

Abschlussbericht

Acronym: NeuroMarKet

Projekt Title:

**Neuroimaging and Blood Markers as Indicators of Ketamine Efficacy in
Treatment Resistant Depression**

Förderkennzeichen: 01EW2010A

Start des Konsortiums: 01.04.2020

Ende der Studie am Standort: 30.06.2024

Datum des Berichts: 20.12.2024

Projektkoordinator: Martin Walter

Name der Institution/Abteilung und Adresse: Universitätsklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie, Universitätsklinikum Jena
Philosophenweg 3
07743 Jena

Land: Deutschland

Telefon: +49 3641 9390101

E-Mail: martin.walter@med.uni-jena.de

Berichtszeitraum: 01.04.2020-30.06.2024 (gesamte Projektlaufzeit des Standortes)

Teil I

1. Ursprüngliche Aufgabenstellung und wissenschaftlicher und technischer Stand

Die Major Depression (MDD) ist eine häufige psychische Erkrankung, bei der viele Betroffene (ca. 30 %) auf übliche Therapien nicht ansprechen – diese Fälle werden als therapieresistente Depression (TRD) bezeichnet. Seit der Zulassung des Esketamin-Nasensprays im Jahr 2019 steigt das Interesse an Ketamin als Behandlungsoption für TRD. Dabei ist jedoch wichtig, Nutzen und Risiken umfangreich abzuwägen, insbesondere bei PatientInnen mit schwerer Depression und möglichem Missbrauchsrisiko. Da Ketamin nur bei etwa der Hälfte der PatientInnen wirkt, besteht ein dringender Bedarf an Biomarkern, die vorhersagen können, wer von der Therapie profitieren wird.

Frühere Forschungen, auch von unserem Team, haben gezeigt, dass Ketamin seine schnelle antidepressive Wirkung durch Mechanismen wie synaptische Plastizität und Veränderungen in neuronalen Netzwerken entfaltet. Bestimmte Biomarker wie Glutamat, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) und Tubulin stehen in engem Zusammenhang mit diesen Prozessen und dem Behandlungserfolg. Ziel unseres Projekts war es daher, eine Kombination aus Gehirn- und Blut-Biomarkern zu testen, die diese Mechanismen widerspiegeln und das Ansprechen auf Ketamin vorhersagen können.

Wir haben speziell die Kombination aus Blutwerten, Magnetresonanztomographie-Glutamat (MRS-Glu) und funktioneller Konnektivität (FC, aus dem englischen functional connectivity), erhoben mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht und mit rein blutbasierten Biomarkern verglichen. Diese umfassen BDNF-Werte sowie Informationen aus speziellen Blutzellen (PBMC) zu Tubulin, mTOR und anderen neuen Signaturen.

Unser innovativer Ansatz kombinierte Tier- und Humanstudien, die zeitlich und methodisch eng aufeinander abgestimmt waren. Das Ziel war, ein Biomarker-Profil zu entwickeln, das vorhersagen kann, wer auf die Behandlung anspricht, und gleichzeitig die biologischen Mechanismen dahinter besser zu verstehen. Dieses Projekt hat damit wichtige Grundlagen geschaffen, um in Zukunft eine individuellere und präzisere Behandlung für PatientInnen mit TRD zu ermöglichen.

2. Ablauf des Vorhabens

In vorliegendem Projekt haben wir in vier Arbeitspaketen die Mechanismen untersucht, die mit der Wirkung von Ketamin bei TRD zusammenhängen. Der Bericht konzentriert sich auf die ersten beiden Arbeitspakete, die am Standort Jena durchgeführt wurden:

Arbeitspaket 1 (WP1): Hier wurden Biomarker im Blut untersucht, wie etwa das Protein BDNF und Proteine, die durch mTOR reguliert werden. Diese Biomarker wurden vor und nach der Ketamin-Behandlung erhoben. Ziel war es, diese Biomarker bei TRD-PatientInnen und in einem Tiermodell für chronischen Stress (CUMS-Ratten) mit der antidepressiven Wirkung von Ketamin in Verbindung zu bringen. (Beteiligte Standorte: Mannheim und Jena, sowie Straßburg für die Tierversuche.)

Arbeitspaket 2 (WP2): Hierbei kamen bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz, um Veränderungen im Gehirn zu messen. Analysiert wurden Glutamatspiegel und Veränderungen in Gehirnnetzwerken. Der Fokus lag

auf dem anterioren Cingulum (pgACC) und dem Default Mode Network (DMN), die bei TRD-Patienten und CUMS-Ratten untersucht wurden. Ziel war es, herauszufinden, ob diese Veränderungen mit der positiven Wirkung von Ketamin zusammenhängen. (Beteiligte Standorte: Jena und Mannheim.)

Arbeitspaket 3 (WP3): Ergänzend dazu wurden elektrophysiologische Methoden genutzt, um mehr über die neuronale Aktivität und Plastizität zu erfahren. (Standort: Straßburg.)

Arbeitspaket 4 (WP4): Im Anschluss an die Probengewinnung wurden molekulare Proteom- und Transkriptom-Analysen durchgeführt, um die Primärhypothesen zu testen und Proteine und Gene zu identifizieren, die als neue Biomarker dienen könnten. (Standort: Turku.)

3. Wesentliche Ergebnisse sowie Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Insgesamt war die Verträglichkeit der Ketaminbehandlung und die Akzeptanz des Studienprotokolls zufriedenstellend.

MRT-Messungen, einschließlich funktioneller Konnektivität und Massenspektroskopie-Messungen zur Neurometabolitkonzentration (Glutamat), wurden am Studienstandort Jena erfolgreich durchgeführt. Aliquots isolierter PBMC konnten erfolgreich gewonnen werden.

Die Sammlung von Plasma/Serum zur Analyse des Brain BDNF und von Acetyl-Tubulin wurde bei allen ProbandInnen durchgeführt. Zusätzliche Messungen für epigenetische und Kynurensäure-Analysen wurden nach der positiven Ethik-Votierung für die Studienänderung begonnen. Alle Proben wurden an ihre endgültigen Analyse-Standorte übermittelt bzw. für den Versand vorverarbeitet.

Da die anvisierte Gruppengröße leider nicht erreicht werden konnte, laufen aktuell fortlaufend Messungen, um den Datenpool für die geplanten Sekundäranalysen zu vergrößern. Die geplanten Korrelationsanalysen mit den erhobenen Blutparametern sind daher ausstehend.

Teil II

1. Aufgabenstellung des Gesamtprojektes

Das Ziel des Verbunds war es, eine Kombination von Biomarkern für die individuelle antidepressive Reaktion zu validieren. Diese Biomarker konzentrierten sich auf periphere und zentrale Mechanismen, die an den Phänomenen der synaptischen Plastizität im Hinblick auf das glutamaterge System und das Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)-System beteiligt sind. Zum einen sollte das prädiktive Potenzial einer Kombination nicht-invasiver Gehirn-Biomarker und einfach zugänglicher Blut-Biomarker untersucht werden. Zum anderen wurden dieselben Biomarker sowie elektrophysiologische Biomarker in einem gut validierten Tiermodell der therapieresistenten Depression (TRD) erhoben, um die zugrunde liegenden mechanistischen und molekularen Signalwege zu untersuchen. Die Wirksamkeit eines kombinierten Biomarkers aus Blut, Magnetresonanztomographie (MRS) und funktioneller Konnektivität (FC, aus dem englischen functional connectivity) erhoben mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) sollen schlussendlich mit einer rein blutbasierten Biomarker-Kombination verglichen werden, die den BDNF-Spiegel und von peripherer mononukleärer Blutzellen (PBMCs) abgeleitete Informationen zu Tubulin, Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) und völlig neuen Signaturen umfasst.

Vor und nach der Behandlung wurden hierzu zu identischen Zeitpunkten Blutproben entnommen, um die Korrelation zwischen menschlichen und tierischen Daten zu verbessern. PBMCs wurden mittels Next-Generation-Proteomik (datenunabhängige akquisitionsbasierte Massenspektroskopie mit geringer femtomolarer Empfindlichkeit) analysiert. Darüber hinaus sollen Fluktuationen in den Blut-Biomarkern mit Veränderungen der FC des Gehirns sowie den Glutamin / Glutamat-Spiegeln (Gln / Glu) in Mensch und Tier korreliert werden.

Unsere zentrale Hypothese war, dass die klinische Wirkung einer Ketamin-Infusion mit einer Erhöhung der BDNF-Expression und einer Aktivierung des mTOR-Signalwegs verbunden ist. PatientInnen, die auf die Behandlung ansprechen, könnten durch frühzeitig messbare Veränderungen des BDNF-Spiegels im Blut sowie mTOR-regulierter zellulärer Prozesse wie Proteinsynthese und Autophagie identifiziert werden, was zu einer spezifischen Veränderung des Blutproteoms führt. Es wird angenommen, dass diese molekularen Veränderungen in direkter Verbindung mit frühen Anpassungen des glutamatergen Systems in definierten Gehirnregionen stehen, welche als multimodaler Biomarker für das Ansprechen auf Ketamin-Behandlungen dienen könnten. Dies würde nicht nur das für klinische Entscheidungen notwendige Wissen erweitern, sondern auch die Identifikation zukünftiger, leicht zugänglicher Biomarker fördern und wesentlich zum Verständnis sowie zur Entwicklung neuartiger, effektiverer Antidepressiva beitragen.

1.1. Beitrag des Standortes Jena

Der Standort Jena koordinierte das Gesamtvorhaben und war so in der regelmäßigen Betreuung aller Standorte sowie in der Anpassung des Projektes und der Schnittstellen über die Projektlaufzeit führend beteiligt. Hierzu gehörten auch regelmäßige Studientreffen sowie Projektvorstellungen. Die Datenerhebung in Jena fokussierte sich auf therapieresistente Patienten die intravenöse Infusionen Ketamin über einen Zeitraum von drei Wochen erhielten. Das Ansprechen auf Ketamin wurde klinisch über den Montgomery-Åsberg Depression Rating

Scale (MADRS)-Score hinsichtlich Änderungen gegenüber dem Ausgangswert gemessen. Im Rahmen der Validierung kombinierter Biomarker wurden Blutproben und MR-Bildgebung vor der Infusion und 24 Stunden nach der ersten Infusion erhoben. Zusätzliche MR-Messungen wurden 24 Stunden nach der letzten Infusion durchgeführt. Das Ziel dieses Teilprojekts war es, Blut-Biomarker mit den Gehirn-Biomarkern zu korrelieren, um einfach zugängliche Blut-Biomarker zu identifizieren, die das individuelle Ansprechen auf eine Behandlung mit Ketamin vorhersagen können.

1.2. Beitrag des Vorhabens zu den förderpolitischen Zielen

Der Beitrag des Vorhabens zu den förderpolitischen Zielen bleibt unverändert gegenüber den in der Vorhabensbeschreibung festgehaltenen Zielen. Die hohe Chronizität der Major Depression hängt mit einem unbefriedigenden Ansprechen auf die herkömmliche Behandlung bei mindestens einem Drittel aller PatientInnen zusammen. Die Identifizierung potenziell von der Behandlung mit Ketamin profitierenden PatientInnen ist daher von entscheidender Bedeutung. Dies ist umso wichtiger, da die Wahl von Ketamin in besonders schweren, behandlungsresistenten Fällen durch inhärent erhöhte psychotische Symptome, die häufig mit einer schweren Depression einhergehen, konterkariert wird. Angesichts der hohen Anzahl betroffener PatientInnen, der enormen Auswirkung der Therapieresistenz und des hohen potenziellen Nutzens des bekannten Arzneimittels Ketamin oder neuartiger glutamaterger Wirkstoffe ist die Validierung von theranostischen Biomarkern für die Verwendung von Ketamin bei der Behandlung von TRD in der Klinik sehr gefragt. Mit der Auswertung der am Standort Jena durchgeführten Analysen soll nach Abschluss ebendieser Beitrag geleistet werden können.

1.3. Darstellung der Arbeitspakete

Im vorliegenden Projekt untersuchten wir in vier Arbeitspaketen (WP) systematisch verschiedene Ebenen dieser Mechanismen, die im Folgenden einmal der Vollständigkeit halber in ihrer Gesamtheit skizziert werden. Das hier beschriebene Teilprojekt am Standort Jena umfasste Tasks in WP 1 und 2.

WP1: Periphere Biomarker wie BDNF und mTOR-regulierte Proteine wurden vor und nach der Ketamin-Behandlung analysiert: Validierung von Blut-Biomarkern, die mit der antidepressiven Wirkung von Ketamin bei TRD-PatientInnen (Sartorius Mannheim, Walter Jena) und bei Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS)-Ratten (Sartorius Mannheim, Lecourtier Straßburg) korrelieren.

WP2: Nicht-invasive Bildgebung wurde zur Erfassung von Glutamatspiegeln und Netzwerkveränderungen eingesetzt: Validierung der magnetresonanztomographiebasierten Marker, d. h. der Konzentrationen glutamaterger Metaboliten im pregenualen anterioren Cingulum (pgACC) und der reduzierten resting-state FC (RSFC) im Default Mode Network (DMN) bei TRD-PatientInnen und CUMS-Ratten, die auf die antidepressiven Effekte von Ketamin ansprechen (Walter Jena, Sartorius Mannheim).

WP3: Elektrophysiologische Untersuchungen lieferten ergänzende Einblicke in die neuronale Aktivität und Plastizität (Lecourtier-Goutagny, Strasbourg).

WP4: Molekulare Analysen von Proteomen und Transkriptomen dienten der Identifikation neuer Biomarker (Coffey, Åbo Akademi University).

WP 1 (Validierung der Blutprädiktoren) und 2 (Validierung der bildgebungs-basierten Prädiktoren) sollten die Überschneidungen zwischen Arten sowie zwischen peripheren und Gehirn-Biomarkern herstellen, die das Ansprechen des PatientInnen auf Ketamin vorhersagen. Das klinische Ergebnis wurde hierfür nach 3 Wochen bewertet, während frühere Zeitpunkte für die Überwachung der Reaktion berücksichtigt wurden. In WP 1 sollten die Blutprädiktoren validiert werden, die auf die antidepressive Wirkung von Ketamin bei behandlungsresistenten PatientInnen hinweisen. Hierfür wurden Blutproben an Tag 0 (Basismessung), Tag 1 (24 Stunden nach Ketamingabe) sowie nach 3 Wochen (Tag 19 +/-2) entnommen sowie im tierischen Pendant an Tag 0 und Tag 1. WP 2 bezog sich auf die Validierung der auf MR-Bildgebung basierenden Marker, die auf die antidepressive Wirkung von Ketamin hindeuten. Gemessen wurden die glutamatergen Metabolitenkonzentrationen im pgACC und die Reduktion der FC im DMN während einer Ruhemessung in behandlungsresistenten PatientInnen und im Tiermodell. WP 3 (Validierung elektrophysiologischer Merkmale) konzentrierte sich auf die individuelle Dynamik auf Ebene der oszillatorischen Kopplung und der Langzeitpotenzierung (LTP) und sollte direkte elektrophysiologische Belege für Veränderungen in Tieren liefern. WP 4 (Identifizierung von Blut-Biomarkern) sollte zentrale und periphere proteomische Signaturen liefern, die mit den in WP 1 und 2 beobachteten systemischen Änderungen verbunden sind. Die transkriptomischen Analysen in WP 4 wurden zu denselben Zeitpunkten und bei denselben PatientInnen bzw. Tieren durchgeführt, für die die MRT- und elektrophysiologischen Daten in WP 2 und 3 erfasst wurden. Das geplante Teilprojekt aus Jena umfasst Tasks in WP 1 und 2, auf die sich der vorliegende Bericht konzentrieren wird. Für die Studienadministration wurde ein separates WP 5 angelegt. Dieses beinhaltet unter anderem das Projektmanagement, die Patientenrekrutierung sowie das Datenmanagement.

2. Änderungen gegenüber dem ursprünglichen Arbeitsplan mit Begründung

Es wurde antizipiert, dass der Zeitraum für die Rekrutierung von StudienteilnehmerInnen und deren Datenerhebung aufgrund unvermeidbarer Verzögerungen um zusätzliche 12 Monate verlängert werden muss, was der Fall war. Der Antrag auf diese Verlängerung für Rekrutierung und Datenerhebung sowie eine 3-monatige Phase zur Datenanalyse wurde genehmigt. Somit wurde eine Gesamtlaufzeitverlängerung von 15 Monaten bewilligt, um die Projektziele zu erreichen.

Bis zum Ende der Förderung können wir von 2/3 erfolgreich eingeschlossene PatientInnen berichten. Wir stießen auf Herausforderungen bei der Rekrutierung der geplanten Anzahl an TeilnehmerInnen für die intravenöse Ketaminbehandlung. Die im Rahmen einer Befragung erhobene Zurückhaltung der Teilnehmenden, sich an zusätzlichen Opt-out-Modulen am Standort Jena zu beteiligen, konnte in Teilen durch den Gesamtaufwand der Studie erklärt werden, insbesondere aufgrund der in Jena durchgeführten MRT- und EEG-Messungen, welcher zulassungsbedingt nicht mehr durch einen hohen Benefit im Sinne eines Zuganges zu einem nicht zugelassenen Therapieverfahren aufgewogen wurde.

Gründe für die erhebliche Verzögerungen in der Rekrutierung ergaben sich, wie bereits im Zwischenbericht ausführlich beschrieben, zum einen zu einem großen Anteil aufgrund der COVID-19-Pandemie. Dies wurde hauptsächlich bedingt durch personal-, organisations- und hygienebezogene Einschränkungen der Forschungsaktivitäten in Deutschland. Während und nach der Pandemie wurden Beschränkungen für persönliche Interaktionen und klinische Forschungsbesuche auferlegt, die den Rekrutierungsprozess zusätzlich verlangsamt oder blockierten.

Eine weitere Herausforderung bei der Rekrutierung von PatientInnen für die NeuroMarKet-Studie war die kürzliche FDA-Zulassung eines Nasensprays namens Esketamin (Markenname Sparvato), das zur Behandlung von TRD mit Ketamin eingesetzt wird. Für Sparvato wurde gezeigt, dass schwere depressive Symptome innerhalb weniger Stunden nach der Behandlung mit dem Nasenspray mit minimalen Nebenwirkungen gelindert werden. Die Verfügbarkeit und Nutzung dieses Ketamin-Nasensprays sind für diese PatientInnen attraktiver als die intravenöse Verabreichung desselben Wirkstoffs in Form einer Infusion. Seit 2022 wird Spravato auch ambulant verschrieben. Damit gibt es nun eine zugelassene Behandlungsoption, die eine Teilnahme an einer Studie zur selben Substanz subjektiv als weniger notwendig erscheinen lässt. Diese Gründe haben die Auswahl geeigneter KandidatInnen für unsere Ketamin-Studie mit intravenöser Verabreichung weiter eingeschränkt.

Ein weiterer Faktor war die verzögerte Nutzbarkeit des neuen Forschungs-MRTs (PRISMA), das im Januar 2022 in Betrieb genommen wurde. Der Grund dafür war eine unerwartete Inkompatibilität der bereits für das alte 3T-MRT etablierten Messsequenzen aufgrund eines Versionskonfliktes der MRT-Plattform. Die notwendige Etablierung oder Neuprogrammierung der Sequenzen fiel daher in die Phase der frühen Normalisierung der Pandemiesituation. Alle notwendigen Schritte konnten jedoch im Verlauf des Jahres 2022 umgesetzt werden.

Um eine größere Teilnehmendenzahl zu erreichen, wurden die personellen Ressourcen im Rekrutierungsprozess erheblich konzentriert. Dennoch war eine Verlängerung der Laufzeit unvermeidlich.

Die Datenerhebung der am Standort Jena ansässigen Messungen im Bereich des MRT, EEG sowie der Blutentnahmen für BDNF und Acetyliertes Tubulin werden kostenneutral am Standort Jena weitergeführt, bis eine statistisch ausreichend große PatientInnenzahl erreicht

werden konnte. Die geplanten Analysen der primären Endpunkte von WP 1 und 2 stehen damit weiter aus und werden in naher Zukunft final abgeschlossen werden können.

3. Unmittelbare Projektergebnisse

3.1. PatientInnen-Rekrutierung

Die aktive PatientInnendatenbank der Psychiatrischen Klinik wurde als schnelle und effiziente Methode für das Screening und die Rekrutierung geeigneter TeilnehmerInnen genutzt (Bestandteil von WP 5). Dennoch traten im Rekrutierungsprozess Hindernisse auf, die im vorherigen Abschnitt bereits ausführlich dargelegt wurden. Final konnten bisher 19 TeilnehmerInnen erfolgreich abgeschlossen werden. Insgesamt war die Verträglichkeit der Ketaminbehandlung und die Akzeptanz des Studienprotokolls zufriedenstellend.

Zudem wurde ein Änderungsantrag für zusätzliche Blutanalysen (epigenetische Analysen und Kynurensäure-Analysen), sowie optionale Analysen von Stuhlproben, Ketamin-Metaboliten, Aktigraphie / Ecological Momentary Assessments (EMA) sowie mikrophenomenologischer Interviews eingereicht, der mit den bereits genehmigten zusätzlichen Maßnahmen von Partner 3 abgestimmt wurde, um die Zusammenführung von Daten über die verschiedenen Standorte hinweg zu ermöglichen.

3.2. Blutparameter

Die Studiengruppe hat präzise Verfahren zur Isolierung von PBMC (für WP 4) sowie zur Sammlung von Plasma / Serum für die Analyse des BDNF und von Acetyliertem Tubulin entwickelt und getestet (Hauptbestandteile von WP 1). Um eine korrekte Handhabung der Blutproben zu gewährleisten, wurde das Forschungspersonal, einschließlich eines studentischen Assistenten, in der sachgemäßen Vorverarbeitung und Lagerung der BDNF- und Tubulin-Proben unter Nutzung der Lagereinrichtungen der Klinik geschult.

Außerdem wurde eine Zusammenarbeit mit der lokalen Biobank des Universitätsklinikums Jena aufgebaut. Die PBMC-Blutproben wurden zur Vorverarbeitung und vorübergehenden Lagerung zunächst an die Biobank gesendet. Durch die Nutzung der Ressourcen der Biobank des Universitätsklinikums Jena stellte die Studiengruppe sicher, dass die gesammelten Proben fachgerecht gehandhabt und konserviert werden, um ihre Qualität für nachgelagerte Analysen zu gewährleisten. 60 Aliquots isolierter PBMC konnten erfolgreich gewonnen werden. Alle gesammelten PBMC-Zellen wurden im März 2024 für die Analyse nach Turku, Finnland, versandt. Die Sammlung von Plasma / Serum zur Analyse des Brain BDNF und von Acetyliertem Tubulin wurde bei allen ProbandInnen durchgeführt. Zusätzliche Messungen für epigenetische, Kynurensäure- und Metaboliten-Analysen wurden nach der positiven Ethik-Votierung für die Studienänderung im April 2023 begonnen. Hierfür wurde Blut von sieben PatientInnen für die epigenetische sowie KYNA-Analyse gewonnen und von zwei PatientInnen für die Metaboliten-Analyse. Alle Proben wurden an ihre endgültigen Analyse-Standorte übermittelt, an denen die Analysen aktuell durchgeführt werden, bzw. für den Versand vorverarbeitet. Die dafür eingestellten Mittel wurden wie veranschlagt für Verbrauchsmaterialien für die Blutaufbereitung verwendet.

3.3. MRT- und EEG-Daten

Die funktionellen Konnektivitätsmessungen und Neurometabolitenmessungen (Glutamat) im MRT (Hauptbestandteil von WP 2) wurden zunächst an gesunden ProbandInnen entwickelt und in Bezug auf die Reliabilität der outcome Parameter getestet. Dafür wurde der neu erworbene 3T-MRT-Scanner verwendet, der speziell für die Messungen in unserer psychiatrischen Klinik

und dem Deutschen Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG) in Jena eingerichtet wurde. Nachdem die Fähigkeit des neuen Scanners, die erforderlichen Daten gemäß den festgelegten Protokollen zu erfassen, verifiziert wurde, wurde mit der Datenerhebung bei den ersten StudienteilnehmerInnen begonnen. Zudem wurden EEG-Einstellungen und Aufgabenparadigmen auf die Anforderungen der Studie hin angepasst und getestet. Aufgrund der Studienstruktur wurden spezifische Zeitpläne für die Datenerhebung und -verwaltung der ProbandInnen entwickelt und bei den ersten TeilnehmerInnen umgesetzt, um den Erfolg und die Effizienz der Studie sicherzustellen.

3.4. Opt-Out Erhebungen im Zuge des Amendments

Für die optionalen Analysen, welche im Zuge des Amendments dem Studienprotokoll hinzugefügt wurden, konnte Blut von sieben PatientInnen für die epigenetische sowie KYNA-Analyse gewonnen und von zwei PatientInnen für die Metaboliten-Analyse. Vier PatientInnen nahmen außerdem an den mikrophenomenologischen Interviews teil. Für die Stuhlprobenentnahme sowie für das Tragen der Aktigraphen / Ausfüllen der EMA konnte kein/e PatientIn gewonnen werden.

4. Fortschreibung des Verwertungsplans

4.1. Patente, Start-ups oder weitere Auswirkungen mit Bezug auf das Gesundheitswesen

Das Konsortium hat keine neuen Erkenntnisse identifiziert, die die Notwendigkeit einer Patentanmeldung für Biomarker rechtfertigen würden. Es ist wichtig anzumerken, dass sich das Projekt zwar primär auf die Identifizierung von Biomarkern konzentrierte, das Konsortium jedoch bislang keine neuartigen Ergebnisse vorweisen konnte. Dennoch bleibt das Konsortium optimistisch, dass das Projekt bedeutende Beiträge im Bereich der Neurowissenschaften leisten kann.

Darüber hinaus wurden bislang keine Start-ups gegründet, die direkt aus dem NeuroMarKet-Projekt hervorgegangen sind.

4.2. Wissenschaftskommunikation und interner Austausch

Die HauptuntersucherInnen und StudienkoordinatorInnen haben Forschungsevents genutzt, um das Projekt bekannt zu machen und Informationen darüber zu verbreiten. Dafür wurden die veranschlagten Mittel verwendet. Prof. Dr. Martin Walter sowie weitere ForscherInnen und KlinikerInnen des NeuroMarKet-Konsortiums präsentierten in den Jahren 2023 und 2024 während des Deutschen Kongresses für Psychiatrie (DGPPN) umfassende mündliche Vorträge und Posterpräsentationen zur Wirksamkeit von Ketamin sowie zu laufenden Projekten in unserer Klinik. Diese Gelegenheiten trugen dazu bei, die Ziele und Absichten der aktuellen Studie einem breiteren Publikum von Fachkräften im Gesundheitswesen und ForscherInnen aus den Bereichen Psychiatrie und Neurowissenschaften näherzubringen. Die veranschlagten Mittel für Dienstreisen wurden wie geplant für den Besuch der entsprechenden Veranstaltungen verwendet.

5. Wissenschaftliche Mitarbeitende der Studie

Wissenschaftliche Mitarbeitende	Geschlecht (m/f/d)	Beschäftigungszeitraum
Bockhorn, Nina	f	07/2020 – 08/2020
Kheirkhah Rahimabadi, Mina	f	12/2020 – 02/2022
Stadler, Mariann	f	02/2022 – 12/2023
Aruci, Merita	f	03/2022 – 10/2023
Hornung, Jonas Pascal	m	10/2023 – 12/2023

Die oben aufgeführten Personen haben das Projekt umfangreich während der Implementierung sowie der Datenerhebung unterstützt.

6. Erfolgte Veröffentlichungen der Ergebnisse

Bis heute sind 2 veröffentlichte Originalarbeiten und 1 veröffentlichter Posterabstract aus diesem Projekt hervorgegangen, die direkt mit dem aktuellen Status des Projekts in Zusammenhang stehen (Veröffentlichungen, in denen die Unterstützung durch NEURON anerkannt wurde). Es ist wichtig zu beachten, dass dieses Projekt als Grundlage für andere Forschungsinitiativen gedient hat, darunter verwandte Projekte, die verschiedene Aspekte derselben Forschungsfrage untersuchen, sowie Folgeuntersuchungen, die verwandte Fragestellungen in diesem Bereich erforschen. Auf diese Weise hat das Projekt zur Weiterentwicklung des wissenschaftlichen Wissens über den ursprünglichen Studienrahmen hinaus beigetragen.

No.	Publications typ	Publikation (Autoren, Title, Journal, Jahr, Issue, pp.)	PMID	DOI	Part ner	Impact factor	Open access (Y/N)
1	Originalarbeit	Danyeli, L.V., Sen, Z.D., Colic, L. <i>et al.</i> Association of the delayed changes in glutamate levels and functional connectivity with the immediate network effects of S-ketamine. <i>Transl Psychiatry</i> 13 , 60 (2023).	36797238	https://doi.org/10.1038/s41398-023-02346-0	P1	7.989	Y
<p>Acknowledgements Go to: ►</p> <p>The present work was supported by the Interdisciplinary Center of Clinical Research of the Medical Faculty Jena (LC), the German Research Foundation Grants (DFG) No. SFB779/A06 (MW) No. 449879371 (TL), and EU-ERA-Net: Neuromarket (MW). We like to thank Renate Blobel-Luer (Department of Neurology, Leibniz Institute for Neurobiology) for data acquisition and Julia Scheerer for blood sample processing. Foremost, we would like to thank all participants who took part in this study.</p>							
2	Originalarbeit	Jamalabadi H, Zuberer A, Kumar VJ, Li M, Alizadeh S, Amani AM, Gaser C, Esterman M, Walter M. The missing role of gray matter in studying brain controllability. <i>Netw Neurosci.</i> 2021 Mar 1;5(1):198-210.	33688612	https://doi.org/10.1162/netn_a_00174	P1	4.07	Y
<p>ACKNOWLEDGMENTS Go to: ►</p> <p>HJ was supported by Fortüne grant of Medical Faculty of University of Tübingen (No. 2487-1-0). AZ was supported by the Swiss National Science Foundation (P2ZHP1_181435). MW was supported by EU-ERA-Net: Neuromarket, EU-WIDESPREAD: Fat4BBrain, DFG Wa2673/10, and Neurobiologie motivierten Verhaltens (TPA06) from SFB 779. The authors declare no conflict of interest.</p>							

3	Originalarbeit	Herzog, R., Barbey, F. M., Islam, M. N., Rueda-Delgado, L., Nolan, H., Prado, P., Krylova, M., Izyurov, I., Javaheripour, N., Danyeli, L. V., Sen, Z. D., Walter, M., O'Donnell, P., Buhl, D. L., Murphy, B., & Ibanez, A. (2024). High-order brain interactions in ketamine during rest and task: a double-blinded cross-over design using portable EEG on male participants. <i>Translational psychiatry</i> , 14(1), 310.	39068157	https://doi.org/10.1038/s41398-024-03029-0	P1	5.75	
---	----------------	--	----------	---	----	------	--

Funding

This study was funded by Cumulus Neuroscience Ltd. Cumulus Neuroscience employees took an active role in study design, data collection and analysis. AI is partially supported by grants from ANID/FONDECYT Regular (1210195 and 1210176 and 1220995); ANID/FONDAP/15150012; ANID/PIA/ANILLOS ACT210096; ANID/FONDAP 15150012; and the MULTI-PARTNER CONSORTIUM TO EXPAND DEMENTIA RESEARCH IN LATIN AMERICA [ReDLat, supported by Fogarty International Center (FIC) and National Institutes of Health, National Institutes of Aging (R01 AG057234, R01 AG075775, R01 AG21051, CARDS-NIH), Alzheimer's Association (SG-20-725707), Rainwater Charitable foundation – Tau Consortium, the Bluefield Project to Cure Frontotemporal Dementia, and Global Brain Health Institute)]. MW is funded by the German Center for Mental Health (DZPG) and the BMBF (01EW2010A - NeuroMarKet) in the frame of ERA-Net NEURON. The contents of this publication are solely the responsibility of the authors and do not represent the official views of these institutions. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

4	Originalarbeit	Amedick, G., Krylova, M., Mayer, K., Izyurov, I., Herrmann, L., Martens, L., Kasties, V., Heller, J., Li, M., van der Meer, J., Croy, I., Engert, V., Walter, M., & Colic, L. (2024). Association among childhood adversity and susceptibility to interference during varying salience: two studies in healthy males. <i>Scientific reports</i> , 14(1), 7050.		https://doi.org/10.1038/s41598-024-57025-x	P1	3.83	Y
---	----------------	--	--	---	----	------	---

Acknowledgements

We thank our participants for their participation in our studies. We thank researchers and staff that participated in the data collection (LR Demenescu, L Frolik-Endrulat, AK Boldt, K Hahn). The present work was supported by the Interdisciplinary Center of Clinical Research of the Medical Faculty Jena (LC), the German Research Foundation Grants (DFG) No. SFB779/A06 (MW), and EU-ERA-Net: Neuromarket (MW). The Study 2 was funded by Heel GmbH (Heel), Baden-Baden, Germany, the manufacturer of Neurexan®. Heel had no role in this study analysis, and interpretation, the writing of the report, and the decision to submit the article for publication. We acknowledge support by the German Research Foundation Projekt-Nr. 512648189 and the Open Access Publication Fund of the Thueringer Universitaets- und Landesbibliothek Jena.

5	Originalarbeit	Danyeli, L. V., Sen, Z. D., Colic, L., Opel, N., Refisch, A., Blekic, N., Macharadze, T., Kretzschmar, M., Munk, M. J., Gaser, C., Speck, O., Walter, M., & Li, M. (2024). Cortical thickness of the posterior cingulate cortex is associated with the ketamine-induced altered sense of self: An ultra-high field MRI study. <i>Journal of psychiatric research</i> , 172, 136–143.	38382237	https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.02.019	P1	3.68	Y
---	----------------	--	----------	---	----	------	---

Funding

The present work was supported by the Interdisciplinary Center of Clinical Research of the Medical Faculty Jena (LC), the German Research Foundation Grant (DFG) No. SFB779/A06 (MW), and by the BMBF (01EW2010A - NeuroMarKet) in the frame of ERA-Net NEURON (MW).

6	Originalarbeit	Liebe, T., Danyeli, L. V., Sen, Z. D., Li, M., Kaufmann, J., & Walter, M. (2024). Subanesthetic Ketamine Suppresses Locus Coeruleus-Mediated Alertness Effects: A 7T fMRI Study. <i>The international journal of neuropsychopharmacology</i> , 27(6), pyae022.	38833581	https://doi.org/10.1093/ijnp/pyae022	P1	5.16	Y
---	----------------	--	----------	---	----	------	---

Funding

The present work was supported by the Interdisciplinary Center of Clinical Research of the Medical Faculty Jena (LC), the German Research Foundation Grant (DFG) No. SFB779/A06 (MW), and by the BMBF (01EW2010A - NeuroMarKet) in the frame of ERA-Net NEURON (MW).

7	Originalarbeit	Javaheripour, N., Colic, L., Opel, N., Li, M., Maleki Balajoo, S., Chand, T., Van der Meer, J., Krylova, M., Izyurov, I., Meller, T., Goltermann, J., Winter, N. R., Meinert, S., Grotegerd, D., Jansen, A., Alexander, N., Usemann, P., Thomas-Odenthal, F., Evermann, U., Wroblewski, A., ... Walter, M. (2023). Altered brain dynamic in major depressive disorder: state and trait features. <i>Translational psychiatry</i> , 13(1), 261.	37460460	https://doi.org/10.1038/s41398-023-02540-0	P1	5.75	Y
---	-----------------------	--	----------	---	-----------	-------------	----------

Acknowledgements

This work was supported by the Interdisciplinary Center of Clinical Research of the Medical Faculty Jena (LC); This work was funded by the German Research Foundation (DFG, grant FOR2107 DA1151/5-1 and DA1151/5-2 to UD); AJ received funding from the FOR2107 projects AJ1890/7-1 and AJ1890/7-2; BS received funding the FOR2107 anxiety extension project (STR 1146/18-1); MW supported by German Center for Mental Health (DZPG); FKZ 01EE2103; and NeuroMarKet: Neuroimaging and Blood Markers as Indicators of Ketamine Efficacy in Treatment Resistant Depression; BMBF-EU-EraNet-Neuron, FKZ: 01EW2010A.

	Veröffentlichtes Abstrakt	Spangemacher M, Reinwald J, Böttcher M, Gilles M, Walter M, Sartorius A, Gründer G. Ketamine Metabolite Plasma Levels as Potential Blood Markers of Ketamine Treatment Efficacy in Treatment Depression. XIVth Symposium of the Task Force Therapeutic Drug Monitoring of the AGNP. <i>Pharmacopsychiatry</i> 2022; 55(03): 170 - 170	-	https://doi.org/10.1055/s-0042-1747662	P1/P2	-	Y
--	----------------------------------	---	---	---	--------------	---	----------

Weitere, unten aufgeführte Veröffentlichungen stehen zwar in Zusammenhang mit dem Studienthema, enthalten jedoch keine Ergebnisse der laufenden Studie. Es ist wichtig zu betonen, dass diese Veröffentlichungen aus dem Wissen und der Expertise entstanden sind, die die Konsortiumsmitglieder und Projektbeschäftigten Koautoren durch ihre Beteiligung an dem Projekt gewonnen haben. Jede Veröffentlichung bietet einzigartige Einblicke in spezifische Aspekte des Studienthemas und trägt dazu bei, das Gesamtverständnis der Materie zu erweitern. Darüber hinaus leisten diese Veröffentlichungen einen Beitrag zum Wissensstand der wissenschaftlichen Gemeinschaft zu diesem Thema und schaffen eine Grundlage für zukünftige Forschungsarbeiten.

- 1) Kurzweil L., Danyeli L., Sen Z. D., Fejtova A., **Walter M.**, Gensberger-Reigl S.: Targeted mass spectrometry of ketamine and its metabolites cis-6- hydroxynorketamine and norketamine in human blood serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2020 Sep 1;1152:122214.
- 2) Martens L., Kroemer N., Teckentrup V., Colic L., Palomero-Gallagher N., Li M., **Walter M.**: Localized prediction of glutamate from whole-brain functional connectivity of the pregenual anterior cingulate cortex. *J Neurosci.* 2020 Nov 18;40(47):9028-9042.
- 3) Woelfer M., Li M., Colic L., Liebe T., Di X., Biswal B., Murrrough J., Lessmann V., Brigadski T., **Walter M.**: Ketamine-induced changes in plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels are associated with the resting-state functional connectivity of the prefrontal cortex. *World J Biol Psychiatry.* 2020 Nov;21(9):696-710.
- 4) Ebneabbasi A., Mahdipour M., Nejati V., Li M., Liebe T., Colic L., Leutritz A. L., Vogel M., Zarei M., **Walter M.**, Tahmasian M.: Emotion processing and regulation in major depressive disorder: A 7T resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 2021 Feb 15;42(3):797-810.
- 5) Martens L., Herrmann L., Colic L., Li M., Richter A., Behnisch G., Stork O., Seidenbecher C., Schott B. H., **Walter M.**: Met carriers of the BDNF Val66Met polymorphism show reduced Glx/NAA in the pregenual ACC in two independent cohorts. *Sci Rep.* 2021 Mar 24;11(1):6742.
- 6) Sen Z. D., Danyeli L., Woelfer M., Lamers F., Wagner G., Sobanski T., **Walter M.**: Linking atypical depression and insulin resistance-related disorders via low-grade chronic inflammation: integrating the phenotypic, molecular and neuroanatomical dimensions. *Brain Behav Immun.* 2021 Mar;93:335-352.