

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

DISSERTATION

**Verlauf immunologischer Parameter bei unipolarer
therapieresistenter Depression unter Lithiumaugmentation
und ihre Bedeutung zur Responseprädiktion**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Marlene Busche
aus Bad Friedrichshall

Datum der Promotion: 22.09.2017

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	
Abstract	
1 Einleitung	1
1.1 Depressive Erkrankungen	1
1.2 Therapieresistente Depression	1
1.3 Immunologische Parameter und Depression	1
1.3.1 Zytokine	1
1.3.2 Inflammationshypothese	2
1.3.3 Zytokine und klinische Parameter	3
1.3.4 Zytokine und Antidepressiva	4
1.3.5 Zytokine und Therapieansprechen	4
1.3.6 Ausgewählte immunologische Parameter	5
1.4 Lithiumaugmentation	8
1.4.1 Mögliche Wirkmechanismen von Lithium	8
1.4.2 Responseprädiktion der Lithiumaugmentation	9
1.4.3 Einfluss von Lithium auf Zytokine	10
1.5 Herleitung der Aufgabenstellung und Hypothesen	12
2 Methoden	15
2.1 Beschreibung der Studie	15
2.1.1 Studiendesign	15
2.1.2 Einschlusskriterien	16
2.1.3 Ausschlusskriterien	16
2.1.4 Studienablauf	17
2.1.5 Untersuchungsinstrumente	18
2.1.6 Klinische Studienzentren	19
2.1.7 Gewinnung des Untersuchungsmaterials	20
2.2 Laboranalysen	20
2.2.1 Zytokinbestimmung	20
2.2.2 BDNF-Bestimmung	22
2.3 Ethische Überlegungen	23
2.4 Statistische Analysen	24
3 Ergebnisse	28
3.1 Stichprobenbeschreibung	28

3.1.1	Sozialdemographische und klinische Daten	29
3.2	Zytokinkonzentrationen im Verlauf unter Lithiumaugmentation	31
3.3	Immunologische Parameter und Therapieansprechen	33
3.3.1	Response und Remission	33
3.3.2	Zytokine und Therapieansprechen.....	34
3.3.3	BDNF und Therapieansprechen	36
3.3.4	Responseprädiktoren.....	39
3.3.5	Remissionsprädiktoren	44
3.4	Zytokinkonzentrationen und klinische Charakteristika	49
3.5	Zusammenhang zwischen Zytokinen und BDNF.....	51
4	Diskussion.....	53
4.1	Auswirkung von Lithium auf Zytokine	53
4.2	Stellenwert immunologischer Parameter für Therapieansprechen	61
4.2.1	Zytokine	62
4.2.2	BDNF	64
4.3	Zytokine und klinische Charakteristika	67
4.4	Korrelationen von Zytokinen und BDNF	70
4.5	Stärken	72
4.6	Limitationen	74
4.7	Ausblick	76
5	Anhang.....	79
6	Literaturverzeichnis	83
	Abkürzungverzeichnis	95
	Eidesstattliche Versicherung	96
	Lebenslauf	97
	Danksagung	98

Zusammenfassung

Einleitung: Es wird diskutiert, dass inflammatorische Prozesse an der Pathophysiologie der Depression beteiligt sind und dass immunmodulatorische Mechanismen einer erfolgreichen antidepressiven Therapie zugrunde liegen. Lithiumaugmentation (LA) ist eine der Behandlungsstrategien mit der besten Evidenz bezüglich ihrer Wirksamkeit bei therapieresistenter Depression (TRD). Die Bedeutung immunologischer Parameter bei LA wurde bislang nicht untersucht. Ziel dieser Studie war es, erstmalig zu erforschen, ob sich immunologische Parameter bei TRD unter LA verändern und ob sich Zytokine und Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) zur Vorhersage des Behandlungserfolges einer LA eignen. Weiterhin sollte der Zusammenhang zwischen Zytokinen und BDNF sowie klinischen Charakteristika untersucht werden.

Methoden: Als Teilprojekt einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie zur Responseprädiktion der LA bei unipolarer TRD (ICD10 F32.1-3 und F33.1-3) erfolgte die Messung der immunologischen Parameter Interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF), Interferon- γ (IFN- γ), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) bei 95 Patienten und BDNF bei 104 Patienten im Serum vor Beginn und nach 4 Wochen LA. Die Depressionsschwere wurde wöchentlich mittels Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) erhoben.

Ergebnisse: Es zeigte sich keine signifikante Veränderung der Zytokinkonzentrationen unter LA. Zytokine vor LA hatten keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Eintreten von Response oder Remission. BDNF vor LA zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zum Eintreten von Response (Hazard Ratio (HR) 0,903, 95%KI 0,83-0,99, $p=0,023$) und im Trend bis zum Eintreten von Remission (HR 0,894, 95%KI 0,8-1,00, $p=0,052$). Patienten mit einem schnellen Beginn der depressiven Episode unterschieden sich signifikant von Patienten mit einem langsamen Beginn (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ : $p<0,05$, TNF- α : $p<0,1$). BDNF korrelierte positiv mit IL-4 ($p=0,009$), GM-CSF($p=0,028$) und IFN- γ ($p=0,042$) vor LA sowie IL-4, GM-CSF ($p=0,012$), IL-8 ($p=0,067$), IL-10 ($p=0,081$) und IFN- γ ($p=0,057$) unter LA.

Schlussfolgerung: Dies ist die erste klinische Studie, die den Einfluss einer LA auf Zytokine untersuchte. Es zeigte sich kein modulierender Effekt der LA auf periphere Zytokinkonzentrationen. Diese Untersuchung ergab keine Hinweise darauf, dass

Zytokine geeignete Parameter zur Responseprädiktion der LA sein könnten, wohingegen Patienten mit niedrigeren BDNF-Konzentrationen stärker von der LA profitierten. Es zeigten sich Hinweise, dass für klinische Charakteristika depressiver Patienten wie der Geschwindigkeit des Beginns einer depressiven Episode immunologische Korrelate auf Ebene von Zytokinkonzentrationen existieren und dass ein Zusammenhang zwischen BDNF und Zytokinkonzentrationen besteht. Diese Ergebnisse erfordern weitere Untersuchungen zur Bestätigung. Die vorgelegte Studie erweitert die Kenntnis zu Zytokinen und BDNF als State Marker bei affektiven Erkrankungen.

Abstract

Background: There is growing evidence that inflammatory processes are involved in the pathophysiology of depression. Immunomodulatory mechanisms may be part of an effective antidepressant treatment. Lithium augmentation (LA) is one of the treatment strategies with the best evidence concerning the efficacy for treatment resistant depression (TRD). The impact of immune parameters on lithium augmentation has not been investigated yet. The aim of this study was to explore for the first time, if immune parameters such as cytokines change under LA and if cytokines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) are potential predictors of response to LA. Furthermore the relationship between cytokines and BDNF as well as clinical characteristics was investigated.

Methods: As a subproject of a prospective multicenter study investigating response prediction to LA in unipolar TRD (ICD10 F32.1-3 und F33.1-3) serum levels of the immune parameters interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), Interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured in 95 patients, BDNF in 104 patients before and after four weeks of LA. Depression severity was assessed weekly using the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17).

Results: Significant changes of cytokine levels under LA could not be found. Cytokines before LA had no significant influence on the response or remission probability. BDNF before LA showed a significant effect on the response probability (Hazard Ratio (HR) 0.903, 95%KI 0.83-0.99, $p=0.023$) and an influence with a trend to significance to

remission probability to LA (HR 0.894, 95% KI 0.8-1.00, $p=0.052$) – cytokines had no effect. Patients with a faster speed of onset of the depressive episode differed from patients with a slower onset of the depressive episode in terms of cytokine levels (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ : $p<0.05$, TNF- α : $p<0.1$). BDNF was positively correlated with IL-4 ($p=0.009$), GM-CSF ($p=0.028$) and IFN- γ ($p=0.042$) before LA and IL-4, GM-CSF ($p=0.012$), IL-8 ($p=0.067$), IL-10 ($p=0.081$) and IFN- γ ($p=0.057$) under LA.

Conclusion: This is the first clinical study investigating the influence of LA on cytokines. There was no modulating effect of LA on peripheral cytokines. The data of this study does not indicate that cytokines can predict treatment response to LA, whereas patients with low BDNF levels are related with a better response to LA. Differences in clinical characteristics of depression may correlate with immunological parameters and there may be a connection between cytokines and BDNF. These results need further evaluation. The findings contribute to the knowledge of cytokines and BDNF as a state marker in affective disorders.

1 Einleitung

1.1 Depressive Erkrankungen

Depressionen gehören zu den häufigsten und schwersten psychiatrischen Erkrankungen, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergehen (1). Das mittlere Lebenszeitrisiko, an einer depressiven Episode zu erkranken, beträgt etwa 16 Prozent (2). Untersuchungen belegen weiterhin, dass das Rückfallrisiko bei depressiven Erkrankungen sehr hoch ist und dass etwas 15 – 20 Prozent der depressiven Patienten auch zwei Jahre nach Erkrankungsbeginn trotz Behandlung nicht symptomfrei sind. Im Rahmen der Global Burden of Disease-Studie der Weltgesundheitsorganisation nahm die Major Depression den vierten Rang unter allen Krankheiten ein, die zu einer dauerhaften Behinderung führen. Demnach würde sie Jahr 2020 Platz zwei belegen (3). Insbesondere langandauernde, therapieresistente und rezidivierende Formen depressiver Erkrankungen sind eine epidemiologisch und sozialökonomisch bedeutsame Erkrankungsgruppe.

1.2 Therapieresistente Depression

Insgesamt 30 - 40 Prozent der an Depression erkrankten Patienten respondieren nicht auf die zuerst verordnete Pharmakotherapie. Über 50 Prozent dieser Non-Responder sprechen nicht auf einen weiteren, andersartigen Therapieversuch an (4, 5). Aus diesem Grund sollten Behandlungsoptimierungsstrategien an kritischen Behandlungspunkten frühzeitig in Erwägung gezogen werden (6). Neben einer Antidepressiva-Kombinationstherapie kommen vor allem Augmentationsstrategien in Frage (2, 7). Bisher konnte noch keine allgemein gültige Definition des Begriffes der therapieresistenten Depression (TRD) etabliert werden. In der vorliegenden Studie wurde die Stadieneinteilung des von Thase und Rush entwickelten Modells zu Therapieresistenz angewandt, wobei das erste Stadium als Nichtansprechen auf mindestens einen adäquaten Therapieversuch mit mindestens einem Vertreter einer Hauptklasse von Antidepressiva festgelegt ist (7).

1.3 Immunologische Parameter und Depression

1.3.1 Zytokine

Zytokine sind Proteine, die von zahlreichen immunkompetenten Zellen produziert werden und über spezifische Rezeptoren auf der Zellmembran Signale von oder auf

Zellen des Immunsystems übertragen. Aufgrund der immensen strukturellen und funktionellen Unterschiede ist eine Klassifizierung der Zytokine schwierig. Ein Ansatz ist ihre Einteilung in zwei verschiedene Gruppen als Typ 1-Zytokine des T-Helfer (TH)-1-Systems (TNF- α , IFN- γ und IL-2) und Typ 2-Zytokine der TH-2-Zellen (IL-4, IL-6, IL-10) sowie die Einteilung in pro- und antiinflammatorisch wirksame Zytokine. Proinflammatorische Zytokine wie etwa TNF- α und IL-6 werden vor allem von Monozyten/Makrophagen ausgeschüttet. Auf die Aktivierung des Monozyten/Makrophagen-Systems folgt in der Regel die spezifische Aktivierung des TH-1- bzw. TH-2-Systems. Die Typ-1- als auch die Typ-2-Immunantwort stehen normalerweise in einem funktionellen Gleichgewicht (8). Im zentralen Nervensystem (ZNS) sind vor allem Mikrogliazellen und Astrozyten Träger der Immunantwort. Sie schütten als Antwort auf einen Aktivierungsreiz ebenfalls Zytokine aus, Mikrogliazellen in der Regel überwiegend proinflammatorische und Typ-1-Zytokine, Astrozyten überwiegend Typ-2-Zytokine. Auf diese Weise stehen Mikrogliazellen und Astrozyten ebenfalls in einem funktionellen immunologischen Gleichgewicht.

1.3.2 Inflammationshypothese

Die bisherige Forschung zur Neurobiologie der Depression umfasst eine große Anzahl von Theorien. Noch keine der aufgestellten Hypothesen zur Entstehung konnte alle Befunde integrieren und in einem Modell erklären. Einer der aktuellen Ansätze zur Erforschung der Ätiologie depressiver Erkrankungen entwickelte sich aus einem neuroimmunologischen Hintergrund. Postuliert wurde die These, dass eine Dysregulation des Immunsystems bei der Entstehung von depressiven Erkrankungen eine Rolle spielt. Diese Inflammationshypothese der Depression oder „Zytokinhypothese“ wurde 1991 von Smith als Makrophagen-Theorie aufgestellt (9) und von Maes als Monozyten-T-Lymphozyten-Theorie weiterentwickelt. Sie beinhaltet, dass erhöhte Aktivität von proinflammatorischen Zytokinen möglicherweise zur Pathogenese der Depression beitragen (10).

Für IL-6 und TNF- α konnte in Metaanalysen gezeigt werden, dass diese Zytokine bei Depression erhöht sind (11-13). Weiterhin gibt es Hinweise, dass die akute und chronische Applikation von Zytokinen zu Verhaltensänderungen führt, die den Symptomen einer Depression ähneln: Gesunden Probanden wurde das bakterielle Endotoxin Lipopolysaccharid (LPS) injiziert, wodurch depressive Symptomatik und Ängstlichkeit verstärkt wurden (14), wobei die Schwere der Symptomatik mit der

Zunahme der Zytokinkonzentrationen im Blut korrelierte. Auch Studien am Tiermodell zeigen, dass Zytokine und Auslöser einer Entzündungsreaktion wie LPS zum sogenannten „sickness behaviour“ führen (15). Dies stellt ein immunologisches Modell der Depression dar und ist durch eine ähnliche Symptomatik wie die Depression mit Anhedonie, verminderter Aktivität, kognitiven Einschränkungen und gestörtem Schlafrhythmus gekennzeichnet. Nicht nur die akute Auslösung einer Entzündungsreaktion, sondern auch die Langzeitexposition von Zytokinen führt bei Menschen zu einer Verhaltensänderung: Patienten, die aufgrund einer Hepatitis C-Infektion oder einem malignem Melanom eine Langzeittherapie mit IFN- α erhalten, entwickeln in 20 bis 50 Prozent der Fälle eine Depression (16).

Die Mechanismen, durch die Zytokine einen depressiven Zustand beeinflussen können, sind noch weitestgehend unklar. Es gibt allerdings einige Hypothesen, inwiefern Zytokine Einfluss auf Neurotransmitterstoffwechsel, neuroendokrine Funktionen und auf neuronale Plastizität nehmen können (17). Zytokine können den Serotoninstoffwechsel beeinflussen, indem sie die Konzentration von Tryptophan vermindern. Zytokine sind in der Lage über unterschiedliche Signalkaskaden das Enzym Indolamin-2-3-Dioxygenase (IDO) zu aktivieren (18). Dieses Enzym baut Tryptophan, das Vorläufermolekül von Serotonin, zu Kynurenin ab und führt so zu verminderten Serotinkonzentrationen. Zytokine haben auch Auswirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse). Normalerweise hemmen Glukokortikoide die Produktion proinflammatorischer Zytokine als Bestandteil des Rückkopplungssystems der HPA-Achse. Diese Hemmung scheint bei Depressiven beeinträchtigt, erhöhte Konzentrationen von Zytokinen führen über eine erhöhte Corticotropin-Releasing Hormon (CRH)-Produktion zu einer übermäßigen Aktivierung und Dysregulation der HPA-Achse (19, 20). In Bezug auf neuronale Plastizität ist bekannt, dass die Interaktion von Zytokinen im ZNS in Verbindung zu relevanten pathophysiologischen Veränderungen bei Depression wie reduzierte Neurogenese, erhöhte glutamaterge Aktivität, oxidativem Stress und Apoptoseinduktion bei unterschiedlichen Zelltypen steht (21-23).

1.3.3 Zytokine und klinische Parameter

Depression ist eine klinisch sehr heterogene Erkrankung, bei der sich bestimmte Subpopulationen oder Phänotypen unterscheiden lassen (24). Doch nicht nur das klinische Erscheinungsbild, sondern möglicherweise auch biologische Charakteristika

können variieren. Bisher existieren wenige Studien, die diese mögliche Vielfalt auf neuroimmunologischer Basis der Depression erforschten. Untersuchungen zur Assoziation von Zytokinveränderungen für IL-6 und TNF- α bei melancholischer oder atypischer Depression und Zusammenhänge von Zytokinkonzentrationen mit dem Krankheitsverlauf einer Depression ergaben erste Hinweise auf Unterschiede. So stehen klinische Parameter der Krankheitsdauer der aktuellen Episode, der Erstmanifestation sowie der Schwere der Depression möglicherweise in Zusammenhang mit Zytokinkonzentrationen (25-27). Für andere klinische Charakteristika bestehen bisher keine Untersuchungen.

1.3.4 Zytokine und Antidepressiva

Antidepressiva können Einfluss auf Zytokine nehmen; dies wurde durch in vitro und in vivo Studien gezeigt (28). Insgesamt ergaben die bisherigen Studien allerdings ein heterogenes Bild in Bezug auf die Veränderungen der immunologischen Parameter unter antidepressiver Therapie. Laut Metaanalysen (29, 30), die den Einfluss von verschiedenen Antidepressiva-Klassen auf die Serumkonzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen wie unter anderem IL-6 und TNF- α untersuchten, fallen diese unter antidepressiver Therapie, insbesondere mit SSRI, ab.

1.3.5 Zytokine und Therapieansprechen

Relevant für die klinische Anwendung des bestehenden Zusammenhangs zwischen Inflammation und Depression ist vor allem die Möglichkeit, dass sich Zytokine als Biomarker bei depressiven Patienten eignen und Hinweise für die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens auf eine antidepressive Therapie geben könnten. Der Einfluss einer Behandlung mit Antidepressiva auf Zytokine und der Zusammenhang mit dem Ansprechen oder Nicht-Ansprechen auf eine Pharmakotherapie sind noch unzureichend erforscht. Eine kleine Anzahl von Studien hat bisher die Anwendung von Zytokinkonzentrationen für die Vorhersage von Therapieansprechen untersucht und lieferte erste Hinweise darauf, dass sich Zytokinkonzentrationen bei Patienten mit unterschiedlichem Therapieansprechen unterscheiden. O'Brien et al. (31) stellten fest, dass Plasmakonzentrationen von IL-6 und TNF- α bei behandlungsresistenten Patienten vor einer antidepressiven Behandlung höher waren, verglichen mit jenen, die auf das Antidepressivum ansprachen. Auch Lanquillon et al. (32) fanden verminderte IL-6-Konzentrationen bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern. Eller et al. (33) ermittelten erhöhte TNF- α -Konzentrationen bei Non-Respondern auf Escitalopram.

1.3.6 Ausgewählte immunologische Parameter

Interleukin-2

IL-2 ist ein T-Zell-Wachstumsfaktor und wird vor allem von TH-1-Zellen produziert. Zielzellen von IL-2 sind T-Zellen, natürliche Killerzellen (NK-Zellen), B-Zellen, Monozyten, Makrophagen und Oligodendrozyten (34). Hauptwirkung von IL-2 ist das Wachstum und die Differenzierung von T-Zellen, außerdem ist es ein wichtiger Mediator für die Aufrechterhaltung des immunologischen Homöostase. IL-2 hat auch neurotrophische Effekte (35) und wird in Zusammenhang mit Major Depression und in Bezug auf Responseprädiktion diskutiert. Die spezifische Rolle von IL-2 ist bisher jedoch noch unklar (36).

Interleukin-4

IL-4 wird hauptsächlich von TH-2-Zellen, Mastzellen sowie basophilen und eosinophilen Granulozyten ausgeschüttet und stimuliert die Differenzierung von TH-2- und B-Zellen. IL-4 wird als Zytokin mit antiinflammatorischen Eigenschaften bezeichnet und hat Bedeutung für Lernen und Gedächtnis sowie Neurogenese. Aktuell wird diskutiert, dass möglicherweise die IL-4-Produktion von menigealen T-Zellen und anderen Zellen des ZNS eine zentrale Rolle dabei spielt, im ZNS das immunologische Gleichgewicht wiederherzustellen (37). In Bezug auf Allergien und Autoimmunerkrankungen ist die Rolle von IL-4 bisher gut erforscht - hier führt die IL-4-Produktion von T-Zellen zur B-Zell-Aktivierung und zum IgE-Klassenwechsel.

Interleukin-6

Makrophagen und TH-2-Zellen sind die Hauptproduktionsquelle von IL-6 und induzieren die Synthese von Akutphase-Proteinen und das Wachstum von T- und B-Zellen. IL-6-Produktion führt zu Antikörpersekretion und reguliert pro- und antiinflammatorische Faktoren der Immunantwort. IL-6 wurde ursprünglich als klassisches proinflammatorisches Zytokin bezeichnet, inzwischen wird es allerdings als Zytokin mit vielseitigen Rollen betrachtet, welches auch protektive neurotrophe Aspekte beinhaltet (38). In Bezug auf psychiatrische Erkrankungen wurde IL-6 mit Depression und Schizophrenie assoziiert. Metaanalysen zeigten, dass IL-6 im Plasma bei depressiven Patienten signifikant erhöht ist (11). Erhöhte IL-6-Konzentrationen können durch Antidepressiva moduliert werden (39, 40).

Interleukin-8

IL-8 ist ein proinflammatorisches Zytokin, dessen Freisetzung durch die Signale verschiedener Zelltypen wie beispielsweise aktivierte Endothelzellen und Monozyten ausgelöst wird. IL-8 spielt eine Schlüsselrolle in den Abwehrmechanismen durch seine Wirkung auf die Aktivität der neutrophilen Granulozyten. Abhängig von der Konzentration kann IL-8 aber auch antiinflammatorische Eigenschaften haben (41). Unter den neuro-psychiatrischen Erkrankungen wurde IL-8 bisher in Verbindung mit Schizophrenie gebracht (42), wobei erhöhte IL-8-Konzentrationen assoziiert waren mit pathologischen neuroanatomischen Befunden. In Bezug auf Depression gibt es Untersuchungen, bei denen Patienten mit Major Depression niedrigere IL-8-Konzentrationen als gesunde Probanden aufwiesen (43).

Interleukin-10

Produziert wird IL-10 von Monozyten und T-Zellen. Es wird den antiinflammatorisch wirksamen Zytokinen zugeordnet, da es proinflammatorische Zytokine, die von Makrophagen sezerniert werden, unterdrücken kann und TH-2- und B-Zellen stimuliert. Es hemmt NK-Zellen und kann eine entzündliche Immunreaktion vermindern. Auch IL-10 wurde bereits mit Depression (44, 45) in Verbindung gebracht.

GM-CSF

Der Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor wird von T-Zellen und Makrophagen sezerniert und ist ein hämatopoetischer Wachstumsfaktor, welcher der Differenzierung und Aktivierung von Granulozyten und Makrophagen dient. Ihm wird am ehesten eine immunmodulatorische Wirkung zugeschrieben, da dieses Zytokin sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften besitzt (46). Über einen Zusammenhang zwischen GM-CSF und depressiven Erkrankungen ist bisher wenig bekannt.

Interferon- γ

IFN- γ ist ein proinflammatorisches Zytokin und wird von TH-1-Zellen und NK-Zellen ausgeschüttet. Es beeinflusst vor allem aktivierte Makrophagen, NK-Zellen und aktivierte Mikrogliazellen. Es hemmt die Proliferationen vieler Zelltypen und agiert zum Teil synergistisch mit dem proinflammatorischen TNF- α . Auch IFN- γ wurde in Hinblick auf den Zusammenhang mit Depression und Beeinflussung durch antidepressive Therapie untersucht, wobei bisher keine eindeutigen Befunde vorliegen (11, 47).

Tumornekrosefaktor- α

Makrophagen, TH-1-Zellen, NK-Zellen und Mastzellen produzieren TNF- α , welches als proinflammatorisches Zytokin gilt (48). In der Metaanalyse von Dowlati (11) war TNF- α bei depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden erhöht. Im Hinblick des Therapieansprechens auf verschiedene Antidepressiva wurde TNF- α in einigen Studien bereits untersucht, wobei höhere TNF- α -Konzentrationen eher ein schlechteres Ansprechen unter anderem bei einer Therapie mit SSRI ergaben (33, 49).

Brain-derived neurotrophic factor

BDNF lässt sich der Gruppe der Neutrophine zuordnen und wurde vielfach eine wichtige Bedeutung für Neurogenese, Zellüberleben und neuronale Plastizität zugeschrieben (50, 51). Duman postulierte 1997 erstmals, dass eine Erniedrigung von Neutrophinen, insbesondere von BDNF in der Ätiologie depressiver Erkrankungen bedeutsam ist (52). Dieser Zusammenhang konnte auch in neueren Studien belegt werden (53). BDNF wird auch von Immunzellen sezerniert, viele dieser Zellen besitzen Rezeptoren für BDNF (54). BDNF kann im peripheren Immunsystem auch als inflammatorisches Zytokin wirken (55, 56). Proinflammatorische Zytokine interagieren mit Neutrophinen wie BDNF und anderen Wachstumsfaktoren und begünstigen möglicherweise das Auftreten depressiver Symptome. Andererseits kann auch die Aktivierung von Wachstumsfaktoren (z. B. durch antidepressive Behandlung) zu einer Abschwächung depressiver Symptome durch Einwirken auf Zytokinaktivitäten führen. Es gibt Hinweise, dass inflammatorische Reaktionen durch immunologische Reize und Stressoren Mikrogliazellen und Neuronen beeinträchtigen, die genauen dahinterstehenden Mechanismen sind bisher unklar (57, 58). Im Tiermodell führte die Applikation von LPS, welches eine immunologische Entzündungsreaktion auslöst, zu einem Absinken von Neutrophinen wie BDNF im ZNS (59). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass die depressive Symptomatik von Patienten während einer IFN- α -Behandlung mit einem Absinken von BDNF im Serum assoziiert war (60). Diese Daten unterstützen die Annahme, dass inflammatorische Zytokine BDNF-vermittelte Neurogenese oder Neuroplastizität nachteilig beeinflussen (57, 61). Weiterhin gibt es zunehmend Belege dafür, dass eine antidepressive Therapie zu einem Anstieg der BDNF-Konzentration führt (62-64). Vorbefunde der eigenen Arbeitsgruppe weisen auf einen Zusammenhang zwischen BDNF-Konzentrationen und der Verbesserung der depressiven Symptomatik unter LA hin (65, 66).

1.4 Lithiumaugmentation

Augmentationsverfahren stellen eine Möglichkeit der Behandlung therapieresistenter Depression dar. Augmentation ist definiert als Therapiestrategie, bei der einer bestehenden antidepressiven Therapie ein weiteres Medikament hinzugefügt wird, das selbst nicht in die Gruppe der Antidepressiva gehört und nicht als Standardtherapie einer depressiven Episode gilt (67). LA hat wiederholt ihre Effektivität bei therapieresistenter Depression gezeigt und ist eine der Augmentationsstrategien mit großer Evidenz (68-70). Bisher wurde die LA in mehr als 30 offenen und zehn placebokontrollierten Studien untersucht und erzielte Ansprechraten von bis zu 50 Prozent und wird für ein breites Spektrum an Antidepressiva als Augmentationstherapie empfohlen (69, 71).

1.4.1 Mögliche Wirkmechanismen von Lithium

Die genauen Wirkmechanismen von Lithium sind bisher nicht ausreichend geklärt (72, 73). Im Vergleich zu anderen pharmakologischen Wirkstoffen wie Antidepressiva und Antipsychotika bindet Lithium nicht an zelluläre Rezeptoren, sondern scheint seine Wirkung durch die Beeinflussung von intrazellulären Second-messenger-Systemen, nachgeschalteten Neurotransmitter-Rezeptoren und Enzyminhibition auszuüben und anschließend in eine komplexe und vernetzte intrazelluläre enzymatische Kaskade einzugreifen (74). In Anbetracht neuerer Erkenntnisse über die molekularen Mechanismen von Lithium, könnten GABAerge, neurotrophische und genetische Effekte die Wirkung einer LA zum Teil erklären. Lithium nimmt Einfluss auf die neurobiologischen Systeme der HPA-Achse und des serotonergen Stoffwechsels, die bei der Entstehung affektiver Störungen eine Rolle spielen (70). Eine Dysregulation des HPA-Systems hat prädiktiven Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs einer depressiven Störung (75). Präklinische Studien zeigten eine verstärkende Wirkung von Lithium auf den Glukokortikoid-Stoffwechsel (76, 77). Lithium verstärkt auch die Freisetzung von Serotonin und nimmt über Genexpression Einfluss auf die zentrale Serotoninbiosynthese (78, 79). Lithium ist außerdem ein direkter und indirekter Inhibitor der Glykogen-Synthase-Kinase-3 (GSK3b) (80). Dieses Enzym ist eine Serin/Threonin-Kinase, die in allen Gewebszellen, vor allem aber zentral, exprimiert wird und viele intrazelluläre Signalkaskaden und Zellfunktionen reguliert und besonders für neurotrophische und neuroprotektive Effekte verantwortlich ist (81). Unter anderem spielt die GSK3b eine wichtige Rolle in der Regulation des Immunsystems und nimmt Einfluss

auf das Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen im peripheren Bereich wie auch im zentralen Nervensystem (82, 83). GSK-3b-Inhibitoren vermindern Inflamationsreaktionen im ZNS sowohl durch Astrozyten als auch Mikrogliazellen ebenso wie durch periphere Immunzellen (84-86). Auf molekularer Ebene vermindern GSK-3b-Inhibitoren Inflammation über die Wirkung auf Transkriptionsfaktoren der STAT-Familie oder NF- κ B und verstärken die antiinflammatorisch Wirkung des cyclic AMP-response element binding proteins (CREB) (82, 87). Eine erhöhte Aktivität des CREB verstärkt zudem die Expression von BDNF (88). Über die GSK-3b-Inhibition lassen sich die positiven Effekte von Lithium auf Inflammation, Neurogenese, Neurotrophizität und Neuroprotektion erklären (89, 90).

1.4.2 Responseprädiktion der Lithiumaugmentation

Die Identifizierung und Etablierung eines Prädiktors für das Ansprechen auf eine LA ist aus klinischer und gesundheitsökonomischer Sicht von großem Interesse. Die Möglichkeit der praktischen Anwendung eines solchen Biomarkers würde einen außerordentlichen Fortschritt in der Therapie der Depression bedeuten. Vor allem in der Behandlung therapieresistenter Patienten könnte ein zuverlässiger Prädiktor eine differenzielle Therapiezuweisung ermöglichen und die Anwendung der LA optimieren. Während die Lithiumphasenprophylaxe bei bipolarer Störung und ihre klinischen Prädiktoren bereits relativ gut untersucht sind, existieren für Prädiktoren einer LA nur wenige Studien. Bipolare Patienten, die gut auf eine Lithiumphasenprophylaxe ansprechen, sind durch bestimmte klinische Charakteristika, wie das Erreichen interepisodischer Remission, eine positive Familienanamnese für eine bipolare Störung oder das Fehlen von psychiatrischen Komorbiditäten gekennzeichnet (91). In Bezug auf LA gibt es einige Studien, die retrospektiv demographische und klinische Charakteristika bei Respondern und Non-Responder auf eine LA untersucht haben (70, 92-96). Zwischen demographischen Parametern wie Alter und Geschlecht konnte bisher kein Zusammenhang mit dem Ansprechen auf LA gefunden werden. Eine Untersuchung von Bschor et al. zeigte, dass die Schwere der Depression mit dem Ansprechen auf LA assoziiert war; Patienten mit schwerer depressiver Symptomatik sprachen besser auf eine LA an (93). Eine weitere Studie zeigte, dass ein signifikanter Gewichtsverlust sowie psychomotorische Verlangsamung mit einem besseren Ansprechen auf LA in Zusammenhang stehen (92). Sugawara et al. untersuchten retrospektiv klinische Variablen, wobei eine Vorgeschichte mit mehr als drei

depressiven Episoden, eine familiäre Belastung für Major Depression oder bipolare Erkrankung sich als Prädiktoren für ein gutes Ansprechen auf LA herausstellten (97). Methodische Einschränkungen dieser Studie sind das retrospektive Design sowie die Erhebung der Depressionsschwere mittels Clinical Global Impression (CGI) Skala, welche im Vergleich zur Hamilton Depression Rating Scale nur eine orientierende, aber unspezifische Einschätzung ergibt.

Zusammenfassend bestehen bei den bisherigen Untersuchungen klinischer Prädiktoren einer LA große methodische Unterschiede bei kleinen, heterogenen Patientenstichproben sowie retrospektive Vorgehensweisen, was die Aussagekraft dieser Befunde erheblich einschränkt. Es existieren allerdings zwei vielversprechende genetische Befunde: Der Serotonintransporter-Polymorphismus 5HTTLPR zeigte eine Assoziation mit Response auf eine LA (98), wobei homozygote Träger des kurzen (s-) Allels eine höhere Wahrscheinlichkeit für Response hatten als Träger des langen (l-) Allels. Ein weiterer mit Response auf LA assoziierter genetischer Polymorphismus ist der -50 T/C SNP der GSK-3 β . Dieser wurde bereits mit Response auf eine Lithiumphasenprophylaxe in Verbindung gebracht (99). Unsere Arbeitsgruppe konnte bestätigen, dass Träger des C-Allels des -50 T/C SNP unter einer Lithiumaugmentation signifikant höhere Responderaten aufweisen als Träger des TT-Genotyps (100). Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine etablierten Serumparameter, die zur Responseprädiktion einer LA geeignet sind. Es existieren Hinweise, dass BDNF mit dem Therapieansprechen assoziiert ist (65).

1.4.3 Einfluss von Lithium auf Zytokine

Die Auswirkungen von Lithium auf den Verlauf von immunologischen Parametern wie Zytokinen bei Depression ist ein bisher unzureichend untersuchtes Gebiet. Lithium besitzt immunmodulatorische Eigenschaften, wobei immunstimulierende als auch immunsuppressive Wirkungen beschrieben sind (101-105). Die Mehrheit der in vitro und in vivo Studien haben antiinflammatorische Wirkungen von Lithium nachgewiesen (82, 103, 106-108). Im Tiermodell wurde beispielsweise gezeigt, dass Lithium die Aktivierung von Mikrogliazellen reduziert und die Produktion inflammatorischer Zytokine hemmt (109). Ebenso führte die Vorbehandlung mit Lithium zu einer Reduktion der LPS-induzierte Sekretion von TNF- α und weiteren proinflammatorischen Zytokinen in Gliazellen (110). In vitro Studien bei bipolaren Patienten konnten nachweisen, dass eine Lithiumbehandlung die Anzahl von Monozyten reduziert und eine Abnahme

proinflammatorischer Mediatoren induziert (103) oder auch in Monozyten eine Reduktion der mRNA proinflammatorischer Zytokine (107) zur Folge hat. Diese antiinflammatorische Funktion von Lithium ist möglicherweise relevant für seine antidepressive Wirksamkeit (111, 112). Allerdings sind die Befunde zu inflammatorischen Zytokinen unter dem Einfluss von Lithium nicht konsistent (83). Es existieren auch in vitro und in vivo Studien, bei denen proinflammatorische Zytokine unter LA anstiegen oder unverändert blieben (103-105, 113-115).

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über in vitro Studien zu Zytokinveränderungen unter Lithiumeinwirkung, bei der die Zytokinkonzentrationen vor und unter Lithiumeinfluss verglichen wurden.

Tabelle 1: In vitro Studien zu Zytokinveränderungen unter Lithiumeinwirkung

Studie	Stichprobe	Medium	Zytokinveränderungen unter Lithium
Petersein et al. (2014)	30 gesunde Probanden	OKT3/5C3 + PHA-stimuliertes Blut	IL-1 β ↑, IL-2 \pm , IL-4 \pm , IL-6↑, IL-17↑, TNF- α ↑
Himmerich et al. (2013)	14 gesunde Probanden	TSST-1-stimuliertes Vollblut	IL-1 β ↓, IL-2↑, IL-4 \pm , IL-6↑, IL-17 \pm , IL-22↑, TNF- α ↓
Knijff et al. (2007)	59 gesunde Probanden	LPS-stimulierte Monozyten	IL-1b↓, IL-6 \pm
	64 Li-BD vs. 16 non-Li-BD	LPS-stimulierte Monozyten	IL-1 β ↑, IL-6↓
Boufidou et al. (2004)	10 unmedizierte bipolare Patienten	PHA-stimulierte Lymphozyten	IL-2, IL-6, IL-10, IFN- γ -produzierende Zellen↓
Szuster-Ciesielska et al. (2003)	16 gesunde Probanden	PHA+LPS-stimulierte PBMC	IL-2↑, IL-10↑, IFN- γ ↑, TGF- β ↑, IL-4↓, IL-12 \pm
Rapaport et al. (2001)	10 gesunde Probanden	PHA-stimulierte Monozyten	IL-4↑, IL-10↑, IL-2↓, IFN- γ ↓, IL-6 \pm
Maes et al. (1999)	9 gesunde Probanden	LPS+PHA - stimuliertes Vollblut	TNF- α ↑ IFN- γ ↑, IL-8↑, IL-1RA↑, IL-10↑, IL-6 \pm

↑ = Anstieg, ↓ Abfall, ± keine Änderung, BD = Bipolare Erkrankung, Li-BD = Bipolare Patienten unter Lithiumbehandlung, non-Li-BD = Bipolare Patienten ohne Lithiumbehandlung, LPS = Lipopolysaccharid, PHA = Phytohaemagglutinin, LiCl = Lithiumchlorid, TSST-1 = Toxic shock syndrom toxin-1, PBMC = Mononukleäre Zellen des peripheren Bluts, OKT3/5C3 = murine anti-human CD3 monoclonal antibody OKT3 and the 5C3 monoclonal antibody

Bisher betrachteten nur zwei Studien mit Längsschnittcharakter in vivo immunologische Parameter vor und unter einer Lithiumtherapie. Rapaport et al. (116) untersuchten bei 17 bipolaren Patienten mit rapid cycling, die sich entweder in einer depressiven, euthymen oder hypomanischen Phase befanden, die Zytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 und IFN- γ sowie den löslichen IL-2- und IL-6-Rezeptor vor und nach 30-tägiger Lithiumtherapie. Allerdings waren fast alle Zytokine, bis auf IL-2 bei fünf Patienten, nicht messbar. Die IL-2-Konzentrationen stiegen unter Lithiumtherapie an, der lösliche IL-2- und IL-6-Rezeptor hingegen sanken ab. Aufgrund einer kleinen Stichprobengröße und der größtenteils nicht messbaren Zytokine sind diese Ergebnisse nicht aussagekräftig genug. Eine Studie von Himmerich et al. (117) stellt die zweite Untersuchung im Längsschnitt dar, die wöchentlich Zytokinkonzentrationen unter Lithiumbehandlung bei zehn Patienten bestimmte. Für TNF- α sowie seine beiden löslichen Rezeptoren sTNF α -R p55 und p75 konnte im Verlauf einer vierwöchigen Lithiumtherapie ein Anstieg aller drei Parameter festgestellt werden. Die größte Limitation dieses Ergebnisses stellt ebenfalls die kleine Stichprobe von nur zehn Patienten mit affektiver Störung dar, wodurch die statistische Aussagekraft dieser Untersuchung gering bleibt. Es existieren keine weiteren vergleichbaren Untersuchungen zum Verlauf von Zytokinen unter einer Lithiumbehandlung. Zum Verlauf unter LA bei therapieresistenter Depression gibt es bisher keine Untersuchungen zu Zytokinen.

Die Rolle des Einflusses von Lithium auf das Netzwerk der Zytokine und dessen Wirkungsweise bei depressiven Erkrankungen konnte noch nicht hinreichend geklärt werden. Bisherige in vivo und in vitro Studien zu den Auswirkungen von Lithium auf Zytokinkonzentrationen haben heterogene Ergebnisse erbracht. Es wurden verschiedene immunmodulatorische Effekte von Lithium auf Zytokine beschrieben. Die bisher vorliegenden Daten weisen auf einen komplexen Effekt von Lithium auf immunologische Parameter hin, der pro- und antiinflammatorische Prozesse in vielfältiger Weise beeinflussen kann.

1.5 Herleitung der Aufgabenstellung und Hypothesen

Gegenwärtig ist LA eine der Behandlungsstrategien bei TRD mit den besten Wirksamkeitsbelegen. Zum Einfluss von Lithium auf Zytokinkonzentrationen bei

depressiven Patienten fehlen bisher aussagekräftige Daten und der Verlauf von Zytokinkonzentrationen unter LA wurde noch nicht untersucht.

Aufgrund der bestehenden Datenlage ist anzunehmen, dass inflammatorische Prozesse während einer depressiven Episode an der Pathophysiologie der Depression beteiligt sind. Metaanalytische Daten zeigen, dass proinflammatorische Zytokine unter erfolgreicher antidepressiver Behandlung absinken. Aufgrund der antidepressiven Wirksamkeit der LA und den immunmodulatorischen Eigenschaften von Lithium wurde folgende primäre Hypothese aufgestellt:

- I. Zytokinkonzentrationen im Serum verändern sich unter LA

Folgende sekundären Hypothesen wurden entwickelt:

Es liegen kaum klinische Studien zum Einfluss von Lithium auf Zytokine vor. Präklinische und klinische Untersuchungen ergaben bisher heterogene Befunde. Der Großteil der Studien weist auf eine antiinflammatorische Wirkung von Lithium hin.

- II. Proinflammatorische Zytokine sinken ab, antiinflammatorische steigen an unter LA

Es gibt Hinweise, dass Patienten mit schlechtem Ansprechen auf eine antidepressive Therapie erhöhte proinflammatorische Zytokinkonzentrationen aufweisen. Vorbefunde der eigenen Arbeitsgruppe zeigen, dass BDNF-Konzentrationen vor LA mit der Reduktion der depressiven Symptomatik negativ korrelieren und somit auch mit dem Ansprechen auf LA in Verbindung stehen können.

- III. Zytokin- und BDNF-Konzentrationen vor LA unterscheiden sich bei Patienten mit unterschiedlichem Therapieansprechen und stellen relevante Marker zur Responseprädiktion der LA dar.
- IV. Höhere Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine sind mit einem schlechteren Behandlungserfolg und niedrigere BDNF-Konzentrationen mit einem besseren Behandlungserfolg assoziiert.
- V. Zytokin- und BDNF-Konzentrationen vor LA und die Veränderung dieser Parameter unter LA haben Einfluss auf das Therapieansprechen.

Depressive Erkrankungen zeigen klinisch ein sehr heterogenes Bild. Vorbefunde weisen darauf hin, dass auf biologischer Ebene der Zytokinkonzentrationen Korrelate für klinische Charakteristika existieren.

- VI. Zytokinkonzentrationen unterscheiden sich bei unterschiedlichen klinischen Charakteristika wie dem Schweregrad der Depression, der Dauer der Episode oder der Geschwindigkeit des Depressionsbeginns.

Erhöhte Aktivität proinflammatorischer Zytokine und verminderte BDNF-Verfügbarkeit werden bei depressiven Erkrankungen beobachtet. Beide Faktoren können sich gegenseitig beeinflussen.

- VII. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Zytokinkonzentrationen und BDNF. Proinflammatorische Zytokine korrelieren dabei negativ mit BDNF und antiinflammatorische Zytokine positiv mit BDNF.

2 Methoden

2.1 Beschreibung der Studie

2.1.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie zur Evaluierung eines Genotyp-abhängigen Therapieansprechens auf LA. Primäres Ziel der Studie war die Analyse eines genetischen Polymorphismus der GSK-3b zur Responseprädiktion einer LA bei unipolarer TRD. Als Teilprojekte dieser Studie wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit immunologische Parameter wie die Zytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, TNF- α , IFN- γ und BDNF im Serum untersucht, die vor Beginn der LA und nach vierwöchiger LA bestimmt wurden. Die Studie wurde mit ambulanten und stationären Patienten durchgeführt, die an einer Major Depression (gemäß ICD-10- und DSM-IV-Kriterien) erkrankt waren und nicht suffizient auf eine vorherige antidepressive Therapie angesprochen hatten.

Die Daten der vorliegenden Untersuchung wurden durch zwei separate Studien erhoben, deren gemeinsame Auswertung prospektiv geplant war: Die ALIA-Studie (Antidepressivum und LA) und die ELIA-Studie (Escitalopram und LA). Im Rahmen der ALIA-Studie, einer prospektiven Kohortenstudie, wurden Patienten eingeschlossen, die auf eine suffiziente Vorbehandlung (mindestens vier Wochen und ausreichend hohe Dosis gemäß Fachinformation) mit Antidepressiva nicht angesprochen hatten und im Rahmen der klinischen Routineversorgung eine LA erhielten. Im Rahmen der ELIA-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die auf eine suffiziente Vorbehandlung (mindestens vier Wochen und ausreichend hohe Dosis gemäß Fachinformation) mit Escitalopram-Monotherapie nicht angesprochen hatten und dann im Rahmen dieser klinischen Phase II/III Studie (Therapieoptimierungsstudie) eine LA erhielten (EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials) (Nummer der ELIA-Studie: 2008-004182-26)). Da die ELIA-Studie als Therapieoptimierungsstudie gemäß Arzneimittelgesetz durchgeführt wurde, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien noch enger gefasst, entsprachen aber mindestens den ALIA-Kriterien. Im Folgenden wird aus Gründen der Übersicht nur noch über die ALIA-Studie berichtet.

2.1.2 Einschlusskriterien

- Unipolare Major Depression (gem. ICD 10- und DSM-IV-Kriterien)
- Indikation für eine antidepressive Pharmakotherapie
- Unzureichendes Ansprechen auf eine antidepressive Monotherapie (mindestens 150mg Imipramin-Äquivalent, mindestens vier Wochen Dauer) und klinisch gestellte Indikation für eine Lithiumaugmentation
- HAMD-17 \geq 12
- Alter \geq 18 Jahre
- Schriftliches Einverständnis nach Aufklärung

2.1.3 Ausschlusskriterien

- Kontraindikation gegen eine Therapie mit Lithium (z. B. schwere Nierenfunktionsstörung, Schilddrüsenfunktionsstörung, schwere Herzerkrankungen, relevante EKG-Veränderungen)
- 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 und in den letzten sechs Monaten Konsum dieser Substanz (ausgenommen Koffein und Nikotin)
- Diagnose einer antisozialen Persönlichkeitsstörung

2.1.4 Studienablauf

In Abbildung 1 sind die verschiedenen Studienphasen (T0 bis T5) dargestellt.

Antidepressivum und Lithiumaugmentation (ALIA – Studie)

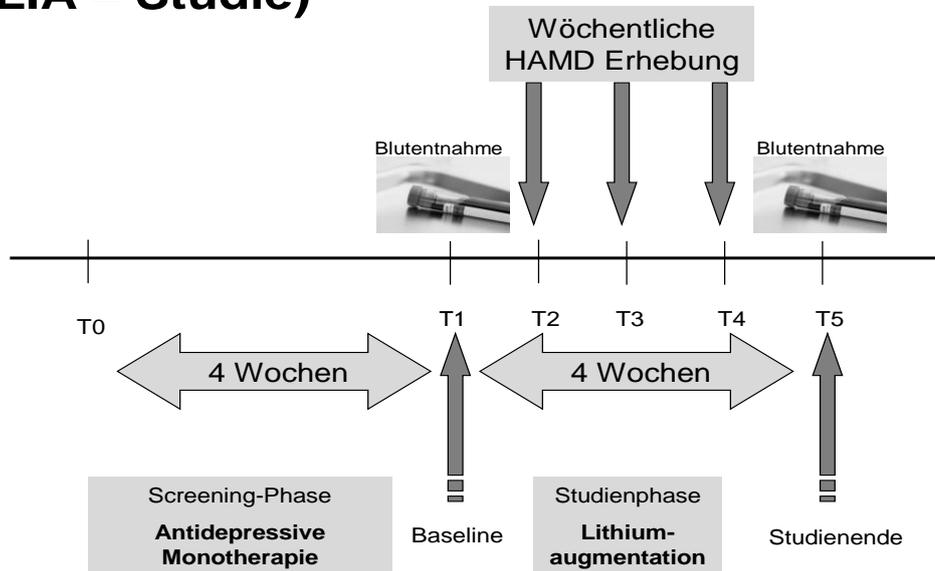


Abbildung 1 Studienablauf am Beispiel der ALIA-Studie

T0: Screening-Phase, T1: Baseline, Studienbeginn mit Blutentnahme, T2-T4: wöchentliche HAMD-17 Erhebung, T5: Studienendpunkt mit Blutentnahme

Dem Studienbeginn ging eine Screening-Phase voraus, die der Rekrutierung und Selektion der Studienstichprobe entsprechend der oben genannten Einschlusskriterien diente. Während der Screening-Phase wurde bei zuvor unbehandelten oder nicht ausreichend behandelten depressiven Patienten eine antidepressive Therapie durchgeführt oder vervollständigt. Darauf folgte die vierwöchige Studienphase, die nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis des Patienten mit der ersten Studienvisite (T1) bei Baseline begann. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die erste Blutentnahme vor Beginn der LA. Es folgten vier weitere Studienvisiten (T2 bis T5) in wöchentlichem Abstand, bei denen jeweils der HAMD-17 erhoben wurde. Im Rahmen der klinischen Routine fanden wöchentliche Bestimmungen des Lithiumspiegels statt, die dementsprechend dokumentiert wurden. Der Studienendpunkt (T5) war nach vier Wochen LA erreicht, wenn der Lithiumspiegel im Blut über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen bei mindestens 0,5 mmol/l lag (suffizienter Lithiumspiegel).

War der Lithiumspiegel nicht suffizient, wurde die Studienphase um weitere wöchentliche Studienvisiten verlängert, bis dieses Kriterium erfüllt war.

Die psychiatrische und internistische Begleitmedikation richtete sich nach den Erfordernissen der klinischen Routine und oblag dem behandelnden Arzt. Sie wurde während der Studienvisiten wöchentlich dokumentiert und im Rahmen einer retrospektiven Stratifizierung genauer analysiert. Es folgen im Weiteren Erläuterungen zu den Stratifizierungskriterien.

Nach mindestens vier Wochen war das Studienende (T5) erreicht und es erfolgte eine erneute Blutentnahme. Nach Studienabschluss konnte eine Aussage über das Therapieansprechen gemacht werden, Erfolgskriterium war Response oder Remission auf die LA. Response war definiert als Reduktion des HAMD-Wertes bei Baseline um mindesten 50 Prozent. Remission war durch einen HAMD-Wert von ≤ 7 gekennzeichnet.

2.1.5 Untersuchungsinstrumente

Klinische Baseline-Charakterisierung:

- Standardisierter Anamnese Bogen (BADO) zur Erhebung der psychiatrischen Vorgeschichte (Erfassung zentraler klinischer VerlaufsvARIABLEN der depressiven Erkrankung) und psychopharmakologischer Vorgeschichte (Erfassung der bisherigen psychopharmakologischen Therapie in der aktuellen Episode sowie in Vorepisoden sowie Erfassung der Responseanamnese)
- Erhebung soziodemographischer Daten (Alter, Geschlecht)
- Therapieresistenzlevel nach Thase und Rush (7)
- M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview) (118) (unabhängige Diagnosebestätigung und Sicherung der Ein- und Ausschlusskriterien)

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

- Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) (119)
- Medikation
- Lithiumspiegel

Baseline (T1) und Studienende (T5):

- Körpergewicht und Körpergröße zur Body-Maß-Index (BMI) - Berechnung

Die Stadieneinteilung der Therapieresistenz erfolgte nach Thase & Rush (7):

- Stadium 1: Non-Response auf mindestens einen adäquaten Behandlungsversuch mit einem Antidepressivum
- Stadium 2: Stadium 1 und Non-Response auf einen adäquaten Behandlungsversuch mit einem Antidepressivum aus einer anderen Wirkstoffklasse
- Stadium 3: Stadium 2 und Non-Response auf einen adäquaten Behandlungsversuch mit einem trizyklischen Antidepressivum
- Stadium 4: Stadium 3 und Non-Response auf einen adäquaten Behandlungsversuch mit einem (irreversiblen) Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer
- Stadium 5: Stadium 4 und Non-Response auf eine adäquat durchgeführte bilaterale Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

2.1.6 Klinische Studienzentren

- 1) Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte
- 2) Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Vivantes Wenckebach-Klinikum, Berlin
- 3) Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Schlosspark-Klinik, Berlin
- 4) Fliedner Klinik Berlin
- 5) Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig-Krankenhaus, Berlin
- 6) Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge, Berlin
- 7) Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Leipzig
- 8) Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Jüdisches Krankenhaus Berlin
- 9) Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum, Berlin
- 10) Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Friedrich von Bodelschwingh-Klinik, Berlin
- 11) Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Vivantes Humboldt-Klinikum, Berlin

12) Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, St. Joseph-Krankenhaus, Berlin

Die genannten Studienzentren sind Mitglieder des Berliner Wissenschaftsnetzes Depression.

2.1.7 Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Nach Einschluss in die Studie fand eine erste Blutentnahme statt. Die Entnahme erfolgte nach den Regeln der medizinischen Praxis aus einer peripheren Vene. Das gewonnene Blut wurde innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten bis maximal drei Stunden weiterverarbeitet bzw. tiefgefroren. Für die Bestimmung der Zytokin- und BDNF-Konzentrationen vor LA wurde eine Serum-Probe (8,5 ml) entnommen (BD Vacutainer® SST™ II Advance Serumröhrchen, 8,5 ml). Die Probe wurde zehn Minuten bei 4000 rpm zentrifugiert, der entstandene Serum-Überstand abgenommen und anschließend bei - 80°C tiefgefroren. Die Bestimmung der BDNF-Serumkonzentration wurde direkt im Labor für Neurotrophine und Neurobiologie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité (AG Prof. Dr. Hellweg) durchgeführt. Nach Bestimmung der BDNF-Serumkonzentration wurde die Probe unter Verwendung von Trockeneis zur Konzentrationsbestimmung der Zytokine an das Institut der Physiologie der Universität Tübingen (Prof. Dr. Florian Lang) versandt. Zum Studienende fand eine zweite Blutentnahme analog zur ersten statt. Entnommen wurde ebenfalls eine Serum-Probe (8,5 ml) zur Bestimmung der Zytokin- und BDNF-Konzentrationen unter LA.

2.2 Laboranalysen

2.2.1 Zytokinbestimmung

Für die Laboranalysen der Zytokine bestand eine Kooperation mit dem Institut der Physiologie der Universität Tübingen (Prof. Dr. Florian Lang). Für die Zytokinbestimmung wurde ein Bead (Perlen)-basierter Multiplex-Assay der Firma Bio-Rad Laboratories GmbH München verwendet. Der Bio-Plex™ Pro-Assay ist im Wesentlichen ein Immunassay, welcher auf magnetischen Partikeln basiert. Das Prinzip des Assays ist vergleichbar mit einem Sandwich-ELISA, bei dem es zur Bildung von Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplexen kommt. Fänger-Antikörper, die gegen den gewünschten Biomarker gerichtet sind, sind kovalent an Mikropartikel, den sogenannten „Beads“, aus Polystyrol gebunden. So können die Mikropartikel mit dem in der Probe enthaltenem Zytokin reagieren. Nach mehreren Waschdurchgängen, die ungebundenes

Protein entfernen, wird ein biotinylierter Detektionsantikörper hinzugefügt und bildet einen Sandwich-Komplex. Der endgültige Detektionskomplex wird gebildet, indem Streptavidin-Phycoerythrin hinzugegeben wird, wobei Phycoerythrin als Fluoreszenzmarker dient. Die Messung erfolgt mit einem Bio-Plex® 3D-System, das mithilfe einer speziellen Durchflusszytometrie die Fluoreszenzintensität der Moleküle auf den farbcodierten Beads bestimmt. Durch die Bio-Plex®-Manger Software kann die Fluoreszenzstärke quantifiziert und als Konzentration in pg/ml angegeben werden. Die Konzentration des an jedem Mikropartikel gebundenen Zielmoleküls ist proportional zur Fluoreszenzintensität. Diese Technik ermöglicht so die parallele Bestimmung unterschiedlicher Zytokine in einer Probe.

Die für die Durchführung des Bio-Plex Pro™ Human Cytokine Assay benötigten Materialien sind als Kit vorhanden, welche Beads, die magnetischen Mikropartikel, Detektionsantikörper, Standard-Verdünnungslösung, Proben-Verdünnungslösung, Assay-Puffer, Waschpuffer, Detektionsantikörper-Verdünnungslösung, Streptavidin-Phycoerythrin, eine Mikrotiterplatte (96 Vertiefungen, Flachboden), Abdichtungsfolie, eine Anleitung und eine Standardlösung enthält.

Die Konzentrationen von IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, TNF- α , IFN- γ vor und unter LA wurden gemäß Herstellerangaben bestimmt.

Alle Materialien wurden nach Herstellerangaben angesetzt und verwendet. Sämtliche Arbeitsabläufe fanden bei Raumtemperatur statt. In einem ersten Arbeitsschritt wurden die Serumproben aufgetaut, im Verhältnis 1:4 mit Bio-Plex Proben-Verdünnungslösung verdünnt und eine achtfache Standardreihe unterschiedlicher Konzentrationen angefertigt. Dann wurden jeweils 50 μ l einer aus Beads und Assaypuffer hergestellten Lösung auf die Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen (Flachboden) aufgetragen. Nach einem ersten Waschschrift, der aus zweimaligem pipettieren von jeweils 100 μ l pro Vertiefung bestand, wurden die Standardreihe und die Proben (50 μ l / Well) hinzugefügt. Anschließend wurde die Platte bedeckt und für 30 Minuten auf einem Mikrotiterplatten-Schüttler mit 850 rpm inkubiert. Im Anschluss daran folgte ein erneuter Waschschrift (3 x 100 μ l / Vertiefung). Daraufhin wurde der Detektionsantikörper (25 μ l / Vertiefung) aufgetragen und die Platte für weitere 30 Minuten inkubiert und dafür auf dem Mikrotiterplatten-Schüttler mit 850 rpm gelagert. Nach einem dritten Waschvorgang (3 x 100 μ l) wurde nun die Streptavidin-Phycoerythrin-Lösung hinzugegeben und

nochmals für 10 Minuten bei 850 rpm auf dem Schüttler inkubiert. Es folgte ein letzter Waschschrift (3 x 100 µl / Vertiefung) mit anschließendem Resuspendieren in 125 µl des Assay-Puffers in jeder Vertiefung und Lagerung für 30 Sekunden auf dem Platten-Schüttler. Daraufhin wurde die Mikrotiterplatte vom Bio-Plex-System ausgelesen und die Daten mithilfe der Bio-Plex Manager-Software ausgewertet. Die Nachweisgrenzen lagen für alle gemessenen Zytokine unter 10 pg/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-Assay-Varianz wurde mit < 15 Prozent und die Inter-Assay-Varianz mit < 9 Prozent für dieses Produkt vom Hersteller beschrieben. Die Serumproben vor und unter LA wurden gemeinsam in einem Assay gemessen.

2.2.2 BDNF-Bestimmung

Die Untersuchung der BDNF-Serumkonzentrationen wurde im Labor für Neurotrophine und Neurobiologie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité (Prof. Dr. Hellweg) durchgeführt. Die BDNF-Konzentrationen wurden in den aufgetauten Serumproben mit einem modifizierten ELISA-Kit (Promega CO. Madison, WI, USA) gemäß Herstellerangaben mit einer angepassten fluorometrischen Technik bestimmt. Dazu wurden Mikrotiterplatten (Thermoscientific, 96 Vertiefungen, Flachboden) mit 100 µl / Vertiefung monoklonalem anti-BDNF Antikörper, welcher 1:1000 in Bikarbonat-Puffer (pH 9,6) verdünnt wurde, beimpft. Nach Inkubation über Nacht bei 4°C wurden die Platten erstmalig mit Waschpuffer gewaschen (Tris-gepufferte Kochsalzlösung mit 0,05 Prozent NP-40). Als Unterbrechungsschritt wurden 200 µl Blockierungs- und Musterpuffer Nr. 1 der Firma Promega in jede Vertiefung hinzugegeben und für eine Stunde in Dunkelheit bei Raumtemperatur inkubiert. Nach fünfmaligem Waschen der Platten mit Waschpuffer wurden 100 µl der Proben (1:200 in Probenpuffer 1 verdünnt) sowie Recovery (Serum mit einer bekannten Konzentration an humanem BDNF) und Standards in die Vertiefungen hinzugegeben. Die Proben wurden dreifach, die Standards zweifach und die Recoverys einfach gemessen. Nach einem weiteren Inkubationsschritt für zwei Stunden bei Raumtemperatur in Dunkelheit wurden die Platten wieder fünfmal gewaschen. Danach wurde 100 µl 1:500 verdünnter Probenpuffer eines zweiten polyklonalen anti-BDNF-Antikörpers der Firma Promega in jede Vertiefung hinzugegeben und dies wiederum für zwei Stunden bei Raumtemperatur in Dunkelheit inkubiert. Nach weiterem fünfmaligem Waschen mit Waschpuffer wurden 100 µl alkalische Phosphat-Lösung mit anti-IgY vom Huhn

(Abcam), welche 1:2000 in Probenpuffer verdünnt wurde, in jede Vertiefung hinzugegeben. Danach folgte eine Inkubationsphase von eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur in Dunkelheit. Dieser Inkubation folgte ein erneuter fünffacher Waschvorgang mit Waschpuffer und ein zweimaliger mit Substratpuffer (0,1 M Natriumphosphatlösung mit pH 8,7, 1mM MgCl₂). Die enzymatische Reaktion wurde durch Zugabe von 50 µl AttoPhos Substrat Set (2'-[2-Benzothiazoyl]-6'-Hydroxybenzothiazolphosphat [BBTP]) (Roche Diagnostika GmbH) in jede Vertiefung gestartet. Nach Inkubation bei Raumtemperatur im Dunklen über Nacht in einer feuchten Kammer wurde die Reaktion durch Zugabe von 200 µl Stopperlösung (0,15 M Glycerin, pH 10,5) angehalten. Die Emission wurde mit einem Fluoreszenz-Photometer (Auslöschung bei 485 nm Länge, Emission bei 538 nm Wellenlänge) bestimmt. Unter Verwendung der externen Standardreihen erfolgte die Umrechnung der Emissionswerte in die entsprechenden Konzentrationen. Die Nachweisgrenze von BDNF im Serum lag bei 0,7 pg/ml. Eine Inter-Assay-Varianz von 34,1 Prozent sowie eine Inner-Assay-Varianz von 6,7 Prozent wurden für dieses Produkt bei genannter Methode beschrieben (120). Die Serumproben von BDNF vor und unter LA wurden gemeinsam in einem Assay gemessen.

2.3 Ethische Überlegungen

Die hier untersuchte Strategie der LA ist ein Standardverfahren bei primärer Antidepressiva-Resistenz. Ihre Anwendung stellte daher kein spezifisches studienbezogenes Risiko für den Patienten dar. Es bestand das übliche Nebenwirkungsrisiko bei diesem Therapieverfahren. Die Risiken für die Patienten durch zwei venöse Blutentnahmen, die nicht der klinischen Routine entsprachen, waren minimal. Ein gesonderter individueller Nutzen für die Patienten bestand nicht. Es besteht jedoch ein Nutzen für die Allgemeinheit und die Ergebnisse der Studie tragen zur Optimierung von antidepressiver Therapie bei.

Bei der Planung und Durchführung der Studie wurden die Deklaration von Helsinki (1964) sowie die Grundsätze des Good Clinical Practice vollständig eingehalten. Die Aufklärung der Patienten erfolgte schriftlich und mündlich. Von jedem Patienten wurde vor Studienbeginn ein schriftliches Einverständnis eingeholt. Die Teilnehmer konnten jederzeit ohne Nennung von Gründen und ohne Nachteile für ihre weitere Behandlung ihrer Zustimmung zurückziehen. Die Blutproben der Patienten wurden pseudonymisiert.

2.4 Statistische Analysen

Die Verteilung der Serumparameter wurde mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests bei einer Stichprobe getestet und für jeden Parameter wurden Histogramme mit Normalverteilungskurve erstellt, die von einem Biometriker (Prof. Dr. Peter Schlattmann, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité Campus Benjamin Franklin) beurteilt wurden.

Die demographischen und klinischen Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs wurden beschrieben durch den Mittelwert und Standardabweichung für kontinuierliche Variablen und durch die absolute Häufigkeit und den prozentualen Anteil für kategoriale Variablen. Die Serumparameter wurden bei Normalverteilung durch Mittelwert und Standardabweichung und bei Nicht-Normalverteilung durch Median und Interquartilbereich (25. und 75. Perzentile) angegeben.

Zum Vergleich verbundener Stichproben wurde bei normalverteilten Messwerten der parametrische t-Test verwendet. Unter der Voraussetzung, dass die Messwerte nicht normalverteilt waren, wurde bei verbundenen Stichproben der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewandt. Zum Vergleich unverbundener Stichproben wurde ein t-Test oder der non-parametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der χ^2 -Test wurde zum Vergleich der Geschlechtsverteilung angewandt. Lineare Korrelationen wurden mit dem non-parametrischen Spearman-Korrelationskoeffizienten geprüft. Gruppenunterschiede wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests einschließlich einer Post-hoc-Prüfung berechnet.

Folgende metrische, klinische Variablen wurden mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten auf Zusammenhänge mit den Zytokinkonzentrationen vor LA geprüft: HAMD-Punktwert bei Baseline vor LA und die prozentuale Änderung des HAMD-Punktwertes, Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung, Anzahl der bisherigen depressiven Episoden, Anzahl der Episoden in den letzten 5 Jahren, Anzahl der Suizidversuche in der Vorgeschichte. Folgende kategoriale, klinische Charakteristika wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests bezüglich der Zytokinkonzentrationen vor LA geprüft: Therapieresistenzlevel, Schweregrad der Episode, Dauer der aktuellen Episode und Geschwindigkeit des Beginns der depressiven Episode.

Ein Cox-Regressionsmodell wurde eingesetzt um den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Variablen auf die Überlebenszeit bzw. die Zeit bis zum Eintreten von Response bzw.

Remission auf eine LA zu untersuchen. Das Modell bietet die Möglichkeit durch die Hazard Ratio (HR) die Größe dieses Einflusses abzuschätzen (121). Das Cox-Regressionsmodell modelliert in Abhängigkeit von Kovariaten die Hazard Ratio. Die HR für Remission (Response) bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person Remission (Response) im nächsten Zeitintervall erreichen wird, gegeben, dass zu Beginn des Intervalls keine Remission (Response) vorlag. Die Form der Überlebensfunktion und die Regressionskoeffizienten für die Einflussvariablen werden aus den beobachteten Fällen geschätzt. Informationen aus zensierten Fällen tragen zur Schätzung des Modells bei. In diesem Fall handelte es sich bei dem Ereignis um das Ansprechen auf LA, definiert als Response bzw. Remission. Die Zeitvariable war definiert als Zeit in Tagen bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes des jeweiligen Patienten. Der Zeitpunkt des Ereigniseintrittes, Remission oder Response, war definiert durch das erstmalige Erreichen eines HAMD-17-Punktwertes ≤ 7 für das Ereignis Remission bzw. eine Reduktion des HAMD-17-Punktwertes ≥ 50 Prozent für das Ereignis Response ausgehend vom Punktwert der ersten Studienvisite. Diese Bedingung musste auch noch bei der letzten Studienvisite erfüllt sein. Die Patienten, bei denen das Ereignis bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht eingetreten war, galten als zensiert.

Als unabhängige Variablen (Kovariaten) wurden die Serumparameter wie Zytokine und BDNF als auch demographische und klinische Charakteristika zunächst einzeln in einer univariaten Analyse für die beiden möglichen Ereignisse Remission und Response mit Hilfe der Methode „Einschluss“ getestet. Für jede Variable wurde getrennt untersucht, ob sich ein signifikanter Einfluss auf die Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses ergab. Für eine multivariable Analyse wurden die Variablen der univariaten Analyse mit Werten für $p < 0,1$ ausgewählt. Die Anzahl der Faktoren, die in einem multivariablen Modell berücksichtigt werden können, hängt von der Anzahl der eingetretenen Ereignisse ab. Pro zehn eingetretenen Ereignissen wurde maximal ein Faktor bzw. eine Kovariate in ein multivariablen Modell aufgenommen (122). Anhand der Selektionsmethode „Rückwärts: Likelihood-Ratio-Test (LR)“ wurden schrittweise die Variablen mit dem geringsten Einfluss aus dem Modell entfernt. Für die multivariablen Modelle wurde jeweils der letzte Schritt der rückwärts LR-Methode als Ergebnis dargestellt.

Folgende demographischen und klinischen Charakteristika wurden in der univariaten Cox-Regressionsanalyse überprüft: Alter, Geschlecht, BMI und HAMD-Punktwert vor

LA, Vorliegen psychotischer Symptome (ja/nein), Vorliegen einer Persönlichkeitsstörung (ja/nein) und suffizienter Lithiumspiegel (ja/nein), d. h. mindestens zwei Wochen lang Nachweis eines Lithiumspiegel von $\geq 0,5$ mmol/l. Diese Parameter stellen potenzielle Confounder für das Therapieansprechen auf eine LA dar, wie Vorbefunde beispielsweise von Stamm et al. und Bauer et al. zeigen (98, 123).

Der Unterschied in der Ausprägung eines Merkmals wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter fünf Prozent lag ($p < 0,05$). Als statistischer Trend wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter zehn Prozent angesehen ($p < 0,1$). Für die statistische Untersuchung wurde das Programm IBM SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois) Statistics Version 21 für Windows verwendet. Zusätzlich wurde für die graphische Darstellung Excel Version 2007 für Microsoft, Windows genutzt.

Zu einem früheren Zeitpunkt erfolgte bereits eine erste Auswertung von 83 BDNF-Messungen. Diese Stichprobe ($n = 83$) wurde bereits 2013 veröffentlicht (65) und wird in der Arbeit „Verlauf der BDNF-Serumspiegel unter Lithiumaugmentation bei therapieresistenter unipolarer Depression“ von Gaus untersucht (66). Seitdem wurden im Verlauf der Studie weitere Patienten eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Auswertung dieser Arbeit standen von 104 Patienten die BDNF-Messungen vor und unter LA zur Verfügung und es lagen weitere ausführlichere Daten und Informationen zur genaueren Betrachtung der Studienpatienten vor. Mit diesem neuen und größeren Hintergrundwissen wurden die in dieser Untersuchung angewandten retrospektiven Stratifizierungskriterien entwickelt:

- Mindestens 27 Tage Behandlung mit Lithium
- Keine unerlaubte Vormedikation
- Keine unerlaubte Begleitmedikation
- Kein Diagnosewechsel im Verlauf der Studie

Unerlaubte Vormedikation lag vor, wenn die antidepressive Pharmakotherapie weniger als vier Wochen vor Beginn der LA durchgeführt wurde oder in diesem Zeitraum eine antidepressiv wirksame Pharmakotherapie begonnen wurde, die potentiell mit dem primären Zielkriterium (Response oder Remission) interagiert hat. Eine unerlaubte Begleitmedikation lag vor, wenn während der Studienphase eine antidepressiv wirksame Pharmakotherapie begonnen wurde, die potentiell mit dem primären

Zielkriterium (Response oder Remission) interagiert hat. Diese Einschätzung wurde durch Fachärzte für Psychiatrie der Arbeitsgruppe für Affektive Störungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Mitte auf Basis der aktuellen Datenlage zur Wirksamkeit antidepressiver Medikation vorgenommen.

Anwendung fanden diese Kriterien in der vorliegenden Arbeit bei allen Analysen, die den Einfluss einer LA in Bezug auf Therapieansprechen untersuchten (Zytokine im Vergleich vor und unter LA, Vergleich von Respondern mit Non-Respondern bzw. Remittern mit Non-Remittern für Zytokine und BDNF, Cox-Regressionsanalyse für Response und Remission). Ziel dieser retrospektiven Stratifizierung war der Ausschluss potenzieller Confounder in Bezug auf das Ansprechen auf LA. Nicht angewendet wurden die Stratifizierungskriterien für die Korrelationsanalysen zwischen Zytokinen und BDNF und für die Untersuchung des Zusammenhangs von Zytokinkonzentrationen vor LA mit klinischen Charakteristika.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Zum Zeitpunkt der Auswertung standen von 95 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, Serumproben vor und unter LA zur Verfügung. In dieser gesamten Stichprobe wurden die Zytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α im Serum bestimmt. Weiterhin lagen zu diesem Zeitpunkt von insgesamt 104 Patienten die Serumkonzentrationen von BDNF vor und unter LA als gesamte Stichprobe vor.

Wie in 2.4 erläutert, wurde für die Analysen der Zytokin- und BDNF-Konzentrationen in Bezug auf ein Therapieansprechen auf LA unterschieden zwischen einer gesamten Stichprobe und einer retrospektiv stratifizierten Stichprobe.

Für die Zytokinmessungen wurden von den insgesamt 95 Patienten aufgrund der Stratifizierung zwölf Patienten wegen unzureichender Behandlungsdauer von ≤ 27 Tagen ausgeschlossen, bei einem Patienten lag ein Diagnosewechsel vor, ein Patient nahm eine unerlaubte Vormedikation ein und drei Patienten hatten eine unerlaubte Begleitmedikation. Somit standen nach Anwendung der Stratifizierungskriterien noch von 79 Patienten die Zytokinkonzentrationen vor und unter LA zur Verfügung und wurden ausgewertet.

Für die BDNF-Konzentrationen stand eine Gesamtstichprobe von 104 Patienten zur Verfügung, davon wurden aufgrund der unzureichenden Behandlungsdauer 17 Patienten ausgeschlossen, es lag ein Diagnosewechsel vor und bei drei Patienten bestand eine unerlaubte Vor- oder Begleitmedikation. Nach der Stratifizierung standen noch von 82 Patienten die BDNF-Konzentrationen vor und unter LA zur Verfügung und wurden ausgewertet.

Bei keinem der Patienten, bei dem eine Messung der Zytokine im Serum durchgeführt wurde, lag laut dem Erhebungsbogen eine akute oder chronische Infektion vor, keiner nahm regelmäßig eine antiinflammatorische oder immunsuppressive Medikation ein. Die Angaben wurden durch die Befragung der Patienten und durch Einsicht in die Patientenakte erfasst.

Nicht für alle Variablen lagen für jeden Patienten sämtliche Angaben vollständig vor, deshalb weicht die Stichprobengröße in einigen Subanalysen von der Ursprungsgröße des jeweiligen Patientenkollektivs ab.

3.1.1 Sozialdemographische und klinische Daten

Für das Patientenkollektiv von $n = 95$, in dem die Zytokine bestimmt wurden, sind in Tabelle 2 die metrischen demographischen und klinischen Parameter der depressiven Episode sowie die Höhe des Lithiumspiegels und die Behandlungsdauer der Patienten innerhalb der Studie dargestellt.

Tabelle 2: Charakteristika der Gesamtstichprobe ($n = 95$) der Zytokinmessungen

Variable	N	MW	SD
Alter (Jahre)	95	49,3	15,11
BMI (kg/m ²)	91	25,7	5,67
Anzahl der Episoden gesamt	77	3,7	5,70
Anzahl der Episoden in letzten 5 Jahren	83	2,2	2,87
Alter bei Erstmanifestation (Jahre)	90	37,3	16,61
Anzahl der Suizidversuche	93	0,7	1,41
Anzahl der Hospitalisierungen	91	1,8	1,22
HAMD-Punktwert vor LA	95	21,3	4,69
HAMD-Punktwert unter LA	95	12,5	7,34
Lithiumspiegel (mmol/l)	95	0,6	0,14
Behandlungsdauer (Tage)	95	32,5	7,50

N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, BMI = Body Mass Index

Der Altersdurchschnitt der stratifizierten Stichprobe unterschied sich nicht signifikant von der Gesamtstichprobe ($t = 0,364$, $p = 0,717$). Auch die Geschlechtsverteilung war nicht signifikant verschieden ($X^2 = 0,01$, $p = 0,919$). In der stratifizierten Stichprobe ($n = 76$) lag das Alter bei $48,5 \pm 15,03$ Jahren, 39 Prozent ($n = 31$) der Patienten waren männlich, 61 Prozent weiblich ($n = 48$).

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die kategorialen Variablen demographischer und klinischer Charakteristika.

Ergebnisse

Tabelle 3: Charakteristika der Gesamtstichprobe (n = 95) der Zytokinmessungen

Variable	n (%)
Geschlecht	
weiblich	57/95 (60%)
männlich	38/95 (40%)
Anzahl der Patienten mit	
psychotischen Symptomen	8/92 (9%)
Persönlichkeitsstörung	9/92 (10%)
Schwere der Episode	
leicht	4/95 (4%)
mittel	73/95 (77%)
schwer	18/95 (19%)
Therapieresistenzlevel	
Stadium 1	3/92 (3%)
Stadium 2	35/92 (38%)
Stadium 3	25/92 (27%)
Stadium 4	25/92 (27%)
Stadium 5	4/92 (4%)
Dauer der Episoden im Durchschnitt	
< 4 Wochen	3/83 (4%)
1 - 3 Monate	20/83 (24%)
3 - 6 Monate	16/83 (19%)
> 6 Monate	17/83 (20%)
> 1 Jahr	27/83 (33%)
Beginn der aktuellen Episode	
plötzlich	30/92 (33%)
allmählich	48/92 (52%)
langsam	14/92 (15%)
Längsschnittpyp der Episoden	
chronischer Verlauf	16/81 (20%)
episodischer Verlauf mit Residuum	34/81 (42%)
episodischer Verlauf ohne Residuum	28/81 (35%)
Dysthymie oder Double Depression	3/81 (4%)

Schwere der Episode gemessen am HAMD-Punktwert: leicht = 8-14 Punkte, mittel = 15-25 Punkte, schwer = ≥ 26 Punkte. Beginn der Episode: plötzlich = innerhalb von 4 Wochen, allmählich = innerhalb von Monaten, langsam = innerhalb von Jahren

Die antidepressive und weitere Komedikation der Stichprobe ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Antidepressive Medikation und Komedikation der Gesamtstichprobe (n = 95)

Antidepressivum	n (%)
Selektiver-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	51 (55 %)
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)	22 (24 %)
Trizyklisches Antidepressivum (TCA)	10 (11 %)
Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum (Mirtazapin) (NaSSA)	13 (14 %)
Anderes Antidepressivum (Agomelatin, MAO-Hemmer)	5 (5 %)
Atypisches Antipsychotikum	23 (25 %)
Antiepileptikum	8 (9 %)
Benzodiazepin	20 (22 %)
Niederpotentes Neuroleptikum	4 (4 %)

3.2 Zytokinkonzentrationen im Verlauf unter Lithiumaugmentation

Die Zytokinkonzentrationen für IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α im Serum waren nicht normalverteilt. Die Zytokine wurden vor und unter LA im Serum bestimmt und auf eine Veränderung ihrer Konzentrationen zwischen den beiden Messzeitpunkten untersucht. In der Gesamtstichprobe zeigte sich für IL-6 ein Unterschied im Trend, wobei es zu einem Anstieg von IL-6 unter LA kam ($z = -1,744$, $p = 0,081$). In der stratifizierten Stichprobe ließ sich dies nicht mehr nachweisen ($z = -1,452$, $p = 0,146$). Für die Zytokine IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Konzentrationen zwischen den beiden Messzeitpunkten (Tabelle 5 und 6, Abbildung 2).

Ergebnisse

Tabelle 5: Zytokinkonzentrationen vor und unter LA in der Gesamtstichprobe (n = 95). Vergleich durch Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben.

Zytokin	N	vor LA	unter LA	z-Wert	p-Wert
<i>Serum (pg/ml)</i>		<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>		
IL-2	94	32,0 (23,4 - 41,3)	32,0 (24,0 - 42,0)	-0,108	0,914
IL-4	93	22,0 (18,5 - 28,0)	23,3 (19,0 - 28,0)	-0,675	0,499
IL-6	94	31,0 (24,0 - 40,4)	31,0 (26,0 - 41,0)	-1,744	0,081
IL-8	95	56,0 (46,0 - 70,0)	52,0 (41,5 - 78,0)	-0,292	0,770
IL-10	94	65,0 (42,4 - 92,0)	64,0 (46,0 - 88,0)	-0,925	0,355
GM-CSF	94	53,5 (34,0 - 82,9)	60,0 (36,9 - 90,9)	-1,439	0,150
IFN- γ	94	24,0 (19,9 - 32,0)	24,0 (20,0 - 32,5)	-0,756	0,449
TNF- α	95	24,0 (20,0 - 30,0)	24,0 (20,5 - 34,0)	-0,810	0,418

IQR = Interquartilabstand (25. – 75. Perzentile)

Tabelle 6: Zytokinkonzentrationen vor und unter LA in der stratifizierten Stichprobe (n = 79). Vergleich durch Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben.

Zytokin	N	vor LA	unter LA	z-Wert	p-Wert
<i>Serum (pg/ml)</i>		<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>		
IL-2	78	32,5 (23,9 - 42,5)	32,0 (24,0 - 42,0)	-0,405	0,686
IL-4	77	24,0 (19,0 - 28,0)	23,0 (19,0 - 28,0)	-0,122	0,903
IL-6	78	30,0 (24,0 - 38,5)	30,0 (26,0 - 40,0)	-1,452	0,146
IL-8	79	56,0 (44,0 - 71,0)	52,0 (41,5 - 72,0)	-0,598	0,550
IL-10	77	65,0 (41,8 - 92,0)	64,0 (44,8 - 86,5)	-0,682	0,495
GM-CSF	78	53,5 (36,0 - 84,5)	60,0 (39,0 - 92,0)	-1,188	0,235
IFN- γ	78	24,0 (20,0 - 30,0)	24,0 (20,0 - 32,5)	-1,053	0,292
TNF- α	79	24,0 (21,0 - 30,0)	24,0 (20,0 - 34,0)	-0,128	0,898

IQR = Interquartilabstand (25. – 75. Perzentile)

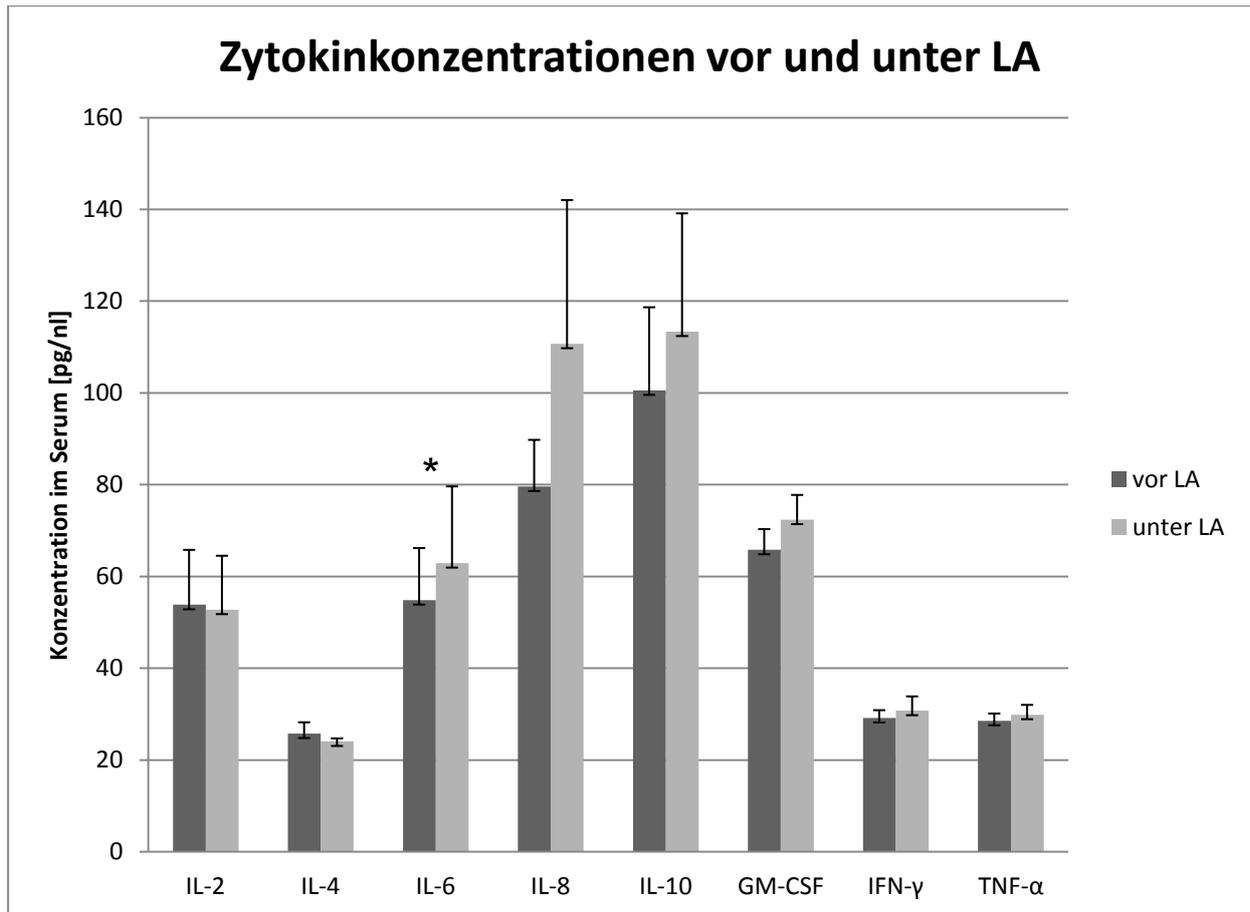


Abbildung 2: Zytokinkonzentrationen vor und unter LA in der Gesamtstichprobe (n = 95), angegeben als Mittelwert \pm Standardfehler, ** p < 0,05, * p < 0,1 des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests.

3.3 Immunologische Parameter und Therapieansprechen

3.3.1 Response und Remission

Das Therapieansprechen der jeweiligen Patientenstichprobe für die Zytokin- und BDNF-Messungen ist in den Tabellen 7 und 8 aufgeführt.

Tabelle 7: Therapieansprechen für die Stichprobe der Zytokinmessungen

Therapieansprechen	ohne Stratifizierung (n = 95)	mit Stratifizierung (n = 79)
	n (%) / MW \pm SD	n (%) / MW \pm SD
Remission / keine Remission	33 (35 %) / 62 (65 %)	27 (34 %) / 52 (66 %)
Response / keine Response	43 (45 %) / 52 (55 %)	36 (46 %) / 43 (54 %)
Reduktion des HAMD-Punktwert	8,9 \pm 6,16 (42,7 % \pm 29,25)	8,9 \pm 6,03 (43,1 % \pm 28,10)

Tabelle 8: Therapieansprechen für Stichprobe der BDNF-Messungen

Therapieansprechen	ohne Stratifizierung (n = 104)	mit Stratifizierung (n = 82)
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Remission / keine Remission	37 (36 %) / 67 (64 %)	28 (34 %) / 54 (66 %)
Response / keine Response	48 (46 %) / 56 (54 %)	37 (45 %) / 45 (55 %)
Reduktion des HAMD-Punktwert	9,0 ± 6,39 (43,2 % ± 29,42)	8,9 ± 6,36 (42,5 % ± 28,36)

3.3.2 Zytokine und Therapieansprechen

Die Zytokinkonzentrationen vor LA wurden auf das Vorliegen eines Unterschiedes zwischen Respondern und Non-Respondern für die Lithiumbehandlung untersucht. Für IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ und TNF- α konnte kein Unterschied festgestellt werden. Für GM-CSF zeigte sich mit $p = 0,097$ ein Unterschied im Trend zwischen beiden Gruppen in der stratifizierten Stichprobe, wobei Responder durch höhere GM-CSF-Konzentrationen gekennzeichnet waren als Non-Responder (Tabelle 10). Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die Werte für die Gesamtstichprobe und die stratifizierte Stichprobe.

Tabelle 9: Vergleich der Zytokinkonzentrationen vor LA zwischen Respondern und Non-Respondern mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben in der Gesamtstichprobe (n = 95)

Zytokin vor LA	Responder (n = 43)	Non-Responder (n = 52)	z-Wert	p-Wert
<i>Serum (pg/ml)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>		
IL-2	34,0 (23,0 - 40,0)	31,0 (24,0 - 44,0)	-0,213	0,831
IL-4	20,0 (18,0 - 28,0)	23,0 (19,0 - 28,0)	-1,106	0,269
IL-6	30,0 (24,0 - 36,0)	32,0 (24,0 - 47,5)	-0,762	0,446
IL-8	54,0 (46,0 - 71,0)	57,0 (42,3 - 68,8)	-0,142	0,887
IL-10	67,0 (43,8 - 87,0)	64,0 (42,1 - 92,0)	-0,198	0,843
GM-CSF	62,0 (35,0 - 84,0)	43,0 (32,0 - 77,5)	-1,055	0,291
IFN- γ	24,0 (20,0 - 28,0)	25,0 (19,0 - 33,8)	-0,179	0,858
TNF- α	24,0 (21,0 - 30,0)	26,5 (20,0 - 31,5)	-0,750	0,453

IQR = Interquartilabstand (25. – 75. Perzentile)

Ergebnisse

Tabelle 10: Vergleich der Zytokinkonzentrationen vor LA zwischen Respondern und Non-Respondern mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben in der stratifizierten Stichprobe (n = 79)

Zytokin vor LA	Responder (n = 36)	Non-Responder (n = 43)	z-Wert	p-Wert
<i>Serum (pg/ml)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>		
IL-2	35,0 (23,1 - 40,8)	30,0 (24,0 - 44,5)	-0,522	0,602
IL-4	21,0 (18,0 - 28,0)	24,0 (19,0 - 28,0)	-0,939	0,348
IL-6	30,0 (24,0 - 36,0)	30,0 (24,0 - 44,0)	-0,624	0,533
IL-8	58,5 (48,0 - 73,5)	41,0 (41,0 - 68,0)	-1,236	0,217
IL-10	68,0 (46,0 - 90,0)	64,0 (41,0 - 92,0)	-0,307	0,759
GM-CSF	67,0 (40,0 - 87,5)	42,5 (34,8 - 70,0)	-1,659	0,097
IFN- γ	24,5 (20,3 - 31,0)	24,0 (19,0 - 30,0)	-0,839	0,401
TNF- α	24,0 (21,0 - 29,5)	27,0 (20,0 - 32,0)	-0,741	0,459

IQR = Interquartilabstand (25. – 75. Perzentile)

Die Zytokinkonzentrationen vor LA wurden auch auf das Vorliegen eines Unterschiedes zwischen Remittern und Non-Remittern für die Lithiumbehandlung untersucht. Für IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ und TNF- α konnte kein Unterschied festgestellt werden. Für GM-CSF zeigten sich im Trend mit $p = 0,077$ höhere GM-CSF-Konzentrationen bei Remittern im Vergleich zu Non-Remittern in der stratifizierten Stichprobe (Tabelle 12). Tabelle 11 und Tabelle 12 zeigen die Werte für die Gesamtstichprobe und die stratifizierte Stichprobe.

Tabelle 11: Vergleich der Zytokinkonzentrationen vor LA zwischen Remittern und Non-Remittern mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben in der Gesamtstichprobe (n = 95)

Zytokin vor LA	Remitter (n = 33)	Non-Remitter (n = 62)	z-Wert	p-Wert
<i>Serum (pg/ml)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>		
IL-2	33,0 (22,5 - 37,0)	32,0 (24,0 - 45,0)	-0,793	0,428
IL-4	24,0 (18,0 - 28,0)	21,8 (19,0 - 27,5)	-0,060	0,952
IL-6	29,8 (24,0 - 36,0)	32,0 (24,0 - 44,5)	-0,923	0,356
IL-8	53,0 (46,0 - 69,3)	58,0 (45,3 - 74,0)	-0,454	0,650
IL-10	67,0 (45,5 - 91,5)	64,0 (41,8 - 92,0)	-0,247	0,805

Ergebnisse

GM-CSF	66,0 (33,8 - 88,0)	46,0 (34,5 - 77,5)	-0,998	0,318
IFN- γ	24,0 (20,0 - 28,0)	25,0 (19,0 - 34,5)	-0,368	0,713
TNF- α	24,0 (20,5 - 31,0)	24,0 (20,0 - 30,0)	-0,208	0,835

IQR = Interquartilabstand (25. – 75. Perzentile)

Tabelle 12: Vergleich der Zytokinkonzentrationen vor LA zwischen Remittern und Non-Remittern mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben in der stratifizierten Stichprobe (n = 79)

Zytokin vor LA	Remitter (n = 27)	Non-Remitter (n = 52)	z-Wert	p-Wert
<i>Serum (pg/ml)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>		
IL-2	34,0 (23,0 - 38,0)	32,0 (24,0 - 46,0)	-0,189	0,850
IL-4	24,0 (18,0 - 29,5)	23,0 (19,0 - 28,0)	-0,145	0,885
IL-6	28,8 (24,0 - 36,0)	31,0 (24,3 - 43,0)	-0,950	0,342
IL-8	54,0 (48,0 - 71,0)	56,0 (42,0 - 72,8)	-,548	0,584
IL-10	69,0 (45,3 - 93,0)	64,0 (41,3 - 91,0)	-0,578	0,563
GM-CSF	69,0 (38,0 - 96,0)	44,0 (36,0 - 76,0)	-1,770	0,077
IFN- γ	24,0 (20,0 - 28,0)	24,0 (19,3 - 31,5)	-0,223	0,824
TNF- α	24,0 (21,0 - 32,0)	24,5 (20,4 - 30,0)	-0,389	0,697

IQR = Interquartilabstand (25. – 75. Perzentile)

3.3.3 BDNF und Therapieansprechen

Der Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern auf die LA zeigte für BDNF vor LA einen signifikanten Unterschied sowohl in der Gesamtstichprobe als auch in der stratifizierten Stichprobe. Die Responder zeigten niedrigere BDNF-Konzentrationen als Non-Responder (Tabelle 13, 14 und Abbildung 3)

Tabelle 13: Vergleich der BDNF-Konzentrationen vor LA zwischen Respondern und Non-Respondern mithilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben in der Gesamtstichprobe (n = 104)

BDNF vor LA	Responder (n = 48)	Non-Responder (n = 56)	t-Wert	p-Wert
<i>Serum (ng/ml)</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>MW (SD)</i>		
	7,3 (3,6)	9,2 (4,4)	2,454	0,016

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Ergebnisse

Tabelle 14: Vergleich der BDNF-Konzentrationen vor LA zwischen Respondern und Non-Respondern mithilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben in der stratifizierten Stichprobe (n = 82)

BDNF vor LA	Responder (n = 37)	Non-Responder (n = 45)	t-Wert	p-Wert
<i>Serum (ng/ml)</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>MW (SD)</i>		
	6,8 (3,4)	8,9 (4,3)	2,374	0,020

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

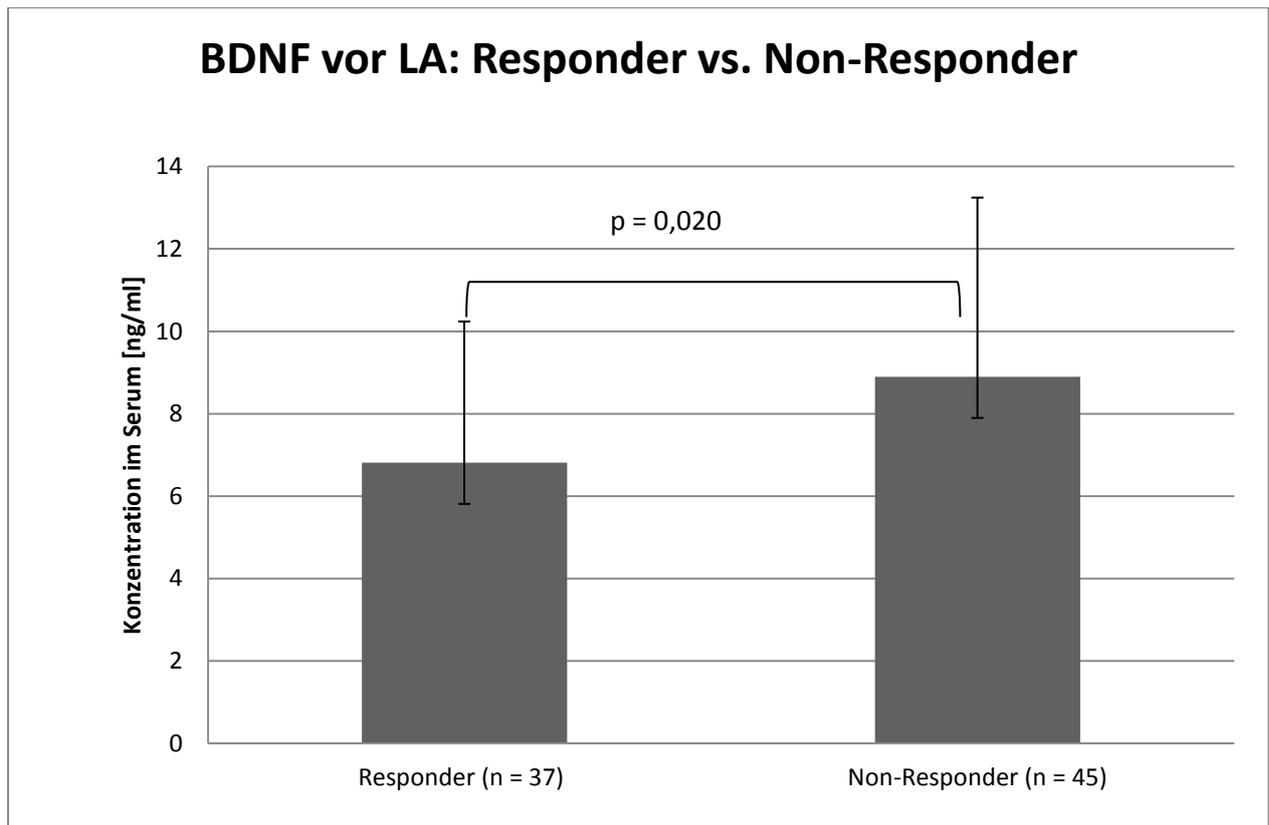


Abbildung 3: Vergleich der BDNF-Konzentrationen vor LA zwischen Respondern und Non-Respondern.

Werte dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung, BDNF vor LA bei n = 82, p = Signifikanz des t-Tests für unverbundene Stichproben in der stratifizierten Stichprobe (n = 82)

Die BDNF-Konzentrationen vor LA unterschieden sich im Trend in der Gesamtstichprobe als auch in der stratifizierten Stichprobe zwischen Remittern und Non-Remittern. Patienten, die unter LA eine Remission der depressiven Episode erreichten, zeichneten sich durch niedrigere BDNF-Konzentrationen aus. Die zugehörigen Werte sind in Tabelle 15, 16 und Abbildung 4 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 15: Vergleich der BDNF-Konzentrationen vor LA zwischen Remittern und Non-Remittern mithilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben in der Gesamtstichprobe (n = 104)

BDNF vor LA	Remitter (n = 37)	Non-Remitter (n = 67)	t-Wert	p-Wert
<i>Serum (ng/ml)</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>MW (SD)</i>		
	7,3 (3,9)	8,9 (4,2)	1,961	0,053

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 16 Vergleich der BDNF-Konzentrationen vor LA zwischen Remittern und Non-Remittern mithilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben in der stratifizierten Stichprobe (n = 82)

BDNF vor LA	Remitter (n = 28)	Non-Remitter (n = 54)	t-Wert	p-Wert
<i>Serum (ng/ml)</i>	<i>MW(SD)</i>	<i>MW (SD)</i>		
	6,9 (3,8)	8,5 (4,1)	1,734	0,087

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

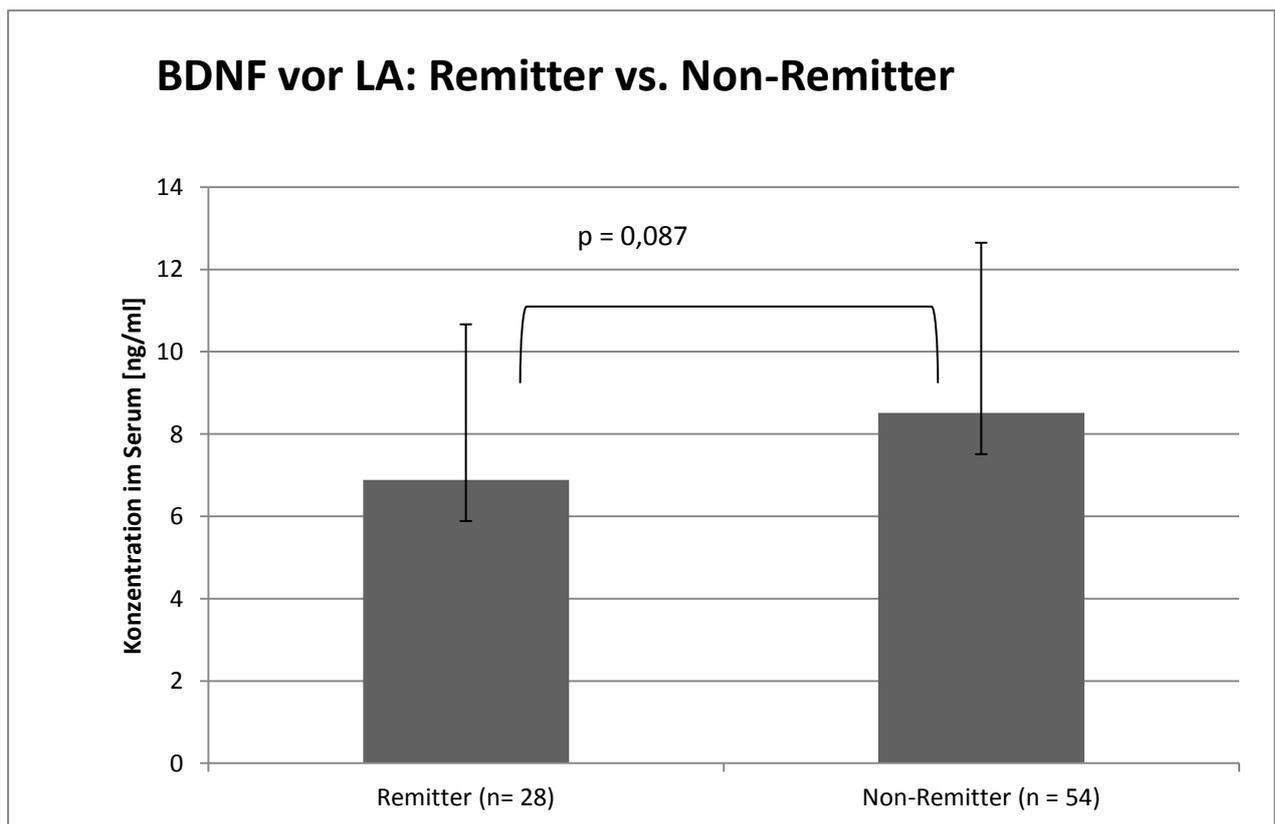


Abbildung 4: Vergleich der BDNF-Konzentrationen vor LA zwischen Remittern und Non-Remittern.

Werte dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung, BDNF-Konzentration vor LA für n = 82 Patienten, p = Signifikanz des t-Tests für unverbundene Stichproben

3.3.4 Responseprädiktoren

Die Überlebensanalysen für die Serumparameter IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α und BDNF wurden mit der jeweiligen Gesamtstichprobe und der stratifizierten Stichprobe, unter Anwendung der in 2.4 beschriebenen Stratifizierungskriterien, mittels Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Ebenso wurden demographische und klinische Parameter einzeln für die jeweilige Patientenstichprobe getestet. Aufgeführt werden nur die klinischen und demographischen Charakteristika, die einen potentiell relevanten Einfluss mit $p < 0,1$ für das Eintreten der Ereignisse Response bzw. Remission hatten.

3.3.4.1 Zytokine und Responseprädiktion

Um die Zytokine als Serumparameter bei depressiven Patienten als mögliche Prädiktoren für das Eintreten von Response unter LA zu untersuchen, wurde zunächst eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die Zytokinkonzentrationen vor und unter LA sowie die prozentuale Änderung der Konzentrationen von IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α wurden einzeln als Kovariaten (unabhängige Variablen) getestet. Die Zytokinkonzentrationen vor und auch unter LA sowie die prozentuale Änderung der Konzentrationen von IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α hatten in der univariaten Faktorenanalyse keinen signifikanten Einfluss auf das Eintreten von Response ($p > 0,1$), sowohl in der Gesamtstichprobe ($n = 95$) als auch in der stratifizierten Stichprobe ($n = 79$). Von den klinischen und demographischen Variablen hatten der HAMD-Punktwert bei Aufnahme, das Alter und das Geschlecht der Patienten einen signifikanten Einfluss auf das Eintreten von Response in beiden Stichproben. Die Ergebnisse der univariaten Analysen sind im Anhang (Tabelle 37 und 38) aufgeführt.

Die Zytokinkonzentrationen vor und unter LA sowie die prozentuale Änderung der Konzentrationen wurden in beiden Patientenstichproben für den HAMD-Punktwert vor LA und das Alter bzw. das Geschlecht adjustiert. Aufgrund der durch die Ereignisse limitierten Anzahl von Kovariaten konnten neben den jeweiligen Zytokinkonzentrationen (vor LA, unter LA, Veränderung der Konzentration) nur zwei weitere Faktoren in das Cox-Regressionsmodell eingegeben werden.

In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse zeigte sich weder für die Zytokinkonzentrationen vor und unter LA noch für die prozentuale Änderung der Konzentration ein signifikanter Einfluss auf die Zeit bis zum Eintreten von Response.

Zusammenfassend hatten die Zytokinkonzentrationen von IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α keinen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zum Eintreten von Response. Sowohl in der univariaten als auch multivariablen Cox-Regressionsanalyse für Response mit Adjustierung für die möglichen Einflussgrößen HAMD-Punktwert und Alter bzw. Geschlecht ließ sich kein signifikanter Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Response im nächsten Zeitintervall feststellen (siehe Tabelle 17, 18).

Tabelle 17: Multivariable Cox-Regressionsanalyse der Zytokin-Konzentrationen vor LA, unter LA und deren Änderung für Response in der Gesamtstichprobe (n = 95, 43 Ereignisse), adjustiert für Alter und HAMD-Punktwert vor LA

Kovariate (Variable)	n	HR (95% KI)	p
IL-2 vor LA	94	1,000 (0,995-1,005)	0,959
IL-4 vor LA	93	0,981 (0,942-1,022)	0,360
IL-6 vor LA	94	0,998 (0,994-1,003)	0,463
IL-8 vor LA	95	0,998 (0,992-1,004)	0,526
IL-10 vor LA	94	0,999 (0,996-1,002)	0,449
GM-CSF vor LA	94	1,001 (0,994-1,008)	0,836
IFN- γ vor LA	94	0,987 (0,966-1,008)	0,231
TNF- α vor LA	95	0,987 (0,962-1,014)	0,344
IL-2 unter LA	95	1,000 (0,994-1,005)	0,955
IL-4 unter LA	94	0,985 (0,939-1,032)	0,519
IL-6 unter LA	95	0,998 (0,993-1,003)	0,501
IL-8 unter LA	95	1,000 (0,998-1,001)	0,694
IL-10 unter LA	93	0,999 (0,996-1,002)	0,519
GM-CSF unter LA	94	0,998 (0,992-1,005)	0,589
IFN- γ unter LA	94	0,994 (0,978-1,010)	0,483
TNF- α unter LA	95	0,987 (0,961-1,014)	0,340
IL-2 Änderung	94	0,905 (0,451-1,818)	0,780
IL-4 Änderung	92	1,089 (0,440-2,695)	0,853
IL-6 Änderung	94	0,909 (0,682-1,211)	0,515
IL-8 Änderung	95	0,965 (0,838-1,111)	0,619
IL-10 Änderung	92	0,878 (0,540-1,427)	0,599
GM-CSF Änderung	93	0,753 (0,443-1,281)	0,295
IFN- γ Änderung	93	0,913 (0,647-1,289)	0,605
TNF- α Änderung	95	0,784 (0,464-1,325)	0,363

Adjustiert für Alter und HAMD-Punktwert vor LA, n = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, p = Signifikanz, Zytokin Änderung (Zytokin unter LA - Zytokin vor LA / Zytokin vor LA)

Ergebnisse

Tabelle 18: Multivariable Cox-Regressionsanalyse der Zytokin-Konzentrationen vor LA, unter LA und deren Änderung für Response in der stratifizierten Stichprobe (n = 79, 36 Ereignisse), adjustiert für Geschlecht und HAMD-Punktwert vor LA

Kovariate (Variable)	n	HR (95% KI)	p
IL-2 vor LA	78	0,999 (0,994-1,004)	0,693
IL-4 vor LA	77	0,993 (0,963-1,023)	0,631
IL-6 vor LA	78	0,999 (0,994-1,003)	0,536
IL-8 vor LA	79	1,001 (0,995-1,006)	0,828
IL-10 vor LA	78	0,999 (0,996-1,003)	0,721
GM-CSF vor LA	78	1,005 (0,998-1,0129)	0,192
IFN- γ vor LA	79	0,999 (0,976-1,022)	0,919
TNF- α vor LA	79	0,994 (0,970-1,018)	0,619
IL-2 unter LA	79	1,000 (0,996-1,004)	0,931
IL-4 unter LA	79	1,011 (0,961-1,064)	0,663
IL-6 unter LA	79	0,999 (0,992-1,006)	0,715
IL-8 unter LA	79	1,000 (0,999-1,001)	0,962
IL-10 unter LA	78	1,001 (0,997-1,005)	0,540
GM-CSF unter LA	79	1,001 (0,995-1,008)	0,740
IFN- γ unter LA	78	1,010 (0,986-1,035)	0,412
TNF- α unter LA	79	1,003 (0,972-1,035)	0,853
IL-2 Änderung	78	2,200 (0,731-6,619)	0,161
IL-4 Änderung	77	1,185 (0,404-3,471)	0,757
IL-6 Änderung	78	0,964 (0,431-2,158)	0,929
IL-8 Änderung	79	0,978 (0,857-1,15)	0,735
IL-10 Änderung	77	1,055 (0,386-2,883)	0,917
GM-CSF Änderung	78	0,698 (0,344-1,417)	0,320
IFN- γ Änderung	78	0,942 (0,356-2,491)	0,903
TNF- α Änderung	79	0,955 (0,448-2,036)	0,905

Adjustiert für Geschlecht (männlich vs. weiblich) und HAMD-Punktwert vor LA, n = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, p = Signifikanz, Zytokin Änderung (Zytokin unter LA - Zytokin vor LA / Zytokin vor LA)

3.3.4.2 BDNF und Responseprädiktion

Bei der Untersuchung der BDNF-Konzentrationen ergab sich in der univariaten Analyse für die Gesamtstichprobe (n = 104) als auch für die stratifizierte Stichprobe (n = 82) ein mit $p < 0,1$ signifikanter Einfluss von BDNF vor LA und von BDNF unter LA. In beiden Stichproben erreichten die demographischen und klinischen Variablen Alter und Lithiumspiegel suffizient (ja/nein) einen signifikanten Wert. In der Gesamtstichprobe war zudem der HAMD-Punktwert vor LA signifikant. Tabelle 19 und 20 zeigen die Ergebnisse der univariaten Analysen.

Bei den demographischen und klinischen Parametern erwiesen sich der HAMD-Punktwert vor LA, das Alter und das Vorliegen eines suffizienten Lithiumspiegel von

0,5 mmol/l über den Zeitraum von mindestens zwei Wochen am einflussreichsten auf die Zeit bis zum Eintreten von Response. BDNF vor und unter LA sowie die prozentuale Änderung der BDNF-Konzentration wurden in einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse für den HAMD-Punktwert vor LA, das Alter und die Suffizienz des Lithiumspiegels adjustiert. Hierbei erwies sich in beiden Stichproben die Änderung von BDNF als nicht signifikant. In der Gesamtstichprobe ($n = 104$) ergab die Konzentration von BDNF vor LA einen signifikanten Wert mit $p < 0,05$ und BDNF unter LA im Trend mit $p \leq 0,1$ (Tabelle 21 und 22). In der stratifizierten Stichprobe ($n = 82$) zeigte BDNF vor LA ebenfalls einen signifikanten Wert und für BDNF unter LA zeigte sich dies ebenfalls im Trend (Tabelle 23 und 24).

BDNF erwies sich in der Cox-Regressionsanalyse als negativer Prädiktor für die Zeit bis zum Eintreten von Response auf eine LA. Für BDNF vor LA lag in der Gesamtstichprobe die Hazard Ratio bei 0,903 (KI 0,827 - 0,986) mit einer Signifikanz von $p = 0,023$ bzw. in der stratifizierten Stichprobe mit einer Hazard Ratio bei 0,897 (KI 0,812 - 0,992) mit einer Signifikanz von $p = 0,035$. Die BDNF-Serumkonzentration unter LA ergaben in der Gesamtstichprobe eine Hazard-Ratio von 0,944 (KI 0,882 - 1,011) mit einem Trend von $p = 0,100$ bzw. in der stratifizierten Stichprobe eine Hazard-Ratio von 0,933 (KI 0,859 - 1,013) mit einem Trend von $p = 0,099$.

Bei einer stetigen Variablen wie der Serumkonzentration von BDNF gibt die Hazard Ratio die Änderung des Hazards pro Einheit BDNF an, dass ein Patient das Zielereignis Response erfährt. Eine um eine Einheit (1 ng/ml) höhere BDNF-Konzentration vor LA bedeutet bei einer Hazard Ratio von 0,903 (0,827-0,986) mit $p=0,023$ eine 0,903-fach niedrigere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Response im nächsten Zeitintervall.

In einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse für Response mit Adjustierung für mögliche Einflussgrößen (Alter, HAMD-Punktwert) zeigte sich ein signifikanter Einfluss der BDNF-Konzentrationen auf die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Response im nächsten Zeitintervall. Je niedriger BDNF vor LA, desto höher die Responsewahrscheinlichkeit.

Ergebnisse

Tabelle 19: Univariate Cox-Regressionsanalyse der BDNF-Konzentrationen für Response in der Gesamtstichprobe (n = 104, 48 Ereignisse)

Kovariate	n	HR (95% KI)	p
BDNF vor LA	104	0,925 (0,852-1,005)	0,065
BDNF unter LA	104	0,951 (0,890-1,017)	0,140
BDNF Änderung	104	0,925 (0,608-1,408)	0,717
HAMD-Punktwert vor LA	104	0,946 (0,887-1,009)	0,092
Alter (Jahre)	104	1,025 (1,005-1,045)	0,013
Geschlecht (männlich/weiblich)	104	0,780 (0,442-1,377)	0,391
suffizienter Lithiumspiegel (ja/nein)	104	3,331 (0,807-13,743)	0,096

BDNF Änderung (BDNF unter LA - BDNF vor LA / BDNF vor LA)

Tabelle 20: Univariate Cox-Regressionsanalyse der BDNF-Konzentrationen für Response in der stratifizierten Stichprobe (n = 82, 37 Ereignisse)

Kovariate	n	HR (95% KI)	p
BDNF vor LA	82	0,904 (0,822-0,995)	0,039
BDNF unter LA	82	0,937 (0,866-1,013)	0,103
BDNF Änderung	82	0,933 (0,605-1,439)	0,755
HAMD-Punktwert vor LA	82	0,961 (0,895-1,033)	0,279
Alter (Jahre)	82	1,025 (1,003-1,048)	0,028
Geschlecht (männlich/weiblich)	82	0,657 (0,344-1,254)	0,203
suffizienter Lithiumspiegel (ja/nein)	82	2,962 (0,711-12,340)	0,136

BDNF Änderung (BDNF unter LA - BDNF vor LA / BDNF vor LA)

Tabelle 21: Multivariable Cox-Regressionsanalyse der BDNF-Konzentration vor LA für Response in der Gesamtstichprobe (n = 104, 48 Ereignisse)

Kovariaten im Modell	n	HR (95% KI)	p
Alter (Jahre)	104	1,032 (1,011-1,053)	0,002
HAMD-Punktwert vor LA	104	0,910 (0,849-0,976)	0,008
BDNF vor LA	104	0,903 (0,827-0,986)	0,023

Ergebnisse

Tabelle 22: Multivariable Cox-Regressionsanalyse der BDNF-Konzentration unter LA für Response in der Gesamtstichprobe (n = 104, 48 Ereignisse)

Kovariaten im Modell	n	HR (95% KI)	p
HAMD-Punktwert vor LA	104	0,915 (0,852-0,983)	0,015
Alter (Jahre)	104	1,028(1,007-1,050)	0,010
suffizienter Lithiumspiegel (ja/nein)	104	3,186 (0,750-13,532)	0,116
BDNF unter LA	104	0,944 (0,882-1,011)	0,100

Tabelle 23: Multivariable Cox-Regressionsanalyse der BDNF-Konzentration vor LA für Response in der stratifizierten Stichprobe (n = 82, 37 Ereignisse).

Kovariaten im Modell	n	HR (95% KI)	p
Alter (Jahre)	82	1,025 (1,003-1,047)	0,024
BDNF vor LA	82	0,897 (0,812-0,992)	0,035

Tabelle 24: Multivariable Cox-Regressionsanalyse der BDNF-Konzentration unter LA für Response in der stratifizierten Stichprobe (n = 82, 37 Ereignisse)

Kovariaten im Modell	n	HR (95% KI)	p
Alter (Jahre)	82	1,025 (1,003-1,047)	0,027
BDNF unter LA	82	0,933 (0,859-1,013)	0,099

3.3.5 Remissionsprädiktoren

3.3.5.1 Zytokine und Remissionsprädiktion

Um die Zytokine als Serumparameter bei depressiven Patienten als mögliche Prädiktoren für das Eintreten von Remission unter LA zu untersuchen, wurde zunächst eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die Zytokinkonzentrationen vor und unter LA sowie die prozentuale Änderung der Konzentrationen von IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α wurden einzeln als Kovariaten getestet. Die Ergebnisse der univariaten Analysen für das Ereignis Remission sind in Tabelle 39 für alle untersuchten Zytokine (n = 95) aufgeführt. Keine der Zytokinkonzentrationen hatte einen Einfluss auf das Eintreten von Remission. Der HAMD-Punktwert vor LA erwies sich in der univariaten Analyse als relevanter Einflussfaktor mit $p < 0,1$.

In einem zweiten Schritt wurde die univariate Cox-Regressionsanalyse für die stratifizierte Patientenstichprobe der Zytokinmessungen durchgeführt. In Tabelle 40 sind die Ergebnisse der univariaten Analyse in Bezug auf Remission für die stratifizierte Stichprobe der Zytokinmessungen (n = 79) dargestellt. Keines der Zytokine zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Eintreten von Remission. Der HAMD-Punktwert vor LA erreichte von den überprüften klinischen und demographischen Kovariaten eine Signifikanz mit $p < 0,1$.

Die in der univariaten Analyse identifizierten demographischen und klinischen Parameter wurden mit den Zytokinkonzentrationen in einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse kombiniert. Für die Zytokinkonzentrationen vor LA, nach LA und deren prozentuale Änderung (post-prä/prä) in einem multivariablen Modell für das Ereignis Remission mit Adjustierung für den HAMD-Punktwert vor LA in der Gesamtstichprobe ergab sich kein signifikanter Wert. In der stratifizierten Stichprobe wurde ebenfalls für den HAMD-Punktwert vor LA adjustiert, da dies der Faktor mit dem potentiell stärksten Einfluss war. Auch in diesem multivariablen Modell ergab sich kein signifikanter Wert für die geprüften Serumparameter, weder für die Zytokinkonzentrationen vor LA, nach LA oder für deren prozentuale Änderung.

Zusammenfassend hatten die Zytokinkonzentrationen von IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α keinen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zum Eintreten von Remission. Sowohl in der univariaten als auch multivariablen Cox-Regressionsanalyse für Remission mit Adjustierung für die mögliche Einflussgröße HAMD-Punktwert ließ sich kein signifikanter Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Remission im nächsten Zeitintervall feststellen (siehe Tabelle 27, 28).

Tabelle 25: Multivariable Cox-Regressionsanalyse der Zytokin-Konzentrationen vor LA, unter LA und deren Änderung für Remission in der Gesamtstichprobe (n = 95, 33 Ereignisse)

Kovariate (Variable)	n	HR (95% KI)	p
IL-2 vor LA	94	0,849 (0,774-0,932)	0,609
IL-4 vor LA	93	1,001 (0,982-1,021)	0,916
IL-6 vor LA	94	0,999 (0,995-1,004)	0,785
IL-8 vor LA	95	1,000 (0,994-1,006)	0,963
IL-10 vor LA	94	1,000 (0,997-1,003)	0,995
GM-CSF vor LA	94	1,003 (0,995-1,010)	0,465
IFN- γ vor LA	94	0,989 (0,964-1,014)	0,373
TNF- α vor LA	95	0,996 (0,969-1,024)	0,786
IL-2 unter LA	95	0,998 (0,985-1,010)	0,702

Ergebnisse

IL-4 unter LA	94	1,014 (0,959-1,072)	0,618
IL-6 unter LA	95	0,999 (0,995-1,004)	0,756
IL-8 unter LA	95	1,000 (0,999-1,001)	0,830
IL-10 unter LA	93	1,000 (0,998-1,002)	0,884
GM-CSF unter LA	94	0,999 (0,992-1,007)	0,829
IFN- γ unter LA	94	0,997 (0,987-1,016)	0,752
TNF- α unter LA	95	0,993 (0,962-1,024)	0,646
IL-2 Änderung	94	1,120 (0,498-2,515)	0,785
IL-4 Änderung	92	0,828 (0,245-2,800)	0,762
IL-6 Änderung	94	0,958 (0,713-1,288)	0,778
IL-8 Änderung	95	0,991 (0,870-1,129)	0,896
IL-10 Änderung	92	0,880 (0,429-1,806)	0,728
GM-CSF Änderung	93	0,650 (0,301-1,405)	0,274
IFN- γ Änderung	93	0,845 (0,464-1,541)	0,584
TNF- α Änderung	95	0,768 (0,364-1,618)	0,487

Adjustiert für HAMD-Punktwert vor LA, n=Anzahl, HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall, p = Signifikanz, Zytokin Änderung (Zytokin unter LA - Zytokin vor LA / Zytokin vor LA)

Tabelle 26: Multivariable Cox-Regressionsanalyse der Zytokin-Konzentrationen vor LA, unter LA und deren Änderung für Remission in der stratifizierten Stichprobe (n = 79, 27 Ereignisse)

Kovariate (Variable)	n	HR (95% KI)	p
IL-2 vor LA	78	0,998 (0,989-1,008)	0,693
IL-4 vor LA	77	1,002 (0,982-1,002)	0,858
IL-6 vor LA	78	1,000 (0,995-1,004)	0,852
IL-8 vor LA	79	1,003 (0,996-1,009)	0,405
IL-10 vor LA	78	1,000 (0,997-1,003)	0,907
GM-CSF vor LA	78	1,005 (0,997-1,013)	0,202
IFN- γ vor LA	79	0,996 (0,969-1,025)	0,801
TNF- α vor LA	79	0,997 (0,967-1,028)	0,846
IL-2 unter LA	79	1,000 (0,992-1,008)	0,99
IL-4 unter LA	79	1,003 (0,973-1,098)	0,285
IL-6 unter LA	79	1,001 (0,994-1,009)	0,762
IL-8 unter LA	79	1,000 (0,999-1,001)	0,749
IL-10 unter LA	78	1,004 (1,000-1,009)	0,035
GM-CSF unter LA	79	1,002 (0,995-1,009)	0,566
IFN- γ unter LA	78	1,012 (0,984-1,042)	0,401
TNF- α unter LA	79	1,009 (0,968-1,052)	0,661
IL-2 Änderung	78	2,180 (0,691-6,873)	0,184
IL-4 Änderung	77	0,986 (0,243-4,003)	0,984
IL-6 Änderung	78	1,106 (0,386-3,174)	0,851
IL-8 Änderung	79	0,991 (0,864-1,137)	0,898
IL-10 Änderung	77	1,316 (0,400-4,337)	0,651
GM-CSF Änderung	78	0,668 (0,285-1,566)	0,354
IFN- γ Änderung	78	1,174 (0,356-3,868)	0,792
TNF- α Änderung	79	1,098 (0,427-2,823)	0,846

Adjustiert für HAMD-Punktwert vor LA, n=Anzahl, HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall, p= Signifikanz, Zytokin Änderung (Zytokin unter LA - Zytokin vor LA / Zytokin vor LA)

3.3.5.2 BDNF und Remissionsprädiktion

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten die BDNF-Konzentrationen vor LA Einfluss auf die Hazard Funktion bezüglich Remission in der Gesamtstichprobe ($n = 104$) mit $p = 0,176$ und in der stratifizierten Stichprobe ($n = 82$) mit $p = 0,132$. Von den demographischen und klinischen Parametern ergaben der HAMD-Punktwert vor LA und das Alter bzw. die Suffizienz des Lithiumspiegels einen Wert mit $p < 0,1$ in der Gesamtstichprobe als auch in der stratifizierten Stichprobe (Tabelle 29 und 30).

Im multivariablen Modell wurden die BDNF-Konzentrationen vor und unter LA und deren prozentuale Änderung in der Gesamtstichprobe für den HAMD-Punktwert und das Alter adjustiert. In der stratifizierten Stichprobe erfolgte die Korrektur nur für den HAMD-Punktwert, da er in der univariaten Überprüfung den größeren Einfluss zeigte. Nur für BDNF vor LA ergaben sich signifikante Werte, die in Tabelle 31 und 32 dargestellt sind. BDNF unter LA und die Änderung von BDNF waren nicht signifikant in den multivariablen Analysen.

BDNF vor LA zeigte sich im multivariablen Modell der Cox-Regressionsanalyse für Remission in beiden Stichproben als Prädiktor im Trend signifikant. In der Gesamtstichprobe ergab sich für BDNF vor LA eine HR von 0,908 (KI 0,821 - 1,005) mit einer Signifikanz im Trend von $p = 0,062$. Durch die Anwendung der Stratifizierungskriterien verstärkte sich der Einfluss von BDNF auf die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Remission und die multivariable Analyse ergab eine HR von 0,894 (KI 0,798 - 1,001) mit einer Signifikanz im Trend von $p = 0,052$. Für BDNF unter LA oder die prozentuale Änderung zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

Mit jeder Erhöhung von BDNF vor LA um 1 ng/ml wird die Remissionswahrscheinlichkeit in der untersuchten Stichprobe gesenkt. Je niedriger die BDNF-Serumkonzentration vor einer LA ist, desto größer auch die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Ansprechens auf diese Therapie und Erreichen von Remission.

Die Konzentration von BDNF vor LA im Serum beeinflusst die Zeit bis zum Eintreten von Remission. In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse für Remission mit Adjustierung für mögliche Einflussgrößen ließ sich dieser Einfluss im Trend zeigen.

Ergebnisse

Bei einer stetigen Variablen wie der Serumkonzentration von BDNF gibt die Hazard Ratio die Änderung des Hazards pro Einheit BDNF an, dass ein Patient das Zielereignis Remission erfährt.

Eine um eine Einheit (1 ng/ml) höhere BDNF-Konzentration vor LA bedeutet bei einer Hazard Ratio von 0,908 (KI 0,821 - 1,005) mit $p = 0,062$ eine 0,908-fach niedrigere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Remission im nächsten Zeitintervall.

In einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse für Remission mit Adjustierung für mögliche Einflussgrößen (HAMD-Punktwert) zeigte sich ein Einfluss der BDNF-Konzentrationen auf die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Remission im nächsten Zeitintervall. Je niedriger BDNF vor LA, desto höher die Remissionswahrscheinlichkeit.

Tabelle 27: Univariate Cox-Regressionsanalyse der BDNF-Konzentrationen für Remission in der Gesamtstichprobe (n = 104, 37 Ereignisse)

Kovariaten	n	HR (95% KI)	p
BDNF vor LA	104	0,937 (0,853-1,030)	0,176
BDNF unter LA	104	0,960 (0,889-1,037)	0,303
BDNF Änderung	104	0,954 (0,592-1,537)	0,846
HAMD-Punktwert vor LA	104	0,880 (0,810-0,955)	0,002
Alter (Jahre)	104	1,024 (1,001-1,047)	0,040
Geschlecht (männlich/weiblich)	104	0,762 (0,398-1,459)	0,412
suffizienter Lithiumspiegel (ja/nein)	104	5,400 (0,739-39,482)	0,097

BDNF Änderung (BDNF unter LA - BDNF vor LA / BDNF vor LA)

Tabelle 28: Univariate Cox-Regressionsanalyse der BDNF-Konzentrationen für Remission in der stratifizierten Stichprobe (n = 82, 28 Ereignisse)

Kovariaten	n	HR (95% KI)	p
BDNF vor LA	82	0,918 (0,822-1,026)	0,132
BDNF unter LA	82	0,952 (0,868-1,043)	0,290
BDNF Änderung	82	0,978 (0,599-1,599)	0,931
HAMD-Punktwert vor LA	82	0,881 (0,802-0,966)	0,007
Alter (Jahre)	82	1,019 (0,993-1,046)	0,147
Geschlecht (männlich/weiblich)	82	0,611 (0,289-1,291)	0,197
suffizienter Lithiumspiegel (ja/nein)	82	4,736 (0,642-34,948)	0,127

BDNF Änderung (BDNF unter LA - BDNF vor LA / BDNF vor LA)

Ergebnisse

Tabelle 29: Multivariable Cox-Regressionsanalyse für Remission in der Gesamtstichprobe (n = 104, 37 Ereignisse) für BDNF vor LA

Kovariate	n	HR (95% KI)	p
Alter (Jahre)	104	1,039(1,014-1,064)	0,002
HAMD-Punktwert vor LA	104	0,836 (0,764-0,915)	0,000
BDNF vor LA	104	0,908 (0,821-1,005)	0,062

Adjustiert für HAMD-Punktwert vor LA, n=Anzahl, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, p=Signifikanz

Tabelle 30: Multivariable Cox-Regressionsanalyse für Remission in der stratifizierten Stichprobe (n = 82, 28 Ereignisse) für BDNF vor LA

Kovariate	n	HR (95% KI)	p
HAMD-Punktwert vor LA	82	0,869 (0,792-0,954)	0,003
BDNF vor LA	82	0,894 (0,798-1,001)	0,052

Adjustiert für HAMD-Punktwert vor LA, n=Anzahl, HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall, p= Signifikanz

3.4 Zytokinkonzentrationen und klinische Charakteristika

Im Folgenden wurde untersucht, ob Korrelationen zwischen den Zytokinkonzentrationen (Messwerte vor LA, unter LA und die Veränderung der Messwerte (unter LA - vor LA / vor LA)) und klinischen Charakteristika der depressiven Patienten bestanden. Es wurde kein Zusammenhang der Zytokinkonzentrationen und dem HAMD-Punktwert vor Beginn der LA oder mit der absoluten oder prozentualen Änderung vor und unter LA gefunden. Diese Werte dienten als Maßstab für die Schwere der depressiven Erkrankung. Es konnte kein Zusammenhang mit dem Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung, der Anzahl der bisherigen depressiven Episoden, der Anzahl der Episoden in den letzten fünf Jahren und der Anzahl der Suizidversuche gezeigt werden (Ergebnisse werden nicht aufgeführt).

Weiterhin wurden folgende klinische Charakteristika in Bezug auf Unterschiede der Zytokinkonzentrationen innerhalb der Merkmalsausprägung der jeweiligen kategorialen Variable analysiert: Für das Therapieresistenzlevel, den Schweregrad der Episode und die Dauer der aktuellen Episode ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Ergebnisse werden nicht aufgeführt). Für den Beginn der aktuellen Episode zeigte sich für IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 und IFN- γ ein mit $p < 0,05$ signifikanter Unterschied zwischen den drei Merkmalsausprägungen plötzlicher, allmählicher und langsamer Beginn der aktuellen depressiven Episode für die Zytokinkonzentrationen vor LA. Es lag

ein signifikanter Unterschied zwischen einem plötzlichen und allmählichen Beginn für die Zytokine IL-2 (n = 91, p = 0,049), IL-4 (n = 90, p = 0,042) und IL-8 (n = 92, p = 0,039) vor. Signifikant verschieden waren auch IL-10 (n = 91, p = 0,028) und IFN- γ (n = 91, p = 0,028) für einen plötzlichen Beginn gegenüber einem langsamen Beginn.

Die Variable „Beginn der Episode (plötzlich/allmählich/langsam)“ wurde zu einer nominalen Variable mit der Ausprägung „Beginn der Episode plötzlich oder langsam“ zusammengefasst, wobei die Ausprägung „allmählich“ und „langsam“ zu „langsam“ kombiniert wurden. Bei n = 30 Patienten (33 Prozent) begann die Episode plötzlich, d. h. innerhalb von vier Wochen. Bei n = 62 Patienten (67 Prozent) begann die Episode langsam, d. h. innerhalb von Monaten oder Jahren. In Tabelle 33 und Abbildung 5 sind die zugehörigen Werte aufgeführt. Die Zytokinkonzentrationen vor LA der Patienten mit einem plötzlichen Beginn der depressiven Episode unterschieden sich gegenüber einem langsamen Beginn signifikant für IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 und IFN- γ und im Trend für TNF- α . Für diese Zytokine vor LA waren die Konzentrationen bei einem plötzlichen Beginn der Episode niedriger als bei einem langsamen Beginn. Nur für GM-CSF konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 31: Vergleich der Zytokinkonzentrationen vor LA für die Geschwindigkeit des Beginns der aktuellen depressiven Episode mit dem Mann-Whitney-U-Test

Zytokin vor LA	plötzlich/langsam	plötzlicher Beginn	langsamer Beginn	z-Wert	p-Wert
<i>Serum [pg/ml]</i>	n/n	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>		
IL-2	30/61	28,5 (19,8 - 34,5)	34,0 (25,0 - 47,0)	-2,549	0,011
IL-4	30/60	19,8 (18,8 - 24,5)	24,0 (19,3 - 29,1)	-2,521	0,012
IL-6	30/61	25,8 (22,0 - 36,0)	32,0 (26,8 - 44,0)	-2,575	0,010
IL-8	30/62	48,5 (39,6 - 64,5)	60,0 (48,9 - 74,5)	-2,508	0,012
IL-10	30/61	52,3 (37,0 - 78,3)	72,0 (48,5 - 96,0)	-2,162	0,031
GM-CSF	30/61	55,5 (28,0 - 81,4)	48,0 (35,0 - 84,0)	-0,874	0,382
IFN- γ	29/62	20,0 (18,0 - 27,5)	26,0 (20,0 - 33,3)	-2,511	0,012
TNF- α	30/62	22,5 (19,0 - 28,0)	24,5 (20,0 - 32,0)	-1,780	0,075

Plötzlich: innerhalb von 4 Wochen, langsam: innerhalb von Monaten oder Jahren, IQR = Interquartilabstand (25. – 75. Perzentile)

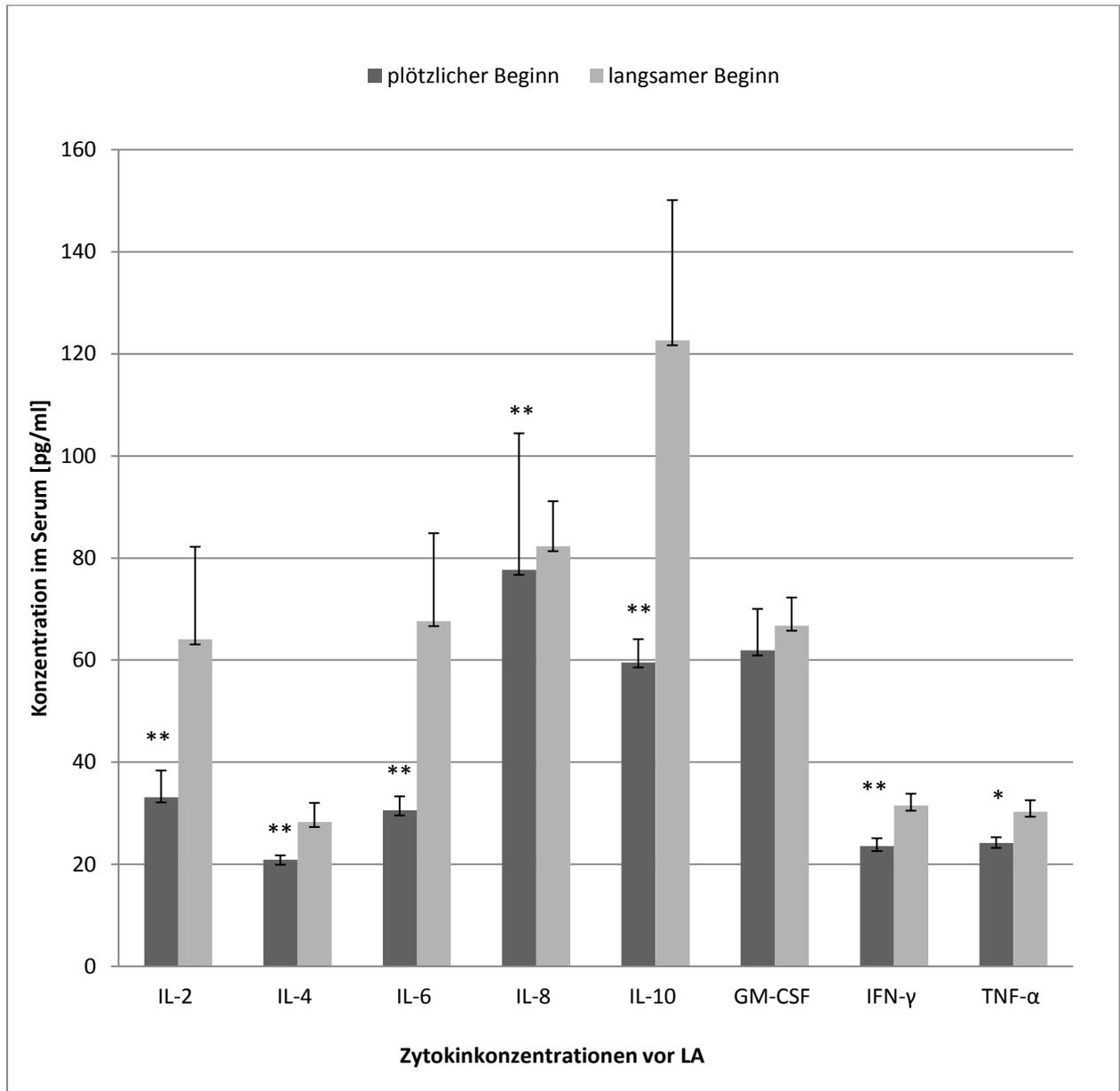


Abbildung 5: Vergleich der Zytokinkonzentrationen vor LA mithilfe des Mann-Whitney-U-Test für einen plötzlichen Beginn der Episode gegenüber einem langsamen Beginn der Episode. Abgebildet ist der Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes. ** $p < 0,05$, * $p < 0,1$ des Mann-Whitney-U-Test

3.5 Zusammenhang zwischen Zytokinen und BDNF

Weiterhin wurde geprüft, ob die gemessenen Zytokinkonzentrationen in Zusammenhang mit den BDNF-Konzentrationen stehen. In Tabelle 34 bis 36 sind die Ergebnisse der Spearman-Korrelationsanalysen dargestellt. Für die BDNF-Werte vor LA ließen sich positive Korrelationen mit IL-4, GM-CSF und IFN-γ vor LA zeigen (Tabelle 34). IL-4 wies die stärkste Korrelation mit BDNF auf ($r = 0,283$, $p = 0,009$, $n = 85$).

Ergebnisse

Tabelle 32: Spearman Korrelationen der Zytokinkonzentrationen vor LA mit BDNF vor LA

vor LA		IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	GM-CSF	IFN- γ	TNF - α
BDNF	r_s	0,087	0,283	0,095	0,177	0,033	0,238	0,220	0,144
	p	0,428	0,009	0,386	0,101	0,765	0,028	0,042	0,184
	n	86	85	86	87	86	86	86	87

r_s = Spearman Korrelationskoeffizient

Die positiven Korrelationen der Zytokine IL-4 und GM-CSF mit BDNF für die Konzentrationen vor LA ließen sich wie in Tabelle 35 dargestellt auch für die Messwerte unter LA zeigen. IL-4 und GM-CSF zeigten bei den Konzentrationen unter LA ähnlich starke und signifikante Korrelationen mit BDNF. Zwischen IFN- γ und BDNF bestand für die Werte unter LA keine signifikante Korrelation. Allerdings zeigte sich ein Zusammenhang im Trend für IFN- γ mit BDNF, ebenso wie für IL-8 und IL-10.

Tabelle 33: Spearman Korrelationen der Zytokinkonzentrationen unter LA mit BDNF unter LA

unter LA		IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	GM-CSF	IFN- γ	TNF- α
BDNF	r_s	0,173	0,269	-0,025	0,197	0,190	0,271	0,206	0,073
	p	0,110	0,012	0,820	0,067	0,081	0,012	0,057	0,500
	n	87	86	87	87	85	86	86	87

r_s = Spearman Korrelationskoeffizient

Tabelle 36 zeigt die Korrelationen der prozentualen Änderung der Konzentrationen von Zytokinen und BDNF im Verhältnis vor und unter LA. Die Änderung von IL-4 korrelierte positiv signifikant mit der Änderung von BDNF.

Tabelle 34: Spearman Korrelationen der prozentualen Änderung der Zytokinkonzentrationen mit der prozentualen Änderung der BDNF-Konzentration

Änderung vor/unter LA		IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	GM-CSF	IFN- γ	TNF - α
BDNF	r_s	0,065	0,220	0,036	0,129	0,085	0,168	-0,089	-0,052
	p	0,552	0,044	0,741	0,232	0,442	0,125	0,421	0,631
	n	86	84	86	87	84	85	85	87

Prozentuale Änderung = Konzentration (unter LA / unter LA - vor LA), r_s = Spearman Korrelationskoeffizient

4 Diskussion

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, den Verlauf immunologischer Parameter anhand der Zytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α im Serum bei Patienten mit unipolarer therapieresistenter Depression (TRD) vor und unter LA zu untersuchen. Dies ist weltweit die erste prospektive Studie, die eine große Patientenstichprobe unter LA im Längsschnitt analysiert.

Wir konnten zeigen, dass sich die Konzentrationen von IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α im Serum unter LA nicht signifikant veränderten. Für IL-6 zeigte sich eine Veränderung im Trend. Die Serumkonzentrationen von IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α vor LA unterschieden sich nicht signifikant bei Respondern und Non-Respondern und hatten keinen Einfluss auf das Therapieansprechen.

Das sekundäre Ziel der Studie war es, die Konzentrationen des mit immunologischen Parametern in Zusammenhang stehenden BDNF im Serum zu untersuchen. Responder hatten signifikant niedrigere BDNF-Konzentrationen als Non-Responder. BDNF-Konzentrationen vor Beginn der LA hatten einen signifikanten Einfluss auf das spätere Therapieansprechen, wobei niedrigere BDNF-Spiegel das Ansprechen begünstigten.

BDNF korrelierte signifikant positiv mit IL-4, GM-CSF und IFN- γ vor LA sowie IL-4, GM-CSF und im Trend mit IL-8, IL-10 und IFN- γ unter LA. Weiterhin zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Verlauf der depressiven Episode und Zytokinen: Die Serumkonzentration von IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ unterschieden sich signifikant und von TNF- α im Trend bei Patienten mit einem schnellen Beginn der depressiven Episode im Vergleich zu Patienten mit einem langsamen Beginn der Episode. Im Folgenden werden die Untersuchungsergebnisse anhand der aufgestellten Hypothesen diskutiert.

4.1 Auswirkung von Lithium auf Zytokine

Insgesamt wurden acht Zytokine vor und unter LA im Serum gemessen. Für die Untersuchung des Verlaufes der Zytokinkonzentrationen unter LA wurden die gesamte Stichprobe und eine stratifizierte Stichprobe betrachtet. Die Stratifizierung erfolgte retrospektiv zur Sicherstellung einer regelrechten Behandlung sowie der Minimierung

von Störfaktoren und erfolgte zur Betrachtung der Analysen in Bezug auf Therapieansprechen auf LA (siehe 2.4).

Für die Zytokine IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α zeigte sich in der gesamten und der stratifizierten Stichprobe keine signifikante Veränderung der Serumkonzentrationen. Für IL-6 zeigte sich in der gesamten Stichprobe ein im Trend signifikanter Anstieg unter LA.

Die bisherige Datenlage zur Beeinflussung von Zytokinkonzentrationen durch Lithium ist, wie gezeigt wurde, limitiert und erbrachte sehr heterogene Befunde. Die primäre Hypothese dieser Arbeit, dass Zytokinkonzentrationen sich unter LA verändern, konnte nicht bestätigt werden. Folglich wurde auch die sekundäre Hypothese, dass proinflammatorische Zytokine unter LA absinken und antiinflammatorische Zytokine ansteigen, nicht bestätigt.

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit einer in vivo Studie: Guloksuz et al. wiesen in einer Querschnittuntersuchung in vivo nach, dass sich die Konzentrationen von IL-2, IL-10 und IFN- γ bei 31 unmedizierten bipolaren Patienten nicht von den Konzentrationen bei 15 Patienten unter einer Lithiummonotherapie als Phasenprophylaxe unterschieden (124). Auch bei in vitro Studien konnten keine Veränderungen von Zytokinen unter LA festgestellt werden: Himmerich et al. zeigten, dass IL-2 und IL-4-Konzentrationen in stimuliertem Vollblut unter Lithiumeinwirkung mit einer Dosierung von 1,2 mmol/l bei 14 gesunden Probanden unverändert blieben (113). Die Stimulation erfolgte mit Toxic Shock Syndrome Toxin (TSST-1), einem Immunstimulans, welches nach Bindung an den Major Histocompatibility Komplex (MHC II) zu einer polyklonalen T-Zell-Aktivierung und erhöhter Zytokinproduktion führt (125, 126). Kniff et al. zeigten in einer in vitro Studie bei zehn gesunden Probanden, dass Lithium in verschiedenen Konzentrationen (0,2 bis 5,0 mmol/l) keinen Effekt auf IL-6-Konzentrationen hatte (115), weder spontan noch nach Stimulation der Monozyten mit dem Immunstimulans Lipopolysaccharid (LPS), einem Zellwandbestandteil gram-negativer Bakterien, welches die Freisetzung von Zytokinen induziert (127). Auch ließ sich keine signifikante Änderung von IL-6 durch in vitro Exposition von Monozyten bipolarer Patienten mit Lithiumchlorid in Konzentrationen von 1 und 5 mmol/l nachweisen. In einer Studie von Rapaport, die in vitro bei zehn Probanden den Einfluss von Lithium auf die Zytokinproduktion in Vollblutkulturen untersuchte, ließ sich ebenfalls keine Veränderung von IL-6-

Konzentrationen unter Lithium in hohen Konzentrationen von 5 mmol/l zeigen (108). Eine weitere Studie zur in vitro Stimulation von peripheren Lymphozyten mit Lithium in einer Konzentration von 1 mmol/l erbrachte keine Änderung der Anzahl der Zytokinproduzierenden Zellen, weder bei Patienten mit bipolarer Störung noch bei gesunden Probanden und einer Stichprobengröße von jeweils zehn Patienten bzw. Probanden (114). Ebenso konnten Agrawal et al. in einer in vitro Untersuchung an dendritischen Zellen junger Menschen keinen Einfluss von Lithium in sehr hohen Konzentrationen von 20 mmol/l auf die Zytokine IL-6 und TNF- α auch nach Stimulation der Zellen mit LPS nachweisen (128).

Unsere Studienergebnisse stehen im Gegensatz zu Befunden, die Veränderungen von Zytokinkonzentrationen in vivo unter Lithiumeinwirkung nachweisen konnten: Die einzige Studie, die aufgrund des Studiendesigns einer prospektiven klinischen Längsschnittstudie mit der vorliegenden Untersuchung vergleichbar ist, stellt eine Studie von Himmerich et al. dar (117). Diese Ergebnisse zeigen einen Anstieg von TNF- α im Verlauf von vier Wochen bei zehn Patienten mit einer affektiven Störung unter Lithiummonotherapie. In einer in vivo Untersuchung bei 17 bipolaren Patienten mit rapid cycling, die sich in einer depressiven, euthymen oder hypomanischen Phase befanden, stiegen die IL-2-Konzentrationen unter Lithium an; jedoch nur bei fünf Patienten, da bei den übrigen die Zytokinkonzentrationen nicht messbar waren (116).

Folgende in vitro Studien wiesen Veränderungen für unterschiedliche Zytokine unter Lithiumeinwirkung nach: Rapaport et al. zeigten, dass Lithium zu einem Anstieg von antiinflammatorischen Zytokinen wie IL-4 und IL-10 und zu einem Absinken von proinflammatorischen Zytokinen wie IFN- γ und IL-2 in einem ex vivo Assay in Vollblutkulturen von zehn Probanden führte. Es erfolgte eine Stimulation des Blutes mit Phytohaemagglutinin (PHA) und für eine Dauer von fünf Tagen eine Exposition mit Lithiumchlorid in einer Konzentration von 5 mmol/l (108). Ein Anstieg von IFN- γ , TNF- α und IL-8 und ein Absinken von IL-10 wurde für einen in vitro Versuch im Vollblut von neun gesunden Probanden unter einer Lithiumexposition von 72 Stunden Dauer und therapeutischen Konzentrationen beschrieben (103). Ein weiterer in vitro Versuch, bei dem Monozyten von 16 Probanden nach Stimulation mit polyklonalen Aktivatoren mit Lithium in Konzentration von 1 mmol/l inkubiert wurden, zeigte einen Anstieg von IL-2, IFN- γ , IL-10 sowie ein Absinken von IL-4 (129). Himmerich et al. zeigten in der bereits erwähnten in vitro Studie für IL-6 einen Anstieg und für TNF- α einen Abfall der

Konzentrationen unter Lithium bei 14 gesunden Probanden (113). Boufidou et al. hingegen zeigten, dass eine Lithiumbehandlung über drei Monate bei zehn bipolaren Patienten zu einer Reduktion IL-6-produzierender Zellen führte (114). Die aktuellste in vitro Studie, die Zytokine in Vollblutkulturen von 30 gesunden Probanden unter alleiniger Lithiumeinwirkung (1,2 und 2,4 mmol/l) und in Kombination mit anderen Antidepressiva wie Citalopram, Escitalopram und Mirtazapin untersuchte, konnte einen Anstieg der IL-1 β -, IL-6- und TNF- α -Konzentrationen unter Lithiummonotherapie und in Kombination mit Antidepressiva nachweisen (105).

Obwohl sich in unserer Untersuchung für keines der Zytokine eine signifikante Änderung unter LA zeigte, ließ sich eine Veränderung im Trend unter LA für IL-6 nachweisen. IL-6 besitzt sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften und wird zunehmend als Zytokin mit einer dualen Rolle bezeichnet, welches positive als auch negative Auswirkungen haben kann (41). Ein Abfall oder Anstieg der IL-6-Konzentration geht somit nicht unbedingt parallel mit der Produktion anderer proinflammatorischer Zytokine einher (130). Es gibt Belege für neuroprotektive und regenerative Effekte von IL-6 auf Neurone (131). So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die zentrale IL-6-Produktion zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren durch Astrozyten beiträgt (132). Hashikoka et al. konnten in vitro einen Anstieg der IL-6-Produktion unter Lithium in mit IFN- γ stimulierten Mikrogliazellen feststellen (133). Das Ergebnis unserer Arbeitsgruppe stimmt mit der in vitro Untersuchung von Petersein et al. überein, die einen Anstieg von IL-6 unter Lithium in Kombination mit Antidepressiva im Blut gesunder Probanden nachwies (105).

Einschränkend für die Aussagekraft des Ergebnisses ist zu beachten, dass der Anstieg für IL-6 unter LA nur in der Gesamtstichprobe nachgewiesen werden konnte. In der stratifizierten Stichprobe war dieses Ergebnis nicht signifikant. Somit ist nicht auszuschließen, dass es sich dabei aufgrund der Vielzahl der untersuchten Parameter auch um einen falsch positiven Befund handeln könnte. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass der Effekt zu gering war um in der kleineren stratifizierten Stichprobe bestätigt werden zu können.

Zusammenfassend ergeben sich aus der bestehenden Datenlage und der vorliegenden Untersuchung unsichere Hinweise auf die Möglichkeit einer Stimulation von IL-6 durch LA. Dies könnte bedingt sein durch Beeinflussung des IL-6-Pathways durch Lithium

(134). Ein möglicher molekularer Mechanismus könnte ebenfalls die GSK-3 β -Inhibition durch Lithium sein, die für die Regulation multipler Transkriptionsfaktoren innerhalb inflammatorischer Pathways eine Rolle spielt (84). In vitro verstärkt die GSK-3 β -Inhibition mit Lithium die TNF- α induzierte Expression von IL-6 um ein Vielfaches - ein Beleg dafür, dass GSK-3 β -Inhibitoren unter inflammatorischen Bedingungen möglicherweise zu verstärkter Zytokin-Expression beitragen können (135). Dementsprechend erfordert insbesondere die Rolle von IL-6 in Zusammenhang mit einer LA weitere Untersuchungen zum besseren Verständnis und zur Erklärung zugrundeliegender immunologischer Prozesse.

Die im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen stehenden Studien stützen die Widerlegung der primären Hypothese dieser Arbeit. Sie bestärken die Annahme, dass eine LA keinen Effekt auf periphere Zytokinkonzentrationen besitzt. Bei der Interpretation von Studienergebnissen, die einen Einfluss von LA auf Zytokine nachgewiesen haben, sollten verschiedene Punkte wie beispielsweise die verwendeten Lithiumkonzentrationen, Immunstimulanzien, die Beziehung peripherer und zentraler Zytokine und die fehlende Übertragbarkeit von in vitro zu in vivo Versuchen sowie methodische Einschränkungen kritisch in Betracht gezogen werden:

Die Auswirkung von Lithium auf eine durch das Endotoxin LPS induzierte Entzündungsreaktion in Gliazellen von Ratten wurde von Nahman et al. untersucht und ergab eine Reduktion der proinflammatorischen Zytokine wie TNF- α und IL1- β , allerdings erst bei unphysiologischen Dosen von 10 mmol/l Lithium (110). Der Großteil der Studien, die einen antiinflammatorischen Effekt von Lithium nachweisen konnten, waren in vitro Versuche und nutzten Konzentrationen, die mit 5 bis zu 10-20 mmol/l weit über dem therapeutischen Spiegel lagen (84). Diese zeigten, dass ein antiinflammatorischer Effekt von Lithium dosisabhängig ist. Hohe Konzentrationen von Lithium induzieren Apoptose in Zellkulturen, sodass veränderte Zytokinkonzentrationen ein Ergebnis toxischer Lithiumwirkung durch Zelltod sein können (136). Die im Vergleich dazu sehr niedrigen Lithiumspiegel im therapeutischen Bereich von 0,5 bis 0,8 mmol/l, wie sie in der Depressionsbehandlung angewendet werden, könnten eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen in vitro und in vivo Ergebnissen sein. Zudem wurde bei den vorangehend referierten in vitro Versuchen die Zytokinproduktion mit einem starken immunologischen Reiz (TSST-1, LPS, PHA) induziert, welche möglicherweise zu einer Zytokinfreisetzung der Blutzellen in viel größerem Ausmaß führt, als dies den klinischen

Bedingungen bei depressiven Patienten entspricht (105). Auch wurde in vielen Studien Blut von gesunden Probanden oder Patienten mit bipolarer Störung untersucht (114-116). Diese Studien samt ihrer daraus entwickelten Modelle sind deshalb nur mit Einschränkung auf den Effekt von LA bei unipolar therapieresistent depressiven Patienten übertragbar, da diese eine spezielle Untergruppe depressiver Patienten darstellen und Zytokine sich bei bipolar und unipolar depressiver Erkrankung unterscheiden können (137).

Bei gleichem Aufbau und Durchführung des Versuchs in vivo und in vitro bei denselben Patienten wurden teilweise gegensätzliche Ergebnisse zwischen einer Lithiumexposition in vitro und der Auswirkung einer Lithiumbehandlung in vivo gefunden (114, 115). Dies zeigt, dass die Ergebnisse bisheriger Studien für die Auswirkung einer Lithiumexposition in vitro nicht vergleichbar oder direkt übertragbar auf Ergebnisse eines in vivo Verhältnisses sind (105). Somit sind zur Beurteilung der Lithiumeinwirkung in vivo unbedingt weitere klinische Untersuchungen notwendig, da die Ergebnisse bisheriger in vitro Studien mit Einschränkung zu betrachten sind.

In vivo wurden bisher nur die beiden in Kapitel 1.3.4 erwähnten Studien durchgeführt: Rapaport et al. (116) zeigten zwar einen IL-2 Anstieg nach 30-tägiger Lithiumtherapie, allerdings konnte dieser nur bei fünf Patienten nachgewiesen werden, da bei den übrigen die Zytokinkonzentrationen nicht messbar waren. Untersucht wurden zudem bipolare Patienten mit rapid cycling, die sich in einer depressiven, euthymen oder hypomanischen Phase befanden. Die extrem kleine Fallzahl und der heterogene klinische Status der Patienten führen somit zu einer äußerst eingeschränkten Aussagekraft dieser Studie. Die zweite klinische Studie mit vergleichbarem Studiendesign von Himmerich et al. (117) konnte einen Anstieg von TNF- α unter Lithiumbehandlung bei zehn Patienten mit affektiver Störung nachweisen, es wurde nur das TNF- α -System und keine weiteren Zytokine untersucht. Insbesondere aufgrund der kleinen Fallzahl ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses eingeschränkt. In vivo Studien mit vergleichbarem Studiendesign sowie Ergebnisse zu Zytokinen unter LA existieren nicht, die Studie von Guloksuz et al. ist insbesondere durch ihren Querschnittcharakter nur eingeschränkt zum Vergleich geeignet (124).

Innerhalb der erwähnten in vitro Studien variieren der Versuchsaufbau, die untersuchten Zellpopulationen, die Art und Weise der Zellstimulation zur

Zytokinproduktion, die untersuchten Zytokine und auch die Dauer und Konzentration der Lithiumexposition erheblich, sodass die Aussagekraft für einen Vergleich mit unserer Studie limitiert ist. Die Studie von Petersein et al. untersuchte die Auswirkung von Lithium allein in der maximalen therapeutischen Konzentration von 1,2 mmol/l sowie in Kombination mit Antidepressiva, mit und auch ohne vorherige Immunstimulation bei 30 gesunden Probanden (105). Es konnte ein Anstieg von IL-6 und TNF- α gezeigt werden, im nicht-stimulierten sowie stimulierten Blut, alleine durch Lithiumeinwirkung als auch in Kombination mit Antidepressiva. Diese in vitro Studie ist somit am ehesten relevant zum Vergleich mit der vorliegenden Untersuchung. Die Aussagekraft der übrigen in vitro Studien ist hinsichtlich des Effektes der Lithiumtherapie auf immunologische Parameter begrenzt.

In der vorliegenden Studie betrug die Dauer der Lithiumbehandlung vier Wochen - in diesem Zeitraum wurden therapeutische Konzentrationen (mittlerer Lithiumspiegel $0,6 \pm 0,14$ mmol/l) erreicht. Es erfolgte keine Immunstimulation der Proben und das Patientenkollektiv war im Unterschied zu anderen Untersuchungen im Rahmen einer therapieresistenten unipolaren Depression vergleichsweise homogen. Daraus lässt sich ableiten, dass sich die Ergebnisse unserer Studie dadurch auszeichnen, erstmalig suffizient den klinisch relevanten Effekt einer Lithiumtherapie auf Zytokinkonzentrationen zu untersuchen.

Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass eine LA keinen eindeutigen Effekt auf peripher gemessene Zytokinkonzentrationen hat. Es muss hierbei auch die klinische Bedeutung von peripheren Zytokinveränderungen und der Zusammenhang mit zentralen Prozessen im Gehirn beachtet werden. Periphere Zytokine können die Blut-Hirn-Schranke nicht einfach überwinden (138). Es gibt jedoch einige Hypothesen, inwiefern periphere Zytokine das zentrale Immunsystem erreichen und beeinflussen können (139): Durchlässige Stellen in der Blut-Hirn-Schranke, aktiver Transport mithilfe von Transportmolekülen oder Aktivierung von Endothelzellen und anderen Zellen wie perivaskulären Makrophagen oder Bindung an Zytokinrezeptoren an afferenten peripheren Nerven (140). Nur wenige Studien haben Zytokine im Liquor von Patienten mit Depression untersucht. Eine Studie, die Zytokine zentral und peripher bei depressiven Patienten untersuchte, fand eine positive Korrelation von Depressionsschwere und IL-6-Konzentrationen im Liquor, zwischen den Zytokinkonzentrationen im Plasma und im Liquor bestand jedoch kein Zusammenhang

(141). Peripher gemessene Zytokine lassen folglich nicht in jedem Fall Rückschlüsse auf immunologische Vorgänge im ZNS zu. Möglicherweise hat Lithium aber einen Effekt auf zentralnervöse Zytokinkonzentrationen, der nicht im peripheren Serum nachweisbar ist.

Die Zytokin- oder Inflammationshypothese der Depression hat in den letzten Jahren im Rahmen der Depressionsforschung aufgrund verschiedener Evidenzen zunehmend Beachtung gefunden. Es zeigten sich Hinweise für einen bidirektionalen Zusammenhang zwischen einer Immundysregulation und depressiven Erkrankungen (15, 17, 139): Einerseits können Serumkonzentrationen proinflammatorischer Zytokine bei depressiven Erkrankungen erhöht sein, zum anderen kann eine erfolgreiche medikamentöse Behandlung mit verschiedenen Antidepressiva zur Reduktion von Zytokinen und anderen Entzündungsparametern führen (12, 29). Inflammation bei Depression kann mit Therapieresistenz auf eine antidepressive Behandlung assoziiert sein und es gibt Hinweise, dass antiinflammatorische Medikamente die Wirkung von Antidepressiva verbessern (28, 31, 142, 143).

Zytokine können die pathophysiologischen Mechanismen depressiver Erkrankungen beeinflussen, indem sie unter anderem die Monoaminwiederaufnahme aktivieren, das HPA-System aktivieren oder Serotoninkonzentrationen über die Aktivität der Indolamine-2,3-dioxygenase (IDO) beeinflussen (144). Wenn eine Immundysregulation mit erhöhten inflammatorischen Parametern bei depressiven Erkrankungen einhergeht, wäre bei einer Remission oder Reduktion der depressiven Symptome eine Veränderung bzw. Verminderung der Zytokinkonzentrationen zu erwarten. In unserer Studie zeigte sich kein eindeutiger Hinweis für einen Zusammenhang zwischen erfolgreicher antidepressiver Therapie mit LA und Veränderungen peripherer Immunparameter.

Einschränkend zu den Vorbefunden von Antidepressiva auf Zytokinkonzentrationen muss beachtet werden, dass eine Metaanalyse von Hannestad et al. zwar zeigte, dass proinflammatorische Zytokine wie IL-6 am ehesten durch SSRI gesenkt werden, für TNF- α und IL-1 β konnte jedoch kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden (29). Eine weitere Metaanalyse von Hiles et al. konnte ebenfalls nur für IL-6 eine Reduktion unter antidepressiver Therapie nachweisen, für CRP und IL-10 zeigten sich keine signifikanten Befunde (30). Die in die Metaanalysen einbezogenen Studien zeigen eine große Heterogenität, insbesondere für IL-6. Für TNF- α ergab sich sogar ein positiver

Publikationsbias. Daraus folgt, dass diese Befunde mit Zurückhaltung und als vorläufig betrachtet werden müssen. Es gibt weiterhin Studien, die zeigten, dass trotz Reduktion der depressiven Symptome eine Behandlung mit SSRI nicht zu einer signifikanten Änderung von Zytokinen führt (145, 146), was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Es ist davon auszugehen, dass solche negativen Ergebnisse im Sinne einer fehlenden Assoziation weitaus weniger publiziert und diskutiert wurden und möglicherweise ein nicht der Realität entsprechendes Bild der Studienlage entstanden ist.

Die Tatsache, dass wir keine signifikanten Änderungen der Zytokine finden konnten, weist darauf hin, dass kein direkter kausaler Zusammenhang zwischen peripheren Zytokinkonzentrationen und dem Einfluss einer LA besteht. Unsere Ergebnisse stimmen teilweise mit den bisherigen *in vitro* und *in vivo* Studien überein, es wurden aber auch eine Reihe von *in vitro* und *in vivo* Befunden publiziert, die eine Veränderung unter Lithium beschreiben. Dies lässt sich mit Hilfe der oben diskutierten möglichen Einflussfaktoren wie unterschiedlicher Lithiumkonzentrationen, Immunstimulanzien, Divergenz peripherer und zentraler Zytokine und Diskrepanz von *in vitro* zu *in vivo* Versuchen erklären.

In der vorliegenden Untersuchung konnte erstmals der Verlauf der Konzentrationen peripherer Zytokine unter LA gezeigt werden, was in Bezug auf die weitere Erforschung der neurobiologischen und möglichen immunmodulatorischen Wirkungsmechanismen von Lithium eine wichtige Rolle spielt und zu dessen besserem Verständnis beiträgt. Besonders in Anbetracht der limitierten Datenlage, die bisher zum Einfluss von Lithium auf Zytokine existiert, stellt diese Untersuchung eine umfassende Erweiterung der Studienlage in Bezug auf acht pro- und antiinflammatorische Zytokine unter LA bei depressiven Erkrankungen dar.

4.2 Stellenwert immunologischer Parameter für Therapieansprechen

Es wurde untersucht, ob sich Zytokine oder BDNF im Serum als Biomarker zur Vorhersage des Behandlungserfolges einer LA eignen. Mithilfe einer Cox-Regressionsanalyse als statistisches Hauptverfahren wurde berechnet, welchen Einfluss Zytokine und BDNF auf die Zeit bis zum Therapieansprechen (Response) bzw. der Gesundung (Remission) haben. Dabei zeigte sich kein Einfluss der Zytokine, aber ein Einfluss von BDNF auf das Ansprechen auf die LA.

4.2.1 Zytokine

Die Hypothese, dass sich die Zytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ oder TNF- α als Prädiktoren für ein Ansprechen auf eine LA eignen, konnte nicht bestätigt werden. Diesbezüglich gibt es bis dato keine vergleichbaren Untersuchungen. Die durchgeführten Analysen zeigten, dass die Zytokinkonzentrationen keinen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zum Eintritt von Response bzw. Remission auf eine LA haben.

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Zytokinkonzentrationen bei Respondern oder Remittern im Vergleich zu Non-Respondern oder Non-Remittern in der gesamten Stichprobe ermittelt werden. Für das Zytokin GM-CSF vor Beginn der LA zeigte sich ein Unterschied im Trend, wobei Responder und Remitter höhere GM-CSF-Konzentrationen zeigten als Non-Responder und Non-Remitter. Das Potential der Zytokinkonzentrationen zur Responseprädiktion wurde genauer untersucht: In der Cox-Regressionsanalyse ergab sich weder für GM-CSF noch für die übrigen Zytokine ein signifikanter Einfluss auf die Zeit bis zum Eintreten von Remission oder Response.

Diverse Studien kommen zu dem Ergebnis, dass proinflammatorische Zytokine bei depressiven Erkrankungen erhöht sein können und dies mit einem schlechteren Therapieansprechen auf antidepressive Medikation (17, 32, 33) assoziiert sein kann. O'Brien et al. bestimmten Zytokinkonzentrationen bei depressiven Patienten, die nicht auf eine SSRI Behandlung angesprochen hatten: TNF- α und IL-6-Konzentrationen waren bei Non-Respondern im Vergleich zu euthymen Patienten, die auf SSRI angesprochen hatten, erhöht, für IL-8 und IL-10 zeigten sich jedoch keine Unterschiede (31). Im Gegensatz dazu zeigten Eller et al., dass IL-2-Rezeptor- und IL-8-Konzentrationen nicht mit dem Therapieansprechen auf eine Bupropionaugmentation von Escitalopram in Verbindung stehen (36). Auch Raison et al. (147) widerlegten die Annahme, dass hohe TNF- α -Konzentrationen mit einer Non-Response auf Antidepressiva in Verbindung stehen.

Zusammenfassend sind die bisherigen Untersuchungen zu Zytokinkonzentrationen und ihrem Zusammenhang mit dem Ansprechen auf verschiedene Antidepressiva heterogen. Bezüglich der bisher am häufigsten mit Therapieansprechen assoziierten Zytokine wie TNF- α oder IL-6 (148), zeigte sich in unserer Untersuchung kein Hinweis für einen Zusammenhang der Serumparameter und einem Therapieansprechen auf eine LA. Wir fanden jedoch Hinweise, dass möglicherweise das Zytokin GM-CSF in

Verbindung mit einem besseren Therapieansprechen steht. Anzumerken ist, dass diese Befunde nur im Trend zu beobachten waren, wobei höhere GM-CSF-Konzentrationen mit einem besseren Ansprechen auf LA assoziiert waren. Unterstützend für diesen Befund sind Studien, die neuroprotektive und antiinflammatorische Aktivität von GM-CSF bei neurodegenerativen Erkrankungen mit Immundysregulation zeigen konnten. Diese konnten nachweisen, dass GM-CSF regulatorische T-Zellen aktiviert und eine antiinflammatorische neuroimmunmodulatorische Wirkung hat (149). Neuroprotektive Effekte von GM-CSF wie die Reduktion stressinduzierter hippokampaler mikroglialer Proliferation und Reduktion depressiver Symptomatik im Tiermodell wurden ebenfalls beschrieben (150). Daraus lässt sich ableiten, dass möglicherweise neuroprotektive und antiinflammatorische Eigenschaften dieses Zytokins mit einem besseren Therapieansprechen auf eine wirksame antidepressive Therapie wie LA eine Rolle spielen. Dem entgegensetzen ist die Tatsache, dass sich im Cox-Regressionsmodell kein Einfluss von GM-CSF auf die Zeit bis zum Eintreten von Response bzw. Remission zeigte. Da es hinsichtlich GM-CSF bisher noch keine Untersuchungen zur möglichen Responseprädiktion einer LA oder generell einer antidepressiven Therapie gibt, sollte dieses Zytokin in weiteren Studien trotz des nicht signifikanten Unterschiedes weitere Beachtung finden.

Zusammenfassend konnten wir mit dieser Arbeit zeigen, dass sich mit Hilfe der Zytokine keine Aussage über das Therapieansprechen auf eine LA machen lässt. Dies wurde erstmalig prospektiv und mit einer Cox-Regressionsanalyse in Bezug auf eine LA untersucht. Die Aussagekraft und Bedeutung für zuverlässige Responseprädiktion ist aufgrund des Studiendesigns und der statistischen Methode sehr viel größer als die angewendeten post-hoc-Designs der bisher veröffentlichten Studien. Hinsichtlich GM-CSF zeigten sich Hinweise für unterschiedliches Therapieansprechen auf LA, Responder und Remitter zeichneten sich durch höhere Serumkonzentrationen vor LA aus, sodass weitere Studien mit größeren Stichproben erforderlich sind, um diese Ergebnisse zu überprüfen.

Sollte sich in weiteren Studien ein Einfluss von Zytokinen zeigen, müsste dabei eine standardisierte Messmethode mit einheitlichen Detektionsgrenzen der Zytokinassays festgelegt werden, um Referenzbereiche für die potentielle klinische Anwendung eines Serumparameters zur Responseprädiktion zu entwickeln. Zur Erforschung der

möglicherweise diesen beobachteten Effekten zugrundeliegenden molekularen Mechanismen sind weitere klinische und präklinische Studien nötig.

4.2.2 BDNF

Die Hypothese, dass sich BDNF-Konzentrationen bei Patienten mit unterschiedlichem Therapieansprechen auf eine LA unterscheiden und einen möglichen Marker zur Responseprädiktion darstellen, konnte bestätigt werden. Niedrigere BDNF-Konzentrationen sind mit einem besseren Behandlungserfolg assoziiert und haben Einfluss auf das Therapieansprechen.

Patienten, die auf die Behandlung der LA ansprachen, zeigten signifikant niedrigere BDNF-Konzentrationen im Vergleich zu Non-Respondern. Auch beim Vergleich zwischen Remittern und Non-Remittern ließ sich dieser Unterschied als Trend zeigen.

In einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse für Response bzw. Remission mit Adjustierung für mögliche Einflussgrößen zeigte sich ein signifikanter Einfluss der BDNF-Konzentration auf die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Response im nächsten Zeitintervall und im Trend für das Eintreten von Remission. Je niedriger die BDNF-Konzentrationen vor LA, desto höher die Responsewahrscheinlichkeit bzw. Remissionswahrscheinlichkeit.

Vorbefunde der eigenen Arbeitsgruppe konnten bereits einen Zusammenhang zwischen BDNF-Konzentrationen und der Verbesserung der depressiven Symptomatik bei 83 Patienten nachweisen (65, 66): Es bestand eine negative Korrelation der BDNF-Serumspiegel vor LA und der prozentualen HAMD-Punktwert-Reduktion, wobei Responder durch im Trend niedrigere BDNF-Konzentrationen vor LA gekennzeichnet waren. Dieser Vorbefund auf Korrelationsebene ließ sich mit der vorliegenden Untersuchung in derselben, aber vergrößerten Stichprobe und mit einem aussagekräftigeren statistischen Verfahren replizieren.

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass sich BDNF möglicherweise als Prädiktor für das Ansprechen einer LA eignen könnte. Bisher gibt es keine Studie, die BDNF als Prädiktor für eine LA untersuchte. Es existieren jedoch Untersuchungen bei bipolarer Störung und Lithiumphasenprophylaxe:

Eine Studie von Rybakowski et al. mit 60 Patienten mit bipolarer Störung unter Lithiumphasenprophylaxe zeigte, dass sehr gute Responder auf eine langjährige

Lithiumbehandlung (excellent lithium responders) durch höhere BDNF-Konzentrationen gekennzeichnet sind im Vergleich zu Patienten mit schlechterem Ansprechen auf eine Lithiumbehandlung (151). Untersuchungen bei Kindern von bipolaren Patienten mit sehr gutem Ansprechen auf eine Lithiumbehandlung zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede in Bezug auf BDNF-Konzentrationen, auch diese waren höher im Vergleich zu denen der Non-Responder (152). Im Unterschied zu den Ergebnissen unserer Studie lagen die BDNF-Konzentrationen in beiden aufgeführten Studien zum Therapieansprechen auf eine Lithiumphasenprophylaxe deutlich höher. Gemeinsam ist den genannten Studien und unseren Ergebnissen ein genereller Zusammenhang zwischen BDNF-Konzentrationen und dem Ansprechen auf eine Lithiumbehandlung.

Es existieren auch Untersuchungen, die im Kontrast zu den vorliegenden Ergebnissen stehen: Die Studie von de Sousa et al. bestimmte BDNF-Konzentrationen vor Beginn und nach vier Wochen einer Lithiummonotherapie bei zehn manischen Patienten mit bipolarer Erkrankung und konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen BDNF-Konzentrationen und klinischer Besserung nachweisen (153). Responder unterschieden sich nicht von Non-Respondern. Insbesondere die kleine Fallzahl schränkt die Aussagekraft dieser Ergebnisse ein.

Nach Adjustierung für weitere, mögliche auf das Therapieansprechen einflussnehmende Faktoren im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse wie die Schwere der Depression gemessen mittels HAMD-Punktwert und des Alters zeigte die BDNF-Serumkonzentration vor LA einen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zum Eintreten des Ereignis Response und erwies sich somit als möglicher Prädiktor für das Therapieansprechen auf eine LA. Die Stärke des Einflusses ist eher als gering zu betrachten, der Effekt zeigte sich jedoch in allen untersuchten Stichproben stabil und konsistent.

Eine Limitation der Studie stellt der fehlende Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne LA dar, sodass keine Aussage gemacht werden kann, ob die Ergebnisse einen LA-spezifischen Effekt darstellen. Gemäß der BDNF-Hypothese könnte die therapeutische Wirksamkeit antidepressiver Behandlungen in der Wiederherstellung erniedrigter BDNF-Konzentrationen bestehen (52). Dies bestätigen aktuelle Daten einer Metaanalyse, die zeigte, dass eine erfolgreiche antidepressive Behandlung von Patienten mit Major Depression zum Anstieg von BDNF im Serum führt (157). Ein

Anstieg von BDNF wurde nach der Behandlung mit unterschiedlichen Antidepressiva, aber auch nach psychotherapeutischer Behandlung, Elektrokrampftherapie (EKT) und Ausdauersport nachgewiesen (65), sodass dies möglicherweise ein unspezifischer Effekt sein könnte und weitere Untersuchungen notwendig sind, um spezifische Auswirkungen von unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten auf BDNF-Konzentrationen und mögliche Wirkmechanismen zu unterscheiden.

Wie für alle peripheren immunologischen Parameter ist eine mögliche Divergenz zwischen peripheren und zentralen Befunden zu beachten. In Bezug auf BDNF konnten zwischen peripherem und zentralem BDNF bereits eindeutige Zusammenhänge nachgewiesen werden. Periphere Serumkonzentrationen lassen direkte Rückschlüsse auf zentrale Vorgänge zu (154-156), sodass BDNF-Konzentrationen im Serum eine zentrale Aktivität von BDNF im Gehirn widerspiegeln. Hinsichtlich der Methode zur BDNF-Bestimmung bestehen bislang weder Grenzwerte noch ein standardisiertes Bestimmungsverfahren (157). Die Beurteilung, inwiefern eine direkte Korrelation mit der Höhe des BDNF-Spiegels besteht, ist aufgrund der fehlenden Vergleichsstudien schwierig einzuschätzen. Bei einem vielversprechenden Biomarker für Therapieansprechen wie BDNF sollte in zukünftigen Studien eine Verbesserung und Vergleichbarkeit der Methoden angestrebt werden.

Zusammenfassend gibt es Belege aus Metaanalysen, dass BDNF sich als Biomarker für depressive Erkrankungen in Zusammenhang mit einem möglichen Therapieansprechen auf eine antidepressive Therapie eignet, was in Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen steht (157). Hinsichtlich einer LA konnte dies durch die vorliegende Arbeit in einer großen Patientenstichprobe erstmals gezeigt werden.

Aufgrund der eher geringen Effektstärke könnte es sich anbieten, BDNF-Bestimmungen im Serum mit anderen Befunden bezüglich einer Prädiktion von Therapieansprechen aus genetischen Untersuchungen zu kombinieren: Vielversprechende genetische Befunde zum Therapieansprechen und LA bestehen für den Serotonin-Transporter-Polymorphismus 5-HTTLPR (98) und für den -50T/C SNP des GSK3b-Gens (99, 100). Auch für das Therapieansprechen auf eine Lithiumphasenprophylaxe mit dem Val66Met Polymorphismus des BDNF-Gens wurden mögliche Assoziationen identifiziert (158).

Unsere Studienergebnisse stützen die Rolle von BDNF als State Marker in der antidepressiven Therapie. Zusammenfassend kann man festhalten, dass periphere

BDNF-Konzentrationen im Serum einen interessanten Marker für die Responseprädiktion einer LA darstellen und nach Replikation in weiteren Studien möglicherweise als Teil eines personalisierten Behandlungsalgorithmus verwendet werden könnten.

4.3 Zytokine und klinische Charakteristika

Bestimmten klinischen Subtypen einer depressiven Erkrankung wie beispielsweise dem melancholischen oder atypischen Subtyp liegen möglicherweise unterschiedliche immunologische Mechanismen und Profile zugrunde und kennzeichnen diese (159-161). Bedeutsam ist eine differenzierte Charakterisierung depressiver Patienten und Subgruppierung insbesondere in Hinblick auf eine spezifische Pharmakotherapie.

Die Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen Zytokinkonzentrationen und klinischen Charakteristika einer depressiven Episode besteht, konnte in der vorliegenden Arbeit für die Geschwindigkeit des Depressionsbeginns bestätigt werden. Hinsichtlich der weiteren Charakteristika, zu denen Vorbefunde bestehen, wie dem Schweregrad der Episode und der Dauer der aktuellen Episode und den Zytokinen zeigte sich kein Zusammenhang.

Geschwindigkeit des Depressionsbeginns

Depressive Episoden entwickeln sich mit unterschiedlicher Geschwindigkeit, wobei diese von einem plötzlichen Beginn innerhalb von Tagen bis zu einer sehr langsamen Ausbildung der depressiven Symptomatik innerhalb von Monaten variieren kann. Die Geschwindigkeit des Beginns depressiver Episoden ist ein bisher wenig beachteter klinischer Aspekt der Depression, der sich jedoch als stabiles individuelles Merkmal in verschiedenen Episoden herausstellte (162). Die Arbeitsgruppe um Hegerl entwickelte zur dessen Erfassung den „Onset of Depression Inventory“ (ODI). Mit diesem Instrument ließ sich eine Subtypisierung der Patienten vornehmen, der schnelle Beginn einer Episode liegt häufiger bei bipolar als bei unipolar depressiven Patienten vor (163). Bisher gibt es jedoch keine Untersuchungen zu Zytokinkonzentrationen oder anderen laborchemischen Parametern in Bezug auf die Geschwindigkeit des Beginns einer depressiven Episode.

In der vorliegenden Arbeit konnten signifikante Unterschiede für nahezu alle untersuchten Zytokine festgestellt werden: Patienten, bei denen die depressive Episode

innerhalb von vier Wochen begann, hatten signifikant niedrigere Konzentrationen für IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 und IFN- γ und für TNF- α zeigte sich dies im Trend, im Vergleich zu einem langsameren Beginn der Episode innerhalb von Monaten oder Jahren. Folglich könnte es eine Subgruppe depressiver Patienten geben, die sich durch einen schnellen Beginn der depressiven Episode und durch niedrigere Zytokinkonzentrationen charakterisieren ließe.

Hinsichtlich Zytokinkonzentrationen und der Geschwindigkeit des Beginns einer depressiven Episode existieren bisher keine vergleichbaren klinischen Untersuchungen. Im Einklang mit unserem Ergebnis steht eine Studie von Himmerich et al., in der bei Ratten, die jeweils einer akuten oder chronischen Stresssituation ausgesetzt wurden, unterschiedliche Zytokinveränderungen nachgewiesen werden konnten (164). Eine Erklärung dafür könnte den Kortisolstoffwechsel betreffen: Chronischer Stress führt zur Entwicklung einer Glukokortikoidresistenz, die mit einer erhöhten Zytokinproduktion und Aktivierung von Inflammationsreaktionen in Verbindung steht (165). Ein Zusammenhang zwischen Glukokortikoidrezeptor-Funktion (20) und Glukokortikoidresistenz (166) mit Depression wird schon seit längerer Zeit diskutiert und spielt eine Rolle in der Pathophysiologie der Depression. Möglicherweise wird bei einem plötzlichen Beginn einer depressiven Episode akut die HPA-Achse aktiviert. Dadurch vermehrt ausgeschüttetes Kortisol wirkt auf die Glukokortikoidrezeptoren und führt zu einer Unterdrückung der Zytokinproduktion. Da bei einer akuten Stressreaktion die Glukokortikoidrezeptoren noch sensitiv sind, ist der negative Rückkopplungsmechanismus mit der Regulation von Kortisol über CRH und ACTH noch intakt, sodass bei einem schnellen Beginn einer depressiven Episode Zytokine Glukokortikoid-inzuziert absinken (167). Bei einer chronischen Stresssituation entsteht durch Einfluss von Zytokinen ein gestörter Rückkopplungsmechanismus, einhergehend mit Hyperkortisolismus und höheren Zytokinkonzentrationen (20). Dieser Mechanismus könnte dazu beitragen, Unterschiede in der Zytokinproduktion bei einer unterschiedlich schnellen Entwicklung einer depressiven Episode, wie in der vorgelegten Studie nachgewiesen, zu erklären.

Einschränkend für diesen Erklärungsansatz ist, dass die Patienten nicht unmittelbar zu Beginn der depressiven Episode in die Studie eingeschlossen wurden und somit der Zeitpunkt der gemessenen Zytokinkonzentrationen nicht zu Beginn der Episode erfolgte

bzw. diese Zeitspanne innerhalb des Patientenkollektivs variierte. Zu beachten ist außerdem ein möglicher Erinnerungsbias der Patienten zu Beginn der Episode.

Bei einem für die Mehrzahl der bestimmten Zytokine signifikanten Unterschied zur Geschwindigkeit des Depressionsbeginns, stellt dieses Ergebnis trotz bestehender Limitationen möglicherweise einen über einen längeren Zeitraum konstanten Unterschied der Zytokinkonzentrationen dar. Bei einem für mehr als sieben Zytokine nachgewiesenen Unterschied ist ein nur auf einem Erinnerungsbias oder einem Zufallsbefund basierender Effekt unwahrscheinlich.

Schwere der depressiven Episode

In Bezug auf das klinische Charakteristikum der Schwere einer depressiven Episode bestehen einerseits Untersuchungen, die positive Assoziationen mit Zytokinen beobachteten (168, 169). Die Mehrheit der Studien konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Depressionsschwere und Zytokinkonzentrationen belegen (31, 33, 145, 161), was mit unserem Ergebnis übereinstimmt.

Dauer der depressiven Episode

Eine groß angelegte und aktuelle Studie, die Konzentrationen von CRP, IL-6 und TNF- α untersuchte, konnte keinen Zusammenhang der Zytokinkonzentrationen mit der Dauer der depressiven Episode zeigen (170). Dies stimmt ebenfalls mit unseren Ergebnissen überein und bestärkt diese.

Unsere Ergebnisse könnten zukünftig dazu beitragen Immunsignaturen, beispielsweise mit Hilfe peripherer Zytokinkonzentrationen, zu entwickeln, um depressive Patienten in verschiedene diagnostisch relevante Gruppen einzuteilen. Die weitere Erforschung von Subtypen innerhalb des heterogenen Krankheitsbildes Depression ist notwendig, da möglicherweise verschiedene biologische Profile mit unterschiedlichen immunologischen Charakteristika depressiver Patienten existieren und sich daraus eventuell auch spezifische Therapieoptionen ergeben würden. Als Konsequenz der Identifikation einzelner Subtypen könnte eine individuelle, spezifische Therapie wie beispielsweise die Indikationsstellung zu einer antiinflammatorischen Therapie erfolgen: Eine aktuelle Metaanalyse zu einer antiinflammatorischen Behandlung depressiver Erkrankungen untersuchte die Effekte von NSAR und Zytokin-Blockern, welche eine signifikante antidepressive Wirkung des selektiven COX-2-Hemmers Celecoxib

nachweisen konnte (171). Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID), insbesondere Celecoxib konnten bisher auch bei Schizophrenie (172) und bipolarer Erkrankung (173) mit einem Behandlungserfolg in Verbindung gebracht werden. Dies zeigt, dass immunologische Faktoren und antiinflammatorische Therapien auch für ein größeres Spektrum psychiatrischer Erkrankungen eine Rolle spielen könnten.

Mit dieser Studie ließ sich zeigen, dass Zytokine sich möglicherweise eignen, eine Subpopulation von Patienten mit unipolarer Depression abzugrenzen, bei denen Zytokine in Zusammenhang mit einem klinisch charakteristischen Merkmal, der Geschwindigkeit des Beginns der depressiven Episode, stehen. Dieses Ergebnis trägt dazu bei, das außerordentlich heterogene klinische Bild einer depressiven Episode genauer zu bestimmen. Um diese Annahme zu bestätigen, wäre es für zukünftige Studiendesigns interessant, Zytokinkonzentrationen direkt zum Zeitpunkt des Beginns einer depressiven Episode zu bestimmen.

Es sollte angestrebt werden, in Zukunft Subtypen der Depression zu identifizieren um bessere und spezifischere Behandlungsoptionen entwickeln zu können. Unsere Studienergebnisse bestärken die Rolle von immunologischen Parametern wie Zytokinen als Marker für eine Subtypisierung depressiver Störungen. Die Größe des Einflusses und der genaue ätiologische Zusammenhang der klinischen Charakteristika mit Zytokinkonzentrationen sind aufgrund der limitierten Datenlage schwierig zu beurteilen, sodass weitere Untersuchungen zum besseren Verständnis notwendig sind.

4.4 Korrelationen von Zytokinen und BDNF

In der vorliegenden Studie konnte die Hypothese, dass zwischen Zytokinen und BDNF im Serum ein signifikanter Zusammenhang besteht, bestätigt werden. Der stärkste Zusammenhang konnte zwischen BDNF und IL-4 nachgewiesen werden: Für diese beiden Parameter ließen sich positive Korrelationen für die Messwerte vor und unter LA, als auch für deren Veränderung zeigen.

In Bezug auf Depression und einen Zusammenhang zwischen Zytokinen und BDNF existieren bisher wenige Untersuchungen. Es gibt bereits Hinweise für einen synergistischen Effekt von IL-4 und BDNF: Im Tiermodell wurden in vitro an retinalen Ganglienzellen wachstumsfördernde Effekte von IL-4, die über den cAMP-Pathway und BDNF-Freisetzung vermittelt werden, nachgewiesen (174). Dies könnte eine Erklärung

für mögliche Assoziationen zwischen BDNF und antiinflammatorischen Interleukinen sein. Dieser Effekt zeigt sich auch in unseren Ergebnissen.

Auch in Bezug auf GM-CSF und IFN- γ zeigten sich in unserer Studie signifikante, positive Korrelationen zwischen BDNF und den Zytokinkonzentrationen vor LA. Bei in vitro Versuchen führte die Applikation von GM-CSF zu verstärkter Expression von BDNF-Konzentrationen in Mikrogliazellen und förderte das Wachstum von Neuriten (175). Dies steht im Einklang damit, dass GM-CSF positiv mit BDNF korrelieren kann und eine begünstigende Wirkung von GM-CSF im Gehirn möglicherweise über die Aktivierung von Makrophagen durch BDNF vermittelt wird (175). Eine tierexperimentelle Studie zur Multiplen Sklerose zeigte, dass BDNF mit einer Reduktion proinflammatorischer Zytokine wie IFN- γ und einer Erhöhung antiinflammatorischer Zytokine wie IL-4 assoziiert ist (176). Für IL-4 stimmt dies mit unserem Ergebnis überein, in Bezug auf IFN- γ hingegen nicht, da sich in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich positive Korrelationen von BDNF mit IL-4 sowie auch mit IFN- γ zeigten. Andererseits gibt es auch Belege für neuroprotektive Effekte von IFN- γ , da dies in vitro im Mausmodell für Alzheimer-Demenz die Neurogenese durch Induktion von BDNF fördert und Lern- und Gedächtnisprozesse verbessert (177).

Eine aktuelle klinische Studie mit großem Patientenkollektiv konnte eine positive Assoziation zwischen BDNF, Major Depression und IL-6 aufzeigen (25), wobei sich im Einklang mit unseren Ergebnissen für TNF- α kein Zusammenhang zeigte. In Bezug auf IL-6 stehen diese Ergebnisse im Widerspruch zu unserem Ergebnis, da sich in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen BDNF und IL-6 zeigte. Für andere Zytokine wie IL-8 und IL-10, für die im Trend positive Korrelationen mit BDNF unter LA gezeigt wurden, ist die Datenlage sehr limitiert, sodass eine Einordnung schwierig ist.

Eine Erklärung für die bisher heterogenen Ergebnisse sind möglicherweise unter anderem Differenzen in den methodischen Bestimmungen, der Vergleich von Untersuchungen am Tiermodell sowie klinischen Studien, in vitro und in vivo Studien sowie die Untersuchung eines Zusammenhangs von Zytokinen und BDNF bei sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern (Multiple Sklerose, Alzheimer-Demenz, bipolare Erkrankung, melancholische Depression). Zur Assoziation von BDNF, IL-4 und GM-CSF bei Depression liegen bisher keine in vivo Studien vor. Die Korrelationsstärke der gezeigten Zusammenhänge in unserer Studie ist relativ gering.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es im Rahmen von in vitro Studien Hinweise gibt, dass den nachgewiesenen Korrelationen ein kausaler Zusammenhang zugrunde liegen könnte - ebenso kann ein zufälliger Effekt für die untersuchten Parameter nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Beziehung zwischen Zytokinen und BDNF unterscheidet sich wahrscheinlich bei unterschiedlichen Zelltypen und anatomischen Regionen - ebenso wie die unterschiedlichen und spezifischen intrazellulären Signalkaskaden, die BDNF und Zytokine nutzen (178). Insbesondere hinsichtlich der Verbindung zwischen BDNF und IL-4 besteht zwischen BDNF und Zytokinen eine Verbindung, die möglicherweise interaktive Effekte auf die Neurogenese hat, eventuell in Abhängigkeit von Zytokinkonzentrationen und der Dauer ihrer Aktivierung. Unklar ist, ob sie zusammen oder unabhängig voneinander mit Depression assoziiert sind (57). Die begrenzte und heterogene Studienlage erfordert daher weitere Untersuchungen um diesen Ansatz möglicher BDNF-Interaktion mit Zytokinen und ihre Bedeutung für die pathophysiologischen Mechanismen depressiver Erkrankungen genauer zu erforschen, da ein besseres Verständnis dieser für die weitere Entwicklung zukünftiger Therapie- und Präventionsstrategien essenziell ist.

4.5 Stärken

Diese Studie umfasst eine bisher einzigartige Stichprobe unipolar therapieresistent depressiver Patienten, die eine LA erhielten. Bis dato ist dies das größte Patientenkollektiv weltweit dieser Art, das in einer prospektiven Längsschnittstudie untersucht werden konnte. Es wurde eine große Bandbreite demographischer und klinische Variablen der Patienten erhoben, die eine mögliche Relevanz für das Ansprechen auf eine LA haben können. Die Ergebnisse der hierzu bisher durchgeführten Studien sind aufgrund methodischer Differenzen und kleiner, sehr heterogener Patientenkollektive sowie teilweise retrospektiver Ansätze eingeschränkt (70, 93, 94). Das vorliegende Patientenkollektiv ist im Gegensatz dazu gut geeignet, diese Parameter genauer zu untersuchen. Dies ist zudem die erste Studie, die immunologische Serumparameter sowie klinische Charakteristika bei therapieresistent depressiven Patienten in Zusammenhang mit einer LA untersucht.

Der durchschnittliche Lithiumspiegel der teilnehmenden Patienten lag im therapeutischen Bereich, was bei vielen bereits vorliegenden Studien zur LA nicht der Fall war (179). Die LA wurde folglich suffizient durchgeführt; dies spricht für eine hohe Qualität der untersuchten Behandlungsmethode, die in Bezug auf immunologische

Parameter analysiert wurde. Die Responserate der LA lag bei 46 Prozent, dies entspricht etwa den in der Literatur beschriebenen Raten aus Metaanalysen von 41,2 Prozent (70, 179). Auch die Alters- und Geschlechtsverteilung des untersuchten Patientenkollektivs entspricht den epidemiologischen Daten, die für depressive Erkrankungen vorliegen, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (2). Somit stellen die Ergebnisse unserer Untersuchung wichtige klinische Eigenschaften einer Kohorte depressiver Patienten dar.

Serumkonzentrationen von Zytokinen und BDNF können durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden. Zur Analyse ihres Einflusses auf das Therapieansprechen mittels der Cox-Regressionsanalyse wurden die wichtigsten potentiellen Störfaktoren wie Geschlecht, Alter und der BMI berücksichtigt und für die Serumparameter adjustiert (64, 170, 180). Die Depressionsschwere wurde prospektiv mithilfe des standardisierten HAMD-Fragebogens erhoben. In anderen Studien zur LA wurde die Depressionsschwere teilweise retrospektiv durch die Bestimmung der CGI erhoben (97, 181). Die Aussagekraft durch das prospektive Design und die Verwendung einer diagnosespezifischen Psychometrie ist damit sehr viel größer. Es erfolgte zudem eine Diagnosesicherung mittels M.I.N.I. Ein Patient wurde über den Verlauf der Studie vom selben Untersucher befragt. Insgesamt waren mehrere unterschiedliche Untersucher an der Studiendurchführung beteiligt. Um die Inter-Rater-Variabilität zu minimieren, wurden regelmäßige HAMD-Rater Trainings durchgeführt. Zur Qualitätssicherung der LA wurde die Behandlung der Patienten durch einen Facharzt für Psychiatrie und überwiegend in psychiatrischen Fachkliniken unter stationären Bedingungen durchgeführt. Diese methodischen Charakteristika beweisen, dass sich die vorliegende Arbeit mit ihrem prospektiven Design und verschiedenen Qualitätssicherungsmaßnahmen durch eine hohe Datenqualität auszeichnet.

Durch die wöchentliche Erhebung des HAMD-Punktwertes war es möglich, ein Cox-Regressionsmodell zur Berechnung möglicher Responseprädiktoren anzuwenden. Eine Cox-Regressionsanalyse gilt als state-of-the-art-Verfahren zur Bestimmung des Einflusses von Faktoren auf Überlebenszeiten, in der vorliegenden Untersuchung auf das Eintreten des Ereignisses Therapieansprechen (121). In Bezug auf die Serumkonzentrationen immunologischer Parameter und ihren Einfluss auf das Therapieansprechen auf eine LA wurde dieses Verfahren erstmalig angewendet.

Die vorliegende Studie war eine Multi-Center-Studie, an der zwölf psychiatrische Kliniken beteiligt waren. Dadurch wurde eine lokale Beeinflussung der Ergebnisse minimiert. Die Studie besitzt im Vergleich zu Single-Center-Studien eine höhere wissenschaftliche Aussagekraft im Sinne einer größeren externen Validität (182). Das naturalistische Design der Studie lässt Aussagen über die Zusammenhänge unter Realbedingungen in der klinischen Praxis zu, auch deshalb wurden bei der Cox-Regressionsanalyse jeweils die Gesamtstichprobe und die stratifizierte Stichprobe gemäß einer „Intention-to-treat“- (ITT) und einer „per protocol“-Analyse (PP) untersucht.

4.6 Limitationen

Im Serum fanden sich für alle gemessenen Zytokine überwiegend hohe Konzentrationen. Verglichen mit Werten aus anderen Untersuchungen und auch mit den vom Hersteller des Assays angegebenen physiologischen Referenzbereichen lagen einige der bestimmten Zytokinkonzentrationen vor und unter LA über diesen Werten. Nach einer ausführlichen und kritischen Prüfung der Werte zeigte sich, dass die intraindividuellen Werte vor und unter LA sehr dicht nebeneinander lagen. Die interindividuellen Messwerte hingegen waren sehr breit gestreut, sodass, wie bei Zytokin-Analysen üblich, keine Normalverteilung der Daten gegeben war. Dies spricht zusammenfassend für die Validität der Daten.

Zusätzlich würden mehrere Messzeitpunkte mit kürzerem Intervall während des Beginns der LA weitere Informationen liefern und Aufschluss über die Zytokinkonzentrationen im Zeitverlauf geben, wobei dies bei fehlender Veränderung der Zytokine vor und unter LA eher zweitrangig wäre. Möglicherweise führt jedoch eine LA bereits nach einem kürzeren Zeitintervall zu Veränderungen von Zytokinkonzentrationen, die sich nach dem in der vorliegenden Studie genutzten Zeitraum von vier Wochen nicht mehr nachweisen ließen, da Zytokine eine kurze und unterschiedliche Halbwertszeit haben und ihre Aktivität teilweise von kurzer Dauer ist. Niedrige Konzentrationen und überwiegend lokale Aktivität führen möglicherweise nur zu geringen Veränderungen von Zytokinkonzentrationen bei Einwirkung von systemisch wirkenden Pharmaka wie Lithium in der gesamten Zirkulation des Körpers, können aber ungeachtet dessen erhebliche Auswirkungen haben (183).

Zytokine besitzen eine große Schwankungsbreite und können von vielfachen Nebeneffekten beeinflusst werden (183). Durch gezielte Befragung und Dokumentation

der Patientenakten wurden bestehende Diagnosen mit entzündlicher Komponente und antiinflammatorisch wirksame Medikamente erfasst. Trotzdem kann der Einfluss von Umweltfaktoren, nicht bekannten somatischen Erkrankungen und anderen Störgrößen nicht ausgeschlossen werden. Einfluss auf die Ergebnisse können auch genetische Polymorphismen (184) darstellen, da sie Zytokinkonzentrationen beeinflussen und somit mögliche Effekte einer LA verdecken.

Zu beachten ist die periphere Messung der Zytokine aus Serummaterial, obgleich es sich bei der Inflammationshypothese der Depression um einen Prozess im ZNS handelt. Der Großteil der bisherigen Studien untersuchte periphere immunlogische Veränderungen, über die Veränderungen im ZNS ist bisher wenig bekannt (141). Unklar ist ebenso, inwiefern periphere Zytokine Einfluss auf zentrale Vorgänge nehmen bzw. Rückschlüsse auf das ZNS erlauben. Studien belegen, dass periphere Zytokine über verschiedene Mechanismen Zugang zum ZNS haben, relevante Zellen im ZNS aktivieren und inflammatorische Reaktionen beeinflussen (17, 185): Die periphere Applikation von IFN- α bei Patienten mit Hepatitis C beispielsweise führt zu einer erhöhten INF- α -Konzentration im ZNS, welche mit erhöhten Konzentrationen von Zytokinen wie IL-6 im Liquor einherging (186). Die Untersuchung von Liquor zur Beurteilung der Korrelationen zwischen Serum- und Liquorkonzentrationen der Zytokine könnte diese Beziehung noch genauer erfassen und zusätzliche Informationen bereitstellen, wobei die Entnahme von Liquor im Rahmen der vorliegenden Studie aus ethischen und praktischen Gründen als schwierig zu beurteilen ist. Die Bestimmung peripherer Zytokinkonzentrationen ist weitaus etablierter und praktikabler, und insbesondere mit dem Ziel der Identifikation potentieller peripherer Biomarker als vorrangig zu betrachten.

Eine Limitation im Rahmen der statistischen Methoden stellt die zumindest für eine Cox-Regressionsanalyse verhältnismäßig kleine Stichprobe dar. Deshalb wurde zudem ein direkter Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern bzw. Remittern und Non-Remittern gezogen. Für die Untersuchungen der Zytokine vor und unter LA sowie für weitere Zusammenhänge ist das vorliegende Patientenkollektiv im Vergleich zu ähnlichen Untersuchungen (29) bisher einzigartig. Es ist gemessen am aktuellen wissenschaftlichen Standard zum Thema Zytokinkonzentrationen unter Antidepressivatherapie insbesondere in Bezug auf die Größe des Kollektivs von überdurchschnittlicher Qualität und Quantität.

4.7 Ausblick

In der von uns durchgeführten Studie zeigten sich keine eindeutigen Hinweise auf eine Veränderung der untersuchten pro- und antiinflammatorischen Zytokine unter LA. Durch die Untersuchung konnten keine Hinweise erbracht werden, dass sich Zytokine im Sinne eines State Markers für eine Voraussage des Therapieansprechens auf eine LA eignen. Die vorgelegte Studie ist die erste Untersuchung zu dieser Fragestellung. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Patientenstichprobe und Messungen der Zytokinkonzentrationen an mehr als zwei Zeitpunkten sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu sichern und genauer einordnen zu können.

Es zeigten sich Hinweise darauf, dass eine Assoziation zwischen BDNF im Serum und dem Therapieansprechen auf LA besteht, wobei die geringe Effektstärke des Ergebnisses und das Fehlen eines standardisierten Verfahrens mit etablierten Referenzbereichen für die BDNF-Bestimmung eine Einschränkung darstellt. In Kombination mit anderen Parametern könnten mit Hilfe einer BDNF-Messung im Serum somit gegebenenfalls bereits vor einem Behandlungsbeginn Patienten identifiziert werden, die stärker von einer LA profitieren. Die Befunde stützen die Hypothese von BDNF als einem State Marker bei depressiven Erkrankungen sowie als interessanten biologischen Parameter zur Responseprädiktion einer LA. Erforderlich sind diesbezüglich jedoch die Standardisierung von labortechnischen Methoden und insbesondere die Etablierung von Referenzbereichen, um die Entwicklung eines auch im klinischen Alltag einsetzbaren biologischen Parameters voranzutreiben.

Die bisherige Forschung erbrachte einige Hinweise, dass Zytokine eine Rolle in der Pathophysiologie der Depression spielen, allerdings konnte noch kein Zytokin identifiziert werden, das einen eindeutigen und spezifischen Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen aufweist (130). Patienten mit einem schnellen Beginn der depressiven Episode, die innerhalb von vier Wochen begann, unterschieden sich signifikant von Patienten mit einem langsamen Beginn in Bezug auf Zytokinkonzentrationen vor LA. Ein schneller Beginn der Episode war bei sieben von acht untersuchten Zytokinen mit niedrigen, ein langsamer Beginn mit höheren Zytokinkonzentrationen assoziiert. Dieses Ergebnis zur Geschwindigkeit des Depressionsbeginns weist darauf hin, dass perspektivisch Zytokine eventuell als Biomarker für die nähere Charakterisierung einer depressiven Episode als

Unterscheidungsmerkmal verschiedener Subgruppen depressiver Patienten genutzt werden könnten.

Es gibt eine Vielzahl an Untersuchungen über klinische Charakteristika, Genetik, bildgebende Verfahren und diverse biochemische Marker, die in einzelnen Studien Erfolg versprechende Ansätze aufzeigen, bisher konnten diese Ergebnisse aber noch nicht in einen personalisierten Ansatz zur klinischen Behandlung depressiver Erkrankungen umgesetzt werden (187, 188). Die Stratifizierung von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen mittels Biomarkerprofilen und der Möglichkeit, dem richtigen Patienten die passende Behandlung zuzuordnen zu können, definiert das Konzept der personalisierten Medizin (189). Die Etablierung von Biomarkern, die Patienten mit bestimmten pathophysiologischen Prozessen kennzeichnen können und als objektive Marker zur Überprüfung und Prädiktion eines Therapieansprechens dienen, würde einen enormen Vorteil durch die personalisierte Behandlung der Depression bieten (24). Die Ergebnisse unserer Studie liefern zu Serummarkern bei depressiven Erkrankungen neue Erkenntnisse und erfordern eine Weiterentwicklung. Dies kann am ehesten mit der Anwendung von Multiparameter-Testsystemen erfolgen, die eine Kombination vieler verschiedener Biomarker erfassen (190). Die gleichzeitige Erfassung beispielsweise von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Neutrophinen wie BDNF sowie Hormonen (HPA-System) bietet gegenüber der Bestimmung einzelner Parameter eine weitaus höhere Sensitivität und Spezifität (190, 191). In diesem Zusammenhang kann für eine umfassende Charakterisierung verschiedener Krankheitszustände oder Subtypen neuropsychiatrischer Erkrankungen auch die Kombination von Serumparametern und bildgebenden fMRT-Profilen mit genetischen Befunden (98, 100) erfolgen, was wiederum eine präzisere Diagnose und personalisierte pharmakologische Behandlungsoptionen ermöglichen könnte (189, 192). Die vorliegende Studie, die im Gesamtprojekt neben Serumparametern wie Zytokinen und BDNF auch genetische Polymorphismen der GSK-3 β und des 5-HTTLPR in Zusammenhang mit LA bei unipolarer TRD in einem multizentrischen Ansatz untersucht, leistet hierzu einen wichtigen Beitrag.

LA ist eine der Behandlungsstrategien mit der besten Evidenz bei TRD. Pharmakologisch und therapeutisch fällt Lithium eine besondere Rolle zu, da es keiner Klasse von Antikonvulsiva, Antipsychotika oder Antidepressiva zugeordnet werden kann und wie kein anderes Medikament trotz fehlender kommerzieller Interessen

überzeugende Wirksamkeitsbelege erbrachte (70, 193). Die Entschlüsselung seiner bisher noch unklaren Wirkmechanismen und ein besseres Verständnis seiner neuroprotektiven Effekte und Interaktionen mit second-messenger-Systemen wird auch zum Wissen über die Neurobiologie depressiver Erkrankungen beitragen und stellt somit eine wichtige Aufgabe für die zukünftige Forschung dar.

Als Erweiterung dieser Arbeit wäre es interessant Zytokinkonzentrationen schon vor Beginn einer antidepressiven Therapie zu messen und ihren Konzentrationsverlauf zudem im Verlauf einer LA durch mehrere Messzeitpunkte präziser beurteilen zu können. Eine Kontrollgruppe von Patienten, die nur antidepressiv behandelt wird, wäre weiterhin hilfreich, um den Effekt einer LA zu spezifizieren.

Eine bessere Kenntnis der Therapie der LA und die Identifikation von Responseprädiktoren wie möglicherweise BDNF können zu einem optimierten Einsatz und damit zur Reduktion therapieresistenter Verläufe von affektiven Störungen führen. Durch die Untersuchung des Verlaufs von Zytokinen unter LA bei depressiven Erkrankungen wird ein Erkenntnisgewinn in Bezug auf neuroimmunologische Grundlagen der Depression und ihrer Pharmakotherapie erzielt, was zur Identifikation neuer Therapieansätze und Subgruppen für Differentialindikationen von großer Bedeutung ist.

5 Anhang

Im Folgenden finden sich die Ergebnisse aller untersuchten Kovariaten zu den oben beschriebenen Cox-Regressionsanalysen in tabellarischer Form. Tabelle 37 bis 40 stellen die Ergebnisse der univariaten Analysen für Response bzw. Remission dar.

Tabelle 35 Univariate Cox-Regressionsanalyse der Zytokinkonzentrationen für Response in der Gesamtstichprobe (n = 95, 43 Ereignisse)

Kovariate (Variable)	n	HR (95% KI)	p
IL-2 vor LA	94	0,998 (0,993-1,003)	0,506
IL-4 vor LA	93	0,984 (0,945-1,024)	0,433
IL-6 vor LA	94	0,998 (0,993-1,002)	0,369
IL-8 vor LA	95	0,998 (0,993-1,004)	0,571
IL-10 vor LA	94	0,999 (0,995-1,002)	0,379
GM-CSF vor LA	94	1,001 (0,994-1,008)	0,796
IFN- γ vor LA	94	0,990 (0,968-1,012)	0,380
TNF- α vor LA	95	0,988 (0,965-1,013)	0,349
IL-2 unter LA	95	0,998 (0,993-1,004)	0,530
IL-4 unter LA	94	0,993 (0,947-1,041)	0,770
IL-6 unter LA	95	0,997 (0,991-1,004)	0,410
IL-8 unter LA	95	1,000 (0,999-1,001)	0,753
IL-10 unter LA	93	0,999 (0,996-1,002)	0,464
GM-CSF unter LA	94	0,998 (0,992-1,005)	0,598
IFN- γ unter LA	94	0,996 (0,979-1,013)	0,610
TNF- α unter LA	95	0,988 (0,963-1,014)	0,375
IL-2 Änderung	94	1,047 (0,500-2,191)	0,902
IL-4 Änderung	92	1,174 (0,444-3,102)	0,746
IL-6 Änderung	94	0,926 (0,675-1,271)	0,635
IL-8 Änderung	95	0,970 (0,856-1,099)	0,634
IL-10 Änderung	92	0,892 (0,534-1,492)	0,664
GM-CSF Änderung	93	0,693 (0,375-1,280)	0,241
IFN- γ Änderung	93	0,921 (0,621-1,366)	0,683
TNF- α Änderung	95	0,825 (0,458-1,488)	0,523
HAMD-Punktwert vor LA	95	0,931 (0,867-0,999)	0,047
Alter (Jahre)	95	1,020 (0,999-1,041)	0,059
Geschlecht (männlich/weiblich)	95	0,609 (0,334-1,110)	0,105
BMI	91	0,942 (0,946-1,053)	0,943
psychotische Symptome (ja/nein)	92	0,662 (0,232-1,888)	0,441
Persönlichkeitsstörung (ja/nein)	92	0,719 (0,279-1,853)	0,495
suffizienter Lithiumspiegel (ja/nein)	95	0,373 (0,090-1,547)	0,174

Änderung (Zytokin unter LA – Zytokin vor LA / Zytokin vor LA)

Anhang

Tabelle 36 Univariate Cox-Regressionsanalyse der Zytokinkonzentrationen für Response in der stratifizierten Stichprobe (n = 79, 36 Ereignisse)

Kovariate (Variable)	n	HR (95% KI)	p
IL-2 vor LA	78	0,999 (0,994-1,003)	0,563
IL-4 vor LA	77	0,984 (0,941-1,028)	0,469
IL-6 vor LA	78	0,998 (0,994-1,003)	0,425
IL-8 vor LA	79	1,000 (0,994-1,006)	0,980
IL-10 vor LA	78	0,999 (0,996-1,002)	0,520
GM-CSF vor LA	78	1,003 (0,996-1,010)	0,388
IFN- γ vor LA	79	0,996 (0,973-1,020)	0,754
TNF- α vor LA	79	0,989 (0,965-1,015)	0,401
IL-2 unter LA	79	0,999 (0,995-1,003)	0,666
IL-4 unter LA	79	1,003 (0,955-1,053)	0,910
IL-6 unter LA	79	0,998 (0,991-1,005)	0,519
IL-8 unter LA	79	1,000 (0,999-1,001)	0,812
IL-10 unter LA	78	1,000 (0,996-1,004)	0,987
GM-CSF unter LA	79	1,000 (0,994-1,007)	0,942
IFN- γ unter LA	78	1,005 (0,981-1,029)	0,710
TNF- α unter LA	79	0,993 (0,965-1,022)	0,643
IL-2 Änderung	78	1,975 (0,646-6,034)	0,232
IL-4 Änderung	77	1,422 (0,500-4,042)	0,509
IL-6 Änderung	78	0,883 (0,395-1,973)	0,761
IL-8 Änderung	79	0,972 (0,860-1,099)	0,655
IL-10 Änderung	77	1,088 (0,397-2,984)	0,870
GM-CSF Änderung	78	0,691 (0,348-1,370)	0,290
IFN- γ Änderung	78	0,909 (0,346-2,389)	0,846
TNF- α Änderung	79	0,955 (0,438-2,081)	0,907
HAMD-Punktwert vor LA	79	0,937 (0,868-1,011)	0,094
Alter (Jahre)	79	1,017 (0,994-1,040)	0,149
Geschlecht	79	0,542 (0,280-1,046)	0,068
BMI	75	1,009 (0,954-1,067)	0,749
psychotische Symptome (ja/nein)	77	0,636 (0,193-2,099)	0,457
Persönlichkeitsstörung (ja/nein)	77	0,675 (0,259-1,760)	0,421
suffizienter Lithiumspiegel	79	0,404 (0,97-1,686)	0,214

Änderung (Zytokin unter LA – Zytokin vor LA / Zytokin vor LA)

Tabelle 37 Univariate Cox-Regressionsanalyse der Zytokinkonzentrationen für Remission in der Gesamtstichprobe (n = 95, 33 Ereignisse)

Kovariate (Variable)	n	HR (95% KI)	p
IL-2 vor LA	94	0,997 (0,988-1,006)	0,482
IL-4 vor LA	93	0,996 (0,972-1,021)	0,761
IL-6 vor LA	94	0,999 (0,994-1,003)	0,542
IL-8 vor LA	95	0,999 (0,992-1,005)	0,687
IL-10 vor LA	94	0,999 (0,996-1,002)	0,569
GM-CSF vor LA	94	1,003 (0,995-1,010)	0,485
IFN- γ vor LA	94	0,985 (0,957-1,013)	0,284
TNF- α vor LA	95	0,991 (0,964-1,018)	0,497
IL-2 unter LA	95	0,996 (0,985-1,007)	0,495
IL-4 unter LA	94	1,000 (0,947-1,055)	0,994
IL-6 unter LA	95	0,998 (0,992-1,004)	0,545
IL-8 unter LA	95	1,000 (0,999-1,001)	0,976
IL-10 unter LA	93	0,999 (0,997-1,002)	0,674
GM-CSF unter LA	94	0,999 (0,991-1,006)	0,732
IFN- γ unter LA	94	0,993 (0,970-1,017)	0,562
TNF- α unter LA	95	0,981 (0,947-1,016)	0,280
IL-2 Änderung	94	1,155 (0,502-2,659)	0,735
IL-4 Änderung	92	0,818 (0,248-2,694)	0,741
IL-6 Änderung	94	0,941 (0,669-1,324)	0,728
IL-8 Änderung	95	0,989 (0,883-1,108)	0,848
IL-10 Änderung	92	0,926 (0,600-1,427)	0,726
GM-CSF Änderung	93	0,620 (0,286-1,343)	0,225
IFN- γ Änderung	93	0,851 (0,471-1,537)	0,592
TNF- α Änderung	95	0,679 (0,298-1,549)	0,358
HAMD-Punktwert vor LA	95	0,847 (0,773-0,929)	0,000
Alter (Jahre)	95	1,019 (0,995-1,044)	0,129
Geschlecht	95	1,662 (0,837-3,300)	0,147
BMI	91	0,955 (0,892-1,022)	0,181
psychotische Symptome (ja/nein)	92	0,661 (0,98-2,209)	0,501
Persönlichkeitsstörung (ja/nein)	92	1,235 (0,375-4,065)	0,728
suffizienter Lithiumspiegel	95	0,234 (0,032-1,718)	0,153

Änderung (Zytokin unter LA – Zytokin vor LA / Zytokin vor LA)

Tabelle 38 Univariate Cox-Regressionsanalyse der Zytokinkonzentrationen für Remission in der stratifizierten Stichprobe (n = 79, 27 Ereignisse)

Kovariate (Variable)	n	HR (95% KI)	p
IL-2 vor LA	78	0,998 (0,990-1,006)	0,548
IL-4 vor LA	77	0,996 (0,969-1,023)	0,766
IL-6 vor LA	78	0,999 (0,994-1,003)	0,596
IL-8 vor LA	79	1,000 (0,994-1,007)	0,906
IL-10 vor LA	78	0,999 (0,996-1,003)	0,728
GM-CSF vor LA	78	1,005 (0,998-1,013)	0,174
IFN- γ vor LA	79	0,988 (0,957-1,019)	0,448
TNF- α vor LA	79	0,991 (0,962-1,020)	0,530
IL-2 unter LA	79	0,998 (0,990-1,006)	0,620
IL-4 unter LA	79	1,010 (0,953-1,069)	0,746
IL-6 unter LA	79	0,998 (0,991-1,006)	0,679
IL-8 unter LA	79	1,000 (0,999-1,001)	0,933
IL-10 unter LA	78	1,001 (0,997-1,005)	0,580
GM-CSF unter LA	79	1,002 (0,994-1,009)	0,677
IFN- γ unter LA	78	1,000 (0,972-1,029)	0,981
TNF- α unter LA	79	0,986 (0,951-1,023)	0,458
IL-2 Änderung	78	2,496 (0,695-8,967)	0,161
IL-4 Änderung	77	0,915 (0,242-3,461)	0,896
IL-6 Änderung	78	0,910 (0,334-2,480)	0,854
IL-8 Änderung	79	0,991 (0,882-1,113)	0,877
IL-10 Änderung	77	1,710 (0,515-5,675)	0,380
GM-CSF Änderung	78	0,633 (0,272-1,474)	0,289
IFN- γ Änderung	78	1,262 (0,415-3,841)	0,682
TNF- α Änderung	79	0,832 (0,316-2,195)	0,711
HAMD-Punktwert vor LA	79	0,841 (0,761-0,930)	0,001
Alter (Jahre)	79	1,010 (0,984-1,038)	0,452
Geschlecht	79	0,482 (0,224-1,035)	0,061
BMI	75	0,969 (0,902-1,040)	0,379
psychotische Symptome (ja/nein)	77	0,721 (0,168-3,087)	0,659
Persönlichkeitsstörung (ja/nein)	77	1,158 (0,348-3,855)	0,811
suffizienter Lithiumspiegel (ja/nein)	79	0,256 (0,035-1,892)	0,182

Änderung (Zytokin unter LA – Zytokin vor LA / Zytokin vor LA)

6 Literaturverzeichnis

1. Murray CJ; Vos T; Lozano R; Naghavi M; Flaxman AD; Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.
2. Bauer M; Pfennig A; Severus E; Whybrow PC; Angst J; Möller HJ, et al. 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):334-85.
3. (WHO) WHO. World Health Report 2001. Mental Health: New understanding, new hope. Geneva 2001.
4. Rush AJ; Trivedi MH; Wisniewski SR; Stewart JW; Nierenberg AA; Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1231-42.
5. Trivedi MH; Rush AJ; Wisniewski SR; Nierenberg AA; Warden D; Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28-40.
6. Adli M; Bauer M; Rush AJ. Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. *Biol Psychiatry*. 2006;59(11):1029-38.
7. Thase ME; Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 13:23-9.
8. Müller N; Schwarz MJ. [Immunological aspects of depressive disorders]. *Nervenarzt*. 2007;78(11):1261-73.
9. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. 1991;35(4):298-306.
10. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995;19(1):11-38.
11. Dowlati Y; Herrmann N; Swardfager W; Liu H; Sham L; Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
12. Hiles SA; Baker AL; de Malmanche T; Attia J. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: Exploring the causes of heterogeneity. *Brain Behav Immun*. 2012.
13. Howren MB; Lamkin DM; Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-86.
14. Reichenberg A; Yirmiya R; Schuld A; Kraus T; Haack M; Morag A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(5):445-52.
15. Dantzer R; O'Connor JC; Freund GG; Johnson RW; Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46-56.
16. Raison CL; Borisov AS; Broadwell SD; Capuron L; Woolwine BJ; Jacobson IM, et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):41-8.
17. Miller AH; Maletic V; Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732-41.

18. Fujigaki H; Saito K; Fujigaki S; Takemura M; Sudo K; Ishiguro H, et al. The signal transducer and activator of transcription 1alpha and interferon regulatory factor 1 are not essential for the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by lipopolysaccharide: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB pathways, and synergistic effect of several proinflammatory cytokines. *J Biochem.* 2006;139(4):655-62.
19. O'Brien SM; Scott LV; Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19(6):397-403.
20. Pace TW; Hu F; Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun.* 2007;21(1):9-19.
21. Buntinx M; Moreels M; Vandenabeele F; Lambrichts I; Raus J; Steels P, et al. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN-gamma and TNF-alpha on apoptosis. *J Neurosci Res.* 2004;76(6):834-45.
22. Li J; Ramenaden ER; Peng J; Koito H; Volpe JJ; Rosenberg PA. Tumor necrosis factor alpha mediates lipopolysaccharide-induced microglial toxicity to developing oligodendrocytes when astrocytes are present. *J Neurosci.* 2008;28(20):5321-30.
23. Ida T; Hara M; Nakamura Y; Kozaki S; Tsunoda S; Ihara H. Cytokine-induced enhancement of calcium-dependent glutamate release from astrocytes mediated by nitric oxide. *Neurosci Lett.* 2008;432(3):232-6.
24. Schmidt HD; Shelton RC; Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(12):2375-94.
25. Patas K; Penninx BW; Bus BA; Vogelzangs N; Molendijk ML; Elzinga BM, et al. Association between serum brain-derived neurotrophic factor and plasma interleukin-6 in major depressive disorder with melancholic features. *Brain Behav Immun.* 2013.
26. Dunjic-Kostic B; Ivkovic M; Radonjic NV; Petronijevic ND; Pantovic M; Damjanovic A, et al. Melancholic and atypical major depression - Connection between cytokines, psychopathology and treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;43C:1-6.
27. Yoshimura R; Hori H; Ikenouchi-Sugita A; Umene-Nakano W; Katsuki A; Atake K, et al. Plasma levels of interleukin-6 and selective serotonin reuptake inhibitor response in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2013;28(5):466-70.
28. Janssen DG; Caniato RN; Verster JC; Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol.* 2010;25(3):201-15.
29. Hannestad J; DellaGioia N; Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(12):2452-9.
30. Hiles SA; Baker AL; de Malmanche T; Attia J. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2012;42(10):2015-26.
31. O'Brien SM; Scully P; Fitzgerald P; Scott LV; Dinan TG. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res.* 2007;41(3-4):326-31.
32. Lanquillon S; Krieg JC; Bening-Abu-Shach U; Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2000;22(4):370-9.

33. Eller T; Vasar V; Shlik J; Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(2):445-50.
34. Liao W; Lin JX; Leonard WJ. Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy. *Immunity*. 2013;38(1):13-25.
35. Sarder M; Abe K; Saito H; Nishiyama N. Comparative effect of IL-2 and IL-6 on morphology of cultured hippocampal neurons from fetal rat brain. *Brain Res*. 1996;715(1-2):9-16.
36. Eller T; Vasar V; Shlik J; Maron E. The role of IL-2 and soluble IL-2R in depression and antidepressant response. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(7):638-43.
37. Gadani SP; Cronk JC; Norris GT; Kipnis J. IL-4 in the brain: a cytokine to remember. *J Immunol*. 2012;189(9):4213-9.
38. Spooren A; Kolmus K; Laureys G; Clinckers R; De Keyser J; Haegeman G, et al. Interleukin-6, a mental cytokine. *Brain Res Rev*. 2011;67(1-2):157-83.
39. Benedetti F; Lucca A; Brambilla F; Colombo C; Smeraldi E. Interleukine-6 serum levels correlate with response to antidepressant sleep deprivation and sleep phase advance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(6):1167-70.
40. Kubera M; Kenis G; Bosmans E; Kajta M; Basta-Kaim A; Scharpe S, et al. Stimulatory effect of antidepressants on the production of IL-6. *Int Immunopharmacol*. 2004;4(2):185-92.
41. Kronfol Z; Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):683-94.
42. Ellman LM; Deicken RF; Vinogradov S; Kremen WS; Poole JH; Kern DM, et al. Structural brain alterations in schizophrenia following fetal exposure to the inflammatory cytokine interleukin-8. *Schizophr Res*. 2010;121(1-3):46-54.
43. Lehto SM; Niskanen L; Herzig KH; Tolmunen T; Huotari A; Viinamäki H, et al. Serum chemokine levels in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(2):226-32.
44. Mesquita AR; Correia-Neves M; Roque S; Castro AG; Vieira P; Pedrosa J, et al. IL-10 modulates depressive-like behavior. *J Psychiatr Res*. 2008;43(2):89-97.
45. Roque S; Correia-Neves M; Mesquita AR; Palha JA; Sousa N. Interleukin-10: a key cytokine in depression? *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2009;2009:187894.
46. Hamilton JA; Anderson GP. GM-CSF Biology. *Growth Factors*. 2004;22(4):225-31.
47. Himmerich H; Fulda S; Sheldrick AJ; Plümäkers B; Rink L. IFN-gamma reduction by tricyclic antidepressants. *Int J Psychiatry Med*. 2010;40(4):413-24.
48. Baud V; Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol*. 2001;11(9):372-7.
49. Tuglu C; Kara SH; Caliyurt O; Vardar E; Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;170(4):429-33.
50. Huang EJ; Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736.
51. Russo-Neustadt A. Brain-derived neurotrophic factor, behavior, and new directions for the treatment of mental disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2003;8(2):109-18.
52. Duman RS; Heninger GR; Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(7):597-606.

53. Sen S; Duman R; Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):527-32.
54. Ziemssen T; Kümpfel T; Klinkert WE; Neuhaus O; Hohlfeld R. Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. *Brain-derived neurotrophic factor*. *Brain*. 2002;125(Pt 11):2381-91.
55. Kerschensteiner M; Gallmeier E; Behrens L; Leal VV; Misgeld T; Klinkert WE, et al. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med*. 1999;189(5):865-70.
56. Besser M; Wank R. Cutting edge: clonally restricted production of the neurotrophins brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNA by human immune cells and Th1/Th2-polarized expression of their receptors. *J Immunol*. 1999;162(11):6303-6.
57. Audet MC; Anisman H. Interplay between pro-inflammatory cytokines and growth factors in depressive illnesses. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:68.
58. Anisman H; Hayley S. Inflammatory factors contribute to depression and its comorbid conditions. *Sci Signal*. 2012;5(244):pe45.
59. Guan Z; Fang J. Peripheral immune activation by lipopolysaccharide decreases neurotrophins in the cortex and hippocampus in rats. *Brain Behav Immun*. 2006;20(1):64-71.
60. Kenis G; Prickaerts J; van Os J; Koek GH; Robaey G; Steinbusch HW, et al. Depressive symptoms following interferon- α therapy: mediated by immune-induced reductions in brain-derived neurotrophic factor? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(2):247-53.
61. Lotrich F. Inflammatory cytokines, growth factors, and depression. *Curr Pharm Des*. 2012;18(36):5920-35.
62. Shimizu E; Hashimoto K; Okamura N; Koike K; Komatsu N; Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2003;54(1):70-5.
63. Huang TL; Lee CT; Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J Psychiatr Res*. 2008;42(7):521-5.
64. Molendijk ML; Bus BA; Spinhoven P; Penninx BW; Kenis G; Prickaerts J, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry*. 2011;16(11):1088-95.
65. Ricken R; Adli M; Lange C; Krusche E; Stamm TJ; Gaus S, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute depressive patients increase during lithium augmentation of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(6):806-9.
66. Gaus S. Verlauf der BDNF-Serumspiegel unter Lithiumaugmentation bei therapieresistenter unipolarer Depression, in Vorbereitung (Stand 11.01.2017)
67. Carvalho AF; Machado JR; Cavalcante JL. Augmentation strategies for treatment-resistant depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22(1):7-12.
68. Bauer M; Bschor T; Pfennig A; Whybrow PC; Angst J; Versiani M, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8(2):67-104.

69. Bauer M; Adli M; Bschor T; Pilhatsch M; Pfennig A; Sasse J, et al. Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology*. 2010;62(1):36-42.
70. Bauer M; Adli M; Ricken R; Severus E; Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2014;28(4):331-42.
71. Bauer M; Adli M; Baethge C; Berghöfer A; Sasse J; Heinz A, et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Can J Psychiatry*. 2003;48(7):440-8.
72. Phiel CJ; Klein PS. Molecular targets of lithium action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:789-813.
73. Haimovich A; Eliav U; Goldbourt A. Determination of the lithium binding site in inositol monophosphatase, the putative target for lithium therapy, by magic-angle-spinning solid-state NMR. *J Am Chem Soc*. 2012;134(12):5647-51.
74. Brown KM; Tracy DK. Lithium: the pharmacodynamic actions of the amazing ion. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013;3(3):163-76.
75. Zobel A; Barkow K; Schulze-Rauschenbach S; Von Widdern O; Metten M; Pfeiffer U, et al. High neuroticism and depressive temperament are associated with dysfunctional regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109(5):392-9.
76. Sugawara M; Hashimoto K; Hattori T; Takao T; Suemaru S; Ota Z. Effects of lithium on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Endocrinol Jpn*. 1988;35(5):655-63.
77. Semba J; Watanabe H; Suhara T; Akanuma N. Chronic lithium chloride injection increases glucocorticoid receptor but not mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat brain. *Neurosci Res*. 2000;38(3):313-9.
78. Scheuch K; Höltje M; Budde H; Lautenschlager M; Heinz A; Ahnert-Hilger G, et al. Lithium modulates tryptophan hydroxylase 2 gene expression and serotonin release in primary cultures of serotonergic raphe neurons. *Brain Res*. 2010;1307:14-21.
79. Okamoto Y; Motohosi N; Hayakawa H; Muraoka M; Yamawaki S. Addition of lithium to chronic antidepressant treatment potentiates presynaptic serotonergic function without changes in serotonergic receptors in the rat cerebral cortex. *Neuropsychobiology*. 1996;33(1):17-20.
80. Klein PS; Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(16):8455-9.
81. Woodgett JR. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A. *EMBO J*. 1990;9(8):2431-8.
82. Martin M; Rehani K; Jope RS; Michalek SM. Toll-like receptor-mediated cytokine production is differentially regulated by glycogen synthase kinase 3. *Nat Immunol*. 2005;6(8):777-84.
83. Beurel E; Michalek SM; Jope RS. Innate and adaptive immune responses regulated by glycogen synthase kinase-3 (GSK3). *Trends Immunol*. 2010;31(1):24-31.
84. Beurel E; Jope RS. Lipopolysaccharide-induced interleukin-6 production is controlled by glycogen synthase kinase-3 and STAT3 in the brain. *J Neuroinflammation*. 2009;6:9.
85. Cheng YL; Wang CY; Huang WC; Tsai CC; Chen CL; Shen CF, et al. *Staphylococcus aureus* induces microglial inflammation via a glycogen synthase kinase 3 β -regulated pathway. *Infect Immun*. 2009;77(9):4002-8.
86. Yuskaitis CJ; Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 regulates microglial migration, inflammation, and inflammation-induced neurotoxicity. *Cell Signal*. 2009;21(2):264-73.

87. Beurel E; Jope RS. Differential regulation of STAT family members by glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem.* 2008;283(32):21934-44.
88. Tao X; Finkbeiner S; Arnold DB; Shaywitz AJ; Greenberg ME. Ca²⁺ influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. *Neuron.* 1998;20(4):709-26.
89. Rowe MK; Chuang DM. Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Mol Med.* 2004;6(21):1-18.
90. Chiu CT; Chuang DM. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacol Ther.* 2010;128(2):281-304.
91. Grof P. Sixty years of lithium responders. *Neuropsychobiology.* 2010;62(1):8-16.
92. Alvarez E; Pérez-Solá V; Pérez-Blanco J; Queraltó JM; Torrubia R; Noguera R. Predicting outcome of lithium added to antidepressants in resistant depression. *J Affect Disord.* 1997;42(2-3):179-86.
93. Bschor T; Canata B; Müller-Oerlinghausen B; Bauer M. Predictors of response to lithium augmentation in tricyclic antidepressant-resistant depression. *J Affect Disord.* 2001;64(2-3):261-5.
94. Sugawara H; Sakamoto K; Harada T; Ishigooka J. Predictors of efficacy in lithium augmentation for treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 2010;125(1-3):165-8.
95. Joffe RT; Levitt AJ; Bagby RM; MacDonald C; Singer W. Predictors of response to lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants in tricyclic non-responders. *Br J Psychiatry.* 1993;163:574-8.
96. Schöpf J; Baumann P; Lemarchand T; Rey M. Treatment of endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs by lithium addition. Results of a placebo-controlled double-blind study. *Pharmacopsychiatry.* 1989;22(5):183-7.
97. Sugawara H; Sakamoto K; Harada T; Ishigooka J. Predictors of efficacy in lithium augmentation for treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 2010;125(1-3):165-8.
98. Stamm TJ; Adli M; Kirchheiner J; Smolka MN; Kaiser R; Tremblay PB, et al. Serotonin transporter gene and response to lithium augmentation in depression. *Psychiatr Genet.* 2008;18(2):92-7.
99. Benedetti F; Serretti A; Pontiggia A; Bernasconi A; Lorenzi C; Colombo C, et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. *Neurosci Lett.* 2005;376(1):51-5.
100. Adli M; Hollinde DL; Stamm T; Wiethoff K; Tsahuridu M; Kirchheiner J, et al. Response to Lithium Augmentation in Depression is Associated with the Glycogen Synthase Kinase 3-Beta -50T/C Single Nucleotide Polymorphism. *Biological psychiatry.* 2007;62(11):1295-302.
101. Fernandez LA; Fox RA. Perturbation of the human immune system by lithium. *Clin Exp Immunol.* 1980;41(3):527-32.
102. Rybakowski JK. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry.* 2000;33(5):159-64.
103. Maes M; Song C; Lin AH; Pioli R; Kenis G; Kubera M, et al. In vitro immunoregulatory effects of lithium in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;143(4):401-7.
104. Szuster-Ciesielska A; Tustanowska-Stachura A; Słotwińska M; Marmurowska-Michałowska H; Kandefler-Szerszeń M. In vitro immunoregulatory effects of antidepressants in healthy volunteers. *Pol J Pharmacol.* 2003;55(3):353-62.
105. Petersein C; Sack U; Mergl R; Schönherr J; Schmidt FM; Lichtblau N, et al. Impact of lithium alone and in combination with antidepressants on cytokine production in vitro. *J Neural Transm.* 2014.

106. De Sarno P; Axtell RC; Raman C; Roth KA; Alessi DR; Jope RS. Lithium prevents and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2008;181(1):338-45.
107. Padmos RC; Hillegers MH; Knijff EM; Vonk R; Bouvy A; Staal FJ, et al. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(4):395-407.
108. Rapaport MH; Manji HK. The effects of lithium on ex vivo cytokine production. *Biol Psychiatry.* 2001;50(3):217-24.
109. Li H; Li Q; Du X; Sun Y; Wang X; Kroemer G, et al. Lithium-mediated long-term neuroprotection in neonatal rat hypoxia-ischemia is associated with antiinflammatory effects and enhanced proliferation and survival of neural stem/progenitor cells. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(10):2106-15.
110. Nahman S; Belmaker R; Azab AN. Effects of lithium on lipopolysaccharide-induced inflammation in rat primary glia cells. *Innate Immun.* 2012;18(3):447-58.
111. Lieb J. The immunostimulating and antimicrobial properties of lithium and antidepressants. *J Infect.* 2004;49(2):88-93.
112. Zhang M; Jin W; Zhou X; Yu J; Lee AJ; Sun SC. Deregulation of Tpl2 and NF-kappaB signaling and induction of macrophage apoptosis by the anti-depressant drug lithium. *Cell Signal.* 2009;21(4):559-66.
113. Himmerich H; Bartsch S; Hamer H; Mergl R; Schönherr J; Petersein C, et al. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro. *J Psychiatr Res.* 2013;47(11):1751-9.
114. Boufidou F; Nikolaou C; Alevizos B; Liappas IA; Christodoulou GN. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *J Affect Disord.* 2004;82(2):309-13.
115. Knijff EM; Breunis MN; Kupka RW; de Wit HJ; Ruwhof C; Akkerhuis GW, et al. An imbalance in the production of IL-1beta and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. *Bipolar Disord.* 2007;9(7):743-53.
116. Rapaport MH; Guylai L; Whybrow P. Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment. *J Psychiatr Res.* 1999;33(4):335-40.
117. Himmerich H; Koethe D; Schuld A; Yassouridis A; Pollmächer T. Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;179(2):447-51.
118. Sheehan DV; Lecrubier Y; Sheehan KH; Amorim P; Janavs J; Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
119. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
120. Hellweg R; Ziegenhorn A; Heuser I; Deuschle M. Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry.* 2008;41(2):66-71.
121. Zwiener I; Blettner M; Hommel G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(10):163-9.
122. Peduzzi P; Concato J; Feinstein AR; Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(12):1503-10.

123. Bauer M; Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(5):427-34.
124. Guloksuz S; Cetin EA; Cetin T; Deniz G; Oral ET; Nutt DJ. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord.* 2010;126(3):458-62.
125. Larkin EA; Carman RJ; Krakauer T; Stiles BG. Staphylococcus aureus: the toxic presence of a pathogen extraordinaire. *Curr Med Chem.* 2009;16(30):4003-19.
126. Dinges MM; Orwin PM; Schlievert PM. Exotoxins of Staphylococcus aureus. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(1):16-34, table of contents.
127. Martich GD; Boujoukos AJ; Suffredini AF. Response of man to endotoxin. *Immunobiology.* 1993;187(3-5):403-16.
128. Agrawal S; Gollapudi S; Gupta S; Agrawal A. Dendritic cells from the elderly display an intrinsic defect in the production of IL-10 in response to lithium chloride. *Exp Gerontol.* 2013;48(11):1285-92.
129. Szuster-Ciesielska A; Tustanowska-Stachura A; Słotwińska M; Marmurowska-Michałowska H; Kandefer-Szerszeń M. In vitro immunoregulatory effects of antidepressants in healthy volunteers. *Pol J Pharmacol.* 2003;55(3):353-62.
130. Young JJ; Bruno D; Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2014;169C:15-20.
131. Penkowa M; Moos T; Carrasco J; Hadberg H; Molinero A; Bluethmann H, et al. Strongly compromised inflammatory response to brain injury in interleukin-6-deficient mice. *Glia.* 1999;25(4):343-57.
132. Kossmann T; Hans V; Imhof HG; Trentz O; Morganti-Kossmann MC. Interleukin-6 released in human cerebrospinal fluid following traumatic brain injury may trigger nerve growth factor production in astrocytes. *Brain Res.* 1996;713(1-2):143-52.
133. Hashioka S; Klegeris A; Monji A; Kato T; Sawada M; McGeer PL, et al. Antidepressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. *Exp Neurol.* 2007;206(1):33-42.
134. Watanabe S; Iga J; Nishi A; Numata S; Kinoshita M; Kikuchi K, et al. Microarray analysis of global gene expression in leukocytes following lithium treatment. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(2):190-8.
135. Vines A; Cahoon S; Goldberg I; Saxena U; Pillarisetti S. Novel anti-inflammatory role for glycogen synthase kinase-3beta in the inhibition of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta-induced inflammatory gene expression. *J Biol Chem.* 2006;281(25):16985-90.
136. Hossein G; Zavareh VA; Fard PS. Combined Treatment of Androgen-Independent Prostate Cancer Cell Line DU145 with Chemotherapeutic Agents and Lithium Chloride: Effect on Growth Arrest and/or Apoptosis. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2012;4(2):75-87.
137. Bai YM; Su TP; Li CT; Tsai SJ; Chen MH; Tu PC, et al. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *Bipolar Disord.* 2014.
138. Dunn AJ. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clin Neurosci Res.* 2006;6(1-2):52-68.
139. Schiepers OJ; Wichers MC; Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(2):201-17.
140. Quan N; Banks WA. Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun.* 2007;21(6):727-35.

141. Lindqvist D; Janelidze S; Hagell P; Erhardt S; Samuelsson M; Minthon L, et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol Psychiatry*. 2009;66(3):287-92.
142. Beurel E; Jope RS. Inflammation and lithium: clues to mechanisms contributing to suicide-linked traits. *Transl Psychiatry*. 2014;4:e488.
143. Müller N; Schwarz MJ; Dehning S; Douhe A; Ceroveckí A; Goldstein-Müller B, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry*. 2006;11(7):680-4.
144. Lichtblau N; Schmidt FM; Schumann R; Kirkby KC; Himmerich H. Cytokines as biomarkers in depressive disorder: Current standing and prospects. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(5):592-603.
145. Eller T; Vasar V; Shlik J; Maron E. Effects of bupropion augmentation on pro-inflammatory cytokines in escitalopram-resistant patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol*. 2009;23(7):854-8.
146. Haastrup E; Knorr U; Erikstrup C; Kessing LV; Ullum H. No evidence for an anti-inflammatory effect of escitalopram intervention in healthy individuals with a family history of depression. *J Neuroimmunol*. 2012;243(1-2):69-72.
147. Raison CL; Rutherford RE; Woolwine BJ; Shuo C; Schettler P; Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):31-41.
148. Müller N. Immunology of major depression. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2-3):123-30.
149. Kosloski LM; Kosmacek EA; Olson KE; Mosley RL; Gendelman HE. GM-CSF induces neuroprotective and anti-inflammatory responses in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine intoxicated mice. *J Neuroimmunol*. 2013;265(1-2):1-10.
150. Kreisel T; Frank MG; Licht T; Reshef R; Ben-Menachem-Zidon O; Baratta MV, et al. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. *Mol Psychiatry*. 2013.
151. Rybakowski JK; Suwalska A. Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(5):617-22.
152. Ferenczajtajn E; Skibinska M; Kaczmarek M; Losy J; Rybakowski JK. Neurobiology and temperament in the offspring of excellent lithium responders. *World J Biol Psychiatry*. 2014:1-6.
153. de Sousa RT; van de Bilt MT; Diniz BS; Ladeira RB; Portela LV; Souza DO, et al. Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipolar mania: a preliminary 4-week study. *Neurosci Lett*. 2011;494(1):54-6.
154. Sartorius A; Hellweg R; Litzke J; Vogt M; Dormann C; Vollmayr B, et al. Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(6):270-6.
155. Klein AB; Williamson R; Santini MA; Clemmensen C; Ettrup A; Rios M, et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(3):347-53.
156. Karege F; Schwald M; Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*. 2002;328(3):261-4.
157. Polyakova M; Stuke K; Schuemberg K; Mueller K; Schoenknecht P; Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014;174C:432-40.

158. Rybakowski JK; Suwalska A; Skibinska M; Szczepankiewicz A; Leszczynska-Rodziewicz A; Permoda A, et al. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry*. 2005;38(4):166-70.
159. Rothermundt M; Arolt V; Fenker J; Gutbrodt H; Peters M; Kirchner H. Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;251(2):90-7.
160. Yoon HK; Kim YK; Lee HJ; Kwon DY; Kim L. Role of cytokines in atypical depression. *Nord J Psychiatry*. 2012;66(3):183-8.
161. Marques-Deak AH; Neto FL; Dominguez WV; Solis AC; Kurcgant D; Sato F, et al. Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2007;41(1-2):152-9.
162. Hegerl U; Bottner AC; Holtschmidt-Täschner B; Born C; Seemüller F; Scheunemann W, et al. 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):1075-80.
163. Strauss M; Sander C; Mergl R; Merz C; Schönknecht P; Hegerl U. Onset of Depression Inventory (ODI)--assessment of the speed of onset of depressive episodes. *J Affect Disord*. 2012;142(1-3):156-60.
164. Himmerich H; Fischer J; Bauer K; Kirkby KC; Sack U; Krügel U. Stress-induced cytokine changes in rats. *Eur Cytokine Netw*. 2013;24(2):97-103.
165. Raison CL; Capuron L; Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27(1):24-31.
166. Webster JC; Oakley RH; Jewell CM; Cidlowski JA. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(12):6865-70.
167. Zunszain PA; Anacker C; Cattaneo A; Carvalho LA; Pariante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(3):722-9.
168. Myint AM; Leonard BE; Steinbusch HW; Kim YK. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *J Affect Disord*. 2005;88(2):167-73.
169. Kim YK; Jung HG; Myint AM; Kim H; Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;104(1-3):91-5.
170. Vogelzangs N; Duivis HE; Beekman AT; Klufft C; Neuteboom J; Hoogendijk W, et al. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e79.
171. Köhler O; Benros ME; Nordentoft M; Farkouh ME; Iyengar RL; Mors O, et al. Effect of Anti-inflammatory Treatment on Depression, Depressive Symptoms, and Adverse Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(12):1381-91.
172. Sommer IE; de Witte L; Begemann M; Kahn RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(4):414-9.
173. Nery FG; Monkul ES; Hatch JP; Fonseca M; Zunta-Soares GB; Frey BN, et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(2):87-94.
174. de Araujo-Martins L; de Oliveira RM; dos Santos GV; dos Santos RC; dos Santos AA; Giestal de Araujo E. Treatment in vitro of retinal cells with IL-4 increases the

- survival of retinal ganglion cells: the involvement of BDNF. *Neurochem Res.* 2013;38(1):162-73.
175. Bouhy D; Malgrange B; Multon S; Poirrier AL; Scholtes F; Schoenen J, et al. Delayed GM-CSF treatment stimulates axonal regeneration and functional recovery in paraplegic rats via an increased BDNF expression by endogenous macrophages. *FASEB J.* 2006;20(8):1239-41.
176. Makar TK; Bever CT; Singh IS; Royal W; Sahu SN; Sura TP, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene delivery in an animal model of multiple sclerosis using bone marrow stem cells as a vehicle. *J Neuroimmunol.* 2009;210(1-2):40-51.
177. Baron R; Nemirovsky A; Harpaz I; Cohen H; Owens T; Monsonego A. IFN-gamma enhances neurogenesis in wild-type mice and in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2008;22(8):2843-52.
178. Lotrich F. Inflammatory cytokines, growth factors, and depression. *Curr Pharm Des.* 2012.
179. Crossley NA; Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(6):935-40.
180. Bus BA; Molendijk ML; Penninx BW; Buitelaar JK; Prickaerts J; Elzinga BM, et al. Low serum BDNF levels in depressed patients cannot be attributed to individual depressive symptoms or symptom cluster. *World J Biol Psychiatry.* 2013.
181. Guloksuz S; Altinbas K; Aktas Cetin E; Kenis G; Bilgic Gazioglu S; Deniz G, et al. Evidence for an association between tumor necrosis factor-alpha levels and lithium response. *J Affect Disord.* 2012;143(1-3):148-52.
182. Röhrig B; du Prel JB; Blettner M. Study design in medical research: part 2 of a series on the evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(11):184-9.
183. Tarrant JM. Blood cytokines as biomarkers of in vivo toxicity in preclinical safety assessment: considerations for their use. *Toxicol Sci.* 2010;117(1):4-16.
184. Wong ML; Dong C; Maestre-Mesa J; Licinio J. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response. *Mol Psychiatry.* 2008;13(8):800-12.
185. Felger JC; Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience.* 2013;246:199-229.
186. Raison CL; Borisov AS; Majer M; Drake DF; Pagnoni G; Woolwine BJ, et al. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(4):296-303.
187. Kennedy SH; Downar J; Evans KR; Feilotter H; Lam RW; MacQueen GM, et al. The Canadian Biomarker Integration Network in Depression (CAN-BIND): advances in response prediction. *Curr Pharm Des.* 2012;18(36):5976-89.
188. Raison CL; Miller AH. Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep.* 2011;13(6):467-75.
189. Holsboer F. How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(8):638-46.
190. Papakostas GI; Shelton RC; Kinrys G; Henry ME; Bakow BR; Lipkin SH, et al. Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: a Pilot and Replication Study. *Mol Psychiatry.* 2011.
191. Miller DB; O'Callaghan JP. Personalized medicine in major depressive disorder -- opportunities and pitfalls. *Metabolism.* 2013;62 Suppl 1:S34-9.
192. Filiou MD; Turck CW. General overview: biomarkers in neuroscience research. *Int Rev Neurobiol.* 2011;101:1-17.

193. McKnight RF; Adida M; Budge K; Stockton S; Goodwin GM; Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9817):721-8.

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BADO	Basisdokumentation
BBTP	2'-[2-Benzothiazoyl]-6'-Hydroxybenzothiazolphosphat
BDNF	Brain-derived neurotropic factor
BMI	Body-Maß-Index
CGI	Clinical global impression
Chi ²	Chi-Quadrat Test
CREB	Cyclic AMP response element binding protein
CRH	Corticotropin releasing hormone
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender-Faktor
GSK-3b	Glykogen-Synthase-Kinase-3 beta
HAMD	Hamilton rating scale for depression
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Achse
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
IL	Interleukin
IFN- α	Interferon alpha
IFN- γ	Interferon gamma
IQR	Interquartilabstand
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LA	Lithiumaugmentation
LPS	Lipopolysaccharid
LR	Likelihood Ratio
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MHC II Major	Histocompatibility Komplex
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
mRNA	Messenger-RNA
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NaSSA	Noradrenerges und spezifisches serotonerges Antidepressivum
NF- κ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NK	Natürliche Killerzelle
ODI	Onset of depression inventory
OKT3/5C3	Murine anti-human CD3 monoclonal antibody OKT3 and the 5C3 monoclonal antibody
PHA	Phytohaemagglutinin
PP	Per-protocol
RNA	Ribonucleic acid
rpm	Revolutions per minute
SD	Standard deviation
SNP	Single nucleotide polymorphism
SNRI	Selektiver Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selektiver Serotonin Wiederaufnahmehemmer
STAT	Signal transducer and activator of transcription
TCA	Trizyklische Antidepressiva
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TRD	Therapieresistente Depression
TSST-1	Toxic shock syndrome Toxin-1
ZNS	Zentrales Nervensystem

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marlene Busche, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Verlauf immunologischer Parameter bei unipolarer therapieresistenter Depression unter Lithiumaugmentation und ihre Bedeutung zur Responseprädiktion“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Mazda Adli für die Einbindung in das wissenschaftliche Projekt und die Überlassung des Themas bedanken. Ein besonderer Dank gilt Dr. Roland Ricken für die engagierte, motivierende und kompetente Betreuung meiner Doktorarbeit.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern und der AG Affektive Störungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie sowie dem Wissenschaftsnetz Depression für die Unterstützung und das angenehme Arbeitsumfeld danken.

Ich bedanke mich herzlich bei all denjenigen, die mich auf dem Weg zur Dissertation unterstützt und begleitet haben, insbesondere meinen Eltern.