

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

DISSERTATION

Lithiumaugmentation von Antidepressiva bei
therapieresistenter Depression: EKG-Veränderungen und
Subtypisierung anhand klinischer und immunologischer
Parameter

*Lithium augmentation of antidepressants in treatment-
resistant depression: ECG changes and subtyping based on
clinical and immunological parameters*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maximilian Berger

aus Leipzig

Datum der Promotion: 25.11.2022

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	3
II. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	4
1. Zusammenfassung.....	5
1.1 Abstract – Deutsch.....	5
1.2 Abstract – English	7
2. Einführung	8
2.1 Die unipolare Depression	8
2.2 Behandlung der unipolaren Depression.....	8
2.3 Bedeutung der Therapieresistenz in der Behandlung der unipolaren Depression	9
2.4 Die Lithiumaugmentation von Antidepressiva als Therapiestrategie	9
2.5 EKG-Veränderungen unter Lithium- und Antidepressiva-Monotherapie.....	10
2.6 Inflammationshypothese der unipolaren Depression	11
2.7 Ziel- und Fragestellung.....	12
3. Methodik.....	14
3.1 Studiendesign	14
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	15
3.3 Erhebungsinstrumente / Messungen	16
3.4 Statistische Analysen	18
4. Ergebnisse.....	20
4.1 EKG-Veränderungen unter einer Lithiumaugmentation	20
4.2 Therapieansprechen auf eine Lithiumaugmentation bei geriatrischen im Vergleich zu nicht-geriatrischen Patient*innen	22
4.3 Veränderungen von Zytokin-Serumkonzentrationen bei einem schnelleren im Vergleich zu einem langsameren Beginn der depressiven Episode.....	27
5. Diskussion	31
5.1 Einordnung der Ergebnisse und Implikationen für die klinische Anwendung	31
5.2 Limitationen und weiterführende Fragestellungen	37
6. Literaturverzeichnis	39
7. Eidesstattliche Versicherung.....	45
8. Anteilserklärung	46
9. Auszug aus der Journal Summary List und Originalpublikationen	48
9.1 Erstautorenschaft.....	48
9.2 Koautorenschaft 1	58
9.3 Koautorenschaft 2	68
10. Lebenslauf	76
11. Publikationsliste	78
12. Danksagung.....	80

I. Abkürzungsverzeichnis

ALIA/ELIA-Studie	Antidepressivum plus Lithiumaugmentation/Escitalopram plus Lithiumaugmentation-Studie
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BDNF	Brain-derived-Neurotrophic-Factor
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
EKG	Elektrokardiogramm/Elektrokardiogramme
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-koloniestimulierender Faktor
HDRS-17	Hamilton Depression Rating Scale mit 17 Items
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse
IFN- γ	Interferon- γ
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-2	Interleukin-2
IL-3	Interleukin-3
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
IL-12	Interleukin-12
IL-18	Interleukin-18
LA	Lithiumaugmentation
MAO-I	Monoaminoxidasehemmer
MDD	Major Depressive Disorder
Mind.	Mindestens
QTc-Zeit	Frequenz-korrigierte QT-Zeit
SE	Standardfehlerschätzung
SD	Standartabweichung
sIL-2R	Löslicher Interleukin-2-Rezeptor
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TCA	Trizyklisches Antidepressivum
TdP	Torsades de Pointes
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α

II. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign.....	14
Abbildung 2: Cox-Regressionsanalyse des kumulativen Therapieansprechens abhängig von der Dauer der Lithiumaugmentation für die Variable "Alter ≥ 65 Jahre"	25
Tabelle 1 Überblick über die Fragestellungen und ihrer zugehörigen Hypothesen.....	13
Tabelle 2 Charakterisierung der Studienpopulation	20
Tabelle 3 EKG-Parameter vor (Baseline) und nach (Follow-up) Beginn der Lithiumaugmentation.....	22
Tabelle 4 Vergleich demographischer und klinischer Charakteristika: geriatrische versus nicht-geriatrische Patient*innen.....	23
Tabelle 5 Vergleich der psychiatrischen Komedikation (unverändert während der Lithiumaugmentation): geriatrische versus nicht-geriatrische Patient*innen	24
Tabelle 6 Cox-Regressionsanalysen für ausgewählte klinische Parameter und „Zeit bis zur Response“ als abhängige Variable.....	26
Tabelle 7 Vergleich demographischer und klinischer Charakteristika: Patient*innen mit einem schnelleren versus einem langsameren Beginn der depressiven Episode (Baseline)	28
Tabelle 8 Vergleich der psychiatrischen Komedikation (stabil während der Lithiumaugmentation): Patient*innen mit einem schnelleren versus einem langsameren Beginn der depressiven Episode	29
Tabelle 9 Vergleich klinischer Charakteristika: Patient*innen mit einem schnelleren versus einem langsameren Beginn der depressiven Episode.....	30

1. Zusammenfassung

1.1 Abstract – Deutsch

Der Lithiumaugmentation von Antidepressiva (LA) kommt in der Überwindung der Therapieresistenz bei unipolarer Depression eine hohe Bedeutung zu. Trotz jahrzehntelanger Anwendung ist diese Behandlung jedoch noch immer mit vielen Unsicherheiten verbunden und viele Fragen sind nicht beantwortet. Die Herausforderungen der pharmakologischen antidepressiven Behandlung liegen dabei auch in der Heterogenität des Krankheitsbildes der Depression begründet.

So kommt in der Pathogenese neben anderen Faktoren immunologischen Prozessen eine erhebliche Bedeutung zu: Die Zytokinhypothese postuliert dabei, dass es zu einer Imbalance pro- und antiinflammatorischer Zytokine kommt, welche im Auftreten depressiver Symptome resultiert. Dabei scheinen spezifische Immunprofile mit klinischen Charakteristika assoziiert zu sein.

Aus Studien zu Auswirkungen einer Lithiummonotherapie auf das Elektrokardiogramm (EKG) ist bekannt, dass insbesondere Lithiumintoxikationen mit teils lebensbedrohlichen EKG-Veränderungen assoziiert sind. Bislang nicht untersucht sind hingegen die Auswirkungen einer LA, also die Kombination aus einem Antidepressivum mit Lithium. Auch fehlen Daten, welche die Wirksamkeit einer LA bei geriatrischen mit nicht-geriatrischen Patient*innen vergleichen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, (a) EKG-Veränderungen unter einer LA zu charakterisieren, (b) das Therapieansprechen auf eine LA zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patient*innen zu vergleichen und (c) die Serumkonzentrationen verschiedener Zytokine in Abhängigkeit des klinischen Charakteristikums „Geschwindigkeit des Beginns der depressiven Episode“ zu untersuchen.

Es wurden Subpopulationen einer multizentrischen Beobachtungsstudie mit prospektivem Design zur pharmakogenetischen Responseprädiktion der LA bei unipolarer Depression ausgewertet.

- (a) Es wurden die EKG von 38 Patient*innen vor und unter einer LA auf Veränderungen verschiedener EKG-Parameter untersucht.
- (b) Unter wöchentlichen Bestimmungen des Schweregrades der depressiven Symptomatik wurde das Ansprechen auf eine LA von 167 Patient*innen (davon $n_{\text{Alter} \geq 65 \text{ Jahre}} = 22$; und $n_{\text{Alter} < 65 \text{ Jahre}} = 145$) über mindestens vier Wochen hinweg beurteilt.
- (c) Es wurden die Zytokin-Serumkonzentrationen von 92 Patient*innen vor und unter einer LA in Abhängigkeit eines schnelleren (< vier Wochen) versus eines langsameren (> vier Wochen) Beginns der depressiven Episode analysiert.

Dabei zeigten sich (a) keine signifikanten Veränderungen von Herzfrequenz, Rhythmus, QTc-Zeit, PQ- und QRS-Dauer, zwei Fälle neuer U-Wellen und neun Fälle mit Änderungen der T-Wellenmorphologie sowie eine signifikante Abnahme der QT-Dispersion. (b) Patient*innen \geq

65 Jahre zeigten gegenüber der Vergleichsgruppe ein besseres Therapieansprechen. (c) Es zeigten sich signifikant niedrigere Zytokin-Serumspiegel von IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α und IFN- γ bei Patient*innen mit einem schnelleren Beginn der depressiven Episode.

Aus den Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die LA innerhalb therapeutischer Serumspiegel keine schweren EKG-Veränderungen verursacht, dass insbesondere Patient*innen ≥ 65 Jahre von einer LA profitieren und solche mit einem schnelleren Beginn der depressiven Episode eine neurobiologisch-charakterisierte Subgruppe innerhalb des heterogenen Krankheitsbildes der unipolaren Depression darstellen.

1.2 Abstract – English

Lithium augmentation of antidepressants (LA) is an effective strategy to overcome treatment resistance in unipolar depression. However, despite decades of use, this treatment is still associated with many uncertainties and many questions remain unanswered. The challenges of pharmacological antidepressant treatment are also caused by the heterogeneity in pathogenesis and clinical characteristics of unipolar depressions.

Regarding the pathogenesis of the unipolar depression the cytokine hypothesis postulates that there is an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines, resulting in the occurrence of depressive symptoms. Specific immune profiles seem to be associated with clinical characteristics.

From studies on the effects of lithium monotherapy on the electrocardiogram (ECG) it is known that especially lithium intoxications are associated with potential life-threatening ECG changes. However, the effects of LA have not been studied to date.

Data comparing the efficacy of LA in geriatric and non-geriatric patients are also lacking.

Aim of this study is to (a) characterize ECG changes during LA, (b) compare treatment response to LA between geriatric and non-geriatric patients, and (c) investigate serum concentrations of various cytokines in relation to the clinical characteristic "speed of onset of the depressive episode".

Subpopulations of a multicentre observational study with a prospective design on LA pharmacogenetic response prediction in major depressive disorder were analysed.

(a) ECGs of 38 patients before and after treatment initiation of LA were examined for changes in various ECG parameters.

(b) Severity of depression was measured weekly in 167 patients ($n_{\text{age} \geq 65 \text{ years}} = 22$; and $n_{\text{age} < 65 \text{ years}} = 145$) at baseline and over at least four weeks of LA.

(c) Serum cytokine concentrations of 92 patients before and during LA were analysed. Patients were retrospectively divided in two groups: Faster (< 4 weeks) and slower (> 4 weeks) speed of onset of the depressive episode.

There were no significant changes in heart rate, QTc time, PQ and QRS duration, two cases of new U waves, and nine cases with changes in T-wave morphology. There was a significant decrease in QT dispersion. (b) Patients ≥ 65 years of age showed a better response to LA compared with the younger group. (c) There were significantly lower cytokine serum levels of IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , and IFN- γ in patients with a faster onset of depressive episode. In conclusion, LA does not cause severe ECG changes within therapeutic serum levels, patients ≥ 65 years in particular benefit from LA, and patients with a faster onset of the depressive episode represent a neurobiologically characterised subgroup within major depressive disorder.

2. Einführung

2.1 Die unipolare Depression

Die unipolare Depression stellt eine der häufigsten psychischen Erkrankungen dar. Typische Symptome sind eine dauerhaft gedrückte Stimmung, ein Verlust des Antriebs sowie des Interesses und der Motivation. Zusätzlich können Ein- und Durchschlafstörungen mit Früherwachen, Konzentrationsstörungen, Suizidgedanken, ein vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle sowie eine verminderte Libido und ein reduzierter Appetit auftreten. Die 12-Monatsprävalenz der unipolaren Depression in Europa beträgt 6,9 % [1], in Deutschland liegt sie bei 7,4 % [2]. Die globale Punktprävalenz liegt bei 4,7 % [3]. Die unipolare Depression kann in jedem Alter erstmals auftreten, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 30 Jahren liegt. Die Punktprävalenz einer depressiven Episode bei Menschen über 75 Jahren liegt bei 7,2 % [4].

Typischerweise verläuft die Krankheit episodisch und häufig rezidivierend, so dass 50 – 80 % aller Patient*innen mit unipolarer Depression in ihrem Leben mindestens eine weitere depressive Episode erleiden [5]. Durch eine depressive Erkrankung ist die Lebensqualität der Betroffenen erheblich eingeschränkt, sowohl durch die depressiven Symptome selbst als auch durch eine verminderte sozioökonomische Teilhabe. Die unipolare Depression ist weltweit gesehen die häufigste Ursache für Arbeitsunfähigkeit [6].

2.2 Behandlung der unipolaren Depression

Die nationale Versorgungsleitlinie für das Krankheitsbild der unipolaren Depression definiert unter anderem folgende allgemeine Behandlungsziele: Symptomreduktion und Remission, eine Senkung der Mortalität (vor allem durch Suizidprävention), die Wiederherstellung der psychosozialen Leistungsfähigkeit und Teilhabe sowie die Vermeidung eines rezidivierenden Verlaufs [7].

Je nach Schwere der Erkrankung kommen dabei unterschiedliche Therapien zur Anwendung, die von *watchful waiting* über psychotherapeutische und pharmakologische Ansätze bis hin zu anderen biologischen und therapeutischen Verfahren (beispielsweise Licht-, Elektrokonvulsions-, Kunst- und Ergotherapie) sowie Kombinationsbehandlungen reichen. Insbesondere für Patient*innen mit schweren Depressionen sowie chronischen und rezidivierenden Verläufen wird eine Kombinationsbehandlung aus medikamentöser Therapie und Psychotherapie empfohlen. Die Behandlung gliedert sich dabei in drei Phasen: Akut- und Erhaltungstherapie sowie Rezidivprophylaxe.

2.3 Bedeutung der Therapieresistenz in der Behandlung der unipolaren Depression

Therapieresistenz stellt eine der größten Herausforderungen in der Behandlung der unipolaren Depression dar. Etwa 30-50 % aller Patient*innen sprechen nicht auf eine mehrwöchige antidepressive Pharmakotherapie an [8]. In der bislang größten Studie zur medikamentösen Behandlung der unipolaren Depression hatten nach zwei aufeinanderfolgenden Behandlungsstufen 44 % der Patient*innen nicht respondiert und auch nach vier adäquaten antidepressiven Behandlungsversuchen hatten lediglich 67 % eine Remission erreicht [9].

Bei 15-25 % aller Patient*innen kommt es darüber hinaus nicht zu einem episodischen, sondern zu einem chronischen Krankheitsverlauf [10]. Wenngleich keine einheitliche Definition für den Terminus der therapieresistenten Depression besteht, orientiert sich die am weitesten verbreitete an biologischen Behandlungsmethoden. Demnach wird von Therapieresistenz gesprochen, „wenn zwei pharmakologische Behandlungsversuche von adäquater Dauer und Dosis erfolglos blieben“ [10].

In der Gruppe der älteren Patient*innen sind chronische und therapieresistente Verläufe besonders häufig [11, 12].

2.4 Die Lithiumaugmentation von Antidepressiva als Therapiestrategie

In der antidepressiven Behandlung kommt Lithium sowohl in der Akutbehandlung als auch in der Phasenprophylaxe zur Anwendung. Mit dem Begriff der Lithiumaugmentation bezeichnet man dabei die Erweiterung einer zuvor bestehenden antidepressiven Pharmakotherapie mit Lithium, wenn zuvor die Monotherapie mit einem Antidepressivum in adäquater Dauer und Dosierung nicht ausreichend wirksam war. Die Lithiumaugmentation zeigt sich dabei auch in Metaanalysen einer Placebo-Augmentation überlegen [13, 14]. Dieser Behandlungsstrategie kommt in der Überwindung der Therapieresistenz bei unipolarer Depression eine zentrale Bedeutung zu. Darüber hinaus ist aber auch die antisuizidale und rezidivprophylaktische Wirkung gut belegt [15, 16]. In der Gruppe der älteren Patient*innen kommt diese Therapiestrategie jedoch selten zur Anwendung [11, 17], obwohl existierende Daten darauf hinweisen, dass auch diese Subgruppe von einer solchen Behandlung profitieren könnte bzw. dass sie einer Monotherapie mit einem Antidepressivum überlegen ist [17, 18].

Bei Lithium handelt es sich um ein monovalentes Leichtmetall, welches im Körper keiner Biotransformation unterworfen ist, eine geringe Proteinbindung aufweist und ausschließlich renal eliminiert wird.

Gemäß den Leitlinien relevanter Fachgesellschaften wird im Rahmen einer Lithiumaugmentation die vorbestehende antidepressive Medikation in unveränderter Dosierung fortgeführt, wobei ein Lithium-Serumspiegel von 0.6 bis 0.8 mmol/l angestrebt wird [19]. Für Patient*innen ab dem vollendeten 65. Lebensjahr gelten hingegen bereits Lithium-Serumspiegel ab 0.4 mmol/l als wirksam [20]. Nach zwei bis vier Wochen erfolgt die

Überprüfung, ob die Patientin*der Patient respondiert. Im Falle eines Therapieansprechens sollte die Lithiumgabe für mindestens sechs bis 12 Monate fortgeführt werden [8, 21].

2.5 EKG-Veränderungen unter Lithium- und Antidepressiva-Monotherapie

Die therapeutische Breite von Lithium ist gering. Bereits ab Serumkonzentrationen von 1.5 mmol/l kommt es zu Zeichen einer Intoxikation wie Nausea, Emesis, Diarrhoe, Nystagmus, Verwirrtheit, Dysarthrie und Ataxie [22]. Insbesondere im Bereich der Intoxikation sind bei Lithiummonotherapie auch kardiotoxische Nebenwirkungen mit entsprechenden Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) beschrieben. Diese reichen von sinoatrialen Leitungsstörungen [23], ausgeprägten Sinusbradykardien [24] bis hin zu Sinusarrest und Asystolie [25] sowie einer Verlängerung der frequenz-kontrollierten QT-Zeit (QTc-Zeit) [26].

Als Pathomechanismus wird eine gestörte Funktion der Zellmembran der Kardiomyozyten mit einem veränderten Kaliumquotienten angenommen, welcher ein verminderter Natriumeinstrom und ein ebenfalls reduzierter Kaliumausstrom mit intrazellulärer Akkumulation von Lithium zugrunde liegen. Dies führt demnach zu einer inhomogenen und verlängerten De- und Repolarisation der Vorhöfe und der Ventrikel [27-30].

Im Bereich therapeutischer Serumspiegel stellen Veränderungen in der T-Wellenmorphologie (beispielsweise T-Abflachungen, isoelektrische T-Wellen und T-Negativierungen), gefolgt von einer Abnahme der Herzfrequenz sowie sinoatriale Blockierungen die häufigsten EKG-Veränderungen dar. Für eine relevante QTc-Zeit-Verlängerung oder andere schwere kardiale Nebenwirkungen gibt es jedoch keine Belege [31-33]. Eine einzelne Studie, welche die EKG bei 31 Patient*innen unter Lithiummonotherapie nach einem Zeitraum von ein bis 10 Jahren untersuchte, berichtete in 10 Fällen von atrioventrikulären Blockierungen, in zwei Fällen von Rechtsschenkelblöcken und in zwei Fällen intraventrikuläre Leitungsstörungen [34].

Anders verhält es sich für eine Monotherapie mit Antidepressiva. Auch aufgrund der Vielzahl der Substanzen existieren teilweise keine systematischen Erfassungen zu EKG-Veränderungen. Gut untersucht ist jedoch der Zusammenhang zwischen Antidepressivamonotherapie und dem Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien und QTc-Zeit-Verlängerungen, welche als Risikofaktoren für erstere bekannt sind [35].

Während beispielsweise im Rahmen von Fluoxetin-, Venlafaxin- und Citalopram-Intoxikationen *Torsades de Pointes* (TdP), eine speziellen Form der ventrikulären Tachykardie, beobachtet wurden, scheint der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva (TCA, beispielsweise Amitriptylin und Desipramin) auch im therapeutischen Dosisbereich mit dem Auftreten von TdP assoziiert zu sein [36].

Für Citalopram, Escitalopram und Amitriptylin ist das dosisabhängige Auftreten von QTc-Zeit-Verlängerungen ebenfalls belegt, wobei das Risiko für Citalopram am größten ist [37]. Eine

Metaanalyse der Daten von 4292 Patient*innen, welche mit Antidepressiva behandelt wurden, erbrachte Hinweise auf eine dosisabhängige QTc-Zeit-Verlängerung für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und TCA, wobei TCA ein höheres Risiko aufwies [38]. Innerhalb der SSRI wies Citalopram im Vergleich zu Sertralin, Paroxetin und Fluvoxamin ein signifikant höheres Risiko für eine QTc-Zeit-Verlängerung auf [38].

Das Risiko für eine QTc-Zeit-Prolongation und TdP unterscheidet sich daher also zwischen den verschiedenen Substanzklassen und teilweise sogar zwischen einzelnen Wirkstoffen. Insgesamt ist die antidepressive Pharmakotherapie, insbesondere mit neueren Substanzen und in niedrigen bis normalen Dosierungen, im Hinblick auf kardiotoxische Nebenwirkungen jedoch als sicher einzuschätzen [35].

Die Kombination aus einem Antidepressivum mit einem Antipsychotikum scheint mit einem erhöhten Risiko für QTc-Zeit-Verlängerungen einherzugehen [39].

2.6 Inflammationshypothese der unipolaren Depression

Seit mehreren Jahrzehnten wird in der Literatur der Zusammenhang zwischen Entzündungs- und Immunreaktionen einerseits und dem Auftreten depressiver Symptome andererseits untersucht. Dabei wird von einem bidirektionalen Zusammenhang und einer gegenseitigen Verstärkung ausgegangen [40]. Zytokinen, einer Gruppe heterogener regulatorischer und Signalproteine, wird als Mediatoren dieses Zusammenhangs eine besondere Bedeutung beigemessen. Die Zytokin- oder Inflammationshypothese postuliert, dass es durch innere und äußere Stressoren zu einer Imbalance pro- und antiinflammatorischer Zytokine kommt, welche im Auftreten depressiver Symptome resultiert. Gleichzeitig verstärken depressive Symptome diese Imbalance. Dabei scheint drei Signalwegen eine besondere Bedeutung zu zukommen: (1) der neuroendokrine *Pathway*, welcher über eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HPA-Achse) zu einer erhöhten Cortisol-Freisetzung führt, (2) der Neurotransmitter-*Pathway*, welcher über eine gesteigerte Serotonin-Wiederaufnahme im synaptischen Spalt und einen veränderten Tryptophan-Katabolismus die Verfügbarkeit von Serotonin im zentralen Nervensystem reduziert und (3) dem Neuoplastizitäts-*Pathway*, welcher durch oxidativen Stress sowie eine gestörte glutamaterge Neurotransmission zu neuronaler Zellschädigung und Apoptose führt [41].

Besonders deutlich wird dieser Zusammenhang beispielsweise in der Behandlung der chronischen Hepatitis C mittels Interferon- γ (IFN- γ), einem pro-inflammatorischen Zytokin: So trat bei 73.9 % der behandelten Patient*innen innerhalb von acht Wochen nach Therapiebeginn mit IFN- γ eine Depression auf [42].

Eine aktuelle Metaanalyse, welche die Serum-Zytokinkonzentrationen von 6166 Patient*innen mit Depression und 5083 gesunden Kontrollen verglich, fand signifikant erhöhte Werte für C-

reaktives Protein (CRP), Interleukin-3 (IL-3), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-12 (IL-12), Interleukin-18 (IL-18), löslicher-Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) [43].

Außerdem scheint eine Assoziation zwischen Serum-Zytokinkonzentrationen und dem Ansprechen auf die antidepressive Pharmakotherapie zu bestehen. So fand eine andere Metaanalyse, dass niedrigere *Baseline*-Werte von Interleukin-8 (IL-8) mit einem verbesserten Therapieansprechen einhergehen. Außerdem kam es nur in der Gruppe der *Responder* zu einem statistisch signifikanten Abfall von TNF- α im Blut [44]. Wenngleich die Ergebnisse verschiedener Studien heterogen ausfallen, scheint eine Behandlung mit SSRI zu sinkenden Serumspiegeln von IL-6, TNF- α und Interleukin-1 β (IL-1 β) sowie einem Anstieg des antiinflammatorisch wirksamen Interleukin-10 (IL-10) zu führen [45]. Bei depressiven Patient*innen, die vor Therapiebeginn erhöhte Entzündungswerte aufwiesen, führte eine Behandlung mit antiinflammatorisch wirksamen Substanzen (beispielsweise Ketamin oder Infliximab) zu einer höheren *Response* gegenüber Patient*innen, die keine erhöhten Entzündungsparameter aufwiesen [46]. Eine andere Arbeit aus dem Jahr 2013 zeigte erhöhte Werte für IL-6 in der Gruppe der *Responder* auf eine Behandlung mit SSRI im Vergleich zur Gruppe der *Non-Responder*. Gleichzeitig waren Veränderungen der Serumkonzentrationen mit Veränderungen in der Schwere der depressiven Symptomatik signifikant assoziiert [47]. Eine Arbeit von Musil et al. untersuchte eine naturalistische Studienpopulation von Patient*innen mit unipolarer Depression hinsichtlich des Vorliegens unterschiedlicher Formen dieses Krankheitsbildes. Dabei ordneten die Autor*innen 28 % der Patient*innen dem ängstlichen, 7 % einem atypischen und 5 % einem melancholischen Subtyp zu, während in 16 % der Fälle mehr als ein Subtyp beobachtet wurde [48]. Dies scheint auch deshalb bemerkenswert, da ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Depressionsformen einerseits und spezifischen Zytokinprofilen andererseits in der Literatur diskutiert wird [49] bzw. gezeigt werden konnte [50, 51].

2.7 Ziel- und Fragestellung

Ziel der hier vorliegenden Dissertation ist ein verbessertes Verständnis der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Lithiumaugmentation von Antidepressiva sowie eine Subgruppentypisierung anhand immunologischer Parameter und klinischer Charakteristika bei Patient*innen mit therapieresistenter unipolarer Depression. Im Einzelnen sollen dabei die folgenden Fragen beantwortet und ihre zugehörigen Hypothesen überprüft werden:

Tabelle 1

Überblick über die Fragestellungen und ihrer zugehörigen Hypothesen

	Fragestellung	Hypothese
1	Verändern sich spezifische EKG-Parameter unter einer Lithiumaugmentation von Antidepressiva?	Eine Lithiumaugmentation von Antidepressiva innerhalb therapeutischer Serumspiegel führt nicht zu schweren EKG-Veränderungen.
2	Wie wirksam zeigt sich eine Lithiumaugmentation von Antidepressiva bei geriatrischen im Vergleich zu nicht-geriatrischen Patient*innen?	Eine Lithiumaugmentation von Antidepressiva ist hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei geriatrischen Patient*innen gegenüber nicht-geriatrischen Patient*innen mindestens ebenbürtig.
3	Unterscheiden sich die Serumkonzentrationen verschiedener Zytokine bei einem schnelleren im Vergleich zu einem langsameren Beginn der depressiven Episode unter einer Lithiumaugmentation von Antidepressiva?	Die Serumkonzentrationen verschiedener Zytokine unterscheiden sich in Abhängigkeit des klinischen Charakteristikums „Geschwindigkeit des Beginns der depressiven Episode“.

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Die im Folgenden berichteten Daten wurden im Rahmen der fortlaufenden „ALIA/ELIA“-Studie (ALIA = Antidepressivum plus Lithiumaugmentation; ELIA = Escitalopram plus Lithiumaugmentation) erhoben. Es handelt sich hierbei um eine multizentrische Beobachtungsstudie mit prospektivem Design zur pharmakogenetischen *Response*prädiktion der Lithiumaugmentation bei unipolarer Depression. Die Studie wurde mit ambulanten und stationären Patient*innen innerhalb des Berliner Wissenschaftsnetz Depression durchgeführt.

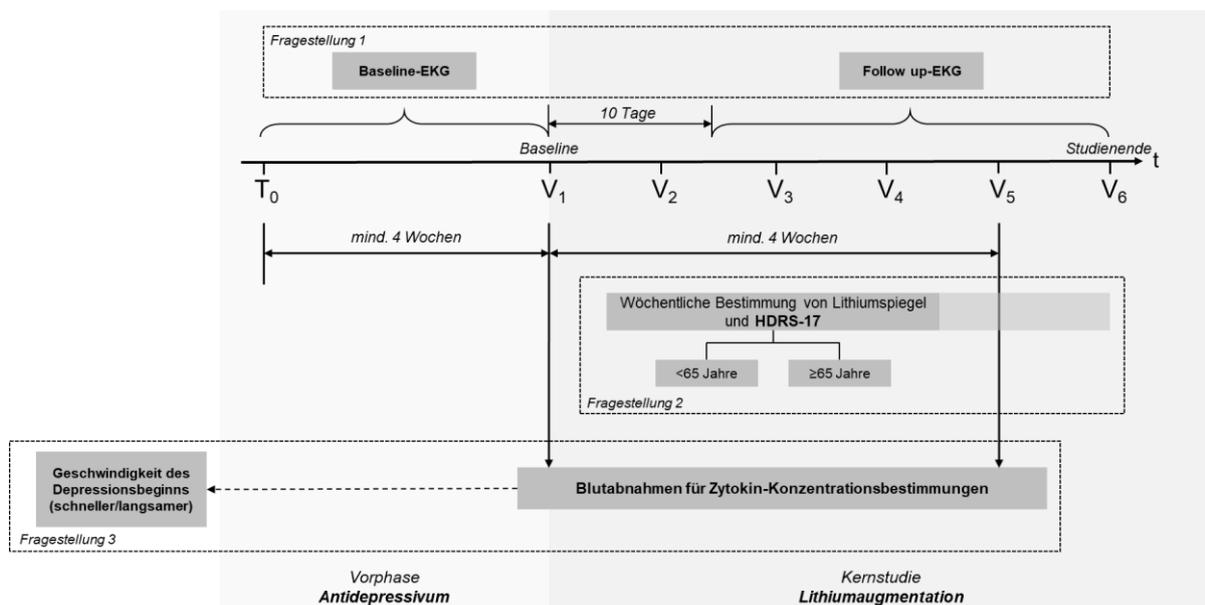


Abbildung 1: Studiendesign

Erläuterungen: Studiendesign der ALIA/ELIA-Studie (ALIA = Antidepressivum plus Lithiumaugmentation; ELIA = Escitalopram plus Lithiumaugmentation). Es handelt sich um eine multizentrische Beobachtungsstudie mit prospektivem Design zur pharmakogenetischen Responseprädiktion der Lithiumaugmentation (LA) bei unipolarer Depression. Patient*innen, welche nach mindestens (mind.) vierwöchiger antidepressiver Pharmakotherapie mit mind. einem Antidepressivum in adäquater Dosierung nicht ausreichend auf die Therapie angesprochen haben, erhielten eine LA in individueller Dosierung, wobei ein Lithium-Serumspiegel von 0.5-0.8 mmol/l angestrebt wurde. Es erfolgten ab Beginn der LA (Baseline) wöchentlich Ratings mittels *Hamilton Depression Rating Scale 17* (HDRS-17) sowie Blutentnahmen zur Bestimmung des Lithium-Serumspiegels. Zu Baseline (V_1 = Studienvisite 1) und Studienvisite 5 (V_5) erfolgten zusätzliche Blutentnahmen zur Bestimmung der Zytokin-Serumkonzentrationen. Zur Beantwortung von Fragestellung 1 (Wie verändern sich spezifische EKG-Parameter unter einer LA von Antidepressiva?) erfolgte die Auswertung eines Elektrokardiogramms (EKG) während der antidepressiven Behandlung vor Beginn der LA (Baseline-EKG) sowie eine weitere EKG-Untersuchung nach mindestens 10-tägiger LA (Follow up-EKG). Zur Beantwortung der Fragestellung 2 (Wie wirksam zeigt sich eine LA von Antidepressiva bei geriatrischen im Vergleich zu nicht-geriatrischen Patient*innen?) wurde unter wöchentlichen Bestimmungen des Schweregrades der depressiven Symptomatik mittels HDRS-17 das Ansprechen auf eine LA zwischen Patient*innen ≥ 65 Jahren mit Patient*innen < 65 Jahre über mind. vier Wochen hinweg beurteilt und miteinander verglichen. Zur Beantwortung der Fragestellung 3 (Unterscheiden sich die Serumkonzentrationen verschiedener

Zytokine bei einem schnelleren im Vergleich zu einem langsameren Beginn der depressiven Episode unter einer LA von Antidepressiva?) wurden die Serumkonzentrationen verschiedener Zytokine vor Beginn der LA (Baseline, V1) und nach vierwöchiger LA (V5) bestimmt. Das klinische Charakteristikum "Geschwindigkeit des Beginns der depressiven Episode" bezeichnet die Zeit zwischen dem Auftreten erster depressiver Symptome bis zum Vollbild einer depressiven Episode. Die Zytokin-Serumkonzentrationen von Patient*innen mit einem schnelleren Beginn der depressiven Symptomatik (< 4 Wochen) wurden anschließend mit den Zytokin-Serumkonzentrationen von Patient*innen mit einem langsameren Beginn der depressiven Episode (> 4 Wochen) verglichen [eigene Abbildung].

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert: Aktuelle Episode einer unipolaren Depression, Indikation für eine antidepressive Pharmakotherapie, unzureichendes Ansprechen auf eine antidepressive Monotherapie in adäquater Dauer und Dosierung (mindestens 150 mg Imipramin-Äquivalent, mindestens vier Wochen Dauer) und klinisch gestellte Indikation für eine Lithiumaugmentation, einen Punktwert ≥ 12 in der *Hamilton Depression Rating Scale* mit 17 Items (HDRS-17) [52], ein Alter ≥ 18 Jahre sowie schriftliches Einverständnis nach Aufklärung.

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert: Kontraindikation gegen eine Lithiumaugmentation, depressive Symptomatik aufgrund einer nicht-psychiatrischen Erkrankung bzw. im Rahmen einer weiteren Achse-I-Diagnose, Diagnose einer Demenz oder einer organischen Gehirnerkrankung, Diagnose einer Substanzabhängigkeit ohne mindestens sechsmonatige Abstinenz, Diagnose einer antisozialen Persönlichkeitsstörung.

Zur Beantwortung der Fragestellungen der vorliegenden Dissertation wurden darüber hinaus folgende zusätzliche Kriterien definiert:

Einschlusskriterien Fragestellung 1

- Vorliegen von mindestens zwei Ruhe-EKG mit mindestens je sechs Extremitäten- und sechs Brustwandableitungen, davon eines vor Beginn der Lithiumaugmentation und ein weiteres frühestens 10 Tage nach Beginn der Lithiumaugmentation unter kontinuierliche Lithiumeinnahme.
- Unveränderte Komedikation im Zeitraum zwischen den EKG. Der Begriff „Komedikation“ umfasst dabei alle Wirkstoffe, welche neben Lithium regelmäßig verabreicht wurden.

Einschlusskriterien Fragestellung 2

- Alter von mindestens 65 Jahren [53] zu Beginn der Lithiumaugmentation.

Einschlusskriterien Fragestellung 3

- Vorliegen von Zytokin-Serumspiegeln vor Beginn der Lithiumaugmentation und/oder mindestens zwei Wochen nach Beginn der Lithiumaugmentation unter kontinuierlicher Einnahme von Lithium.
- Keine chronische oder akute Infektion. Keine Einnahme einer immunsuppressiven oder antiinflammatorischen Medikation.

3.3 Erhebungsinstrumente / Messungen

Erhebung der depressiven Symptomatik und des Therapieansprechens:

Die Diagnose einer depressiven Episode im Rahmen einer unipolaren Erkrankung wurde durch das *Mini-International Neuropsychiatric Interview* bestätigt [54]. Die Schwere der depressiven Symptomatik wurde anhand der HDRS-17 [52] zu Studieneinschluss (*Baseline*) und dann wöchentlich während der Studie bestimmt. Als Therapieansprechen wurde ein Absinken im Punktwert der HDRS-17 um mindestens 50 % gewertet.

Komorbiditäten:

Komorbiditäten wurden anhand eines semistrukturierten Interviews erfasst sowie durch Angaben aus der Krankenakte ergänzt. Anschließend wurde die Schwere der somatischen Komorbiditäten anhand des *Charlson Comorbidity Index* ermittelt [55].

Body Mass Index (BMI):

Bei Studieneinschluss wurden Körpergröße und -gewicht für alle Studienteilnehmer*innen ermittelt. Daraus erfolgte die Berechnung des BMI.

Komedikation:

Sowohl die Antidepressiva als auch die weitere stabile Komedikation wurde mit Wirkstoff und Dosierung systematisch erfasst. Potenziell den Lithiumspiegel verändernde Medikation wurde definiert anhand der Publikation von Scherf-Clavel et al. [56]. Zur Operationalisierung der Risiken von TdP und einer QTc-Zeit-Prolongation nutzten wir einen dreistufigen Risikoscore, wobei der Score anhand aktueller Informationen aus dem Online-Tool „Credible Meds“ des *Arizona Center for Education and Research on Therapeutics* aktualisiert wurde [57, 58]. Die Bedarfsmedikation wurde nicht systematisch erfasst. Die Antidepressiva wurden den folgenden Antidepressivaklassen zugeordnet: SSRI, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Bupropion, Agomelatin, Mirtazapin, TCA und Monoaminoxidasehemmer (Tranylcypromin, MAO-I).

Lithiumspiegel:

Alle Patient*innen erhielten Lithium als Carbonat in individueller Dosierung, wobei diese anhand der Serumspiegel bestimmt wurde. Ein im Sinne der Lithiumaugmentation suffizienter Spiegel lag vor, wenn dieser bei mindestens 0.4 mmol/l über mindestens zwei Wochen für geriatrische Patient*innen [20] und bei mindestens 0.5 mmol/l über mindestens zwei Wochen für alle übrigen Behandelten lag [19].

Der Lithiumspiegel wurde 12 Stunden nach der letzten Einnahme gemessen [19].

EKG-Analysen:

Die Untersuchungen erfolgten als Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen und einem Papier-Vorschub von 50 mm/s. Die anschließenden Befundungen erfolgten durch eine verblindete Untersucherin. In einem zweiten Schritt erfolgte eine Überprüfung der Befunde durch einen erfahrenen Kardiologen. Da sich die manuelle Auswertung einer automatischen Auswertung noch immer als leicht überlegen erweist, erfolgte die Befundung ausschließlich manuell unter Nutzung eines kommerziellen EKG-Lineals [59]. Folgende Parameter wurden bestimmt bzw. berechnet: Beurteilung von Rhythmus, Herzfrequenz, PQ-Intervall, QRS-Dauer, QT-Intervall, QT-Dispersion, T-Wellen- und U-Wellen (bzw. Veränderungen). Zur Messung der Herzfrequenz wurden alle RR-Abstände gemessen und der Mittelwert gebildet. Das QT-Intervall wurde gemäß der Methode von Lapeschkin und Surawicz ermittelt [60]. Zur Bestimmung der QTc-Zeit wurde allen QT-Intervalle ausgemessen und das längste so gemessene Intervall unter Verwendung der sogenannten Bazett-Formel Frequenz-korrigiert [61]. Als QT-Dispersion bezeichnet man die Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten gemessenen QT-Intervall. Ob relevante T- oder U-Wellenveränderungen auftraten, wurde unter Verwendung des *Minnesota Code Classification System for Electrocardiographic Findings* ermittelt [62].

Zytokinanalysen:

Es wurden im Serum die Konzentrationen der folgenden Zytokine bestimmt: Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-4 (IL-4), IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ und Granulozyten-Monozyten-koloniestimulierender Faktor (GM-CSF). Die Konzentrationsbestimmungen erfolgten unmittelbar vor Beginn der Lithiumaugmentation und ein zweites Mal vier bis maximal sechs Wochen unter kontinuierlicher Lithiumeinnahme.

Das peripher gewonnene venöse Blut wurde nach Abnahme bei 4000 Umdrehungen/Minute für 10 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert, um die Blutbestandteile zu trennen [63]. Anschließend erfolgte durch Pipettieren die Gewinnung des Blutserums sowie die Einlagerung bei -80 °C. Zur Bestimmung der Zytokinkonzentrationen wurde das Blutserum aufgetaut. Die Messungen erfolgten mittels eines Magnet-basierten Immunoassays (Bio-Plex Pro™ Human

Cytokine Assay, Bio-Rad Laboratories GmbH München). Der Schwellenwert für die Proteinkonzentrationsbestimmung liegt bei diesem Assay für alle Zytokine unterhalb von 10 mg/ml (IL-2 = 1.6 pg/ml, IL-4 = 0.7 pg/ml, IL-6 = 2.6 pg/ml, IL-8 = 1.0 pg/ml, IL-10. 0,3 pg/ml, GM-CSF = 2.2 pg/ml, IFN- γ = 6.4 pg/ml, TNF- α = 6.0 pg/ml). Die Intra- und Interassay-Koeffizienten lagen unterhalb von 15 % bzw. 9 %.

Geschwindigkeit des Beginns der depressiven Episode:

Die Geschwindigkeit des Beginns der aktuellen depressiven Episode wurde anhand eines klinischen Interviews erhoben. Die Patient*innen wurden retrospektiv in Abhängigkeit der Geschwindigkeit des Depressionsbeginns in zwei Gruppe unterteilt. Ein schnellerer Beginn ist hierbei definiert als ein Zeitraum von weniger als vier Wochen, ein langsamerer Beginn als eine Dauer von mehr als vier Wochen. Der Terminus "Geschwindigkeit des Beginns der depressiven Episode" bezeichnet in der vorliegenden Arbeit die Zeit zwischen dem Auftreten erster depressiver Symptome bis zum Vollbild einer depressiven Episode [63].

Dauer der depressiven Episode:

Die Dauer der aktuellen depressiven Episode wurde mittels einer Likert-Skala von "weniger als einem Monat" bis "mehr als 10 Jahre" und der Antwortmöglichkeit "unbekannt" anhand eines klinischen Interviews erfasst. Hinsichtlich der Dauer der depressiven Episode unterscheidet die vorliegende Arbeit die aktuelle depressive Episode von der vorangegangenen Episode, falls ein rezidivierender Verlauf vorliegt. Die Dauer der aktuellen Episode wurde dabei in drei Gruppen unterteilt: weniger als sechs Monate, weniger als zwei Jahre und mehr als zwei Jahre. Die Dauer der vorhergehenden Episode wurde ebenfalls in drei Gruppen unterteilt: weniger als sechs Monate, weniger als 12 Monate und mehr als 12 Monate.

3.4 Statistische Analysen

Zur Untersuchung der Auswirkungen einer Lithiumaugmentation auf die verschiedenen EKG-Parameter verwendeten wir ein lineares gemischtes Modell. Ein solches Modell bietet die Möglichkeit, sowohl Variabilitäten in der Merkmalsausprägung zwischen Patient*innen (Heterogenität) als auch gleichzeitig Veränderungen in der Merkmalsausprägung einer Patientin oder eines Patienten über die Zeit zu erfassen.

In der Analyse wurden Zufallseffekte für die einzelnen Abschnitte (*Intercepts*) zugelassen. Zunächst erfolgte ein Screening möglicher konfundierender Variablen, wobei der Schwellenwert für die Aufnahme in das Modell mit $p \leq 0.1$ festgesetzt wurde. Die folgenden Variablen wurden so untersucht: Geschlecht, Alter, Dauer der Lithiumgabe bis zum Follow-up-EKG, Antidepressivaklasse, Gesamt-QTc-Score, *Charlson Comorbidity Score* und letzter

Lithiumspiegel. In den Ergebnissen werden die Modellregressionskoeffizienten zusammen mit ihren Standardfehlerschätzungen (SE) und einem 95%-Konfidenzintervall (CI) angegeben.

Zur Analyse des Therapieansprechens auf eine Lithiumaugmentation in der geriatrischen Subpopulation verwendeten wir eine Cox-Regressionsanalyse mit "Zeit bis zur Response" als abhängiger und "Alter \geq 65 Jahre" als unabhängiger Variable. Für folgende potenziell konfundierenden Variablen wurde kontrolliert: HDRS-17 bei Studienbeginn, Dauer der aktuellen Episode, suffizienter Lithium-Serumspiegel, *Charlson Comorbidity Score* und Geschlecht.

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen der Geschwindigkeit des Beginns der depressiven Episode und den Veränderungen bestimmter Zytokin-Serumkonzentrationen über die Zeit (entspricht dem Effekt der Lithiumaugmentation) nutzten wir ebenfalls ein lineares gemischtes Modell. Auch hier wurden Zufallseffekte für die einzelnen Abschnitte (*Intercepts*) zugelassen. Es wurde für folgende Variablen zu beiden Zeitpunkten kontrolliert: Geschlecht, Alter, BMI, Dauer der aktuellen depressiven Episode und Schwere der Depression.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde verwendet, um die Normalverteilungen der Stichprobe zu überprüfen. Wir wendeten den Chi-Quadrat-Test und den McNemar-Test für kategoriale Variablen und den t-Test, den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und den Mann-Whitney-U-Test für metrische Variablen an.

Die Durchführung der linearen gemischten Modell-Analysen erfolgte unter Verwendung der Software SAS, Version 9.4. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Analysen auf $p \leq 0.05$ festgesetzt. Für die deskriptive Statistik kam IBM SPSS Statistics, Version 26 zur Anwendung.

4. Ergebnisse

4.1 EKG-Veränderungen unter einer Lithiumaugmentation

38 Patient*innen erfüllten die oben formulierten Einschlusskriterien. Bei fünf Patient*innen kam es zwischen den beiden EKG-Untersuchungen zu einem Wechsel der Komedikation mit QTc-Zeit-veränderndem Potential, beispielsweise durch Dosissteigerung des Antidepressivums, der Hinzugabe neuer Medikamente oder dem Wechsel des Antidepressivums. Tabelle 2 gibt einen Überblick über weitere Merkmale der in die Analyse eingegangenen Subpopulation. Angaben zur Anzahl der Patient*innen, welche zu *Baseline* mindestens eine potentiell den Lithiumspiegel verändernde Komedikation erhalten haben zeigt „Table 1“ der zugehörigen Publikation [64].

Tabelle 2

Charakterisierung der Studienpopulation (modifiziert nach[64])

Parameter	<i>n</i>	%	<i>M</i>	<i>SD</i>
Dauer der Lithiumeinnahme [Tage]			32.27	15.57
Antidepressivaklasse				
- SSRI ^a	16	48.48		
- SNRI ^b	10	30.30		
- Mirtazapin	4	12.12		
- TCA ^c	2	6.06		
- MAO-I ^d	1	3.04		
Letzter Lithium-Spiegel vor follow-up EKG [mmol/l]			0.75	0.27
Charlson Comorbidity Index			0.21	0.49
Komediaktions-Risikoscore			1.18	0.81
Alter [Jahre]			55.10	13.90
Geschlecht				
- Weiblich	21	66.64		
- Männlich	12	36.36		
- Gesamt	33	100		

Bemerkungen. *n* = Anzahl; *M* = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung;

^a SSRI = Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. ^b SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. ^c TCA = Trizyklische Antidepressiva. ^d MAO-I = Monoaminoxidasehemmer (Tranylcypromin).

Im Verlauf der Studie beobachteten wir bei neun Patient*innen signifikante Veränderungen in der Morphologie der T-Wellen [64]. Diese zeigten sich in Form neu aufgetretener isoelektrischer T-Wellen. Darüber hinaus beobachteten wir bei zwei Patient*innen neu aufgetretene U-Wellen. Wir fanden keine neu aufgetretenen atrioventrikulären (AV) oder Schenkelblöcke, ebenso keine signifikanten Veränderungen des ST-Intervalls. In einem Fall

war bereits zum *Baseline*-Messzeitpunkt ein AV-Block ersten Grades beobachtet wurden, welcher auch im Verlauf der Lithiumaugmentation in unveränderter Form bestehen blieb.

Die Screening-Untersuchung potenziell konfundierender Variablen ergab die folgenden Ergebnisse: Das Geschlecht zeigte einen Konfundierungseffekt auf die Herzfrequenz, das Alter auf die PQ-Zeit und die Antidepressivaklasse auf die QTc-Zeit. Dementsprechend wurden die Variablen „Antidepressiva-Klasse“, „Alter“ und „Geschlecht“ als konfundierende Kovariaten in unser Modell aufgenommen.

Die Ergebnisse der deskriptiven EKG-Analysen zu beiden Zeitpunkten sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Zwischen *Baseline*- und *Follow-up*-Zeitpunkt fanden wir unter Nutzung unseres gemischten linearen Modells keine signifikanten Veränderungen der EKG-Parameter Rhythmus, Herzfrequenz (Schätzwert: 1.24 bpm; 95%-CI: -2.96 bis 5.45; $F_{1,32} = 0.36$; $p = 0.55$), PQ-Zeit (Schätzwert: 2.16 ms; 95%-CI: -3.67 bis 7.99; $F_{1,31} = 0.57$; $p = 0.46$), QRS-Zeit (Schätzwert: 1.82 ms; 95%-CI: -1.78 bis 5.41; $F_{1,32} = 1.06$; $p = 0.31$) und in der QTc-Zeit (Schätzwert: 7.93 ms; 95%-CI: -1.64 bis 17.49; $F_{1,32} = 2.85$; $p = 0.10$) [64]. Die QT-Dispersion verringerte sich signifikant unter der Lithiumaugmentation (Schätzwert: 8.85 ms; 95%-CI: 0.74 bis 13.26; $F_{1,32} = 5.19$; $p = 0.03$) [64].

Es zeigte sich ein signifikant negativer Effekt des männlichen Geschlechts auf die Herzfrequenz ($p < 0.05$), ein höheres Lebensalter war signifikant mit einer längeren PQ-Zeit assoziiert ($p < 0.05$) und die Antidepressivaklasse TCA war signifikant mit einer längeren QTc-Zeit assoziiert, im Vergleich zu MAO-I, SSRI, SNRI und Mirtazapin ($p < 0.05$) [64].

Tabelle 3

EKG-Parameter vor (Baseline) und nach (Follow-up) Beginn der Lithiumaugmentation (modifiziert nach [64])

EKG -Parameter	Baseline ^a			Follow-up ^a			p*
	n	M	SD	n	M	SD	
Rhythmus							
- Sinusrhythmus	32			32			1.00
- Vorhofflimmern	1			1			1.00
AV-Block ^b	1			1			1.00
Herzfrequenz (bpm)		77.70	9.79		76.46	12.04	0.55
PQ-Zeit		161.56	37.47		159.41	38.83	0.46
QRS-Zeit (ms)		80.30	13.80		78.49	10.35	0.28
QT max (ms)		360.91	28.21		356.36	30.80	0.30
QTc-Zeit (ms)		405.62	28.10		397.69	20.80	0.10
QT-Dispersion (ms)		22.80	14.9		15.80	15.70	0.03
U-Welle	0			2			0.50
Isoelektrische T-Welle	11			20			0.00

Anmerkungen. n = Anzahl; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung.

^a n = 33. ^b Atrioventrikulärer Block.

* p-Wert. Ergebnisse für t-Test oder Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für metrische Parameter. McNemar-Test für kategoriale Parameter.

4.2 Therapieansprechen auf eine Lithiumaugmentation bei geriatrischen im Vergleich zu nicht-geriatrischen Patient*innen

Insgesamt erfüllten 226 Patient*innen die Einschlusskriterien. 167 Patient*innen erhielten die Lithiumaugmentation für eine Dauer von mindestens vier Wochen, weshalb diese hinsichtlich des Therapieansprechens beurteilt werden konnten. Von dieser Gesamtzahl waren 145 Patient*innen jünger als 65 Jahre, also der nicht-geriatrischen Vergleichsgruppe zuzuordnen. 22 Patient*innen waren 65 Jahre oder älter und bildeten die geriatrische Vergleichsgruppe. Der Anteil der Patient*innen, die aufgrund einer zu kurzen Dauer der Lithiumaugmentation (< vier Wochen) nicht ausgewertet wurden, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p > 0.05$). In der nicht-geriatrischen Kohorte lag er bei 24.5 % (47 von 192 Patientinnen und Patienten) und in der geriatrischen Vergleichsgruppe bei 35.3% (12 von 34 Patientinnen und Patienten). Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik sind in den Tabellen 4 und 5 dargestellt.

Tabelle 4

Vergleich demographischer und klinischer Charakteristika: geriatrische versus nicht-geriatrische Patient*innen (modifiziert nach [18])

Parameter	Geriatrische			Nicht-geriatrische			p*
	n (%)	M	SD	n (%)	M	SD	
Demographische Charakteristika							
Geschlecht							0.89
Männlich	8 (36.4)			55 (37.9)			
Weiblich	14 (63.6)			90 (62.1)			
Alter (Jahre)	71.9 5.6			44.8 11.0			
Alter bei Depressionsbeginn (Jahre)	54.2 22.0			32.7 13.7			< .01
Klinische Charakteristika							
Responserate ^a	15 (68.2)			68 (46.9)			
HDRS-17 ^b Baseline	21.5 4.6			21.8 5.4			0.93
Suffizienter Lithiumspiegel ^c	22.0 100.0			128.0 88.3			0.09
Lithiumspiegel zu Studienendpunkt	0.61 0.2			0.69 0.2			0.62
Charlson Comorbidity Score ^d	0.55 1.3			0.19 0.7			0.06
Dauer der aktuellen Episode							0.70
< 1 Monat	1 (4.5)			7 (4.8)			
< 3 Monate	2 (9.1)			26 (17.9)			
< 6 Monate	8 (36.4)			36 (24.8)			
< 1 Jahr	3 (13.6)			30 (20.7)			
< 2 Jahre	2 (9.1)			20 (13.8)			
< 5 Jahre	4 (18.2)			14 (9.7)			
< 10 Jahre	0 (0.0)			3 (2.1)			
≥ 10 Jahre	0 (0.0)			5 (3.4)			
Unbekannt	2 (9.1)			4 (2.8)			

Anmerkungen. N = 167 (n=22 für geriatrische und n=145 für nicht-geriatrische Patient*innen). M = Mittelwert. SD = Standardabweichung.

* p-Wert. Ergebnisse für Mann-Whitney-U-Test für metrische Parameter. Chi-Quadrat-Test für kategoriale Parameter.

^a Klinische Response = Absinken des HDRS-17 Score um mindestens 50%. ^b HDRS-17 = *Hamilton Depression Rating Scale 17*. ^c Suffizienter Lithiumspiegel = Serumkonzentration von mindestens 0.4 mmol/l für eine Dauer von mindestens zwei Wochen bei geriatrischen (Alter ≥ 65 Jahre) und von mindestens 0.5 mmol/l für eine Dauer von mindestens zwei Wochen für nicht-geriatrische Patient* (Alter < 65 Jahre).

^d Beurteilung der Schwere der somatischen Komorbiditäten mittels *Charlson Comorbidity Score*.

Tabelle 5

Vergleich der psychiatrischen Komedikation (unverändert während der Lithiumaugmentation):
geriatrische versus nicht-geriatrische Patient*innen (modifiziert nach [18])

Wirkstoffgruppe	Geriatrische	Nicht-geriatrische	<i>p</i> *
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Antidepressiva			
SSRI ^a	13 (59.1)	71 (50.0)	0.43
SNRI ^b	6 (27.3)	37 (26.2)	0.92
TCA ^c	2 (9.1)	15 (10.6)	0.83
Bupropion	0 (0.0)	8 (5.7)	0.25
Agomelatin	0 (0.0)	4 (2.8)	0.42
Mirtazapin	7 (31.8)	24 (17.0)	0.10
MAO-I ^d	0 (0.0)	5 (3.5)	0.37
Atypische Antipsychotika ^e	9 (40.9)	39 (27.9)	0.21
Antikonvulsiva ^f	0 (0.0)	11 (7.9)	0.17
Benzodiazepine ^g	6 (28.6)	34 (24.8)	0.71
Schwach-potente Antipsychotika ^h	1 (4.8)	4 (2.9)	0.64

Anmerkungen. *N* = 167 (*n* = 22 für geriatrische und *n* = 145 für nicht-geriatrische Patient*innen).

* *p*-Wert. Ergebnisse für Mann-Whitney-U-Test für metrische Parameter. Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Parameter.

^a SSRI = Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. ^b SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. ^c TCA = Trizyklische Antidepressiva. ^d MAO-I = Monoaminoxidasehemmer (Tranylcypromin). ^e Einschließlich Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Aripiprazol und Clozapin. ^f Einschließlich Pregabalin, Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin. ^g Einschließlich Lorazepam, Diazepam, Zolpidem und Zopiclon. ^h Einschließlich Melperon, Pipamperon und Chlorprothixen.

Patient*innen mit einem Alter von mindestens 65 Jahren zeigten im Vergleich zu jüngeren Patient*innen ein signifikant besseres Ansprechen auf die Lithiumaugmentation (*p* = 0.04; Hazard Ratio = 1.91; 95%-Konfidenzintervall: 1.02 – 3.55; siehe dazu auch Abbildung 2 und Tabelle 6) [18]. Die Kovariaten „suffizienter Lithiumspiegel“ (*p* = 0.19), „Dauer der aktuellen depressiven Episode“ (*p* = 0.45), „Schwere der Depression bei Studienbeginn“ (*p* = 0.51), „Geschlecht“ (*p* = 0.64) und „Schweregrad der somatischen Komorbiditäten“ (*p* = 0.89) hatten keinen statistisch signifikanten Effekt [18].

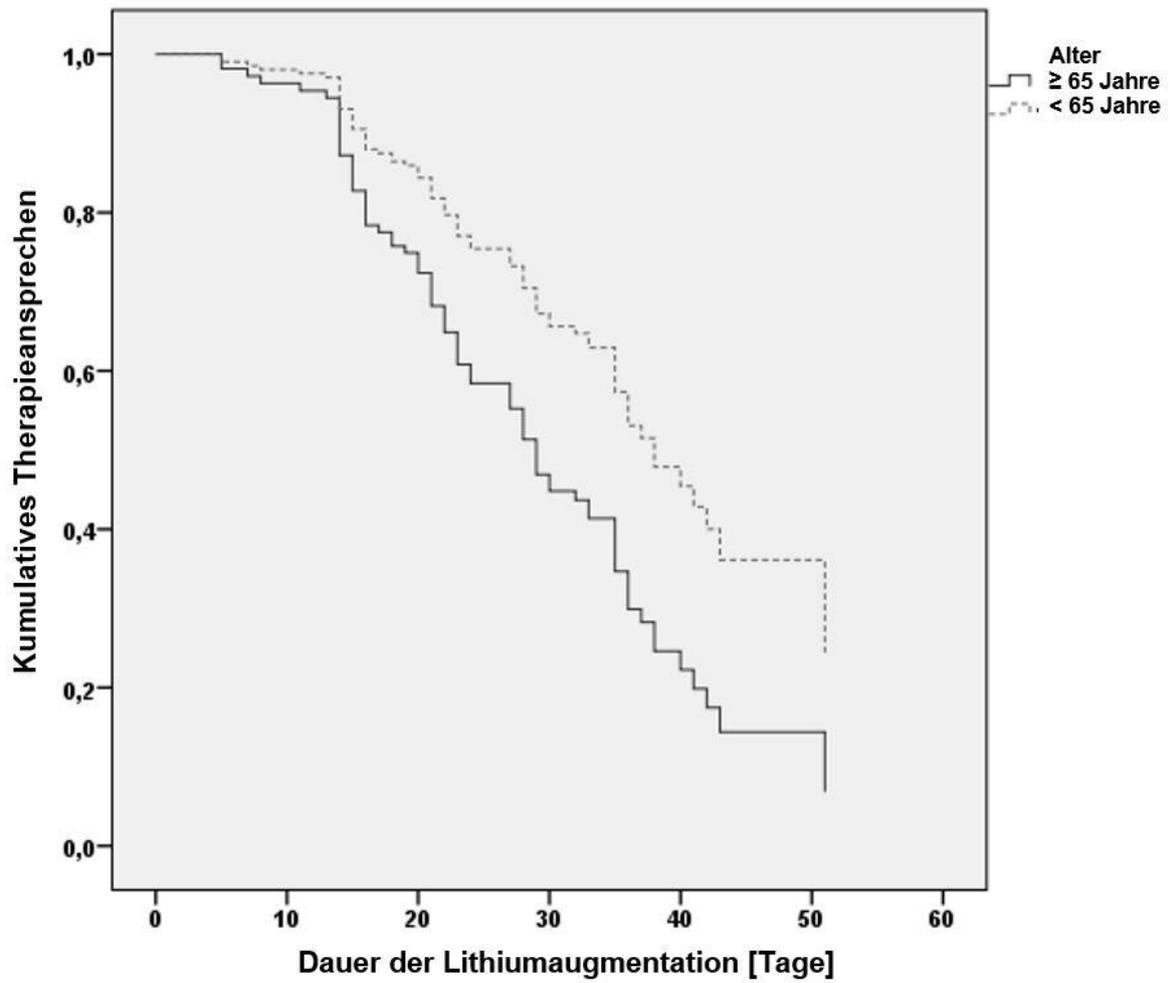


Abbildung 2: Cox-Regressionsanalyse des kumulativen Therapieansprechens abhängig von der Dauer der Lithiumaugmentation für die Variable "Alter \geq 65 Jahre" (modifiziert nach [18])

Tabelle 6

Cox-Regressionsanalysen für ausgewählte klinische Parameter und „Zeit bis zur Response“ als abhängige Variable (modifiziert nach [18])

Parameter	β	SE	Wald	p*	HR	95%-KI	
						UG	OG
Geriatrische ^b vs. nicht-geriatrische	0.65	0.32	4.14	0.04	1.91	1.02	3.55
Geschlecht (weiblich vs. männlich) ^c	0.11	0.24	0.22	0.64	1.12	0.70	1.79
HDRS-17 ^d Baseline	-0.02	0.02	0.44	0.51	0.99	0.94	1.03
Suffizienter Lithiumspiegel ^e	-0.54	0.41	1.71	0.19	0.58	0.26	1.31
Charlson Comorbidity Score ^f	0.02	0.14	0.02	0.89	1.02	0.79	1.34
Dauer der aktuellen Episode			7.89	0.45			
< 1 Monat (Referenz)	-	-	-	-	-	-	-
< 3 Monate	1.66	1.05	2.50	0.11	5.24	0.67	40.79
< 6 Monate	1.56	1.03	2.30	0.13	4.78	0.63	35.96
< 1 Jahr	1.72	1.04	2.75	0.10	5.59	0.73	42.81
< 2 Jahre	2.09	1.04	4.01	0.05	8.10	1.05	62.75
< 5 Jahre	1.36	1.07	1.61	0.21	3.90	0.48	32.06
< 10 Jahre	1.71	1.43	1.43	0.23	5.55	0.34	92.16
> 10 Jahre	0.47	1.44	0.11	0.75	1.60	0.10	26.64
Unbekannt	1.99	1.12	3.13	0.08	7.29	0.81	65.87

Anmerkungen. β = Regressionskoeffizient nach Cox. SE = Standardfehler. HR = Hazard Ratio. KI = Konfidenzintervall. UG = untere Grenze. OG = obere Grenze.

* p-Wert. Ergebnisse für Mann-Whitney-U-Test für metrische Parameter. Chi-Quadrat-Test für kategoriale Parameter.

^a Klinische Response = Absinken im HDRS-17 um 50%. ^b Geriatrische Patientinnen und Patienten = Alter \geq 65 Jahre

^c Weiblich = 0; Männlich = 1. ^d HDRS-17 = *Hamilton Depression Rating Scale 17*. ^e Suffizienter Lithiumspiegel = Serumkonzentration von mindestens 0.4 mmol/l für geriatrische (Alter \geq 65 Jahre) und von mindestens 0.5 mmol/l für nicht-geriatrische Patient*innen (Alter < 65 Jahre) für eine Dauer von mindestens zwei Wochen. ^f Beurteilung der Schwere der somatischen Komorbiditäten mittels *Charlson Comorbidity Score*.

4.3 Veränderungen von Zytokin-Serumkonzentrationen bei einem schnelleren im Vergleich zu einem langsameren Beginn der depressiven Episode

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik sind in den Tabellen 7, 8 und 9 zusammenfassend dargestellt. Hinsichtlich der Zytokin-Serumkonzentrationen fanden wir signifikant niedrigere Werte von IL-2 (Schätzwert: -0.16 pg/ml; 95%-CI: -0.29 bis -0.04; $F_{1,82} = 7.19$; $p < 0.01$), IL-4 (Schätzwert: -0.05 pg/ml; 95%-CI: -0.10 bis 0.01; $F_{1,78} = 4.07$; $p = 0.047$), IL-6 (Schätzwert: -0,15 pg/ml; 95%-CI: -0.27 bis -0.02; $F_{1,82} = 6.06$; $p = 0.02$), IL-10 (Schätzwert: -0.15 pg/ml; 95%-CI: -0.27 bis -0.03; $F_{1,82} = 6.30$; $p = 0.01$), TNF- α (Schätzwert: -0.09 pg/ml; 95%-CI: -0.15 bis -0.02; $F_{1,81} = 7.56$; $p < 0.01$) und IFN- γ (Schätzwert: -0.12 pg/ml; 95%-CI: -0.19 bis -0.05; $F_{1,81} = 11.66$; $p < 0.01$) sowie einen Trend zu niedrigeren Werten von GM-CSF (Schätzwert: -0.10 pg/ml; 95%-CI: -0.20 bis 0.01; $F_{1,79} = 3.59$; $p = 0.06$) bei Patient*innen mit einem schnelleren Beginn im Vergleich zu Patient*innen mit einem langsameren Beginn der depressiven Episode [63].

Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Effekt eines schnelleren Beginns der depressiven Episode auf die Serumkonzentration von IL-8 (Schätzwert: -0.05 pg/ml; 95%-CI: -0.16 bis 0.06; $F_{1,81} = 0.79$; $p = 0.38$) [63].

Hinsichtlich der Analyseergebnisse der anderen konfundierenden Kovariaten zeigten sich signifikant niedrigere Serumspiegel von TNF- α und GM-CSF bei Männern im Vergleich zu Frauen [63]. Das Alter war mit einem niedrigeren Serumspiegel von IL-2 und einem höheren Serumspiegel von IL-4 assoziiert [63]. Die „Dauer der aktuellen Episode“ war eine signifikante Kovariable für IL-2, IL-8, IL-10 und IFN- γ ($p < 0.05$) [63]. Es zeigten sich niedrigere Zytokin-Serumspiegel von IL-2, IL-8, IL-10 und IFN- γ bei Patient*innen mit einer kürzeren Dauer (weniger als 6 Monate) im Vergleich zu einer längeren Dauer (6-24 Monate) der aktuellen depressiven Episode [63]. In einer explorativen Analyse wurde die Interaktion der Variablen „Dauer der aktuellen Episode“ und „Geschwindigkeit des Beginns der depressiven Episode“ untersucht. Es fanden sich jeweils keine signifikanten Interaktionseffekte ($p > 0.05$) [63].

Neben den oben beschriebenen Effekten fanden wir keine signifikanten Effekte anderer Kovariaten auf die einzelnen Zytokinspiegel ($p > 0.05$; Daten im Anhang der Publikation [63] gezeigt).

Tabelle 7

Vergleich demographischer und klinischer Charakteristika: Patient*innen mit einem schnelleren versus einem langsameren Beginn der depressiven Episode (Baseline) (modifiziert nach [63])

Parameter	Gesamt	Schnellerer Beginn	Langsamerer Beginn	p^*
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Responder ^a				0.24
Ja	41 (44.6)	16 (53.3)	25 (40.3)	
Nein	51 (55.4)	14 (46.7)	37 (59.7)	
Remitter ^b				0.23
Ja	32 (34.8)	13 (43.3)	19 (30.6)	
Nein	60 (65.2)	17 (56.7)	43 (69.4)	
Typisierung der MDD ^c				0.50
Einzelne Episode	28 (37.3)	8 (32.0)	20 (40.0)	
Rezidivierender Verlauf	47 (62.7)	17 (68.0)	30 (60.0)	
Dauer der aktuellen Episode				0.87
< 6 Monate	34 (40.0)	12 (42.9)	22 (38.6)	
< 2 Jahre	36 (42.4)	12 (42.9)	24 (42.1)	
≥ 2 Jahre	15 (17.6)	4 (14.3)	11 (19.3)	
Mittlere Dauer vorheriger Episoden				0.16
< 6 Monate	39 (48.1)	11 (40.7)	28 (51.9)	
< 1 Jahr	17 (21.0)	4 (14.8)	13 (24.1)	
≥ 1 Jahr	25 (30.9)	12 (44.4)	13 (24.1)	
Geschlecht				0.51
Männlich	35 (38.0)	10 (33.3)	25 (40.3)	
Weiblich	57 (62.0)	20 (66.7)	37 (59.7)	

Anmerkungen. N = 92 (schnellerer Beginn n = 30; langsamerer Beginn n = 62).

* p-Wert. Ergebnisse für Mann-Whitney-U-Test für metrische Parameter. Chi-Quadrat-Test für kategoriale Parameter.

^a Klinische Response = Absinken des HDRS-17 Score um mindestens 50%. HDRS-17 = *Hamilton Depression Rating Scale*. ^b Remission = Absinken des HDRS-17 Score zum Studienendpunkt ≤ 7. ^c MDD= Major Depressive Disorders.

Tabelle 8

Vergleich der psychiatrischen Komedikation (stabil während der Lithiumaugmentation)**: Patient*innen mit einem schnelleren versus einem langsameren Beginn der depressiven Episode (modifiziert nach [63])

Wirkstoffgruppe	Gesamt	Schnellerer Beginn	Langsamerer Beginn	p^*
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Antidepressiva				
SSRI ^a	51 (57.3)	15 (53.6)	36 (59.0)	0.63
SNRI ^b	21 (23.6)	8 (28.6)	13 (21.3)	0.45
TCA ^c	10 (11.2)	3 (10.7)	7 (11.5)	0.92
Bupropion	5 (5.6)	1 (3.6)	4 (6.6)	0.57
Agomelatin	2 (2.2)	1 (3.6)	1 (1.6)	0.42
Mirtazapin	12 (13.5)	3 (10.7)	9 (14.8)	0.60
MAO-I ^d	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.6)	0.47
Atypische Antipsychotika ^e	22 (24.6)	6 (21.5)	16 (26.2)	0.35
Antikonvulsiva ^f	8 (8.9)	3 (10.8)	5 (8.2)	0.27
Benzodiazepine ^g	20 (22.7)	8 (28.6)	12 (20.0)	0.37
Schwach-potente Antipsychotika ^h	3 (3.4)	2 (7.1)	1 (1.7)	0.19

Anmerkungen. Aufgrund fehlender Daten variiert die Anzahl der untersuchten Patient*innen; N = 92 (schnellerer Beginn n = 30; langsamerer Beginn n = 62).

* p -Wert. Ergebnisse für Mann-Whitney-U-Test für metrische Parameter. Chi-Quadrat-Test für kategoriale Parameter.

** Patient*innen konnten mehr als ein Medikament erhalten.

^a SSRI = Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. ^b SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. ^c TCA = Trizyklische Antidepressiva. ^d MAO-I = Monoaminoxidasehemmer (Tranlylcypromin). ^e Einschließlich Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Aripiprazol und Clozapin. ^f Einschließlich Pregabalin, Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin. ^g Einschließlich Lorazepam, Diazepam, Zolpidem und Zopiclon. ^h Einschließlich Melperon, Pipamperon und Chlorprothixen

Tabelle 9

Vergleich klinischer Charakteristika: Patient*innen mit einem schnelleren versus einem langsameren Beginn der depressiven Episode (modifiziert nach [63])

Parameter	Gesamt			Schnellerer Beginn			Langsamerer Beginn			p**
	n*	M	SD	n*	M	SD	n*	M	SD	
Alter (Jahre)	92	49.07	15.0	30	43.57	12.4	62	51.73	15.5	0.01
HDRS-17 ^a Baseline Score	92	21.14	4.4	30	20.63	5.0	62	21.39	4.1	0.31
HDRS-17 ^a Studienendpunkt Score	92	12.43	7.1	30	11.43	7.1	62	12.92	7.5	0.42
BMI ^b Baseline in kg/m ²	88	25.42	5.9	30	25.50	6.1	58	25.38	5.8	0.89
Charlson Comorbidity Score	92	0.20	0.79	60	0.10	0.40	30	0.24	0.63	0.61
Lithiumspiegel Studienendpunkt in mmol/l	92	0.71	0.15	30	0.71	0.16	62	0.71	0.15	0.89
Zytokin-Serumkonzentrationen in pg/ml										
IL-2 ^c	91	53.85	117.7	30	33.10	28.8	61	64.06	141.7	0.01
IL-4 ^c	90	25.83	23.9	30	20.90	4.6	60	28.29	28.8	0.01
IL-6 ^c	91	55.42	111.4	30	30.57	14.9	61	67.64	134.4	0.01
IL-8 ^c	92	80.82	100.2	30	77.70	146.4	62	82.33	69.2	0.01
IL-10 ^c	91	101.86	178.1	30	59.55	24.9	61	122.67	214.3	0.03
GM-CSF ^d	91	65.15	43.3	30	61.90	44.6	61	66.75	43.0	0.38
IFN- γ ^e	91	28.97	16.1	29	23.57	8.2	62	31.49	18.2	0.01
TNF- α ^f	92	28.32	15.1	30	24.20	5.9	62	30.31	17.6	0.08

Anmerkungen. M = Mittelwert. SD = Standardabweichung. Signifikante p-Werte sind fett hervorgehoben.

* Die Anzahl der Patient*innen variiert aufgrund fehlender Daten; N = 92 (schnellerer Beginn n = 30; langsamerer Beginn n = 62).

** p-Wert. Ergebnisse für Mann-Whitney-U-Test für metrische Parameter. Chi-Quadrat-Test für kategoriale Parameter.

^a HDRS-17 = *Hamilton Depression Rating Scale 17*. ^b BMI = *Body Mass Index*. ^c IL = *Interleukin*. ^d GM-CSF = *Granulozyten-Monozyten-koloniestimulierender Faktor*.

^e IFN- γ = *Interferon- γ* . ^f TNF- α = *Tumornekrosefaktor- α* .

5. Diskussion

5.1 Einordnung der Ergebnisse und Implikationen für die klinische Anwendung

Erstmals wurden in der hier vorliegenden Arbeit bzw. der zugehörigen Publikation gezielt die Auswirkungen einer Lithiumaugmentation bei einer vorbestehenden antidepressiven Pharmakotherapie auf die mittels EKG bestimmbare elektrophysiologische Aktivität des Herzens untersucht. Es zeigte sich hierbei keine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit, auch traten keine schweren Tachyarrhythmien wie beispielsweise TdP auf [64]. Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des Herzrhythmus, der Herzfrequenz, der PQ-Zeit und der QRS-Dauer [64]. Auffällig waren eine signifikante Verlängerung der QT-Dispersion sowie das Auftreten von neuen U-Wellen in zwei Fällen und das Neuaufreten von T-Wellen bei neun Patient*innen [64].

Generell kommt der regelmäßigen Bestimmung der Lithium-Konzentration im Blutserum eine entscheidende Bedeutung bei, um die Therapiesicherheit einer Lithiumaugmentation zu erhöhen. Denn Fälle von Lithiumintoxikationen sind mit teils schweren kardialen Nebenwirkungen verbunden. Hierzu zählen sinoatriale Leitungsblöcke, Vorhofflimmern und Herzschenkelblöcke ebenso wie eine Verlängerung der QTc-Zeit, Bradykardien und Asystolien [23-26]. Derart schwere Nebenwirkungen traten in der hier untersuchten Studienpopulation nicht auf. Durch wöchentliche Blutabnahmen mit Bestimmung der Lithiumserumkonzentration konnten Intoxikationen vermieden werden.

Andererseits scheint jedoch auch die langfristige Anwendung von Lithium innerhalb therapeutischer Serumspiegel mit Veränderungen in der elektrophysiologischen Aktivität des Herzens assoziiert zu sein. Dabei werden eine Abnahme der Herzfrequenz und Veränderungen der T-Welle, welche im EKG die Erregungsrückbildung der Ventrikel abbildet, am häufigsten berichtet [31].

Bucht et al. untersuchten die EKG von 53 Patient*innen mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen vor dem Beginn einer Lithiumbehandlung sowie nach vier und 12 Monaten [32]. Teilweise erhielten die Patient*innen zusätzlich TCA und/oder Antipsychotika. Es zeigte sich eine signifikante Abflachung der T-Wellen sowie eine Abnahme der Herzfrequenz. Außerdem traten biphasische T-Wellen und T-Wellen-Invertierungen bei 21 % der Patient*innen auf. Mittels eines ebenfalls prospektiven Studiendesigns untersuchten Demers und Heninger neun Patient*innen mit bipolar-affektiver Störung und fanden bei allen Untersuchten T-Wellenabflachungen zu mindestens einem Zeitpunkt [65]. Lediglich eine Person erhielt neben Lithium eine weitere psychotrope Medikation und nicht in allen Fällen wurde ein EKG vor Beginn der Lithiumgabe abgeleitet. Albrecht und Müller-Oerlinghausen untersuchten die EKG von 20 Patient*innen mit unterschiedlichen Störungsbildern retrospektiv (mit Ableitungen vor Beginn der Lithiumgabe sowie nach durchschnittlich zwei und viereinhalb Jahren) sowie von 12 gesunden Personen über einen Zeitraum von sieben Tagen unter steigender Lithium-

Dosierung (mit EKG-Ableitungen vor der ersten Gabe, nach sieben Tagen bei einer Lithiumdosis von 36 mmol und nach Absetzen der Medikation). Sie fanden bei 50 % der gesunden Testpersonen und bei 75 % der Patient*innen T-Wellenabflachungen in unterschiedlichem Ausmaß [66]. Außerdem beobachteten sie in der Gruppe der Patient*innen eine Abnahme der Herzfrequenz unter Lithium, welche sie jedoch mit der Reduktion oder dem Absetzen einer zuvor bestehenden (anticholinerg-wirksamen) Komedikationen mit TCA und/oder Antipsychotika erklärten. In der Gruppe der Gesunden trat dieser Effekt nicht auf [66]. Altinbas et al. verglichen die EKG von 53 euthymen Patient*innen mit bipolar-affektiver Störung mit denen von 45 gesunden Kontrollen. Die Gruppe der Erkrankten erhielt dabei mindestens 12 Monate Lithium mit einer mittleren Dauer von 10.4 Jahren. Die Herzfrequenz unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht.

Fasst man die bestehende Studienlage zusammen, so scheinen T-Wellen-Veränderungen und hier insbesondere T-Wellen-Abflachungen (beispielsweise in Form neuer isoelektrischer T-Wellen) ein stabiler Befund zu sein. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen traten auch in der hier vorliegenden Untersuchung in neun Fällen isoelektrische T-Wellen im Verlauf der Lithiumaugmentation auf. Dies entspricht im Ausmaß dem Stand der Literatur.

Diese T-Wellen-Veränderungen scheinen jedoch nach Absetzen der Lithiummedikation reversibel [66, 67]. Unabhängig von einer medikamentösen Therapie gibt es Hinweise, dass das Auftreten von T-Wellen-Veränderungen jedoch mit einem erhöhten Risiko für potentiell lebensbedrohliche Tachyarrhythmien einhergeht, wenn eine kardiale Erkrankung vorliegt [68]. Daher scheint in dieser Risikogruppe ein vorsichtiger Einsatz von Lithium ebenso sinnvoll wie regelmäßige kardiologische Kontrollen.

Als Mechanismus eines veränderten Kaliumquotienten an der Membran der Kardiomyozyten, welcher im EKG durch Veränderungen der Repolarisation sichtbar wird, wird eine intrazelluläre Anreicherung von Lithium diskutiert. Dieser liegt möglicherweise eine Verdrängung von Kalium und Natrium durch einen verminderten Natriumein- und einen verminderten Kaliumausstrom zugrunde [66, 69]. Dies erklärt auch, dass trotz unauffälliger Kaliumspiegel EKG-Veränderungen auftreten, welche mit einer Hypokaliämie assoziiert sind. Vor diesem Hintergrund sind auch die in unserer Studienpopulation in zwei Fällen zu beobachtenden neu aufgetretenen U-Wellen zu werten [65].

Wie oben bereits gezeigt, wird eine Abnahme der Herzfrequenz nur in einigen Studien berichtet [31, 32]. Andere sehen diesbezüglich keine lithiumspezifischen Veränderungen [29, 66]. Die durch Albrecht und Müller-Oerlinghausen gelieferte Erklärung, dass vor dem Beginn einer Lithiumtherapie häufig vermehrt anticholinerg-wirksame und damit auch herzfrequenzsteigernde Psychopharmaka eingesetzt werden [66], scheint jedoch in umgekehrter Richtung auch für die Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit bedeutsam zu sein: Dass Patient*innen nur eingeschlossen wurden, wenn die Komedikation zwischen den EKG-Analysen unverändert

blieb, verhindert in dem hier vorliegenden Studiendesign etwaige Verzerrungen durch anticholinerg-wirksame Medikamente und stützt die Annahme, dass Lithium innerhalb therapeutischer Serum-Spiegel nicht zu einer Abnahme der Herzfrequenz führt.

Ebenfalls für die Kondition therapeutischer Serumkonzentrationen fanden frühere Studien keine signifikante Zunahme der QTc-Zeit [29, 32, 33, 65, 66]. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Untersuchung, wo in der multivariaten Analyse ebenfalls keine signifikante Zunahme der QTc-Zeit festgestellt wurde. Dieses Ergebnis mag dennoch überraschen, scheint doch die Kombination aus Lithium und einem potenziell QTc-Zeit-verlängerndem Antidepressivum im Rahmen der Augmentation geeignet, ein entsprechendes Risiko in sich zu tragen. Es bleibt dabei aber zu beachten, dass sich je nach verwendetem Wirkstoff und in Abhängigkeit der genauen Dosierung die Antidepressiva deutlich hinsichtlich ihres Risikos für eine QTc-Zeit-Verlängerung unterscheiden [37, 38]. Dabei gelten SSRI älteren Antidepressiva wie beispielsweise TCA als überlegen [38]. Dass in der hier vorliegenden Arbeit lediglich in zwei Fällen TCA verwendet und in keinem Fall die empfohlenen Dosierungsbereiche überschritten wurden, lässt das Risiko für eine QTc-Zeit-Verlängerung und das damit verbundene Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien in dieser Studienpopulation generell als niedrig erscheinen. Dementsprechend konnten keine schweren Herzrhythmusstörungen oder Tachyarrhythmien wie TdP beobachtet werden.

Es herrscht also weitgehende Einigkeit, dass innerhalb therapeutischer Serumspiegel Lithium keine Verlängerung der QTc-Zeit bewirkt [31]. Jüngere Untersuchungen fokussieren daher zunehmend auf einen weiteren EKG-Parameter: die bereits oben definierte QT-Dispersion. Diese ist als Maß der Heterogenität der ventrikulären Repolarisation zu verstehen, wobei ein Wert von über 58 ms auch bei Gesunden mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert sein könnte [70].

Eine Studie aus dem Jahr 2000 untersuchte die EKG von 87 Patient*innen, welche innerhalb der letzten sechs Monate mindestens sieben Tage lang Lithium eingenommen hatten und verglich diese mit gesunden Kontrollen. Es zeigte sich eine statistisch signifikante höhere QT-Dispersion für die Gruppe derjenigen, die Lithium eingenommen hatten [33]. Die Studie von Altinbas et al. verglich die EKG von 53 euthymen Patient*innen mit bipolar-affektiver Störung mit denen von 45 gesunden Kontrollen. Die Gruppe der Erkrankten erhielt dabei Lithium mit einer mittleren Dauer von 10.4 Jahren und die Studie fand ebenfalls eine signifikante Erhöhung der QT-Dispersion im Vergleich zu den gesunden Kontrollen [29]. Da beide Studien jedoch keine longitudinalen Ergebnisse liefern und entweder nur euthyme Patient*innen untersuchten [29] oder aber psychopathologische Symptome und die Einnahme von Lithium bzw. den aktuellen Lithiumspiegel nicht berücksichtigen [33], ist die Aussagekraft und auch die Vergleichbarkeit mit der hier vorliegenden Arbeit deutlich eingeschränkt. Im Gegensatz zu diesen beiden Studien erbrachte die vorliegende Arbeit auch keine Zunahme der QT-

Dispersion. Im Gegensatz, es zeigte sich in der multivariaten Analyse eine signifikante Abnahme dieses Parameters. Jedoch lag auch zu *Baseline* die QT-Dispersion in einem Bereich, welcher für Gesunde als unauffällig angesehen wird [70]. Die Abnahme der QT-Dispersion in der hier untersuchten Studienpopulation könnte Ausdruck einer Abnahme der depressiven Symptomatik sein bzw. den antidepressiven Effekt der Lithiumaugmentation widerspiegeln. Als Mechanismus möchte die vorliegende Arbeit eine Normalisierung des initial erhöhten Sympathiekotonus vorschlagen. Denn umgekehrt fand eine Studie, welche die EKG von 50 als unipolar-depressiv neu diagnostizierten Patient*innen ohne antidepressive oder sonstige potenziell EKG-verändernde Medikation mit alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollen verglich, eine erhöhte QT-Dispersion in der Gruppe der Erkrankten [71]. Die Autor*innen dieser Studie vermuten den bei Patient*innen mit einer depressiven Störung erhöhten Sympathiekotonus als ursächlich, weshalb umgekehrt eine suffiziente antidepressive Therapie geeignet scheint, den Sympathikotonus und somit die QT-Dispersion zu reduzieren. Zusammenfassend ergeben sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung keine Hinweise auf schwerwiegende EKG-Veränderungen wie eine QTc-Zeit-Verlängerung oder Tachyarrhythmien, wenn eine Lithiumaugmentation von Antidepressiva innerhalb therapeutischer Serum-Spiegel erfolgt [64]. Um langfristige EKG-Veränderungen rechtzeitig zu erkennen, scheinen nach der ersten Kontrolle bei Behandlungsbeginn jährliche EKG-Untersuchungen bei kardial nicht vorerkrankten Personen ausreichend [64].

Am Beispiel der Abnahme der QT-Dispersion wird eine mögliche Interaktion zwischen dem autonomen Nervensystem und einer antidepressiven Pharmakotherapie beim Störungsbild der Depression deutlich.

Wie weiter oben bereits ausgeführt, kommt es u.a. über die Aktivierung des autonomen Nervensystems auch zu einer vermehrten Freisetzung von Zytokinen, welche über verschiedene Mechanismen an der Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Störungen beteiligt sind. Ziel dieser Arbeit war es dabei auch, die Veränderungen in den Serumspiegeln verschiedener Zytokine in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit des Beginns der depressiven Episode zu analysieren. Dabei zeigte sich, dass bei Patient*innen mit einem schnelleren Beginn der depressiven Episode signifikant niedrigere Serumkonzentrationen für IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α und IFN- γ zu finden sind [63]. Dieser Zusammenhang könnte also eine Subgruppe depressiver Störungen charakterisieren, welche durch einen schnelleren Erkrankungsbeginn und relativ erniedrigte Zytokinkonzentrationen charakterisiert wird [63]. Die Dynamik des Krankheitsbeginns scheint also ein relevantes klinisches Charakteristikum depressiver Erkrankungen zu sein [72], ohne dass dieses bislang in der Literatur anhand neurobiologischer Parameter untersucht wurde.

Es ist jedoch bekannt, dass sowohl im Tiermodell als auch im Menschen akute und chronische Stressoren zu Veränderungen von Zytokin-Serumspiegeln führen [73-75]. Hinsichtlich der

Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Störungen durch solche Stressoren kommt der HPA-Achse eine besondere Bedeutung zu, der verschiedene Zytokin-assoziierte Mechanismen zugrunde liegen [41, 76]. Eine akute Stressreaktion führt dabei über eine Aktivierung der HPA-Achse zu einer Freisetzung von Glukokortikoiden. Ein akuter Beginn einer depressiven Episode kann mit solch einer akuten Stressreaktion verglichen werden. In der Folge kommt es auch hier zu einer HPA-Achsen-Aktivierung und der Ausschüttung von Cortisol, einem Glukokortikoid. Dieses wiederum wirkt immunsuppressiv, so dass Glukokortikoidrezeptor-vermittelt die Freisetzung von Zytokinen gehemmt wird [77, 78] und die Serumspiegel relativ absinken.

Umgekehrt kann eine langsamere Manifestation der depressiven Symptomatik mit einer eher chronischen Stressreaktion verglichen werden: Es kommt zu einer Glukokortikoidrezeptorresistenz, in deren Folge die immunsuppressive und antiinflammatorische Wirkung dieser Hormone abnimmt [79]. Erhöhte Serumkonzentrationen verschiedener Zytokine können die Folge sein, ebenso Hyperkortisolismus aufgrund gestörter Feedbackmechanismen innerhalb der HPA-Achse [80].

Unabhängig von der Geschwindigkeit des Beginns der depressiven Episode zeigten sich in der hier vorliegenden Arbeit jedoch niedrigere Serumkonzentrationen von IL-2, IL-8, IL-10 und IFN- γ bei den Patient*innen, deren depressive Episode zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung (V0, siehe Abbildung 1) weniger als sechs Monate andauerte, verglichen mit einer Episodendauer von sechs bis 24 Monaten. Dieses Ergebnis stützt die bereits ausgeführte Annahme, dass ein langsamerer und längerer Erkrankungsverlauf im Sinne einer chronischen Stresskondition durch höhere Zytokinkonzentrationen charakterisiert sein könnte, denen ebenfalls eine Glukokortikoidrezeptor-Resistenz und somit eine gestörte HPA-Achse zugrunde liegen [63]. Sowohl die Dauer der aktuellen depressiven Episode als auch die Geschwindigkeit des Beginns der Symptomatik könnten also zwei unabhängige Prädiktoren für spezifische Zytokinprofile darstellen und somit auch die klinischen Charakteristika verschiedener Subtypen der unipolaren Depression modulieren [63]. Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals den Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit des Beginns der depressiven Episode und Serumspiegeln verschiedener Zytokine als neurobiologische Korrelate. Die Erkenntnisse scheinen somit geeignet, zu einem besseren Verständnis des heterogenen Krankheitsbildes der *Major depressive disorder* (MDD) beizutragen und Subgruppen – klinisch und neurobiologisch – weiter zu differenzieren. Dies erscheint besonders vor dem Hintergrund differenzierter pharmakologischer Strategien relevant. So ergab eine Metaanalyse aus dem Jahr 2020 Evidenz für eine antidepressive Wirkung antiinflammatorischer Wirkstoffe [81]. Patient*innen mit einer spezifischen Immunsignatur, welche durch das Vorliegen relativ hoher Zytokin-Serumkonzentrationen gekennzeichnet ist, könnten also von solchen antiinflammatorischen Interventionen profitieren [63].

Das Störungsbild der unipolaren Depression kann jedoch auch nach weiteren klinischen Charakteristika untersucht werden. Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es aus diesem Grunde auch, das Therapieansprechen auf eine Lithiumaugmentation von Antidepressiva zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patient*innen zu untersuchen. Dabei zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen bei geriatrischen Patient*innen pro Zeiteinheit doppelt so hoch ist wie bei nicht-geriatrischen [18]. In der hier untersuchten Studienpopulation sprachen 68.2 % der geriatrischen Patient*innen auf die Therapie an. Dies liegt im oberen Bereich dessen, was bisher aus der Literatur bekannt ist [17] und deutet daraufhin, dass insbesondere Patient*innen ab dem vollendeten 65. Lebensjahr von einer Lithiumaugmentation profitieren. Dafür könnte es verschiedene Erklärungsansätze geben: Zum einen weisen ältere Patient*innen eine veränderte Pharmakodynamik und -kinetik auf [11, 17, 82], beispielsweise in Folge einer abnehmenden Integrität der Blut-Hirn-Schranke [83]. Dies könnte dazu führen, dass die für ein Therapieansprechen notwendigen Lithiumspiegel schneller und/oder einfacher erreicht werden und gleichzeitig einen Erklärungsansatz dafür bieten, dass in einer früheren Studie relativ höhere Lithiumspiegel im Hirn im Vergleich zum Serum bei älteren Patient*innen gefunden wurden [84].

Zum anderen könnte die höhere Wirksamkeit in der Gruppe der geriatrischen Patient*innen in der neuroprotektiven Wirkung von Lithium begründet sein. Die neurotrophen und neuroprotektiven Effekte von Lithium sind gut untersucht und spiegeln sich unter anderem in verbesserten kognitiven Funktionen und einer Zunahme der grauen Substanz in verschiedenen Strukturen des zentralen Nervensystems wider [85]. Neurobiologisch liegen diesen Effekten beispielsweise eine verstärkte Synthese von Neurotrophinen wie Brain-derived-Neurotrophic-Factor (BDNF) oder die Inhibition der Glycogen-Synthase-Kinase-3 zugrunde [85]. Eine Studie aus dem Jahr 2013 konnte beispielsweise eine Zunahme der BDNF-Serumkonzentrationen unter einer Lithiumaugmentation von Antidepressiva zeigen [86]. Dass in der Pathophysiologie und Behandlung depressiver Erkrankungen auch neurodegenerativen Prozessen eine gewisse Bedeutung zukommt [85, 87] und geriatrische Patient*innen besonders von solchen Prozessen betroffen sein könnten [88], scheint eine weitere Erklärung für die höhere Wirksamkeit von Lithium in dieser Subpopulation zu sein [18]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass die Lithiumaugmentation insbesondere bei geriatrischen Patient*innen mit Depression eine wirksame Therapie darstellt und daher häufiger und früher in Erwägung gezogen werden sollte [18]. Ältere Patient*innen sind häufiger als jüngere von therapieresistenten Erkrankungsverläufen betroffen [11, 19], was einen weiteren Grund für den bevorzugten Einsatz der Lithiumaugmentation in der Gruppe der Patient*innen über 65 Jahren darstellt [18].

Die ebenfalls in dieser Arbeit gezeigten und diskutierten Ergebnisse bezüglich EKG-Veränderungen unter einer Lithiumaugmentation von Antidepressiva scheinen ebenfalls geeignet, die Behandlungssicherheit dieser Therapieoption zu demonstrieren, wenn regelmäßige Lithiumkonzentrationsbestimmungen im Serum erfolgen und so Intoxikationen vermieden werden.

5.2 Limitationen und weiterführende Fragestellungen

Die Limitationen der vorliegenden Arbeit erfordern eine getrennte Betrachtung anhand der drei verschiedenen Fragestellungen.

Hinsichtlich der Frage nach EKG-Veränderungen unter einer Lithiumaugmentation von Antidepressiva spiegelt das Fehlen einer Kontrollgruppe die relevanteste Limitation wider. Es kann daher nicht abschließend beurteilt werden, ob die beobachteten Effekte spezifisch für Lithium sind oder ob sie auch unter einer Monotherapie mit Antidepressiva auftreten würden [64]. Außerdem ist die Anzahl der untersuchten Patient*innen vergleichsweise klein und die EKG-Parameter waren kein Endpunkt im ursprünglichen Studiendesign [64]. Demgegenüber stehen als Stärken das longitudinale Design, die Integration des Lithiumspiegels, somatischer Komorbiditäten und der Komedikation inklusive der Antidepressiva in das statistische Modell. Aufgrund des Beobachtungszeitraums von maximal drei Monaten lassen sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit auch keine Schlüsse über die langfristigen kardialen Auswirkungen einer Lithiumaugmentation von Antidepressiva ziehen. Dies scheint jedoch relevant, da eine Lithiumaugmentation häufig mit längeren Anwendungszeiträumen einhergeht. Weiterführende Studien sollten also unter Beibehaltung eines longitudinalen Designs längere Zeiträume abbilden.

Auch hinsichtlich der Beurteilung des Therapieansprechens auf eine Lithiumaugmentation von Antidepressiva bei geriatrischen im Vergleich zu nicht-geriatrischen Patient*innen stellt das Fehlen einer Kontrollgruppe aus dem eben genannten Grunde die wichtigste Limitation dar. Die Größe der Subgruppe der geriatrischen Patient*innen ist darüber hinaus mit einem $n = 22$ relativ klein.

Insbesondere bei der Untersuchung geriatrischer Patient*innen sollten darüber hinaus in weiterführenden Studien detaillierte Informationen zu Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Lithiumaugmentation sowie Daten hinsichtlich kognitiver und alltagsrelevanter Fertigkeiten berücksichtigt werden, tragen diese Faktoren doch insbesondere bei geriatrischen Patient*innen zur Lebensqualität bei [18].

Bezugnehmend auf die Zytokin-Serumkonzentrationen unter dem Beginn einer Lithiumaugmentation und in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit des Beginns der depressiven Episode sind folgende Limitationen zu nennen: Die Blutentnahmen erfolgten nicht zum Zeitpunkt des Beginns der depressiven Episode, weshalb die Zeit vom Beginn der depressiven Episode bis zu den Konzentrationsbestimmungen variiert [63]. Um diese

Limitation einzuschränken, erfolgte in der vorliegenden Arbeit eine statistische Kontrolle für die Variable „Dauer der aktuellen depressiven Episode“, wobei sich für einen schnelleren Beginn der depressiven Episode kein signifikanter Zusammenhang für die Zytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α und IFN- γ zeigte [63]. Darüber hinaus kann eine abschließende Verifizierung der vorgeschlagenen Erklärung der niedrigeren Zytokinspiegel bei einem schnelleren Beginn durch eine noch ungestörte Aktivität der HPA-Achse nicht erfolgen, da keine entsprechenden Parameter (beispielsweise Cortisol-Konzentrationen) erhoben wurden. Während die vorliegende Arbeit als Kovariaten die Schwere der somatischen Komorbiditäten mittels eines Scores sowie die Antidepressivaklassen berücksichtigt, sollten weiterführende Studien noch detailliertere Informationen zu Komorbiditäten, Komedikation und den einzelnen antidepressiven Wirkstoffen erheben und in die statistische Auswertung einfließen lassen. Scheinen diese Faktoren doch an sich geeignet, die Ausschüttung und somit auch die Serumkonzentrationen verschiedener Zytokine zu beeinflussen [45, 89-91].

Weiterführende Studienansätze sollten in einer noch umfassenderen Weise klinische Charakteristika depressiver Patient*innen und deren neurobiologische Korrelate untersuchen, um so weitere Subgruppen innerhalb des heterogenen Krankheitsbildes der MDD zu charakterisieren. Damit eng verbunden ist die Frage nach neuen Ansätzen für personalisierte Therapien, um Nebenwirkungen zu minimieren und den Therapieerfolg zu erhöhen.

6. Literaturverzeichnis

1. Wittchen, H.U., F. Jacobi, J. Rehm, A. Gustavsson, M. Svensson, B. Jönsson, J. Olesen, C. Allgulander, J. Alonso, C. Faravelli, L. Fratiglioni, P. Jennum, R. Lieb, A. Maercker, J. van Os, M. Preisig, L. Salvador-Carulla, R. Simon, and H.C. Steinhausen, *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol, 2011. 21(9): p. 655-79.
2. Bretschneider, J., S. Janitza, F. Jacobi, J. Thom, U. Hapke, T. Kurth, and U.E. Maske, *Time trends in depression prevalence and health-related correlates: results from population-based surveys in Germany 1997-1999 vs. 2009-2012*. BMC Psychiatry, 2018. 18(1): p. 394.
3. Ferrari, A.J., A.J. Somerville, A.J. Baxter, R. Norman, S.B. Patten, T. Vos, and H.A. Whiteford, *Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature*. Psychol Med, 2013. 43(3): p. 471-81.
4. Lippa, M., C. Sikorski, T. Luck, L. Ehreke, A. Konnopka, B. Wiese, S. Weyerer, H.H. König, and S.G. Riedel-Heller, *Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life--systematic review and meta-analysis*. J Affect Disord, 2012. 136(3): p. 212-21.
5. Angst, J. and K. Merikangas, *The depressive spectrum: diagnostic classification and course*. J Affect Disord, 1997. 45(1-2): p. 31-9; discussion 39-40.
6. Ferrari, A.J., F.J. Charlson, R.E. Norman, S.B. Patten, G. Freedman, C.J. Murray, T. Vos, and H.A. Whiteford, *Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010*. PLoS Med, 2013. 10(11): p. e1001547.
7. Härter, M., S. Schorr, F. Schneider, P.u.N. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Bundesärztekammer, B. Kassenärztliche, and F. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen, *Unipolare Depression : S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie*. 2. Auflage ed. Interdisziplinäre S3-Praxisleitlinien. 2017, Berlin Heidelberg: Springer. 1 Online-Ressource (XIII, 280 Seiten) .:
8. Bauer, M., A. Pfennig, E. Severus, P.C. Whybrow, J. Angst, and H.J. Möller, *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(5): p. 334-85.
9. Rush, A.J., M.H. Trivedi, S.R. Wisniewski, A.A. Nierenberg, J.W. Stewart, D. Warden, G. Niederehe, M.E. Thase, P.W. Lavori, B.D. Lebowitz, P.J. McGrath, J.F. Rosenbaum, H.A. Sackeim, D.J. Kupfer, J. Luther, and M. Fava, *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. Am J Psychiatry, 2006. 163(11): p. 1905-17.
10. Bschor, T., M. Bauer, and M. Adli, *Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy*. Dtsch Arztebl Int, 2014. 111(45): p. 766-75; quiz 775.
11. Pruckner, N. and V. Holthoff-Detto, *Antidepressant pharmacotherapy in old-age depression-a review and clinical approach*. Eur J Clin Pharmacol, 2017. 73(6): p. 661-667.
12. Diniz, B.S. and C.F. Reynolds, 3rd, *Major depressive disorder in older adults: benefits and hazards of prolonged treatment*. Drugs Aging, 2014. 31(9): p. 661-9.
13. Crossley, N.A. and M. Bauer, *Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials*. J Clin Psychiatry, 2007. 68(6): p. 935-40.
14. Nelson, J.C., P. Baumann, K. Delucchi, R. Joffe, and C. Katona, *A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression*. J Affect Disord, 2014. 168: p. 269-75.

-
15. Cipriani, A., K. Hawton, S. Stockton, and J.R. Geddes, *Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis*. *Bmj*, 2013. 346: p. f3646.
 16. Burgess, S., J. Geddes, K. Hawton, E. Townsend, K. Jamison, and G. Goodwin, *Lithium for maintenance treatment of mood disorders*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(2): p. Cd003013.
 17. Cooper, C., C. Katona, K. Lyketsos, D. Blazer, H. Brodaty, P. Rabins, C.A. de Mendonça Lima, and G. Livingston, *A systematic review of treatments for refractory depression in older people*. *Am J Psychiatry*, 2011. 168(7): p. 681-8.
 18. Buspavanich, P., J. Behr, T. Stamm, P. Schlattmann, T. Bschor, C. Richter, R. Hellweg, A. Heinz, M. Berger, C. Hindinger, J. Rentzsch, W. de Millas, M.C. Jockers-Scherübl, P. Bräunig, M. Adli, and R. Ricken, *Treatment response of lithium augmentation in geriatric compared to non-geriatric patients with treatment-resistant depression*. *J Affect Disord*, 2019. 251: p. 136-140.
 19. Bauer, M., M. Adli, R. Ricken, E. Severus, and M. Pilhatsch, *Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder*. *CNS Drugs*, 2014. 28(4): p. 331-42.
 20. Young, R.C., L. Gyulai, B.H. Mulsant, A. Flint, J.L. Beyer, K.I. Shulman, and C.F. Reynolds, 3rd, *Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age: review and recommendations*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2004. 12(4): p. 342-57.
 21. National Collaborating Centre for Mental, H., *National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, in Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition)*. 2010, British Psychological Society
Copyright © The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2010.: Leicester (UK).
 22. Timmer, R.T. and J.M. Sands, *Lithium intoxication*. *J Am Soc Nephrol*, 1999. 10(3): p. 666-74.
 23. Goldberger, Z.D., *Sinoatrial block in lithium toxicity*. *Am J Psychiatry*, 2007. 164(5): p. 831-2.
 24. Waring, W.S., *Delayed cardiotoxicity in chronic lithium poisoning: discrepancy between serum lithium concentrations and clinical status*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007. 100(5): p. 353-5.
 25. Ong, A.C. and C.E. Handler, *Sinus arrest and asystole due to severe lithium intoxication*. *Int J Cardiol*, 1991. 30(3): p. 364-6.
 26. Jacob, A.I. and R.R. Hope, *Prolongation of the Q-T interval in lithium toxicity*. *J Electrocardiol*, 1979. 12(1): p. 117-9.
 27. Singer, I. and D. Rotenberg, *Mechanisms of lithium action*. *N Engl J Med*, 1973. 289(5): p. 254-60.
 28. Tilkian, A.G., J.S. Schroeder, J.J. Kao, and H.N. Hultgren, *The cardiovascular effects of lithium in man. A review of the literature*. *Am J Med*, 1976. 61(5): p. 665-70.
 29. Altinbas, K., S. Guloksuz, I.M. Caglar, F.N. Caglar, E. Kurt, and E.T. Oral, *Electrocardiography changes in bipolar patients during long-term lithium monotherapy*. *Gen Hosp Psychiatry*, 2014. 36(6): p. 694-7.
 30. Acciavatti, T., G. Martinotti, M. Corbo, E. Cinosi, M. Lupi, F. Ricci, R. Di Scala, E. D'Ugo, V. De Francesco, R. De Caterina, and M. di Giannantonio, *Psychotropic drugs and ventricular repolarisation: The effects on QT interval, T-peak to T-end interval and QT dispersion*. *J Psychopharmacol*, 2017. 31(4): p. 453-460.
 31. Mehta, N. and R. Vannozzi, *Lithium-induced electrocardiographic changes: A complete review*. *Clin Cardiol*, 2017. 40(12): p. 1363-1367.
-

-
32. Bucht, G., L. Smigan, A. Wahlin, and P. Eriksson, *ECG changes during lithium therapy. A prospective study.* Acta Med Scand, 1984. 216(1): p. 101-4.
 33. Reilly, J.G., S.A. Ayis, I.N. Ferrier, S.J. Jones, and S.H. Thomas, *QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients.* Lancet, 2000. 355(9209): p. 1048-52.
 34. Roose, S.P., S. Bone, C. Haidorfer, D.L. Dunner, and R.R. Fieve, *Lithium treatment in older patients.* Am J Psychiatry, 1979. 136(6): p. 843-4.
 35. Beach, S.R., C.M. Celano, A.M. Sugrue, C. Adams, M.J. Ackerman, P.A. Noseworthy, and J.C. Huffman, *QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update.* Psychosomatics, 2018. 59(2): p. 105-122.
 36. Sala, M., M. Lazzaretti, G. De Vidovich, E. Caverzasi, F. Barale, G. d'Allio, and P. Brambilla, *Electrophysiological changes of cardiac function during antidepressant treatment.* Ther Adv Cardiovasc Dis, 2009. 3(1): p. 29-43.
 37. Castro, V.M., C.C. Clements, S.N. Murphy, V.S. Gainer, M. Fava, J.B. Weilburg, J.L. Erb, S.E. Churchill, I.S. Kohane, D.V. Iosifescu, J.W. Smoller, and R.H. Perlis, *QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records.* Bmj, 2013. 346: p. f288.
 38. Beach, S.R., W.J. Kostis, C.M. Celano, J.L. Januzzi, J.N. Ruskin, P.A. Noseworthy, and J.C. Huffman, *Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation.* J Clin Psychiatry, 2014. 75(5): p. e441-9.
 39. Sala, M., A. Vicentini, P. Brambilla, C. Montomoli, J.R. Jogia, E. Caverzasi, A. Bonzano, M. Piccinelli, F. Barale, and G.M. De Ferrari, *QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy.* Annals of general psychiatry, 2005. 4(1): p. 1-1.
 40. Bauer, M.E. and A.L. Teixeira, *Inflammation in psychiatric disorders: what comes first?* Ann N Y Acad Sci, 2019. 1437(1): p. 57-67.
 41. Jeon, S.W. and Y.K. Kim, *Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness?* World journal of psychiatry, 2016. 6(3): p. 283-293.
 42. Horikawa, N., T. Yamazaki, N. Izumi, and M. Uchihara, *Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study.* Gen Hosp Psychiatry, 2003. 25(1): p. 34-8.
 43. Osimo, E.F., T. Pillinger, I.M. Rodriguez, G.M. Khandaker, C.M. Pariante, and O.D. Howes, *Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls.* Brain Behav Immun, 2020. 87: p. 901-909.
 44. Liu, J.J., Y.B. Wei, R. Strawbridge, Y. Bao, S. Chang, L. Shi, J. Que, B.S. Gadad, M.H. Trivedi, J.R. Kelsoe, and L. Lu, *Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis.* Mol Psychiatry, 2020. 25(2): p. 339-350.
 45. Wang, L., R. Wang, L. Liu, D. Qiao, D.S. Baldwin, and R. Hou, *Effects of SSRIs on peripheral inflammatory markers in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis.* Brain Behav Immun, 2019. 79: p. 24-38.
 46. Yang, C., K.J. Wardenaar, F.J. Bosker, J. Li, and R.A. Schoevers, *Inflammatory markers and treatment outcome in treatment resistant depression: A systematic review.* J Affect Disord, 2019. 257: p. 640-649.
 47. Yoshimura, R., H. Hori, A. Ikenouchi-Sugita, W. Umene-Nakano, A. Katsuki, K. Atake, and J. Nakamura, *Plasma levels of interleukin-6 and selective serotonin reuptake inhibitor response in patients with major depressive disorder.* Hum Psychopharmacol, 2013. 28(5): p. 466-70.
-

-
48. Musil, R., F. Seemüller, S. Meyer, I. Spellmann, M. Adli, M. Bauer, K.T. Kronmüller, P. Brieger, G. Laux, W. Bender, I. Heuser, R. Fisher, W. Gaebel, R. Schennach, H.J. Möller, and M. Riedel, *Subtypes of depression and their overlap in a naturalistic inpatient sample of major depressive disorder*. Int J Methods Psychiatr Res, 2018. 27(1).
 49. Wang, H., P. Li, Y. Zhang, C. Zhang, K. Li, and C. Song, *Cytokine changes in different types of depression: Specific or general?* Neurology, Psychiatry and Brain Research, 2020. 36: p. 39-51.
 50. Dunjic-Kostic, B., M. Ivkovic, N.V. Radonjic, N.D. Petronijevic, M. Pantovic, A. Damjanovic, S.T. Poznanovic, A. Jovanovic, T. Nikolic, and M. Jasovic-Gasic, *Melancholic and atypical major depression--connection between cytokines, psychopathology and treatment*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013. 43: p. 1-6.
 51. Patas, K., B.W. Penninx, B.A. Bus, N. Vogelzangs, M.L. Molendijk, B.M. Elzinga, F.J. Bosker, and R.C. Oude Voshaar, *Association between serum brain-derived neurotrophic factor and plasma interleukin-6 in major depressive disorder with melancholic features*. Brain Behav Immun, 2014. 36: p. 71-9.
 52. Hamilton, M., *A rating scale for depression*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960. 23(1): p. 56-62.
 53. Singh, S. and B. Bajorek, *Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy*. Pharm Pract (Granada), 2014. 12(4): p. 489.
 54. Sheehan, D.V., Y. Lecrubier, K.H. Sheehan, P. Amorim, J. Janavs, E. Weiller, T. Hergueta, R. Baker, and G.C. Dunbar, *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: p. 22-33;quiz 34-57.
 55. Quan, H., B. Li, C.M. Couris, K. Fushimi, P. Graham, P. Hider, J.M. Januel, and V. Sundararajan, *Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries*. Am J Epidemiol, 2011. 173(6): p. 676-82.
 56. Scherf-Clavel, M., S. Treiber, J. Deckert, S. Unterecker, and L. Hommers, *Drug-Drug Interactions Between Lithium and Cardiovascular as Well as Anti-Inflammatory Drugs*. Pharmacopsychiatry, 2020. 53(5): p. 229-234.
 57. Wenzel-Seifert, K., M. Wittmann, and E. Haen, *QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes*. Dtsch Arztebl Int, 2011. 108(41): p. 687-93.
 58. Woosley, R.L., Heise, C.W. and Romero, K.A. AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. *QTdrugs List*. [Website] 2021 26.01.2021]; Available from: <https://crediblemeds.org/>.
 59. Barbey, J.T., M. Connolly, B. Beaty, and M.J. Krantz, *Man versus Machine: Comparison of Automated and Manual Methodologies for Measuring the QTc Interval: A Prospective Study*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2016. 21(1): p. 82-90.
 60. Lapeschkin, E. and B. Surawicz, *The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram*. Circulation, 1952. 6(3): p. 378-88.
 61. Bazett, H.C., *An analysis of the time relations of electrocardiograms*. Heart, 1920. 7: p. 353-370.
 62. Prineas, R., R. Crow, and Z.-M. Zhang, *The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings*. 2010.
 63. Buspavanich, P., M. Adli, H. Himmerich, M. Berger, M. Busche, P. Schlattmann, S. Bopp, T. Bschor, C. Richter, B. Steinacher, C. Stoppel, C. Hindinger, S. Meyer, K. Hoffmann, T. Stamm,

-
- A. Gabriel, A. Merkl, F. Goerke-Arndt, S. Köhler, P. Sterzer, A. Heinz, J. Behr, H. Fakhri, F. Lang, U.E. Lang, and R. Ricken, *Faster speed of onset of the depressive episode is associated with lower cytokine serum levels (IL-2, -4, -6, -10, TNF- α and IFN- γ) in patients with major depression*. J Psychiatr Res, 2021. 141: p. 287-292.
64. Berger, M., J. Kermer, J. Behr, J. Schulz-Menger, S. Bilal, S.L. Osterland, G. O'Malley, T. Bschor, P. Schlattmann, T. Stamm, B. Steinacher, W. de Millas, C. Richter, A. Heinz, M. Adli, P. Buspavanich, and R. Ricken, *Electrocardiographic Changes During Initiation of Lithium Augmentation of Antidepressant Pharmacotherapy*. J Clin Psychopharmacol, 2022. 42(1): p. 87-91.
65. Demers, R.G. and G. Heninger, *Electrocardiographic changes during lithium treatment*. Dis Nerv Syst, 1970. 31(10): p. 674-9.
66. Albrecht, J. and B. Müller-Oerlinghausen, *[ECG changes under acute and chronic lithium application (author's transl)]*. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol, 1977. 10(6): p. 325-33.
67. Schou, M., *ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES DURING TREATMENT WITH LITHIUM AND WITH DRUGS OF THE IMIPRAMINE-TYPE*. Acta Psychiatr Scand, 1963. 39: p. Suppl169:258-9.
68. You, T., C. Luo, K. Zhang, and H. Zhang, *Electrophysiological Mechanisms Underlying T-Wave Alternans and Their Role in Arrhythmogenesis*. Frontiers in physiology, 2021. 12: p. 614946-614946.
69. Carmeliet, E.E., *INFLUENCE OF LITHIUM IONS ON THE TRANSMEMBRANE POTENTIAL AND CATION CONTENT OF CARDIAC CELLS*. J Gen Physiol, 1964. 47(3): p. 501-30.
70. Castro-Torres, Y., R. Carmona-Puerta, and R.E. Katholi, *Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice*. World journal of clinical cases, 2015. 3(8): p. 705-720.
71. Tosu, A.R., S. Demir, Y. Kaya, M. Selcuk, M. Asker, M. Ozdemir, and E. Tenekecioglu, *Increased QT dispersion and P wave dispersion in major depressive disorder*. Experimental and clinical cardiology, 2013. 18(2): p. 110-112.
72. Hegerl, U., A.C. Bottner, B. Holtschmidt-Täschner, C. Born, F. Seemüller, W. Scheunemann, M. Schütze, H. Grunze, V. Henkel, R. Mergl, and J. Angst, *Onset of depressive episodes is faster in patients with bipolar versus unipolar depressive disorder: evidence from a retrospective comparative study*. J Clin Psychiatry, 2008. 69(7): p. 1075-80.
73. Heinz, A., D. Hermann, M.N. Smolka, M. Rieks, K.J. Gräf, D. Pöhlau, W. Kuhn, and M. Bauer, *Effects of acute psychological stress on adhesion molecules, interleukins and sex hormones: implications for coronary heart disease*. Psychopharmacology (Berl), 2003. 165(2): p. 111-7.
74. Steptoe, A., M. Hamer, and Y. Chida, *The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis*. Brain Behav Immun, 2007. 21(7): p. 901-12.
75. Himmerich, H., J. Fischer, K. Bauer, K.C. Kirkby, U. Sack, and U. Krügel, *Stress-induced cytokine changes in rats*. Eur Cytokine Netw, 2013. 24(2): p. 97-103.
76. Zunszain, P.A., C. Anacker, A. Cattaneo, L.A. Carvalho, and C.M. Pariante, *Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011. 35(3): p. 722-9.
77. Himmerich, H., E.B. Binder, H.E. Künzel, A. Schuld, S. Lucae, M. Uhr, T. Pollmächer, F. Holsboer, and M. Ising, *Successful antidepressant therapy restores the disturbed interplay between TNF-alpha system and HPA axis*. Biol Psychiatry, 2006. 60(8): p. 882-8.
-

-
78. Refojo, D., A.C. Liberman, F. Holsboer, and E. Arzt, *Transcription factor-mediated molecular mechanisms involved in the functional cross-talk between cytokines and glucocorticoids*. *Immunol Cell Biol*, 2001. 79(4): p. 385-94.
 79. Pace, T.W., F. Hu, and A.H. Miller, *Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression*. *Brain Behav Immun*, 2007. 21(1): p. 9-19.
 80. Silverman, M.N. and E.M. Sternberg, *Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction*. *Ann N Y Acad Sci*, 2012. 1261: p. 55-63.
 81. Bai, S., W. Guo, Y. Feng, H. Deng, G. Li, H. Nie, G. Guo, H. Yu, Y. Ma, J. Wang, S. Chen, J. Jing, J. Yang, Y. Tang, and Z. Tang, *Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020. 91(1): p. 21-32.
 82. Grandjean, E.M. and J.M. Aubry, *Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring*. *CNS Drugs*, 2009. 23(4): p. 331-49.
 83. Mooradian, A.D., *Potential mechanisms of the age-related changes in the blood-brain barrier*. *Neurobiol Aging*, 1994. 15(6): p. 751-5; discussion 761-2, 767.
 84. Forester, B.P., C.C. Streeter, Y.A. Berlow, H. Tian, M. Wardrop, C.T. Finn, D. Harper, P.F. Renshaw, and C.M. Moore, *Brain lithium levels and effects on cognition and mood in geriatric bipolar disorder: a lithium-7 magnetic resonance spectroscopy study*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009. 17(1): p. 13-23.
 85. Rybakowski, J.K., A. Suwalska, and T. Hajek, *Clinical Perspectives of Lithium's Neuroprotective Effect*. *Pharmacopsychiatry*, 2018. 51(5): p. 194-199.
 86. Ricken, R., M. Adli, C. Lange, E. Krusche, T.J. Stamm, S. Gaus, S. Koehler, S. Nase, T. Bschor, C. Richter, B. Steinacher, A. Heinz, M.A. Rapp, S. Borgwardt, R. Hellweg, and U.E. Lang, *Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute depressive patients increase during lithium augmentation of antidepressants*. *J Clin Psychopharmacol*, 2013. 33(6): p. 806-9.
 87. Zhou, C., J. Zhong, B. Zou, L. Fang, J. Chen, X. Deng, L. Zhang, X. Zhao, Z. Qu, Y. Lei, and T. Lei, *Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression*. *PLoS One*, 2017. 12(2): p. e0172270.
 88. Alexopoulos, G.S., *Depression in the elderly*. *Lancet*, 2005. 365(9475): p. 1961-70.
 89. Himmerich, H., O. Patsalos, N. Lichtblau, M.A.A. Ibrahim, and B. Dalton, *Cytokine Research in Depression: Principles, Challenges, and Open Questions*. *Front Psychiatry*, 2019. 10: p. 30.
 90. Robertson, O.D., N.G. Coronado, R. Sethi, M. Berk, and S. Dodd, *Putative neuroprotective pharmacotherapies to target the staged progression of mental illness*. *Early Interv Psychiatry*, 2019. 13(5): p. 1032-1049.
 91. Adzic, M., Z. Brkic, M. Mitic, E. Francija, M.J. Jovicic, J. Radulovic, and N.P. Maric, *Therapeutic Strategies for Treatment of Inflammation-related Depression*. *Curr Neuropharmacol*, 2018. 16(2): p. 176-209.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Maximilian Berger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Lithiumaugmentation von Antidepressiva bei therapieresistenter Depression: EKG-Veränderungen und Subtypisierung anhand klinischer und immunologischer Parameter“ („*Lithium augmentation of antidepressants in treatment-resistant depression: ECG changes and subtyping based on clinical and immunological parameters*“) 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 Autorinnen oder Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum, Unterschrift Doktorand

8. Anteilserklärung

Publikation 1 (Erstautorenschaft):

M. Berger, J. Kermer, J. Behr, J. Schulz-Menger, S. Bilal, SL Osterland, G. O'Malley, T. Bschor, T. Stamm, B. Steinacher, W. de Millas, C. Richter, P. Schlattmann, A. Heinz, M. Adli, P. Buspavanich, R. Ricken. Electrocardiographic Changes during Initiation of Lithium Augmentation of Antidepressant Pharmacotherapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2021 Nov 29. doi: 10.1097/JCP.0000000000001496. Online ahead of print.

In Rücksprache mit den Betreuenden des Promotionsprojektes (Prof. Dr. Mazda Adli, Dr. Roland Ricken und Dr. Pichit Buspavanich) wurde durch den Doktoranden die Fragestellung erarbeitet und konkretisiert sowie die Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Die umfangreiche Literaturrecherche sowie die Auswahl und Bewertung der in den einzelnen Abschnitten des Manuskriptes zitierten Artikel erfolgte ebenfalls selbstständig.

Der Doktorand Maximilian Berger entwickelte maßgeblich das Auswertungskonzept der EKG-Untersuchungen und erstellte systematische Bewertungsmaßstäbe für das Risiko QTc-Zeitverlängernder und potenziell *Torsades de Pointes*-auslösender Komedikation.

Nach Einarbeitung erfolgte die komplette statistische Auswertung selbstständig durch den Doktoranden. Die Ergebnisse wurden durch den Doktoranden interpretiert. Die Korrektheit der Interpretationen wurde durch die Betreuenden und den Studienstatistiker sichergestellt.

Der Doktorand Maximilian Berger hat die hier vorliegende Publikation selbstständig erstellt: Nach einem ersten Manuskriptentwurf durch den Doktoranden erfolgte in einem kontinuierlichen Diskussionsprozess mit den Betreuenden sowie den Koautorinnen und Koautoren die Revision des Manuskriptes und aller zugehöriger Abbildungen, Tabellen und Anhänge bis zur Annahme durch die Fachzeitschrift.

Die enthaltenen Tabellen (Nr. 1 und Nr. 2) wurden durch den Doktoranden erstellt.

Publikation 2 (Koautorenschaft):

P. Buspavanich, M. Adli, H. Himmerich, M. Berger, M. Busche, P. Schlattmann, S. Bopp, T. Bschor, C. Richter, B. Steinacher, C. Stoppel, C. Hindinger, S. Meyer, K. Hoffmann, T.J. Stamm, A. Gabriel, A. Merkl, F. Görke-Arndt, S. Köhler, P. Sterzer, A. Heinz, J. Behr, H. Fakhri, F. Lang, U.E. Lang, R. Ricken. Faster speed of onset of the depressive episode is associated with lower cytokine serum levels (IL-2, -4, -6, -10, TNF- α and IFN- γ) in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*. 2021 Jul 8;141:287-292.

Der Doktorand Maximilian Berger engagierte sich im Screening, der Rekrutierung und Untersuchung von Proband*innen. Herr Berger beteiligte sich an den Analysen im Bereich der deskriptiven Statistik und der Erstellung der zugehörigen Tabellen (insbesondere Tabelle 1 im Paper). Außerdem überprüfte er die Ergebnisse der multivariaten Analyse und war in die Diskussion unklarer Fälle involviert. Darüber beteiligte er sich an der kritischen Revision der Manuskriptentwürfe, Tabellen und Abbildungen und war an der Bearbeitung der Reviewer-Kommentare bis zur Annahme des Artikels durch die Fachzeitschrift beteiligt (insbesondere in den Abschnitten „Introduction“ und „Discussion“ im Paper).

Publikation 3 (Koautorenschaft):

P. Buspavanich, J. Behr, T. Stamm, P. Schlattmann, T. Bschor, C. Richter, R. Hellweg, A. Heinz, M. Berger, C. Hindinger, J. Rentzsch, W. de Millas, M. C. Jockers-Scherübl, P. Bräunig, M. Adli, R. Ricken. Treatment response of lithium augmentation in geriatric compared to non-geriatric patients with treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 2019 May 15;251:136-140.

Der Doktorand Maximilian Berger engagierte sich im Screening, der Rekrutierung und Untersuchung von Proband*innen. Er beteiligte sich an der Literaturrecherche und -analyse sowie der Konzeption der Abschnitte „Introduction“ und „Discussion“ im Paper. Darüber hinaus war er in die Diskussion unklarer Fälle involviert. Herr Berger beteiligte sich an der kritischen Revision der Manuskriptentwürfe, Tabellen und Abbildungen und war an der Bearbeitung der Reviewer-Kommentare beteiligt.

Datum, Unterschrift und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Datum, Unterschrift des Doktoranden

9. Auszug aus der Journal Summary List und Originalpublikationen

9.1 Erstautorenschaft

M. Berger, J. Kermer, J. Behr, J. Schulz-Menger, S. Bilal, SL Osterland, G. O'Malley, T. Bschor, T. Stamm, B. Steinacher, W. de Millas, C. Richter, P. Schlattmann, A. Heinz, M. Adli, P. Buspavanich, R. Ricken. Electrocardiographic Changes during Initiation of Lithium Augmentation of Antidepressant Pharmacotherapy. ***Journal of Clinical Psychopharmacology***. 2022 Jan-Feb 01;42(1):87-91.

Journal Impact Factor bei Einreichung: 2.700

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"PSYCHIATRY"** Selected Category

Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 216 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1.	World Psychiatry	6,486	40.595	0.017130
2.	JAMA Psychiatry	13,433	17.471	0.056110
3.	Lancet Psychiatry	6,405	16.209	0.028290
4.	PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS	4,275	14.864	0.006480
5.	AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	41,967	14.119	0.034380
6.	MOLECULAR PSYCHIATRY	22,227	12.384	0.054730
7.	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	44,016	12.095	0.053910
8.	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	30,621	8.234	0.028510
9.	SCHIZOPHRENIA BULLETIN	17,703	7.958	0.027070
10.	BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY	24,380	7.850	0.020520
11.	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	19,837	7.035	0.021080
12.	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	19,837	7.035	0.021080
13.	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	19,831	6.936	0.017840
14.	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	26,281	6.751	0.040680
15.	BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY	16,285	6.633	0.028560
16.	JOURNAL OF ABNORMAL PSYCHOLOGY	16,003	6.484	0.014170
17.	ADDICTION	19,861	6.343	0.030820
18.	Epidemiology and Psychiatric Sciences	1,584	5.876	0.004770
19.	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	26,702	5.813	0.039350
20.	Clinical Psychological Science	2,599	5.415	0.011100

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21.	BIPOLAR DISORDERS	4,838	5.410	0.006610
22.	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA	13,539	5.362	0.011750
23.	Translational Psychiatry	9,160	5.280	0.029500
24.	Journal of Behavioral Addictions	2,184	5.143	0.005970
25.	CNS DRUGS	4,768	4.786	0.007670
26.	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	19,287	4.732	0.027100
27.	DEPRESSION AND ANXIETY	9,355	4.702	0.013860
28.	AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY	7,192	4.657	0.008620
29.	Current Psychiatry Reports	4,785	4.539	0.010670
30.	EUROPEAN PSYCHIATRY	6,054	4.464	0.009470
31.	CURRENT OPINION IN PSYCHIATRY	4,182	4.392	0.006260
32.	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	3,297	4.382	0.004290
33.	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	11,179	4.361	0.013670
34.	PHARMACOPSYCHIATRY	1,787	4.340	0.001580
35.	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,749	4.333	0.011150
36.	npj Schizophrenia	502	4.304	0.002060
37.	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY	18,652	4.204	0.018530
38.	WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY	2,567	4.164	0.004200
39.	DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE	20,269	3.951	0.040630
40.	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	5,422	3.941	0.009450
41.	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	32,869	3.892	0.055920
42.	SUICIDE AND LIFE-THREATENING BEHAVIOR	4,512	3.867	0.005980

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43.	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,597	3.853	0.013120
44.	SCHIZOPHRENIA RESEARCH	22,003	3.759	0.030040
45.	JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH	16,085	3.745	0.020560
46.	PSYCHOSOMATIC MEDICINE	12,560	3.702	0.009890
47.	PSYCHOSOMATIC MEDICINE	12,560	3.702	0.009890
48.	INTERNATIONAL JOURNAL OF EATING DISORDERS	9,613	3.668	0.010750
49.	Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia Bulimia and Obesity	1,977	3.634	0.002830
50.	Mindfulness	4,006	3.581	0.008500
51.	World Journal of Psychiatry	701	3.545	0.002190
52.	JMIR Mental Health	1,103	3.535	0.003440
53.	Internet Interventions-The Application of Information Technology in Mental and Behavioural Health	996	3.513	0.002720
54.	European Journal of Psychotraumatology	1,987	3.478	0.004940
55.	AMERICAN JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY	7,144	3.393	0.009920
56.	AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART B- NEUROPSYCHIATRIC GENETICS	4,033	3.387	0.006040
57.	CNS SPECTRUMS	2,479	3.356	0.003480
58.	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,696	3.351	0.004260
59.	SOCIAL PSYCHIATRY AND PSYCHIATRIC EPIDEMIOLOGY	8,775	3.335	0.012760
60.	CANADIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY-REVUE CANADIENNE DE PSYCHIATRIE	6,097	3.313	0.007620
61.	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	4,136	3.288	0.004760
62.	BEHAVIOR THERAPY	5,758	3.243	0.006320
63.	PSYCHOPHARMACOLOGY	22,417	3.130	0.019820
64.	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	6,262	3.121	0.009340

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
65.	JOURNAL OF ANXIETY DISORDERS	7,130	3.079	0.009390
66.	HARVARD REVIEW OF PSYCHIATRY	1,889	3.072	0.003020
67.	ACTA NEUROPSYCHIATRICA	930	3.000	0.001790
68.	Therapeutic Advances in Psychopharmacology	621	3.000	0.001230
69.	International Journal of Bipolar Disorders	457	2.966	0.001480
70.	INTERNATIONAL PSYCHOGERIATRICS	7,341	2.940	0.009920
71.	GENERAL HOSPITAL PSYCHIATRY	5,299	2.860	0.006750
72.	JOURNAL OF PSYCHOSOMATIC RESEARCH	13,356	2.860	0.010250
73.	Frontiers in Psychiatry	6,685	2.849	0.017420
74.	Journal of Eating Disorders	795	2.828	0.002190
75.	Journal of Attention Disorders	3,620	2.826	0.005840
76.	BMC Psychiatry	11,448	2.704	0.025790
77.	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY	4,841	2.700	0.004710
78.	INTERNATIONAL JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY	9,290	2.675	0.010310
79.	PSYCHOLOGY AND PSYCHOTHERAPY-THEORY RESEARCH AND PRACTICE	1,290	2.645	0.001660
80.	PSYCHOLOGY AND PSYCHOTHERAPY-THEORY RESEARCH AND PRACTICE	1,290	2.645	0.001660
81.	INTERNATIONAL REVIEW OF PSYCHIATRY	2,999	2.630	0.004460
82.	Revista de Psiquiatria y Salud Mental	419	2.630	0.000630
83.	Psychological Trauma-Theory Research Practice and Policy	2,371	2.595	0.005650
84.	JOURNAL OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGICAL SOCIETY	6,899	2.576	0.006490
85.	COMPREHENSIVE PSYCHIATRY	6,735	2.567	0.010040

M. Berger, J. Kermer, J. Behr, J. Schulz-Menger, S. Bilal, SL Osterland, G. O'Malley, T. Bschor, T. Stamm, B. Steinacher, W. de Millas, C. Richter, P. Schlattmann, A. Heinz, M. Adli, P. Buspavanich, R. Ricken. Electrocardiographic Changes during Initiation of Lithium Augmentation of Antidepressant Pharmacotherapy. ***Journal of Clinical Psychopharmacology***. 2022 Jan-Feb 01;42(1):87-91.

URL: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001496>

9.2 Koautorenschaft 1

P. Buspavanich, M. Adli, H. Himmerich, M. Berger, M. Busche, P. Schlattmann, S. Bopp, T. Bschor, C. Richter, B. Steinacher, C. Stoppel, C. Hindinger, S. Meyer, K. Hoffmann, T.J. Stamm, A. Gabriel, A. Merkl, F. Görke-Arndt, S. Köhler, P. Sterzer, A. Heinz, J. Behr, H. Fakhri, F. Lang, U.E. Lang, R. Ricken. Faster speed of onset of the depressive episode is associated with lower cytokine serum levels (IL-2, -4, -6, -10, TNF- α and IFN- γ) in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*. 2021 Jul 8;141:287-292.

Journal Impact Factor bei Einreichung: 3.745

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"PSYCHIATRY"** Selected Category

Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 216 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1.	World Psychiatry	6,486	40.595	0.017130
2.	JAMA Psychiatry	13,433	17.471	0.056110
3.	Lancet Psychiatry	6,405	16.209	0.028290
4.	PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS	4,275	14.864	0.006480
5.	AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	41,967	14.119	0.034380
6.	MOLECULAR PSYCHIATRY	22,227	12.384	0.054730
7.	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	44,016	12.095	0.053910
8.	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	30,621	8.234	0.028510
9.	SCHIZOPHRENIA BULLETIN	17,703	7.958	0.027070
10.	BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY	24,380	7.850	0.020520
11.	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	19,837	7.035	0.021080
12.	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	19,837	7.035	0.021080
13.	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	19,831	6.936	0.017840
14.	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	26,281	6.751	0.040680
15.	BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY	16,285	6.633	0.028560
16.	JOURNAL OF ABNORMAL PSYCHOLOGY	16,003	6.484	0.014170
17.	ADDICTION	19,861	6.343	0.030820
18.	Epidemiology and Psychiatric Sciences	1,584	5.876	0.004770
19.	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	26,702	5.813	0.039350
20.	Clinical Psychological Science	2,599	5.415	0.011100

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21.	BIPOLAR DISORDERS	4,838	5.410	0.006610
22.	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA	13,539	5.362	0.011750
23.	Translational Psychiatry	9,160	5.280	0.029500
24.	Journal of Behavioral Addictions	2,184	5.143	0.005970
25.	CNS DRUGS	4,768	4.786	0.007670
26.	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	19,287	4.732	0.027100
27.	DEPRESSION AND ANXIETY	9,355	4.702	0.013860
28.	AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY	7,192	4.657	0.008620
29.	Current Psychiatry Reports	4,785	4.539	0.010670
30.	EUROPEAN PSYCHIATRY	6,054	4.464	0.009470
31.	CURRENT OPINION IN PSYCHIATRY	4,182	4.392	0.006260
32.	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	3,297	4.382	0.004290
33.	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	11,179	4.361	0.013670
34.	PHARMACOPSYCHIATRY	1,787	4.340	0.001580
35.	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,749	4.333	0.011150
36.	npj Schizophrenia	502	4.304	0.002060
37.	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY	18,652	4.204	0.018530
38.	WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY	2,567	4.164	0.004200
39.	DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE	20,269	3.951	0.040630
40.	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	5,422	3.941	0.009450
41.	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	32,869	3.892	0.055920
42.	SUICIDE AND LIFE-THREATENING BEHAVIOR	4,512	3.867	0.005980

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43.	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,597	3.853	0.013120
44.	SCHIZOPHRENIA RESEARCH	22,003	3.759	0.030040
45.	JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH	16,085	3.745	0.020560
46.	PSYCHOSOMATIC MEDICINE	12,560	3.702	0.009890
47.	PSYCHOSOMATIC MEDICINE	12,560	3.702	0.009890
48.	INTERNATIONAL JOURNAL OF EATING DISORDERS	9,613	3.668	0.010750
49.	Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia Bulimia and Obesity	1,977	3.634	0.002830
50.	Mindfulness	4,006	3.581	0.008500
51.	World Journal of Psychiatry	701	3.545	0.002190
52.	JMIR Mental Health	1,103	3.535	0.003440
53.	Internet Interventions-The Application of Information Technology in Mental and Behavioural Health	996	3.513	0.002720
54.	European Journal of Psychotraumatology	1,987	3.478	0.004940
55.	AMERICAN JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY	7,144	3.393	0.009920
56.	AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART B- NEUROPSYCHIATRIC GENETICS	4,033	3.387	0.006040
57.	CNS SPECTRUMS	2,479	3.356	0.003480
58.	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,696	3.351	0.004260
59.	SOCIAL PSYCHIATRY AND PSYCHIATRIC EPIDEMIOLOGY	8,775	3.335	0.012760
60.	CANADIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY-REVUE CANADIENNE DE PSYCHIATRIE	6,097	3.313	0.007620
61.	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	4,136	3.288	0.004760
62.	BEHAVIOR THERAPY	5,758	3.243	0.006320
63.	PSYCHOPHARMACOLOGY	22,417	3.130	0.019820
64.	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	6,262	3.121	0.009340

P. Buspavanich, M. Adli, H. Himmerich, M. Berger, M. Busche, P. Schlattmann, S. Bopp, T. Bschor, C. Richter, B. Steinacher, C. Stoppel, C. Hindinger, S. Meyer, K. Hoffmann, T.J. Stamm, A. Gabriel, A. Merkl, F. Görke-Arndt, S. Köhler, P. Sterzer, A. Heinz, J. Behr, H. Fakhri, F. Lang, U.E. Lang, R. Ricken. Faster speed of onset of the depressive episode is associated with lower cytokine serum levels (IL-2, -4, -6, -10, TNF- α and IFN- γ) in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*. 2021 Jul 8;141:287-292.

URL: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.06.033>

9.3 Koautorenschaft 2

P. Buspavanich, J. Behr, T. Stamm, P. Schlattmann, T. Bschor, C. Richter, R. Hellweg, A. Heinz, M. Berger, C. Hindinger, J. Rentzsch, W. de Millas, M. C. Jockers-Scherübl, P. Bräunig, M. Adli, R. Ricken. Treatment response of lithium augmentation in geriatric compared to non-geriatric patients with treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 2019 May 15;251:136-140.

Journal Impact Factor bei Einreichung: 3.786

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,
 Selected Categories: **"PSYCHIATRY"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 142 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	World Psychiatry	4,055	30.000	0.010540
2	JAMA Psychiatry	8,414	16.642	0.044550
3	Lancet Psychiatry	3,223	15.233	0.015210
4	AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	42,369	13.391	0.037870
5	PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS	3,597	13.122	0.005520
6	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	42,494	11.982	0.056910
7	MOLECULAR PSYCHIATRY	18,460	11.640	0.047200
8	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,695	7.144	0.032980
9	SCHIZOPHRENIA BULLETIN	15,697	6.944	0.027700
10	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	24,537	6.544	0.042870
11	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	18,604	6.486	0.023410
12	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	19,482	6.250	0.019260
13	ADDICTION	18,607	5.953	0.028990
14	BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY	24,481	5.867	0.022960
15	Epidemiology and Psychiatric Sciences	950	5.684	0.003550
16	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	23,080	5.475	0.039400
17	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	2,989	5.182	0.004700
18	AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY	6,624	5.084	0.008440
19	DEPRESSION AND ANXIETY	7,923	5.043	0.015870
20	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA	12,498	4.984	0.010890
21	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	5,808	4.738	0.010900
22	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	16,507	4.731	0.030420
23	Translational Psychiatry	5,384	4.691	0.021220
24	BIPOLAR DISORDERS	5,070	4.490	0.007870
25	CURRENT OPINION IN PSYCHIATRY	3,675	4.266	0.006830
26	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY	18,677	4.247	0.020820
27	CNS DRUGS	4,364	4.206	0.007540
28	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,823	4.185	0.013170
29	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,920	4.129	0.015110
29	EUROPEAN PSYCHIATRY	4,876	4.129	0.007890
31	JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH	14,397	4.000	0.022480

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
32	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,259	3.981	0.014550
33	SCHIZOPHRENIA RESEARCH	19,650	3.958	0.032460
34	INTERNATIONAL JOURNAL OF EATING DISORDERS	8,732	3.897	0.010160
35	Current Psychiatry Reports	3,447	3.864	0.009390
36	PSYCHOSOMATIC MEDICINE	12,288	3.810	0.010150
37	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	26,957	3.786	0.053380
38	WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY	2,191	3.713	0.004710
39	Journal of Attention Disorders	3,100	3.668	0.006190
40	Journal of Behavioral Addictions	945	3.628	0.002700
41	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	3,837	3.617	0.005400
42	CANADIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY-REVUE CANADIENNE DE PSYCHIATRIE	4,997	3.612	0.006340
43	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	4,492	3.553	0.007980
44	CNS SPECTRUMS	2,200	3.504	0.003180
45	AMERICAN JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY	6,363	3.480	0.010470
46	DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE	16,889	3.322	0.033280
47	HARVARD REVIEW OF PSYCHIATRY	1,527	3.264	0.002310
48	PSYCHOPHARMACOLOGY	22,959	3.222	0.025210
49	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,259	3.199	0.003780
50	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY	4,928	3.134	0.005340
51	AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART B- NEUROPSYCHIATRIC GENETICS	4,061	3.016	0.006150
52	GENERAL HOSPITAL PSYCHIATRY	4,909	2.989	0.007420
53	JOURNAL OF PSYCHOSOMATIC RESEARCH	12,468	2.947	0.011540
54	INTERNATIONAL JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY	8,476	2.940	0.010410
55	Early Intervention in Psychiatry	1,240	2.923	0.003380
56	SOCIAL PSYCHIATRY AND PSYCHIATRIC EPIDEMIOLOGY	7,477	2.918	0.013170
57	JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY	2,677	2.901	0.004860
58	DEMENTIA AND GERIATRIC COGNITIVE DISORDERS	4,507	2.886	0.004780
59	Behavioral Sleep Medicine	1,007	2.871	0.002420

P. Buspavanich, J. Behr, T. Stamm, P. Schlattmann, T. Bschor, C. Richter, R. Hellweg, A. Heinz, M. Berger, C. Hindinger, J. Rentzsch, W. de Millas, M. C. Jockers-Scherübl, P. Bräunig, M. Adli, R. Ricken. Treatment response of lithium augmentation in geriatric compared to non-geriatric patients with treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 2019 May 15;251:136-140.

URL: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.057>

10. Lebenslauf

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

11. Publikationsliste

W. J. Herrmann, P. Oeser, P. Buspavanich, S. Lech, M. Berger, P. Gellert. Loneliness and depressive symptoms differ by sexual orientation and gender identity during physical distancing measures in response to COVID-19 pandemic in Germany. *Applied Psychology: Health and Well-Being*. 2022 Jun 6;10.1111/aphw.12376. Online ahead of print.

Journal Impact Factor 2021: 7.521

M. Berger, J. Kermer, J. Behr, J. Schulz-Menger, S. Bilal, SL Osterland, G. O'Malley, T. Bschor, T. Stamm, B. Steinacher, W. de Millas, C. Richter, P. Schlattmann, A. Heinz, M. Adli, P. Buspavanich, R. Ricken. Electrocardiographic Changes during Initiation of Lithium Augmentation of Antidepressant Pharmacotherapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2022 Jan-Feb 01;42(1):87-91.

Journal Impact Factor 2020: 3.153

P. Buspavanich, M. Adli, H. Himmerich, M. Berger, M. Busche, P. Schlattmann, S. Bopp, T. Bschor, C. Richter, B. Steinacher, C. Stoppel, C. Hindinger, S. Meyer, K. Hoffmann, T.J. Stamm, A. Gabriel, A. Merkl, F. Görke-Arndt, S. Köhler, P. Sterzer, A. Heinz, J. Behr, H. Fakhri, F. Lang, U.E. Lang, R. Ricken. Faster speed of onset of the depressive episode is associated with lower cytokine serum levels (IL-2, -4, -6, -10, TNF- α and IFN- γ) in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*. 2021 Jul 8;141:287-292.

Journal Impact Factor 2020: 4.791

P. Buspavanich, S. Lech, E. Lermer, M. Fischer, M. Berger, T. Vilsmaier, T. Kaltofen, S. Keckstein, S. Mahner, J. Behr, C.J. Thaler, F. Batz. Well-being during COVID-19 pandemic: A comparison of individuals with minoritized sexual and gender identities and cis-heterosexual individuals. *PLoS One*. 2021 Jun 8;16(6):e0252356.

Journal Impact Factor 2020: 3.240

C. Tonne, L. Adair, D. Adlakha, I. Anguelovski, K. Belesova, M. Berger, C. Brelsford, P. Dadvand, A. Dimitrov, B. Giles-Corti, A. Heinz, N. Mehran, M. Nieuwenhuijsen, F. Pelletier, O. Ranzani, M. Rodenstein, D. Rybski, S. Samavati, D. Satterthwaite, J. Schöndorf, D. Schreckenber, J. Stollmann, H. Taubenböck, G. Tiwari, B. van Wee, M. Adli. Defining pathways to healthy sustainable urban development. *Environment international*. 2021 Jan;146:106236. Epub 2020 Nov 5.

Journal Impact Factor 2020: 9.621

A. Dimitrov, I.M. Veer, J. Kleeblatt, F. Seyfarth, T. Roenneberg, M. Ising, M. Uhr, M. Keck., A. Kramer, M. Berger, H. Walter, M. Adli. Chronotype is associated with Psychological Wellbeing depending on the Composition of the Study Sample. *Journal of Health Psychology*. 2020 Aug;25(9):1236-1247.

Journal Impact Factor 2020: 3.231

P. Buspavanich, J. Behr, T. Stamm, P. Schlattmann, T. Bschor, C. Richter, R. Hellweg, A. Heinz, M. Berger, C. Hindinger, J. Rentzsch, W. de Millas, M. C. Jockers-Scherübl, P. Bräunig, M. Adli, R. Ricken. Treatment response of lithium augmentation in geriatric compared to non-geriatric patients with treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 2019 May 15;251:136-140.

Journal Impact Factor 2019: 3.892

M. Adli, K. Wiethoff, T. Baghai, R. Fisher, F. Seemueller, G. Laakmann, P. Brieger, J. Cordes, J. Malevani, G. Laux, I. Hauth, H.-J. Möller, K.-T. Kronmueller, M. Smolka, P. Schlattmann, M. Berger, R. Ricken, T. J. Stamm, A. Heinz, M. Bauer. How effective is algorithm-guided treatment for depressed inpatients? Results from the randomized controlled multicenter German Algorithm Project 3 trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017 Sep 1;20(9):721-730.

Journal Impact Factor 2017: 3.981

M. Adli, M. Berger, E.-L. Brakemeier, L. Engel, J. Fingerhut, R. Hehl, A. Heinz, J. Mayer H., T. Matussek, N. Mehran, S. Tolaas, H. Walter, U. Weiland, J. Stollmann. Neurourbanism: Towards a New Discipline. *Lancet Psychiatry*. 2017 Mar;4(3): 183-85.

Journal Impact Factor 2017: 15.233

M. Adli, M. Berger. Tricyclic antidepressants for initial treatment of depressive episodes? *Contra. Nervenarzt*. 2016 May;87(5):561-2.

Journal Impact Factor 2016: 0.872

M. Adli, M. Berger, E.-L. Brakemeier, L. Engel, J. Fingerhut, R. Hehl, A. Heinz, J. Mayer H., T. Matussek, N. Mehran, S. Tolaas, H. Walter, U. Weiland, J. Stollmann. Neurourbanistik – ein methodischer Schluß zwischen Stadtplanung und Neurowissenschaften. *Die Psychiatrie - Grundlagen und Perspektiven*. 2016 April;13(2):70-78.

Ohne Journal Impact Factor

12. Danksagung

Für die inspirierende, verlässliche und fordernde Betreuung danke ich ganz herzlich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Mazda Adli sowie den Betreuern meiner Dissertation, Herrn Dr. med. Pichit Buspavanich und Herrn Dr. med. Roland Ricken. Außerdem danke ich allen Beteiligten der ELIA/ALIA-Studie innerhalb des Berliner Wissenschaftsnetzes Depression.

Darüber hinaus geht ein großer Dank an meine Familie und meine Freundinnen und Freunde, ohne deren Rückhalt diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre. Ganz besonders danke ich Herrn Karl Philipp Rantzsch, Herrn Dr. med. Johannes Berger, Frau Dr. med. Josephine Kermer und Frau Dr. med. Daa Un Moon.