

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

**„Serum Biomarker als Prädiktor für das
Therapieansprechen bei Erwachsenen
mit einer Depression“**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Marc Bausch

aus

Ettelbruck

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Günter Stalla

Mitberichterstatter: PD Dr. Florian Seemüller

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Jung-Sievers Caroline
Dr. Stieg Mareike

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung	8
1.1. Depression.....	9
1.1.1. Neuere Ansätze der Klassifikation.....	9
1.1.2. Prädiktion der Verläufe und Therapien.....	10
1.1.3 Rolle der Serum Biomarker in der Prädiktion.....	11
1.2. Evidence Mapping und Scoping Review.....	16
1.3 Ziel.....	16
2. Material und Methoden.....	18
2.1. Protokoll für die Literaturrecherche	18
Schritt 1: Identifizieren der Forschungsfrage.....	18
Schritt 2: Identifizierung relevanter Studien.....	19
Schritt 3: Studiena Auswahl	20
Schritt 4: Auswertung der Daten.....	28
Schritt 5: Zusammentragen, Zusammenfassen und Berichten der Ergebnisse	28
2.2 Quality appraisal	29
3. Ergebnisse.....	31
3.1. Ergebnisse der Literaturrecherche.....	31
3.1.1. Allgemeine Literaturrecherche.....	31
3.2. Studienergebnisse	33
3.2.1. Allgemeine Ergebnisse	34
3.2.2. Biomarker.....	45
4. Diskussion	62
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	62

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	4
4.2 Diskussion der Ergebnisse	62
HPA-Achse	62
BDNF	64
Oxidativer Stressmarker.....	66
4.3 Diskussion der Methoden	68
4.4 Zusammenfassung	69
4.5. Ausblick	71
5. Literaturverzeichnis	73
6. Danksagung.....	79

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	—	Adrenocorticotropic hormone
BDI	—	Beck Depression Inventory
BDNF	—	Brain derived neurotrophic factor
BM	—	Biomarker
CBT	—	cognitive behavioral therapy
CES-D	—	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CRH	—	Corticotropin-releasing hormone
CRP	—	C-reactive Protein
DHEA-S	—	Dehydroepiandrosteron
ECT	—	Electroconvulsive therapy
GDS	—	Geriatric Depression Scale
HADS	—	Hospital Anxiety Depression Scale
HDL	—	High-density lipoprotein
HRT	—	Hormonersatztherapie
IGM	—	impaired glucose metabolism
LDL	—	Low density lipoprotein
LH	—	Luteinizing hormone
PHQ	—	Patient Health Questionnaire
PDD	—	previously diagnosed type 2 diabetes
PON 1	—	Paraoxonase 1
MA	—	Meta-Analyse
MADRS	—	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MDD	—	major depressive disorder
MHI-5	—	Mental Health Index
MMPI	—	Minnesota Multiphasic Personality Inventory

NIBS	—	non-invasiv brain stimulation
IL	—	Interleukin
RCT	—	randomisierte kontrollierte Studie
rTMS	—	repetitive transcranial magnetic stimulation
SCID	—	Structured Clinical Interview for DSM-IV
SR	—	Systematic Review
SRI	—	Serotonin Reuptake Inhibitors
SSRI	—	Selective Serotonine Reuptake Inhibitor
tDCS	—	transcranial direct current stimulation
TNF	—	Tumor necrosis factor
TRT	—	Testosteronersatztherapie
TSH	—	Thyroid-stimulating hormone
UDD	—	undiagnosed diabetes

Abbildungsverzeichnis

1. Abbildung: Übersichtstabelle der Biomarker.....	23
2. Abbildung: Übersichtstabelle der Searchterms für Biomarker.....	26
3. Abbildung: Flowchart der gesamten Studiensuche.....	31
4. Abbildung: Übersichtsdiagramm der Ergebnisse.....	33
5. Abbildung: Evidenz Map der Studien, die Serum Biomarker bei Patienten mit depressive Grunderkrankung untersuchen.....	35
6. Abbildung: Flowchart der Studien über HPA-Axis.....	45
7. Abbildung: Harvest Plot HPA Achse.....	47
8. Abbildung: Flowchart der Studien über Testosteron.....	49
9. Abbildung: Harvest Plot Testosteron.....	50
10. Abbildung: Flowchart der Studien über Interleukin 6.....	52
11. Harvest Plot Interleukin 6.....	53
12. Abbildung: Flowchart der Studien über Glukose.....	56
13. Abbildung: Harvest Plot Glukose.....	58
14. Abbildung: Flowchart der Studien über BDNF.....	59
15. Abbildung: Harvest Plot BDNF.....	60

1. Einleitung

Die depressive Störung ist zu einer Hauptlast für Gesellschaft und Einzelpersonen weltweit geworden. Psychische- und Verhaltensstörungen stiegen zwischen 1990 und 2010 von 5,4% auf 7,4% der DALYs (*Disability – adjusted life years*) nach der Global Burden of Disease Study 2010 mit der depressiven Störung als Hauptursache [1]. Es wird geschätzt, dass etwa 38% der EU-Bevölkerung an einer psychischen Störung leiden, das sind um 164 Millionen Menschen, die jedes Jahr mit einer Depression als eine der häufigsten Erkrankungen betroffen sind [2]. Die Sterblichkeit ist bei älteren Patienten mit depressiven Symptomen erhöht [3].

Entsprechend der S3 Leitlinien für die unipolare Depression erfolgt zurzeit das Screening, die Diagnostik und Prognose ausschließlich durch die psychopathologische Befunderhebung [4, 5]. Aktuelle Forschungsbemühungen gehen dahin, spezifische biologische „Marker“ zu identifizieren, um die psychische Diagnostik oder Therapieentscheidungen zu unterstützen. Aus den derzeit untersuchten Markern, Prädiktoren, Algorithmen, Modulatoren und Korrelaten der psychiatrischen Grundlagenforschung haben sich jedoch noch keine wegweisenden evidenzbasierten Faktoren für die Diagnostik in der Primärversorgung herauskristallisiert.

Diese Arbeit dient dazu, eine Übersicht über einfach zu erhebende Serummarker zu geben und ob es hier mögliche Kandidaten für eine Prädiktion von Diagnose und Therapieansprechen zur Überführung in die Primärversorgung gibt.

1.1. Depression

Die folgenden Abschnitte gehen näher auf die Fortschritte in der Diagnostik und entsprechende Prädiktion einer Depression ein. Weiter wird mit dem Begriff Depression bzw. depressive Störung die depressive Störung im Sinne der „Major Depression“ laut DSM-IV, bzw. depressiven Episode“ nach ICD-10 genannt.

1.1.1. Neuere Ansätze der Klassifikation

Aktuell erfolgt die Diagnose, sowie Prognose einer depressiven Störung anhand der gängigen Klassifikationen ICD-10 oder DSM-IV. Diese traditionelle Differenzierung erfolgt anhand psychiatrischer Phänotypen, welche fast ausschließlich auf klinischen Symptomen beruht, ohne biologische Unterschiede zu berücksichtigen. Entsprechend sind Untergruppen von Patienten schwer zu unterscheiden [6].

Ein neuer Ansatz, welcher vor allem in der psychiatrischen Forschung zum gebraucht kommt, ist die Einteilung des *Research Domain Criteria* (Rdoc). Hierbei handelt es sich um ein aktuell praktisch anwendbares, alternatives Diagnosemanual basierend auf den neuesten Erkenntnissen der Kognitiven Neurowissenschaft, welches dimensional und transdiagnostisch angelegt ist [7]. Ziel des Rdoc ist es, Mechanismen zu identifizieren, die die Ätiologie und Pathophysiologie psychiatrischer Störungen erklären, eine frühere und genauere Diagnose ermöglichen und Behandlungsreaktionen und -ergebnisse vorhersagen können [8, 9]. Es umfasst Genetik und Verhaltensforschung, einschließlich des Einflusses der Umwelt auf die Neuroentwicklung sowie wichtig für unsere Arbeit auch Biomarker, in ein breites neurowissenschaftliches Paradigma der Psychiatrie. In seiner derzeitigen Form ist das Rdoc jedoch möglicherweise ein zu beschränktes theoretisches Modell, um ein vollständiges Verständnis dafür zu erhalten, warum sich eine psychische Erkrankung

entwickelt, wie sie fortschreitet und wie verschiedene Behandlungen sie kontrollieren können.

1.1.2. Prädiktion der Verläufe und Therapien

Bezüglich der Prädiktion wurden in den letzten Jahren einige Fortschritte erzielt. Zum Beispiel ist ein frühes Erkrankungsalter ein konsistenter Prädiktor für eine größere Symptomschwere bei psychischen Störungen, wenn auch nicht unbedingt für das Behandlungsergebnis [10]. Der Schweregrad der Symptome ist ein anderer gut untersuchter Prädiktor, aber sein Vorhersagewert variiert je nach Diagnose. Eine depressive Störung spricht besser auf Medikamente an, wenn die Symptome schwerwiegend sind [11].

Jedoch zeigen sich solche Prädiktoren, im Laufe der Zeit als ungenau, sowie möglicherweise instabil, da einer der größten Haupteinschränkungen deren Abhängigkeit von der Diagnose und klinischen Merkmalen im Rahmen der klinischen Bewertungen ist [12].

Neue Diagnosesysteme wie das o.g. Research Domain Criteria (Rdoc) versuchen, dieses Problem zu adressieren, indem sie sich auf Dimensionen von beobachtbarem Verhalten und neurobiologischen Maßnahmen konzentrieren und dessen möglichen Zusammenhänge analysieren [13].

Ein anderer nennenswerter Ansatz ist der PredictD Score. Dieser ist ein Risikoalgorithmus, der entwickelt wurde, um das Risiko eines Auftretens einer schweren Depression über 12 Monate bei Teilnehmern der Allgemeinmedizin in Europa vorherzusagen. Es war der erste Risikoalgorithmus auf dem Gebiet der psychischen Störungen [14].

Weitere Ansätze zur Prädiktion sind Marker, die Gegenstand der laufenden Forschung sind. Diese umfassen Maßnahmen zur Genexpression [15], bildgebende Verfahren [16], Elektroenzephalogramm-Maßnahmen [17], Herzfrequenzvariabilität (HRV) [18] und Metabolomics. Einige interessante Befunde sind auch auf dem Gebiet der Proteomik aufgetaucht. Diese gehen über Messungen einzelner Proteine hinaus, um weit verbreitete Muster der Proteinexpression zu bewerten [19].

In dieser Arbeit gehen wir näher auf Serum Biomarker ein, da sie im Vergleich zu anderen Markern den Vorteil bieten, auch in primärversorgenden, ambulanten Settings leicht messbar zu sein und zur Verfügung stehen könnten.

1.1.3 Rolle der Serum Biomarker in der Prädiktion

Innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte, konnte man in der Literatur eine wachsende Anzahl an mutmaßlichen Biomarkern für die Depression auffinden. Diese deuten zunehmend darauf hin, dass depressive Patienten signifikant unterschiedliche biologische Profile verglichen mit gesunden Kontrollen aufweisen [20].

Biomarker bieten ein potenzielles Ziel zur Identifizierung von Prädiktoren bezüglich der Reaktion auf verschiedene Interventionen [21].

Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass Marker, die die Aktivität von entzündungs-, neurotransmitter-, neurotrophe, neuroendokrinen und metabolischen Systemen widerspiegeln, in der Lage sind, die psychischen und physischen Gesundheitsergebnisse bei derzeit depressiven Personen vorherzusagen, aber es gibt viele Unstimmigkeiten zwischen den Befunden [22].

Hierbei erweist es sich als schwierig die genaue Beziehung innerhalb der Pathologie der Depression aufzuklären und somit erweisen sich die einzelnen Marker bisweilen als ungenaues diagnostisches Werkzeug [22].

Seit Smiths wegweisender Arbeit über die Makrophagenhypothese [23] hat diese etablierte Literatur bei depressiven Patienten erhöhte Konzentrationen verschiedener proinflammatorischer Marker gefunden, die weitestgehend überprüft wurden [24-26]. Zwölf inflammatorische Proteine wurden in Metaanalysen ausgewertet, in denen depressive und gesunde Kontrollpopulationen verglichen wurden.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse nahe, dass selbst bei der Kontrolle von Faktoren wie Body-Mass-Index (BMI) und Alter bei etwa einem Drittel der depressiven Patienten Entzündungsreaktionen abnormal erscheinen [27, 28]. Das Entzündungssystem ist jedoch äußerst komplex und es gibt zahlreiche Biomarker, die verschiedene Aspekte dieses Systems repräsentieren.

Die fehlende Suppression von Cortisol als Reaktion auf Dexamethason bei Patienten mit Depression war der erste Befund, der die Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Hyperaktivität (HPA) in der Pathophysiologie der Depression unterstützte [29].

Eine Meta-Analyse, die den Zusammenhang zwischen HPA-Achsen-Hyperaktivität (Dexamethason-Nicht-Suppression) und Depression untersuchte, legte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nahe. Wobei Patienten mit leichter Depression eine höhere HPA-Hyperaktivität im Vergleich zu Kontrollen

aufwiesen, jedoch niedriger als die von Patienten mit major depressiv disorder (MDD) [30].

In den letzten Jahren haben neue Techniken in der Proteomik, Metabolomik, Genetik und Epigenetik zu mehreren neuen Biomarkern geführt, die in der Depression vorgeschlagen werden. Proteomische Techniken wurden verwendet, um neun differenzierende Proteine, die zum Lipidmetabolismus und Immunsystem gehören, von unbehandelten Patienten mit einer depressiven Störung zu identifizieren, wenn sie mit gesunden Kontrollen verglichen wurden [31].

In ähnlicher Weise wurden metabolomische Techniken wie die auf Kernspinresonanz (NMR) basierende Analyse sowohl von Urin als auch von Plasma verwendet, um im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei mit der Behandlung naiven Patienten mit Depressionen die mit Lipidstoffwechsel und Neurotransmittersystem in Verbindung stehenden Proteine zu identifizieren [31]. Die Rolle von im Gehirn abgeleiteten neurotrophischen Genpolymorphismen, Glucocorticoid-Rezeptor-Polymorphismus und Serotonin-Gen-Rezeptor wurde mit einigen ermutigenden Ergebnissen in der Diagnose und Prognose einer Depression untersucht. Obwohl die Ergebnisse der genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) bei Depressionen bisher keinen großen Durchbruch erzielt konnten, könnten sie möglicherweise eine Rolle bei der Stratifizierung einer Depression spielen [32].

Besonders interessant sind hier periphere Biomarker (auf Blutbasis) da sie relativ nichtinvasiv (abgesehen von der Notwendigkeit einer Blutprobe) und leichter zu messen sind; daher haben sie ein größeres Potenzial für die translationale Anwendung in der klinischen Routine, verglichen mit bildgebenden, genetischen

und ZNS-Biomarkern. Periphere Biomarker wie HPA-Achsen-, Entzündungs- und Monoamin-Systeme könnten eine Rolle bei der Depressionsdiagnose spielen, indem sie einen "biologischen Subtyp" der Depression identifizieren und die Depression prognostizieren, indem sie das Therapieansprechen vorhersagen, was wiederum in der Stratifikation und Management des Schweregrads helfen könnte [33-35]. Es wurde vorgeschlagen, dass verschiedene Biomarker für Entzündungs- und oxidativen Stress eine potenzielle Rolle spielen, nicht nur bei der Vorhersage der antidepressiven Reaktion, sondern auch bei der Verbesserung der Therapieabstimmung und -prognose bei Patienten mit einer Depression [36]. Beispielsweise zeigte eine Arbeit, die auf einer multizentrischen Studie mit Depressionspatienten basierte, dass eine Interaktion zwischen Antidepressiva und C-reaktivem Protein bei Patienten mit erhöhtem CRP eher auf Nortriptylin als auf Escitalopram ansprach [37].

Und obwohl es eine Reihe von Studien gibt, die die verschiedenen neurobiologischen Marker analysierten, die bei depressiven Patienten persistieren, konnte bis jetzt kein spezifischer Marker aus einem einzelnen biologischen System ausfindig gemacht werden, um die gegenwärtigen diagnostischen Kriterien für MDD-Patienten signifikant zu verbessern. Da einzelne Biomarker nicht ausreichend sind, ist einer der momentanen Ansätze, mehrere Biomarker als sogenannte Multiplex-Assays zusammen zu nehmen, derzeit am vielversprechendsten. Diese scheinen konstante Ergebnisse zu liefern, um die Diagnose und Forschung einer Depression weiter zu standardisieren [20]. Wie frühere Studien gezeigt haben, wird die Pathologie einer Depression durch Störungen von multiplen Systemen beeinflusst, einschließlich der HPA-Achse, oxidativen Signalwegen, entzündlichen Prozessen und neurotropher Homöostase. Die gemeinsame Messung der

vermeintlichen Marker jedes Systems könnte wahrscheinlich die Leistungsfähigkeit eines für MDD entwickelten diagnostischen Panels erhöhen. Dieses Konzept wird durch Studien gestützt, die mehrere Biomarker unterschiedlicher Herkunft verwenden und als mögliche Marker für depressive Störungen betrachtet werden, um die Spezifität und Sensitivität bei der Diagnose von MDD zu erhöhen [20] [34].

Nennenswert sind hierbei Brand et al. die einen Markerset mit gutem Potenzial anfertigten, sowie Lopresti et al. die von einem weiteren umfangreichen Satz von oxidativen Stressmarkern, mit guter Aussagekraft zur Verbesserung der Therapieantwort berichteten [36, 38]. Ein ähnlicher Ansatz wurde von Papakostas et al. gewählt. Hier wurde eine heterogene Gruppe von Serum Biomarkern (Entzündungsreaktionen, HPA-Achsen und metabolische Systeme) ausgewählt, die in früheren Studien zwischen depressiven und Kontrollpersonen unterschieden und ein Risikoscore erstellt [39]. Dieser Messwert war in der Lage, zwischen MDD und Kontrollgruppen mit einer Genauigkeit von 80%-90% Sensitivität und Spezifität zu unterscheiden [40].

Hierdurch könnte sich in Zukunft die Möglichkeit ergeben, eine maßgeschneiderte Pharmakotherapie einzuführen. Darüber hinaus kann der Nachweis einer dosisabhängigen Reaktion dieser Marker unter den Behandlungsbedingungen dazu beitragen, eine geeignete Dosisauswahl während klinischer Studien genauer zu bestimmen und dadurch die Arzneimittelentdeckung und -entwicklung zu optimieren. Dies zu wissen, bringt den Fokus der zukünftigen Forschung auf einen optimierten translatorischen Ansatz [40].

1.2. Evidence Mapping und Scoping Review

Evidence Mapping es ein methodischer Ansatz, der dazu dient, vorhandene und fehlende Evidenz für medizinische Fragestellungen in ihrer Quantität, Qualität und unter Darstellung, bei der immer größer werdenden Anzahl der täglich veröffentlichten Studien, systematisch darzustellen. Hierbei generiert man eine Übersicht, meist in Form einer Tabelle, mit dessen Hilfe man sich über den momentanen Forschungsstand zu diagnostischen Vorgehensweisen bei festgelegten Krankheitsbildern wie zum Beispiel Studiencharakteristika, Studienanzahl, Populationscharakteristika, Studienergebnisse zu therapeutischen, präventiven, diagnostischen, gesundheitsökonomischen Fragestellungen, informieren kann. Werden diese Daten nicht nur in Tabellen Form, sondern auch noch deskriptiv narrativ dargestellt, spricht man von einem Scoping Review. Die Darstellung der Ergebnisse ist hierbei eine besondere Herausforderung, da sie eine enorme Komprimierung verschiedener Informationen bedeutet [41].

1.3 Ziel

Diese Arbeit hat das Ziel mit Hilfe von zwei verschiedenen neuen Methoden der Evidenz basierten Medizin (Evidence Mapping und Scoping Review) die Wertigkeit der aktuell bekannten Serum Biomarker für die Vorhersage in Bezug auf Therapieansprechen bei Erwachsenen mit einer depressiven Grunderkrankung zu identifizieren und die zusätzlich als Hilfe für Interventionsentscheidungen dienen könnten. In diesem Zusammenhang werden folgende Fragen beantwortet:

A. Auf der Grundlage der vorliegenden Literatur, welche Biomarker sind die wahrscheinlichsten Kandidaten für ein rationales Screening mit dem Versuch, die Behandlungsergebnisse bei depressiven Erwachsenen vorherzusagen?

B. Gibt es prädiktive Biomarker für das Therapieansprechen bei depressiven Erwachsenen im Hinblick auf spezielle therapeutische Ansätze (z.B. Psychopharmakologie vs. Psychotherapie)?

2. Material und Methoden

2.1. Protokoll für die Literaturrecherche

Unser Protokoll wurde unter Verwendung des von Arksey und O'Malley (2005) [42] vorgeschlagenen Scoping Review methodologischen Rahmens entwickelt.

Anhand dieser Vorgaben gingen wir wie folgt vor, um die Durchführung eines Scoping Reviews durchzuführen:

- Schritt 1 Identifizieren der Forschungsfrage
- Schritt 2 Identifizierung relevanter Studien
- Schritt 3 Studienausswahl
- Schritt 4 Auswertung der Daten
- Schritt 5 Zusammentragen, Zusammenfassen und Berichten der Ergebnisse

Schritt 1: Identifizieren der Forschungsfrage

Der Ausgangspunkt war eine Fragestellung festzulegen, auf welche unsere Suchstrategien aufgebaut werden konnte.

Zur Formulierung der Fragestellung kann man sich das PICO-Schema [43] zu Nutze machen. Dieses ist ein häufig verwendetes Hilfsmittel der Evidenz-Basierten Medizin.

Das PICO Schema steht als Akronym für:

P= Population= Beschreibung der Gruppe von Patienten

I= Intervention= Welche Intervention ist Gegenstand der Gegenwertigen Untersuchung

C= Comparison = Kontrollgruppe

O= Outcome= Was soll erreicht werden?

Patientencharakteristika, Art der Intervention, Kontrolle und Ergebnis (PICO) ist eine der Methoden, welche vorgeschlagen wurden, um die Suche nach klinischer Literatur zu verbessern. Bei dieser Methode wird der Wissenschaftler beauftragt, die klinische Frage in Bezug auf PICO zu definieren, so dass die klinische Frage mit relevanter wissenschaftlicher Literatur in Übereinstimmung gebracht werden kann, wodurch die Wiedergewinnung verbessert wird [44].

Unsere Fragestellung war: welche Biomarker sind die wahrscheinlichsten Kandidaten für ein rationales Screening mit dem Versuch, die Behandlungsergebnisse bei depressiven Erwachsenen vorherzusagen und gibt es prädiktive Biomarker für das Therapieansprechen bei depressiven Erwachsenen im Hinblick auf spezielle therapeutische Ansätze (z. B. Psychopharmakologie vs. Psychotherapie).

Schritt 2: Identifizierung relevanter Studien

Wie bereits angedeutet, war der Sinn bei der Identifizierung von Primärstudien des Bereichs (veröffentlicht und unveröffentlicht) so umfassend wie möglich zu sein, um unsere zentrale Forschungsfrage beantworten zu können. Um dies zu erreichen, legten wir eine Strategie fest, bei der nach Forschungsnachweisen aus verschiedenen Quellen gesucht werden konnte:

- elektronische Datenbanken
- Referenzlisten
- Handsuche in relevanten Journals
- bestehende Netzwerke, relevante Organisationen und Konferenzen.

Zur Datenverwaltung der endgültigen Suchergebnisse verwendeten wir die Endnote-Bibliothek. Mithilfe dessen konnten wir die entsprechenden Referenzen für die Aufnahme in die Dissertation zur Literaturübersicht miteinbeziehen.

Schritt 3: Studienauswahl

Um eine große Anzahl an irrelevanten Studien auszuschließen, entschieden wir uns verschiedene Einschlusskriterien festzulegen, welche die Ergebnisse filtern würden.

Die Literaturrecherche wurde für alle Studien durchgeführt, die von 1994 bis Februar 2016 in der PubMed Datenbank publiziert wurden. Wir entschieden aufgrund der Ersterscheinung der DSM-IV 1994, die Recherche ab diesem Zeitpunkt zu starten. Die Suche wurde im Februar 2016 durchgeführt. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse der relevanten Studien auf weitere ergänzende Studien überprüft.

Basierend auf den obigen Fragen wurden alle systematischen Reviews und Metaanalysen identifiziert, in denen die Beziehung zwischen Serum-Biomarker-Level und Depression untersucht wurde und die die folgenden Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllten. Wenn nur eine begrenzte Anzahl systematischer Reviews oder Metaanalysen vorlagen, wurde auf Reviews, Richtlinien oder Primärstudien zurückgegriffen.

Anfänglich wurden für die systematische Suche folgende Begriffe verwendet: "Meta-Analyse * ODER Metaanalyse * ODER Systematic review " und untersuchtes Krankheitsbild "Depression" (oder ähnliche Mesh-Terms) und die entsprechenden Prädiktoren, bzw. Biomarker wie z.B. "Testosteron" und "Therapy response". Für die verschiedenen Suchbereiche wurden die gleichen „Filter“ verwendet, so dass nur der individuelle Begriff für den Suchbereich variierte. (Suchbegriff AND Filters: Publication Date since 1994, Humans, Meta-Analysis, Systematic review, Review, Randomized controlled trial).

Wann immer keine systematischen Reviews gefunden werden konnten, wurde nachträglich nach Reviews und wenn auch diese keine Resultate ergab nach Primärstudien und / oder Leitlinien recherchiert.

Anschließend wurden die Einschluss- und Ausschlusskriterien auf alle Zitate und Abstracts angewendet. Die Volltexte der Arbeiten wurden für jene Studien erhalten, die die Kriterien unserer Forschungsfrage erfüllten. Wenn die Relevanz einer Studie vom Abstract nicht eindeutig war, dann wurde der vollständige Artikel angefordert.

Der nächste Schritt zur endgültigen Entscheidung bezüglich der Aufnahme eines Papers erforderte die Analyse des Volltexts.

Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- Systematische Reviews und Metaanalyse mit Schwerpunkt auf der prospektiven Assoziation zwischen verschiedenen Biomarkern aus dem Blut und Therapie von depressiven Störungen (als sekundäre Option wurden auch Rezensionen, Leitlinien oder Primärstudien bei

fehlender systematischer Überprüfung/ Metaanalyse berücksichtigt).

- Erwachsene (≥ 18 Jahre alt) mit einer bestätigten Diagnose einer depressiven Störung, die nach ICD-10-Kriterien definiert wurde (zuerst erschienen 1992, veröffentlicht von der Weltgesundheitsorganisation) oder DSM-IV-Kriterien (zuerst erschienen 1994, veröffentlicht von der *American Psychiatric Association* in 2013) oder DSM-V (erstmalig erschienen 2015)
- Studien, bei denen einer oder mehrere der relevanten Biomarker (Abbildung 1) in einer Serumprobe am Ausgangswert (definiert am Zeitpunkt 1) gemessen und / oder dokumentiert worden sind oder Studien, bei denen die Beurteilung der Depression zu zwei Zeitpunkten gemessen wurde (Baseline definiert als Zeitpunkt 1 und mindestens 6 Wochen nach Baseline als Zeitpunkt 2 definiert)
- Die Bewertung der Depression wurde durch standardisierte Depressionsskalen oder standardisierte Interviews gemessen

1. Abbildung: Übersichtstabelle der Biomarker	
Parameter	Serum Biomarker
HPA-Achse-bezogene	CRH, ACTH, Cortisol, CBG
Andere endokrine	TRH, TSH, T3, T4, LH, FSH, Testosteron, Estrogen, Progesteron, Prolaktin, Oxytocin, Vasopressin, (Nor-)Adrenalin, Aldosteron, DHEA, Calcitonin, Somatostatin, GnRH, GHRH, GH, IGF-1, PTH, Vitamin D, Angiotensinogen
Neurotransmitterbezogene	Serotonin, Dopamin, Melatonin, GABA, NPY, Ketone 3-Hydroxybutanic acid, TMAO
Immunsystembezogene	CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, MCP-1
Metabolische und Kardiovaskuläre Systembezogene	Cholezystokinin, Ghrelin, Gastrin, Sekretin, Adiponektin, Resistin, LDL, HDL, VLDL, ungesättigte Fettsäuren, Glucose, Pankreatische Polypeptide, Leptin, Insulin, Glukagon, Triglycerides
Neurotrophe	BDNF, VEGF, VPF, NGF
Sonstige	Citrate, Glutamin, Phenylalanin, Valin, Alanin, Glycin, NOx, S100B, Ceruloplasmin, ITIH4, C1QC, MMIF, TN-C, IL-1RA, VWF, A β 40, SF2RB, Endocannabinoide, Albumin, Ferritin, Harnsäure, Histamin, Carnitin, PAF, PON1, ADM, NSE, suPAR

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden:

- Studien mit Berichten in einer anderen Sprache als Englisch.
- Studien mit Medikamenten oder unter bestimmten Bedingungen, die die jeweiligen Biomarkermessungen beeinflussen (z. B. Schwangerschaft oder Einnahme von oraler kontrazeptiver Pille im Kontext der Cortisol-Analyse oder L-Thyroxin-Aufnahme im Zusammenhang mit Schilddrüsenhormonen).

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden unabhängig von zwei in der Endokrinologie erfahrenen Personen überprüft.

Bevor die Literaturrecherche beginnen konnte, wurden Synonyme der jeweiligen Biomarker bestimmt (s. Abbildung 2) und anschließend von Experten geprüft.

	<i>Serum Biomarker</i>	<i>Synonyme</i>
HPA Achse-bezogene Parameter	CRH	Corticotropin-releasing hormone; Corticotropin releasing factor (CRF); Corticoliberin
	ACTH	Adrenocorticotropic hormone; Corticotropin
	Cortisol	
	CBG	Corticosteroid binding globulin, Transcortin
	CRH	Corticotropin-releasing hormone; corticotropin-releasing factor (CRF); corticoliberin
andere (Neuro-) endocrine Parameter	TRH	Thyrotropin-releasing hormone; thyrotropin-releasing factor (TRF); thyroliberin; protirelin
	TSH	Thyroid-stimulating hormone; Thyreotropin;
	T3	Triiodthyronin
	T4	Thyroxin
	LH	Luteinizing hormone; Lutropin; Lutrophin
	FSH	Follicle stimulating Hormone; Gondadotropin; Follitropin
	Testosterone	Androstendione
	Estrogen	Estriol/ Estradiol/ Estrone
	Progesterone	17-OH-progesterone
	Prolactin	PRL; luteotropic hormone (LTH); Luteotropin
	Oxytocin	
	Vasopressin	AVP (arginine Vasopressin); ADH (Antidiuretic hormone); argipressin
	(Nor-)Adrenalin	(Nor-)Epinephrine
	Aldosteron	
	DHEA	Androstenolon; Prasterone; Dehydroepiandrosteron
	DHEA-S	Dehydroepiandrosteronedione
	Calcitonin	Thyreocalcitonin
	Somatostatin	GHIH (growth hormone inhib. Hormone); SRIF (somatotropin-release-inhib.-hormone)
	GnRH	Gonadotropin-releasing-hormone; luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH); luliberin; gonadorelin
	GHRH	Growth-hormone-releasing hormone; growth-hormone-releasing factor (GRF, GHRF); Somatorelin; Somatoliberin; Somatocrinin
	GH	Growth hormone; somatotropin; somatropin
	IGF-1	Insulin-like-growth factor 1; Somatomedin C
PTH/ iPTH	(intact) parathyroid hormone	
Vitamin D	Vitamin D3; Colecalciferol; Calcisol 25-OH-VitD, 1,25-OH-VitD, 25-Hydroxy-Vitamin D; Calcidiol; Calcifediol	
Angiotensinogen	Angiotensin	
Neurotransmitter-bezogene Parameter	Serotonin	5-Hydroxytryptamin; 5-HT; Enteramine
	Dopamin	DA; Prolactosatin; Intropin; Revivan; Oxytyramine; Prolactin inhibiting factor; Prolactin inhibiting hormone PIH; 3-hydroxytyramin
	Melatonin	
	GABA	Gamma-aminobutyric acid
	NPY	Neuropeptide Y
	Ketone 3-Hydroxybutanic acid	
	TMAO	Trimethylamine N-oxide
Immunsystembezogene Parameter	IL-6	Interleukin 6
	CRP	C-reactive protein
	TNF- α	Tumor Necrosis Factor alpha
	IL-1 β	Interleukin 1 beta
	IL-4	Interleukin 4
	IL-10	Interleukin 10
	MCP-1	monocyte chemotactic protein 1; small inducible cytokine A2; CCL2 (CC-chemokine ligand 2 ,CC-Chemokinligand 2)
	Cholezystokinin	CCK; CCK-PZ; Pankreozymin (PZ, PKZ)
Ghrelin	Lenomorelin; Growth-hormone-release-Inducing hormone?	

Metabolische und Kardiovaskuläre Systembezogene Parameter	Gastrin	Polypeptid 101 (PP101)
	Sekretin	
	Adiponectine	GBP-28; apM1; AdipoQ; Acrp30
	Resistin	adipose tissue-specific secretory factor (ADSF); C/EBP-epsilon-regulated myeloid-specific secreted cysteine-rich protein (XCP1)
	HDL	High-density lipoprotein
	LDL	Low density lipoprotein
	VLDL	Very low-density lipoprotein
	Unsaturated lipids	
	Glucose	
	Pankreatic Polypeptide	
	Leptin	
	Insulin	
	Glukagon	
	Triglycerides	
Neurotrophe	BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
	VEGF	Vascular endothelial growth factor
	VPF	vascular permeability factor
	NGF	Nerve growing factor
Metabolische und Kardiovaskuläre Systembezogene Parameter	Citrate	
	Glutamin	
	Phenylalanine	
	Valine	
	Alanine	
	Glycin	
	NOx	Nitric oxide metabolites
	S100B	
	Ceruloplasmin	CP-2
	ITIH4	Inter- α -trypsin-inhibitor heavy chain H4
	C1QC	C1q complex
	MMIF	Macrophage migration inhibiting factor; glycosylation-inhibiting factor (GIF); L-dopachrome isomerase; phenylpyruvate tautomerase
	TN-C	Tenascin C
	IL-1RA	Interleukin-1 receptor antagonist
	VWF	Von Willebrand factor
	A β 40	Amyloid- β protein 40
	SF2RB	Colony stimulating factor 2 receptor β
	Endocannabinoide	Anandamide (AEA); 2-arachidonylglycerol (2-AG) Gamma-aminobutyric acid
	Ketone 3-Hydroxybutanic acid	
	Albumin	
	Ferritin	
	Uric acid	
	Histamin	
	Carnitine	
PON1	Paraoxonase 1; Serum paraoxonase/arylesterase 1 (PON1) also known as A-esterase, homocysteine thiolactonase or serum arylalkylphosphatase 1	
ADM	Adrenomedullin	
NSE	Neuron specific enolase Gamma-enolase 2 (ENO2)	
suPAR	Soluble urokinase plasminogen activation receptor	

2. Abbildung: Übersichtstabelle der Searchterms für Biomarker

Literaturrecherche

Für die Suche von Studien zu „Serum Biomarker als Prädiktor für das Therapieansprechen bei Erwachsenen mit einer Depression“ wurde eine Literaturrecherche in der Datenbank PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) durchgeführt.

Auswahl der Serum-Biomarker

Wir untersuchten periphere hormonelle Biomarker sowie verschiedene Parameter, die in Serumproben messbar sind (Abbildung 4). Die entsprechenden potenziellen relevanten Marker wurden im Voraus per Literaturrecherche ausgewählt und mit Hilfe von Experten anschließend festgelegt.

Genetischen Marker wie (z. B. Polymorphismen), Proteomik, Metabolomik oder Mikro-RNAs wurden nicht als Biomarker miteinbezogen.

Schritt 4: Auswertung der Daten

Der nächste Schritt besteht darin die wichtigsten Informationen aus den gewonnenen Arbeiten zu extrahieren.

Die folgenden Parameter wurden anschließend aus den relevanten Artikeln entnommen:

- Systematische Überprüfungsmerkmale (Design, geografische Details, Anzahl der eingeschlossenen Studien)
- Merkmale der Bevölkerung
- Autor, Jahr der Publikation
- Merkmale der Intervention (pharmakologische oder psychologische Behandlung)
- Merkmale von Vergleichen (Biomarker)
- Outcome (Werkzeug zur Beurteilung der Depression)
- Ergebnisse
- Quantitative Parameter (z. B. (gepoolte) OR / RR mit 95% CI)
- Qualitative Parameter (wenn zutreffend)

Schritt 5: Zusammentragen, Zusammenfassen und Berichten der Ergebnisse

Diese Phase eines Evidence Maps und Scoping Reviews beinhaltet das Zusammentragen, Zusammenfassen und Berichten der Ergebnisse.

Evidence Maps helfen, große Lücken in der Evidenzlage zu identifizieren, die Erstellung neuer Studienprotokolle vorzubereiten oder neue Forschungsfragen vorzulegen. Wir wählen daher diesen Ansatz, um einen Überblick über Serum-Biomarker zu geben, die das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie vorhersagen können, unabhängig von verschiedenen derzeit verfügbaren

therapeutischen Ansätzen (Psychopharmakologie sowie verschiedene psychotherapeutische Ansätze).

Die Ergebnisse wurden entsprechend deskriptiv als Evidence Map in Tabellenform dargestellt. Wenn machbar / angemessen, wurden die Evidenzlage visuell nach Interventionstyp und -ergebnis dargestellt.

Zweitens wurde die Literatur nach den verschiedenen Biomarkern thematisch geordnet.

2.2 Quality appraisal

Die Qualität eines Reviews und entsprechende Wertigkeit, hängen stark davon ab, in welchem Umfang wissenschaftliche Überprüfungsmethoden verwendet wurden, um das Fehler- und Bias Risiko zu minimieren. Demzufolge kann die Qualität der veröffentlichten Rezensionen erheblich variieren, auch wenn sie versuchen, die gleiche Frage zu beantworten [45].

Entsprechend ist es wichtig die Qualität dieser Arbeiten zu überprüfen, bevor Ergebnisse in klinische oder öffentliche Gesundheitspraxis umgesetzt werden [46].

Es gibt mehrere Instrumente, um die methodische Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten zu bewerten [47], aber nicht alle wurden systematisch oder empirisch validiert und haben allgemeine Akzeptanz gefunden.

Eines dieser Tools ist das AMSTAR Tool, welches ein Instrument zur Bewertung der methodischen Qualität systematischer Reviews ist, das auf früheren Tools, empirischen Daten und Expertenkonsens aufbaut [48].

Dieses Tool besteht aus 11 Items und hat eine gute Validität, um die methodische Qualität systematischer Reviews zu bewerten zum Beispiel im Hinblick auf Umfang der Literaturrecherche, Design oder Interessenkonflikt [48].

Entsprechend haben wir uns zur Bewertung der Qualität der miteinbezogenen Systematische Review auf das AMSTAR-Tool basiert.

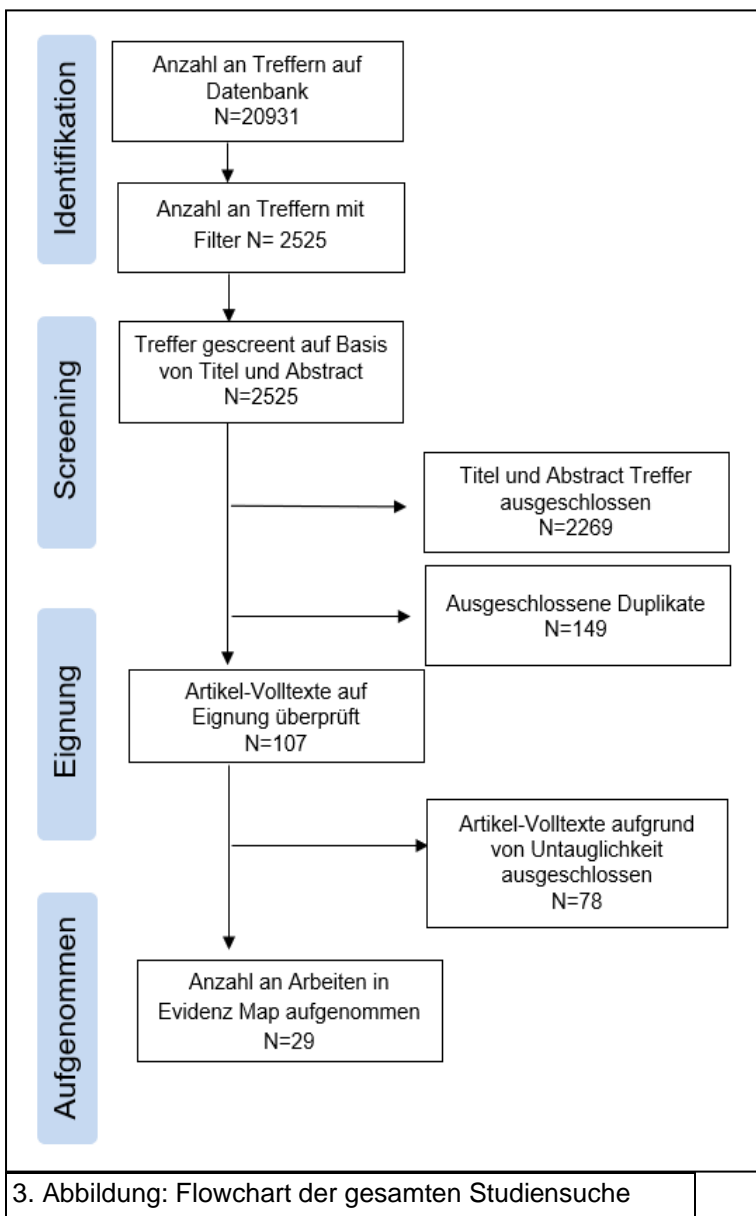
Ein zweites Bewertungssystem, welches zur Bewertung der Stärke der verschiedenen Arbeiten benutzt wurde, ist das GRADE System. Am häufigsten wird heutzutage das System zur Bewertung von Empfehlungen, Bewertung, Entwicklung und Evaluierung (GRADE) verwendet. Das GRADE-System klassifiziert die Evidenz zunächst anhand von experimentellen oder Beobachtungsstudien in hoch oder niedrig. Anschließend und nach einer Reihe von Überlegungen wird die Evidenz in hoch, mittel, niedrig oder sehr niedrig eingestuft. Die Stärke der Empfehlungen basiert nicht nur auf der Qualität der Evidenz, sondern auch auf einer Reihe von Faktoren wie dem Risiko-Nutzen-Verhältnis, den Werten und Präferenzen der Patienten und Fachkräfte sowie der Nutzung von Ressourcen oder Kosten [49].

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Literaturrecherche

3.1.1. Allgemeine Literaturrecherche

Insgesamt ergab die Literaturrecherche 2525 Treffer. Nach dem Screening von Titel und Abstract und Ausschluss von Duplikaten konnten 2418 Studien ausgeschlossen werden. Die restlichen 107 Studien wurden anschließend anhand ihres Volltextes analysiert.



Übrig blieben 29 relevante Arbeiten, die alle Einschlusskriterien beinhalteten und in die Bewertung mit ein gingen. Hierrunter waren 24 Systematische Reviews mit Metaanalyse und 5 Systematische Reviews. Abbildung 3. stellt eine Übersicht über die Auswahl der Studien als Flussdiagramm dar.

3. Abbildung: Flowchart der gesamten Studiensuche

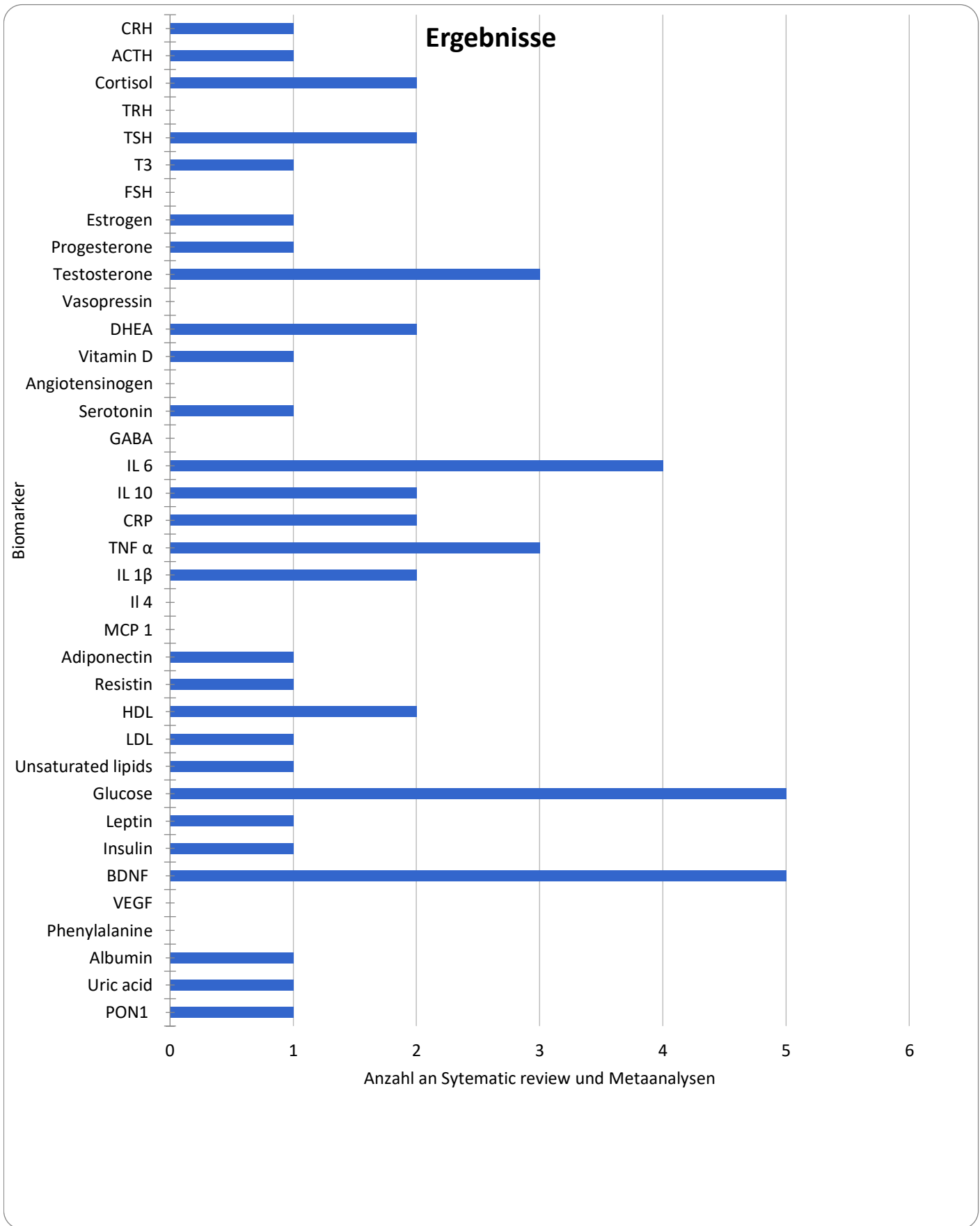
Von diesen 29 Studien befasst sich jeweils 1 Systematischer Review mit den folgenden Biomarkern: CRH, ACTH, T3, Östrogene, Progesteron, DHEA, Vitamin D, Serotonin, Adiponektin, Resistin, LDL, Leptin, Insulin, Albumin, Harnsäure und PON1.

Jeweils 2 Systematische Reviews beschäftigen sich mit den folgenden Biomarkern: Cortisol, TSH, IL-10, CRP, IL-1 β und HDL.

3 Studien befassten sich jeweils mit Testosteron und TNF- α , 4 mit BDNF und IL-6 und 5 Studien mit Glucose, siehe Abbildung 4.

3.2. Studienergebnisse

Abbildung 4: Übersichtsdigramm der Ergebnisse



3.2.1. Allgemeine Ergebnisse

Zusammenfassend werden die Ergebnisse abhängig ihres Outcomes in Form eines Evidenz Maps dargestellt. Entsprechend der Fragestellung wurde Interventionstyp und Therapieansprechen berücksichtigt. Abbildung 5. stellt eine detaillierte Darstellung der Studienergebnisse dar. Zum besseren Vergleich der relevantesten Studien wurden diese anhand des GRADE Systems und AMSTAR Kriterien bewertet und anschließend mithilfe eines Harvest Plots dargestellt.

5. Abbildung: Evidenz Map der Studien, die Serum Biomarker bei Patienten mit depressive Grunderkrankung untersuchen

Studien ID (ISSN)/ Erstautor/ Publikationsjahr	Serum Biomarker (Indikator)	Studientyp	Studienanzahl	Teilnehmer	Alter der Teilnehmer	Interventionstyp	Hauptzielvariablen	Ergebnisse	Kommentar	Studienqualität AMSTAR
0149-7634/ Mitchell, A. J./ 1998 [50]	CRH	SR mit MA	N=25	N= 417	Erwachsene <65	- 4 Studien mit Pharmakotherapie - alle anderen ohne Medikation	6-8-wöchiges Therapieansprechen gemessen mit HAMD	- CRH-Werte sind in depressiven Episoden erhöht und normalisieren sich nach Remission	- Messung in Plasma nur in 3 der 25 Studien	-Low quality
1879-1379/ McKay, M. S./2010 [51]	ACTH Cortisol	SR mit MA	N=34	N=1049	Erwachsene <65, durchschn. 46,33 Jahre	- 27 Studien unter Pharmakotherapie - 2 Studien unter Lithium Erhöhung - 4 Studien mit ECT - 1 Studien mit rTMS	- 9-wöchiges Therapieansprechen gemessen mit HAMD	- Keine Änderung von ACTH Werten durch eine Behandlung - 44% zeigen eine Cortisol Änderung und die restlichen 56% keine bei Symptomverbesserung	- Messung i. D. 65 Tage	-moderate quality
1573-2517/ Corruble, E./2010 [52]	TSH	SR mit MA	N=7	N= 2069 (1242 Duloxetin- therapie; 827 Placebo)	Erwachsene 18-89	Pharmakotherapie (Duloxetin)	- 7-9-wöchiges Therapieansprechen gemessen mit HAMD, MADRS	- unverändertes Therapieansprechen auf Duloxetin, wenn die Baseline TSH Werte im Normbereich waren	- Messung i. D. 6 bis 9- Wochen	

1461-1457/ Cooper- Kazaz/2008 [53]	T3	SR mit MA	N=8	N=527	Erwachsene, durchschn. 42,15 Jahre	- Pharmako- therapie - Psycho- therapie	- 6-8-wöchiges Therapie- ansprechen gemessen mit HAMD oder MADRS	- Unschlüssige Evidenz bezüglich Wirksamkeit von T3 als Enhancer bei Therapie mit SSRI oder als Zusatz bei Non- Responders	- Messung i. D. 6 bis 8 Wochen	
0306-4530/ Zweifel/ 1997 [54]	Östrogen Progesteron	SR mit MA	N= 26	N= 1226	Frauen in Menopause; durchschn. 49,5 Jahre	- HRT und Placebo - Therapie- dauer: 1 Monat- 10 Monate	- Therapie- ansprechen gemessen mit BDI, HDRS, Multiple affecte adjective, MMPI	- HRT hat moderaten bis starken Einfluss auf die depressive Stimmung aus		
1547-3325/ Amanatkar,H. R./2014 [55]	Testos- teron	SR mit MA	N=16	N=944	Durchschn. Alter: 20-80	- TRT: 8 RCT mit IM- Testosteron- Injektionen, 5 RCT mit transdermale Testosteron- Gel, 2 RCT mit oralem Testosteron und 1 RCT mit oralem DHEA	- 6-52 Wochen Antwort gemessen mit DSM-IV, HAMD, BDI, GSD	- Verbesserung der depressiven Symptomatik durch TRT bei Männer mittleren Alters und mit hypogonadismus - TRT kann bei milder Depression als Monotherapie und bei schwere Depression als Augmentationstherapie genutzt werden	- Messung i. D. 6-52 Wochen	
1538-1145/ Zarrouf, F.A/2009 [56]	Testos- teron	SR mit MA	N=7	N=364	Erwachsene	- TRT	- 6-12-wöchiges Therapie- ansprechen gemessen mit HAMD	- Testosteron kann einen positiven Effekt bei Patienten mit Hypogonadismus oder HIV haben	- Messung i.D. 6-12 Wochen	

0706-7437/ Shamliya, N.T./2006 [57]	Testos- teron	SR	N=20	N=856	Durchschn. Alter: 40 Jahre -haupt- sächlich Männer	- TRT mit 3x Mesterolon, 12x Testosteron- Zubereitungen, 3xDHEA	- 3-wöchiges Therapie- ansprechen gemessen mit HAMD	- Kurzzeit Androgen Therapie kann brauchbar sein, jedoch mit wenig Evidenz bezüglich Effektivität - Baseline Testosteronspiegel scheint nicht mit Therapieergebnissen verbunden zu sein		
1872-7123/ Zhu, G./2015 [58]	DHEA	SR mit MA	N=10	N=4385; 469 mit MDD, 3916 Kontrollen	Erwachsene < 70 Durchschn.: 56,1 J.	- Pharmako- therapie mit 5- HT und Citalopram (20 mg/d) für 8 Wochen.	- 8-wöchiges Therapie- ansprechen gemessen mit HAMD	- signifikant verminderte DHEAS Spiegel vor und Zunahme nach Behandlung bei depressiven Patienten verglichen mit Kontrollgruppe - verminderter DHEAS Spiegel kann als Risikofaktor zur Entwicklung einer Depression angesehen werden		
2072-6643/ Spedding, S/2014 [59]	Vit. D3	SR mit MA	N=15 RCT	N=42258 mit 21020 Kontrollen	Erwachsene	- Pharmako- therapie mit Vit.D substitution Follow-up: 1- 12 Monate	- 6-wöchiges bis 12-monatiges Therapie- ansprechen gemessen mit BDI (3 Studien), PMS (2 Studien), GDS	- Die Metaanalyse unterstützen die Wirksamkeit von Vitamin D Supplementierung für Depressionen	- 6 Studien berichten nicht von Baseline Vit-D-Spiegel Messungen	
1095-0680/ Fidalgo, T.M./2014 [60]	Serotonin BDNF	SR	N=52	N=469	Nicht erwähnt	- Behandlung mit TMS	- 3-wöchiges Therapie- ansprechen gemessen mit HAMD, MADRS	- BDNF hat das größte Potential als Ersatzparameter - Korrelation von BDNF mit Therapieansprechen		-Low quality

	TSH Cortisol							- Cortisolspiegel kann als Prognosefaktor und zur Vorhersage eines Rückfalls dienen - Kein Zusammenhang zw. TSH-, Serotonin und Dopamin Spiegel und einer Depression		
0889-1591/ Hiles, S.A./2012 [61]	CRP IL-10 IL-6	SR mit MA	N=22 IL-6 N=14 CRP N=8 IL-10 N=3	N=349	Erwachsene	- Pharmakotherapie (SSRI)	- 5-52-wöchiges Therapieansprechen gemessen mit HAMD	- signifikante Reduktion von IL-6, leichte signifikante Reduktion von CRP und nicht signifikant Reduktion von IL-10 nach antidepressiver Behandlung	- BM wurden mindestens 2-mal gemessen (Vor- und Nachbehandlung)	-Low quality
0165-0327/ Valkanova, V./ 2013 [62]	CRP IL-6	SR mit MA	CRP N=8 IL-6 N=3	CRP N=14,832 IL-6 N=3695	Erwachsene	- Interventions- typ nicht erwähnt	- 5-jähriges Therapieansprechen gemessen mit CES-D, BDI, GDS	- Ergebnisse deuten auf erhöhte inflammatorische Marker vor dem Auftreten einer Depression. - Die genau Rolle von IL-6 und CRP ist unklar		-moderate quality
0022-3999/ Abbott, R./ 2015 [63]	TNF-x	SR mit MA	N=6	N=2540	Erwachsene mit chron. Erkrankung mit TNF- α - inhibitor- therapie	- Pharmakotherapie mit TNF α Inhibitor von 12-52 Wochen	- 12- wöchiges Therapieansprechen gemessen mit HADS	- TNF- α Inhibitoren verbessern die depressive Symptomatik und Angstzustände bei chronischen Erkrankungen		

0893-133x/ Hannestad, J./2011 [64]	TNF IL-6 IL-1B	SR mit MA	TNF N=13 IL-6 N=13 IL-1B N=6	TNF N=438 IL-6 N=274 IL-1B N=115		- Pharmako- therapie	- Änderungen in TNF-x, IL-6, oder IL-1b-Werten gemessen mit HAMD, MADRS von 6 bis 52 Wochen	- kein Zusammenhang zw. TNF-α Spiegel und einer Depression - Abnahme von IL-1b und mögliche Abnahme von IL-6 bei Therapieansprechen unter Pharmakotherapie besonders unter SRI		-Low quality
0885-6222/ Janssen D.G./ 2010 [65]	TNF IL-6 IL-1B IL-10	SR	TNF N=7 IL-6 N=10 IL-1B N=5	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	- Messungen vor und nach der Behandlung i. D. 6-8 Wochen - Pharmako- therapie	- 6-8-wöchiges Therapie- ansprechen gemessen mit TNF-x, IL-6, IL-1b, IL-10 -level	- Abnahme des Spiegels von (IL)-1b, IL-6, TNF-α unter Antidepressiva Therapie		-Low quality
0883-6612/ Shin, J. Y./2008 [66]	HDL LDL TG	SR mit MA	HDL N=30	HDL N=45098	Erwachsene	- Pharmako- therapie	-Therapie- ansprechen gemessen mit SCID, MADRS, HDRS, BDI, SCID	- Inverser Zusammenhang zw. Gesamtcholesterin und Depression - nicht aussagekräftige Ergebnisse für LDL und HDL und einer Depression		
0149- 5992/Lustman, P. J./2000 [67]	Glucose	SR mit MA	N=24 Quer- schnitt- studie N=5 RCT	N=2817 Querschnitt- studie N=817 RCT	Erwachsene >18 mit DM I, II	- RCT: Behandlung über 12 Wochen mit CBT oder Pharmako- therapie	- 12- wöchiges Therapie- ansprechen gemessen mit HDRS, DSM, BDI, SCID, POMS - HBA1c-Werte	- Assoziation zw. Erhöhten HbA1c Werten und Depression		

0163-8343/ Van der Feltz- Cornelis, C. M./ 2010 [68]	Glucose	SR mit MA	N=14	N=1724	Erwachsene mit DM I,II	- Psycho- logische und pharmako- logische Behandlung	- 4-12-wöchiges Therapie- ansprechen gemessen mit DIS, SCID, HADS, MADRS, Blutzucker Werte und HbA1c Werte	- Starker Einfluss von psychotherapeutische Intervention mit guter Blutzuckereinstellung auf depressive Symptomatik - Einfluss von Pharmakotherapie mit Sertralin auf Blutzuckerspiegel		
2044-6055/ Atlantis, E./2014 [69]	Glucose	SR mit MA	N=7	N=1895	Erwachsene (Altersdurch- schn. zw. 54-71 J.)	- Psycho- logische und pharmako- logische Behandlung	- 12-wöchiges Therapie- ansprechen gemessen mit PHQ-9, SCL-90, SCID, CES-D 20 und HbA1c Spiegel	- Verbesserung von depressiver Symptomatik und Blutzucker unter interdisziplinärer Betreuung bei Menschen mit diabetischen und depressiven Komorbiditäten - kein Einfluss bei Remission auf Blutzuckereinstellung		
0742-3071/ Baumeister, H./2014 [70]	Glucose	SR mit MA	N=19	N=1122	Erwachsene	- 8 Studien mit psycho- logischer Behandlung - 8 Studien mit pharmako- logischer Behandlung	- 6-24-wöchiges Therapie- ansprechen gemessen mit SCID, PHQ-90, HDRS, BDI, CES- D und HBA1c- Werte	- moderate Wirksamkeit einer psychologischen Behandlung auf den Therapieverlauf und Remissionserhalt einer Depression verglichen mit herkömmlicher Behandlung - Pharmakologische Interventionen (hauptsächlich SSRI) hatten eine moderate positive Wirkung auf Depressionsergebnisse und auf die Blutzuckerkontrolle am Ende der Behandlung		

0962-1067/ Wang, M. Y.2008 [71]	Glukose	SR	N= 3 RCT	N=1188	Erwachsene < 72 mit DMT2	- Nicht- pharmako- logische Behandlungen (CBT mit 10 Sitzungen) im Vergleich zur pharmako- logischen Behandlung	- 6-12-monatiges Therapie- ansprechen gemessen mit SCL-20, BDI - HbA1c	- Die Verbesserung der Depression hatte keinen Einfluss auf die Blutzuckerwerte - Statistisch insignifikante Änderung des HbA1C-Niveaus in der CBT-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe		
0165-0327/ Roy, T./2012 [72]	Glukose	SR	N=20	N=34395	Erwachsene mit DM1 o. DM2	- Psycho- logische und pharmako- logische Behandlung	- 2 Studien mit 12- 18-monatiges Therapie- ansprechen gemessen mit HDRS, BDI, CES- D, MHI-5 und HbA1c	- fast doppelt so hohe Prävalenz einer Depression bei Menschen mit Diabetes - erhöhtes Risiko eines DMT2 bei einer Depression - keine erhöhte Prävalenz bei Patienten mit DMT1		
1562-2975/ Brunoni, A. R./2015 [73]	BDNF	SR mit MA	N=7	N=259	Erwachsene mit akut depressiver Störung	- Nicht- invasive Hirnstimulation	- 3-6-wöchiges Therapie- ansprechen gemessen mit HDRS, HAMD, MADRS und BDNF-level vor und nach der Behandlung	- Es wurde keine Korrelation zwischen Depression und BDNF-Veränderungen beobachtet - Keine Änderung des Serum- BDNF-Spiegel nach rTMS Patienten mit schwerer depressiver Störung - BDNF-Blutspiegel ist kein geeigneter Biomarker, um die Effektivität der NIBS zu bewerten	- Ergebnisse könnten auch auf die Heterogenität und die geringe Anzahl der ein- geschlossenen Studien zurückgeführt werden	-Low quality

1359-4184/ Molendijk, M. L./ 2014 [74]	BDNF	SR mit MA	N=57	N=6615	Erwachsene >18	<ul style="list-style-type: none"> - 1/3 Patienten mit Anti-depressive Behandlung - 1/3 Patienten ohne Behandlung - 1/3 gesunde Kontrollen 	- 4-8-wöchiges Therapieansprechen gemessen mit HAMD, MADRS, BDI, GDS und BDNF Spiegel	<ul style="list-style-type: none"> - Serum-BDNF-Konzentrationen bei Unbehandelten, depressiven Patienten niedrig und normalisieren sich durch Antidepressiva Behandlung - Die Wirksamkeit von BDNF als BM ist, aufgrund Zwischen-Studien Heterogenität, underpowered Designs und Publikation Bias, geringer als Anfangs angenommen 		-moderate quality
0165-0327/ Polyakova, M./ 2015 [75]	BDNF	SR mit MA	N=37 SR N=21 MA	N=6619 SR N=735 MA	Erwachsene > 18	- pharmakologische Behandlung	- 6-wöchiges Therapieansprechen gemessen mit HDRS<7, MADRS<8 sowie Remission score und BDNF	<ul style="list-style-type: none"> - Anstieg von BDNF Werten in Remittern und Respondern - unverändert bei Nicht-Respondern - BDNF kann ein nützlicher Behandlungs-Biomarker für MDD werden 		-Low quality
0006-3223/ Sen, S./2008 [76]	BDNF	MA	N=11	N=788	Erwachsene >18	- pharmakologische Behandlung	- BDNF vor und nach Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> - verminderte BDNF Werte bei Patienten mit einer schweren Depression - hohe Beweislage für Normalisierung von BDNF-Werten nach Pharmakotherapie - BDNF Spiegel ist ein potenzieller Biomarker für eine 		-Low quality

								depressive Erkrankung und antidepressive Wirksamkeit		
								- starke Einschränkung eines klinischen Nutzens durch fehlende Spezifität unter dem derzeitigen Diagnosesystem		
0022-3956/ Carvalho, A. F./2014 [77]	Adiponectin Leptin Resistin	SR mit MA	Adiponectin N=9 Leptin N=11 Resistin N=2	Adiponectin N=1278 Leptin N=893 Resistin N=298	Erwachsene	- pharmakologische Behandlung für Großteil der Studien	- BM Werte vor und nach pharmakologischer Behandlung	- nicht signifikanter Unterschied in Adiponectin und Leptin Werten bei MDD Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden - signifikante Abnahme von Resistin Werten nach klinischer Remission einer Depression	- kein Reassessment der Depression nach der Behandlung	
1932-6203/ Liu, T./ 2015 [78]	HDL Harnsäure PON 1 Albumin	SR mit MA	HDL N=50 Harnsäure N=16 PON 1 N=5 Albumin N=34	HDL N=7563 Harnsäure N=1673 PON 1 N=571 Albumin N=2148	Nicht erwähnt	- pharmakologische Behandlung	Therapieansprechen gemessen mit BM-levels	- signifikant niedrigere Werte von PON, Harnsäure, Albumin und HDL verglichen mit Kontrollgruppe - Anstieg von PON, Harnsäure, Albumin und HDL Werten nach Antidepressiver Therapie		

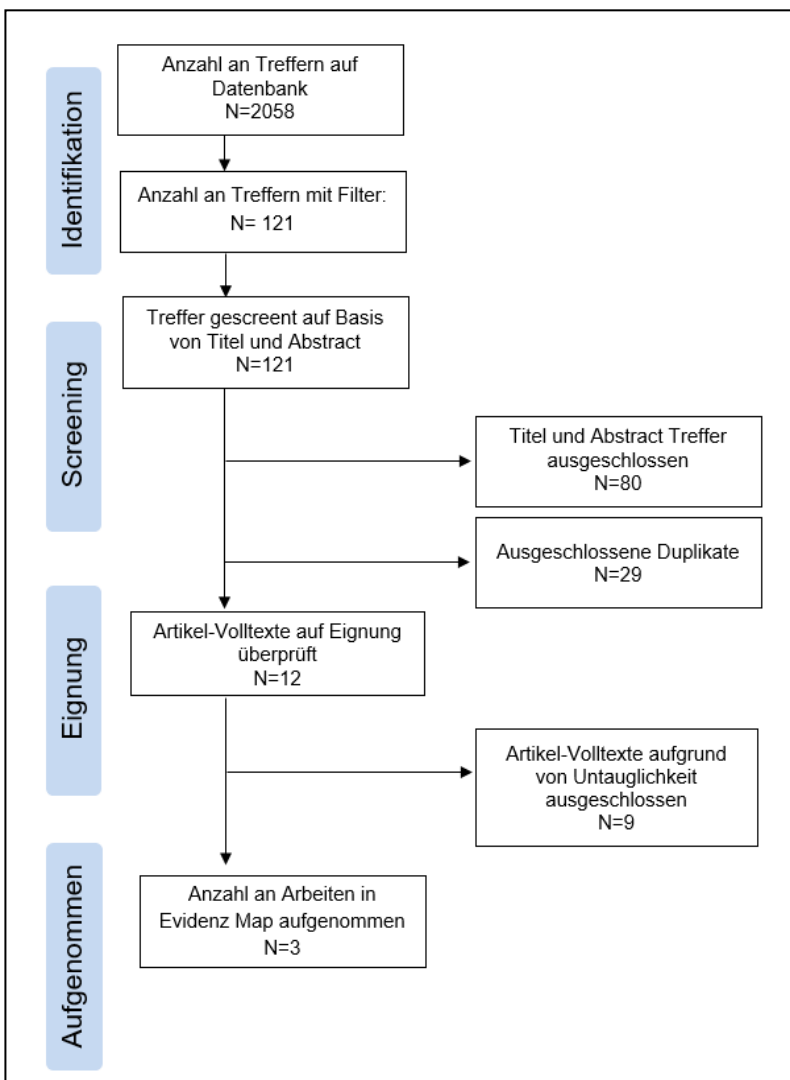
ACTH - Adrenocorticotrophic hormone, BDI —Beck Depression Inventory , BDNF — Brain derived neurotrophic factor, BM – Biomarker, CBT— cognitive behavioral therapy, CES-D - Center for Epidemiologic Studies Depression Scale , CRH - Corticotropin-releasing hormone, CRP — C-reactive Protein , DHEA-S – Dehydroepiandrosteron, Durchschn. — Durchschnittlich, DM I, II — Diabetes mellitus Typ 1, Typ2, ECT — Electroconvulsive therapy,GDS — Geriatric Depression Scale, HADS — Hospital Anxiety Depression Scale, HDL - High-density lipoprotein, HRT — Hormonersatztherapie, i.D. — im Durchschnitt, IGM — impaired glucose metabolism, IL — Interleukin, LDL - Low density lipoprotein, MDD — major depressive disorder, LH - Luteinizing hormone, MADRS — Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MHI-5 — Mental Health Index, MMPI — Minnesota Multiphasic Personality Inventory, NIBS — non-invasiv brain stimulation, PDD — previously diagnosed type 2 diabetes, PHQ — Patient Health Questionnaire, PON 1 — Paraoxonase 1 , RCT — randomisierte kontrollierte Studie, rTMS— repetitive transcranial magnetic stimulation, SCID — Structured Clinical Interview for DSM-IV, SSRI —Selective Serotonine Reuptake Inhibitor, SRI—Serotonin Reuptake Inhibitors, tDCS — transcranial direct current stimulation, TNF — Tumor necrosis factor, TRT — Testosteronersatztherapie, TSH - Thyroid-stimulating hormone;Thyreotropin , UDD— undiagnosed diabetes

3.2.2. Biomarker

3.2.1.1 HPA-Achse-bezogene Biomarker

CRH und Cortisol

Ein Systematischer Review mit 25 Studien und Metaanalyse untersuchte den Einfluss von CRH auf eine depressive Erkrankung. Vier der untersuchten Studien beinhalten eine medikamentöse antidepressive Therapie, alle anderen eine psychologische Behandlung. Die Ergebnisse des



6. Abbildung: Flowchart der Studien über HPA-Axis

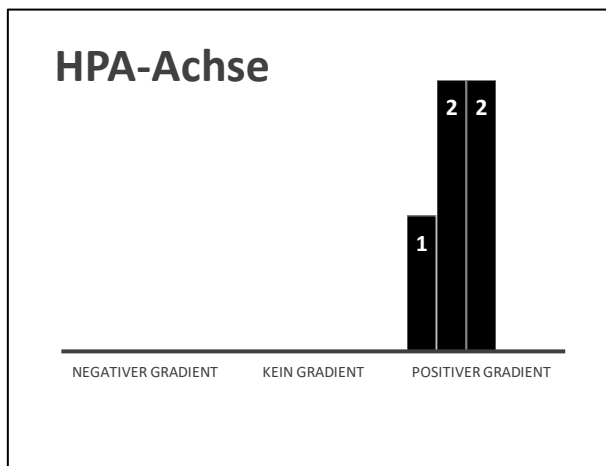
Reviews wiesen im Allgemeinen einen erhöhten CRH Level während einer depressiven Episode und ein Rückgang zu Normwerten nach Remission auf. Weiterhin deutete ein Ausbleiben eines Rückganges zu Normwerten unter Behandlung, auf einen bevorstehenden Rückfall hin. Nur 2 der untersuchten Arbeiten enthielten aus dem Serum gewonnene Proben. Die restlichen Arbeiten

untersuchten CRH, welche aus Liquorpunktionen stammte. In 2 Studien wurde Cortisol als Einflussfaktor untersucht [50].

In der Arbeit von McKay konnte bei 44% der Patienten unterschiedliche Serum Cortisolwerte im Verlauf, verglichen mit den Ausgangswerten, festgestellt werden. 56% wiesen keine Unterschiede auf. Eine leicht signifikantere mittlere Effektgröße (und somit eine prozentuale Veränderung) wurde gefunden, wenn diejenigen, die auf die Behandlung ansprachen, isoliert wurden. Jedoch hatten etwas über 50% vor und nach der Behandlung ähnliche Cortisol-Werte, was laut Autor dafürsprechen könnte, dass weniger als 50% keine ausgeprägte Änderung der Cortisol Werte nach erfolgreicher Behandlung und trotz klinischer Verbesserung aufwiesen.

Weiterhin korrelierte die Behandlungsdauer negativ mit den Depressions-Scores nach der Behandlung und positiv mit der mittleren Effektgröße von Prä-Post-Depressionswerten, was darauf hindeutet, dass eine längere Therapiedauer mit einer größeren Reduktion von Depressionswerten, verbunden ist. Es wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Geschlecht und mittlerer Effektgröße von Prä-Post-Cortisol-Messungen gefunden [51].

In der zweiten Arbeit von Fidalgo, wurden 3 Studien bezüglich Cortisol analysiert. Die Ergebnisse empfehlen den Dexamethason und DEX / CRH-Suppressionstest. Dieser hat eine vernünftige Sensibilität und Spezifität für Depressionen und Serum Cortisol zur Identifikation von Patienten, welche auf rTMS Behandlung reagieren können und Risiko eines Rückfalls aufweisen [60].



7. Abbildung: Harvest Plot HPA Achse

Die qualitative Auswertung der drei Arbeiten ergab zwei Arbeiten [51, 60] mit moderater Qualität mit einem AMSTAR Score von jeweils 4 und 5 und eine niedriger Qualität [50] mit einem Score von 2.

ACTH

Ein Systematischer Review befasste sich mit ACTH auf das Therapieansprechen bei Depression und erfüllte alle Einschlusskriterien. Hier konnte, wenn man die Hormonwerte vor und nach der Behandlung verglichen hat, nur eine geringe Effektgröße festgestellt werden [51].

3.2.2.2. Andere Neuroendokrine Biomarker

Thyreotropin

Zwei Studien untersuchten den Zusammenhang von Thyreotropin und Depression. Eine dieser Studien konnte keinen Einfluss unter einer medikamentösen Therapie mit Duloxetin und einer Depression und Thyreotropin feststellen [52].

Die zweite wies unterschiedliche Ergebnisse auf. Einerseits eine signifikante Abnahme der TSH-Werte für Responder und signifikanten Anstieg des TSH-Spiegels, nach TMS-Behandlungssitzungen im Vergleich zu Non-Respondern [79]. Andererseits, kein Nachweis von einer Ursache/Wirkung Beziehung

zwischen depressiver Stimmung (gemessen mit HAMD, MADRS) und TSH [80, 81].

Thyroxin und Triiodthyronin

Cooper-Kazaz konnte, beim Einfluss von T3 auf das Therapieansprechen bei depressiven Patienten, einen Zusammenhang zwischen Therapieansprechen und Geschlecht identifizieren. Die allgemeinen Ergebnisse wiesen aber eine unschlüssige Evidenz bezüglich des Einflusses oder Wirksamkeit von T3 auf die Pharmakotherapie mit SSRI [53].

Die Ergebnisse von Fidalgo wiesen beim Serumspiegel von fT3 und fT4 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Respondern und Nicht-Respondern auf [60].

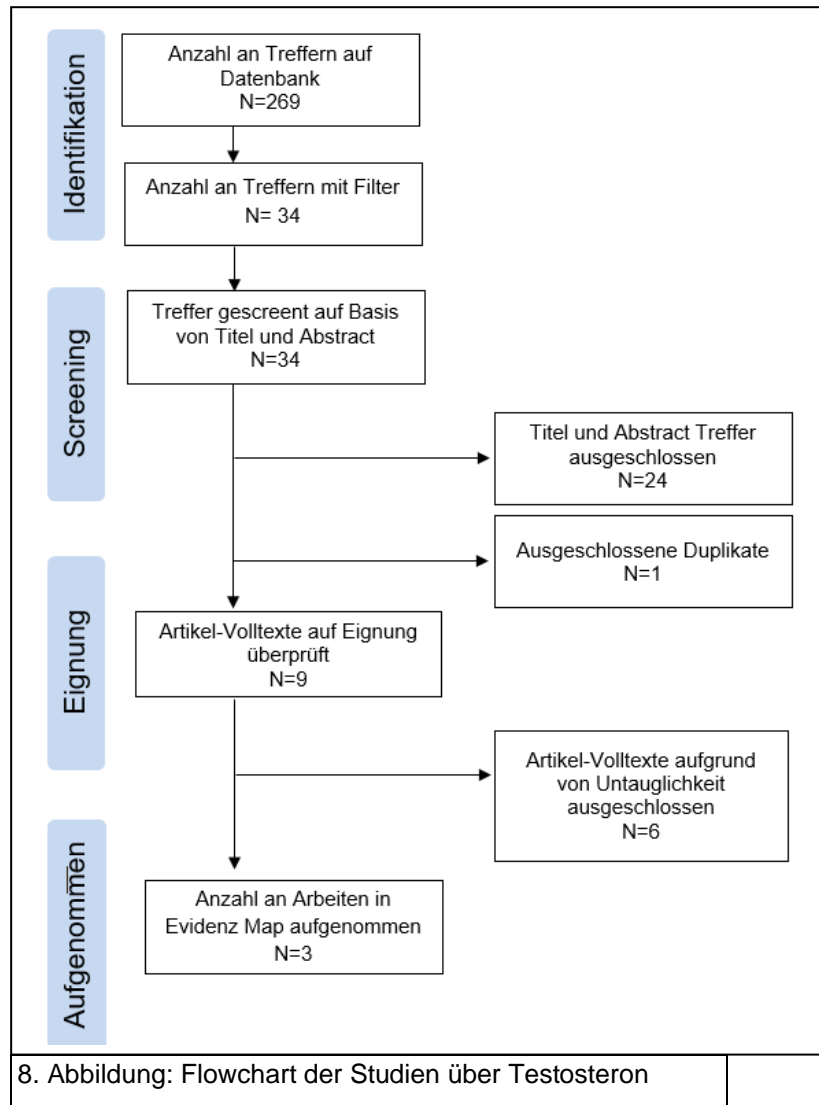
Progesteron und Östrogen

Eine Studie untersuchte den Einfluss von Progesteron- und Östrogen-Werten als Hormonersatztherapie (HRT) bei Frauen im postklimakterischen Alter. Hier konnte ein moderaten bis großen Einfluss einer HRT auf eine depressive Stimmung nachgewiesen werden [54]. Die spezifischen Hormonbehandlungen als mono- oder Kombitherapie ergaben, dass eine reine Östrogen Substitution einen moderaten bis großen Unterschied aufwies, wenn man vor und nach der Behandlung verglich. Die Ergebnisse bei Progesteron zeigten eine geringe Wirksamkeit.

Der Großteil der Teilnehmer litt an depressiver Verstimmung oder leichter Depression. Bezüglich der Beurteilung einer moderaten bis schweren Depression war die Datenlage nicht ausreichend.

Testosteron

Drei Studien untersuchten den Einfluss von Testosteronwerten während einer depressiven Erkrankung. Bedeutend waren die Effektgrößen bei hypogonadalen Patienten, mit $z=4.192$ ($P<0.0001$) in der Arbeit von Amanatkar et al. [55] und $z=3.84$ ($P=0.0001$) bei

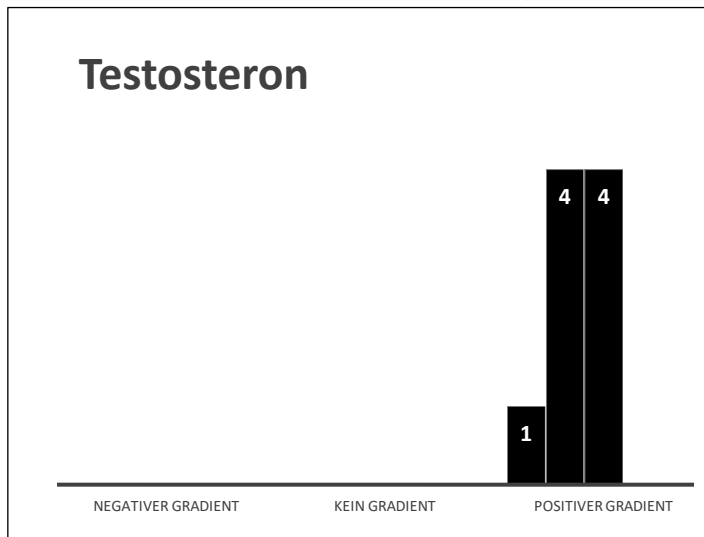


Zarrouf et al. [56]. Bei eugonadalen Patienten war die Effektgröße insignifikant mit $z=1.49$ ($p=0.14$)[56].

Zwei der drei Arbeiten beobachteten einen positiven Effekt bei Erwachsenen mittleren Alters mit erniedrigten basalen Testosteronwerten, jedoch nicht bei Männern >60 Jahre.

Bezüglich der Verabreichungsform von Testosteron konnte in der Metaanalyse das Testosteron Gel und die intramuskuläre Injektion die beste Wirksamkeit erzielen. Orale Einnahmen zeigten aufgrund eines hohen First-pass Effekts der Leber verminderte Absorption und Bioverfügbarkeit.

Die dritte Arbeit von Shamlan et al. wies unterschiedliche Ergebnisse auf. Einerseits eine geringe Empfehlung für eine Androgen Therapie bei älteren



Patienten und andererseits bei jüngeren Patienten als kurzzeitige Androgen Therapie eine mögliche Wirksamkeit in Bezug auf die depressive Symptomatik [57].

9. Abbildung: Harvest Plot Testosteron

DHEA

Ein Systematisches Review untersuchte den Zusammenhang zwischen DHEA und MDD [58]. Die Ergebnisse zeigten deutlich verminderte DHEA Werte vor der Behandlung bei depressiven Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (279.73 ± 62.17 ng/mL vs. 385.46 ± 55.78 ng/mL) mit einer deutlichen Verbesserung nach der Therapie (335.69 ± 58.39 ng/mL). Zusätzlich wurden in dieser Arbeit die Werte je nach Schweregrad analysiert. Eine leichte Depression wies eine leichte Steigerung der Werte auf. Bei einer schweren Form zeigte sich eine deutliche Zunahme. Die Studie legt nahe, dass verminderte Serum DHEA Werte als ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten und die Entwicklung von Depressionen angesehen werden können, erhöhte Werte können eine schützende Rolle bei der Verhinderung einer Depression spielen und dass diese mit dem Alter der Patienten assoziiert sind.

Vitamin D

Zur Bewertung vom Einfluss von Vitamin D auf die Depression wurde ein Systematischer Review gefunden [59]. Dieser umfasst 15 RCT mit insgesamt 42258 Teilnehmern davon 21020 Personen in der Kontrollgruppe. Alle Studien ohne Mängel sowie die Metaanalyse der entsprechenden Studien unterstützen die Wirksamkeit von Vitamin D Supplementierung bei Depressionen. Als sogenannte biologische Mängel wurden Limitationen im Studiendesign beschrieben. Zu den häufigsten sogenannten biologischen Mängeln in 8 der 15 Studien gehörten, das „Nicht messen von 25-OHD Werten“ sowie die Verwendung von Dosen unter der effektiven Mindestdosis 600-800 I.U. pro Tag und Verabreichung von zu hohe Dosen.

3.2.2.3. Neurotransmitterbezogene Biomarker

Von den recherchierten Neurotransmittern, konnte nur ein Systematischer Review für Serotonin gefunden werden, der alle Einschlusskriterien erfüllte. Diese Studie ergab, dass Serotonin, als Neurotransmitter, sich aufgrund der Messung im Plasma, sich als zu ungenau erweisen könnte [60]. Eine der analysierten Studien des Reviews wies bei TMS in Medikament-resistenten MDD-Patienten, trotz der Beobachtung einer klinischen Antwort nach der aktiven Behandlung, keine klare Beziehung zwischen klinischen Response und biochemischen Ergebnissen von Dopamin und Serotonin auf [82].

3.2.2.4. Immunsystembezogene Biomarker

Fünf systematische Reviews untersuchten die Wirkung von Interleukin (IL) -1 β , IL-6, IL-10, CRP, TNF- α auf eine Depression.

Interleukin 6

Vier Arbeiten

beschäftigten sich

mit IL-6. Zwei

Systematische

Reviews wiesen

einen

Zusammenhang

zwischen

depressiver

Symptomatik und

dem Biomarker

nach und

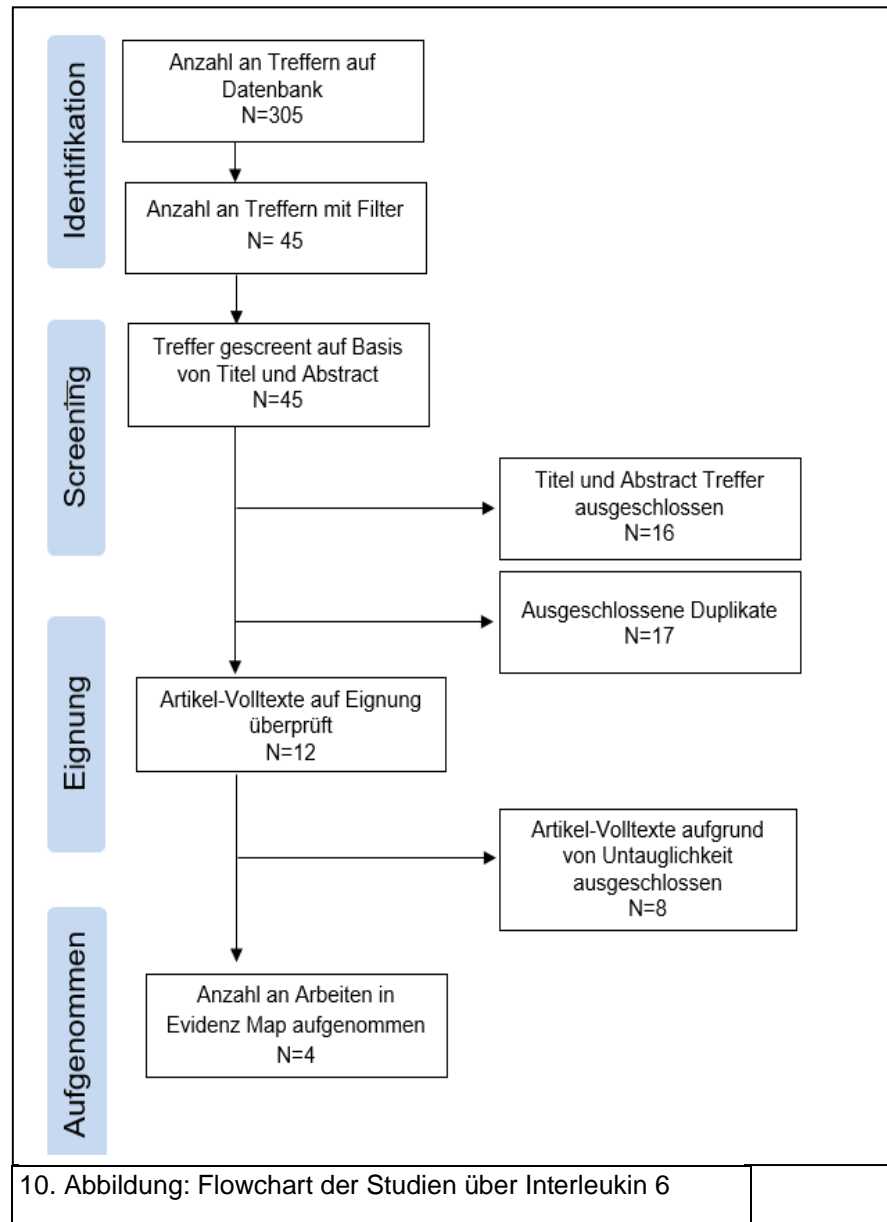
empfehlen IL-6

als potentiellen

Vorhersagewert

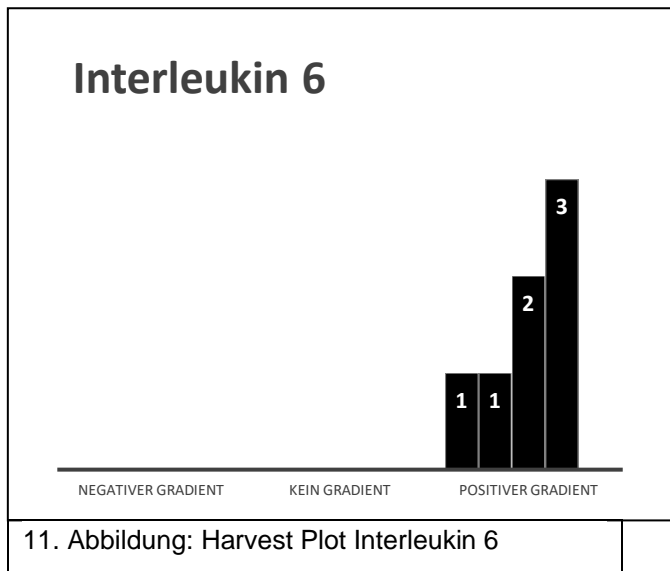
zum Therapie-

ansprechen bei



einer Depression [65]. Hier zeigte sich, bei den gepoolten Effekt-Größen, eine signifikante Abnahme von Interleukin-6 ($n = 14$, $d = -0,42$, $p = 0,02$) nach Behandlung.

Eine andere Arbeit konnte eine mögliche Abnahme von IL-6, bei Rückgang der depressiven Symptomatik besonders unter medikamentöser Therapie mit SSRI, beobachten [61].



Eine weniger hochwertige Studie konnte nur eine geringe Effektgröße zwischen IL-6 und depressiver Symptomatik nachweisen [62].

CRP

Die CRP-Werte wurden in 2 Studien untersucht und wiesen unterschiedliche Ergebnisse auf. Sie zeigten einerseits eine geringfügig signifikante Abnahme mit ($n = 8$, $d = -0,57$, $p = 0,05$) und andererseits eine signifikante Assoziation bei erhöhten Werten mit depressiven Symptomen mit einer „angepassten“ Effektgröße von ($r = 0,046$, $p < 0,0005$) [62] [61].

Interleukin 10

Zwei Arbeiten untersuchten IL-10 und konnten keine Assoziation feststellen. Es zeigte sich eine nicht signifikante Abnahme von Interleukin-10 ($N = 3$, $d = -0,45$, $p = 0,14$), nach der Behandlung [61].

TNF- α

Von 3 Studien, die den Einfluss von TNF- α untersuchten, berichteten 2 von einer Abnahme der Werte im Laufe der Therapie. Bei einer dieser Arbeiten bestand die Therapie aus TNF- α Inhibitoren, welche bei chronisch Erkrankten, zu einer Reduktion der depressiven Symptomatik führten [63]. Unter Pharmakotherapie mittels SSRI konnte kein Rückgang des Serumspiegels beobachtet werden [64].

Interleukin 1b

Zwei Arbeiten zeigten, dass bei Rückgang der depressiven Symptomatik unter einer Pharmakotherapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, es zu einer Regredienz der IL-1b Werte kam [64]. Ähnliche Ergebnisse konnten Janssen et al. nachweisen. Hier scheinen Antidepressiva den Serumspiegel der wichtigsten entzündlichen Zytokine zu normalisieren, einschließlich Interleukin (IL)-1b [65].

3.2.2.4. Metabolische und Kardiovaskuläre systembezogene Biomarker

LDL und HDL

Shin et al. untersuchten in ihrem Systematischen Review die Wirkung von Cholesterin (Triglyceride (TC), HDL, LDL) auf eine depressive Erkrankung. Die Ergebnisse zeigen, einen Zusammenhang zwischen erhöhten TC Werte mit einer milden depressiven Symptomatik, $d = -0,29$. Diese Wechselbeziehung war wesentlich

ausgeprägter bei medikamentenfreien Teilnehmern ($d = -0,51$). Eine inverse, nicht signifikante Assoziation konnte bei LDL Werten ($d = -0,17$) beobachtet werden und erhöhte HDL Werte waren verbunden mit einer schweren depressiven Symptomatik, vor allem bei Frauen ($d = 0,20$) [66]. Daneben konnte

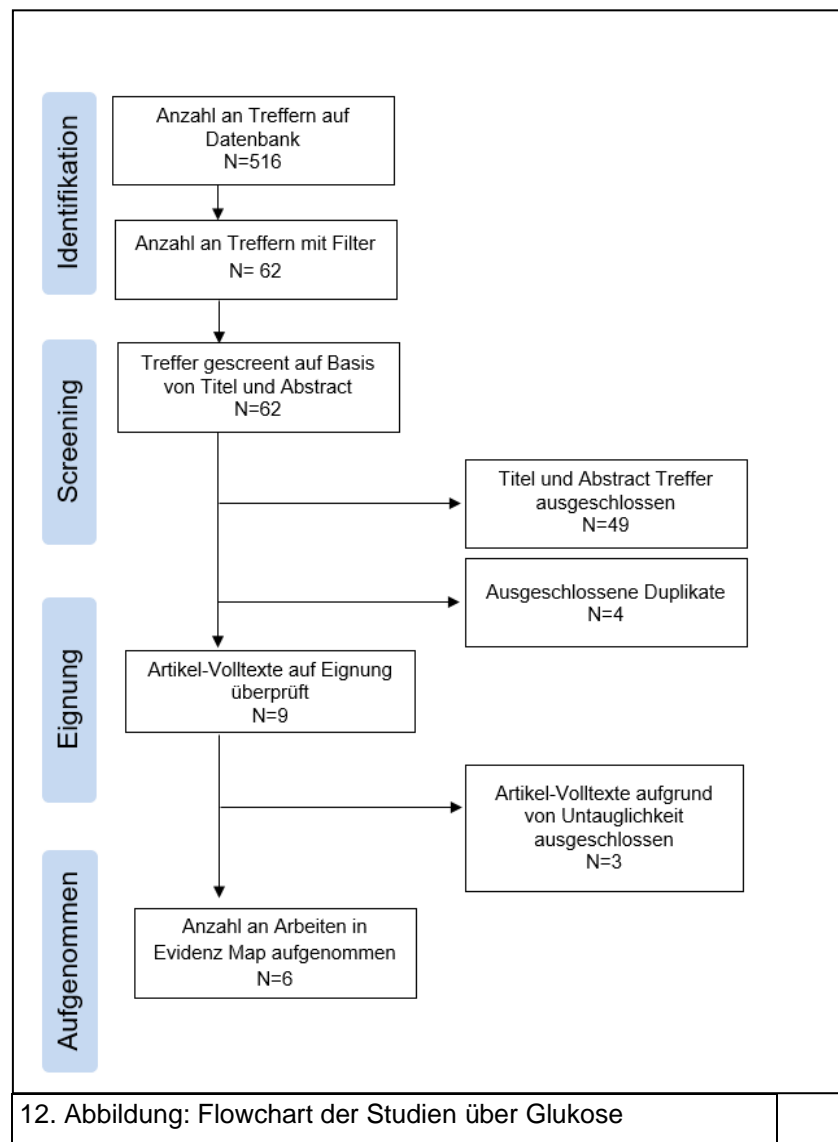
in einer zweiten Studie verminderten HDL Werte bei einer Depression, im Vergleich zu gesunden Probanden und eine signifikante Steigerung nach einer antidepressiven Therapie nachgewiesen werden [78].

Leptin, Adiponectin und Resistin

Eine Studie untersuchte Adiponektin als potenzieller Biomarker [77]. Hier konnte man keinen Unterschied in Leptin und Adiponectin Serum Werten vor oder nach antidepressiver Behandlung feststellen. Die Resistin-Serumspiegel waren bei MDD jedoch signifikant niedriger. In Anbetracht ihrer Ergebnisse empfiehlt Cavhalo et al., dass Resistin als relevanter diagnostischer Biomarker in Frage kommt, jedoch weitere Studien dazu notwendig sind.

Glukose

Sechs systematische Reviews untersuchten den Einfluss von Glukosewerten, im Rahmen einer diabetischen Erkrankung auf eine depressive Erkrankung. Von den sechs beinhalten vier eine Metaanalyse. Lustman et al.

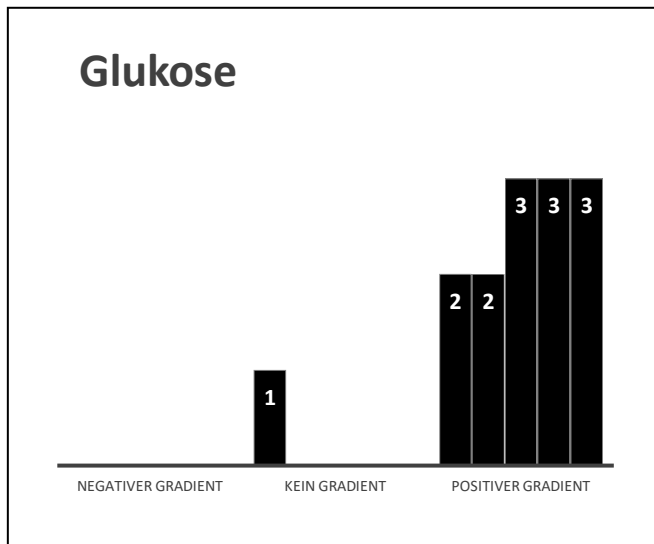


kamen zu dem

Ergebnis, dass eine Depression mit Hyperglykämien bei Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes assoziiert ist ($Z= 5.3$, $P <0.0001$) [67]. In 2 der 3 analysierten Studien mit pharmakologischer Behandlung, war eine Verbesserung der depressiven Symptomatik deutlich mit der Verbesserung (Abnahme) des HbA1c verbunden [67].

Im dritten Versuch hatte die Behandlung mit Fluoxetin einen positiven Effekt auf den HbA1c, dieser Effekt war jedoch unabhängig von Veränderungen der Depression. In beiden Versuchen mit Antidiabetika, wies eine behandlungsbedingte Verbesserungen des Blutzuckerspiegels, eine

Verbesserungen der Depression auf [67]. Van Der Feltz et al. konnten in ihrer Meta-Analyse, die drei Arten von Interventionen ausgewertet haben, eine klare Wirkung mit moderater Effektgröße, der Antidepressiven Behandlung auf die Komorbidität von Depression und einem Diabetes vorzeigen [68]. Im Falle von Sertralin, hatte die Pharmakotherapie einen Einfluss auf die Blutzuckerwerte, nicht jedoch bei der Behandlung mit anderen Antidepressiva [68]. Atlantis et al. und Van der Feltz et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die interdisziplinäre Behandlung einer Depressionen, deutlich das Outcome einer Depression und der Hyperglykämie, als Komorbidität beeinflusst [68, 69]. In der vierten Studie von Baumeister et al. kamen die Untersucher zum Entschluss, dass eine psychologische und pharmakologische Intervention sich positiv auf die Depressionsergebnisse bei Patienten mit Diabetes am Ende der Behandlung auswirkt [70]. Wang et al. untersuchten in ihrem systematischen Review den Einfluss von nicht-pharmakologischer Behandlung auf den Blutzucker [71]. Hier konnte gezeigt werden, dass eine entsprechende Behandlung die depressiven Symptome einer Depression bei Diabetikern reduzieren. Bezüglich Verbesserung der Blutzuckerwerte wiesen nicht-pharmakologische Behandlungen einen eingeschränkten Effekt vor, eine statistische Signifikanz konnte bei Patienten mit Kognitiver Verhaltenstherapie nicht beobachtet werden.



13. Abbildung: Harvest Plot Glukose

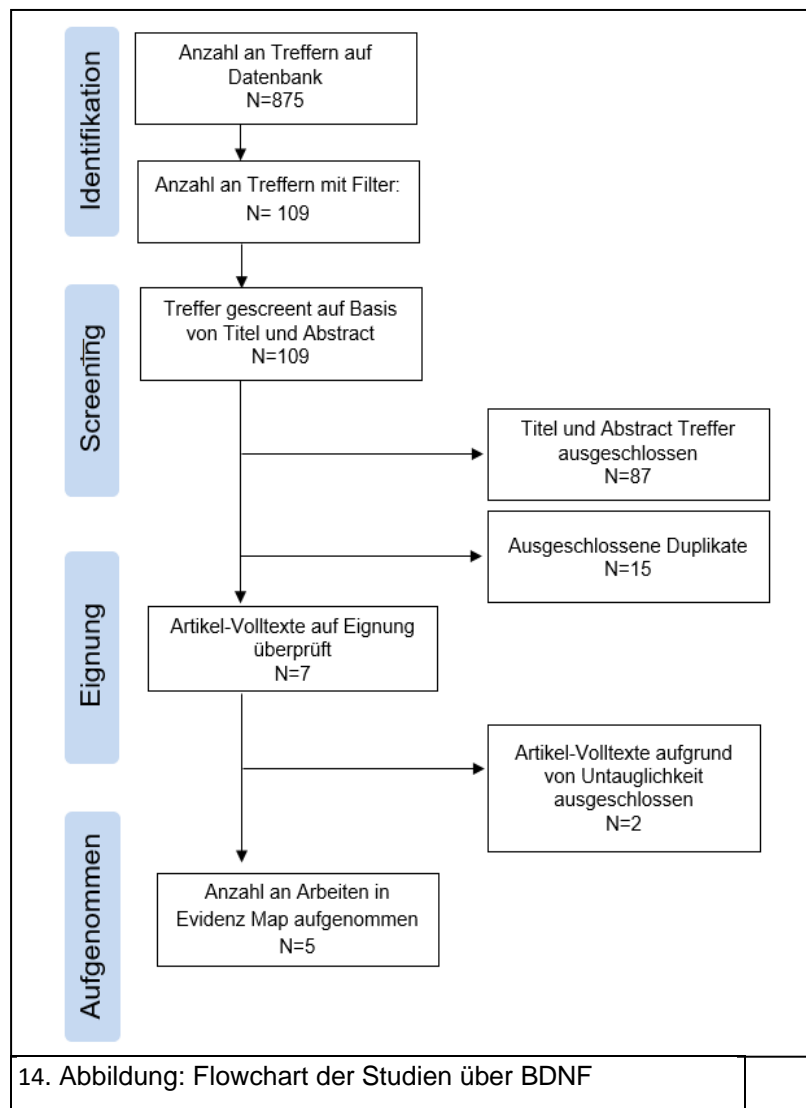
Der letzte Review wies eine fast doppelt so hohe Prävalenz der Depression bei Menschen mit Diabetes im Vergleich zu denen ohne, mit höheren Raten bei Frauen als Männer und ein erhöhtes Risiko bei depressiven Menschen zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II

auf [72].

3.2.2.5 Neurotrophe Biomarker

BDNF

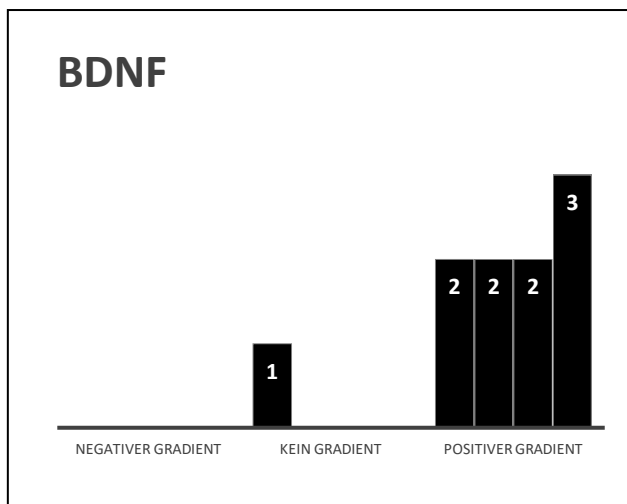
Von sechs Arbeiten, die den Einfluss von BDNF auf eine Depression untersuchten, konnten fünf eine Korrelation zwischen diesem neurotrophen Marker und einer depressiven Erkrankung bezüglich des Therapieansprechens unter verschiedenen Behandlungsmethoden feststellen. Eine Arbeit konnte keinen Zusammenhang von



BDNF-Werten unter NIBS Therapie (Non-invasive Brain Stimulation) nachweisen [73].

Sen et al. schlussfolgerten, dass Messungen dieses Biomarkers als potenzielle Screening Methode zum Therapieansprechen genutzt werden könnte. Sie stellten verminderte BDNF-Werte bei Patienten mit einer depressiven Störung und entsprechend eine Erhöhung des BDNF-Spiegel unter pharmakologischen Behandlung im Blut fest [76]. Ähnliche Ergebnisse wiesen Fidalgo et al. in ihrer Arbeit nach. Hier konnte zusätzlich ein Anstieg unter rTMS Therapie

nachgewiesen werden [60]. Diesbezüglich äußerte der Autor eine mögliche Verbundenheit zwischen dem BDNF-Spiegel bei Patienten mit MDD und Veränderungen der Neuroplastizität [60]. Zusätzlich konnte Polyakova nachweisen, dass BDNF-Level in Remittern und Respondern unter pharmakologischer Behandlung steigen, jedoch bei Nicht-Respondern unverändert bleiben und empfehlen eine Serummessung als zuverlässiger als eine Plasmamessung [75]. Besonders nennenswert waren in dieser Arbeit die Kombination des HDRS und erhöhten Plasma BDNF-Werten, welche das Therapieansprechen bereits ab dem 7 Tag mit einer Sensitivität von 67% und einer Spezifität von 93% vorhersagen konnten.



15. Abbildung: Harvest Plot BDNF

Eine Arbeit konnte jedoch neben dieser Korrelation, eine erhöhte Zwischenstudienheterogenität, sowie ein underpowered Studiendesign und Publikationsbias nachweisen, die zu überhöhten Schätzungen der Effektstärken führen können. Die

Berücksichtigung dieser Einflussfaktoren könnte die Evidenzlage dieser Korrelation stark beeinflussen. Dieser Zusammenhang zwischen Serum BDNF Konzentration und Symptomschwere einer Depression wies nach Korrektur dieser Einflussfaktoren keine statistische Signifikanz mehr auf [74].

3.2.2.7 Sonstige Biomarker

Serum-Paraoxonase, Harnsäure, Albumin

In der Arbeit von Liu et al. wurden 115 Studien auf die Wirkung von oxidativen Stressmarker und Antioxidative Marker untersucht. Hier konnte man prätherapeutisch bei Antioxidantien, einschließlich Serum-Paraoxonase, Harnsäure, Albumin einen niedrigeren Serumwert als bei den Kontrollen ($p < 0,05$) und nach einer antidepressiven Therapie eine Zunahme von Serum Albumin und Harnsäure feststellen [78]. Aufgrund dieser pathophysiologischen Wechselwirkung und den potenziellen Vorteilen von Ergänzung antioxidativer Marker, empfiehlt der Autor weitere Forschung in dieser Richtung.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Ergebnisse der verschiedenen Arbeiten waren sehr unterschiedlich und widersprüchlich.

Eine Evidenz bezüglich des Vorhandenseins von Systematischen Reviews und/oder Metaanalysen konnten im Bereich der HPA-Achse, Vitamin D, Schilddrüsenhormone, sexuelle Hormone, Glukose, Resistin, HDL, oxidative Stressmarker wie Interleukin 6, CRP, TNF- α und dem Wachstumsfaktor BDNF nachgewiesen werden.

Drei der untersuchten Serummarker BDNF, CRH/Cortisol und IL-6, traten aufgrund ihrer widersprüchlichen Resultate, ihrer aktuell intensiven Forschungslage und ihrer teils vielversprechenden Ergebnissen hervor. Entsprechend gehen wir in den folgenden Abschnitten näher auf diese drei Marker ein.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

HPA-Achse

Eine HPA-Achsen Hyperaktivität wurde aufgrund ihrer schädlichen Wirkungen auf das Nervensystem, einschließlich dendritischer Atrophie, verminderter Neurogenese und Neuroplastizität sowie neuronaler Verluste mit unterschiedlichen neuropsychiatrischer Störungen in Verbindung gebracht [83, 84].

Zusammenfassend wiesen in unserer Arbeit depressiv Erkrankte, eine abweichende HPA-Achsen Aktivität mit erhöhte CRH und Cortisol Level während

einer depressiven Episode und ein Rückgang zu Normwerten nach Remission auf. Patienten, die nicht auf eine antidepressive Therapie ansprachen, wiesen keine Änderungen in den entsprechenden Messungen auf. Bezüglich der Arbeiten die CRH untersuchten ist zu erwähnen, dass sich hierbei nur eine geringe Anzahl an Studien mit einem Gesamtkollektiv von 28 untersuchten Erkrankten auffanden, bei denen CRH im Plasma untersucht wurde. Hier fanden sich bevorzugt Arbeiten mit CRH Messungen aus der zerebrospinalen Flüssigkeit vor. Weiterhin wies die Arbeit von Mitchell et al. eine geringe Studienqualität nach den GRADE Kriterien auf. Hierdurch sind die Ergebnisse zurückhaltend zu werten.

Im Gegenzug fanden sich eine ausreichende Anzahl an Arbeiten, welche Cortison Werte untersuchten. Eine der sensitivsten Methoden HPA-Achsen Veränderungen im Blut festzustellen ist der Dexamethason/CRH Hemmtest [85]. Laut McKay et al. zeigten die unterschiedlichen Arten von Cortisol Messungen vor und nach Behandlung keinen signifikanten Vorteil untereinander.

Ising et al. konnten in ihrer Arbeit nachweisen, dass eine Normalisierung der HPA-Achsendysregulation einem verbesserten Therapieansprechen voraus geht und das Therapieansprechen bei einer depressiven Störung vorhersagen kann [86]. Hieraus empfehlen die Autoren den kombinierten DEX / CRH-Test als sensitiv genug um Veränderung der HPA-Systemfunktion nachweisen zu können und somit als möglicher Biomarker Test für die Behandlung einer schweren Depression. Hier zeigen depressiv erkrankte Patienten eine unzureichende Hemmung von Cortisol nach Verabreichen von Dexamethason.

Die Art der Behandlung scheint keine unterschiedliche Wirkung auf die Änderungen der Cortisol Werte vor und nach Therapie zu haben. Fidalgo et al.

wiesen eine Verbesserung der Cortisol Werte unter TMS nach. Interessanterweise hob eine Arbeit von Thakore et al. in McKay`s Untersuchung sich hervor, welche eine signifikante Korrelation zwischen Therapiedauer und Verbesserung der Effektgröße von Cortisol Werten sowie Rückgang der Depression Scores nachwies [87].

Besonders Patienten mit einer Depression mit somatischem Syndrom scheinen eine signifikante Verbesserung der Cortisol Werte nachzuweisen [88].

BDNF

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ist ein Neurotrophin, dessen Aufgaben das neuronale Überleben, synaptische Signalisierung und synaptische Konsolidation sind [60].

Entsprechend der momentanen Studienlage zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Serum BDNF-Werten und einer depressiven Erkrankung. Im Allgemeinen konnten erniedrigte BDNF Werte bei depressiven Patienten vor einer Behandlung mit deutlichem Anstieg bei Therapieansprechen beobachtet werden, besonders im Rahmen einer pharmakologischen Behandlung. Dies könnte für einen potentiell prädiktiven Vorhersagewert des Biomarkers sprechen. Ob dieser Wert bei betroffenen Patienten, welche im depressiven Zustand sind, erniedrigt ist, im Sinne eines sogenannten Zustandsmerkmals oder eher charakteristisch für eine depressive Störung ist, als sogenannten Eigenschaftsmerkmal, wurde schon in mehreren Arbeiten diskutiert. Zum Beispiel gibt es Hinweise darauf, dass BDNF-Spiegel bei Patienten mit chronischen Depressionen, die mehr unerwünschte Lebensereignisse erlitten haben, stärker beeinträchtigt ist [89]. Weiterhin wurden Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen BDNF-Spiegel mit kontrastierenden antidepressiven

Wirkungen zwischen den beiden Geschlechtern assoziiert [90]. Mehrere Gruppen haben diese Theorie unterstützt und gezeigt, dass BDNF-Genotyp Variationen mit dem Risiko einer Depression assoziiert sind [91-93]. BDNF-DNA-Methylierungsmuster wurden auch mit dem Schweregrad der Depression und dem Vorliegen von Suizidgedanken bei MDD-Patienten in Verbindung gebracht [94]. In diesem Sinne würden depressive Episoden zu einer Verringerung von BDNF beitragen, anstatt dass ein niedriger BDNF Spiegel zur Depression beiträgt.

Unsere Befunde legen nahe, dass BDNF als ein Zustandsmarker verwendet werden kann, um die psychopharmakologische Therapie und die Prognose von individuellen MDD-Patienten zu beurteilen, obwohl die Wirkung auf BDNF-Spiegel zwischen verschiedenen Klassen von Antidepressiva variieren kann.

Folglich ist das Potenzial für BDNF einer der vielseitigeren Biomarker Kandidaten, die heute erforscht werden.

Weiterhin zeigte sich die Messung von BDNF im Serum als zuverlässigeres und reproduzierbareres Messverfahren als im Blutplasma, da die BDNF Konzentration im Serum um 100-fach höher ist als im Plasma [95] und die BDNF-Konzentration im Plasma durch die Handhabung der Blutprobe aufgrund der Anwesenheit von Thrombozyten beeinflusst wird. Hierbei können die Thrombozyten, welche BDNF speichern, dieses bei Degranulation absondern [96]. Weiterhin kann die Freisetzung von BDNF aus Thrombozyten durch Alter, spezifische Krankheitszustände oder pharmakologische Behandlungen beeinflusst werden, welche schwierig zu kontrollieren sind [97]. Zudem, während BDNF im Plasma für weniger als eine Stunde zirkuliert, zirkuliert es im Serum an Thrombozyten gebunden bis zu 11 Tage [97].

Ob dieser Biomarker sich nun tatsächlich als einzelner Vorhersagewert zum Therapieansprechen als nützlich erweist oder doch eher im Rahmen eines sogenannten Biomarkers Panels mit verschiedenen Markern mit einbegriffen wird, ist noch unklar.

Eine große Einschränkung von BDNF ist die Unspezifität bezogen auf eine depressive Erkrankung. Bereits mehrere Studien stellten einen möglichen Zusammenhang zwischen erniedrigten BDNF-Werten und psychiatrischen Erkrankungen fest, besonders im Rahmen des BDNF Gen Val66Met Polymorphismus und Bipolarer Störung, Schizophrenie, PTBS oder Angststörung [75, 98, 99]. Hierdurch würde sich BDNF, als einzelner Marker, als Screening Methode für eine Depression eher als ungünstig erweisen.

Oxidativer Stressmarker

Es gibt eine große Anzahl an Nachweisen, welche zeigen, dass erhöhte proinflammatorische Zytokin Konzentrationen und eine erhöhte Immunantwort mit der Diagnose einer Depression, Symptomatologie und Schweregrad assoziiert sind [100].

Im Großen und Ganzen stehen die Ergebnisse unserer Literaturrecherche im Einklang mit der Entzündungstheorie einer Depression, welche besagt, dass eine Verringerung der depressiven Symptome, eine gleichzeitige Verringerung der Entzündungsmarker mit sich bringt.

Besonders Interleukin 6 und CRP zeigen charakteristische Merkmale (z.B. Geschlechtsmerkmale, Auswirkungen unerwünschter Ereignisse in der Vergangenheit) als entzündlicher Biomarker für depressive Pathologie. Pace et al. wiesen bei männlichen Patienten mit schwerer Depression mit erhöhtem Stress im früheren Leben nachteilige gesundheitliche Folgen bei mit Entzündung verbundenen Erkrankungen nach, besonders bezogen auf Interleukin-6 [101].

Von den Zytokin-Biomarkern zeigte sich in unserer Arbeit, IL-6 als vielversprechendster Marker bezüglich dem Ansprechen einer antidepressiven Behandlung. Drei der vier Arbeiten konnten eine Korrelation von IL-6 Werten und einer depressiven Störung feststellen.

Besonders im Rahmen einer pharmakologischen Behandlung mit SSRI korrelierten rückgängige Serum Werte mit einem Rückgang der depressiven Symptomatik [61]. Diese Arbeit von Hiles et al. zeigte sich als die hochwertigste der vier Studien mit der höchsten Evidenz. Wichtig ist im Gegenzug zu erwähnen, dass Valankova et al. davor warnten, dass ihre Ergebnisse aufgrund von Heterogenität (z.B. bezogen auf eine Depression, die Methodologien, Populationen usw.) über die Studien hinweg nur eine begrenzte Bedeutung haben könnten.

Im Rahmen der möglich hohen Heterogenität ist, trotz der positiven Ergebnisse jedoch fraglich, inwiefern IL-6 sich als prognostischer Biomarker empfiehlt. Als Akute Phase Protein ist IL-6 an vielen Prozessen im menschlichen Körper beteiligt und sehr unspezifisch. Erhöhungen dieses Wertes können unterschiedlichster Genese sein, wie zum Beispiel durch Verletzungen, Infektionen oder Operationen. Weiterhin ist der Zusammenhang zwischen einer

Depression und diesem Entzündungsmediator weiterhin unklar und bedarf weitere Forschung.

Obwohl Zytokin-Marker als Serum-Biomarker in einer Forschungsumgebung nützlich sein können, könnte die geringe Sensitivität und Spezifität [102], den Einsatz im klinischen Alltag bedeutend einschränken.

4.3 Diskussion der Methoden

Die vorliegende Übersichtsarbeit weist unterschiedliche Einschränkungen auf, welche in Zusammenschau der Ergebnisse zu bedenken sind. Verschiedene Einschränkungen eines Scoping Reviews sind beispielsweise das Ausbleiben der Bewertung der Qualität der Evidenz in der Primärforschung. Weiterhin kann die Menge an erzeugten Daten beträchtlich sein. Dies kann zu schwierigen Entscheidungen darüber führen, inwieweit (alles verfügbare Material) wichtiger ist als das Ausmaß (mit einer detaillierten Analyse und eine kleinere Anzahl von Studien). Ein Scoping Review befasst sich nicht mit dem Thema „Synthese“, welche die Aussagekraft der Beweise zugunsten der Wirksamkeit von besonderen Interventionen betrifft. Folglich liefern Scoping Reviews eine „Erzählung“ oder Beschreibung der verfügbaren Forschung. Viele dieser Schwierigkeiten werden durch systematische Review-Methoden angegangen, welche eine Qualitätsbeurteilung erfordern, meist mit Verringerung der Anzahl der Studien, die in die Untersuchung mit einbezogen werden.

Zudem muss man bedenken, dass Studien mit positiven und signifikanten Ergebnissen, aufgrund einer selektiven Publikationspraxis, eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, publiziert zu werden, als Studien mit negativen und nicht-signifikanten Resultaten. Diese Übersichtsarbeit hat sich ausschließlich auf

publizierte Studien basiert, hierdurch kann es zu einem Publikationsbias kommen mit dem Risiko, den Effekt der untersuchten Ergebnisse zu überschätzen.

4.4 Zusammenfassung

Eine depressive Störung ist angesichts der rein klinischen Perspektive und ihrer Pathologie immer noch ein komplexes Krankheitsbild [60]. Die biochemische Profilerstellung hat das Potential optional, spezifische "depressive Syndrome" zu charakterisieren, und die genetisch-epigenetische Bewertung könnte einen großen Einblick in die Natur und die Evolution der Krankheit geben.

Bis jetzt können Biomarker bei der sorgfältigen Analyse im Rahmen klinischer Evidenz die Informationen liefern, die auf ein besseres Verständnis von MDD hinweisen.

Ziel dieser Arbeit war es Lücken in der Evidenzlage für Serumbiomarker bei Patienten mit einer depressiven Grunderkrankung zu finden und die vorhandene Datenlage zu evaluieren.

Anhand unserer Ergebnisse konnte man die wichtigsten Biomarker auf den Wachstumsfaktor BDNF, den HPA-Achsen Hormonen CRH und Cortisol, dem metabolischen Marker Glukose, den Sexualhormone Testosteron und Östrogen und dem oxidativen Stressmarker Interleukin-6, einschränken.

Drei der untersuchten Serummarker traten aufgrund ihrer widersprüchlichen Resultate, ihrer aktuell intensiven Forschungslage und ihrer teils vielversprechenden Ergebnissen hervor.

BDNF ist einer der erfolgversprechendsten und in unserer Arbeit einer der meistuntersuchten Serummarker. Dieser wies einen deutlichen Zusammenhang mit einer depressiven Erkrankung auf. Als einzelner prädiktiver Biomarker empfiehlt er sich jedoch, aufgrund der hohen Unspezifität bezogen auf eine depressive Störung, nicht.

Als zweiter bedeutender und lang erforschter BM wies Cortisol (gemessen mittels DEX/CRH-Test) positive Ergebnisse auf. Hierbei schien die Art der antidepressiven Behandlung keine unterschiedliche Wirkung auf die Cortisol Werte vor und nach Behandlung auf.

Aus der Reihe der Zytokine zeigte sich in unserer Arbeit IL-6 als vielversprechendster Marker bezüglich des Erfolgs einer antidepressiven Behandlung.

Als prädiktiver Serummarker für die Therapieantwort im Hinblick auf spezielle therapeutische Einstellungen konnte einzig IL-6 Vorteile aufweisen. Besonders im Rahmen einer pharmakologischen Behandlung mit SSRI korrelierten rückgängige Serumwerte mit einem Rückgang der depressiven Symptomatik.

Zusammenfassend ist zu schlussfolgern, dass nach dem aktuellen Forschungsstand, alle drei der untersuchten Biomarker zu unspezifisch sind, um den Therapieverlauf einer Depression vorhersagen zu können. Die Validierung dieser prädiktiven Biomarker als auch die sorgfältige Überwachung deren Änderungen könnte in Zukunft nützliche Information bezüglich der Wirksamkeit einer bestimmten Behandlung liefern. Jedoch erweist es sich nach dem

momentanen Wissensstand, als schwierig, Schlussfolgerungen über die Nützlichkeit von Biomarkern als prädiktiver Wert für die Wirksamkeit einer Behandlung zu ziehen.

4.5. Ausblick

Neue Biomarker in den Klinikalltag einzuführen, insbesondere für eine depressive Störung könnte die Effizienz in der Prävention, Diagnostik, sowie Behandlung, in großem Maße verbessern.

Nach dem aktuellen Forschungsstand zeigen sich BDNF, CRH, Cortisol und Interleukin als prädiktive Marker vielversprechend jedoch unspezifisch. Das Ausmaß, in dem verschiedene Faktoren wie Stress, Entzündungen oder chronische Erkrankungen zu den Symptomen einer Depression beitragen, bleibt weiterhin unklar und kann stark von Patient zu Patient schwanken. Eine der größten Herausforderungen für die zukünftige Forschung ist es hierbei Patienten zuverlässig, mit dem Ziel einer ätiologischen spezifischen Behandlung, in Subgruppen unterteilen zu können. Dabei erweist sich die Unspezifität der Biomarker auf eine depressive Erkrankung sowie teils widersprüchliche Ergebnisse, als eine der größten Einschränkungen, welche alle Biomarker betrifft.

Weiterhin beruht die Diagnose zurzeit fast ausschließlich auf Basis von klinischen Symptomen entsprechend der DSM-IV und ICD Leitlinien. Ein möglicher Ansatz für die Zukunft wäre es bereits bei der Diagnose, den Framework einer depressiven Erkrankung bzw. psychischer Störungen zu erweitern, indem man Multifaktorielle Diagnosetools mithilfe von Logarithmen, welche zum Beispiel Biomarker, Bilddiagnostik, sowie Umwelteinflüsse mit einbeziehen und als Diagnosemittel zur Hilfe zu nehmen. Hierbei könnten in Zukunft einige Biomarker

bei der Diagnose, Vorhersage der Behandlung oder Resistenz gegen bestimmte Behandlungen in einer Untergruppe von Patienten hilfreich werden. Diesbezüglich wiesen zum Beispiel Cortisol Messungen mithilfe des Dexamethason Hemmtest bei depressiven Patienten mit somatischem Syndrom vielversprechende Ergebnisse in unserer Arbeit auf.

Weiterhin wiesen sogenannte Multiplex Assays in der Diagnose einer Depression aktuell erfolgsversprechende Ergebnisse auf. Aufgrund ihrer inhärenten Komplexität und umfassenderen Analyse im Vergleich zur Bestimmung einzelner Marker haben diese Multiplex-Assays das Potenzial, inkonsistente Daten zu reduzieren, die aufgrund von Unterschieden in Studienpopulationen und -methoden in früheren, einzelnen Biomarker-Studien beobachtet wurden. Diese erzielten gute Ergebnisse und könnten auch im Bereich der Therapievorhersage einer Depression sich als hilfreich herausstellen.

5. Literaturverzeichnis

1. Murray, A.D., et al., *Depressive symptoms in late life and cerebrovascular disease: the importance of intelligence and lesion location*. *Depress Anxiety*, 2013. **30**(1): p. 77-84.
2. Wittchen, H.U., et al., *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011. **21**(9): p. 655-79.
3. Takeshita, J., et al., *Are depressive symptoms a risk factor for mortality in elderly Japanese American men?: the Honolulu-Asia Aging Study*. *Am J Psychiatry*, 2002. **159**(7): p. 1127-32.
4. AWMF, S.-L., *Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression*. November 2009.
5. <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/depression-2aufl-vers5-lang.pdf>. Letzter Zugriff am 03/2017.
6. Maccarrone, G., et al., *Psychiatric patient stratification using biosignatures based on cerebrospinal fluid protein expression clusters*. *J Psychiatr Res*, 2013. **47**(11): p. 1572-80.
7. Walter, H., *[Research domain criteria (RDoC) : Psychiatric research as applied cognitive neuroscience]*. *Nervenarzt*, 2017. **88**(5): p. 538-548.
8. Insel, T., et al., *Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders*. *Am J Psychiatry*, 2010. **167**(7): p. 748-51.
9. Casey, B.J., et al., *DSM-5 and RDoC: progress in psychiatry research?* *Nat Rev Neurosci*, 2013. **14**(11): p. 810-4.
10. Sung, S.C., et al., *Does early-onset chronic or recurrent major depression impact outcomes with antidepressant medications? A CO-MED trial report*. *Psychol Med*, 2013. **43**(5): p. 945-60.
11. Fournier, J.C., et al., *Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis*. *Jama*, 2010. **303**(1): p. 47-53.
12. McMahon, F.J., *Prediction of treatment outcomes in psychiatry--where do we stand ?* *Dialogues Clin Neurosci*, 2014. **16**(4): p. 455-64.
13. Cuthbert, B.N. and M.J. Kozak, *Constructing constructs for psychopathology: the NIMH research domain criteria*. *J Abnorm Psychol*, 2013. **122**(3): p. 928-37.
14. King, M., et al., *Predicting onset of major depression in general practice attendees in Europe: extending the application of the predictD risk algorithm from 12 to 24 months*. *Psychol Med*, 2013. **43**(9): p. 1929-39.
15. Gao, Y., et al., *BDNF expression in lymphoblastoid cell lines carrying BDNF SNPs associated with bipolar disorder*. *Psychiatr Genet*, 2012. **22**(5): p. 253-5.
16. Evans, K.C., et al., *Using neuroimaging to predict treatment response in mood and anxiety disorders*. *Ann Clin Psychiatry*, 2006. **18**(1): p. 33-42.
17. Spronk, D., et al., *An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: A pilot study*. *Journal of Affective Disorders*, 2011. **128**(1): p. 41-48.
18. Sun, G., et al., *An Objective Screening Method for Major Depressive Disorder Using Logistic Regression Analysis of Heart Rate Variability Data Obtained in a Mental Task Paradigm*. *Front Psychiatry*, 2016. **7**: p. 180.
19. Guest, P.C., et al., *Proteomic profiling in schizophrenia: enabling stratification for more effective treatment*. *Genome Med*, 2013. **5**(3): p. 25.
20. Young, J.J., et al., *Is there Progress? An Overview of Selecting Biomarker Candidates for Major Depressive Disorder*. *Front Psychiatry*, 2016. **7**: p. 72.
21. Thase, M.E., *Using biomarkers to predict treatment response in major depressive disorder: evidence from past and present studies*. *Dialogues Clin Neurosci*, 2014. **16**(4): p. 539-44.

22. Jani, B.D., et al., *Risk assessment and predicting outcomes in patients with depressive symptoms: a review of potential role of peripheral blood based biomarkers*. Front Hum Neurosci, 2015. **9**: p. 18.
23. Smith, R.S., *The macrophage theory of depression*. Med Hypotheses, 1991. **35**(4): p. 298-306.
24. Irwin, M.R. and A.H. Miller, *Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery*. Brain Behav Immun, 2007. **21**(4): p. 374-83.
25. Maes, M., et al., *The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011. **35**(3): p. 702-21.
26. Miller, A.H., V. Maletic, and C.L. Raison, *Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression*. Biol Psychiatry, 2009. **65**(9): p. 732-41.
27. Krishnadas, R. and J. Cavanagh, *Depression: an inflammatory illness?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(5): p. 495-502.
28. Raison, C.L. and A.H. Miller, *Is depression an inflammatory disorder?* Curr Psychiatry Rep, 2011. **13**(6): p. 467-75.
29. Carroll, B.J., et al., *A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility*. Arch Gen Psychiatry, 1981. **38**(1): p. 15-22.
30. Stetler, C. and G.E. Miller, *Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research*. Psychosom Med, 2011. **73**(2): p. 114-26.
31. Xu, H.B., et al., *Comparative proteomic analysis of plasma from major depressive patients: identification of proteins associated with lipid metabolism and immunoregulation*. Int J Neuropsychopharmacol, 2012. **15**(10): p. 1413-25.
32. Wray, N.R., et al., *Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned*. Mol Psychiatry, 2012. **17**(1): p. 36-48.
33. Fisar, Z. and J. Raboch, *Depression, antidepressants, and peripheral blood components*. Neuro Endocrinol Lett, 2008. **29**(1): p. 17-28.
34. Schmidt, H.D., R.C. Shelton, and R.S. Duman, *Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology*. Neuropsychopharmacology, 2011. **36**(12): p. 2375-94.
35. Leuchter, A.F., et al., *Biomarkers to predict antidepressant response*. Curr Psychiatry Rep, 2010. **12**(6): p. 553-62.
36. Lopresti, A.L., et al., *A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014. **48**: p. 102-11.
37. Uher, R., et al., *An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline*. Am J Psychiatry, 2014. **171**(12): p. 1278-86.
38. Brand, S.J., M. Moller, and B.H. Harvey, *A Review of Biomarkers in Mood and Psychotic Disorders: A Dissection of Clinical vs. Preclinical Correlates*. Curr Neuropharmacol, 2015. **13**(3): p. 324-68.
39. Papakostas, G.I., et al., *Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: a pilot and replication study*. Mol Psychiatry, 2013. **18**(3): p. 332-9.
40. Strawbridge, R., A.H. Young, and A.J. Cleare, *Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017. **13**: p. 1245-1262.
41. Schmucker, C., et al., *[Methods of evidence mapping. A systematic review]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **56**(10): p. 1390-7.

42. Arksey, H. and L. O'Malley, *Scoping studies: towards a methodological framework*. International journal of social research methodology, 2005. **8**(1): p. 19-32.
43. Richardson, W.S., et al., *The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions*. ACP J Club, 1995. **123**(3): p. A12-3.
44. Hoogendam, A., P.F. de Vries Robbe, and A.J. Overbeke, *Comparing patient characteristics, type of intervention, control, and outcome (PICO) queries with unguided searching: a randomized controlled crossover trial*. J Med Libr Assoc, 2012. **100**(2): p. 121-6.
45. Mullen, P.D. and G. Ramirez, *The promise and pitfalls of systematic reviews*. Annu Rev Public Health, 2006. **27**: p. 81-102.
46. Moher, D., et al., *Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists*. Control Clin Trials, 1995. **16**(1): p. 62-73.
47. Shea, B., C. Dubé, and D. Moher, *Assessing the quality of reports of systematic reviews: the QUOROM statement compared to other tools*. Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in Context, Second Edition, 2001: p. 122-139.
48. Shea, B.J., et al., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*. J Clin Epidemiol, 2009. **62**(10): p. 1013-20.
49. Aguayo-Albasini, J.L., B. Flores-Pastor, and V. Soria-Aledo, *[GRADE system: classification of quality of evidence and strength of recommendation]*. Cir Esp, 2014. **92**(2): p. 82-8.
50. Mitchell, A.J., *The role of corticotropin releasing factor in depressive illness: a critical review*. Neurosci Biobehav Rev, 1998. **22**(5): p. 635-51.
51. McKay, M.S. and K.K. Zakzanis, *The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression*. J Psychiatr Res, 2010. **44**(3): p. 183-92.
52. Corruble, E., C. Goldberger, and M. Spann, *Relationship between TSH levels in the normal range and short-term duloxetine efficacy*. J Affect Disord, 2010. **123**(1-3): p. 312-6.
53. Cooper-Kazaz, R. and B. Lerer, *Efficacy and safety of triiodothyronine supplementation in patients with major depressive disorder treated with specific serotonin reuptake inhibitors*. Int J Neuropsychopharmacol, 2008. **11**(5): p. 685-99.
54. Zweifel, J.E. and W.H. O'Brien, *A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood*. Psychoneuroendocrinology, 1997. **22**(3): p. 189-212.
55. Amanatkar, H.R., et al., *Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. Ann Clin Psychiatry, 2014. **26**(1): p. 19-32.
56. Zarrouf, F.A., et al., *Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis*. J Psychiatr Pract, 2009. **15**(4): p. 289-305.
57. Shamlian, N.T. and M.G. Cole, *Androgen treatment of depressive symptoms in older men: a systematic review of feasibility and effectiveness*. Can J Psychiatry, 2006. **51**(5): p. 295-9.
58. Zhu, G., et al., *Serum DHEAS levels are associated with the development of depression*. Psychiatry Res, 2015. **229**(1-2): p. 447-53.
59. Spedding, S., *Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws*. Nutrients, 2014. **6**(4): p. 1501-18.
60. Fidalgo, T.M., et al., *Biological markers in noninvasive brain stimulation trials in major depressive disorder: a systematic review*. J ECT, 2014. **30**(1): p. 47-61.
61. Hiles, S.A., et al., *Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis*. Psychol Med, 2012. **42**(10): p. 2015-26.

62. Valkanova, V., K.P. Ebmeier, and C.L. Allan, *CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. *J Affect Disord*, 2013. **150**(3): p. 736-44.
63. Abbott, R., et al., *Tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety*. *J Psychosom Res*, 2015. **79**(3): p. 175-84.
64. Hannestad, J., N. DellaGioia, and M. Bloch, *The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis*. *Neuropsychopharmacology*, 2011. **36**(12): p. 2452-9.
65. Janssen, D.G., et al., *A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response*. *Hum Psychopharmacol*, 2010. **25**(3): p. 201-15.
66. Shin, J.Y., J. Suls, and R. Martin, *Are cholesterol and depression inversely related? A meta-analysis of the association between two cardiac risk factors*. *Ann Behav Med*, 2008. **36**(1): p. 33-43.
67. Lustman, P.J., et al., *Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature*. *Diabetes Care*, 2000. **23**(7): p. 934-42.
68. van der Feltz-Cornelis, C.M., et al., *Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*. *Gen Hosp Psychiatry*, 2010. **32**(4): p. 380-95.
69. Atlantis, E., P. Fahey, and J. Foster, *Collaborative care for comorbid depression and diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *BMJ Open*, 2014. **4**(4): p. e004706.
70. Baumeister, H., N. Hutter, and J. Bengel, *Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus: an abridged Cochrane review*. *Diabet Med*, 2014. **31**(7): p. 773-86.
71. Wang, M.Y., et al., *A systematic review of the efficacy of non-pharmacological treatments for depression on glycaemic control in type 2 diabetics*. *J Clin Nurs*, 2008. **17**(19): p. 2524-30.
72. Roy, T. and C.E. Lloyd, *Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review*. *J Affect Disord*, 2012. **142 Suppl**: p. S8-21.
73. Brunoni, A.R., et al., *BDNF blood levels after non-invasive brain stimulation interventions in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis*. *World J Biol Psychiatry*, 2015. **16**(2): p. 114-22.
74. Molendijk, M.L., et al., *Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484)*. *Mol Psychiatry*, 2014. **19**(7): p. 791-800.
75. Polyakova, M., et al., *BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis*. *J Affect Disord*, 2015. **174**: p. 432-40.
76. Sen, S., R. Duman, and G. Sanacora, *Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications*. *Biol Psychiatry*, 2008. **64**(6): p. 527-32.
77. Carvalho, A.F., et al., *Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis*. *J Psychiatr Res*, 2014. **59**: p. 28-37.
78. Liu, T., et al., *A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression*. *PLoS One*, 2015. **10**(10): p. e0138904.
79. Kito, S., et al., *Changes in hypothalamic-pituitary-thyroid axis following successful treatment with low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression*. *Psychiatry Res*, 2010. **175**(1-2): p. 74-7.
80. Szuba, M.P., et al., *Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression*. *Biol Psychiatry*, 2001. **50**(1): p. 22-7.

81. George, M.S., et al., *Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1996. **8**(2): p. 172-80.
82. Miniussi, C., et al., *Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency: an efficacious therapy for major drug-resistant depression?* Clin Neurophysiol, 2005. **116**(5): p. 1062-71.
83. Holsboer, F., *The corticosteroid receptor hypothesis of depression*. Neuropsychopharmacology, 2000. **23**(5): p. 477-501.
84. Pariante, C.M. and S.L. Lightman, *The HPA axis in major depression: classical theories and new developments*. Trends Neurosci, 2008. **31**(9): p. 464-8.
85. Heuser, I., A. Yassouridis, and F. Holsboer, *The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders*. J Psychiatr Res, 1994. **28**(4): p. 341-56.
86. Ising, M., et al., *Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker?* Biol Psychiatry, 2007. **62**(1): p. 47-54.
87. Thakore, J.H., et al., *Effects of antidepressant treatment on corticotropin-induced cortisol responses in patients with melancholic depression*. Psychiatry Res, 1997. **73**(1-2): p. 27-32.
88. Duval, F., et al., *Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates*. Psychoneuroendocrinology, 2006. **31**(7): p. 876-88.
89. Bus, B.A., et al., *Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time*. Mol Psychiatry, 2015. **20**(5): p. 602-8.
90. Yasui-Furukori, N., et al., *Association between plasma paroxetine concentration and changes in plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depressive disorder*. Hum Psychopharmacol, 2011. **26**(3): p. 194-200.
91. de Azevedo Cardoso, T., et al., *Neurotrophic factors, clinical features and gender differences in depression*. Neurochem Res, 2014. **39**(8): p. 1571-8.
92. Anttila, S., et al., *Interaction between 5-HT1A and BDNF genotypes increases the risk of treatment-resistant depression*. J Neural Transm (Vienna), 2007. **114**(8): p. 1065-8.
93. Gatt, J.M., et al., *Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety*. Mol Psychiatry, 2009. **14**(7): p. 681-95.
94. Fuchikami, M., et al., *DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression*. PLoS One, 2011. **6**(8): p. e23881.
95. Radka, S.F., et al., *Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay*. Brain Res, 1996. **709**(1): p. 122-301.
96. Elfving, B., P.H. Plougmann, and G. Wegener, *Detection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat blood and brain preparations using ELISA: pitfalls and solutions*. J Neurosci Methods, 2010. **187**(1): p. 73-7.
97. Karege, F., et al., *Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(9): p. 1068-72.
98. Notaras, M., R. Hill, and M. van den Buuse, *A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review*. Neurosci Biobehav Rev, 2015. **51**: p. 15-30.
99. Notaras, M., R. Hill, and M. van den Buuse, *The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy*. Mol Psychiatry, 2015. **20**(8): p. 916-30.
100. Uddin, M., et al., *Epigenetic and inflammatory marker profiles associated with depression in a community-based epidemiologic sample*. Psychol Med, 2011. **41**(5): p. 997-1007.

101. Pace, T.W., et al., *Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(9): p. 1630-3.
102. Lichtblau, N., et al., *Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects*. Int Rev Psychiatry, 2013. **25**(5): p. 592-603.

6. Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle allen danken, die mir die Unterstützung und die Möglichkeit gegeben haben, diese Dissertation zu schreiben.

Zuerst möchte ich sehr herzlich der Frau PD Dr.med. Jung-Sievers und Dr. med. Mareike Stieg, für die sehr gute und geduldige Betreuung und Ermöglichung der Arbeit danken. Besonders hervorzuheben sind die produktiven Gespräche, Anregungen und Diskussionen über die Arbeit.

Weiterhin bin ich meinen Eltern und meiner Partnerin dankbar, die mir das Studium ermöglicht haben, immer an mich glaubten und mir zur Seite standen.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Bausch, Marc

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Serum Biomarker als Prädiktor für das Therapieansprechen bei Erwachsenen mit einer Depression

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 18.01.2024

Ort, Datum

Marc Bausch

Unterschrift Marc Bausch