS One* 2012;7:e48046.
150. Elzinga, B. M. ;Molendijk, M. L. ;Oude Voshaar, R. C. ;Bus, B. A. ;Prickaerts, J. ;Spinhoven, P. ;Penninx, B. J. The impact of childhood abuse and recent stress on serum brain-derived neurotrophic factor and the moderating role of BDNF Val66Met. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;214:319-28.
151. Matrisciano, F. ;Bonaccorso, S. ;Ricciardi, A. ;Scaccianoce, S. ;Panaccione, I. ;Wang, L. ;Ruberto, A. ;Tatarelli, R. ;Nicoletti, F. ;Girardi, P. ;Shelton, R. C. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res* 2009;43:247-54.
152. Karlović D, Serretti A, Jevtović S, Vrkić N, Serić V, Peleš AM. Diagnostic accuracy of serum brain derived neurotrophic factor concentration in antidepressant naïve patients with first major depression episode. *J Psychiatr Res* 2013;47:162-7.

153. Molendijk, M. L. ;Bus, B. A. ;Spinhoven, P. ;Penninx, B. W. ;Kenis, G. ;Prickaerts, J. ;Voshaar, R. C. ;Elzinga, B. M. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry* 2011;16:1088-95.
154. Nierenberg, A. A. ;Fava, M. ;Trivedi, M. H. ;Wisniewski, S. R. ;Thase, M. E. ;McGrath, P. J. ;Alpert, J. E. ;Warden, D. ;Luther, J. F. ;Niederehe, G. ;Lebowitz, B. ;Shores-Wilson, K. ;Rush, A. J. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1519-30; quiz 665.
155. Chiou YJ, Huang TL. Serum brain-derived neurotrophic factors in Taiwanese patients with drug-naïve first-episode schizophrenia: Effects of antipsychotics. *World J Biol Psychiatry* 2016:1-10.
156. Bocchio-Chiavetto, L. ;Bagnardi, V. ;Zanardini, R. ;Molteni, R. ;Nielsen, M. G. ;Placentino, A. ;Giovannini, C. ;Rilloso, L. ;Ventriglia, M. ;Riva, M. A. ;Gennarelli, M. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:763-73.
157. Begliuomini, S. ;Lenzi, E. ;Ninni, F. ;Casarosa, E. ;Merlini, S. ;Pluchino, N. ;Valentino, V. ;Luisi, S. ;Luisi, M. ;Genazzani, A. R. Plasma brain-derived neurotrophic factor daily variations in men: correlation with cortisol circadian rhythm. *J Endocrinol* 2008;197:429-35.
158. Rowe MK, Chuang DM. Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Mol Med* 2004;6:1-18.
159. Bauer, M. ;Adli, M. ;Baethge, C. ;Berghöfer, A. ;Sasse, J. ;Heinz, A. ;Bosch, T. Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Can J Psychiatry* 2003;48:440-8.
160. Adli, M. ;Wiethoff, K. ;Baghai, T. C. ;Fisher, R. ;Seemüller, F. ;Laakmann, G. ;Brieger, P. ;Cordes, J. ;Malevani, J. ;Laux, G. ;Hauth, I. ;Möller, H. J. ;Kronmüller, K. T. ;Smolka, M. N. ;Schlattmann, P. ;Berger, M. ;Ricken, R. ;Stamm, T. J. ;Heinz, A. ;Bauer, M. How Effective Is Algorithm-Guided Treatment for Depressed Inpatients? Results from the Randomized Controlled Multicenter German Algorithm Project 3 Trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:721-30.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Sebastian Gaus, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Verlauf der BDNF-Serumspiegel unter Lithiumaugmentation bei therapieresistenter unipolarer Depression“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen:

Sebastian Gaus hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Ricken R¹, Adli M, Lange C, Krusche E, Stamm TJ, Gaus S, Koehler S, Nase S, Bschor T, Richter C, Steinacher B, Heinz A, Rapp MA, Borgwardt S, Hellweg R, Lang UE.: „*Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Concentrations in Acute Depressive Patients Increase During Lithium Augmentation of Antidepressants*“ J Clin Psychopharmacol. 2013 Dec;33(6):806-9. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182a412b8.

Beitrag im Einzelnen :

Herr Gaus war Doktorand der ALIA und ELIA-Studie, einer prospektiven Längsschnitt-Multicenter-Studie zur Evaluierung einer genotypabhängigen Response auf eine Lithiumaugmentation. Die Studienpatienten dieser Arbeit wurden zwischen 2009 und 2012 rekrutiert. Herr Gaus war in Zusammenarbeit mit wissenschaftlichen Mitarbeitern für die Patientenrekrutierung, den Patienteneinschluss sowie durch Durchführung der Studienvisiten an den 12 Studienzentren mitverantwortlich. Bei den von ihm in die Studie eingeschlossenen Patienten musste er zu Beginn und Abschluss der Studienvisiten die entnommenen Blutprodukte im Labor bearbeiten und zur endgültigen Auswertung vorbereiten. Für die nachträglich erhobenen Laborparameter, wie z.B. die Thrombozyten suchte Herr Gaus erneut die Studienzentren auf und erfasste die Laborparameter aus den Patientenakten. Herr Gaus erstellte und pflegte die für die Monographie wie auch Veröffentlichung genutzte SPSS-Tabelle. Er führte für die gezeigten Ergebnisse durchgeführten Rechenoperationen selbstständig durch und erstellte die Graphiken der Monographie. Hinsichtlich der statistischen Auswertung erhielt er Unterstützung durch Dr. med. R. Ricken und Prof. Dr. Dr. M. Rapp. Herr Gaus half in der Einarbeitung von weiteren Doktoranden.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Mazda Adli für die Überlassung des Dissertationsthemas und die gute Forschungsatmosphäre in der AG Affektive Störungen danken. Besonderen Dank gewährt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Roland Ricken für die enge Begleitung in der Durchführung der Studie und für seine konstruktive Kritik und Geduld in der Erstellung der Dissertationsarbeit.

Für einen konstruktiven und motivierenden kollegialen Austausch möchte ich meinen Kolleginnen der AG Affektive Störungen, Frau Marlene Busche, Frau Sandra Bopp, Frau Sarah Enge, Frau Delia Pliquett, Frau Anna Ahrens und als besondere Unterstützung Frau Esther Krusche danken.

Ebenso möchte ich meinen Eltern für die langjährige Motivierung und für die Anekdoten zu ihren Promotionen danken.

Berlin, den