

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Resilienz-fördernde Interventionen in Tieren

-

Konzeption und Vorarbeiten einer Systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Alexander Stern  
aus Schwalmstadt

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann  
1. Gutachterin: Univ.-Prof. Dr. Marianne B. Müller  
2. Gutachterin: Univ.-Prof. Dr. Katja Petrowski  
  
Tag der Promotion: 24.04.2024

„Wir sind Zwerge und erkunden nur einen kleinen Teil des großen Ganzen  
auf Schultern von Giganten“

– Nils Hohmuth nach Johannes von Salisbury nach Bernhard von Chartres

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
1 Einleitung und Ziel der Dissertation.....	1
1.1 Ziel der Dissertation .....	2
2 Literaturdiskussion .....	3
2.1 Stressresilienz.....	3
2.1.1 Resilienzdefinition .....	3
2.1.2 Modelle zur theoretischen Basis von Resilienz .....	4
2.1.3 Quantifizierung von Resilienz.....	7
2.1.4 Ethische Aspekte .....	7
2.2 Forschungsansätze zur Förderung von Resilienz .....	9
2.2.1 Resilienzförderung im Menschen.....	9
2.2.2 Studiendesigns tierexperimenteller Studien zur Resilienzförderung .....	9
2.2.3 Molekulare und zelluläre Mechanismen.....	10
2.2.4 Behaviorale und pharmakologische Resilienzförderung .....	12
2.3 Systematische Übersichtsarbeiten in der präklinischen Forschung .....	15
2.3.1 Publikationshäufigkeiten des Forschungsfeldes .....	17
2.3.2 Themennahe präklinische Systematische Übersichtsarbeiten .....	18
3 Material und Methoden.....	20
3.1 Allgemeine Durchführung einer präklinischen Systematischen Übersichtsarbeit.....	20
3.2 Literatursuche .....	21
3.2.1 Population-, Resilienz- und Intervention–Komponenten .....	22
3.2.2 NOT-Komponente.....	23
3.3 Selektion relevanter Literatur .....	23
3.3.1 Download und Deduplizierung .....	23

3.3.2	Titel/Abstract-Screening.....	24
3.4	Studiencharakteristika und Datenextraktion.....	25
3.5	<i>Risk of Bias</i> – Analyse .....	27
3.6	Ausblick auf die Systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse .....	27
4	Ergebnisse .....	28
4.1	Literatursuche .....	28
4.1.1	Suchstrategie .....	28
4.1.2	Suchergebnisse .....	31
4.2	Selektion relevanter Literatur .....	33
4.2.1	Deduplizierung.....	33
4.2.2	Titel- und Abstract-Screening.....	33
4.3	Studiencharakteristika und Datenextraktion.....	39
4.3.1	Studiencharakteristika.....	40
4.3.2	Datenextraktion.....	40
4.3.3	Outcomes .....	44
4.4	<i>Risk of Bias</i> -Analyse .....	47
4.5	Studiendesigns der Primärstudien .....	47
5	Diskussion.....	49
5.1	Diskussion einzelner Arbeitsschritte.....	49
5.1.1	Literatursuche .....	49
5.1.2	Selektion relevanter Literatur .....	54
5.1.3	Studiencharakteristika und Datenextraktion.....	56
5.1.4	<i>Risk-of-Bias</i> -Analyse.....	63
5.2	Qualitätsmanagement.....	63
5.2.1	Evaluationstools für Systematische Übersichtsarbeiten.....	63
5.2.2	Ethische Einordnung der Arbeit .....	64
5.3	Konzeption des Übersichtsarbeit .....	66
5.3.1	Eine explorative Systematische Übersichtsarbeit .....	66

5.3.2	Begriff der Resilienz-fördernden Intervention.....	66
5.3.3	Inhaltliche Fokussierung und Verschärfung der Einschlusskriterien ....	67
5.3.4	Subgruppenanalysen als Schlüssel zu vertieftem Resilienzverständnis 68	
5.4	Studiendesigns der Primärstudien .....	70
5.4.1	Stressintervention .....	70
5.4.2	Resilienzintervention.....	73
5.4.3	Kontrollgruppen.....	74
5.5	Ausblick.....	77
5.5.1	Limitationen und Möglichkeitsräume des Projektes .....	77
5.5.2	Ausblick zur Resilienzforschung .....	79
6	Zusammenfassung.....	81
7	Literaturverzeichnis .....	83
8	Anhang.....	96
8.1	Anlage 1: SYRCLE Animal Filters .....	96
8.1.1	PubMed®.....	96
8.1.2	Embase® .....	97
8.2	Anlage 2: Suchstrategie für Resilienz, Intervention und NOT-Komponente	98
8.3	Anlage 3: Selektionskriterien und Ausschlussprioritäten des Titel/Abstract- Screenings.....	104
8.4	Anlage 4: Parameter der Datenextraktions-Tabellen .....	106
8.4.1	Studiencharakteristika.....	106
8.4.2	Datenextraktion.....	107
8.5	Anlage 5: Eingeschlossene Verhaltenstests und ihre Outcomeparameter	111
8.6	Anlage 6: Outcometabellen .....	113
8.7	Anlage 7: Risk of Bias-Assessment – Tabellenausschnitt.....	114
	Danksagung .....	115

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
allg.	allgemein
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
C	Kontrolle
ca.	circa
CORT	Corticosteroide
CRH	corticotropes Releasinghormon
EBM	evidenzbasierte Medizin
et al.	et alii/-ae/-a (und andere)
FDA	Food and Drug Administration (Zulassungsbehörde für Lebens- und Arzneimittel der USA)
HPA-Achse	Hypothalamus – Hypophysen – Nebennieren – Achse ( <i>hypothalamus – pituitary gland – adrenal gland</i> )
ID	Identifikationsnummer
IQR	<i>interquartile range</i> (Interquartilsabstand)
KG	Körpergewicht
MA	Meta-Analyse
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i> (Indexsystem der Datenbank PubMed)
Mio.	Millionen
N/A	<i>not available</i> (nicht verfügbar)
OC	Outcome
P	Mentale Belastung
PASTOR	<i>positive appraisal style theory of resilience</i> (positiver-Bewertungsstil-Theorie der Resilienz)

PICO	<i>Population – Intervention – Control (Kontrolle) – Outcome</i> (Ergebnis)
Präv.	präventiv
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (Evaluationsrichtlinien zur Qualitätssicherung von Systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen)
R	Resilienz
RoB	<i>Risk of Bias</i> (Risiko für Verzerrungen)
S	Stress
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
SEM	<i>standard error of the mean</i> (Standardfehler des Mittelwertes)
SR	<i>Systematic Review</i> (systematische Übersichtsarbeit)
SSRI	Selektive Serotonin <i>Reuptake</i> (Wiederaufnahme) -Inhibitoren
Supp.	supportiv
SYRCLE	<i>S</i> Ystematic <i>R</i> eview <i>C</i> enter for <i>L</i> aboratory <i>a</i> nimal <i>E</i> xperimentation, Nijmegen, Niederlande
T	Zeitpunkt
TMS	transkranielle magnetische Stimulation
Ther.	therapeutisch
USA	<i>United States of America</i> (Vereinigte Staaten von Amerika)
v.a.	vor allem
YLD	<i>Years Lived with Disability</i> (mit Krankheit gelebte Jahre)
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Resilienzfaktoren und Resilienzmechanismen.....	5
Abbildung 2: Zeitliche Elemente und Verläufe des Resilienzprozesses .....	6
Abbildung 3: Anzahl der PubMed-Neuveröffentlichungen von 2005-2021. ....	17
Abbildung 4: Anzahl der PubMed-Neuveröffentlichungen von 1990 bis 2021. ....	17
Abbildung 5: Komponenten der Suchstrategie und ihre Überschneidungen.....	22
Abbildung 6: Ergebnisse des Titel/Abstract-Screenings. ....	36
Abbildung 7: Anzahl der vergebenen Labels für inkludierte Referenzen in Screening-Paket 1. ....	37
Abbildung 8: Häufigkeiten der Ausschlussgründe im Titel/Abstract-Screening.....	38
Abbildung 9: PRISMA-Flussdiagramm der geleisteten Arbeitsschritte. ....	39
Abbildung 10: Schema zur Extraktion der Outcomes. ....	44
Abbildung 11: Zeitliche Abfolge von Interventionen zur Identifizierung Resilienz-fördernder Interventionen. ....	48
Abbildung 12: Möglichkeiten der Subgruppenanalysenach PICO-Schema. ....	69
Abbildung 13: Modell zur Klassifikation von Stressoren .....	71
Abbildung 14: Kontrollgruppendesigns des präventiven 1+1+1-Studiendesigns. ....	76
Abbildung 15: Kontrollgruppendesign des präventiven 1+1-Studiendesigns. ....	77

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Anzahl der Suchergebnisse in der systematischen Literatursuche..... 31

## 1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Psychische Erkrankungen sind der zweithäufigste Grund für in Krankheit verbrachte Lebensjahre (*years lived with disability*, YLD) weltweit. Dabei lassen sich Krankheiten wie Depression, Angststörungen, Post-traumatische Belastungsstörung und Abhängigkeitserkrankungen zu einem gewissen Ausmaß auf den Einfluss aversiver oder traumatischer Lebensereignisse zurückführen (Vos et al., 2020). Zusätzlich zu dieser persönlichen Krankheitslast wurden die direkten und indirekten ökonomischen Kosten durch Stress-assoziierte Gesundheitsfaktoren in Europa auf über 200 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt (Olesen et al., 2012).

Dabei existieren interindividuelle Unterschiede in der Fähigkeit, Stressoren zu bewältigen (Lepore and Revenson, 2006) und unter allen stressexponierten Personen erkrankt nur ein relativ geringer Anteil (Bonanno, 2004). Die Fähigkeit zur Erhaltung oder der schnellen Wiederherstellung mentaler Gesundheit während und nach aversiven Erfahrungen wird als Stressresilienz bezeichnet (Kalisch et al., 2017). Aus der Erforschung der Stressresilienz ergibt sich das Potenzial, das Auftreten stress-assoziiertes psychischer Erkrankungen mittels Prävention zu reduzieren (Jorm et al., 2017) und die Lebensqualität der Menschen durch Gesundheitsschutz zu erhöhen (Antonovsky, 1987).

Daher ist ein konzeptionell neuer Ansatz in der Erforschung stress-assoziiertes Erkrankungen, schützende neurobiologische Prozesse zu verstehen und herauszufinden, welche Interventionen die Resilienz gegenüber Stress fördern können (Kalisch et al., 2015b). Für Interventionen zur Resilienzförderung in Menschen wurden bereits einige Systematische Übersichtsarbeiten (*Systematic Reviews*, „SR“) zum bisherigen Forschungsstand veröffentlicht (Chmitorz et al., 2018, Kunzler et al., 2020a, Leppin et al., 2014). Systematische Übersichtsarbeiten heben dabei die Evidenz der eingeschlossenen Primärstudien auf eine höhere Ebene und generieren eine möglichst unverzerrte Wissensbasis, auf deren Grundlage weitere Forschung und klinische Schlussfolgerungen gerechtfertigt werden können (Higgins et al., 2021).

Auf präklinischer Ebene konnten die Resilienz-fördernden Effekte von Interventionen wie pharmakologischen Behandlungen und Stressimpfungen (*stress inoculation*) bereits in Primärstudien gezeigt werden (Brachman et al., 2016, Ayash et al., 2020). Trotzdem konstatieren Russo et al. (2012) eine große translationale Forschungslücke in Form von mangelnder Koordination zwischen Studien an Menschen und Tieren. Das

Forschungsprojekt der vorliegenden Dissertation adressiert diese Forschungslücke auf dem Feld Resilienz-fördernder Interventionen in Tieren.

## 1.1 Ziel der Dissertation

Diese Dissertation trägt zur Durchführung einer Systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse bei. Ziel dieser Systematischen Übersichtsarbeit ist es, Resilienz-fördernde Interventionen über nicht-humane Tierarten hinweg systematisch zu identifizieren. Es sollen Tiermodelle und Studiendesigns vorgeschlagen werden, die der Weiterentwicklung und Vergleich- und Übertragbarkeit der präklinischen Resilienzforschung dienen.

Daher können die in dieser Dissertation vorgestellten Arbeiten dazu beitragen, Studien und Studiendaten verschiedener Forschungsgruppen zu harmonisieren. Aufbauend auf deren Ergebnissen soll eine fundierte Übersicht über die Effektgrößen der bekannten Interventionen bereitgestellt werden. Spiegeln sich die Erkenntnisse anschließend wiederum in zukünftigen Primärstudien wieder, kann ein Beitrag zur Verfolgung der 3R-Prinzipien („*replacement, reduction, refinement*“: Ersetzung, Reduktion, Verbesserung) (Russell and Burch, 1959, Council, 2010) tierexperimenteller Forschung geleistet werden. Dieser Aspekt ist für die Stress- und Resilienzforschung insbesondere von Bedeutung, da die Tiere forschungsfeldbedingt in vielen Studien aversiven Reizen ausgesetzt sind.

In Bezug auf den klinischen Nutzen ist Ziel dieser Dissertation, dazu beizutragen, die translationale Lücke in der Erforschung Resilienz-fördernder Interventionen zu überbrücken. So sollen klinische Forschung und Anwendung mit den systematisch gewonnenen Erkenntnissen aus der Präklinik effektiv unterstützt werden, um bestehende Interventionen zur Resilienzförderung im Menschen weiter zu verbessern und neue Ansätze zu implementieren. Die deutsche Version der Ausgangsforschungsfrage lautet demzufolge: „Was sind die Effekte von pharmakologischer Behandlung zur Resilienzförderung und/oder Stressimpfung auf die Resilienz in verschiedenen Tierspezies?“

Bisher wurde noch keine Systematische Übersichtsarbeit zu aktiv Resilienz-fördernden Interventionen über verschiedene Tierspezies hinweg durchgeführt. Damit ist das Projekt dieser Dissertation die erste Arbeit ihrer Art, die das Forschungsfeld systematisch erschließt.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Stressresilienz

#### 2.1.1 Resilienzdefinition

Der Begriff Resilienz leitet sich vom lateinischen „resilire“, zu Deutsch „zurückspringen“, „abprallen“, ab. Er wird allgemein für die Toleranz von Systemen gegenüber Störungen verwendet (Gilan et al., 2018). Zunehmend und mit variierenden Bedeutungen wird der Begriff zunehmend häufiger im akademischen und allgemeinen Sprachgebrauch angewendet (Scheffer et al., 2018). In dieser Arbeit soll eine enge Definition von psychologischer Resilienz als Stresswiderstandsfähigkeit von Individuen genutzt werden.

Zu Beginn der psychologischen Resilienzforschung wurde eine Debatte zwischen Befürwortern und Gegnern der Verwendung eines Resilienzkonzeptes geführt (Luthar et al., 2000). Resilienz wurde als *statisches Persönlichkeitscharakteristikum* („*trait*“) von Individuen betrachtet (Nowack, 1989, Wagnild and Young, 1993). Spätere Auffassungen sehen protektive Persönlichkeitsmerkmale als Faktoren an, die zu einer verbesserten Resilienz führen, jedoch selbst nicht mit Resilienz verwechselt werden sollten (Kalisch et al., 2015b). Resilienz ist dieser Auffassung nach vor allem *Outcome-orientiert*, also als Ergebnis eines *aktiven und beeinflussbaren Anpassungsprozesses* an aversive Erfahrungen messbar (Charney, 2004, Feder et al., 2009, Kalisch et al., 2015b). Damit kann Resilienz als Aufrechterhaltung oder schnelle Wiederherstellung der mentalen Gesundheit während und nach einer signifikanten Stressexposition definiert werden (Kalisch et al., 2017, Mancini and Bonanno, 2009). Die Stressoren können dabei in ihrer Qualität und Quantität eine große Spannweite von chronischen, leichten Stressoren des alltäglichen Lebens bis hin zur traumatischen, einschneidenden Lebensereignissen einnehmen (Kalisch et al., 2015b). Resilienz beschreibt die erfolgreiche Anpassung an diese Stressoren (Luthar et al., 2000, Jackson et al., 2007, Earvolino-Ramirez, 2007). Die beschriebene Definition versteht sich als Arbeitsdefinition, die sich mit Zunahme der Evidenzgrundlage weiterentwickeln kann. Auch in dieser Dissertation wird die Outcome- und prozessorientierte Definition von Resilienz zugrunde gelegt.

### 2.1.2 Modelle zur theoretischen Basis von Resilienz

Resilienz kann als *salutogenetisches Konzept* aufgefasst werden (Antonovsky, 1987). Hier liegt der Fokus im Gegensatz zu einem pathogenetischen Blick nicht auf der Entstehung von Krankheit, sondern auf den Mechanismen, die Gesundheit ermöglichen und aufrechterhalten. Dabei steht für Antonovsky ein Kohärenzgefühl mit seinen Komponenten Verstehbarkeit, Handhabbarkeit und Sinnhaftigkeit im Zentrum. Aspekte dieser Komponenten finden sich in vielen empirisch validierten Resilienzfaktoren wieder (Chmitorz et al., 2018). Damit reiht sich das Resilienzkonzept in die Ansätze der präventiven Medizin ein (Kalisch et al., 2017, World-Health-Organization, 2002), da es ermöglicht, Stress-assoziierte psychische Erkrankungen bereits zu verhindern, bevor sie auftreten.

Hinsichtlich ihrer theoretischen Basis war die Resilienzforschung lange einer enormen Heterogenität hinsichtlich der Resilienzdefinitionen, Methoden und Studiendesigns ausgesetzt (Bonanno et al., 2015, Kalisch et al., 2017, Russo et al., 2012).

An dieser Stelle soll ein spezifisches Resilienzmodell vorgestellt werden, die „*positive appraisal style theory of resilience*“ (kurz PASTOR, zu Deutsch etwa: positiver-Bewertungsstil-Theorie der Resilienz), die versucht, viele der vorherigen Ansätze in eine gemeinsame Theorie zu integrieren. Dieses Modell wird bei Kalisch et al. (2015b) präsentiert und in Kalisch et al. (2015a) weiter diskutiert. Es baut auf dem allgemeineren transaktionalen Stress- und Bewältigungsmodell auf (*transactional model of stress and coping*) (Lazarus and Folkman, 1984) und betont die Rolle von positiven bzw. nicht-negativen kognitiven (Wieder-)Bewertungen von Stressoren. Zusätzlich zur positiven Bewertung und Neubewertung von aversiven Situationen wird in der PASTOR eine Interferenzinhibition eingeführt, die auch im Verlauf der Stressexposition eine positive Situationsbewertung und damit mentale Gesundheit aufrechterhält. Wie bei Lazarus beruht die Ausprägung dieser Fähigkeiten auf Ressourcen, hier Resilienzfaktoren  $F_X$  genannt. Die Bewertungsstrategien sind mögliche Resilienzmechanismen  $M_X$ , die als Mediator für das Outcome Resilienz  $R$  fungieren (siehe Abb. 1). Es werden Resilienzmechanismen unterschiedlicher Wirkungsbreite vermutet, z.B. Dysfunktions-spezifische Mechanismen für einzelne Funktionsbereiche, sowie generelle und übergeordnete globale Resilienzmechanismen (Kalisch et al., 2015b).

Auf Ebene der Resilienzfaktoren wurde bereits eine Vielzahl von Faktoren auf unterschiedlichen Evidenzniveaus beschrieben (Chmitorz et al., 2018). Zu personalen Faktoren mit dem höchsten Evidenzniveau (1a) gehören unter anderem ein *aktiver Bewältigungsstil* (*active coping style*) von Problemen (Iacoviello and Charney, 2014, Kent and Davis, 2010), *soziale Unterstützung* (Cohen and Syme, 1985, Ozbay et al., 2007) und *Selbstwirksamkeit*, also das Vertrauen die Bewältigungsfähigkeit von Situationen durch eigene Kompetenzen (Southwick et al., 2011). Für neurobiologische und Spezies-übergreifende Resilienzfaktoren existieren vielversprechende Ansatzpunkte (siehe Übersichtsarbeit von Han and Nestler (2017) und Kapitel 2.2.3), aber noch keine gesicherten Evidenzniveaus.

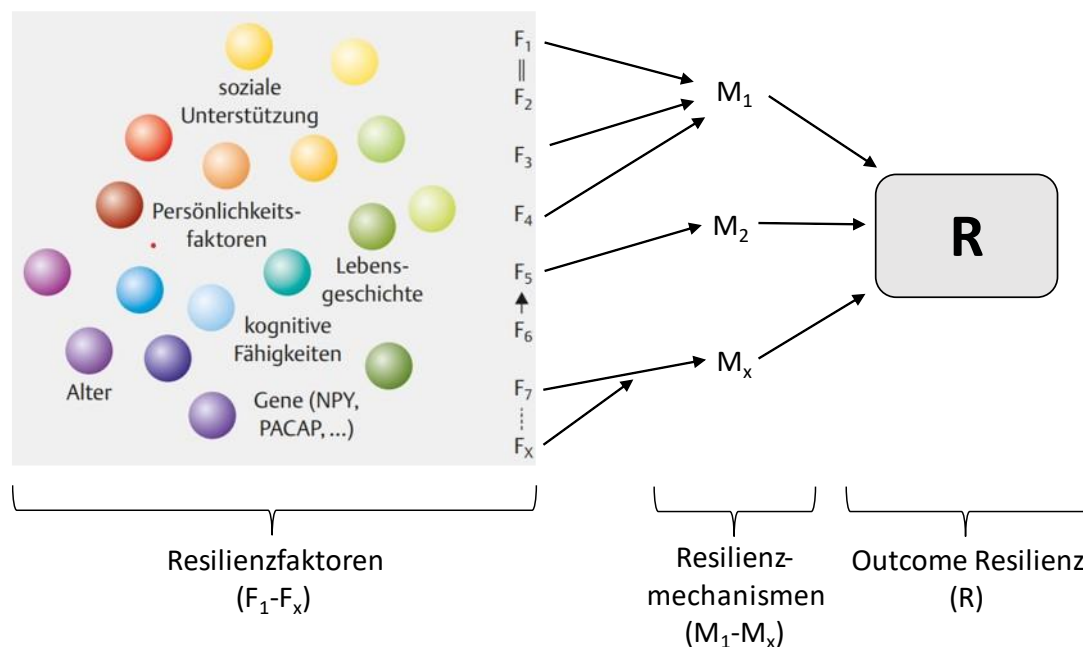


Abbildung 1: Resilienzfaktoren und Resilienzmechanismen. Verschiedene Resilienzfaktoren (F<sub>1</sub>–F<sub>x</sub>) interagieren miteinander. Die Wirkung einzelner Faktoren (z. B. soziale Unterstützung) auf Resilienz (R) wird vermutlich vermittelt über eine geringere Anzahl von Resilienzmechanismen (z. B. Bewertungsprozesse) (M<sub>1</sub>–M<sub>x</sub>). Abbildung und Beschriftung modifiziert nach Gilan et al. (2018).

Bezüglich der Messzeitpunkte der Resilienzreaktion („*trajectory*“) besteht im Sinne eines Prozess-orientierten Resilienzbegriffes Konsens darüber, dass Resilienz nur während oder nach der Stressexposition als Outcome „*ex-post-facto*“ gemessen werden kann (Chmitorz et al., 2018, Kalisch et al., 2015b). Unklarheit besteht darin, wie genau sich die verschiedenen Anpassungskurven an einen Stressor entwickeln können, welche Mechanismen zugrunde liegen und welche Interpretationen für die Resilienz daraus geschlussfolgert werden können. Bonanno et al. (2015) präsentieren ein Schaubild für mögliche Verläufe des Resilienzprozesses (Abb. 2).

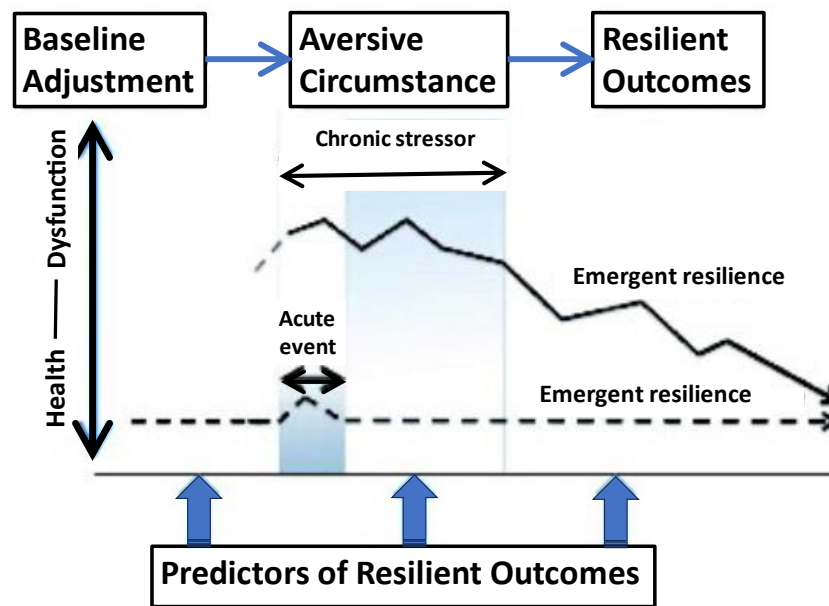


Abbildung 2: Zeitliche Elemente und Verläufe des Resilienzprozesses nach Bonanno et al. (2015).

Scheffer et al. (2018) stellen Resilienz in einen breiteren Kontext über ihre psychologische Bedeutung hinaus. Dabei diskutieren sie ein Konzept von Kippunkten („*tipping points*“), bei denen körperliche oder geistige Funktionen unter Belastung reversibel abnehmen, aber bei manchen Menschen ab einem bestimmten Punkt in einen Status von schwerer zu korrigierender Dysfunktion umschlagen (Kendler et al., 1999, Cramer et al., 2016). Das PASTOR-Konzept trifft diese Unterscheidung nicht, sondern verweist darauf, unterschiedliche Zeitverläufe von Resilienzreaktionen zunächst genauer zu erfassen, bevor bestimmte Phänotypen klassifiziert werden.

Bhatnagar (2021) betrachtet Resilienz zwar ebenfalls als aktiven Anpassungsprozess, der als Outcome messbar wird. Es sei allerdings entscheidend, bei der Interpretation der zeitlichen Verläufe zwischen einer Resilienzreaktion mit initialer Stressreaktion und einer Unreaktivität oder vollständigen Resistenz gegenüber Stress zu unterscheiden, da unterschiedliche Mechanismen zugrunde lägen. Es sei entscheidend, die individuellen zeitlichen Verläufe der Resilienzreaktion zu analysieren. Eine verringerte oder fehlende Stressantwort solle besser mit dem Term „*stressresistent*“ statt „*resilient*“ versehen werden.

Über das PASTOR-Modell wurde eine kritische Diskussion geführt (Kalisch et al., 2015a) und alternative Resilienzkonzepte vorgeschlagen. Beispielsweise nimmt eine Theorie von Ungar (2011) verstärkt Umfeldfaktoren in den Fokus, während Yao and Hsieh (2019) kognitive Flexibilität in das Zentrum ihres Ansatzes rücken.

### 2.1.3 Quantifizierung von Resilienz

Das PASTOR-Konzept liefert einen Ansatz, um Resilienz zu quantifizieren. Die Stressexposition wird mit  $\Sigma S$  bezeichnet. Die mentale Belastung  $\Sigma P$  wird in einem einfachen Fall vor der Stressexposition als Baseline  $\Sigma P_{T_1}$  und danach als Outcome  $\Sigma P_{T_2}$  gemessen. Damit stellt sich die Veränderung der mentalen Belastung als  $\Delta \Sigma P$  dar:

$$\Delta \Sigma P = \Sigma P_{T_2} - \Sigma P_{T_1}$$

So kann die Resilienz  $R$  ex-post-facto zum Zeitpunkt T2 als Kehrwert der Veränderung der mentalen Belastung und über  $\Sigma S$  normalisiert wie folgt definiert werden:

$$R_{T_2} = \frac{1}{\frac{\Delta \Sigma P}{\Sigma S}} = \frac{\Sigma S}{\Delta \Sigma P}$$

Weitere Ausführungen zu den Bedingungen und Implikationen der Gleichung finden sich bei Kalisch et al. (2015b). Auf die eingeführten Parameter wird in den weiteren Teilen der Arbeit Bezug genommen.

### 2.1.4 Ethische Aspekte

Exemplarisch für die ethischen Aspekte der Resilienzforschung sollen an dieser Stelle Überlegungen von Munch et al. (2021) besprochen werden. Ausführliche Bibliographien für Neuroethik finden sich für allgemeine Konzepte bei Buniak et al. (2014), das Verhältnis von Ethik, Moral und Neurowissenschaften (Darragh et al., 2015), spezielle ethische Fragestellungen der Neurowissenschaften (Martin et al., 2016) und anwendungsbezogene neurowissenschaftliche Ethik (Becker et al., 2017).

Nach Munch et al. (2021) wird durch manche reduktionistische neurobiologische Resilienzkonzepte, die das Vermögen zur Stressresilienz einseitig im Individuum verorten, die Diskussion weg von gesellschaftlichen Umfeldfaktoren gelenkt. Zusätzlich werde der Resilienzbegriff häufig so breit verstanden, dass ein allgemein erfolgreicher Umgang mit Stressoren im alltäglichen Leben oder dem Beruf unter Stressresilienz subsumiert werde. Damit werde in einer immer performativeren Gesellschaft zu viel Verantwortung für eine erfolgreiche Lebensgestaltung auf das Individuum gelegt. So geriete aus dem Blick, das Umfeld der Menschen an die Bedürfnisse der Menschen anzupassen anstelle der Menschen an ihr Umfeld.

Ein zu weiter Resilienzbezug beruht auch die Gefahr einer normativen Aufladung. So trügen soziale Erwünschtheit und Erwartungen, wie die Gesellschaft oder individuelles Verhalten sein sollten, dazu bei, was unter funktionalem Verhalten bei Stressexposition verstanden werde. Im Bereich der tierexperimentellen Verhaltensforschung erhält dieses Argument eine zusätzliche Ebene. Hier spielen darüber hinaus die menschlichen Erwartungen und Interpretationen eine Rolle, wie sich funktionales Verhalten des Tieres darstellt. Ein viel diskutiertes Beispiel hierzu ist die Interpretation des „Forced Swim Tests“ (Commons et al. (2017) oder Übersichtsarbeit von Armario (2021)).

Einen anderer Aspekt der Resilienzethik ist die Debatte um „*Human Enhancement*“, also die „Verbesserung“ der somatischen und psychischen Konstitution des Menschen über gesundheitsbezogene präventive und therapeutische Anwendungen hinaus (Chatterjee, 2013). Speziell die Forschung zu aktiver Resilienzförderung muss sich mit der Frage konfrontiert sehen, ob und wenn ja, wo sie eine Grenze zwischen medizinischer Resilienzförderung zur Gesundheitsprävention und darüberhinausgehendem *Human Enhancement* zieht (Juengst, 1997). Auch zeigt sich, dass für pharmakologisches *Neuroenhancement* in Gruppen mit einer subjektiv belastenderen Arbeitssituation eine höhere Prävalenz vorliegt (Wiegel et al., 2016). Außerdem scheint die Prävalenz von pharmakologischem *Neuroenhancement* in weniger resilienten Gruppen erhöht (Bagusat et al., 2018).

Untrennbar mit der Debatte um *Enhancement* verbunden ist auch der Aspekt der dualen Nutzung von Forschungserkenntnissen im moralisch erwünschten und unerwünschten Sinne („*dual use*“). Für die Medizin bedeutet dies, dass Innovationen einerseits gesundheitsbezogen, andererseits auch z.B. für militärische Zwecke über die Gesundheitsförderung von Soldat:innen hinaus zur Steigerung von Kampfkraft und Aggression genutzt werden können. Diese Möglichkeit wird speziell zur Resilienzförderung von Paulus et al. (2014) befürwortet und vorangetrieben. Eine Vielzahl von Autor:innen betonen allerdings ethische Risiken von „*dual use*“-Innovationen (Moreno, 2005, Douglas, 2014).

## 2.2 Forschungsansätze zur Förderung von Resilienz

### 2.2.1 Resilienzförderung im Menschen

Für Interventionen zur Förderung von Resilienz in Menschen besteht eine vielfältige Primärstudienlage, die in verschiedenen Übersichtsarbeiten (Ludolph et al., 2019, Horn et al., 2016) und Systematische Übersichtsarbeiten (Chmitorz et al., 2018, Joyce et al., 2018, Fox et al., 2018, Leppin et al., 2014, Macedo et al., 2014) aufbereitet wurde. Hervorzuheben sind dabei zwei Systematische Übersichtsarbeiten über psychologische Interventionen zur Resilienzförderung aus der Cochrane-Datenbank, die hohen methodischen Ansprüchen gerecht werden müssen: Kunzler et al. (2020a) über Beschäftigte im Gesundheitssektor und Kunzler et al. (2020b) über Studierende und Auszubildende im Gesundheitssektor. Hier konnte auf einem Niveau sehr niedriger Sicherheit herausgefunden werden, dass psychologische Resilienztrainings direkt nach Trainingsende die Stressresilienz erhöhen und die Belastung durch empfundenen Stress senken. Jeweils eine der beiden Studien fand auch positive Effekte für die Reduktion von Ängstlichkeit und die Senkung der Depressionsprävalenz. Die eingeschlossenen psychologischen Interventionen wiesen eine große Variabilität hinsichtlich ihres Designs, wie der Dauer, des Settings (individuell, gruppenbasiert, online), ihrer Methoden (z.B. Diskussionen, Rollenspiele, Hausaufgaben) und ihres psychotherapeutischen Ansatzes (z.B. kognitiv-behavioral, achtsamkeitsbasiert oder Problemlösungs-Therapie) auf.

### 2.2.2 Studiendesigns tierexperimenteller Studien zur Resilienzförderung

Es wird empfohlen, Resilienz als Outcome eines aktiven Anpassungsprozesses während oder nach einer vorausgegangenen Stressexposition zu erfassen (Kalisch et al., 2015b, Chmitorz et al., 2018, Bhatnagar, 2021). Gleichzeitig sind unterschiedliche Resilienzfaktoren und Mechanismen involviert, die im Zusammenspiel mit ebenfalls heterogenen Stressoren betrachtet werden müssen. Dies erfordert Studiendesigns, bei denen ausgehend von einer Baseline-Erhebung  $\sum P_{T1}$  eine Stressexposition  $\sum S$  von guter translationaler Übertragbarkeit und in zeitlichem Abstand eine zweite Outcome-Erfassung  $\sum P_{T2}$  stattfindet (Kalisch et al., 2015b). Die Stressexposition muss zur Quantifizierung von  $\sum S$  so genau wie möglich erfasst werden (Chmitorz et al., 2018). So lassen sich im Idealfall Parameter für valide Outcome-Prädiktoren im Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren eruieren (Kalisch et al., 2015b). Zusätzlich sei die Erfassung zeitlicher Verläufe des Resilienzverhaltens über die

Erfassung mehrerer Outcomezeitpunkte  $\sum P_{Tx}$  von großer Bedeutung (Bonanno et al., 2015, Kalisch et al., 2015b, Bhatnagar, 2021).

Bei Verwendung einer Kontrollgruppe mit nicht-gestressten Tieren kann auf die Baseline-Erhebung verzichtet werden, wenn eine angemessene Randomisierung gewährleistet ist. Bei der Outcome-Erhebung sind Testbatterien empfehlenswert, die funktionelles Verhalten über mehrere Domänen (z.B. soziale Interaktion und höhere kognitive Funktionen) der Tiere evaluieren (Kalisch et al., 2015b). Ein Beispiel für eine solche Testbatterie findet sich bei Jene et al. (2018).

Für die Verhaltensanalyse im präklinischen Kontext muss beachtet werden, dass funktionales, adaptives Verhalten kontextabhängig ist und die Gesamtvalidität der Verhaltensinterpretation von vielerlei Faktoren abhängig ist (Belzung and Lemoine, 2011). Für Versuche an Tieren spielen beispielsweise unter anderem die ökologische Validität, also die Qualität der Abbildung artgerechten Verhaltens in natürlicher Umgebung (Kondrakiewicz et al., 2019) eine große Rolle (siehe Übersichtsarbeit von Lyons et al. (2023)). So kann eine Verhaltensänderung in einer bestimmten Situation adaptives, resilientes Verhalten widerspiegeln, unter anderen Gegebenheiten aber möglicherweise non- oder maladaptiv sein (Grissom and Bhatnagar, 2009). Auch die Auswahl und Kombination der verschiedenen Interventionen und Outcometests ist für die Ergebnisinterpretation zu berücksichtigen, wie für den *chronic social defeat* mit *social avoidance test* gezeigt wurde (Milic et al., 2021).

Die konkrete Ausgestaltung des Designs von tierexperimentellen Studien zur Resilienzförderung umfasst eine Vielzahl von Parametern. Die Studiendesigns variieren in den verwendeten Tierarten und -stämmen, den Geschlechtsunterschieden und weiteren Populationscharakteristika, den Stressinterventionen, Resilienzinterventionen, Kontrollgruppendesigns, den Outcometests und den dabei erhobenen Parametern. In den nachfolgenden Abschnitten werden diese Aspekte anhand verschiedener Studien exemplarisch aufgegriffen.

### 2.2.3 Molekulare und zelluläre Mechanismen

Es wurden viele Faktoren identifiziert, die Resilienz auf neurobiologischer Ebene beeinflussen. Unter den beteiligten Mechanismen sollen einige zentrale Ansatzpunkte angeführt werden. So spielen der *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) (Wook Koo et al., 2016, Walsh et al., 2014) und das *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH)

(Walsh et al., 2014) eine große Rolle für die Ausprägung von resilientem oder vulnerablen Verhalten. Besonders für die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse, *hypothalamus - pituitary gland - adrenal gland*) wurde unter anderem mit Entdeckung des CRH (Vale et al., 1981) eine herausragende Rolle in der Regulation der Stressreaktion erkannt. Sie ist bei experimentell verwendeten Spezies und dem Menschen ähnlich aufgebaut und eignet sich deswegen zur Erfassung der Stressreaktion mit hohem translationalem Wert (Review bei Nandam et al., 2019).

Außerdem sind an der Modulation der Resilienzreaktion epigenetische Mechanismen beteiligt (Covington et al., 2009, Covington et al., 2011). Kalium-Kanäle (KCNQ-Channels) (Friedman et al., 2016, Friedman et al., 2014), das Locus caeruleus-Noradrenalin-System (Zhang et al., 2019) und Transkriptionsfaktoren wie  $\Delta$ FosB (Lobo et al., 2013, Vialou et al., 2010) scheinen potenzielle Ziele für Resilienz-fördernde Interventionen zu sein. Neuronale Plastizität, neuroinflammatorische Prozesse und andere Anpassungsvorgänge im Rahmen des Resilienzprozesses wurden in vielen Gehirnregionen beobachtet. Dazu gehören unter anderem der mediale präfrontale Cortex (Corbett et al., 2019), das mesolimbische System mit Area tegmentalis ventralis und Nucleus accumbens (Krishnan et al., 2007) und der Hippocampus (Huzian et al., 2021). Den genannten Mechanismen und Molekülen ist gemein, dass sie sehr viele Funktionen im Körper erfüllen und eine unspezifische Beeinflussung wahrscheinlich mit vielen unerwünschten Wirkungen verbunden wäre (Han and Nestler, 2017). Zusätzlich zeigen die Faktoren teilweise je nach Gehirnregion und Neuronenpopulation sogar gegensätzliche Wirkungen auf resilientes oder Antidepressiva-ähnliches Verhalten. Ein Beispiel hierfür ist  $\Delta$ FosB. Er zeigt proresiliente Effekte bei Aktivierung in Dopamin-1-Rezeptor tragenden Zellen im Nucleus accumbens und gegenteilige Effekte bei Aktivierung in Dopamin-2-Rezeptor tragenden Zellen im Nucleus accumbens und in Pyramidenzellen des medialen präfrontalen Cortex (Lobo et al., 2013, Vialou et al., 2014, Vialou et al., 2010). Han and Nestler (2017) stellen in ihrer Übersichtsarbeit heraus, dass vor allem die Translation dieser Erkenntnisse in die klinische Anwendung herausfordernd bleibt, da viele tierexperimentelle Methoden wie Optogenetik oder gezielte Neurotransmitterinjektionen nicht in den Menschen zu übertragen sind.

#### 2.2.4 Behaviorale und pharmakologische Resilienzförderung

Stressimmunisierung oder Stressimpfung (*stress inoculation*) beschreiben einen Vorgang, bei dem Individuen oder Gruppen dosierten Stressexpositionen ausgesetzt werden, um im Anschluss effektiver und angepasster auf einen erneuten Stressor zu reagieren als Artgenossen, die nicht auf diese Weise „trainiert“ wurden (Meichenbaum, 1977). Seymour Levine beobachtete erstmals protektive Effekte des leichten Stressors „*early handling*“, also Berührungen und kurzzeitige Entnahme von Rattenjungen aus dem Nest. Diese Interventionsgruppen zeigen eine effektivere Anpassung an Stress im späteren Leben als die nicht trainierten Kontrollen. Sie zeigten eine bessere Habituation in einem konditionierten Vermeidungstest mit elektrischen Fußschocks (*conditioned avoidance test*) (Levine, 1956) und bessere Gewichtszunahme und ein geringeres Nebennierengewicht als Reaktion auf hypertone Glucoseinjektion als physikalischen Stressor (Levine, 1957). Es wird geschlussfolgert, dass die Stressexposition in der frühen Lebensphase dazu führt, dass die Ratten bei Stresserfahrungen im späteren Leben psychologisch und physiologisch adaptiver reagieren können. Werden die Ratten in der Phase kurz nach der Entwöhnung von der Mutter Fußschocks ausgesetzt, reagieren sie mit einer stärkeren Corticosteroid-Antwort bei akuten Fußschocks im späteren Leben als die Kontrollgruppe. Gleichzeitig reagieren sie mit abgeschwächten Corticosteron-Niveaus bei chronischen Stressoren, was als effektive Anpassung durch das vorausgegangene Training interpretiert wird (Levine, 1962).

In den folgenden Jahrzehnten konnten diese Ergebnisse bestätigt und das Konzept der Stressimpfung weiterentwickelt werden (Levine, 2005, Ashokan et al., 2016). Heute belegen Studien an nicht-humanen Primaten, Nagetieren und Zebrafischen die Wirkung von Stressimpfung. Totenkopffäffchen, die zwischen der 17. und 27. Lebenswoche einem leichten intermittierenden Stressprotokoll ausgesetzt wurden, zeigen verbesserte Impulskontrollleistungen im Reaktions-Inhibierungs-Test (*response inhibition test*) und niedrigere HPA-Achsen-Hormonspiegel als nicht behandelte Kontrollen (Parker et al., 2005). Es konnte gezeigt werden, dass die verringerte Stressantwort im Erwachsenenalter stärker mit der Stressexposition in der Kindheit (Stressimpfung) als mit dem Ausmaß der mütterlichen Fürsorge zusammenhängt (Parker, 2006). Bei Katz et al. (2009) werden mit Totenkopffäffchen, in den als Stressimpfung kurze Trennungen von der Mutter in der obigen Zeitperiode durchgeführt wurden, im weiteren Verlauf verschiedenen Verhaltenstests unterzogen und

mit Abschluss der Pubertät mit 3,3 Jahren eine Bildgebung des Gehirns durchgeführt. Die beobachtete Oberflächenvergrößerung des ventromedialen präfrontalen Cortex kann eine neurobiologische Verbindung zwischen Stressimpfungen und verbesserten kognitiven Kontrollleistungen herstellen. Zebrafische, die in stimulierender Umgebung (*environmental enrichment*) aufwuchsen und täglich einem leichten Stressor ausgesetzt waren (*net chasing*), zeigten reduziertes Angstverhalten (reduzierte Geotaxis im *novel tank test*), verbessertes Lernverhalten in einem Labyrinth-Test und ein erhöhtes Großhirnvolumen (DePasquale et al., 2016).

Auch in Mäusen wurde der Zusammenhang von Stressimpfungen und Resilienz untersucht. Eine Stressimpfung in Form von begrenztem sozialem Stress über 21 Tage in männlichen C55BL/6-Mäusen erhöhte kurzfristig die Glucocorticoidspiegel, reduzierte aber anschließend die Immobilität im „*tail-suspension test*“, senkte die Latenzzeit bis zur Erkundung neuer Objekte und senkte die Glucocorticoid-Antwort auf wiederholte Fixierung. Im Gegensatz zu grundsätzlicher Stressresistenz zeigt sich hier ein erfahrungsabhängiger Lernprozess, der die Resilienz gegenüber Stressoren erhöht (Brockhurst et al., 2015). Ähnliche Ergebnisse wurden für weibliche Mäuse reproduziert (Lyons et al., 2018). Es konnte gezeigt werden, dass eine Stressimpfung mit einem sozialen Stressor die Resilienz in männlichen adulten C57BL/6 J-Mäusen über verschiedene Stressorqualitäten und -intensitäten hinweg erhöht. Erfasst wurden „*social defeat*“, ein stärkerer sozialer Stressor, kognitive Fähigkeiten wie konditionierte Furcht und erlernte Extinktion in einem neuen Kontext, außerdem „*tail-suspension test*“ und „*open field test*“ als mildere Stressoren. Dieser Ansatz könnte ein Ausgangspunkt für die Erforschung globaler Resilienzmechanismen darstellen (Ayash et al., 2020).

Auch für verschiedene pharmakologische Wirkstoffe bestehen Hinweise, dass sie Stressresilienz erhöhen können. Nach einem ausgeprägten sozialen Stressor („*chronic social defeat*“, CSD) kann mithilfe einer chronischen, nicht aber einer akuten Behandlung mit Imipramin ein vulnerabler behavioraler Phänotyp wieder normalisiert werden. Dabei zeigen sich im Nucleus accumbens ähnliche Muster in der Chromatinregulation und Genexpression wie bei behavioralen Phänotypen, die nach CSD als resilient eingestuft wurden (Wilkinson et al., 2009). Diese Experimente ähneln im Aufbau mehr einer langfristigen Therapie der Depression, zeigen aber, wie eng Resilienz und Stress-assoziierte Erkrankungen zusammenhängen. Weiterhin wurde in Mäusen nach CSD nachgewiesen, dass Imipramin und Ketamin trotz unterschiedlicher Wirkmechanismen bei Respondern die Transkriptionsprofile von Genen vor allem im

präfrontalen Cortex auf ähnliche Weise verändern. Diese Genexpressionsprofile sind mit resilienten Phänotypen assoziiert. Gleichzeitig konnten diese Veränderungen bei Non-Respondern nicht nachgewiesen werden (Bagot et al., 2017). Stassen et al. (2007) vermuten einen gemeinsamen Resilienzmechanismus, der von verschiedenen Antidepressiva initiiert werden kann und nach seiner Aktivierung selbstständig abläuft. Eine Untersuchung von Wagner et al. (2017) unterstützt diese These insoweit, dass eine hohe Korrelation zwischen einer frühen Therapieantwort bei Depressionstherapie und der späteren Remissionswahrscheinlichkeit über verschiedene Wirkstoffe hinweg an einem größeren Patientenkollektiv nachgewiesen wurde. Jedoch wird hier nicht von einem Resilienzmechanismus gesprochen.

In den letzten Jahren wurden zunehmend schnell-wirksame Antidepressiva wie Ketamin und seine Derivate in den Fokus genommen (Price, 2016). Für Ketamin wurde belegt, präventiv vor maladaptiven Folgen von Stressexposition zu schützen (Brachman et al., 2016). In diesem Experiment erhielten Mäuse eine Ketamindosis von 30 mg/kg und wurden eine Woche später entweder zwei Wochen „*social defeat*“, einem Protokoll für erlernte Hilflosigkeit oder drei Wochen Corticosteron-Administration als Stressintervention ausgesetzt. Ketamin schützte nach allen Stressoren vor maladaptiven Ergebnissen im „*forced swim test*“ und im „*dominant interaction test*“. In der Gruppe mit erlernter Hilflosigkeit verhinderte Ketamin die Verlängerung der Latenzzeit bis zur Flucht. Nach Corticosteron-Administration schützte Ketamin vor anhedonischen Veränderungen im „*novelty suppressed feeding test*“ und im „*sucrose splash test*“. Ähnliche präventive Effekte wurden beispielsweise nicht für Fluoxetin gefunden, gleichzeitig zeigte Ketamin keine therapeutische Wirkung, wenn es nach der Stressexposition verabreicht wurde.

Weitere exemplarische, möglicherweise Resilienz-fördernde Substanzen sind Dihydrocoffeinsäure und Malvidin-3'-O-Glycosid, die männlichen und weiblichen C57BL/6-Mäusen zwei Wochen vor und während eines „*chronic social defeat*“- oder „*chronic variable stress*“-Protokolles verabreicht wurden. Die Substanzen reduzierten die negativen Auswirkungen der Stressoren im „*social interaction test*“, dem „*sucrose splash test*“, dem „*novelty suppressed feeding test*“ und dem „*forced swim test*“ (Wang et al., 2018). Auch Lactat scheint eine Resilienz-fördernde Wirkung zu besitzen. Sowohl supportiv während „*chronic social defeat*“ als auch therapeutisch nach der Stressexposition konnten positive Effekte im „*social interaction test*“, dem „*elevated plus maze*“ und dem „*open field test*“ nachgewiesen werden (Karnib et al., 2019). Die

Autor:innen vermuten, dass eine Verbindung zu den Resilienz-fördernden und antidepressiven Effekten von körperlicher Betätigung als Verhaltensintervention besteht (Mul et al., 2018, Duman et al., 2008).

Abschließend wird eine Gruppe von Studien betrachtet, die zum Screening auf potenzielle neue antidepressive Wirkstoffe durchgeführt werden. Dabei wird meist gesunden Mäusen ein Wirkstoff verabreicht und die Effekte anschließend im „*forced swim test*“ oder „*tail suspension test*“ mit denen der Kontrollgruppe verglichen (Vilela et al., 2010, Amaghnouje et al., 2020). Die Interpretation dieser beiden Tests ist komplex, hat sich in der Vergangenheit gewandelt und wird noch heute kontrovers diskutiert (Commons et al., 2017, Armario, 2021). Sicher scheint jedoch, dass keiner der erhobenen Testparameter allein die Komplexität des depressiven Symptomkomplexes abbilden kann. Die Erfassung von Resilienz ist mit dem Studiendesign der präventiven Medikamentengabe an gesunden Individuen mit anschließender Stressexposition und Outcome-Erhebung prinzipiell möglich (Kalisch et al., 2015b). Durch die geringe Vielfalt erfasster Verhaltensdomänen und die große Zahl seltener Wirkstoffe, die die Versuche nur zu Screeningzwecken durchlaufen, scheint diese Gruppe von Studien jedoch weniger für die zuverlässige Identifikation Resilienz-fördernder Interventionen in einer Systematischen Übersichtsarbeit geeignet.

### 2.3 Systematische Übersichtsarbeiten in der präklinischen Forschung

Mit der Einführung der evidenzbasierten Medizin (EBM) als Modell der Entscheidungsfindung wuchs die Notwendigkeit, Daten mit größtmöglicher Objektivität, Reliabilität und Validität zu gewinnen (Higgins et al., 2021).

Die **evidenzbasierte Medizin (EBM)** wurde definiert als der gewissenhafte, ausdrückliche und umsichtige Gebrauch der aktuell besten Beweise für Entscheidungen in der Versorgung eines individuellen Patienten (Sackett et al., 1996). Erstmals eingeführt wurde das Konzept von Cochrane (1971). Es beschreibt einen Paradigmenwechsel in der Erforschung, Prävention, Diagnostik und Therapie von Krankheiten von einer rein erfahrungs- und autoritätsbasierten Entscheidungsfindung hin zu Entscheidungen auf Grundlage der aktuell empirisch gesicherten Daten, der externen Evidenz. Dabei geht es im ersten Schritt um die Bereitstellung dieser Daten, die in Studien mit möglichst hohem Evidenzniveau erhoben und in Systematischen Reviews und Leitlinien weiter aufbereitet werden (Higgins et al., 2021). Im nächsten Schritt werden klinische Fragestellungen für Patient:innen mit der bestmöglichen vorliegenden Evidenz und gleichzeitig individualisiert beantwortet (Sackett et al., 1996). Trotz der unbestrittenen Vorteile des Konzeptes wurden auch Limitationen in der Praxis wie der *Publication Bias* (Easterbrook et al., 1991) adressiert. Die EBM wird in der klinischen Versorgung mittlerweile breit angewendet, dennoch bleibt die kontinuierliche und korrekte Anwendung eine Herausforderung (Guyatt et al., 1992, Djulbegovic and Guyatt, 2017).

Über die Entwicklung dafür geeigneter Primärstudiendesigns hinaus können Erkenntnisse aus mehreren Einzelstudien in systematische Übersichtsarbeiten zusammengefasst und durch die gemeinsame Auswertung auf ein höheres Evidenzniveau gehoben werden. Eine weitere statistische Auswertung der Einzelstudien kann als Meta-Analyse (MA) erfolgen. So soll eine fundierte Entscheidungsgrundlage für die klinische Praxis bereitgestellt werden. Für diese Systematischen Übersichtsarbeiten legt die Cochrane Collaboration methodische Goldstandards fest (Higgins et al., 2021). Eine einheitliche Systematik in der Durchführung ist entscheidend, um das Risiko für Verzerrungen („*risk of bias*“ RoB) der Arbeiten auf ein Minimum zu reduzieren.

Eine erste Implementierung von Systematischen Übersichtsarbeiten in den präklinischen Forschungskontext fordern Sandercock and Roberts (2002). Sie kritisieren, dass die Methodik und Berichterstattung tierexperimenteller Studien oft unzureichend ist (Kilkenny et al., 2009, Korevaar et al., 2011) und fordern systematische Leitlinien für Primärstudien und ein Rahmenwerk zur Durchführung präklinischer Systematischer Übersichtsarbeiten. Systematische Übersichtsarbeiten tragen dazu bei, Lücken in der Forschungspraxis zu detektieren und bieten Forscher:innen Anlass, diese Defizite zu adressieren und das methodische, inhaltliche und ethische Niveau ihrer Forschung zu verbessern (Hooijmans and Ritskes-Hoitinga, 2013, de Vries et al., 2014, Ritskes-Hoitinga et al., 2014).

Klinische Systematische Übersichtsarbeiten verfolgen meist einen *confirmatorischen* Ansatz, um Hilfestellungen für die klinische Entscheidungsfindung bereitzustellen (Higgins et al., 2021). Im Gegensatz dazu geht es in der präklinischen Forschung häufig darum, erst seit kurzem verwendete Methoden zu evaluieren und zu etablieren. Dementsprechend verfolgen präklinische Systematische Übersichtsarbeiten oft einen *explorativen* Ansatz (Vesterinen et al., 2014): Da die genauen Effektstärken von Interventionen in Tieren nicht ihrer selbst wegen von Interesse sind, geht es mehr darum, bestehende Forschungslücken, Ursachen für Verzerrungen und Gründe für Heterogenität zu identifizieren. Darüber hinaus besitzen sie das Potenzial, zur Hypothesenbildung für weitere klinische und präklinische Forschung beizutragen.

Trotz ihrer vielen Vorteile ist die Aussagekraft von Systematischen Übersichtsarbeiten auf die Qualität der eingeschlossenen Primärstudien begrenzt. Werden hier methodische Fehler begangen oder lassen sich andere Ursachen für Verzerrungen

erkennen, können auch Systematische Übersichtsarbeiten keine zuverlässigen Aussagen treffen (Higgins et al., 2011). Zwar folgen Systematische Übersichtsarbeiten einem festgelegten Protokoll und sind damit in sich transparent, jedoch kann die Aussagekraft einer Systematischen Übersichtsarbeit begrenzt sein, wenn das Studienprotokoll selbst qualitative Mängel aufweist.

### 2.3.1 Publikationshäufigkeiten des Forschungsfeldes

Um eine Einschätzung zur Popularität der behandelten Forschungsfelder und Methoden zu erhalten, sind im Folgenden die Publikationshäufigkeiten für Studien im Themenfeld dieser Dissertation aufgeführt.

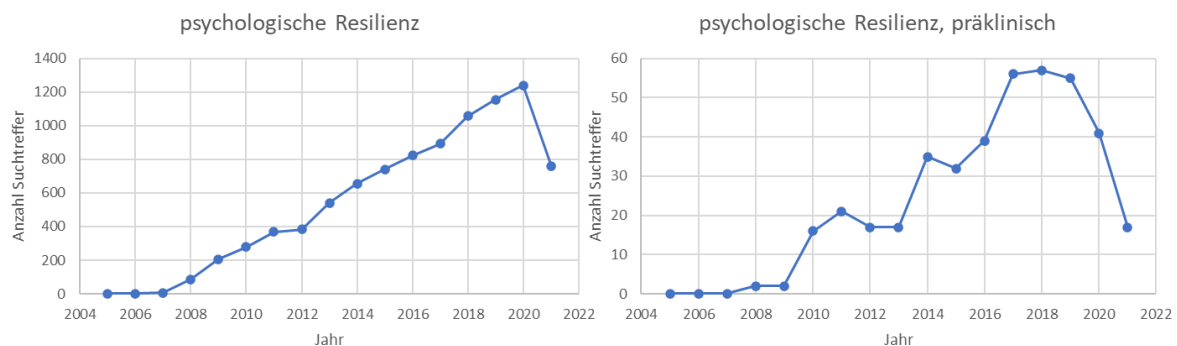


Abbildung 3: Anzahl der PubMed-Neuveröffentlichungen von 2005-2021. Suchbegriffe: links "Resilience, Psychological"[Mesh], rechts "Resilience, Psychological"[Mesh] mit Filter "Other Animals". <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, Suche am 22.01.2022.

Die Abbildung zeigt, dass es für Studien, die mit dem Schlagwort „psychologische Resilienz“ ab 2007 einen nahezu linearen Anstieg bis zu einem Höhepunkt von ca. 1200 Neueröffentlichungen im Jahr 2020 gab. Für präklinische Veröffentlichungen bewegt sich der unstetige Anstieg auf wesentlich niedrigerem Niveau von maximal 57 Studien im Jahr 2018.

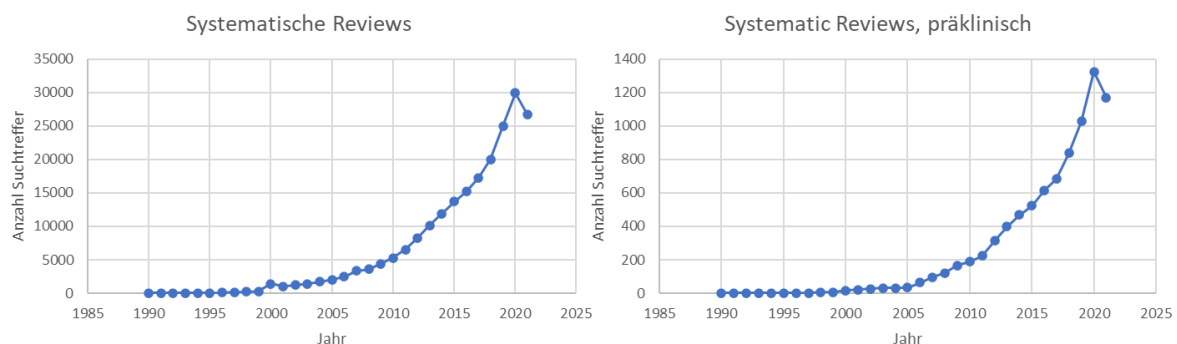


Abbildung 4: Anzahl der PubMed-Neuveröffentlichungen von 1990 bis 2021. Suchbegriffe: links "Systematic Review" [Publication Type], rechts "Systematic Review" [Publication Type] mit Filter "Other Animals". <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, Suche am 22.01.2022.

Systematische Übersichtsarbeiten scheinen mit annähernd exponentiellem Wachstum publiziert zu werden. Dabei fallen erneut deutlich niedrigere Anzahlen im präklinischen Bereich (Maximum bei ca. 30.000 vs. ca. 1.350 Veröffentlichungen im Jahr 2020) und eine leichte Zeitverzögerung von wenigen Jahren im präklinischen Bereich auf.

Insgesamt wurden bis 2021 auf PubMed® 141 Systematische Übersichtsarbeiten mit dem Schlagwort „psychologische Resilienz“ veröffentlicht (Suchbegriff: "Resilience, Psychological"[Mesh] AND "Systematic Review" [Publication Type], Datum: 22.01.2022). Von diesen Systematischen Übersichtsarbeiten befasst sich allerdings nur eine einzige Publikation mit präklinischer Forschung. Dieser Umstand unterstreicht die Notwendigkeit für die Durchführung Resilienz-spezifischer Systematischer Übersichtsarbeiten im präklinischen Bereich.

### 2.3.2 Themennahe präklinische Systematische Übersichtsarbeiten

In den angrenzenden Gebieten der präklinischen Erforschung Stress-assoziiierter Erkrankungen wurden in den letzten Jahren bereits zunehmend Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen veröffentlicht. Die inhaltlich nächste Systematische Übersichtsarbeit wurde von Buenhombre et al. (2021) während der laufenden Arbeiten am vorliegenden Projekt veröffentlicht und konnte in unsere Konzeption nicht mehr einfließen. Es werden die Auswirkungen der Haltungsbedingungen und damit verbundener Stressexposition und anderer Studiencharakteristika von Zebrafischen auf Resilienz-relevante Verhaltensoutcomes untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass sich mittlere Stressexposition durch stimulierende Umgebung (*environmental enrichment*) im Vergleich zu Standardhaltungsbedingen ohne Stimuli oder hoher Stressexposition (*Unpredictable Chronic Stress*) positiv auf die Physiologie und das Verhalten der Fische auswirkt, gerade diese Studien aber einem hohen oder unklaren Risiko für Verzerrungen (*RoB*) unterliegen.

Eine andere Systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse von Bonapersona et al. (2019) analysiert behaviorale Phänotypen nach frühkindlichem Stress auf breiter Ebene mit der gleichen Methodik, die auch für dieses Projekt angewendet wird. Insofern ergeben sich wertvolle Überschneidungen bei den Interventionen und Outcomes.

De Risio et al. (2020) untersuchen die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) in der Therapie der Depression. Hier überschneiden sich vor allem die

Outcometests für Depressions-ähnliche Phänotypen wie anhedonisches und hilfloses Verhalten.

Wang et al. (2020) untersuchen die Effekte von Trennungen von der Mutter (*maternal separation*) als frühkindlichen Stressor auf Ängstlichkeits-ähnliches Verhalten im „*elevated plus maze*“ und im „*open field test*“ in Nagetieren. Trotz der Bezeichnung „*Systematic Review*“ wurden hier allerdings keine systematische Literatursuchstrategie angewandt und keine *Risk-of-Bias-Analyse* der eingeschlossenen Studien durchgeführt, die normalerweise zur Durchführung von Systematischen Übersichtsarbeiten gehören (Higgins et al., 2021, Hooijmans et al., 2014, Leenaars et al., 2012). Inhaltlich finden sich aber Überschneidungen zu dem hier vorliegenden Projekt, sodass ein Vergleich der Ergebnisse zu einem späteren Zeitpunkt dennoch vielversprechend erscheint.

Eine Systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse zum Einfluss medikamentöser Interventionen in Tieren auf den behavioralen Phänotyp wurde von Ramsteijn et al. (2020) veröffentlicht. Sie untersuchen die Effekte von perinataler Exposition von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern.

Es konnte keine Systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden, dass sich im präklinischen Kontext speziesübergreifend mit Resilienzforschung auseinandersetzt. Diese Forschungslücke soll mit dem vorliegenden Projekt adressiert werden.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Allgemeine Durchführung einer präklinischen Systematischen Übersichtsarbeit

Die vorliegende Arbeit ist Teil eines Projektes zur Durchführung einer Systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse.

Das Projekt wird in enger methodischer Zusammenarbeit mit dem „SYSystematic Review Center for Laboratory animal Experimentation“ in Nimwegen, Niederlande (SYRCLE) durchgeführt. Die Arbeitsgruppe verfügt über fundierte Erfahrungen in der Durchführung von Systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen im tierexperimentellen Bereich. Dementsprechend orientiert sich die Methodik weitgehend an Leitfäden, die SYRCLE zu verschiedenen Arbeitsschritten veröffentlicht hat (Leenaars et al., 2012, Hooijmans et al., 2014, Vesterinen et al., 2014). Darüber hinaus besuchte das Projektteam einen SYRCLE Praxis-Workshop und wird von Julia Menon, M.Sc., einer Wissenschaftlerin der SYRCLE-Gruppe, unterstützt. Weitere methodischen Grundlagen über viele Arbeitsschritte hinweg bilden Soliman et al. (2020) und Bayer O (2019).

Die Arbeitsschritte zur Erstellung einer Systematische Übersichtsarbeit bestehen aus der

1. Bildung der Forschungsfrage
2. Literatursuche
3. Selektion relevanter Literatur
4. Extraktion der Studiencharakteristika und -daten
5. *Risk of Bias*-Analyse
6. Durchführung der Systematische Übersichtsarbeit und der Meta-Analyse

Über alle Arbeitsschritte hinweg ist die Arbeit mit der PICO-Struktur medizinischer Studien (*Population – Intervention – Control – Outcome*) (Richardson et al., 1995) breit etabliert (Eriksen and Frandsen, 2018). Diese vier Parameter beziehen sich oft auf ein übergeordnetes Forschungsfeld, z.B. eine Krankheit. In diesem Fall wurde „Resilienz“ als das Forschungsfeld der Arbeit definiert. Diese fünf Komponenten finden sich in der Forschungsfrage wieder und werden einzeln in eine Suchstrategie übersetzt. Anschließend erfolgt die Selektion der Literatur anhand von Kriterien, die sich in ihrem Aufbau am PICO-Schema orientieren. Schließlich wird die Datenextraktion nach dem

PICO-Schema strukturiert. So wird sowohl eine gute interne Vergleichbarkeit über alle Arbeitsschritte hinweg als auch eine gute externe Vergleichbarkeit mit anderen Systematischen Übersichtsarbeit oder Primärstudien gewährleistet. In dieser Arbeit sind die einzelnen Kapitel ebenfalls nach den diesen Arbeitsschritten und dem PICO-Schema gegliedert.

Die in der vorliegenden Dissertation beschriebenen Arbeitsschritte wurden zwischen Oktober 2020 und Juni 2021 durchgeführt. Hervorzuheben ist dabei der 05.02.2021 als Stichtag des Literaturdownloads.

Das auf PROSPERO veröffentlichte Protokoll vom 26.03.2021 (Treccani et al., 2021) gibt einen allgemeinen Überblick zur Studienplanung.

### 3.2 Literatursuche

Die Suche der Literaturreferenzen erfolgte über die Datenbanken PubMed® (<https://PubMed.ncbi.nlm.nih.gov>, National Library of Medicine, Bethesda in Maryland, USA) und EMBASE® (<https://Embase.com>, Elsevier Limited, Amsterdam, Niederlande).

Der *Search string* (Suchstrategie; umfasst die Gesamtheit der Suchbegriffe) wurde in Zusammenarbeit mit SYRCLE nach (Leenaars et al., 2012) entwickelt. Nach Vorbereitungen durch SYRCLE wurde die Suchstrategie weiter ausgebaut.

Die Forschungsfrage wurde gemäß des PICO-Schemas in eine Resilienz-Komponente als Korrelat für das zu untersuchende Thema, eine Populations- und eine Interventions-Komponente aufgeteilt. Die Kontroll- und Outcome-Anteile der Forschungsfrage fanden hier noch keinen Eingang, sondern erst in den Screening-Kriterien der Literaturselektion (Leenaars et al., 2012). Die folgende Abbildung veranschaulicht das Prinzip der Verwendung verschiedener Suchkomponenten.

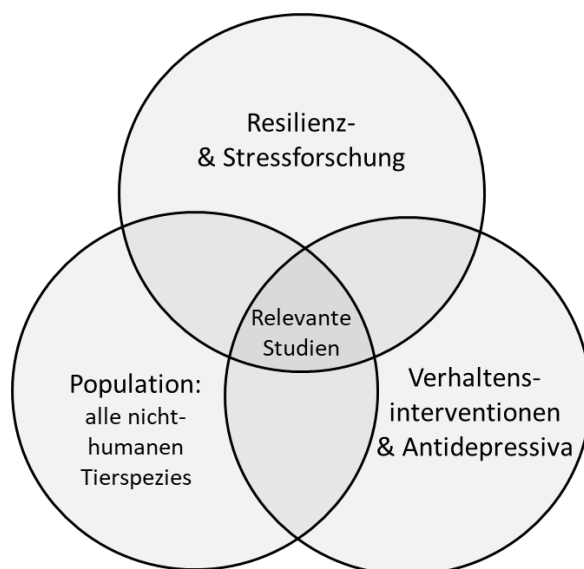


Abbildung 5: Komponenten der Suchstrategie und ihre Überschneidungen. Grafik adaptiert nach Higgins et al. (2021).

Die Suchstrategien für die unterschiedlichen Datenbanken wurden parallel zueinander entwickelt und möglichst äquivalent gehalten, um die Vergleichbarkeit der Suchanfragen zu gewährleisten. Gleichzeitig mussten Unterschiede im Aufbau und der Syntax der Datenbanken berücksichtigt werden, womit die partiellen Abweichungen zwischen den Suchstrategien zu erklären sind.

### 3.2.1 Population-, Resilienz- und Intervention-Komponenten

Eine ausführliche Anleitung zur Erstellung der Komponenten findet sich bei Leenaars et al. (2012). Für die Suchbegriffe der Population wurden die datenbankspezifischen SYRCLE Filter für alle nicht-humanen Tierspezies ([Anlage 1](#)) verwendet, für Publikation siehe van der Mierden et al. (2021). Die Ausgangsgrundlage für die Komponenten „Resilienz“ und „Intervention“ ist in [Anlage 2](#) gekennzeichnet. Sie wurde von SYRCLE im Vorhinein auf inhaltlicher Basis von themennahen Veröffentlichungen entwickelt (Bagot et al., 2017, Daskalakis et al., 2013, Han and Nestler, 2017, Horn et al., 2016, Katz et al., 2009, Levine, 1957, Levine, 2005, Lyons and Parker, 2007, Parker, 2006, Parker and Maestriperi, 2011, Price, 2016, Wang et al., 2018). Diese erste Suchstrategie wurde vervollständigt, sodass die Indexbegriffe der Mapping-Systeme der Datenbanken (MeSH in PubMed® und Emtree in Embase®) und Freitextbegriffe einander entsprachen.

Nach Übersetzung der Komponenten in die Syntax von EMBASE® wurden die Suchstrategien anhand der Mapping-Systeme weiter ausgebaut, um alle relevanten

Suchbegriffe zu identifizieren. Dabei wurde beachtet, dass sowohl die Suchbegriffe in PubMed® und EMBASE®, als auch die Index- und Freitextbegriffe kongruent blieben.

### 3.2.2 NOT-Komponente

Um die Suchergebnisse im Vorhinein stärker eingrenzen zu können, wurde zusätzlich eine NOT-Komponente in der Suchstrategie verwendet. So wurden Referenzen mit themenfernen und häufigen Schlagwörtern bereits in der Suchanfrage ausgeschlossen und die Suche spezifiziert. Der NOT-string wurde erarbeitet, indem die ersten 100 Treffer der PubMed®-Suche ohne NOT-Komponente auf unrelevante Referenzen gescreent wurden. Daraus wurden die NOT-Suchbegriffe abgeleitet, die mit großer Sicherheit nicht in relevanten Referenzen vorkommen (falsch positive Suchergebnisse). Noch wichtiger war es andererseits, möglichst wenige relevante Studien durch den NOT-Term fälschlicherweise auszuschließen (falsch negative Suchergebnisse). Dazu wurden mehrfach 300 durch den NOT-Term ausgeschlossene Paper auf ihre Relevanz gescreent und die NOT-Suchbegriffe angepasst.

Um die Datengrundlage für die Systematische Übersichtsarbeit zu vervollständigen, gehört zur Suche der Literatur auch das „*Reference checking*“ nach Abschluss des Volltext-Screenings. Dabei werden die inkludierten Primärarbeiten und themennahen Übersichtsarbeiten nach Referenzen durchgesehen, die in der bisherigen Suche nicht gefunden wurden. Das „*Reference checking*“ vermindert so zusätzlich die Wahrscheinlichkeit, durch den *NOT*-Term relevante Paper zu übersehen.

## 3.3 Selektion relevanter Literatur

### 3.3.1 Download und Deduplizierung

Unter den heruntergeladenen Literaturreferenzen befinden sich Duplikate von Arbeiten, die sowohl auf PubMed, als auch in EMBASE® zu finden waren. Um diese auszusortieren, wurde das Literaturverwaltungsprogramm EndNote® (Version X9, Microsoft, Redmond, Washington, USA) verwendet. Die Deduplizierung (*deduplication*), also die Entfernung der doppelt vorliegenden Referenzen, erfolgte nach dem Protokoll von Falconer et al. (2018).

Die beiden letzten Schritte dieses Protokolls, bei denen alle Referenzen einzeln durchgeschaut werden, wurde aufgrund der großen Datenmenge nicht durchgeführt, sondern eventuell übersehene Duplikate in den folgenden Schritten aussortiert.

Referenzen, bei denen die verfügbaren Informationen (oft Autoren, Titel, Journal und Auflage) identisch waren und sich das Publikationsjahr nur um ein Jahr unterschied, wurden als Duplikat eliminiert, da es sich hier bei allen Überprüfungen um den Unterschied zwischen Online- und Printpublikation handelte. Größere Jahresdifferenzen wurden beibehalten. Dies kann ein Grund dafür sein, dass in den Folgeschritten teilweise Editorials oder Errata derselben Arbeiten zu finden waren.

### 3.3.2 Titel/Abstract-Screening

Um die Literaturreferenzen in Titel/Abstract- und Volltext – Screening weiter zu bearbeiten, wurde die Online-Anwendung Rayyan® (Ouzzani et al., 2016) verwendet.

Die Inklusions- und Exklusionskriterien für das Titel/Abstract Screening wurden auf Grundlage der SYRCLE-Vorarbeiten vor Beginn des eigentlichen Screenings weiterentwickelt. In der Frühphase des Screenings kam es zu einer nachträglichen Kriterienanpassung.

Das Titel/Abstract-Screening selbst erfolgte in zwei Gruppen, da in Rayyan nur 20.000 Referenzen pro Gruppe importiert werden können. So wurden in Gruppe 1 15.252 und in Gruppe 2 15.587 Referenzen importiert, also insgesamt 30.839 Literaturreferenzen. Jede Referenz wurde von mindestens zwei Reviewenden verblindet und unabhängig voneinander beurteilt. In regelmäßigen Abständen wurde die Verblindung temporär für dritte Personen aufgehoben, um eventuelle Unregelmäßigkeiten schon im Prozess feststellen zu können. Die Teammitglieder wurden eingearbeitet und trafen sich wöchentlich, um eine übereinstimmende Durchführung des Screenings zu gewährleisten.

Damit der große Literaturumfang bewältigt werden konnte, waren M.Sc. Jennifer Klüpfel, Apothekerin Annika Hasch, MD Leonardi Nardi, cand. med. Joanna Glanzer und cand. med. Alexander Stern am Screeningprozess beteiligt. Giulia Treccani, PhD, und Julia Menon, M.Sc., hatten einen Beobachterinnenstatus inne.

Die Referenzen wurden von den Screenenden nach Durchsicht des Titels, des Abstracts und der Schlagworte entweder inkludiert oder exkludiert. Zur besseren Sortierung erhielten eingeschlossene Referenzen je nach experimentellem Ansatz das

Label „*drug*“ oder „*behavior*“. Bei ausgeschlossenen Referenzen wurde der höchstpriorisierte Ausschlussgrund angegeben. Diese orientieren sich an der Tabelle für die Ein- und Ausschlusskriterien ([Anlage 3](#)).

Zusätzlich wurden Übersichtsarbeiten zum Thema für das spätere „*Reference checking*“ markiert. Um Entscheidungen nachzuvollziehen, wurden die bearbeiteten Referenzen eindeutig mit dem Namen der/des Reviewenden gekennzeichnet. Zur Erleichterung der Arbeit konnten alle Reviewenden individuelle Schlagworte für ein- oder auszuschließende Abstracts definieren, die von Rayyan hervorgehoben wurden.

Unterschiedliche Entscheidungen der Reviewenden, sogenannte Konflikte, wurden im Anschluss durch eine oder einen dritten Reviewenden gelöst.

Diese Dissertation befasst sich mit der Literaturselektion bis zum Ende des Titel/Abstract-Screenings. Im darauffolgenden Schritt wird das Volltext-Screening durch das Projektteam durchgeführt. Dabei wird mithilfe der gesamten Publikation entschieden, ob eine Studie die Inklusionskriterien erfüllt und in die Systematische Übersichtsarbeit aufgenommen wird.

### 3.4 Studiencharakteristika und Datenextraktion

Die Extraktion der Studiencharakteristika und konkreter Daten aus der Primärliteratur ist der nächste Schritt in der Erstellung einer Systematischen Übersichtsarbeit und erfolgt tabellarisch. Da diese Tabelle die gesamte Variabilität der inkludierten Studiendesigns abbilden muss und nach Beginn der Datenextraktion nicht mehr verändert werden sollte, ist ein ausgereiftes Tabellendesign essenziell. In dieser Dissertation wird die Erarbeitung dieser Tabelle thematisiert. Dafür wurde der online-Tabellenkalkulationsdienst Google Sheets® (Alphabet Inc., Mountain View in Kalifornien, USA) verwendet. Die Tabelle wurde auf Grundlage verschiedener Vorlagen konzipiert und für unsere Studie angepasst.

Grundsätzlich können Daten mithilfe von Tabellen im sogenannten *Wide*- oder im *Long*-Format präsentiert werden. Im *Wide*-Format wird für jeden erhobenen Datenpunkt eine eigene Spalte in der Tabelle angelegt. Dadurch können Tabellen sehr breit werden, dafür werden aber weniger Zeilen benötigt. Im *Long*-Format werden Daten für den gleichen Messparameter (z.B. Gewicht), die aber z.B. zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben wurden, untereinander in verschiedene Zeilen geschrieben. So wird die Tabelle länger, bleibt aber weniger breit.

Um das Format der Tabelle so übersichtlich wie möglich zu gestalten, wurden *Long*- und *Wide*-Format miteinander kombiniert. In der vorliegenden Studie werden zum einen viele Parameter erhoben, wodurch die Extraktionstabelle sehr breit wird. Zum anderen ist die Anzahl der auszuwertenden Studien sehr hoch, sodass ebenfalls von einer sehr langen Tabelle ausgegangen werden muss. Mit der Kombination aus *Long*- und *Wide*-Format können sowohl die Länge als auch die Breite der Tabelle kontrolliert werden und in einem angemessenen Verhältnis zueinander präsentiert werden. Im Ergebnisteil wird an relevanten Stellen auf die jeweilige Formatauswahl verwiesen.

Eine wichtige orientierende Grundlage zum Tabellendesign stellt neben einer SYRCLE-Vorlage die freundliche Überlassung einer SR-Tabellenvorlage von Angela Kunzler, PhD, dar. In Bezug auf Verhaltenstests wurde die Studie von Bonapersona et al. (2019) als orientierendes Beispiel genutzt, für den pharmakologischen Teil Lino de Oliveira et al. (2020) und Ramsteijn et al. (2020). Weitere von SYRCLE durchgeführte oder unterstützte Arbeiten (Leenaars et al., 2019, Hooijmans et al., 2019, Lodoso-Torrecilla et al., 2020) wurden ebenfalls als Beispiele für Datenextraktionstabellen miteinbezogen.

Bei der Implementierung der Outcome-Parameter wurde zuerst ein Entwurf nach Orientierung an themennahen Arbeiten für Nagetiere (Bonapersona et al., 2019, Ramsteijn et al., 2020), Primaten (Pryce et al., 2011) und (Zebra-)Fische (de Abreu et al., 2020, Bailey et al., 2015) erstellt. Anschließend wurde eine finale Auswahl von Verhaltenstests in Gesprächen mit Verhaltensexperten für die jeweiligen Tiergruppen bestimmt. Für Nagetiere wurden Prof. Dr. Ulrich Schmitt und Michael A. van der Kooij, PhD, (Mainz) konsultiert, für Fische Alexander Cook, PhD Student, (Mainz) und für nicht-humane Primaten Prof. David Lyons (Stanford). Kriterien für die Aufnahme von Verhaltenstests waren deren ökologische- und Konstruktvalidität. Daneben war zu beachten, wie häufig die Tests in der Literatur verwendet werden, um eine ausreichende Datengrundlage für die Meta-Analyse zu gewährleisten.

Wichtiger Austausch und eine Bestätigung des Vorgehens erfolgte auch im Rahmen einer statistischen Beratung am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz.

Im Anschluss an die Erstellung der Tabelle wurde sie mit einer behavioralen und einer pharmakologischen Studie auf ihre Funktionalität getestet.

### 3.5 *Risk of Bias* – Analyse

Nach erfolgter Datenextraktion wird im Arbeitsprozess einer Systematischen Übersichtsarbeit die Qualität der eingeschlossenen Literatur analysiert. Dieser Schritt ist zentral, denn die Qualität der verwendeten Studien ist limitierend für die Aussagekraft der gesamten Systematischen Übersichtsarbeit. Um hier nach einem einheitlichen, vergleichbaren Schema vorzugehen, stellt SYRCLE ein *Risk-of-Bias-Assessment-Tool* (Werkzeug zur Analyse des Risikos für Verzerrungen) zur Verfügung (Hooijmans et al., 2014). Dieses Tool beruht auf dem *Risk-of-Bias-Tool* der Cochrane Collaboration (Higgins et al., 2011) und ist speziell auf die Erfordernisse von präklinischer Systematischer Übersichtsarbeiten angepasst. Das *RoB-Tool* wurde als Excel®-Tabelle (Microsoft, Redmond in Washington, Vereinigte Staaten) von SYRCLE zur Verfügung gestellt. Die in die Tabelle integrierten niederländischen Ausfüllhinweise wurden ins Englische übersetzt.

### 3.6 **Ausblick auf die Systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse**

Nach Auswertung der erhobenen Daten bilden die Ergebnisse den Inhalt der Systematische Übersichtsarbeit. Daran kann zur ausführlicheren statistischen Analyse eine Meta-Analyse angeschlossen werden, wenn sich die Datenstruktur eignet. Eine Anleitung mit weiterführenden Informationen findet sich bei Vesterinen et al. (2014).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Literatursuche

#### 4.1.1 Suchstrategie

Die vollständige Suchstrategie für die Komponenten Resilienz, Intervention und die NOT-Komponente sind dieser Arbeit in [Anlage 2](#) angefügt. Dieses Kapitel soll grundlegende Prinzipien der Suchstrategie erläutern und zentrale Bestandteile der Komponenten hervorheben, kann aber nicht auf jeden Suchbegriff im Einzelnen eingehen.

##### 4.1.1.1 Resilienz-Komponente

Die wichtigste Veränderung der Ausgangs-Resilienzkomponente von SYRCLE war die Ergänzung um Suchbegriffe, die nicht nur die Resilienz- sondern auch die Stressforschung abbilden. Ausschlaggebend dafür war die Tatsache, dass in der Resilienz- und Stressforschung häufig ähnliche Experimente durchgeführt werden, die Ergebnisse jedoch von verschiedenen Seiten beleuchtet werden. Deswegen bestand das Risiko, Arbeiten mit negativem Outcome, also einer Stressverstärkung, zu übersehen und so die Effekte der Resilienz-fördernden Interventionen zu überschätzen. Zudem wären mit einer ausschließlich auf Resilienz fokussierten Suchstrategie viele ältere Artikel von 1950 - 2000 nicht gefunden worden, beispielsweise stammt in PubMed® der älteste mit „Resilience, Psychological“[Mesh]“ versehene Artikel aus dem Jahr 2001.

Aus diesen Gründen wurden unter anderem die Begriffe „Stress, Psychological“[Mesh:noexp]“ und „Social Behavior“[Mesh:noexp]“ in PubMed® und „'acute stress'/mj“ und „'social stress'/mj“ in EMBASE® inklusive ihrer Synonyme und verwandten Suchbegriffe hinzugefügt.

Dabei stehen „[Mesh:noexp]“ und „/mj“ dafür, dass nur nach diesem Index-Schlagwort und nicht wie üblich nach allen Unterschlagworten mitgesucht wird. Dies half dabei, nur die relevanten Schlagworte einzuschließen. Zu große und damit unspezifische übergeordnete Kategorien (z.B. „mental stress“ in EMBASE® mit ca. 175.000 Ergebnissen) oder vom Thema abweichende Unterkategorien (z.B. „financial stress“ als Unterkategorie von „social stress“) konnten so ausgeschlossen werden.

Der Begriff „grooming/exp“ wurde als Unterschlagwort von „social behavior“ (ca. 2 Millionen Ergebnisse) aufgenommen. Auf die Ergänzung von Synonymen und verwandten Suchbegriffen ist zurückzuführen, dass Begriffe wie „licking/grooming“[tiab]“ oder „limited nesting“[tiab]“ in die Suchstrategie aufgenommen wurden.

#### 4.1.1.2 Interventions-Komponente

Die Interventionskomponente der Suchstrategie wurde stark adaptiert. Zu Beginn umfasste der Interventions-string analog zur Forschungsfrage alle Interventionen zur Resilienzförderung ohne Einschränkung.

##### 4.1.1.2.1 Medikamentöse Interventionen

Die medikamentöse Seite wurde vor allem durch Begriffe wie „pharmacol\*[tiab]“ oder „drug therapy[subheading]“ abgebildet. Letzterer führt in PubMed® zu ca. 2,4 Mio. Ergebnissen. In Embase® führt das Schlagwort „chemicals and drugs/exp“ zu ca. 23 Mio. Ergebnissen. Trotzdem werden von diesen Suchbegriffen nur ein Teil der Arbeiten mit medikamentösen Interventionen abgedeckt. Die Suche müsste mit Unterschlagworten und Synonymen zu allen medikamentösen Interventionen erweitert werden, um dem systematischen Ansatz einer Systematischen Übersichtsarbeit gerecht zu werden. Selbst mit der unvollständigen Suchstrategie mit allen Komponenten wären in EMBASE® über 40.000 Referenzen eingeschlossen worden. Diese Menge an Literatur wäre mit den zur Verfügung stehenden Ressourcen nicht zu bearbeiten gewesen. Aus diesen beiden Gründen wurde beschlossen, die Forschungsfrage und damit die Suchstrategie einzugrenzen.

Da weiterhin eine möglichst breite Übersicht zu Resilienz fördernden Interventionen gegeben werden sollte, wurde die Suche auf vielversprechende Medikamentengruppen fokussiert. Die Beschränkung auf zentral aktive Substanzen hätte in EMBASE® („central nervous system agents/exp“) immer noch zu 2,3 Mio. Ergebnissen und unüberschaubar vielen Substanzen und Synonymen geführt.

Um eine hohe Qualität der Systematischen Übersichtsarbeit zu gewährleisten, wurden die medikamentösen Interventionen schließlich auf Antidepressiva als der vielversprechendsten Medikamentengruppe beschränkt. Dafür wurde die Suchstrategie mit den relevanten Unterschlagworten von „Antidepressive Agents“ [Pharmacological Action]“ in PubMed® und „antidepressant agent/exp“ in EMBASE® systematisch vervollständigt.

Eine Herausforderung stellten dabei neue, schnell wirkende Antidepressiva wie Ketamin und seine Derivate dar, da sie noch nicht unter den Antidepressiva-Indices der Datenbanken gesammelt werden. Deshalb wurde manuell eine Liste für Wirkstoffe mit schnellen antidepressiven Eigenschaften erstellt. Esketamin, das bereits von der „Food and Drug Administration“ (FDA, Zulassungsbehörde für Lebens- und Arzneimittel der USA) in dieser Indikation zugelassen wurde (Maucher, 2019), wurde in die Suchstrategie aufgenommen. Seine Derivate und andere Wirkstoffe mit schnellem antidepressivem Potenzial wie Hydroxynorketamin (Zanos et al., 2016) wurden auf ihre Relevanz für die Systematische Übersichtsarbeit geprüft und gegebenenfalls inklusive ihrer Synonyme in die pharmakologischen Komponenten integriert.

Einige Substanzen mit wahrscheinlich Resilienz-förderndem Potenzial wie Coffein (Yin et al., 2015) oder Malvidin-3-Glucosid (Wang et al., 2018) wurden aufgrund der Fokussierung auf antidepressive Wirkstoffe aus der Suchstrategie entfernt.

#### 4.1.1.2.2 Nicht-medikamentöse Interventionen

Ausganggrundlage für alle nicht-medikamentösen Interventionen waren die drei Begriffe „stress inocul\*[tiab]“, „stress vaccin\*[tiab]“ und „stress immuni\*[tiab]“. Diese Begriffe wurden um weitere Verhaltensinterventionen ergänzt, um unter anderem Arbeiten aus der Stressforschung vollständiger einzuschließen. Beispiele hierfür sind „social isolation"[MeSH:noexp]“ und „social defeat"[MeSH]“.

#### 4.1.1.3 NOT-Komponente

Suchbegriffe, die nicht ausschließlich im Fachwortumfeld der Resilienzforschung, sondern darüber hinaus auch in anderen Bedeutungen verwendet werden, sind unspezifisch und führen zu einer großen Zahl irrelevanter Ergebnisse. Ein gutes Beispiel ist der Begriff „stress resist\*[tiab]“. Er durfte einerseits nicht fehlen, da viele relevante Artikel die Begriffe „stress resistant“ oder „stress resistance“ im psychiatrischen Sinne aufweisen, andererseits aber auch viele Artikel zu osmotischem, oxidativem oder Hitzestress gefunden werden. Deswegen wurden unter anderem die Begriffe „osmoti\*[tiab]“, „mitochondri\*[tiab]“ und „heat shock protein\*[tiab]“ aufgenommen. Außerdem schien es, dass Veröffentlichungen aus bestimmten verwandten Forschungsfeldern häufig gefunden wurden, aber dennoch keine für uns relevanten Ergebnisse lieferten. Daher wurden z.B. die Begriffe „cancer\*[tiab]“, „gastrit\*[tiab]“ und „brain injury[tiab]“ in die NOT-Komponente aufgenommen.

#### 4.1.2 Suchergebnisse

Die finale Literatursuche wurde am 5. Februar 2021 durchgeführt. Die Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle präsentiert:

Tabelle 1: Anzahl der Suchergebnisse in der systematischen Literatursuche.

Komponenten der Suchstrategie	Ausgangsversion von SYRCLE (PubMed, Suchdatum vor dem 01.10.2019)	Finale Suche PubMed	Finale Suche EMBASE®
Population	N/A (nicht verfügbar, „not available“)	7.223.619	7.940.285
Resilienz	467.995	1.008.675	1.072.294
Intervention	2.587.773	605.474	803.830
NOT	Nicht verwendet	4.023.545	5.471.657
Animal + Resilienz + Intervention	9.109	23.706	25.441
<b>Animal + Resilienz + Intervention + NOT</b>	<b>9.109</b>	<b>21.372</b>	<b>22.542</b>

Im Vergleich der Ergebnisse aus PubMed® und EMBASE® ist zu erkennen, dass in jeder Komponente in EMBASE® etwas mehr Referenzen als in PubMed® gefunden wurden und daraus ein leicht größeres Gesamtergebnis resultiert. Insgesamt weichen die Ergebniszahlen zwischen den Datenbanken nicht weit voneinander ab, was für eine gute Äquivalenz der beiden Suchstrategien spricht. Die größte Differenz besteht in der Intervention-Komponente, wo EMBASE® 32,8% mehr Ergebnisse als PubMed® aufwies. Dies ist wahrscheinlich auf den starken Fokus auf pharmakologische Forschung in der Datenbank EMBASE® zurückzuführen.

Große Unterschiede bestehen jedoch zwischen der finalen Suche und der Ausgangssuchstrategie. Da diese initial nur für PubMed® erstellt wurde, soll sie hier mit den finalen PubMed®-Ergebnissen verglichen werden.

Die Ergebnisse der Resilienz-Komponente wurden mehr als verdoppelt. Dies ist vor allem mit der Hinzunahme der „Stress“-Untersuchbegriffe zu erklären. Dadurch wurde die Suche nicht nur auf die Resilienzforschung beschränkt, sondern auch inhaltlich relevante Artikel aus der Stressforschung erfasst. Darüber hinaus wurden auch im Resilienzbereich durch das Ergänzen von Synonymen und verwandten Suchbegriffen zusätzliche Suchergebnisse erzielt.

Im Gegensatz dazu wurden die Ergebnisse der Interventions-Komponente in PubMed® von 2.587.773 um 76,6% auf 605.474 reduziert. Die Reduktion gegenüber der Ausgangs-Komponente der Intervention ist auf die Änderung der Forschungsfrage zurückzuführen. Mit der Fokussierung auf Antidepressiva und Verhaltensinterventionen anstelle von allen Interventionen wurden viele unrelevante Interventionen nicht mehr erfasst und dadurch die Ergebnisanzahl stark reduziert. Gleichzeitig wurden die Suchfelder für Antidepressiva und Verhaltensinterventionen umfassender abgedeckt.

Die Verwendung der NOT-Komponenten verringerte die Zahl der gefundenen Referenzen um insgesamt 5.233 Referenzen (10,6%), was eine relevante Reduktion des Arbeitsaufwandes für den Screeningprozess bedeutet. Gleichzeitig ist diese Reduktion bei über 4 Mio. Ergebnissen der NOT-Komponente selbst eher klein, was für spezifische Zusammenstellung der Suchbegriffe in den anderen Komponenten spricht.

Im Gesamtergebnis wurden mehr als doppelt so viele Referenzen wie in der Ausgangssuche gefunden, obwohl der Umfang Forschungsfrage reduziert wurde. Dies spricht für eine umfassendere und spezifische Suchstrategie, bei der trotz des kleineren Themas mehr Referenzen zum Thema gefunden werden konnten.

## 4.2 Selektion relevanter Literatur

### 4.2.1 Deduplizierung

In PubMed® ist es nicht möglich, mehr als 10.000 Referenzen gleichzeitig herunterzuladen. Deswegen wurde der Download auf drei Gruppen mithilfe einer Datumsrestriktion aufgeteilt:

1. Jahre 2021 – 2013: 9.712 Referenzen
2. Jahre 2012 – 1993: 9.625 Referenzen
3. Jahre 1992 – 1927: 2.265 Referenzen

Daraus ergeben sich insgesamt 21.602 Referenzen aus PubMed® und damit 230 mehr als die 21.372 zuvor von PubMed® angezeigten Referenzen. Die Ursache dieser Diskrepanz konnte auch von SYRCLE nicht eruiert werden, jedoch scheint es unwahrscheinlich, dass relevante Referenzen durch den Download verloren gingen.

Insgesamt wurden somit 44.144 Literaturreferenzen in die Endnote®-Bibliothek importiert. Nach der Deduplizierung belief sich der Datensatz auf 30.848 Referenzen und 13.296 entfernte Duplikate.

### 4.2.2 Titel- und Abstract-Screening

#### 4.2.2.1 Inklusions- und Exklusions-Kriterien

Grundsätzlicher Anspruch an die Kriterien war es, die Formulierungen so konkret wie möglich und so offen wie nötig zu halten. Dies führt zu einer reduzierten Subjektivität der Reviewenden und größerer Homogenität im Screeningprozess. Kurz nach Screeningbeginn wurde durch Sichtung der Literatur deutlich, dass einige der Kriterien weitere Spezifikation benötigten. Im Folgenden wird die Kriterienentwicklung aus der SYRCLE-Vorlage über die erste Version bis zur nachträglichen Kriterienrevision dargestellt. Bei Treccani et al. (2021) und in [Anlage 3](#) dieser Arbeit finden sich die vollständigen In- und Exklusionskriterien.

#### 4.2.2.1.1 Anpassung an das PICO-Schema

Zunächst wurde die Ordnung der Kriterien nach dem PICO-Schema vervollständigt. Dazu wurde das Kriterium Forschungsfeld „*resilience*“ hinzugefügt und festgelegt, dass ausschließlich Studien aus diesem Forschungsfeld aufgenommen werden.

Außerdem wurde das Kriterium „*control*“ eingefügt und der Eintrag aus dem ursprünglichen „*study design*“ zu den Kontrollgruppen spezifiziert: Kontrollgruppen

mussten entweder keine oder eine Placebo-Behandlung erfahren. Alternativ musste zumindest eine Baseline-Kontrolle erfolgen. Unkontrollierte Studien wurden ausgeschlossen.

Im Feld „*Study design*“ wurde stattdessen festgehalten, dass nur in vivo-Tierstudien und Originalarbeiten einzuschließen sind. Übersichtsarbeiten zum Thema sollten für das spätere „*reference checking*“ beibehalten werden. Nachträglich wurde spezifiziert, dass sie nicht in die Gruppe der Arbeiten für das Volltext-Screening eingehen, sondern separat gesammelt werden.

#### 4.2.2.1.2 Population

Bei der Überarbeitung nach Screeningstart wurde die Population auf gesunde Tiere und über Verhaltensinterventionen induzierte Stress-/Depressionsmodelle begrenzt. Damit wurden Tiermodelle eingeschlossen, die z.B. durch „chronic social defeat“, „chronic mild unpredictable stress“ oder frühkindlichen Stress induziert wurden. Ausgeschlossen wurden Tiermodelle, bei denen die Induktion des Stress- oder Depressions-Phänotyps durch unphysiologische Eingriffe wie die operative Entfernung des Bulbus olfactorius oder der Nebennieren oder durch die Administration von Glucocorticoiden stattfand. Außerdem wurden Tiermodelle für andere psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie nicht mehr berücksichtigt.

#### 4.2.2.1.3 Intervention

Im Interventionskriterium bestand zunächst die einzige Veränderung in der Beschränkung auf Antidepressiva im medikamentösen Teil. Bei der Revision wurden hier durch Auseinandersetzung mit den verschiedenen Studiendesigns der Primärstudien jedoch relevante Änderungen vorgenommen.

Die Antidepressiva wurden um Medikamente ergänzt, für die ein „antidepressant-like“-Effekt beschrieben wurde. Teilweise wurden Wirkstoffe im Abstract als Antidepressiva oder Antidepressiva-ähnlich beschrieben oder beide Begriffe synonym verwendet (Beispielreferenzen: Fang et al. (2020) und Fernandes and Gupta (2019)). Die vorsichtiger Formulierungen wurde beispielsweise verwendet, wenn die Effekte noch nicht als gesichert erschienen oder lediglich einige Verhaltenstests durchgeführt wurden, die allein nicht auf depressives Verhalten schließen lassen (z.B. Highland et al., 2019). Da keine abschließende Wirkstoffliste vorliegt, wurden Studien zu Wirkstoffen mit Antidepressiva-ähnlichen Effekten ebenfalls aufgenommen.

Es wurde erkannt, dass die Intervention aus einer Resilienz fördernden Komponente und einer Stresskomponente bestehen sollte und diese Bedingung im Interventionskriterium verankert.

Zudem wurde in den Ausgangskriterien festgelegt, dass nur Studienprotokolle aufgenommen werden, die Resilienz fördern. Hierin liegt ein Risiko für einen Selection-Bias (Verzerrung durch Auswahl), da Studien ausgeschlossen werden, für die eine Intervention keinen oder einen negativen Resilienz-fördernden Effekt finden. Um dem zu begegnen, wurde das Kriterium so umformuliert, dass inkludierte Studienprotokolle die Möglichkeit zulassen müssen, eine Änderung oder Förderung der Resilienz aufzuzeigen („*ability to show resilience changes*“).

#### 4.2.2.1.4 Outcome

Die zu Beginn allgemein gehaltenen Outcome-Kriterien wurden in der ersten Version lediglich mit Beispielen für Outcomes ergänzt, da vor Screeningbeginn nicht bekannt war, welche Outcomestruktur in der gesammelten Literatur zu finden sein würde. Nach Screeningbeginn wurden jedoch zwei Auffälligkeiten deutlich:

Hinsichtlich der physiologischen Parameter wie Hormonspiegel, Rezeptor- oder Proteinexpression bestand eine zu große Vielfalt, sodass sich auf wenige, aber zentrale physiologische Parameter konzentriert wurde: Das Körpergewicht wurde aufgenommen und die Stresshormonspiegel der HPA-Achse spezifiziert. Damit wurden die biochemischen Einschlusskriterien auf die Hormone CRH (corticotropes Releasinghormon), ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) und CORT (allg. Corticosteroide) beschränkt.

Auf Ebene der Verhaltensoutcomes offenbarte sich ebenfalls eine große Variabilität von Tests, die jedoch nicht in allen Abstracts vollständig angegeben wurden. Deswegen schien es nicht sinnvoll, bereits im Titel/Abstract-Screening eine ausschließliche Liste von Tests vorzulegen. Es wurden lediglich Verhaltenstests ausgeschlossen, die Sucht- oder Abhängigkeitsverhalten testeten. Isoliert und ohne andere Tests durchgeführt, wurden Sucht- und Abhängigkeitsverhalten nicht als Kernparameter zur Erfassung von Resilienz in der Systematischen Übersichtsarbeit verwendet. Zudem waren Tests wie der „*Cocaine conditioned place preference*“-Test sehr häufig und boten sich damit gut als Kriterium zur Reduktion auf relevante Literatur an.

#### 4.2.2.2 Screeningergebnisse

Wie in Abb. 6 gezeigt, entsprachen von den 30.839 Referenzen in Rayyan insgesamt 4.387 (14,2 %) Referenzen den Einschlusskriterien und werden im Volltext-Screening weiterbearbeitet. 25.723 (83,4 %) Referenzen wurden eindeutig ausgeschlossen. 729 (2,4 %) der Referenzen wurden als Übersichtsarbeiten gekennzeichnet, die in das „*Reference checking*“ eingehen. Die Interrater-Reliabilität war gut ( $\kappa = 0,87$ ), dies entspricht 4068 Konflikt-Referenzen.

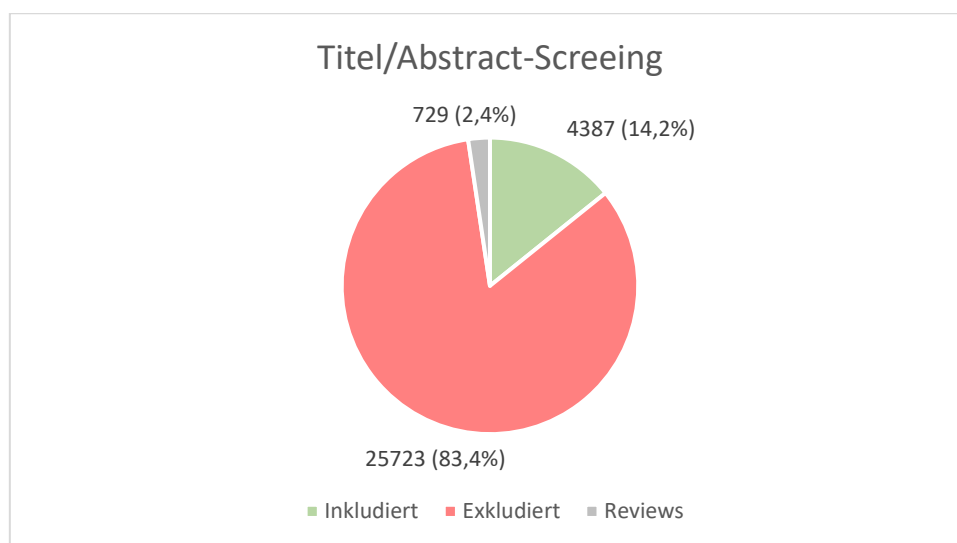


Abbildung 6: Ergebnisse des Titel/Abstract-Screenings.

Dies führt dennoch dazu, dass Referenzen mit verschiedenen Labels belegt wurden und dadurch die Summe der vergebenen Label oder Ausschlussgründe nicht immer der Anzahl der Gesamtreferenzen entspricht.

##### 4.2.2.2.1 Eingeschlossene Referenzen

Die eingeschlossenen Referenzen wurden nach Interventionsart mit einem „*behavior*“- oder „*drug*“-Label versehen, um eine erste Einschätzung der Literaturzusammensetzung zu erhalten. Abb. 7 zeigt, dass im Screening-Paket 1 3.489 Referenzen das Label „*drug*“ und 1.715 das Label „*behavior*“ erhielten. Dies entspricht einem Verhältnis von ca. 2:1 bei insgesamt 5.204 vergebenen Labels. Die in Teil 1 schlussendlich inkludierten Referenzen betragen allerdings zusammen nur 3005. Diese Differenz resultiert daraus, dass beim Lösen der Konflikte Studien zwar ausgeschlossen, die für sie vergebenen Labels allerdings nicht entfernt wurden. Zusätzlich sind auch einige Referenzen doppelt gelabelt, wenn sie beide Interventionstypen verwenden.

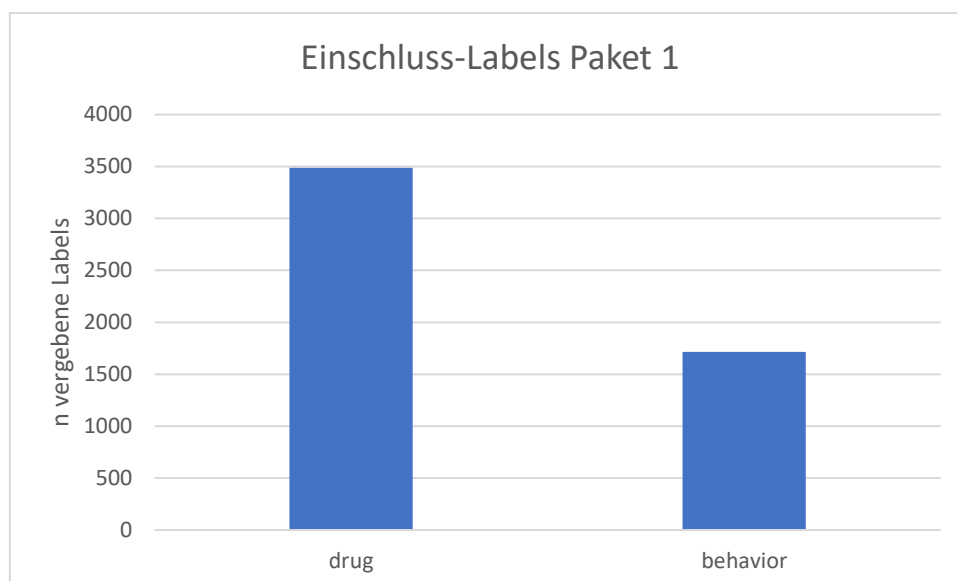


Abbildung 7: Anzahl der vergebenen Labels für inkludierte Referenzen in Screening-Paket 1.

In Paket 2 sind die Labels durch unterschiedliche Schreibweisen der Reviewenden („drug“, „Drug“, „drugs“ und „behavior“, „Behavior“) nicht zu sinnvoll auszuwerten.

Trotz dieser Einschränkungen ist davon auszugehen, dass die Datengrundlage für die medikamentösen Interventionen deutlich umfangreicher ausfällt als für die nicht-pharmakologischen Interventionen.

#### 4.2.2.2.2 Ausgeschlossene Referenzen

Für ausgeschlossene Referenzen wurde der Ausschlussgrund angegeben. Bei mehreren Ausschlussgründen wurde der höchstpriorisierte Grund vergeben. Die Prioritäten orientierten weitgehend an der Reihenfolge des PICO-Schemas. Eine Übersicht der Ausschlussgründe und ihrer Prioritäten ist in [Anlage 3](#) zusammengestellt.

Für die Auswertung der Häufigkeitsverteilung der Ausschlussgründe erwies sich als problematisch, dass der Grund „not in the field of resilience“ in Rayyan-Paket 2 von den Reviewenden auf zwei unterschiedliche Weisen geschrieben und dadurch von Rayyan doppelt registriert wurde. In Teil 1 gab es hinsichtlich der Schreibweisen keine Unstimmigkeiten. Die Ergebnisse sind in Abb. 8 dargestellt.

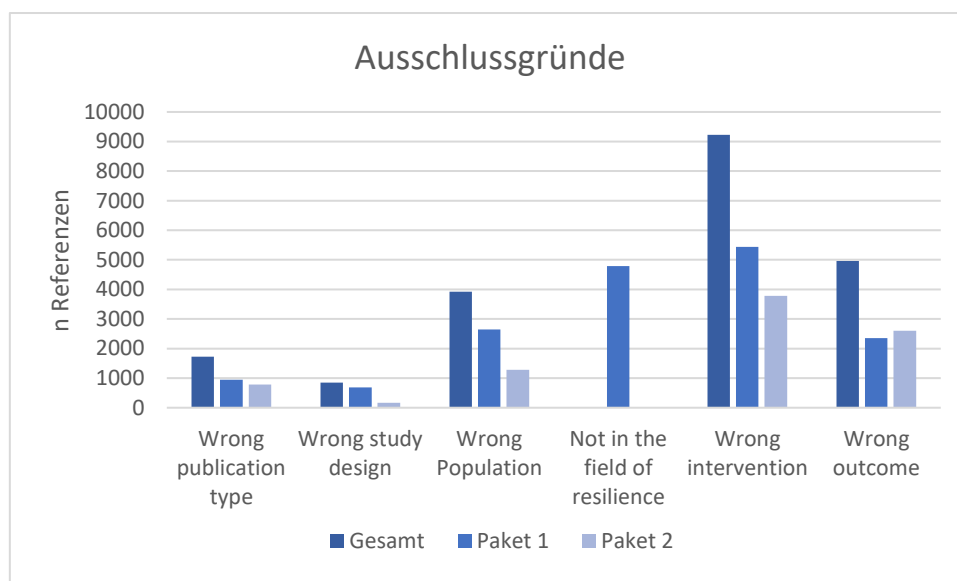


Abbildung 8: Häufigkeiten der Ausschlussgründe im Titel/Abstract-Screening.

Insgesamt ließ sich beobachten, dass die Ausschlussgründe „*wrong intervention*“ (9.225 gesamt) und „*not in the field of resilience*“ (4.790 allein in Teil 1) mit Abstand am häufigsten vergeben wurden.

Am seltensten wurden die beiden Gründe „*wrong study design*“ (851 gesamt) und „*wrong publication type*“ (1721 gesamt) vergeben. Eine Mittelstellung nehmen die Ausschlussgründe „*wrong population*“ (3924 gesamt) und „*wrong outcome*“ (4957 gesamt) ein.

Der Grund „*wrong drug*“ konnte von den Reviewenden verwendet werden, wenn ausschließlich Medikamente verwendet wurden, die nicht unter die Einschlusskriterien der Antidepressiva fallen. Der Grund ist als Unterkategorie von „*wrong intervention*“ aufzufassen und wurde insgesamt nur 56-mal vergeben. Die Gesamtanzahl der vergebenen Gründe stimmt nicht mit der Anzahl der ausgeschlossenen Referenzen überein, da die Reviewenden bei gleichen Referenzen teilweise unterschiedliche Gründe vergaben und auch die schlussendlich eingeschlossenen Konflikt-Referenzen einen Ausschlussgrund erhalten hatten.

#### 4.2.2.2.3 PRISMA Flussdiagramm

Zum Abschluss des Titel/Abstract-Screenings sieht das PRISMA- (Evaluationsrichtlinien für Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) Flussdiagramm damit wie folgt aus:



Allgemein dienen die Vorspalten der einzelnen Tabellen dazu, die Studie oder Experimentalgruppe anhand ihres individuellen Codes zu identifizieren. So besaß jede Studie oder Experimentalgruppe eine eigene Zeile. Im Tabellenkopf wurden die verschiedenen Parameter (z.B. Autor:innen, Jahr und Titel einer Studie) genannt. Die einzelnen Zellen der Tabelle können oft mit vordefinierten Werten ausgefüllt werden, sodass eine größere Vergleichbarkeit zwischen den Studien gewährleistet wird.

#### 4.3.1 Studiencharakteristika

In der Tabelle der Studiencharakteristika wird die Studien-Identifikationsnummer („*Study ID*“) vergeben, grundlegende Eigenschaften wie die Interventionskategorie festgehalten und der Bearbeitungsstand der eingeschlossenen Studien erfasst.

Der Parameter „*Study ID*“ wird automatisch aus den Folgefeldern für „Autor“ und „Jahr“ zusammengesetzt. Bei mehreren Studien von gleichnamigen Autoren aus demselben Jahr soll die *Study ID* analog zum Harvard-Zitierstil mit Kleinbuchstaben (a,b,c,..) ergänzt werden. Die Angabe zur Interventionskategorie soll an dieser Stelle erleichtern, die Studien auf die Reviewenden für die jeweiligen Interventionen aufzuteilen. Hier stehen die Werte „pharmakologisch“, „nicht-pharmakologisch“, „beide kombiniert“ und „beide getrennt“ zur Auswahl. Mit den Angaben zum Bearbeitungsstand soll der Überblick beim Einschluss vieler Studien gewahrt bleiben.

#### 4.3.2 Datenextraktion

Die folgenden Unterkapitel befassen sich mit der sehr ausführlichen Datenextraktionstabelle und werden hier der besseren Übersicht wegen fragmentiert präsentiert.

##### 4.3.2.1 Vorspalten

Die Vorspalten der Datenextraktionstabelle dienen in erster Linie der Aufgliederung der Studien in die dort durchgeführten Experimente und deren einzelne Versuchsgruppen. Jede Gruppe eines Experiments erhält eine eigene Zeile, in der ihre Daten extrahiert werden. Unter anderem für die statistische Auswertung ist es notwendig, jede Experimentalgruppe identifizieren zu können. Dafür kann in diesem Projekt folgendes System verwendet werden: Grundlage bildet die *Study ID*, die bereits bei den übergeordneten Studiencharakteristika vergeben wurde. Anschließend werden weitere Komponenten angehängt. Die einzelnen Experimente in einer Studie werden mit Großbuchstaben (A,B,C,...) und die Gruppen innerhalb eines

Experimentes mit arabischen Zahlen (1,2,3,...) bezeichnet. Kontrollgruppen werden mit „c“ gekennzeichnet.

Damit würden die beispielhaften *Group codes* „Dandi 2018\_A\_1“, „Dandi 2018\_A\_2“ und „Dandi 2018\_A\_c“ die Gruppen einer Studie von Dandi et al. aus dem Jahr 2018 mit einem Experiment („A“) darstellen. In dem Experiment wurden zwei Interventionsgruppen („1“ und „2“) und eine Kontrollgruppe („c“) miteinander verglichen.

Die Entscheidung, den Kontrollgruppen eine eigene Zeile zu geben und die Kontrollgruppenergebnisse nicht in zusätzliche Spalten hinter die Experimentalgruppenergebnisse zu schreiben, ist eine Anwendung des *Long-Tabellenformates*. Damit kann die Tabelle schmaler gehalten werden und die Daten leichter in verschiedene Statistik-Softwares übertragen werden.

Ganz am Ende der Tabelle befinden sich Spalten zur Qualitätskontrolle der Datenextraktion.

#### 4.3.2.2 *Experimentalcharakteristika*

Die Anzahl der Experimente und Tiergruppen wird gesondert erfasst, um die Erstellung der *Group codes* zu vereinfachen und die Studiengröße auch bei Betrachtung einer einzelnen Gruppe abschätzen zu können. Bei Erfassung der Spezies wurden keine Werte vordefiniert, um für alle Spezies offen zu bleiben. Hingegen wurden die Tierstämme zumindest für Mäuse und Ratten spezifiziert, um nur Stämme aufzunehmen, die den Einschlusskriterien entsprechen. Für Stämme anderer Tierarten wurden noch keine Einschränkungen vorgenommen.

Wurden die Tiere für die Experimente bereits in spezifisch resiliente oder vulnerable Gruppen geteilt, wird dies ebenfalls erfasst. Dies verändert die Vortestwahrscheinlichkeit für Resilienzoutcomes und sollte daher berücksichtigt werden können. Zudem wurden weitere Basisparameter wie das Alter zu Beginn und am Ende der Interventionen, das Geschlecht und das Licht-/Dunkelregime der Tiere aufgenommen. In der Meta-Analyse wird es möglich sein, Subgruppenanalysen für diese und viele andere erhobene Parameter durchzuführen. So kann untersucht werden, ob sie für Heterogenität verantwortlich sind und in unterschiedlichem Maße zum Resilienzoutcome der Tiere beitragen.

#### 4.3.2.3 Interventionen

Die Interventionen wurden in zwei Unterabschnitte gegliedert: Zum einen die Stressexposition und zum anderen die Resilienz-fördernde Intervention.

Die Stressexposition könnte im Sinne der Schaffung eines pathologischen Zustandes dem Krankheitsmodell nach PICO-Schema zugeordnet oder als Modell-Induktion bezeichnet und damit nicht als Intervention betrachtet werden. Es wurde jedoch entschieden, die Stressexposition in dieser Arbeit als Intervention zu untersuchen. Die Begriffe Krankheitsmodell und Modell-Induktion können den Eindruck vermitteln, dass der Stress zu einem bestimmten Zeitpunkt einwirkt und das Tier danach in einem statischen Zustand verharrt, in dem die gewünschte Resilienzintervention durchgeführt wird. Da Stresswirkung und ihre Anpassungsprozesse als dynamische Systeme betrachtet werden und im Zusammenspiel mit der Resilienzintervention analysiert werden sollten (Russo et al., 2012, Kalisch et al., 2015b, Kalisch et al., 2017, Bhatnagar, 2021), schienen diese Begriffe ungeeignet. Zudem scheinen die eingeschlossenen Stressoren zu heterogen, um sie zu einem einzigen Krankheitsmodell zusammenzufassen. Da der Stress teilweise erst nach der Resilienzintervention angewandt wird, ist die Kombination aus zwei Interventionen (Stressexposition und Resilienzförderung) besser geeignet, um die unterschiedlichen Studiendesigns zu beschreiben.

##### 4.3.2.3.1 Stressintervention

Im ersten Interventionsparameter kann angegeben werden, ob die Stressintervention und das Outcome-Assessment im Experiment als unterschiedliche Schritte voneinander getrennt waren. Dieser Parameter wurde implementiert, da es Studiendesigns gibt, bei denen die Tiere keinem gesonderten Stressprotokoll ausgesetzt werden, sondern nach einer Resilienz-fördernden Intervention (z.B. Medikamentengabe) direkt eine Outcome-Erhebung mittels eines Stress-auslösenden Testes erfolgt (z.B. *Forced Swim Test*). Da sich ein solches Design prinzipiell eignen würde, um Aussagen über das Anpassungsvermögen eines Tieres bei Stressexposition zu treffen, wird hier die Möglichkeit gegeben, die Stressintervention mit dem Outcome-Assessment gleichzusetzen. Die in der gefundenen Literatur verwendeten Studiendesigns werden später im Ergebnisteil näher besprochen.

Bei den Stressinterventions-Kategorien wurden diejenigen vorgegeben, die sich beim Screening als häufig erwiesen und gleichzeitig von hohem Interesse für das Projekt

waren, z.B. frühkindlicher Stress, soziale Isolation, oder „*social defeat stress*“. Die weiteren Parameter, wie Zeitperiode, Dauer und Anzahl der Stressexpositionen dienen der detaillierten Quantifizierung der Stressexposition.

#### 4.3.2.3.2 Resilienzintervention

Im Bereich der Resilienzintervention wird in der ersten Spalte ausgewählt, ob die Resilienz-fördernde Intervention identisch mit der Stressintervention ist. Die Frage soll Studiendesigns identifizieren, bei denen ein milder Stressor selbst die Resilienz-fördernde Intervention darstellt. Unterscheiden sich Resilienz- und Stressintervention, wird die Resilienzintervention weiter spezifiziert. Es wird das Alter der Tiere bei der Intervention erfasst und der relative Zeitpunkt der Resilienzintervention zur Stressintervention angegeben. So ist im Nachhinein nachvollziehbar, ob die Resilienzförderung vor, während und/oder nach der Stressexposition stattfand und in welchem Verhältnis zum absoluten Lebensalter sie steht. Anschließend werden sowohl die pharmakologischen als auch die nicht-pharmakologischen Interventionen weiter spezifiziert.

Bei der Implementierung der getrennten Sektionen für pharmakologische und nicht-pharmakologische Interventionen wurde auf das *Wide*-Tabellen-Format zurückgegriffen. Da für die Spezifikation der Interventionen teilweise ähnliche Parameter erhoben werden, wäre hier möglich gewesen, beide Arten von Interventionen in nur einer Sektion zur erfassen. So wären Spalten gespart und die Breite der Tabelle reduziert worden. Da die erfasste Literatur jedoch wahrscheinlich zukünftig anhand genau dieser unterschiedlichen Kategorien von Resilienzinterventionen separiert werden soll, wurde sich der Übersichtlichkeit halber für das breitere *Wide*-Format entschieden.

In der pharmakologischen Sektion kann ausgewählt werden, ob es sich um eine Studie mit einem einzelnen Medikament pro Gruppe handelt oder ob einzelne Tiere mehrere Wirkstoffe im Sinne eines *Multi-drug*-Designs erhalten. Da durch die *Multi-drug*-Designs mehr Interaktionen und Moderatorvariablen erwartet werden müssen, werden diese Studien zunächst nur gesammelt und die Meta-Analyse auf Studien mit *Single-drug*-Design beschränkt. In den weiteren Spalten werden Spezifikationen wie Wirkstoffname, Applikationsweg, Applikationsdosis und -häufigkeiten festgehalten.

Auch die nicht-pharmakologischen Interventionen werden genauer spezifiziert. In der Interventionskategorie sind bereits einige häufig und einzuschließende Interventionen

wie „*handling*“, „*environmental enrichment*“ oder „*social housing*“ aufgeführt. Anschließend wird das verwendete Protokoll eingetragen und die Anzahl und Dauer der Interventionseinheiten festgehalten.

### 4.3.3 Outcomes

#### 4.3.3.1 Aufbau der Outcome-Extraktion

In der Datenextraktions-Tabelle folgt der Outcome-Bereich. Dort kann zunächst per ja/nein-Auswahl eingetragen werden, welche Outcome-Kategorien erhoben wurden: Hormonelle Ergebnisse, Behaviorale Ergebnisse und Veränderungen im Körpergewicht. Daran schließt sich ein Bereich für jedes Hormon und jeden Verhaltenstest mit ja/nein-Auswahl an, sodass aus der Datenextraktions-Tabelle direkt entnommen werden kann, welche Outcometests in einer Studie erhoben wurden.

Die eigentliche Extraktion der Outcome-Daten findet zur besseren Übersicht für jeden Outcometest in separaten Tabellenblättern statt. Die Outcome-Tabellen sind nach einem gemeinsamen Schema aufgebaut, das Abbildung 10 verdeutlicht:

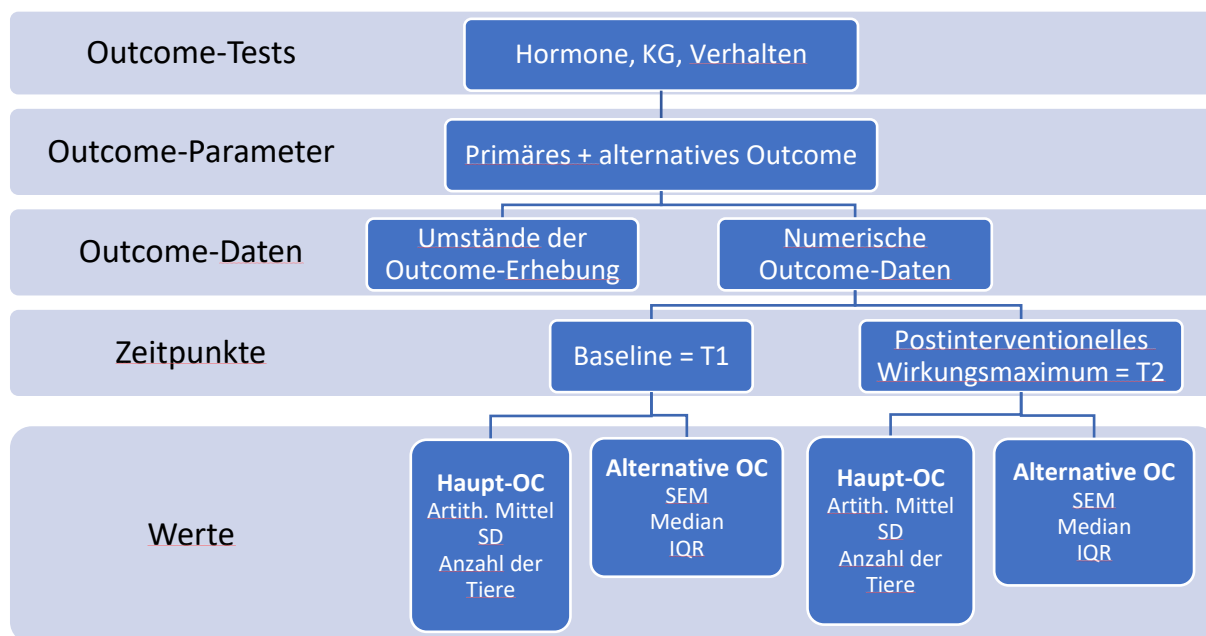


Abbildung 10: Schema zur Extraktion der Outcomes. IQR = Interquartilsabstand, KG = Körpergewicht, OC = Outcome, SEM = Standardfehler des Mittelwertes, SD = Standardabweichung, T = Zeitpunkt.

Für jede Gruppe eines Experimentes gibt es eine eigene Zeile, die über den „*experimental group code*“ eindeutig mit den anderen Tabellen verknüpft ist.

Anschließend sind die Tabellen in Bereiche für das primäre Outcome und Alternativoutcomes gegliedert.

Diese Bereiche sind im *Wide*-Format hintereinander gesetzt. So wird schnell ersichtlich, welche Outcomeparameter in einer Studie genau erhoben wurden. Wäre das *Long*-Format gewählt worden, hätte der *Experimental group code* noch komplexer werden müssen, um weiterhin jede Zeile individuell zu identifizieren. Ähnlich wie die *Study ID*, die Studien identifiziert, für die Identifikation der Experimentalgruppen zum *Experimental group code* ausgebaut wurde, hätte hier ein dritter Identifikationscode für jedes Outcome implementiert werden müssen. Dies schien komplizierter als notwendig, da mit der Darstellung im *Wide*-Design eine alternative Lösung gefunden wurde.

Innerhalb der einzelnen Bereiche können die Outcome-Daten eingetragen werden. Dabei gibt es zunächst die Möglichkeit die genauen Umstände der Datenerhebung zu dokumentieren, z.B. zur Art der Blutprobe, den Zeitpunkten der Probenentnahme oder Verhaltenstestung und der gemessenen Einheit. Die genaue Ausführung einer exemplarischen Outcome-Extraktionstabelle findet sich in [Anlage 6](#).

Als schlussendliche Zahlenwerte sollen das arithmetische Mittel, die Standardabweichung und die Anzahl der getesteten Tiere (Haupt-Outcomes) für die Interventions- und Kontrollgruppen nach der Resilienzintervention extrahiert werden. Für den Fall, dass es lediglich eine Baseline-Kontrolle gibt oder diese Daten zusätzlich angegeben werden, sollen die gleichen Parameter zum Zeitpunkt vor der Resilienzintervention (Baseline) extrahiert werden.

Die Parameter arithmetisches Mittel, Standardabweichung und Anzahl der getesteten Tiere sind ausreichend, um die Meta-Analyse durchzuführen (Vesterinen et al., 2014). Werden Mittel und Standardabweichung nicht angegeben, besteht die Möglichkeit, diese aus anderen Parametern zu berechnen. Dazu gibt die Tabelle für diesen Fall die Möglichkeit, den Standardfehler des Mittelwertes (*standard error of the mean*, SEM), den Median und den Interquartilsabstand zu extrahieren (*alternative outcomes*). Diese Vorgehensweise ist angelehnt an Bonapersona et al. (2019).

#### 4.3.3.2 Outcome-Tests

Es werden physiologische Outcomes wie die HPA-Achsenaktivität und behaviorale Outcomes in Form verschiedener Verhaltenstests erhoben. Ziel ist dabei stets die Quantifizierung von  $P_{T2}$ , der mentalen Belastung nach der Stressexposition.

Im Bereich der hormonellen Outcomes werden die Hormone der HPA-Achse CRH, ACTH, Corticosteron und Cortisol extrahiert. Dabei ist das Primäroutcome der Blutspiegel der Hormone, alternativ können auch die Speichel-, Kot- und Urin-Spiegel erfasst werden. Wenn möglich, wird als weiteres physiologisches Outcome eine Körpergewichtsveränderung der Tiere erfasst.

Die Vielzahl der verwendeten Verhaltenstests wurde begrenzt und in Verhaltensdomänen gegliedert. Es werden die Domänen „*anxiety-like behavior*“, „*learning and memory*“, „*social behavior*“, „*motivation*“ und „*depressive-like behavior*“ verwendet. Jeder Domäne wurden verschiedene Verhaltenstests zugeordnet. Da innerhalb eines Tests häufig verschiedene Parameter erhoben werden, wurden für jeden Test Outcomeparameter festgelegt, die extrahiert werden sollen. Beispielsweise wurde der Domäne „*anxiety-like behavior*“ der Test „*elevated plus maze*“ zugeordnet. Hier soll als primärer Outcomeparameter die Zeit, die in den offenen Armen verbracht wurde, extrahiert werden. Alternativer Parameter ist die Häufigkeit des Betretens der offenen Arme. Die vollständige Liste der eingeschlossenen Verhaltenstests und -testparameter findet sich in [Anlage 5](#).

Die meisten eingeschlossenen Verhaltenstests sind auf Nagetiere ausgerichtet. Einige Tests können mit gewissen Abwandlungen auch für Fische durchgeführt werden, z.B. der „*light/dark-box*“-Test, der „*social preference*“-Test oder die „*Y-/T-maze*“-Tests. Ausschließlich für Fische geeignet ist der „*novel tank*“-Test, dem sein Prinzip mit dem „*open field*“-Test für Nagetiere gemein ist. Für nicht-humane Primaten konnte in Absprache mit dem konsultierten Verhaltensexperten kein Verhaltenstest identifiziert werden, der ausreichend standardisiert, valide und unumstritten ist, um in die systematische Auswertung der Übersichtsarbeit einzufließen.

Manche Tests wie der „*unfamiliar human approach*“-Test für weitere Spezies wie Schweine waren zu selten in der eingeschlossenen Literatur vertreten (n=1 im Titel/Abstract-Screening), um sie sinnvollerweise in die Datenextraktion aufzunehmen.

#### 4.4 **Risk of Bias-Analyse**

Eine Tabellenvorlage für die Risk-of-Bias Analyse nach dem SYRCLE RoB Evaluationsprotokoll wurde von SYRCLE zur Verfügung gestellt. Die hier geleisteten Arbeiten beschränken sich auf die Übersetzung der integrierten Ausfüllhinweise aus dem Niederländischen ins Englische. Ein exemplarischer Ausschnitt der zur Benutzung vorbereiteten Tabellen wird in [Anlage 7](#) zur Verfügung gestellt.

#### 4.5 **Studiendesigns der Primärstudien**

Die während des Titel/Abstract-Screenings analysierten Studien lassen sich hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes der Interventionen im Wesentlichen in vier verschiedene Studiendesigns eingliedern. Wie in Abbildung 11 aufgeführt, können eine therapeutische Resilienzintervention, eine supportive Resilienzintervention und zwei Designs zu präventiven Resilienzinterventionen voneinander abgegrenzt werden. Im therapeutischen Design findet die Resilienz-Intervention nach der Stressexposition statt und unterstützt die Verarbeitung und Anpassung an die Stressexposition. Der supportive Ansatz der Resilienzintervention findet während der Stressexposition statt. Im präventiven 1+1+1-Design findet die Resilienz-fördernde Intervention vor der Stressintervention statt. Diesen Designs ist gemein, dass sie alle aus den drei getrennten Elementen Stressexposition, Resilienzintervention und einer Outcome-Erhebung bestehen, die jeweils einzeln durchgeführt werden.

Im Gegensatz dazu besteht das präventive 1+1-Design aus nur zwei Elementen, der Resilienzintervention und der Outcome-Erhebung. Dabei findet keine gesonderte Stressintervention statt, sondern der Stressor ist inhärenter Bestandteil der Outcome-Erhebung.

Auch in den anderen Designs sind Stresskomponenten in der Resilienzintervention und der Outcome-Erhebung möglich. Dabei kann es sich bei behavioralen Resilienzinterventionen um leichte Stressoren wie „*Handling*“ handeln. Gleichzeitig muss die Stresswirkung mancher Outcome-Tests berücksichtigt werden. Manche Verhaltenstests wie der *Forced-Swim-Test* sind darauf ausgerichtet, eine Stressreaktion zu induzieren. Auch ist die Stressinduktion durch Probenentnahme von Blut oder das *Handling* im Rahmen anderer Outcome-Erhebungen zu beachten.

Als Beispielreferenzen können für die therapeutische Resilienzintervention u.a. Wang et al. (2018), für die supportive Resilienzintervention Karnib et al. (2019), für die präventive 1+1+1 Resilienzintervention Ayash et al. (2020) und für die präventive 1+1 Resilienzintervention Amaghnoije et al. (2020) angegeben werden.

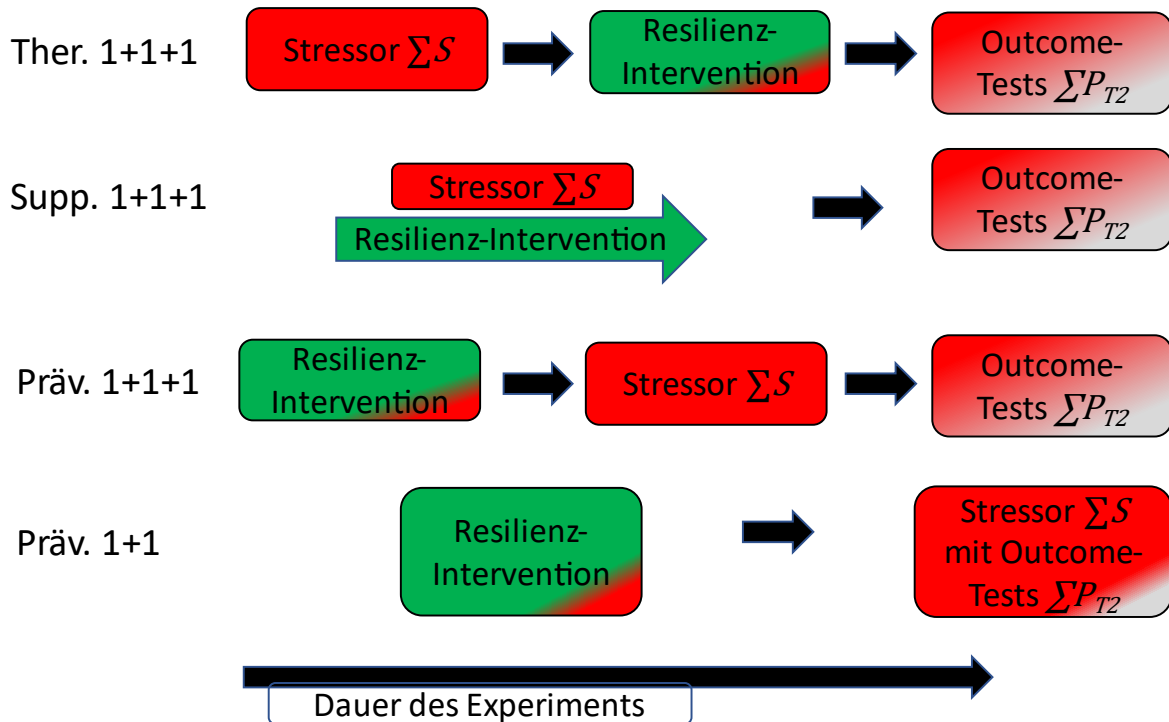


Abbildung 11: Zeitliche Abfolge von Interventionen zur Identifizierung Resilienz-fördernder Interventionen. Ther. 1+1+1.: Therapeutisches Design. Supp. 1+1+1.: Supportives Design. Präv. 1+1+1.: Präventives 3-Komponenten-Design. Präv. 1+1.: Präventives 2-Komponenten-Design. Grün: protektive Intervention, rot: Stresskomponente, grau: neutraler Reiz.

Hinsichtlich der Kontrollgruppen wurden ebenfalls verschiedene Designs identifiziert. So gibt es Studien mit lediglich einer Baseline-Kontrolle der Interventionsgruppe. Werden eigene Kontrollgruppen verwendet, wird die Resilienzintervention ausgelassen oder durch ein Placebo ersetzt, aber die Stressintervention weiterhin durchgeführt.

## 5 Diskussion

Der Inhalt der vorliegenden Dissertation ist in ein Projekt zur Erstellung einer Systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse eingegliedert. Ziel des Projektes ist es, vielversprechende Interventionen zu identifizieren, die die Fähigkeit zur Stressresilienz auf der Ebene präklinischer Forschung fördern. Diese Dissertation befasst sich mit der Konzeption des Projektes und der Durchführung der einzelnen Arbeitsschritte für die Systematische Übersichtsarbeit.

Konkret wurde die Forschungsfrage entworfen, die Literatursuche durchgeführt und die gefundene Literatur im Titel/Abstract-Screening vorselektiert. Für die folgenden Arbeitsschritte der Datenextraktion und *Risk-of-Bias*-Analyse wurde Tabellenvorlagen erstellt, um diese Schritte methodisch vorzubereiten und zu vereinfachen.

### 5.1 Diskussion einzelner Arbeitsschritte

#### 5.1.1 Literatursuche

Bei der Auswahl der Datenbanken wurde dem Vorschlag von SYRCLE gefolgt, für die Suche die Datenbanken PubMed® und Embase® zu verwenden. Diese Datenbanken decken einen Großteil der medizinischen und pharmakologischen Literatur ab. Von der Verwendung unspezifischerer Datenbanken wie Web of Science, kleinerer Datenbanken wie PsychInfo oder dem Durchsuchen von Registern noch laufender Studien wurde Abstand genommen.

Während der Entwicklung der Suchstrategie zeigte sich, dass eine Systematische Übersichtsarbeit mit einer zu allgemeinen Forschungsfrage eine nicht zu bewältigende Menge an Literatur einschließen würde. Die erste englische Version der Forschungsfrage lautete:

*“What are the effects of pharmacological treatment intended to increase resilience and/or stress inoculation on resilience in different animal species?”*

Nach dem systematischen Ansatz einer Systematischen Übersichtsarbeit ist die Formulierung der Intervention „*pharmacological treatment intended to increase resilience*“ schwierig in eine korrespondierende, vollständige Komponente der Suchstrategie zu übersetzen. Dabei ist zum einen der Terminus „pharmakologische

Behandlung“ zunächst sehr allgemein und umfasst alle existierenden medikamentösen Interventionen. Diesem Anspruch kann eine Suchstrategie nicht gerecht werden, die gleichzeitig alle Synonyme der eingeschlossenen Wirkstoffe und die dazugehörigen Suchbegriffe abbilden soll. Zum anderen ist der Zusatz „*intended to increase resilience*“ insofern problematisch in eine systematische Suchstrategie einzubauen, als dass hierbei bereits die subjektive Absicht der Autor:innen der Studien, Resilienz zu verbessern, eine Rolle spielt.

Der zu Beginn vorliegende Ausgangsentwurf der Suchstrategie hätte zwar mit 9.109 Ergebnissen eine zu bewältigende Menge an Literatur gefunden, war jedoch dem systematischen Ansatz gemäß unvollständig. Beispielsweise hätten für die pharmakologische Intervention alle relevanten Wirkstoffnamen und ihre Synonyme aufgenommen werden müssen. Umgekehrt wurden die Ergebniszahlen wegen der breiten Forschungsfrage zu groß, als die Suchstrategie ausgebaut wurde. Dabei wurden unter anderem über 40.000 Ergebnisse allein in EMBASE® bei immer noch nicht vollständiger pharmakologischer Suchstrategie erzielt.

Dementsprechend wurde die Forschungsfrage während dieser Vorarbeiten so modifiziert, dass einerseits der systematische Ansatz gewahrt wurde und die Fragestellung andererseits so breit wie möglich gehalten werden konnte (Treccani et al., 2021). Daraus ergeben sich die folgenden Veränderungen für die Suchstrategie.

#### *5.1.1.1 Komponenten der Suchstrategie*

##### *5.1.1.1.1 Resilienz und Population*

Die Komponente „Krankheit“, in unserem Fall „Resilienz“, wurde mit ihren Synonymen beibehalten. Hier ist anzumerken, dass es in den Datenbanken zwar Indexkategorien für Resilienz gibt, darunter allerdings nur wenige und neuere Arbeiten subsumiert sind (ca. 7000 in PubMed® ab dem Jahr 2001 und ca. 6100 in Embase® seit 2009). Im Sinne der vollständigen Erfassung Resilienz-bezogener Literatur wurde daher entschieden, die Literatur der Stressforschung in die Suchstrategie einzuschließen. Damit unterscheidet sich das Vorgehen von Russo et al. (2012), die in ihrer Übersichtsarbeit diesen Bereich aufgrund seiner Größe explizit nicht abdeckten. Vor allem diese Entscheidung bedingt die hohen Ergebniszahlen der finalen Suchstrategie. Eine Suche ohne die Stress-verwandten Suchbegriffe hätte nach dem systematischen Ansatz der Übersichtsarbeit gerechtfertigt werden und ausschließlich die jüngeren Studien ausgewertet werden können. Dabei wäre allerdings die große Menge an

Evidenz verloren gegangen, die nicht explizit mit Resilienz-Begriffen versehen wurde, aber dennoch die Einschlusskriterien erfüllt. Methodisch war die Hinzunahme der Stress-Begriffe also nicht zwingend notwendig, inhaltlich bedeutet sie eine Bereicherung und Vervollständigung.

In der Resilienzkomponente sind Suchbegriffe wie „*grooming*“ und „*limited bedding and nesting*“ relativ zu ihrer Wichtigkeit sehr ausführlich repräsentiert. Es ist zudem in Frage zu stellen, inwieweit sie der Resilienz- und nicht besser der Interventionskomponente oder tlw. sogar dem Outcome zuzuordnen wären. Die Herkunft dieser Begriffe leitet sich wie im Ergebnisteil beschrieben als Synonyme und verwandte Suchbegriffe von „grooming/exp“ in EMBASE® ab. Dieser Term wiederum ist eine Unterkategorie von „Social behavior/exp“, das in die Resilienzkomponente eingeschlossen werden sollte, als „/exp“-Term mit seinen Unterbegriffen jedoch zu groß gewesen wäre (ca. 2 Mio. Ergebnisse). Die ausführliche Repräsentation dieser Suchbegriffe kann darin begründet sein, dass sie erst wenige Tage vor Durchführung der Literatursuche in die Suchstrategie aufgenommen wurden und daher nicht wie große Teile der restlichen Suchstrategie über Wochen überarbeitet wurden. Diese von „*social behavior*“ abgeleiteten Begriffe bilden nicht den Hauptfokus der Systematischen Übersichtsarbeit und interferieren nicht mit der Funktion der übrigen Suchbegriffe, sodass ein Verlust relevanter Studien in dieser Hinsicht ausgeschlossen werden kann.

Die Komponente „Population“ wurde mit allen Spezies beibehalten.

#### 5.1.1.1.2 Intervention

Die Komponente „Intervention“ umfasste zu Beginn alle Interventionen ohne nähere Spezifikation. Der Block wurde nach medikamentösen und nicht-medikamentösen, somit vor allem verhaltensbasierten, Interventionen strukturiert.

Wie oben beschrieben, ist eine Suche nach allen medikamentösen Interventionen durch die hohen methodischen Ansprüche einer Systematischen Übersichtsarbeit hinsichtlich der Synonymvollständigkeit in diesem Kontext nicht durchführbar. Daher wurden die medikamentösen Interventionen auf Antidepressiva fokussiert, deren Suchstrategie umfassend vervollständigt wurde.

Zu einigen Wirkstoffen in der Suchstrategie bedarf es weiterer Ausführungen. Mifepriston, sein Synonym „ru 486“, Kokain und Methamphetamin sind in EMBASE®

unter den Antidepressiva aufgelistet und wurden deswegen unabhängig von ihrer klinischen Anwendung zur methodischen Vollständigkeit aufgenommen. Außerdem befinden sich einige Cannabinoide in der Suchstrategie, die nicht zu den Antidepressiva gezählt werden. Dies wurde damit begründet, dass die verfügbare Literatur zu den Cannabinoiden zunächst einmal gesammelt werden sollte, auch wenn sie nicht in eine Systematische Übersichtsarbeit über Antidepressiva eingehen kann. Retrospektiv ist diese Entscheidung diskussionsbedürftig, denn einerseits kann dieses Vorgehen eine Verzerrung in die Literaturgrundlage einbringen, andererseits wurde andere Nicht-Antidepressiva von Interesse, wie z.B. Coffeinderivate, aus der Suchstrategie entfernt.

Die Suchbegriffe der nicht-medikamentösen Interventionen legen einen Schwerpunkt auf Verhaltensinterventionen (z.B. „Maternal Deprivation“[MeSH], „postnatal manipulation“[tiab]). Während des Screening-Prozesses wurde deutlich, dass präklinische Literatur im Resilienzkontext zu bereits klinisch etablierten Verfahren wie der transkraniellen Magnetstimulation oder Schlafentzug vorliegt (z.B. Keck et al., 2000, Serchov et al., 2020). Diese Interventionen sind vor allem in Hinblick auf ihre translationale Übertragung für die Systematische Übersichtsarbeit interessant. Da die Suchstrategie diese Verfahren und ihre Synonyme nicht explizit aufführt, ist es wahrscheinlich, dass nicht alle relevanten Arbeiten zu diesen Themen gefunden wurden. Die dennoch erfassten Referenzen werden zumindest für die TMS gesammelt und können entweder mit Einschränkungen in die Systematische Übersichtsarbeit einfließen oder als Grundlage für zukünftige Arbeiten zu speziellen Interventionen dienen.

Die Verwendung der NOT-Komponente birgt trotz mehrfacher Kontrollen die Gefahr, relevante Referenzen auszuschließen. Dem gegenüber steht eine Reduktion der Suchergebnisse und damit des Screeningaufwandes um rund 10%. Die Integration des NOT-Terms widerspricht laut SYRCLE nicht den gängigen Standards für Systematische Übersichtsarbeiten und war in unserem Fall hilfreich, um die anfallende Datenmenge bereits vorab zu spezifizieren.

Andere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Insbesondere wurde keine zeitliche Einschränkung (z.B. 1990-heute) vorgenommen, da Levine (1962) bereits 1962 inhaltlich zum Thema Resilienzförderung publizierte, wohingegen der Großteil der Veröffentlichungen zum Thema der Übersichtsarbeit aus der letzten

Jahren stammt. So hätte eine Datumsrestriktion als die Datengrundlage nicht wesentlich reduziert und gleichzeitig wichtige Arbeiten ausgeschlossen.

Auch wurde keine Spracheinschränkung nach den Empfehlungen von SYRCLE vorgenommen, anders als z.B. (Wang et al., 2020), die nur englischsprachige Arbeiten einschlossen. So kann die vorliegende Literatur ohne diese Verzerrungsquelle dargelegt werden und die im Team nicht übersetzbaren Artikel zumindest genannt werden.

#### 5.1.1.2 Vergleich der Suchstrategie mit anderen Systematischen Übersichtsarbeiten

In der Analyse der Suchstrategien der inhaltlich nächsten Systematischen Übersichtsarbeiten fällt eine große Heterogenität hinsichtlich der Qualität und Vollständigkeit auf. Buenhombre et al. (2021) verwenden in ihrer resilienzorientierten Systematischen Übersichtsarbeit zu Studiencharakteristika und Stressprotokollen bei Zebrafischen eine sehr restriktive Suchstrategie, z.B. keine Synonyme für „zebrafish“. Mit dieser Suchstrategie wurden 1303 Studien gefunden, von denen immer noch 89 in die Übersichtsarbeit eingingen. Die Suchstrategie kann hier nicht als vollständig, die eingeschlossene Datenmenge aber dennoch als groß eingeschätzt werden.

Ramsteijn et al. (2020) und Bonapersona et al. (2019) wurden beide von SYRCLE unterstützt und weisen relativ zu ihren Forschungsfragen ähnliche Umfänge der Suchstrategien wie in unserem Projekt auf. Sie verwenden beide ebenfalls die „SYRCLE animal filter“. Die Komponenten für SSRI (Selektive Serotonin Reuptake-Inhibitoren) bei Ramsteijn et al. bzw. für „early life adversity“ bei Bonapersona et al. sind mit den korrespondierenden Suchbegriffen in unserer Suchstrategie vergleichbar.

Andere Autoren sind im Aufbau ihrer Suchstrategie wesentlich restriktiver. So verwenden Wang et al. (2020) in einer Systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse über den Effekt von „maternal separation“ auf das Ängstlichkeitsverhalten in Nagetieren folgende Suchstrategie: „(maternal separation) AND (mice OR mouse OR mus musculus OR rats OR rat) AND (elevated plus maze OR open field test)“. Nur unwesentlich ausführlicher ist die Suchstrategie bei De Risio et al. (2020), einer Systematischen Übersichtsarbeit zur Wirkung von transkranieller Magnetstimulation bei Depression. Selbst in Anbetracht der engeren Forschungsfragen darf davon ausgegangen werden, dass hier keine vollständigen Suchstrategien vorliegen. Trotz dieser methodischen Einschränkung wurden beide Studien in „Translational Psychiatry“ veröffentlicht.

## 5.1.2 Selektion relevanter Literatur

### 5.1.2.1 *Anwendungsauswahl*

Bei der Auswahl der Software für die Literaturselektion bestand im Wesentlichen die Auswahl zwischen Rayyan und Covidence®. Für die Verwendung von Rayyan sprach im Vergleich zu anderen SR-Anwendungen eine größere Flexibilität im Arbeitsablauf (Kellermeyer et al., 2018). Für beide Anwendungen war die Anzahl der gefundenen Referenzen zu groß, um sie innerhalb einer Übersichtsarbeit in den Programmen zu bearbeiten. Covidence® bietet eine stärkere Führung durch die einzelnen Schritte einer Systematischen Übersichtsarbeit. Dies ist normalerweise ein Vorteil, wurde für unser Projekt wegen der geringeren Kompatibilität zu anderen Übersichtsarbeiten jedoch als Nachteil wahrgenommen. Aus diesem Grund wurde der SYRCLE-Empfehlung gefolgt und Rayyan verwendet.

### 5.1.2.2 *Deduplizierung*

Zum Ende der Deduplizierung umfasste die EndNote®-Datenbank 30.848 Literaturreferenzen. Nach dem Upload auf Rayyan waren dort allerdings nur 30.839 Referenzen zu finden. Trotz Ursachenforschung kann leider über den Grund und den Verbleib der fehlenden neun Referenzen keine sichere Aussage getroffen werden. Möglicherweise wurde bei der Trennung in Teil 1 und 2 der hochgeladenen Referenzen ein Fehler gemacht, möglicherweise ist auch die integrierte Duplikat-Erkennung von Rayyan verantwortlich. Diese neun Suchergebnisse können nicht in die Systematische Übersichtsarbeit mit einfließen. Dies ist ein methodischer Mangel, generell ist es jedoch bei 30.848 Gesamtreferenzen unwahrscheinlich, dass unter den neun verlorenen Referenzen solche waren, die das inhaltliche Gesamtergebnis der Studie maßgeblich beeinflusst hätten.

### 5.1.2.3 *Screening-Kriterien*

Die durchgeführte Revision der Inklusions- und Exklusionskriterien für das Titel/Abstract-Screening nach Screeningbeginn ist methodisch für Systematische Übersichtsarbeiten nicht vorgesehen. Sie kann allerdings vorgenommen werden, wenn im Studienprotokoll transparent darüber berichtet wird. Das Studienprotokoll wurde mit den endgültigen Kriterien erst nach der Kriterienänderung veröffentlicht (Treccani et al., 2021). Um nicht verschiedene Kriterien auf die Studien anzuwenden, wurden die zuvor gescreenten Abstracts noch einmal kontrolliert. Die Überarbeitung der Kriterien brachte zwei Vorteile mit sich: Zum einen wurden die Kriterien präziser,

sodass die Subjektivität der Screenenden durch klarere Entscheidungshilfen reduziert wurde. Darüber hinaus wurde die breite Literaturmenge noch einmal stärker auf die für unsere Forschungsfrage interessierenden Studien fokussiert. Somit konnten unspezifische Studien, die nicht zur Forschungsfrage passten, bereits in diesem frühen Schritt der Literaturselektion ausgeschlossen werden. Dies gilt beispielsweise für die Konzentration auf gesunde und behavioral induzierte Stress/Depressions-Tiermodelle, womit viele Studien, die z.B. Schizophrenie-Modelle verwenden, ausgeschlossen werden konnten. Auch Modelle, die durch Bulbektomie (Coppola and Parrish Waters, 2021) oder Administration von Glucocortikoiden basieren, wurden ausgeschlossen, um die translationale Übertragbarkeit der Ergebnisse zu verbessern. Insgesamt sollte mit der nachträglichen Kriterienrevision die Nutzbarkeit der eingeschlossenen Studien erhöht und die Heterogenität innerhalb der Übersichtsarbeit reduziert werden.

#### *5.1.2.4 Screening-Ergebnisse*

Die große Anzahl von Literaturreferenzen machte die Einbindung mehrerer Teammitglieder notwendig. Durch die größere Personenzahl erhöhte sich das Risiko für inhomogene und subjektive Kriterienanwendung. Die gute Interrater-Reliabilität bestätigte jedoch das Vorgehen der Kriterienspezifikation und Teamkommunikation. Trotz objektiver und präziser Kriterien bleibt die Studienbewertung auch wegen ungenauer Abstracts oft ein subjektiver Prozess. Durch regelmäßige Feedbackrunden wurde diesem Verzerrungsrisiko begegnet.

Zudem sind Lernprozesse während des Screenings zu beachten. Die Reviewenden hatten keine Vorerfahrungen im Screening. Mit zunehmender Erfahrung erhöhte sich nicht nur die Screeninggeschwindigkeit, sondern auch die subjektive Sicherheit in der Kriterienanwendung. Um diesen systematischen Fehlerquellen im Entscheidungsverhalten zu begegnen, screeneten die Teammitglieder die Referenzen in unterschiedlichen Reihenfolgen, z.B. nach Rayyan-Vorsortierung, nach Titel A - Z, Z - A und Erscheinungsjahr auf- und absteigend.

In Bezug auf die vergebenen Labels zu den Ausschlussgründen und Interventionskategorien (pharmakologisch / nicht-pharmakologisch) der eingeschlossenen Referenzen ist die Aussagekraft der Ergebnisse leider limitiert. Die unterschiedlichen Schreibweisen der Reviewenden (z.B. „drug“ / „drugs“) führen zu Doppelzählungen von Rayyan, sodass die genauen Zahlen nicht verwertbar sind.

Allenfalls Tendenzen können abgeschätzt werden. Für die weitere Durchführung der Systematischen Übersichtsarbeit bedeutet dies allerdings keine Einschränkungen.

### 5.1.3 Studiencharakteristika und Datenextraktion

Im Folgenden wird auf die Hintergrundüberlegungen zu einigen Parametern und Werten in den Datenerfassungstabellen eingegangen.

#### 5.1.3.1 *Stressintervention*

Ein relevanter Anteil der erfassten Literatur verwendet pränatale Stressinterventionen, um die Auswirkungen des in-utero-Stresses auf das spätere Leben des Nachwuchses zu untersuchen. Teilweise wird auch die Resilienz-fördernde Intervention (z.B. Medikamentengabe) pränatal durchgeführt. Diese Formen der pränatalen Intervention werden in der Systematischen Übersichtsarbeit nicht berücksichtigt, um die Heterogenität der eingeschlossenen Interventionen zu reduzieren. Darüber hinaus hätte die gesonderte Datenerfassung für Parental- und Filialgeneration und die heterogenen Interventionszeiträume die Datenauswertung wesentlich verkompliziert.

Im weiteren Verlauf der Datenextraktions-Tabelle werden die Trennung des Nachwuchses von der Mutter sowohl in der Stress-induzierenden als auch in der Resilienz-fördernden Interventionen genannt. In der Literatur werden die Begriffe „*maternal separation*“ und „*maternal deprivation*“ verwendet, die allerdings nicht einheitlich definiert sind und sich daher überschneiden können. Bonapersona et al. (2019) trennen die Begriffe mit eigenen Definitionen, sind insgesamt jedoch ausschließlich auf frühkindliche Erfahrungen fokussiert. Für dieses Projekt wurde zur Vereinheitlichung beschlossen, einzig den Begriff „*maternal separation*“ zu verwenden und eine hinreichende Spezifikation der Interventionsprotokolle in den Folgespalten vorzunehmen.

In die Konzeption der eingeschlossenen Stressinterventionen flossen bisherige Überlegungen zu Stressprotokollen in Tierversuchen mit ein. So entsprechen die von Franklin et al. (2012) und Kalisch et al. (2015b) vorgeschlagenen eher chronischen und variablen Stressoren z.B. den Protokolloptionen der Tabelle „*chronic unpredictable stress*“ und „*social defeat stress*“. Gleichzeitig kann die Systematische Übersichtsarbeit ermöglichen, diese Thesen zu überprüfen und die Effekte verschiedener anderer Stressprotokolle, z.B. frühkindlichem Stress wie „*maternal*

*separation*“ und *„limited bedding and nesting“* oder anderen Stressformen wie *„restraint stress“* zu vergleichen.

In der Sektion der Stressintervention werden verschiedene Parameter erfasst, um die Art und Intensität des Stresses bestmöglich zu identifizieren. Dazu gehören z.B. das durchgeführte Stress-Protokoll und andere belastungsrelevante Faktoren wie Dauer und Häufigkeit der Stressexpositionen.

#### 5.1.3.2 *Resilienz-fördernde Intervention*

Zusätzlich zu den in der Systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossenen pharmakologischen und behavioralen Interventionen stellen die nicht-pharmakologischen und nicht-behavioralen Interventionsansätze einen weiteren Komplex möglicherweise Resilienz-fördernder Interventionen dar. Dazu gehören unter anderem Ernährungsinterventionen (Toyoda, 2020), Transkranielle magnetische Stimulation (TMS) (De Risio et al., 2020), Vagusstimulation (Noble et al., 2017), Lichttherapie (Salehpour et al., 2016) oder Akupunktur (Kim et al., 2009). Manche dieser Methoden werden in der klinischen Depressionstherapie verwendet. Zu Beginn des Projektes war nicht klar, dass dazu bereits präklinische Literatur im Resilienzkontext vorliegt. Demzufolge wurde die Suchstrategie nicht auf diese Interventionen ausgerichtet und die gefundene Literatur kann im Sinne des systematischen Ansatzes der Systematischen Übersichtsarbeit nicht vollumfänglich ausgewertet werden. Zumindest für die TMS werden die gefundenen Referenzen gesammelt. Insgesamt erscheint die Datenlage zu den genannten Interventionen im Vergleich zur pharmakologischen oder behavioralen Interventionen überschaubar. Hier bietet sich die Möglichkeit, für vielversprechende Interventionen mit translationalem Wert weitere und leichter zu begrenzende systematische Übersichtsarbeiten vorzunehmen.

Für das vorliegende Projekt wurden Ernährungsinterventionen trotz ihres möglichen Resilienz-fördernden Potenzials (Nasrallah et al., 2019, Yao et al., 2016, Wang et al., 2018) nicht berücksichtigt. Es ist insbesondere bei Markonährstoffen oft nicht möglich, sie klar pharmakologisch-chemischen oder behavioralen Wirkmechanismen zuzuordnen. Zusätzlich müssen vielfältige Mechanismen bei Interventionen mit Prä- und Probiotika (Ait-Belgnaoui et al., 2010) beachtet werden. Diese Faktoren hätten

eine strukturierte Auswertung aller eingeschlossenen Studien erschwert. Für eine Übersichtsarbeit zu Ernährungsinterventionen wird auf Toyoda (2020) verwiesen.

#### 5.1.3.3 Entwicklung der Outcome-Kriterien

Für die Entwicklung der Outcomeparameter war es wichtig, Tests zu finden, die Resilienz Aspekte objektiv, reliabel und valide im Tier abbilden. Ziel ist es, die Entwicklung der mentalen Belastung  $P_{T1}$  und  $P_{T2}$  möglichst genau zu erfassen. Es sind weder alle Resilienzfaktoren und -mechanismen bekannt (Kalisch et al., 2017), noch sind Goldstandards zur Quantifizierung publiziert. Vielmehr wird empfohlen, Resilienz in ihren verschiedenen Facetten durch die Verwendung mehrerer Outcomes in ihrem Zusammenspiel besser zu verstehen (Franklin et al., 2012, Russo et al., 2012, Kalisch et al., 2015a) Diesen Empfehlungen folgend wurden sowohl die physiologischen Outcomes Stresshormone und Körpergewicht als auch eine Vielzahl von Verhaltenstests eingeschlossen. Diese sind wiederum in übergeordnete Verhaltensdomänen gegliedert. Gleichzeitig muss für die Erstellung einer Systematischen Übersichtsarbeit darauf geachtet werden, welche Outcomes in der Vergangenheit quantitativ häufig erhoben wurden. Um in einer Systematischen Übersichtsarbeit belastbare Aussagen treffen zu können, müssen die verwendeten Test möglichst sowohl qualitativ als auch quantitativen Kriterien entsprechen.

Der Einschluss verschiedener Outcomes bietet die Chance, mehr über die Aussagekraft einzelner Tests oder von Testgruppen zu verstehen. So könnten gemäß des PASTOR-Konzeptes (Kalisch et al., 2015b) im Idealfall Outcomes gefunden werden, die spezifisch oder sensibel mit bestimmten Resilienzfaktoren und -mechanismen korrelieren oder als Surrogatparameter für globale Resilienz dienen könnten.

##### 5.1.3.3.1 Physiologische Testparameter und Probezeitpunkte

Die in den Outcomes eingeschlossenen Hormone sind über die HPA-Achse als Mediatoren von Stress zwischen verschiedenen Spezies hochgradig konserviert (Vale et al., 1981, Nandam et al., 2019) und eignen sich daher zur Spezies-übergreifenden Untersuchung von Stress und seinen Auswirkungen. Auch wenn für manche Tierarten keine Verhaltenstests eingeschlossen werden konnten, dienen die physiologischen Outcomes Hormone und Körpergewicht dazu, die Stresswirkung innerhalb der Übersichtsarbeit zwischen verschiedenen Spezies vergleichbar zu machen. Zusätzlich ist auf der Ebene der Stresswirkung eine translationale Übertragbarkeit auf den

Menschen gegeben. Inwieweit die physiologischen Outcomes insbesondere in Tieren als Surrogatparameter für Resilienz stehen können, lässt sich noch nicht abschließend beantworten. Trotzdem lässt sich festhalten, dass viele Primärstudien mit diesen physiologischen Outcomes arbeiten und damit eine belastbare Datengrundlage in der Systematischen Übersichtsarbeit bilden können. Buenhombre et al. (2021) erheben in ihrer Systematischen Übersichtsarbeit zu Resilienz in Zebrafischen eine vergleichbare Kombination aus Verhaltenstests und physiologischen Parametern. Dort werden die HPA-Achse, Catecholamine und verschiedene molekulare Marker wie BDNF erhoben. Es wird jedoch konstatiert, dass gerade bezüglich der molekularen Parameter eine hohe Heterogenität und bisweilen Widersprüchlichkeit in der Literatur besteht. Diese Feststellung stützt die Entscheidung, molekulare Marker nicht in das vorliegende Projekt zu integrieren.

In der Datenextraktionstabelle werden Daten der Hormone CRH, ACTH, Corticosteron und Cortisol erhoben. In den In- und Exklusionskriterien zum Titel/Abstract-Screening wird hingegen noch von CRH, ACTH und CORT gesprochen. CORT stellt eine in der Literatur nicht einheitlich verwendete Abkürzung dar (Raff, 2016) und bei verschiedenen Arten stehen entweder Corticosteron oder Cortisol im Vordergrund. Daher wurde im Sinne der translationalen Integration die Abkürzung CORT nicht mehr verwendet und stattdessen Corticosteron und Cortisol in die Datenerfassung aufgenommen.

Bei den biochemischen Tests sind vor allem die Bedingungen und Art der Probenentnahme zu differenzieren. In Bezug auf die Zeitpunkte der Probenerhebung wurde entschieden, den Zeitpunkt der größten Effektivität als  $T_2$  für  $\sum P_{T_2}$  zu nutzen. Ein Vorteil daran ist, dass die beste gemessene Effektivität der Intervention erfasst wird und gleichzeitig die Datenextraktion nicht zu aufwendig wird. Würden die Zeitpunkte so erfasst werden, wie sie in den Studien berichtet werden, könnten allerdings genauere Aussagen zum Wirkungsverlauf der Interventionen getroffen werden. Auch wären unverzerrtere Aussagen zur Wirkungsstärke an bestimmten Zeitpunkten möglich, da alle vorhandenen Daten einfließen und nicht nur die größte Effektivität. In Anbetracht der großen Studienanzahl erschien es jedoch umsetzbarer, lediglich die größte Effektivität zu extrahieren. Durch die absehbar große Anzahl eingeschlossener Studien wird es zudem wahrscheinlicher, belastbare Aussagen über die beste Effektivität zu treffen. Außerdem kann die Zielfrage der Systematischen Übersichtsarbeit, effektive Interventionen zu identifizieren, so beantwortet werden.

Eine Limitation dieses Ansatzes ist die fehlende Unterscheidung zwischen Resilienz und Stressresistenz. Für die wichtige Analyse der genauen zeitlichen Wirkkomponente (Bhatnagar, 2021, Kalisch et al., 2015b) einzelner, vielversprechender Interventionen sollten im Anschluss an die Systematische Übersichtsarbeit weitere fokussierte Untersuchungen unter Berücksichtigung multipler Outcomezeitpunkte für  $\sum P_{Tx}$  durchgeführt werden.

#### 5.1.3.3.2 Verhaltenstests

Da sich Stressresilienz in funktionalem Verhalten widerspiegelt, ist die Verwendung von Verhaltenstests in der präklinischen Resilienzforschung unerlässlich (Russo et al., 2012, Franklin et al., 2012). Hier sind allerdings komplexere Sachverhalte als bei den physiologischen Outcomes zu bewerten, da zwischen verschiedenen Spezies nicht nur die angewendeten Tests stark variieren, innerhalb einer Spezies viele Tests mit unterschiedlicher Validität angewendet werden und innerhalb eines Tests wiederum unterschiedliche Parameter mit verschiedenen Methoden erhoben werden. Aus dieser Vielfalt mussten Tests und Parameter selektiert werden, die sowohl valide auf resiliente Verhaltensaspekte schließen lassen als auch häufig genug genutzt werden, um eine statistische Analyse zu ermöglichen. Das Vorgehen der Abstimmung Verhaltensexperten der verschiedenen Tiergruppen deckt sich mit der Methodik von Bonapersona et al. (2019).

Die getroffene Auswahl an Domänen und Tests deckt sich weitgehend mit den Empfehlungen aus Kalisch et al. (2015b). Sie schlagen soziale Interaktion (z.B. „*social interaction test*“), hedonistisches Verhalten („*sucrose preference test*“) und aversives Verhalten (z.B. Tests der Domäne „*anxiety*“) und höhere kognitive Funktionen (Domäne „*learning and memory*“) als sinnvolle Testkategorien. Nicht abgebildet werden reproduktives Verhalten und Schlaf, da hierzu keine in der Systematischen Übersichtsarbeit umsetzbaren, standardisierten Tests gefunden wurden. Die Forderung nach Speziesspezifität der Tests ist nur bedingt nachzukommen, da ein Großteil der Forschung auf Nagetiere fokussiert ist und die meisten Testbatterien auf Ratten, Mäuse und Zebrafische ausgelegt sind. Für andere Spezies existieren wenige standardisierte, quantitative Tests, die sich dazu eignen, in einer Meta-Analyse ausgewertet zu werden. Auch die Verhaltensdomänen einer Systematischen Übersichtsarbeit zur behavioralen Phänotypisierung von Depressionsmodellen durch reverse Translation klinischer Depressionssymptome (Daniels et al. (2020) sind, wo

mit standardisierten Tests möglich, abgebildet. Einzig die Domäne „*depressive-like behavior*“ wird in den beiden zuletzt genannten Referenzen mit „*hedonistic behavior*“ bezeichnet.

Aus dem Vergleich mit den inhaltlich nächsten Systematischen Übersichtsarbeiten (Bonapersona et al., 2019, Ramsteijn et al., 2020, Buenhombre et al., 2021) ergibt sich eine große Übereinstimmung der Verhaltensdomänen. Die Domänen „*anxiety behavior*“ und „*social behavior*“ entsprechen einander mit leicht abweichenden Testparadigmen. In Bezug auf die Lern- und Gedächtnisfähigkeiten unterscheiden Bonapersona et al. zwischen Gedächtnis nach neutralem Lernen und Lernen unter Stressbedingungen. Da die Stressexposition für diese Systematische Übersichtsarbeit integraler Bestandteil der Inklusionskriterien ist, fällt diese Unterscheidung weg und es wird der allgemeine Term „*learning and memory*“ verwendet. Ramsteijn et al. verwenden eine Domäne mit dem Namen „*stress coping*“. Diese Domäne stellt an sich schon eine Zielgröße unserer Forschung dar und zeigt sich in unserem Verständnis durch verbesserte Leistung innerhalb der anderen Domänen. Deswegen wurde „*stress coping*“ nicht als eigene Domäne aufgenommen, sondern wird als Funktion der anderen Domänen betrachtet. Tests aus Ramsteijn et al. in den Domänen „*investigative and reward*“ oder „*activity and exploration*“ überschneiden sich mit bereits aufgenommenen Domänen unserer Systematischen Übersichtsarbeit.

Trotz der genannten Orientierungshilfen und Vergleichsmarken kann nicht immer klar beantwortet werden, wie valide ein einzelner Test Resilienz Aspekte erfasst. Möglicherweise kann diese Systematische Übersichtsarbeit dazu beitragen, Korrelationen zwischen den Ergebnisparametern verschiedener Verhaltenstests, den verwendeten Domänen und resilientem Verhalten herzustellen.

Bezüglich der konkreten Tests wurde versucht, ein breites Spektrum von verbreiteten Tests zur Erfassung der Auswirkungen von Stress mit abzubilden. Gleichzeitig sollte die Spezifität der Tests so gut wie möglich sein, um nicht unnötig viele Daten zu extrahieren. Vergleicht man die eingeschlossenen Outcomes mit Primärarbeiten, so finden sich beispielsweise bei Krishnan et al. (2007), die nach CSD resiliente und vulnerable Gruppen identifizierten, in unserer Arbeit sieben der dort verwendeten 15 Outcomes wieder. Strelakova et al. (2004) fanden ähnliche Ergebnisse mit einem chronischen milden Stress-Modell. Hier werden in unserer Arbeit fünf der neun dort durchgeführten Tests abgebildet. Bei einer jüngeren Studie zur behavioralen

Phänotypisierung von Jene et al. (2018) wurden acht Tests verwendet, von denen sich ebenfalls fünf in unserer Arbeit wiederfinden. Diese stichprobenartigen Vergleiche mit Primärstudien in Nagetieren und die große Überschneidung mit Buenhombre et al. (2021) in Zebrafischen unterstützen die Vermutung, dass ausreichend viele Outcomeparameter in die Datenextraktion unserer Systematischen Übersichtsarbeit aufgenommen wurden.

Für nicht-humane Primaten konnte hingegen trotz ausführlicher Recherche und im Einverständnis mit dem konsultierten Experten kein Verhaltenstest in die Outcomes aufgenommen werden. Viele Verhaltenstests in Primaten sind komplexer als solche für andere Tierarten (Pryce et al., 2011) und lassen sich weniger gut auf die limitierte Datenextraktion einer breiten Systematischen Übersichtsarbeit herunterbrechen. Für einfachere Tests wiederum bestehen innerhalb des Feldes Zweifel hinsichtlich der Validität der Tests. Nichtsdestotrotz können die physiologischen Outcomes für alle Spezies übergreifend erhoben werden und so auch Studien an nicht-humanen Primaten einschließen. Für die Einbeziehung von Verhaltensstudien an Affen in den Resilienz-Kontext könnte gegebenenfalls eine speziell darauf fokussierte Systematische Übersichtsarbeit durchgeführt werden.

Im vorliegenden Projekt ist für die anschließende Meta-Analyse weiterhin die Polarität der Outcomeparameter innerhalb der einzelnen Tests zu beachten. Teilweise müssen die Effektgrößen für einzelne Testoutcomes mit -1 multipliziert werden, damit ein Anstieg des Effektes auch einem Anstieg der Resilienz entspricht. Beim „*light/dark box test*“ hat der Outcomeparameter „Zeit im hellen Kompartiment“ einen gleichsinnigen Zusammenhang mit erhöhtem Explorationsverhalten und verminderter Ängstlichkeit und damit ein positives Vorzeichen, da es mit erhöhtem Resilienzverhalten einhergeht. Hingegen muss das Vorzeichen für den Outcomeparameter „Zeit im dunklen Kompartiment“ umgekehrt werden, da weniger und nicht mehr Zeit im dunklen Kompartiment als verbessertes Resilienzverhalten interpretiert wird. Bei Bonapersona et al. (2019) sind einige Beispiele für die Multiplikatorenanwendung einzusehen. Allerdings ist zu beachten, dass in unserem Projekt durch die Resilienzorientierung genau umgekehrte Vorzeichen verwendet werden wie in der Stress-fokussierten Systematischen Übersichtsarbeit von Bonapersona et al.

#### 5.1.4 *Risk-of-Bias-Analyse*

Die bereitgestellte Tabelle kann direkt für die Analyse des Risikos für Verzerrungen genutzt werden. Sie beruht auf der Publikation von Hooijmans et al. (2014), die Hintergründe der einzelnen Items genauer beleuchtet. SYRCLE entwickelte das auf Systematische Übersichtsarbeiten in Tierstudien zugeschnittene Tool ausgehend von dem validierten *Risk-of-Bias-Analyse* Tool der Cochrane Collaboration (Higgins et al., 2011).

In Anlehnung an andere Systematische Übersichtsarbeiten des Forschungsfeldes (Fox et al., 2018, Kunzler et al., 2020a, Ramsteijn et al., 2020, Buenhombre et al., 2021) und Arbeiten zur allgemeinen Qualität der Methoden und der Berichterstattung tierexperimenteller Studien (Korevaar et al., 2011, Kilkenny et al., 2009) muss sich darauf vorbereitet werden, auch für diese Systematische Übersichtsarbeit hohe oder unklare RoB-Scores der Primärstudien zu erfassen. Dies kann die Gesamtaussagekraft der Ergebnisse einschränken. Die allgemein hohen Risiken für Verzerrungen verwundern insofern, als dass eine hohe Qualität der veröffentlichten Studien bereits durch das *Peer Review*-Verfahren im Publikationsprozess gewährleistet werden sollte. Zusätzlich zu den bereits existierenden Guidelines für das *Peer Review* wie ARRIVE 2.0 (Percie du Sert et al., 2020) können die immer größer werdenden Erfahrungen aus der RoB-Analyse in Systematischen Übersichtsarbeiten zukünftig dazu beitragen, die Qualität der Methoden und der Berichterstattung (*reporting*) in Primärstudien zu verbessern (Hooijmans and Ritskes-Hoitinga, 2013).

## 5.2 Qualitätsmanagement

### 5.2.1 Evaluationstools für Systematische Übersichtsarbeiten

In den letzten Jahren wurden mehrere Evaluationstools für Systematische Übersichtsarbeiten entwickelt, anhand derer sich die Prozessqualität der Studiendurchführung abschätzen lässt. An dieser Stelle sollen die Tools AMSTAR 2 (Shea et al., 2017), PRISMA 2020 (Page et al., 2021) und PRISMA-S (Rethlefsen et al., 2021, Page et al., 2021) auf das vorliegende Projekt angewendet werden.

AMSTAR 2 ist ein Tool zur kritischen Bewertung von Systematischen Übersichtsarbeit und prüft in 16 Items die Qualität der Arbeitsschritte und deren Berichterstattung in der Systematischen Übersichtsarbeit. Die Items können mit „Yes“, „*Partial Yes*“ oder „No“

beantwortet werden. Für „*Partial Yes*“ müssen manche und für „*Yes*“ alle Bedingungen eines Items erfüllt werden. Die ersten acht Items beziehen sich auf die Schritte von der Forschungsfrage bis zur Datenextraktion, die für diese Dissertation durchgeführt oder vorbereitet wurden. Dabei können sieben Items eindeutig mit „*Yes*“ beantwortet werden. Das Item zur Suchstrategie kann mit „*Partial Yes*“ beantwortet werden, da keine Datenbanken für registrierte, laufende Studien durchsucht wurden. Alle anderen 6 Bedingungen wurden auch für dieses Item erfüllt. Das Item zur *Risk-of-Bias*-Analyse kann mit dem vorbereiteten Tool ebenfalls vollständig erfüllt werden. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob bei einer großen Anzahl eingeschlossener Studien eine vollständige RoB-Analyse mit einem vertretbaren Zeitaufwand durchgeführt werden kann, oder ob lediglich eine repräsentative Auswahl an eingeschlossenen Studien auf ihr RoB hin ausgewertet werden kann.

PRISMA 2020 und PRISMA-S sind Leitfäden für die korrekte Dokumentation und Berichterstattung der Methodik. PRISMA 2020 deckt den Prozess der Systematischen Übersichtsarbeit vollständig ab, der Fragebogen PRISMA-S ist speziell auf die Suchstrategie fokussiert. Die beiden Tools können eine Hilfestellung beim Verfassen des Manuskriptes darstellen. An dieser Stelle wird aufgezeigt, welche Informationen vorliegen, sodass die Grundlage für eine ordnungsgemäße Berichterstattung gegeben ist.

Von den 27 Items der PRISMA 2020 Checkliste beziehen sich 14 auf Inhalte dieser Dissertation. Für alle diese Items liegen Informationen vor, um eine vollständige Berichterstattung zu gewährleisten. PRISMA-S besteht aus 16 Items zur Literatursuche. Auch hier stehen für alle bereits durchgeführten Schritte die nötigen Informationen für eine vollständige Berichterstattung bereit. Insgesamt spricht die Auswertung der Evaluationstools für eine hohe methodische Qualität der durchgeführten Arbeiten.

Es ist sinnvoll, die besprochenen Evaluationstools noch einmal vor Einreichung des Manuskriptes gegenzuprüfen, um die reibungslose Veröffentlichung einer qualitativ hochwertigen Systematischen Übersichtsarbeit sicherzustellen.

### 5.2.2 Ethische Einordnung der Arbeit

Der Umgang mit dem Thema *Human Enhancement* bleibt für die Forschung zur Resilienzförderung aktuell. Wird Resilienz als Outcome verstanden, das sich nur über ex-post-Analysen zeigen kann, kann zum Zeitpunkt der Resilienzintervention vor oder

während einer Stressexposition in den meisten Situationen noch nicht sicher bekannt sein, welche Auswirkungen die Stressexposition ohne Resilienzintervention hätte. Dadurch bewegt sich jede Resilienzintervention in einem Feld zwischen medizinischer Prävention und *Human Enhancement*. So kann in Bezug auf die Resilienzförderung möglicherweise keine scharfe Grenze zwischen Prävention und *Enhancement* gezogen werden. Damit erübrigt sich eine kategorische Ablehnung des *Human Enhancements*. Wichtiger sind eine fallabhängige Evaluation der Wahrscheinlichkeit für die medizinische Notwendigkeit der Intervention (Munch et al., 2021) und eine Bewertung der Risiken und potenziellen Nachteile der Intervention. Auf wissenschaftlicher und gesellschaftlicher Ebene sollte über eine breit angelegte Diskussion ein Konsens über das Verhältnis zwischen *Human Enhancement* und Medizin gefunden werden (Chatterjee, 2013).

Besonders für die pharmakologischen Resilienzinterventionen ist die Diskussion um *Neuroenhancement* relevant (Bagusat et al., 2018, Wiegel et al., 2016). Einerseits scheint es ein Bedürfnis für pharmakologische Resilienzsteigerung zu geben, andererseits sollte verhindert werden, dass *Neuroenhancement* in seiner Reinform durch medizinische Unterstützung legitimiert wird. In der Auswertung der Ergebnisse der Systematischen Übersichtsarbeit sollte dies beachtet werden.

Obwohl sich diese Arbeit mit der Förderung von Resilienz auf individueller Ebene beschäftigt, soll nicht aus dem Blick verloren werden, dass eine lebensfreundliche Gesellschaft, deren Umweltfaktoren bereits Resilienz fördern und Stressoren reduzieren, die Grundlage für mentale Gesundheit und eine Reduktion stressassoziierter Erkrankungen bildet. Passend dazu präsentiert sich die bekannte Resilienz-Metapher von Aaron Antonovsky: „We are all, always, in the dangerous river of life. The twin question is: How dangerous is *our*[sic] river? How well can we swim?“ (Antonovsky, 1996) (dt: „Wir sind alle, immer, im gefährlichen Fluss des Lebens. Die Zwillingsfrage lautet: Wie gefährlich ist *unser*[sic] Fluss? Wie gut können wir schwimmen?“). Mit dem kursiven „*our*“ berücksichtigt Antonovsky zwar subjektive Bewertungsstrategien („appraisal“), lässt aber dennoch protektive Umfeldfaktoren außer Acht. In ähnlich ikonophorischen Worten könnten dem Zitat Zusätze wie „Befindet sich neben uns ein Rettungsring? Könnten wir gemeinsam ein Boot bauen, um auf dem Fluss zu schwimmen?“ hinzugefügt werden.

Über die grundlegende Forderung nach protektiven Umfeldfaktoren hinaus kann eine individuelle Resilienzförderung dennoch die mentale Gesundheit von vulnerablen Individuen oder Gruppen verbessern. Diese Arbeit reiht sich damit in den breiten interdisziplinären Dialog ein, der von Munch et al. (2021) gefordert wird.

### **5.3 Konzeption des Übersichtsarbeit**

Aus der Diskussion der einzelnen Arbeitsschritte lassen sich einige Aspekte herausgreifen, die von übergeordneter Bedeutung sind und die Konzeption des gesamten Projektes betreffen.

#### **5.3.1 Eine explorative Systematische Übersichtsarbeit**

Im Gegensatz zu einer klinischen konfirmatorischen Systematischen Übersichtsarbeit (Higgins et al., 2021) behandelt das vorliegende Projekt eine präklinische explorative Systematische Übersichtsarbeit (Vesterinen et al., 2014). Das bedeutet, dass die genaue Identifikation einzelner Effektstärken von Resilienz-fördernden Interventionen in Tieren nicht ihrer selbst wegen von Interesse ist. Vielmehr soll im Zusammenspiel von Effektstärken, dem Risiko für Verzerrungen und unter der Berücksichtigung der Gründe für Heterogenität erörtert werden, welche Resilienz-fördernden Interventionen vielversprechende Ziele für die translationale Übertragung darstellen. Darüber hinaus sollen Forschungslücken identifiziert werden, bei denen weitere präklinische Forschung für aussagekräftige Ergebnisse notwendig ist. Über die Analyse der Gründe für Heterogenität können möglicherweise Hypothesen darüber generiert werden, wie die verschiedenen Komponenten der Studiendesigns (PICO) die Forschung zur Förderung von Resilienz beeinflussen.

#### **5.3.2 Begriff der Resilienz-fördernden Intervention**

Während des Prozesses, die präklinische Forschung zur Förderung von Resilienz mit dem klar strukturierten Protokoll einer Systematische Übersichtsarbeit in Einklang zu bringen, mussten verschiedene konzeptionelle Fragen beantwortet werden:

Es wurden Interventionen gesucht, die Resilienz aktiv und positiv fördern. Dabei könnte die Sichtweise vertreten werden, dass Interventionen, die Resilienz vermindern oder die Stressvulnerabilität erhöhen, auch als negative Resilienz-fördernde Interventionen betrachtet werden können. Konkret könnte eine Resilienzintervention

in einer Studie positive und in einer anderen Studie negative Auswirkungen auf die Resilienz haben, möglicherweise auch abhängig von den Kontextfaktoren. Die negativ ausgefallene Studie wäre wesentlich weniger wahrscheinlich mit unseren Suchbegriffen zur aktiven und positiven Resilienzförderung zu finden. Dadurch entsteht ein Verzerrungsrisiko, den Effekt der gefundenen Interventionen zu überschätzen.

Nach einem stringenten SR-Studienprotokoll könnte man also korrekterweise nur nach „auf die Resilienz einwirkenden“ Interventionen suchen, um sowohl positive als auch negative Auswirkungen vollständig zu detektieren. Dabei würden allerdings alle durchgeführten Interventionen einfließen, auch die zahlreichen, eindeutig negativen Interventionen der klassischen Stressforschung. Diese Studien sind jedoch nicht Ziel unseres Interesses und verursachen ein hohes Aufkommen nicht erwünschter Daten. Aus diesem Grund wurde beschlossen, den Begriff der Resilienzförderung beizubehalten und das besprochene Verzerrungsrisiko in Kauf zu nehmen.

### 5.3.3 Inhaltliche Fokussierung und Verschärfung der Einschlusskriterien

An verschiedenen Stellen dieser Arbeit wird deutlich, dass der ursprüngliche Ansatz des Projektes thematisch verengt und fokussiert wurde. Die anfängliche Forschungsfrage sah vor, alle Resilienz-fördernden Interventionen in allen Tieren mithilfe von Stresshormon-Outcomes, nicht weiter spezifizierten Verhaltenstests und weiteren biochemischen Parametern zu erfassen. Dieser Ansatz ließ sich in einem solchen Umfang nicht umsetzen. Mit den breit aufgestellten Kriterien wäre es nicht möglich gewesen, dem systematischen Ansatz einer Systematischen Übersichtsarbeit gerecht zu werden, beispielsweise bei der Erstellung einer alle Komponenten erfassenden Suchstrategie. Anschließend wäre der durch die enorme Literaturmenge anfallende Arbeitsaufwand mit den zur Verfügung stehenden Ressourcen nicht zu bewältigen gewesen. Darüber hinaus wären die Ergebnisse wahrscheinlich auch wissenschaftlich von geringerem Wert gewesen, da zu viele Vereinfachungen hätten getroffen werden müssen, die wiederum die Heterogenität erhöht und die Aussagekraft der Übersichtsarbeit reduziert hätten.

Aus diesen Gründen wurde das Projekt mehrfach fokussiert. Weiterhin wurden alle nicht-humanen Tierspezies betrachtet. Hierbei galt jedoch die Einschränkung, dass es sich um gesunde Tiere oder behavioral induzierte Stress-Modelle handeln musste. Die Interventionen wurden in pharmakologische, auf Antidepressiva beschränkte

Interventionen und behaviorale Interventionen fokussiert. Zusätzlich wurden unter anderem pränatale Eingriffe ausgeschlossen. Auf Ebene der Outcomes wurden die biochemischen Parameter auf bestimmte Stresshormone festgelegt und eine Auswahl von Verhaltenstests getroffen.

Diese Spezifikationen sind jedoch nicht als Verlust der Ergebnisbreite zu bewerten, sondern Ausdruck einer notwendigen und produktiven Fokussierung. Sie gewährleisten die generelle Durchführbarkeit des Projektes und stellen die Weichen für das Gewinnen von spezifischen und belastbaren Ergebnissen in der Systematischen Übersichtsarbeit und der Meta-Analyse.

Zur Einordnung der Projektgröße kann eine Studie von Borah et al. (2017) herangezogen werden. In ihrer Meta-Analyse verglichen sie den Umfang und Arbeitsaufwand von 195 Systematischen Übersichtsarbeiten. Dort wurden durchschnittlich 1781 Referenzen gefunden, von denen 1286 im Titel/Abstract-Screening inkludiert wurden. Im mit Abstand größten der untersuchten Übersichtsarbeiten wurden 92.020 Referenzen durch die Suchstrategie eingeschlossen. Mit der Suchstrategie des vorliegenden Projektes wurden insgesamt 44.144 Referenzen durch die Literatursuche erfasst. Im Titel/Abstract-Screening wurden davon 4.387 Referenzen inkludiert. Damit bewegt sich unsere Systematische Übersichtsarbeit im oberen Bereich der untersuchten Systematischen Übersichtsarbeiten. Allerdings wird auch deutlich, dass in unserem Projekt ein verhältnismäßig größerer Anteil an Referenzen bereits im Titel/Abstract Screening ausgeschlossen wurde. Dies liegt möglicherweise darin begründet, dass die Suchstrategie für die Antidepressiva und die Stressterme viele Referenzen aus der Depressions- und Stressforschung einschlossen, die für unsere Resilienz-orientierte Systematische Übersichtsarbeit nicht relevant sind.

#### 5.3.4 Subgruppenanalysen als Schlüssel zu vertieftem Resilienzverständnis

Der Forschungsfrage folgend dienen die geleisteten Vorarbeiten dazu, vielversprechende Interventionen zu identifizieren, die Resilienz im Tierversuch fördern. Um Ursachen für Heterogenität der Ergebnisse untersuchen zu können, wurde gleichzeitig die Möglichkeit geschaffen, andere Komponenten des Studiendesigns wie Populationscharakteristika, die Stressintervention oder die Modalitäten der Outcomeerhebung detailliert zu erfassen. Zusätzlich wird durch die weit gefassten Suchstrategien ([Anlage 1](#) und [Anlage 2](#)) und Einschlusskriterien

(Anlage 3) eine große Studienmenge erfasst. Daraus ergibt sich ein voraussichtlich großer Datensatz von Resilienz-fördernden Studien. Dieser Datenkörper ist lediglich durch die Einschlusskriterien begrenzt und erfasst die Studiencharakteristika mit hoher Genauigkeit. Damit wird ermöglicht, der Forschungsfrage zu Resilienz-fördernden Interventionen nachzugehen und Ursachen für Heterogenität mittels Meta-Regression zu untersuchen.

Daraus eröffnet sich zusätzlich die Chance, Subgruppenanalysen für alle anderen erfassten Studiencharakteristika mit einem Datensatz zu Resilienz-fördernden präklinischen Studien von noch nicht dagewesener Größe durchzuführen. So wird es möglich sein, mit dem vorliegenden *Systematic-Review-Projekt* jeweils für Studiendesign, Population, Stressintervention, Resilienzintervention und Outcomeparameter getrennt zu untersuchen, wo vielversprechende Ansätze für die Erforschung von Resilienzförderung liegen (Abbildung 13) und welchen Einfluss einzelne Komponenten wie z.B. der Tierstamm oder die Auswahl der Outcomeparameter ausüben.

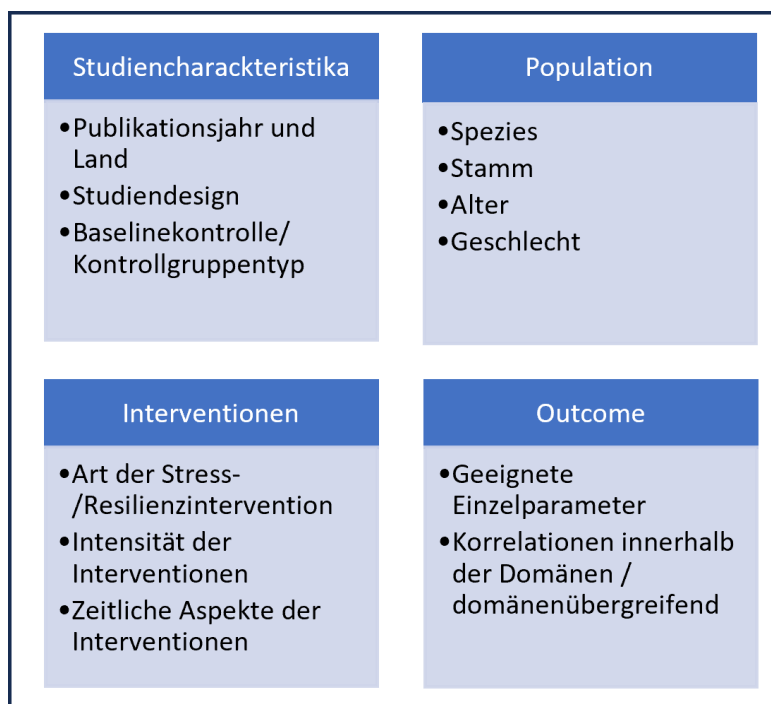


Abbildung 12: Möglichkeiten der Subgruppenanalysenach PICO-Schema.

Auf diese Weise kann eine wichtige Schlussfolgerung vieler wegweisender Übersichtsarbeiten der vergangenen Jahre (Franklin et al., 2012, Russo et al., 2012, Kalisch et al., 2015b, Kalisch et al., 2017, Bhatnagar, 2021) adressiert werden, die sich

für eine genauere Dissektion der einzelnen Resilienzfaktoren und -mechanismen und ihren Korrelaten im Experimentaldesign aussprechen, um das Verständnis von Resilienz weiter zu vertiefen. So kann erhofft werden, die theoretische Basis für das Design von präklinischen Studien zur Resilienzförderung um konkrete Implikationen für die praktische Studiendurchführung zu erweitern (Buenhombre et al., 2021).

Voraussetzung für solch umfangreiche Untersuchungen ist, dass sich die Menge und Qualität der erfassten Daten auf ausreichendem Niveau bewegen. Darüber hinaus könnten die Vergleiche der einzelnen Studienkomponenten vage bleiben, da für viele Komponenten oft keine experimentellen Goldstandards existieren, gegen die verglichen werden könnte. Möglicherweise kann es auch keine einfachen Goldstandards geben, da Resilienzprozesse komplex sind und im Rahmen ihrer Kontextfaktoren interpretiert werden müssen. So muss z.B. untersucht werden, welche Outcometests- und Parameter miteinander korrelieren und so entweder als direktes Maß für Resilienz dienen oder als Surrogatparameter Resilienz mittelbar anzeigen könnten. Bei vielen Subgruppenanalysen im gleichen Datensatz muss auf eine Korrektur für multiple Testung geachtet werden.

## 5.4 Studiendesigns der Primärstudien

### 5.4.1 Stressintervention

Ideal wäre es, die Stressintensität, -dauer und -qualität über verschiedene Stressprotokolle hinweg vergleichbar zu machen. Nach der PASTOR-Theorie entspräche dies  $\sum S$  (Kalisch et al., 2015b). In den eingeschlossenen Studien wurden für mögliche Ansätze der Stressevaluation nach Intensität des empfundenen Stresses wie der Emotionserkennung anhand der Mimik der Versuchstiere (Dolensek et al., 2020) nicht die notwendigen Daten erhoben. Ein möglicher Ansatz zur Klassifikation der Stressprotokolle im tierexperimentellen Bereich, der sich aus den Erfahrungen des Titel/Abstract-Screenings speist, wird in der folgenden Graphik vorgestellt:

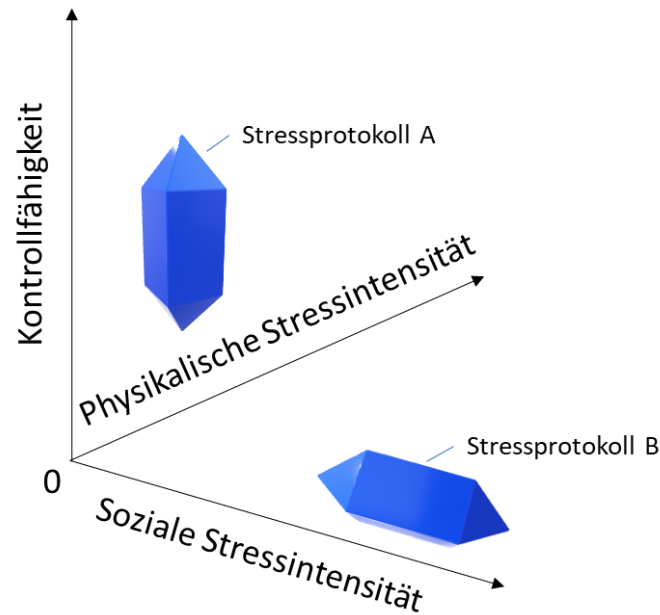


Abbildung 13: Modell zur Klassifikation von Stressoren anhand der sozialen Stressintensität, der physikalischen Stressintensität und der objektiven Kontrollfähigkeit des Tieres über den Stressor.

Dieses Koordinatensystem bezieht sich allein auf die Ursache und Wirkweise des Stressors  $\Sigma S$ . Die Stressreaktion des Organismus wird nicht berücksichtigt, da sie von vielen Kontextfaktoren und interindividuellen Differenzen der Tiere abhängig ist und sich bereits auf die mentale Belastung  $\Sigma P$  auswirken würde (Übersichtsarbeit hierzu siehe McEwen and Gianaros (2011)). Die Achsen des Koordinatensystems bilden die Unterscheidung der Stressursachen in physikalisch und sozial (Kalisch et al., 2015b, Herman and Cullinan, 1997). Diese binäre Kategorialisierung kann noch zu ungenau sein, da in beiden Bereichen mehrere Typen von Stressexposition (z.B. Kälte/Fixierung/Nahrungsentzug oder *social defeat*/Isolation/Jagdstress) existieren, die möglicherweise unterschiedliche Wirkungen erzielen. Je stärker oder länger der Stressor ausgeprägt ist, desto größer wird die jeweilige Stressorenintensität. Die Kombination von Stärke und Dauer kann ebenfalls zu ungenau sein, da erhöhte Stressorstärke oder verlängerte Stressorexposition nicht zwingend austauschbar sind.

Die dritte Achse bezieht sich auf die objektive Kontrollfähigkeit (*objective controlability*) des Stressors als Parameter, der allen Stressexpositionen inhärent ist und unabhängig von der Natur des Stresses (physikalisch/sozial) sein kann. Es besteht ein gleichgerichteter Zusammenhang zwischen der Kontrollfähigkeit des Tieres über verschiedene Aspekte des Stressors und erhöhter Stressorentoleranz (Übersichtsarbeiten: Maier and Watkins (2010), Southwick et al. (2005)). Somit ist die Kontrollfähigkeit als inhärente Eigenschaft von  $\Sigma S$  mitentscheidend dafür, wie stark der

Stressor die mentale Belastung  $P_{T2}$  beeinflusst. Die Kontrollfähigkeit sollte objektiv und allein am Versuchsaufbau beurteilt werden, damit eine Einschätzung des Stressors nicht durch Bewertungsprozesse der Versuchstiere („*appraisal*“ (Kalisch et al., 2015b)) verzerrt wird (Berton et al., 2007) und in  $\sum S$  einfließen.

Ein bestimmtes Stressprotokoll ließe sich nach diesen Faktoren klassifizieren und in das Koordinatensystem eintragen. Eine Schwierigkeit dieses Modelles ist die exakte Erfassung des Ausprägungsgrades der einzelnen Achsen, da die Protokolle immer nur in Relation zueinander (Stressor A < Stressor B < Stressor C etc.) und damit lediglich ordinalskaliert beurteilt werden können. Anhand besonders geeigneter Stressinterventionen könnten Marken oder Bereiche definiert werden, die als Ausgangsbasis für die Einordnung anderer Protokolle in eine Intervall- oder sogar Verhältnisskala dienen und entsprechende Rechenoperationen ermöglichen.

Ein Stressprotokoll sollte in diesem Koordinatensystem nicht als Punkt eingetragen werden, sondern vielmehr als Raum oder „Wolke“, die den Bereich des Koordinatensystems abdeckt, in dem das Stressprotokoll am wahrscheinlichsten seine Wirkung entfaltet. Dies dient der Abbildung der natürlichen Variabilität in der Stressorenexposition  $\sum S$ . Je kleiner der Raum, also die Stressorenvariabilität von  $\sum S$ , desto präziser kann die Resilienz  $R_{T2}$  als Funktion aus  $\sum S$  berechnet werden.

Die Protokolle A und B stehen hier veranschaulichend. Dabei handelt es sich bei A um ein Stressprotokoll mit ähnlich großen sozialen und physikalischen Anteilen und mittlerer Intensität, sodass in diesem Bereich möglicherweise bestimmte Formen des *Chronic Unpredictable Stress*-Pradigmas eingruppiert werden könnten. Protokoll B könnte mit seiner hohen sozialen Komponente und niedriger Intensität z.B. für eine milde Form der maternalen Separation stehen.

Sollte die Einordnung von Stressinterventionen gelingen, deren Resilienz-fördernde Wirkung bereits untersucht wurde, könnten mithilfe der präsentierten Stressorenklassifikation möglicherweise Zusammenhänge und Mechanismen nachgewiesen werden, die den Interventionen zur Stressimpfung gemeinsam sind.

Ein Vorteil dieses Klassifikationssystems wäre die Übertragbarkeit zwischen humaner und tierexperimenteller Forschung, da die Parameter für menschliche und tierexperimentelle Stressoren angewendet werden können. Eine tiefergehende

Einführung einer Klassifikation von Stressprotokollen bedarf zusätzlicher wissenschaftlicher Ausarbeitung und Validierung.

#### 5.4.2 Resilienzintervention

Die im Ergebnisteil präsentierten Studiendesigns erfüllen die Maßgaben, die Kalisch et al. (2015b) für das Design von Studien zur Resilienzforschung stellen. Insbesondere ist es in allen Fällen möglich, Resilienz ex-post-facto als  $\sum P_{T2}$  nach erfolgter Stressexposition zu erfassen. Durch die Extraktion der verschiedenen Event-Zeitpunkte kann überprüft werden, ob ein Outcome nach größerer Latenzzeit die langfristige Resilienzentwicklung abbildet oder schon kurz nach den Interventionen als Surrogatparameter für die mentale Gesundheit dienen kann.

Zu den einzelnen Designs (Abbildung 11) müssen weitere Anmerkungen gemacht werden. Die therapeutische Resilienzintervention bewegt in einem Graubereich zwischen Resilienzförderung und der Therapie bereits eintretender Krankheit. Viele Studien aus der Depressions- und PTSD-Forschung fallen in diese Kategorie, bei denen nicht von Resilienzförderung, sondern klar von therapeutischer Indikation gesprochen werden muss. Als Kriterium für eine größere Resilienzorientierung könnte die *schnelle* Wiederherstellung der mentalen Gesundheit herangezogen werden (Kalisch et al., 2017, Bhatnagar, 2021). Möglicherweise lässt sich jedoch auch keine scharfe Grenze ziehen, da vermutet wurde, dass Antidepressiva wie Imipramin einen Resilienzmechanismus aktivieren, der das Therapieansprechen initiiert (Stassen et al., 2007).

Die supportive Resilienzintervention kann mit größerer Sicherheit als Resilienzfördernd eingeordnet werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung der Stress- und Resilienzintervention steigt die Wahrscheinlichkeit für Interaktionen. Dies könnte dazu führen, dass eine verbesserte mentale Gesundheit  $\Delta \sum P$  nicht durch besseres Coping hervorgerufen wird, sondern die Stressorenlast  $\sum S$  reduziert wird. Deshalb muss für jede Studie mit diesem Design abgewogen werden, wie sich die gleichzeitigen Interventionen am wahrscheinlichsten auf die Tiere auswirken.

Im präventiven 1+1+1-Design ist die Resilienzförderung eindeutig möglich und wäre dem Gebiet der Primärprävention oder Gesundheitsförderung zuzuordnen.

Die drei 1+1+1-Designs bestehen aus den gleichen Komponenten und lassen sich folglich in einer systematischen Übersichtsarbeit gut miteinander vergleichen. Anders

verhält es sich bei dem präventiven 1+1-Design. Die Erfassung von Resilienz-fördernden Effekten ist prinzipiell auch mit diesem Design möglich, da es die Bedingungen für Resilienzmessung mit einer vorbereitenden Resilienzintervention und einer Stressexposition mit Outcome-Erhebung erfüllt. Einige grundlegende Übersichtsarbeiten berichten von der Möglichkeit einer gleichzeitigen Stressexposition und Outcomeerfassung (Franklin et al., 2012, Russo et al., 2012, Scharf and Schmidt, 2012), die für das 1+1-Design notwendig ist. Nichtsdestotrotz können auch in den 1+1+1-Designs für eine umfassende Outcome-Erhebung Testbatterien mit Stresskomponente angewendet werden, die eine Stressexposition umfassen (Jene et al., 2018).

Methodisch unterscheidet sich das 1+1-Design allerdings grundsätzlich von den anderen drei Interventionstypen, sodass für dieses Design eine geringere Vergleichbarkeit zu den anderen Designs besteht. Ein Vorteil kann jedoch die direktere Messung der Resilienzinterventions-Effekte sein, da hier keine zusätzlichen Effekte durch gesonderte Stressinterventionen zu beachten sind. Ein empirisches Gegenargument für die Aufnahme des 1+1-Designs in die Systematische Übersichtsarbeit ist die Tatsache, dass in der Medikamentenentwicklung viele potenziell antidepressive Wirkstoffe in diesem Design (Wirkstoffadministration + *Forced Swim Test/Tail Suspension Test*) auf ihre Wirksamkeit gescreent werden (Amaghnouje et al., 2020, Vilela et al., 2010). Diese Studien würden eine große Datenmenge mit fraglichem Wert für die Resilienzförderung in die Systematische Übersichtsarbeit einbringen.

#### 5.4.3 Kontrollgruppen

Die Überlegungen zum Kontrollgruppendesign aus Kalisch et al. (2015b) können weiter spezifiziert werden: Eine Baseline-Kontrolle der Interventionsgruppe  $C_{T_1}(I)$  entspricht  $\sum P_{T_1}(I)$  und ermöglicht die beste Erfassung individueller Verläufe (*trajectories*) in der Anpassung an Stress und gibt eine Ausgangsbasis für die longitudinale Analyse der Stressreaktion. Bei den Outcometests für  $\sum P_{T_1}$  und  $\sum P_{T_2}$  müssen Lern- und Habituationseffekte berücksichtigt werden, was sowohl die Auswahl der Tests als auch die Aussagekraft der Ergebnisse beeinträchtigen kann.

Habituationseffekte müssen bei der Verwendung von Kontrollgruppen nur beachtet werden, wenn die gleichen Outcomes zu mehreren Zeitpunkten erhoben werden sollen. Eine korrekte Randomisierung kann *Allocation*- und *Selection-Bias* verhindern.

Zu kleine Kontrollgruppen erhöhen das Risiko für zufällige Fehler durch individuelle Ausreißer oder Messfehler. Bei Kontrollgruppen in Versuchen zur Resilienzförderung müssen generell Stressinterventions- und Resilienzinterventions-Kontrollgruppen ( $C_S$  und  $C_R$ ) unterschieden werden. In der Stresskontrolle werden die Tiere keiner Stressexposition unterzogen, in der Resilienzkontrolle keiner Resilienz-fördernden Intervention oder einem Placebo. Mit  $C_S$  kann überprüft werden, welche Effekte die Resilienzintervention ohne Stressexposition auf die Tiere hatte, bzw. ob der Stressor die Wirkung der Resilienzintervention beeinflusst.  $C_R$  dient zur Quantifizierung der Wirkung der Resilienz-fördernden Intervention.

Zusätzlich ist die Verwendung einer Gruppe ohne Stress- und ohne Resilienzintervention  $C_{R,S}$  möglich. Diese Gruppe erfüllt den gleichen Zweck wie eine Baseline-Messung mit dem Nachteil, individuelle Verläufe weniger gut abbilden zu können und den Vorteil, Habituationseffekte zu vermeiden. Sie sollte auch verwendet werden, wenn interventionsunabhängige Variablen und mögliche Störfaktoren (*Confounder*), wie die Entwicklung der Tiere mit steigendem Alter, untersucht werden sollen.

Wie in Abb. 14 exemplarisch für das präventive 1+1+1-Design dargestellt, sind in den 1+1+1-Designs im einfachsten Fall Kontrollen in Form von Baselinekontrollen  $C_{T1}(I)$  oder Resilienzinterventionskontrollen  $C_R$  notwendig. Sie sind ausreichend, um Effekte der Resilienzintervention zu detektieren. Je nach Studienziel können sie durch eine Stressinterventionskontrolle  $C_S$ , eine vollständig naive Kontrollgruppe ohne Interventionen  $C_{R,S}$  und Baseline-Messungen der Resilienzinterventionskontrolle  $C_{T1}(C_R)$  ergänzt werden.

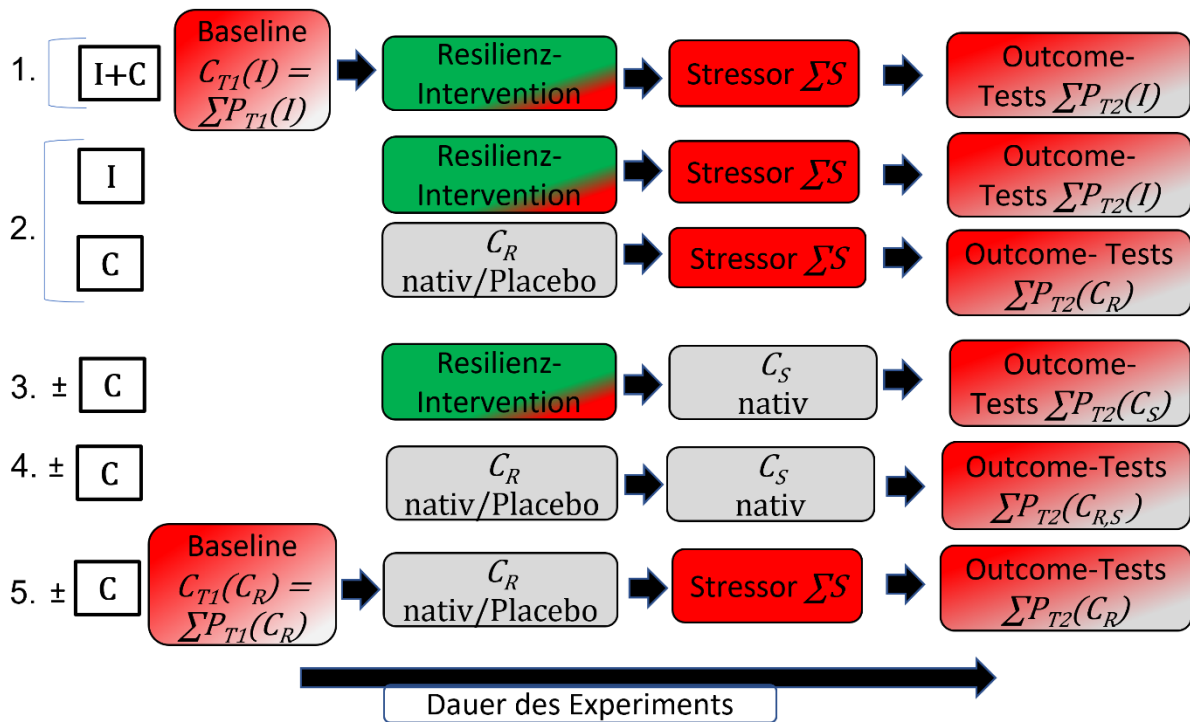


Abbildung 14: Kontrollgruppendesigns des präventiven 1+1+1-Studiendesigns. 1: Baseline-Kontrolle bei longitudinalem Studiendesign. 2: Resilienzinterventionskontrolle bei horizontalem Studiendesign. Diese beiden Designs sind notwendig, um Effekte der Resilienzintervention zu detektieren. Die übrigen Designs können je nach Forschungsfrage zusätzlich integriert werden. 3: Stressinterventionskontrolle. Sie zeigt Effekte der Resilienzintervention ohne anschließenden Stress. Bei Stress-Outcome-Tests entspricht sie einem präventiven 1+1-Design. 4: vollständig naive Kontrollgruppe. Sie kann zur Korrektur altersbedingter Confounder während einer longitudinalen Studie durchgeführt werden. 5: Baseline-Werte im Arm der Resilienzinterventionskontrolle kombinieren longitudinales und horizontales Studiendesign. Grün: protektive Intervention, rot: Stresskomponente, grau: neutraler Reiz.

Im 1+1-Design (Abb.15) sind lediglich Resilienzinterventionskontrollen  $C_R$  problemlos möglich. Dabei wird eine native Tiergruppe den Outcometests mit integriertem Stressor unterzogen. Baselinekontrollen  $C_{T1}(I)$  sind streng genommen nicht möglich, da eine Baseline-Erhebung in diesem Fall zwingend mit der damit verbundenen Stressorenexposition einherginge und einem Wechsel zum therapeutischen 1+1+1-Design mit dem relevanten Stressor vor der Resilienzintervention gleichkäme. Auch Stressinterventionskontrollen  $C_S$  sind nicht möglich, da die Stressexposition im 1+1-Design untrennbar mit der Outcomeerhebung verbunden und damit unverzichtbar ist.

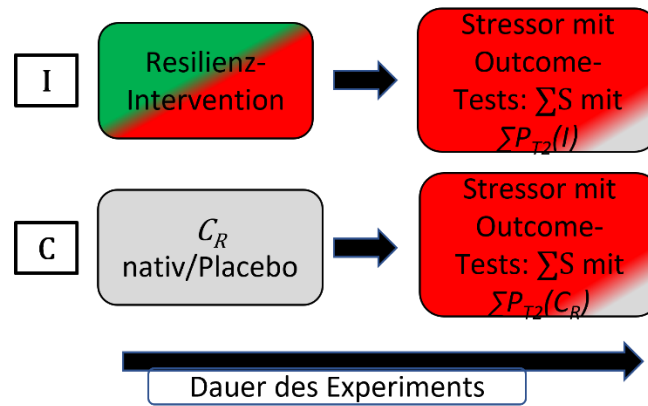


Abbildung 15: Kontrollgruppendesign des präventiven 1+1-Studiendesigns. Die Resilienzinterventionskontrolle ist das einzig mögliche Kontrollgruppendesign des 1+1-Studiendesigns. Dadurch sind 1+1-Studien horizontal, ein longitudinales Design ist nicht möglich. Grün: protektive Intervention, rot: Stresskomponente, grau: neutraler Reiz.

Sollte es in gelingen, die oben besprochenen Parameter Stress  $\sum S$  und die mentalen Belastungen zu verschiedenen Zeitpunkten (z.B.  $\sum P_{T1}(I)$  und  $\sum P_{T2}(I)$ ) oder der verschiedenen Gruppen (z.B.  $\sum P_{T2}(I)$  und  $\sum P_{T2}(C_R)$ ) zu quantifizieren, wären die Voraussetzungen gegeben, um auch die Resilienz  $R_{T2}$  nach Kalisch et al. (2015b) aus  $\sum S$  und  $\Delta \sum P$  zu berechnen und damit objektiv messbar zu machen.

Es ist wichtig, die Studiendesigns klar voneinander zu trennen und nicht zu vermischen, da je nach Interventions- und Kontrollgruppendesign unterschiedliche Ergebnisinterpretationen zulässig sind, z.B. abhängig von longitudinalem oder horizontalem Design. Für die Systematische Übersichtsarbeit ist es deswegen entscheidend, Studien- und Kontrollgruppendesigns der Primärstudien klar zu identifizieren und entsprechend auszuwerten. Auch für zukünftige Primärstudien kann es von Nutzen sein, mithilfe des erarbeiteten Hintergrundes ein passendes Studiendesign auszuwählen.

## 5.5 Ausblick

### 5.5.1 Limitationen und Möglichkeitsräume des Projektes

Verschiedene Faktoren limitieren die Aussagekraft des Forschungsprojektes: Die ursprüngliche Forschungsfrage musste auf Resilienz-fördernde Interventionen mit Antidepressiva und behavioralen Interventionen eingegrenzt werden. Durch die Konzentration auf Resilienz-fördernde Interventionen besteht ein Verzerrungsrisiko, Studien mit nicht-Resilienz-fördernden Ergebnissen auszuschließen, was zu einer Überschätzung der Effektstärken der Interventionen führen kann. Dadurch, dass nur ein Outcome-Zeitpunkt erhoben wird, können keine Aussagen über die zeitliche

Entwicklung der Resilienzreaktion getroffen werden. Deswegen wird es primär nicht möglich sein, zwischen Interventionen zu unterscheiden, die entweder die Stressresilienz oder die Stressresistenz fördern. Für vielversprechende Interventionen sollten sich deswegen weitere Untersuchungen dahingehend anschließen. Eine allgemeine Limitation liegt in den Herausforderungen bei der Validierung von Experimenten an Tieren und ihrer Interpretation für die Übertragbarkeit auf den Menschen. Für die Phänotypisierung von Nagetieren in Depressionsmodellen wird auf die Übersichtsarbeit von Daniels et al. (2020) verwiesen. Gerade in einer Systematischen Übersichtsarbeit, die einen höheren Evidenzgrad als eine Primärstudie beansprucht, müssen diese Fragen adressiert werden. Aufgrund der Größe des Projektes besteht außerdem ein Risiko für Ungenauigkeiten im Detail, beispielsweise der genauen Erfassung der Interventionsmodalitäten.

Eine Unschärfe liegt in der Abgrenzung der pharmakologischen Intervention mit Antidepressiva. Alle klassischen Antidepressiva sind sicher abgebildet, mögliche Unsicherheiten bestehen allerdings in den Grenzbereichen von Wirkstoffen, die von den Autor:innen mit einer „antidepressant-like“-Wirkung beschrieben werden. Weitere mögliche Überschneidungsstellen sind Wirkstoffe wie Cannabinoide oder Opioide mit anxiolytischen, sedierenden oder stimulierenden Wirkungskomponenten. Für die Verwendung von medikamentösen Interventionen zur präklinischen Resilienzforschung existiert noch kein übergeordnetes Rahmenwerk, das die vielen verschiedenen Medikamentengruppen einordnet oder klare Grenzen zwischen der Verwendung im Resilienzkontext oder zur Therapie von Krankheiten setzen kann.

Vielmehr bestehen Hinweise, dass eine effektive Antidepressiva-Therapie mit früher Therapieantwort möglicherweise einen molekularen oder zellulären Resilienzmechanismus initiiert, der unabhängig von den unterschiedlichen Mechanismen der Wirkstoffe zur Remission führt (Stassen et al., 2007). Eine Meta-Analyse für mehrere Wirkstoffe und mit einem größeren Patientenkollektiv konnte bestätigen, dass eine schnelle Therapieantwort die Wahrscheinlichkeit für eine Remission der Depression erhöht (Wagner et al., 2017). Können in der Systematischen Übersichtsarbeit Hinweise gefunden werden, dass verschiedene Wirkstoffe über den Depressionskontext hinaus Resilienz-fördernd wirken, sollten die zu Grunde liegenden Mechanismen und die klinischen Anwendungsmöglichkeiten weiter untersucht werden. Bei entsprechender Evidenz könnten der Gruppe der Resilienz-fördernden Wirkstoffe im Idealfall gemeinsame oder mehrere unabhängige

proresiliente Wirkmechanismen zugeschrieben werden. Auf dieser Grundlage könnte die Resilienz-fördernde Medikamentengruppe als Proresilienta (*proresiliants*) bezeichnet werden, analog zu „Anti-depressiva“ oder „Pro-kinetika“. Bis zu diesem Schritt wäre allerdings noch eine ausführliche Validierung des Konzeptes erforderlich.

Wieder konkret auf die vorliegende Arbeit bezogen ist der Grundstein gelegt, um das Projekt mit der Veröffentlichung einer Systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse abzuschließen. Wie genau sich diese Schritte gestalten werden, wird erst im Laufe der Datenextraktion abzusehen sein. Entscheidend dafür sind Qualität und Quantität der erhobenen Daten. Als Ursachensuche für bestehende Heterogenität zwischen den Studien sollte eine Meta-Regression angeschlossen werden (Soliman et al., 2020). Eine Anleitung zur präklinischen Meta-Analyse bietet (Vesterinen et al., 2014). So besteht trotz der oben genannten Limitationen die Aussicht, vielversprechende Interventionen zu identifizieren, die Resilienz im Tierversuch aktiv fördern. Damit ist es wahrscheinlich, die Forschungsfrage erfolgreich beantworten zu können.

Über die Beantwortung der Forschungsfrage hinaus ergibt sich die Chance, mit dem gesammelten Datensatz weitere Subgruppenanalysen durchzuführen, um besser zu verstehen, wie sich die einzelnen Komponenten der Experimente auswirken. Das so vertiefte Verständnis für präklinische Forschung zur Förderung von Resilienz kann möglicherweise dazu beitragen, das experimentelle Design zukünftiger präklinischer Studien zu verbessern und hilfreiche Implikationen für die klinische Forschung und Anwendung zu liefern.

## 5.5.2 Ausblick zur Resilienzforschung

### 5.5.2.1 *Translationale Bedeutung*

Bei der Konzeption der Systematischen Übersichtsarbeit wurde versucht, durchgängig auf einen hohen translationalen Wert der Arbeit achten. Dies spiegelt sich unter anderem in den Einschlusskriterien des Titel/Abstract-Screenings wieder, die so eingeschränkt wurden, dass vor allem Studien eingeschlossen werden, deren Designs und Komponenten sich durch hohe Translationalität auszeichnen. So wurden beispielsweise Studien an *Knock-out*-Tieren ausgeschlossen, da für Wildtyp-Tiere eine direktere Übertragung in menschliche Populationen zugrunde gelegt wurde. Auch die verwendeten Outcomes und die Einteilung der Verhaltenstests in Domänen orientieren

sich an Kriterien, die eine hohe Konstruktvalidität gewährleisten (Kalisch et al., 2015b, Daniels et al., 2020).

Bezüglich der Resilienz-fördernden Interventionen dürften für die pharmakologischen Interventionen je nach Applikationsweg gute Bedingungen für eine Übertragung in die klinische Forschung vorliegen. Die behavioralen Interventionen scheinen weniger einfach direkt übertragbar. Erkenntnisse zum Einfluss von frühkindlichem Stress, sozialer Isolation oder stimulierender Umgebung („*environmental enrichment*“) auf die Resilienz könnten hilfreich sein, um Studien über protektive Umfeldfaktoren für die mentale Gesundheit von Menschen zu unterstützen. In abgewandelter Form könnten die Ergebnisse auch in das Design von Resilienztrainings (Joyce et al., 2018) im Sinne behavioraler Interventionen in Menschen mit einfließen.

Die in der Depressionstherapie bereits angewendeten Prozeduren wie Schlafentzug, transkranielle Magnetstimulation, Lichttherapie oder körperliches Training konnten im vorliegenden Projekt nicht oder nicht vollständig abgebildet werden. Hier besteht die Möglichkeit, gesonderte präklinische Systematische Übersichtsarbeiten durchzuführen, um die präklinische Evidenz dieser Therapieformen für die Förderung von Resilienz zu eruieren.

In einem Rahmenwerk für das Design von Resilienzstudien in Menschen unterbreiten Chmitorz et al. (2018) drei Vorschläge zur theoretischen Basis und Studienmethodik in Menschen: Sie empfehlen eine Outcome-orientierte Resilienzdefinition, eine Outcome-orientierte Erhebung von Resilienz als Veränderung der mentalen Gesundheit relativ zur Stressorenbelastung und die Implementierung von methodischen Standards für zukünftige Interventionsstudien. Diese Empfehlungen wurden im Design des vorliegenden Projektes beachtet. Zusätzlich könnten die Ergebnisse der Systematischen Übersichtsarbeit dazu beitragen, die geforderten methodischen Standards auch für präklinische Interventionsstudien schärfer herauszuarbeiten und größere methodische Homogenität zukünftiger Studien zu fördern.

Insgesamt ist ein Grundstein für Ergebnisse von hohem translationalem Wert gelegt. Dennoch ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht absehbar, ob und welche Ergebnisse aus der Systematischen Übersichtsarbeit weiterer präklinischer Reproduktion und Validierung bedürfen und bald in den Menschen übertragen werden können.

## 6 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation ist Teil eines Projektes zur Durchführung einer Systematischen Übersichtsarbeit und einer Meta-Analyse zu Resilienz-fördernden Interventionen im Tiermodell. Die ursprüngliche Forschungsfrage „Was sind die Effekte von pharmakologischer Behandlung zur Resilienz-Förderung und/oder Stressimpfung auf Resilienz in verschiedenen Tierspezies?“ wurde fokussiert, um mit den vorhandenen Ressourcen eine methodisch korrekte Systematische Übersichtsarbeit zu ermöglichen. Nach der Fokussierung umfassten die zu untersuchenden Resilienz-Interventionen eine pharmakologische Ebene mit Wirkstoffen mit antidepressiver Wirkung und behaviorale Interventionen, z.B. frühkindlichen Stress. Darüber hinaus wurden auch in den anderen PICO-Komponenten Verschärfungen der Einschlusskriterien vorgenommen, um die Literaturmenge zu reduzieren und auf translational vielversprechende Studiendesigns zu spezifizieren. Mittels einer systematischen Literatursuche wurden 44.144 Referenzen identifiziert, von denen nach der Deduplizierung 30.848 Referenzen im Titel/Abstract-Screening weiter selektiert wurden. Hier erfüllten 4.387 Studien die Einschlusskriterien und gingen in das Volltextscreening ein. Weiterhin wurde die Tabelle zur Extraktion der Studiencharakteristika und -daten aufgebaut. Die *Risk-of-Bias*-Analyse wurde methodisch vorbereitet. Die auf diese Arbeiten aufbauenden Schritte Volltextscreening, Datenextraktion, *Risk-of-Bias*-Analyse und die Meta-Analyse wurden somit vorbereitet.

Infolgedessen kann die Forschungsfrage des Projektes in dieser Dissertation noch nicht beantwortet werden. Nichtsdestotrotz bleiben alle Ziele des Forschungsprojektes erreichbar. Dazu gehört zuvorderst die Identifikation Resilienz-fördernder Interventionen und eine Abschätzung ihrer Effektstärken über alle untersuchten nicht-humanen Tierspezies hinweg, um damit die klinische Forschung und Praxis zur Resilienzförderung zu unterstützen. Auf eine hohe translationale Verwertbarkeit der Ergebnisse wurde in allen Arbeitsschritten geachtet.

Die Chance, zur Analyse der Resilienz-fördernden Intervention auch alle anderen Studiencharakteristika detailliert zu extrahieren, ermöglicht darüber hinaus weitere wertvolle Untersuchungen: Der so erhobene Datensatz kann in Subgruppenanalysen auf die Auswirkungen aller anderen Studienkomponenten wie Design, Tiermodell, Stressintervention und Outcometests auf ihre Aussagekraft und Eignung in Resilienz-

fördernden Studien untersucht werden. So ergibt sich erstmals in der präklinischen Forschung zur Förderung von Resilienz spezieübergreifend die Möglichkeit, an einem systematisch erhobenen Datensatz zu überprüfen, welche Studiencharakteristika sich am besten eignen, um Resilienzförderung allgemein oder einzelne Aspekte von Resilienzförderung in Zukunft effektiver zu erforschen. Im Idealfall können Empfehlungen zur Harmonisierung des theoretischen Fundamentes, der Methoden und der Berichterstattung zukünftiger Primärstudien abgegeben werden (Kalisch et al., 2017). Eine Fokussierung auf gemeinsame Standards würde zudem einen Beitrag zur Verfolgung der 3R-Prinzipien tierexperimenteller Forschung leisten (Russell and Burch, 1959).

Hinsichtlich der theoretischen Basis der Resilienzforschung bietet die Systematische Übersichtsarbeit die Chance, auf hohem Evidenzniveau einen empirischen Beitrag aus der präklinischen Forschung zu leisten. So könnten Resilienzfaktoren identifiziert oder validiert werden und ein Beitrag zur Diskussion um die Existenz einzelner und globaler Resilienzmechanismen (Kalisch et al., 2015b) geleistet werden. Weiterhin werden bereits in dieser Arbeit eine Quantifizierung der Stressexposition und eine Vergleichbarkeit tierexperimenteller und klinischer Studiendesigns zur Resilienzförderung diskutiert (Chmitorz et al., 2018).

Diese Dissertation soll nicht nur einen Beitrag zur Förderung individueller Stressresilienz leisten, sondern darüber hinaus ein tieferes Verständnis der allgemeinen Mechanismen von Tieren zur Bewältigung psychischer Widrigkeiten, Stressoren und Traumata (*adversity*) ermöglichen. Damit sich dieses erweiterte Wissen zur Förderung von Stressresilienz tatsächlich in einer verbesserten mentalen Gesundheit widerspiegelt, darf die Förderung von Resilienz nicht dazu ausgenutzt werden, Menschen bei wachsender Resilienz immer größeren Belastungen auszusetzen. Vielmehr stellen ein lebenswertes und wertschätzendes Umfeld Ausgangsvoraussetzungen dar, um stressassoziierte Erkrankungen zu reduzieren und mentale Gesundheit zu ermöglichen (Munch et al., 2021). Im Bewusstsein dieses Grundsatzes sollte versucht werden, die Resilienz der Menschen gegenüber Stressoren weiter zu verbessern.

## 7 Literaturverzeichnis

- AIT-BELGNAOUI, A., DURAND, H., EUTAMENE, H., HOUDEAU, E., FERRIER, L., FIORAMONTI, J., BUENO, L. P. & THEODOROU, V. 2010. T2031 Attenuation of the Hypothalamic-pituitary-Adrenal (HPA) Response to Stress by Lactobacillus Farciminis Treatment is Mediated Through a Prevention of Gut Leakiness and Associated Lipopolysaccharide Upload in Rats. *Gastroenterology*, 5, S-617.
- AMAGHNOUJE, A., MECHCHATE, H., ES-SAFI, I., BOUKHIRA, S., A, S. A., O, M. N., F, A. N., CONTE, R., CALARCO, A. & BOUSTA, D. 2020. Subacute Assessment of the Toxicity and Antidepressant-Like Effects of Origanum Majorana L. Polyphenols in Swiss Albino Mice. *Molecules*, 25.
- ANTONOVSKY, A. 1987. *Unraveling the mystery of health: How people manage stress and stay well*, Jossey-bass.
- ANTONOVSKY, A. 1996. The salutogenic model as a theory to guide health promotion1. *Health Promotion International*, 11, 11-18.
- ARMARIO, A. 2021. The forced swim test: Historical, conceptual and methodological considerations and its relationship with individual behavioral traits. *Neurosci Biobehav Rev*, 128, 74-86.
- ASHOKAN, A., SIVASUBRAMANIAN, M. & MITRA, R. 2016. Seeding Stress Resilience through Inoculation. *Neural Plast*, 2016, 4928081.
- AYASH, S., SCHMITT, U., LYONS, D. M. & MÜLLER, M. B. 2020. Stress inoculation in mice induces global resilience. *Translational Psychiatry*, 10, 200.
- BAGOT, R. C., CATES, H. M., PURUSHOTHAMAN, I., VIALOU, V., HELLER, E. A., YIEH, L., LABONTE, B., PENA, C. J., SHEN, L., WITTENBERG, G. M. & NESTLER, E. J. 2017. Ketamine and Imipramine Reverse Transcriptional Signatures of Susceptibility and Induce Resilience-Specific Gene Expression Profiles. *Biol Psychiatry*, 81, 285-295.
- BAGUSAT, C., KUNZLER, A., SCHLECHT, J., FRANKE, A. G., CHMITORZ, A. & LIEB, K. 2018. Pharmacological neuroenhancement and the ability to recover from stress – a representative cross-sectional survey among the German population. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 13, 37.
- BAILEY, J. M., OLIVERI, A. N. & LEVIN, E. D. 2015. Pharmacological analyses of learning and memory in zebrafish (*Danio rerio*). *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 139 Pt B, 103-111.
- BAYER O, C. O. L., HOFFMANN D, SCHWEIZER S. 2019. *Praxisleitfaden Systematische Literaturrecherche der Universitätsmedizin Mainz [Internet]. Version 1. Dezember 2019.*
- BECKER, K., SHOOK, J. R., DARRAGH, M. & GIORDANO, J. 2017. A four-part working bibliography of neuroethics: Part 4 - Ethical issues in clinical and social applications of neuroscience. *Philos Ethics Humanit Med*, 12, 1.
- BELZUNG, C. & LEMOINE, M. 2011. Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, 1, 9.
- BERTON, O., COVINGTON, H. E., 3RD, EBNER, K., TSANKOVA, N. M., CARLE, T. L., ULERY, P., BHONSLE, A., BARROT, M., KRISHNAN, V., SINGEWALD, G. M., SINGEWALD, N., BIRNBAUM, S., NEVE, R. L. & NESTLER, E. J. 2007. Induction of deltaFosB in the periaqueductal gray by stress promotes active coping responses. *Neuron*, 55, 289-300.
- BHATNAGAR, S. 2021. Rethinking stress resilience. *Trends Neurosci*, 44, 936-945.

- BONANNO, G. A. 2004. Loss, trauma, and human resilience: have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *American psychologist*, 59, 20.
- BONANNO, G. A., ROMERO, S. A. & KLEIN, S. I. 2015. The Temporal Elements of Psychological Resilience: An Integrative Framework for the Study of Individuals, Families, and Communities. *Psychological Inquiry*, 26, 139-169.
- BONAPERSONA, V., KENTROP, J., VAN LISSA, C. J., VAN DER VEEN, R., JOELS, M. & SARABDJITSINGH, R. A. 2019. The behavioral phenotype of early life adversity: A 3-level meta-analysis of rodent studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 102, 299-307.
- BORAH, R., BROWN, A. W., CAPERS, P. L. & KAISER, K. A. 2017. Analysis of the time and workers needed to conduct systematic reviews of medical interventions using data from the PROSPERO registry. *BMJ Open*, 7.
- BRACHMAN, R. A., MCGOWAN, J. C., PERUSINI, J. N., LIM, S. C., PHAM, T. H., FAYE, C., GARDIER, A. M., MENDEZ-DAVID, I., DAVID, D. J., HEN, R. & DENNY, C. A. 2016. Ketamine as a Prophylactic Against Stress-Induced Depressive-like Behavior. *Biological Psychiatry*, 79, 776-786.
- BROCKHURST, J., CHELEUITTE-NIEVES, C., BUCKMASTER, C. L., SCHATZBERG, A. F. & LYONS, D. M. 2015. Stress inoculation modeled in mice. *Translational Psychiatry*, 5, e537-e537.
- BUENHOMBRE, J., DAZA-CARDONA, E. A., SOUSA, P. & GOUVEIA, A., JR. 2021. Different influences of anxiety models, environmental enrichment, standard conditions and intraspecies variation (sex, personality and strain) on stress and quality of life in adult and juvenile zebrafish: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 131, 765-791.
- BUNIAK, L., DARRAGH, M. & GIORDANO, J. 2014. A four-part working bibliography of neuroethics: part 1: overview and reviews--defining and describing the field and its practices. *Philos Ethics Humanit Med*, 9, 9.
- CHARNEY, D. S. 2004. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *American journal of Psychiatry*, 161, 195-216.
- CHATTERJEE, A. 2013. The ethics of neuroenhancement. *Handb Clin Neurol*, 118, 323-34.
- CHMITORZ, A., KUNZLER, A., HELMREICH, I., TUSCHER, O., KALISCH, R., KUBIAK, T., WESSA, M. & LIEB, K. 2018. Intervention studies to foster resilience - A systematic review and proposal for a resilience framework in future intervention studies. *Clin Psychol Rev*, 59, 78-100.
- COCHRANE, A. L. 1971. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services. *Nuffield Provincial Hospitals Trust*.
- COHEN, S. & SYME, S. L. 1985. Issues in the study and application of social support. *Social support and health*, 3, 3-22.
- COMMONS, K. G., CHOLANIANS, A. B., BABB, J. A. & EHLINGER, D. G. 2017. The Rodent Forced Swim Test Measures Stress-Coping Strategy, Not Depression-like Behavior. *ACS Chem Neurosci*, 8, 955-960.
- COPPOLA, D. M. & PARRISH WATERS, R. 2021. The olfactory bulbectomy disease model: A Re-evaluation. *Physiol Behav*, 240, 113548.
- CORBETT, B. F., LUZ, S., ARNER, J., PEARSON-LEARY, J., SENGUPTA, A., TAYLOR, D., GEHRMAN, P., ROSS, R. & BHATNAGAR, S. 2019. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 in the medial prefrontal cortex promotes stress resilience by reducing inflammatory processes. *Nature communications*, 10, 1-13.

- COUNCIL, N. R. 2010. Guide for the care and use of laboratory animals.
- COVINGTON, H. E., 3RD, MAZE, I., LAPLANT, Q. C., VIALOU, V. F., OHNISHI, Y. N., BERTON, O., FASS, D. M., RENTHAL, W., RUSH, A. J., 3RD, WU, E. Y., GHOSE, S., KRISHNAN, V., RUSSO, S. J., TAMMINGA, C., HAGGARTY, S. J. & NESTLER, E. J. 2009. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *J Neurosci*, 29, 11451-60.
- COVINGTON, H. E., 3RD, VIALOU, V. F., LAPLANT, Q., OHNISHI, Y. N. & NESTLER, E. J. 2011. Hippocampal-dependent antidepressant-like activity of histone deacetylase inhibition. *Neurosci Lett*, 493, 122-6.
- CRAMER, A. O., VAN BORKULO, C. D., GILTAY, E. J., VAN DER MAAS, H. L., KENDLER, K. S., SCHEFFER, M. & BORSBOOM, D. 2016. Major depression as a complex dynamic system. *PLoS one*, 11, e0167490.
- DANIELS, S., HORMAN, T., LAPOINTE, T., MELANSON, B., STORACE, A., KENNEDY, S. H., FREY, B. N., RIZVI, S. J., HASSEL, S., MUELLER, D. J., PARIKH, S. V., LAM, R. W., BLIER, P., FARZAN, F., GIACOBBE, P., MILEV, R., PLACENZA, F., SOARES, C. N., TURECKI, G., UHER, R. & LERI, F. 2020. Reverse translation of major depressive disorder symptoms: A framework for the behavioural phenotyping of putative biomarkers. *J Affect Disord*, 263, 353-366.
- DARRAGH, M., BUNIAK, L. & GIORDANO, J. 2015. A four-part working bibliography of neuroethics: part 2--Neuroscientific studies of morality and ethics. *Philos Ethics Humanit Med*, 10, 2.
- DASKALAKIS, N. P., BAGOT, R. C., PARKER, K. J., VINKERS, C. H. & DE KLOET, E. R. 2013. The three-hit concept of vulnerability and resilience: toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 1858-73.
- DE ABREU, M. S., GIACOMINI, A., GENARIO, R., RECH, N., CARBONI, J., LAKSTYGAL, A. M., AMSTISLAVSKAYA, T. G., DEMIN, K. A., LEONARD, B. E., VLOK, M., HARVEY, B. H., PIATO, A., BARCELLOS, L. J. G. & KALUEFF, A. V. 2020. Non-pharmacological and pharmacological approaches for psychiatric disorders: Re-appraisal and insights from zebrafish models. *Pharmacol Biochem Behav*, 193, 172928.
- DE RISIO, L., BORGI, M., PETTORRUSO, M., MIULI, A., OTTOMANA, A. M., SOCIALI, A., MARTINOTTI, G., NICOLO, G., MACRI, S., DI GIANNANTONIO, M. & ZORATTO, F. 2020. Recovering from depression with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Transl Psychiatry*, 10, 393.
- DE VRIES, R. B. M., WEVER, K. E., AVEY, M. T., STEPHENS, M. L., SENA, E. S. & LEENAARS, M. 2014. The Usefulness of Systematic Reviews of Animal Experiments for the Design of Preclinical and Clinical Studies. *ILAR Journal*, 55, 427-437.
- DEPASQUALE, C., NEUBERGER, T., HIRRLINGER, A. M. & BRAITHWAITE, V. A. 2016. The influence of complex and threatening environments in early life on brain size and behaviour. *Proc Biol Sci*, 283.
- DJULBEGOVIC, B. & GUYATT, G. H. 2017. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*, 390, 415-423.
- DOLENSEK, N., GEHRLACH, D. A., KLEIN, A. S. & GOGOLLA, N. 2020. Facial expressions of emotion states and their neuronal correlates in mice. *Science*, 368, 89-94.
- DOUGLAS, T. 2014. The dual-use problem, scientific isolationism and the division of moral labour. *Monash Bioeth Rev*, 32, 86-105.

- DUMAN, C. H., SCHLESINGER, L., RUSSELL, D. S. & DUMAN, R. S. 2008. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain research*, 1199, 148-158.
- EARVOLINO-RAMIREZ, M. Resilience: A concept analysis. *Nursing forum*, 2007. Wiley Online Library, 73-82.
- EASTERBROOK, P. J., BERLIN, J. A., GOPALAN, R. & MATTHEWS, D. R. 1991. Publication bias in clinical research. *Lancet*, 337, 867-72.
- ERIKSEN, M. B. & FRANDBSEN, T. F. 2018. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *J Med Libr Assoc*, 106, 420-431.
- FALCONER, J., LIBRARY & ARCHIEVES SERVICE BLOG & MEDICINE, L. S. O. H. T. 2018. *Removing duplicates from an EndNote library [Internet] Letzte Aktualisierung: 7.12.2018. URL: <https://blogs.lshrm.ac.uk/library/2018/12/07/removing-duplicates-from-an-endnote-library/> . .*
- FANG, W., ZHANG, J., HONG, L., HUANG, W., DAI, X., YE, Q. & CHEN, X. 2020. Metformin ameliorates stress-induced depression-like behaviors via enhancing the expression of BDNF by activating AMPK/CREB-mediated histone acetylation. *Journal of affective disorders*, 260, 302-313.
- FEDER, A., NESTLER, E. J. & CHARNEY, D. S. 2009. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci*, 10, 446-57.
- FERNANDES, J. & GUPTA, G. L. 2019. N-acetylcysteine attenuates neuroinflammation associated depressive behavior induced by chronic unpredictable mild stress in rat. *Behavioural brain research*, 364, 356-365.
- FOX, S., LYDON, S., BYRNE, D., MADDEN, C., CONNOLLY, F. & O'CONNOR, P. 2018. A systematic review of interventions to foster physician resilience. *Postgrad Med J*, 94, 162-170.
- FRANKLIN, T. B., SAAB, B. J. & MANSUY, I. M. 2012. Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability. *Neuron*, 75, 747-61.
- FRIEDMAN, A. K., JUAREZ, B., KU, S. M., ZHANG, H., CALIZO, R. C., WALSH, J. J., CHAUDHURY, D., ZHANG, S., HAWKINS, A., DIETZ, D. M., MURROUGH, J. W., RIBADENEIRA, M., WONG, E. H., NEVE, R. L. & HAN, M. H. 2016. KCNQ channel openers reverse depressive symptoms via an active resilience mechanism. *Nat Commun*, 7, 11671.
- FRIEDMAN, A. K., WALSH, J. J., JUAREZ, B., KU, S. M., CHAUDHURY, D., WANG, J., LI, X., DIETZ, D. M., PAN, N., VIALOU, V. F., NEVE, R. L., YUE, Z. & HAN, M. H. 2014. Enhancing depression mechanisms in midbrain dopamine neurons achieves homeostatic resilience. *Science*, 344, 313-9.
- GILAN, D. A., KUNZLER, A. & LIEB, K. 2018. Gesundheitsförderung und Resilienz. *PSYCH up2date*, 12, 155-169.
- GRISSOM, N. & BHATNAGAR, S. 2009. Habituation to repeated stress: Get used to it. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92, 215-224.
- GUYATT, G., CAIRNS, J., CHURCHILL, D., COOK, D., HAYNES, B., HIRSH, J., IRVINE, J., LEVINE, M., LEVINE, M., NISHIKAWA, J., SACKETT, D., BRILL-EDWARDS, P., GERSTEIN, H., GIBSON, J., JAESCHKE, R., KERIGAN, A., NEVILLE, A., PANJU, A., DETSKY, A., ENKIN, M., FRID, P., GERRITY, M., LAUPACIS, A., LAWRENCE, V., MENARD, J., MOYER, V., MULROW, C., LINKS, P., OXMAN, A., SINCLAIR, J. & TUGWELL, P. 1992. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA*, 268, 2420-2425.

- HAN, M. H. & NESTLER, E. J. 2017. Neural Substrates of Depression and Resilience. *Neurotherapeutics*, 14, 677-686.
- HERMAN, J. P. & CULLINAN, W. E. 1997. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences*, 20, 78-84.
- HIGGINS, J., THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ & (EDITORS), W. V. 2021. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)*. Cochrane, 2021. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- HIGGINS, J. P., ALTMAN, D. G., GOTZSCHE, P. C., JUNI, P., MOHER, D., OXMAN, A. D., SAVOVIC, J., SCHULZ, K. F., WEEKS, L., STERNE, J. A., COCHRANE BIAS METHODS, G. & COCHRANE STATISTICAL METHODS, G. 2011. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 343, d5928.
- HIGHLAND, J. N., ZANOS, P., GEORGIU, P. & GOULD, T. D. 2019. Group II metabotropic glutamate receptor blockade promotes stress resilience in mice. *Neuropsychopharmacology*, 44, 1788-1796.
- HOOIJMANS, C. R., HLAVICA, M., SCHULER, F. A. F., GOOD, N., GOOD, A., BAUMGARTNER, L., GALENO, G., SCHNEIDER, M. P., JUNG, T., DE VRIES, R. & INEICHEN, B. V. 2019. Remyelination promoting therapies in multiple sclerosis animal models: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 9, 822.
- HOOIJMANS, C. R. & RITSKES-HOITINGA, M. 2013. Progress in using systematic reviews of animal studies to improve translational research. *PLoS Med*, 10, e1001482.
- HOOIJMANS, C. R., ROVERS, M. M., DE VRIES, R. B., LEENAARS, M., RITSKES-HOITINGA, M. & LANGENDAM, M. W. 2014. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*, 14, 43.
- HORN, S. R., CHARNEY, D. S. & FEDER, A. 2016. Understanding resilience: New approaches for preventing and treating PTSD. *Exp Neurol*, 284, 119-132.
- HUZIAN, O., BAKA, J., CSAKVARI, E., DOBOS, N., LERANTH, C., SIKLOS, L., DUMAN, R. S., FARKAS, T. & HAJSZAN, T. 2021. Stress Resilience is Associated with Hippocampal Synaptoprotection in the Female Rat Learned Helplessness Paradigm. *Neuroscience*, 459, 85-103.
- IACOVIELLO, B. M. & CHARNEY, D. S. 2014. Psychosocial facets of resilience: implications for preventing posttrauma psychopathology, treating trauma survivors, and enhancing community resilience. *European journal of psychotraumatology*, 5, 23970.
- JACKSON, D., FIRTKO, A. & EDENBOROUGH, M. 2007. Personal resilience as a strategy for surviving and thriving in the face of workplace adversity: A literature review. *Journal of advanced nursing*, 60, 1-9.
- JENE, T., GASSEN, N. C., OPITZ, V., ENDRES, K., MULLER, M. B. & VAN DER KOOIJ, M. A. 2018. Temporal profiling of an acute stress-induced behavioral phenotype in mice and role of hippocampal DRR1. *Psychoneuroendocrinology*, 91, 149-158.
- JORM, A. F., PATTEN, S. B., BRUGHA, T. S. & MOJTABAI, R. 2017. Has increased provision of treatment reduced the prevalence of common mental disorders? Review of the evidence from four countries. *World Psychiatry*, 16, 90-99.
- JOYCE, S., SHAND, F., TIGHE, J., LAURENT, S. J., BRYANT, R. A. & HARVEY, S. B. 2018. Road to resilience: a systematic review and meta-analysis of resilience training programmes and interventions. *BMJ Open*, 8, e017858.

- JUENGST, E. T. 1997. Can enhancement be distinguished from prevention in genetic medicine? *J Med Philos*, 22, 125-42.
- KALISCH, R., BAKER, D. G., BASTEN, U., BOKS, M. P., BONANNO, G. A., BRUMMELMAN, E., CHMITORZ, A., FERNANDEZ, G., FIEBACH, C. J., GALATZER-LEVY, I., GEUZE, E., GROPPA, S., HELMREICH, I., HENDLER, T., HERMANS, E. J., JOVANOVIC, T., KUBIAK, T., LIEB, K., LUTZ, B., MULLER, M. B., MURRAY, R. J., NIEVERGELT, C. M., REIF, A., ROELOFS, K., RUTTEN, B. P. F., SANDER, D., SCHICK, A., TUSCHER, O., DIEST, I. V., HARMELEN, A. V., VEER, I. M., VERMETTEN, E., VINKERS, C. H., WAGER, T. D., WALTER, H., WESSA, M., WIBRAL, M. & KLEIM, B. 2017. The resilience framework as a strategy to combat stress-related disorders. *Nat Hum Behav*, 1, 784-790.
- KALISCH, R., MÜLLER, M. B. & TUSCHER, O. 2015a. Advancing empirical resilience research. *Behavioral and Brain Sciences*, 38, e128.
- KALISCH, R., MÜLLER, M. B. & TUSCHER, O. 2015b. A conceptual framework for the neurobiological study of resilience. *Behav Brain Sci*, 38, e92.
- KARNIB, N., EL-GHANDOUR, R., EL HAYEK, L., NASRALLAH, P., KHALIFEH, M., BARMO, N., JABRE, V., IBRAHIM, P., BILEN, M., STEPHAN, J. S., HOLSON, E. B., RATAN, R. R. & SLEIMAN, S. F. 2019. Lactate is an antidepressant that mediates resilience to stress by modulating the hippocampal levels and activity of histone deacetylases. *Neuropsychopharmacology*, 44, 1152-1162.
- KATZ, M., LIU, C., SCHAEER, M., PARKER, K. J., OTTET, M. C., EPPS, A., BUCKMASTER, C. L., BAMMER, R., MOSELEY, M. E., SCHATZBERG, A. F., ELIEZ, S. & LYONS, D. M. 2009. Prefrontal plasticity and stress inoculation-induced resilience. *Dev Neurosci*, 31, 293-9.
- KECK, M., ENGELMANN, M., MÜLLER, M., HENNIGER, M., HERMANN, B., RUPPRECHT, R., NEUMANN, I., TOSCHI, N., LANDGRAF, R. & POST, A. 2000. Repetitive transcranial magnetic stimulation induces active coping strategies and attenuates the neuroendocrine stress response in rats. *Journal of Psychiatric Research*, 34, 265-276.
- KELLERMEYER, L., HARNKE, B. & KNIGHT, S. 2018. Covidence and Rayyan. *Journal of the Medical Library Association*, 106.
- KENDLER, K. S., KARKOWSKI, L. M. & PRESCOTT, C. A. 1999. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 156, 837-841.
- KENT, M. & DAVIS, M. C. 2010. The emergence of capacity-building programs and models of resilience.
- KILKENNY, C., PARSONS, N., KADYSZEWSKI, E., FESTING, M. F. W., CUTHILL, I. C., FRY, D., HUTTON, J. & ALTMAN, D. G. 2009. Survey of the Quality of Experimental Design, Statistical Analysis and Reporting of Research Using Animals. *PLOS ONE*, 4, e7824.
- KIM, H., PARK, H. J., HAN, S. M., HAHM, D. H., LEE, H. J., KIM, K. S. & SHIM, I. 2009. The effects of acupuncture stimulation at PC6 (Neiguan) on chronic mild stress-induced biochemical and behavioral responses. *Neurosci Lett*, 460, 56-60.
- KONDRAKIEWICZ, K., KOSTECKI, M., SZADZIŃSKA, W. & KNAPSKA, E. 2019. Ecological validity of social interaction tests in rats and mice. *Genes Brain Behav*, 18, e12525.
- KOREVAAR, D. A., HOOFT, L. & TER RIET, G. 2011. Systematic reviews and meta-analyses of preclinical studies: Publication bias in laboratory animal experiments. *Laboratory Animals*, 45, 225-230.

- KRISHNAN, V., HAN, M. H., GRAHAM, D. L., BERTON, O., RENTHAL, W., RUSSO, S. J., LAPLANT, Q., GRAHAM, A., LUTTER, M., LAGACE, D. C., GHOSE, S., REISTER, R., TANNOUS, P., GREEN, T. A., NEVE, R. L., CHAKRAVARTY, S., KUMAR, A., EISCH, A. J., SELF, D. W., LEE, F. S., TAMMINGA, C. A., COOPER, D. C., GERSHENFELD, H. K. & NESTLER, E. J. 2007. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*, 131, 391-404.
- KUNZLER, A. M., HELMREICH, I., CHMITORZ, A., KONIG, J., BINDER, H., WESSA, M. & LIEB, K. 2020a. Psychological interventions to foster resilience in healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD012527.
- KUNZLER, A. M., HELMREICH, I., KONIG, J., CHMITORZ, A., WESSA, M., BINDER, H. & LIEB, K. 2020b. Psychological interventions to foster resilience in healthcare students. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD013684.
- LAZARUS, R. S. & FOLKMAN, S. 1984. *Stress, appraisal, and coping*, Springer publishing company.
- LEENAARS, C. H. C., DRINKENBURG, W. H. P., NOLTEN, C., DEMATTEIS, M., JOOSTEN, R., FEENSTRA, M. G. P. & DE VRIES, R. B. M. 2019. Sleep and Microdialysis: An Experiment and a Systematic Review of Histamine and Several Amino Acids. *J Circadian Rhythms*, 17, 7.
- LEENAARS, M., HOOIJMANS, C. R., VAN VEGGEL, N., TER RIET, G., LEEFLANG, M., HOOFT, L., VAN DER WILT, G. J., TILLEMA, A. & RITSKES-HOITINGA, M. 2012. A step-by-step guide to systematically identify all relevant animal studies. *Lab Anim*, 46, 24-31.
- LEPORE, S. J. & REVENSON, T. A. 2006. Resilience and Posttraumatic Growth: Recovery, Resistance, and Reconfiguration. *Handbook of posttraumatic growth: Research & practice*. Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- LEPPIN, A. L., BORA, P. R., TILBURT, J. C., GIONFRIDDO, M. R., ZEBALLOS-PALACIOS, C., DULOHERY, M. M., SOOD, A., ERWIN, P. J., BRITO, J. P., BOEHMER, K. R. & MONTORI, V. M. 2014. The efficacy of resiliency training programs: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*, 9, e111420.
- LEVINE, S. 1956. A further study of infantile handling and adult avoidance learning. *Journal of personality*.
- LEVINE, S. 1957. Infantile Experience and Resistance to Physiological Stress. *Science*, 126, 405.
- LEVINE, S. 1962. Plasma-free corticosteroid response to electric shock in rats stimulated in infancy. *Science*, 135, 795-6.
- LEVINE, S. 2005. Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 939-46.
- LINO DE OLIVEIRA, C., BOLZAN, J. A., SURGET, A. & BELZUNG, C. 2020. Do antidepressants promote neurogenesis in adult hippocampus? A systematic review and meta-analysis on naive rodents. *Pharmacol Ther*, 210, 107515.
- LOBO, M. K., ZAMAN, S., DAMEZ-WERNO, D. M., KOO, J. W., BAGOT, R. C., DINIERI, J. A., NUGENT, A., FINKEL, E., CHAUDHURY, D., CHANDRA, R., RIBERIO, E., RABKIN, J., MOUZON, E., CACHEPE, R., CHEER, J. F., HAN, M. H., DIETZ, D. M., SELF, D. W., HURD, Y. L., VIALOU, V. & NESTLER, E. J. 2013.  $\Delta$ FosB induction in striatal medium spiny neuron subtypes in response to chronic pharmacological, emotional, and optogenetic stimuli. *J Neurosci*, 33, 18381-95.

- LODOSO-TORRECILLA, I., KLEIN GUNNEWIEK, R., GROSFELD, E. C., DE VRIES, R. B. M., HABIBOVIC, P., JANSEN, J. A. & VAN DEN BEUCKEN, J. 2020. Bioinorganic supplementation of calcium phosphate-based bone substitutes to improve in vivo performance: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *Biomater Sci*, 8, 4792-4809.
- LUDOLPH, P., KUNZLER, A. M., STOFFERS-WINTERLING, J., HELMREICH, I. & LIEB, K. 2019. Interventions to Promote Resilience in Cancer Patients. *Dtsch Arztebl Int*, 51-52, 865-872.
- LUTHAR, S. S., CICCETTI, D. & BECKER, B. 2000. The construct of resilience: a critical evaluation and guidelines for future work. *Child Dev*, 71, 543-62.
- LYONS, D. M., AYASH, S., SCHATZBERG, A. F. & MÜLLER, M. B. 2023. Ecological validity of social defeat stressors in mouse models of vulnerability and resilience. *Neurosci Biobehav Rev*, 145, 105032.
- LYONS, D. M., BUCKMASTER, C. L. & SCHATZBERG, A. F. 2018. Learning to actively cope with stress in female mice. *Psychoneuroendocrinology*, 96, 78-83.
- LYONS, D. M. & PARKER, K. J. 2007. Stress inoculation-induced indications of resilience in monkeys. *J Trauma Stress*, 20, 423-33.
- MACEDO, T., WILHEIM, L., GONÇALVES, R., COUTINHO, E. S., VILETE, L., FIGUEIRA, I. & VENTURA, P. 2014. Building resilience for future adversity: a systematic review of interventions in non-clinical samples of adults. *BMC Psychiatry*, 14, 227.
- MAIER, S. F. & WATKINS, L. R. 2010. Role of the medial prefrontal cortex in coping and resilience. *Brain Research*, 1355, 52-60.
- MANCINI, A. D. & BONANNO, G. A. 2009. Predictors and parameters of resilience to loss: Toward an individual differences model. *Journal of personality*, 77, 1805-1832.
- MARTIN, A., BECKER, K., DARRAGH, M. & GIORDANO, J. 2016. A four-part working bibliography of neuroethics: part 3 - "second tradition neuroethics" - ethical issues in neuroscience. *Philos Ethics Humanit Med*, 11, 7.
- MAUCHER, I. V. 2019. Esketamin. *Gelbe Liste Pharmaindex*. [Internet] Letzte Aktualisierung: 07.11.2019. Zitiert am 03.02.2022. URL:[https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Esketamin\\_45078](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Esketamin_45078).
- MCEWEN, B. S. & GIANAROS, P. J. 2011. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annual review of medicine*, 62, 431-445.
- MEICHENBAUM, D. 1977. Stress-inoculation training. *Cognitive-behavior modification*. Springer.
- MILIC, M., SCHMITT, U., LUTZ, B. & MÜLLER, M. B. 2021. Individual baseline behavioral traits predict the resilience phenotype after chronic social defeat. *Neurobiol Stress*, 14, 100290.
- MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J. & ALTMAN, D. G. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, 6, e1000097.
- MORENO, J. D. 2005. Dual Use and the Moral Taint Problem. *The American Journal of Bioethics*, 5, 52 - 53.
- MUL, J. D., SOTO, M., CAHILL, M. E., RYAN, R. E., TAKAHASHI, H., SO, K., ZHENG, J., CROOTE, D. E., HIRSHMAN, M. F. & LA FLEUR, S. E. 2018. Voluntary wheel running promotes resilience to chronic social defeat stress in mice: a role for nucleus accumbens  $\Delta$ FosB. *Neuropsychopharmacology*, 43, 1934-1942.
- MUNCH, N., MAHDIANI, H., LIEB, K. & PAUL, N. W. 2021. Resilience beyond reductionism: ethical and social dimensions of an emerging concept in the neurosciences. *Med Health Care Philos*, 24, 55-63.

- NANDAM, L. S., BRAZEL, M., ZHOU, M. & JHAVERI, D. J. 2019. Cortisol and Major Depressive Disorder-Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. *Front Psychiatry*, 10, 974.
- NASRALLAH, P., HAIDAR, E. A., STEPHAN, J. S., EL HAYEK, L., KARNIB, N., KHALIFEH, M., BARMO, N., JABRE, V., HOUBEIKA, R., GHANEM, A., NASSER, J., ZEENI, N., BASSIL, M. & SLEIMAN, S. F. 2019. Branched-chain amino acids mediate resilience to chronic social defeat stress by activating BDNF/TRKB signaling. *Neurobiology of Stress*, 11, 100170.
- NOBLE, L. J., GONZALEZ, I., MERUVA, V., CALLAHAN, K. A., BELFORT, B. D., RAMANATHAN, K., MEYERS, E., KILGARD, M. P., RENNAKER, R. L. & MCINTYRE, C. 2017. Effects of vagus nerve stimulation on extinction of conditioned fear and post-traumatic stress disorder symptoms in rats. *Translational Psychiatry*, 7, e1217-e1217.
- NOWACK, K. M. 1989. Coping style, cognitive hardiness, and health status. *Journal of behavioral medicine*, 12, 145-158.
- OLESEN, J., GUSTAVSSON, A., SVENSSON, M., WITTCHEN, H. U. & JÖNSSON, B. 2012. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*, 19, 155-62.
- OUZZANI, M., HAMMADY, H., FEDOROWICZ, Z. & ELMAGARMID, A. 2016. Rayyan- a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, 5, 210.
- OZBAY, F., JOHNSON, D. C., DIMOULAS, E., MORGAN III, C., CHARNEY, D. & SOUTHWICK, S. 2007. Social support and resilience to stress: from neurobiology to clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*, 4, 35.
- PAGE, M. J., MCKENZIE, J. E., BOSSUYT, P. M., BOUTRON, I., HOFFMANN, T. C., MULROW, C. D., SHAMSEER, L., TETZLAFF, J. M., AKL, E. A., BRENNAN, S. E., CHOU, R., GLANVILLE, J., GRIMSHAW, J. M., HRÓBJARTSSON, A., LALU, M. M., LI, T., LODER, E. W., MAYO-WILSON, E., MCDONALD, S., MCGUINNESS, L. A., STEWART, L. A., THOMAS, J., TRICCO, A. C., WELCH, V. A., WHITING, P. & MOHER, D. 2021. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*, 134, 178-189.
- PARKER, K. J., BUCKMASTER, C. L., JUSTUS, K. R., SCHATZBERG, A. F. & LYONS, D. M. 2005. Mild early life stress enhances prefrontal-dependent response inhibition in monkeys. *Biological Psychiatry*, 57, 848-855.
- PARKER, K. J., BUCKMASTER, C. L., SUNDLASS, K., SCHATZBERG, A. F., LYONS, D. M. 2006. Maternal mediation, stress inoculation, and the development of neuroendocrine stress resistance in primates. *PNAS*, 103.
- PARKER, K. J. & MAESTRIPIERI, D. 2011. Identifying key features of early stressful experiences that produce stress vulnerability and resilience in primates. *Neurosci Biobehav Rev*, 35, 1466-83.
- PAULUS, M., HAASE, L., JOHNSON, D., SIMMONS, A., POTTERAT, E., VAN ORDEN, K. & SWAIN, J. 2014. Neural Mechanisms as Putative Targets for Warfighter Resilience and Optimal Performance.
- PERCIE DU SERT, N., HURST, V., AHLUWALIA, A., ALAM, S., AVEY, M. T., BAKER, M., BROWNE, W. J., CLARK, A., CUTHILL, I. C., DIRNAGL, U., EMERSON, M., GARNER, P., HOLGATE, S. T., HOWELLS, D. W., KARP, N. A., LAZIC, S. E., LIDSTER, K., MACCALLUM, C. J., MACLEOD, M., PEARL, E. J., PETERSEN, O. H., RAWLE, F., REYNOLDS, P., ROONEY, K., SENA, E. S., SILBERBERG, S. D., STECKLER, T. & WÜRBEL, H. 2020. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLOS Biology*, 18, e3000410.

- PRICE, R. B. 2016. From Mice to Men: Can Ketamine Enhance Resilience to Stress? *Biol Psychiatry*, 79, e57-9.
- PRYCE, C. R., AUBERT, Y., MAIER, C., PEARCE, P. C. & FUCHS, E. 2011. The developmental impact of prenatal stress, prenatal dexamethasone and postnatal social stress on physiology, behaviour and neuroanatomy of primate offspring: studies in rhesus macaque and common marmoset. *Psychopharmacology (Berl)*, 214, 33-53.
- RAFF, H. 2016. CORT, Cort, B, Corticosterone, and now Cortistatin: Enough Already! *Endocrinology*, 157, 3307-8.
- RAMSTEIJN, A. S., VAN DE WIJER, L., RANDO, J., VAN LUIJK, J., HOMBERG, J. R. & OLIVIER, J. D. A. 2020. Perinatal selective serotonin reuptake inhibitor exposure and behavioral outcomes: A systematic review and meta-analyses of animal studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 114, 53-69.
- RETHLEFSEN, M. L., KIRTLEY, S., WAFFENSCHMIDT, S., AYALA, A. P., MOHER, D., PAGE, M. J. & KOFFEL, J. B. 2021. PRISMA-S: an extension to the PRISMA statement for reporting literature searches in systematic reviews(). *J Med Libr Assoc*, 109, 174-200.
- RICHARDSON, W. S., WILSON, M. C., NISHIKAWA, J. & HAYWARD, R. S. 1995. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *Acp j club*, 123, A12-A13.
- RITSKES-HOITINGA, M., LEENAARS, M., AVEY, M., ROVERS, M. & SCHOLTEN, R. 2014. Systematic reviews of preclinical animal studies can make significant contributions to health care and more transparent translational medicine. *Cochrane Database Syst Rev*, ED000078.
- RUSSELL, W. M. S. & BURCH, R. L. 1959. *The principles of humane experimental technique*, Methuen.
- RUSSO, S. J., MURROUGH, J. W., HAN, M. H., CHARNEY, D. S. & NESTLER, E. J. 2012. Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci*, 15, 1475-84.
- SACKETT, D. L., ROSENBERG, W. M., GRAY, J. A., HAYNES, R. B. & RICHARDSON, W. S. 1996. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj*, 312, 71-2.
- SALEHPOUR, F., RASTA, S. H., MOHADDES, G., SADIGH-ETEGHAD, S. & SALARIRAD, S. 2016. Therapeutic effects of 10-Hz Pulsed wave lasers in rat depression model: A comparison between near-infrared and red wavelengths. *Lasers in surgery and medicine*, 48, 695-705.
- SANDERCOCK, P. & ROBERTS, I. 2002. Systematic reviews of animal experiments. *The Lancet*, 360, 586.
- SCHARF, S. H. & SCHMIDT, M. V. 2012. Animal models of stress vulnerability and resilience in translational research. *Curr Psychiatry Rep*, 14, 159-65.
- SCHEFFER, M., BOLHUIS, J. E., BORSBOOM, D., BUCHMAN, T. G., GIJZEL, S. M. W., GOULSON, D., KAMMENGA, J. E., KEMP, B., VAN DE LEEMPUT, I. A., LEVIN, S., MARTIN, C. M., MELIS, R. J. F., VAN NES, E. H., ROMERO, L. M. & OLDE RIKKERT, M. G. M. 2018. Quantifying resilience of humans and other animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115, 11883-11890.
- SERCHOV, T., SCHWARZ, I., THEISS, A., SUN, L., HOLZ, A., DÖBRÖSSY, M. D., SCHWARZ, M. K., NORMANN, C., BIBER, K. & VAN CALKER, D. 2020. Enhanced adenosine A(1) receptor and Homer1a expression in hippocampus modulates the resilience to stress-induced depression-like behavior. *Neuropharmacology*, 162, 107834.
- SHEA, B. J., REEVES, B. C., WELLS, G., THUKU, M., HAMEL, C., MORAN, J., MOHER, D., TUGWELL, P., WELCH, V., KRISTJANSSON, E. & HENRY, D. A.

2017. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 358, j4008.
- SOLIMAN, N., RICE, A. S. C. & VOLLERT, J. 2020. A practical guide to preclinical systematic review and meta-analysis. *Pain*, 161, 1949-1954.
- SOUTHWICK, S. M., LITZ, B. T., CHARNEY, D. & FRIEDMAN, M. J. 2011. *Resilience and mental health: Challenges across the lifespan*, Cambridge university press.
- SOUTHWICK, S. M., VYTHILINGAM, M. & CHARNEY, D. S. 2005. The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. *Annu Rev Clin Psychol*, 1, 255-91.
- STASSEN, H. H., ANGST, J., HELL, D., SCHARFETTER, C. & SZEGEDI, A. 2007. Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *J Clin Psychiatry*, 68, 1195-205.
- STREKALOVA, T., SPANAGEL, R., BARTSCH, D., HENN, F. A. & GASS, P. 2004. Stress-induced anhedonia in mice is associated with deficits in forced swimming and exploration. *Neuropsychopharmacology*, 29, 2007-17.
- TOYODA, A. 2020. Nutritional interventions for promoting stress resilience: Recent progress using psychosocial stress models of rodents. *Anim Sci J*, 91, e13478.
- TRECCANI, G., STERN, A., MENON, J., RITSKES-HOITINGA, M., NARDI, L. & MÜLLER, M. B. 2021. Interventions promoting resilience in animals: a systematic review. Internet. *PROSPERO*.
- UNGAR, M. 2011. The social ecology of resilience: addressing contextual and cultural ambiguity of a nascent construct. *Am J Orthopsychiatry*, 81, 1-17.
- VALE, W., SPIESS, J., RIVIER, C. & RIVIER, J. 1981. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science*, 213, 1394-7.
- VAN DER MIERDEN, S., HOOIJMANS, C. R., TILLEMA, A. H., REHN, S., BLEICH, A. & LEENAARS, C. H. 2021. Laboratory animals search filter for different literature databases: PubMed, Embase, Web of Science and PsycINFO. *Lab Anim*, 236772211045485.
- VESTERINEN, H. M., SENA, E. S., EGAN, K. J., HIRST, T. C., CHUROLOV, L., CURRIE, G. L., ANTONIC, A., HOWELLS, D. W. & MACLEOD, M. R. 2014. Meta-analysis of data from animal studies: a practical guide. *J Neurosci Methods*, 221, 92-102.
- VIALOU, V., BAGOT, R. C., CAHILL, M. E., FERGUSON, D., ROBISON, A. J., DIETZ, D. M., FALLON, B., MAZEI-ROBISON, M., KU, S. M., HARRIGAN, E., WINSTANLEY, C. A., JOSHI, T., FENG, J., BERTON, O. & NESTLER, E. J. 2014. Prefrontal cortical circuit for depression- and anxiety-related behaviors mediated by cholecystokinin: role of  $\Delta$ FosB. *J Neurosci*, 34, 3878-87.
- VIALOU, V., ROBISON, A. J., LAPLANT, Q. C., COVINGTON, H. E., 3RD, DIETZ, D. M., OHNISHI, Y. N., MOUZON, E., RUSH, A. J., 3RD, WATTS, E. L., WALLACE, D. L., IÑIGUEZ, S. D., OHNISHI, Y. H., STEINER, M. A., WARREN, B. L., KRISHNAN, V., BOLAÑOS, C. A., NEVE, R. L., GHOSE, S., BERTON, O., TAMMINGA, C. A. & NESTLER, E. J. 2010. DeltaFosB in brain reward circuits mediates resilience to stress and antidepressant responses. *Nat Neurosci*, 13, 745-52.
- VILELA, F. C., PADILHA MDE, M., ALVES-DA-SILVA, G., SONCINI, R. & GIUSTI-PAIVA, A. 2010. Antidepressant-like activity of *Sonchus oleraceus* in mouse models of immobility tests. *J Med Food*, 13, 219-22.
- VOS, T., LIM, S. S., ABBAFATI, C., ABBAS, K. M., ABBASI, M., ABBASIFARD, M., ABBASI-KANGEVARI, M., ABBASTABAR, H., ABD-ALLAH, F., ABDELALIM,

- A., ABDOLLAHI, M., ABDOLLAHPOUR, I., ABOLHASSANI, H., ABOYANS, V., ABRAMS, E. M., ABREU, L. G., ABRIGO, M. R. M., ABU-RADDAD, L. J., ABUSHOUK, A. I., ACEBEDO, A., ACKERMAN, I. N., ADABI, M., ADAMU, A. A., ADEBAYO, O. M., ADEKANMBI, V., ADELSON, J. D., ADETOKUNBOH, O. O., ADHAM, D., AFSHARI, M., AFSHIN, A., AGARDH, E. E., AGARWAL, G., AGESA, K. M., AGHAALI, M., AGHAMIR, S. M. K., AGRAWAL, A., AHMAD, T., AHMADI, A., AHMADI, M., AHMADIEH, H., AHMADPOUR, E., AKALU, T. Y., AKINYEMI, R. O., AKINYEMIJU, T., AKOMBI, B., AL-ALY, Z., ALAM, K., ALAM, N., ALAM, S., ALAM, T., ALANZI, T. M., ALBERTSON, S. B., ALCALDE-RABANAL, J. E., ALEMA, N. M., ALI, M., ALI, S., ALICANDRO, G., ALIJANZADEH, M., ALINIA, C., ALIPOUR, V., ALJUNID, S. M., ALLA, F., ALLEBECK, P., ALMASI-HASHIANI, A., ALONSO, J., AL-RADDADI, R. M., ALTIRKAWI, K. A., ALVIS-GUZMAN, N., ALVIS-ZAKZUK, N. J., AMINI, S., AMINI-RARANI, M., AMINORROAYA, A., AMIRI, F., AMIT, A. M. L., AMUGSI, D. A., AMUL, G. G. H., ANDERLINI, D., ANDREI, C. L., ANDREI, T., ANJOMSHOA, M., ANSARI, F., ANSARI, I., ANSARI-MOGHADDAM, A., ANTONIO, C. A. T., ANTONY, C. M., ANTRIYANDARTI, E., ANVARI, D., ANWER, R., ARABLOO, J., ARAB-ZOZANI, M., ARAVKIN, A. Y., ARIANI, F., ÄRNLÖV, J., ARYAL, K. K., ARZANI, A., ASADI-ALIABADI, M., ASADI-POOYA, A. A., ASGHARI, B., ASHBAUGH, C., ATNAFU, D. D., et al. 2020. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990&#x2013;2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396, 1204-1222.
- WAGNER, S., ENGEL, A., ENGELMANN, J., HERZOG, D., DREIMULLER, N., MULLER, M. B., TADIC, A. & LIEB, K. 2017. Early improvement as a resilience signal predicting later remission to antidepressant treatment in patients with Major Depressive Disorder: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 94, 96-106.
- WAGNILD, G. M. & YOUNG, H. M. 1993. Development and psychometric. *Journal of nursing measurement*, 1, 165-17847.
- WALSH, J. J., FRIEDMAN, A. K., SUN, H., HELLER, E. A., KU, S. M., JUAREZ, B., BURNHAM, V. L., MAZEI-ROBISON, M. S., FERGUSON, D., GOLDEN, S. A., KOO, J. W., CHAUDHURY, D., CHRISTOFFEL, D. J., POMERANZ, L., FRIEDMAN, J. M., RUSSO, S. J., NESTLER, E. J. & HAN, M. H. 2014. Stress and CRF gate neural activation of BDNF in the mesolimbic reward pathway. *Nat Neurosci*, 17, 27-9.
- WANG, D., LEVINE, J. L. S., AVILA-QUINTERO, V., BLOCH, M. & KAFFMAN, A. 2020. Systematic review and meta-analysis: effects of maternal separation on anxiety-like behavior in rodents. *Transl Psychiatry*, 10, 174.
- WANG, J., HODES, G. E., ZHANG, H., ZHANG, S., ZHAO, W., GOLDEN, S. A., BI, W., MENARD, C., KANA, V., LEOEUF, M., XIE, M., BREGMAN, D., PFAU, M. L., FLANIGAN, M. E., ESTEBAN-FERNÁNDEZ, A., YEMUL, S., SHARMA, A., HO, L., DIXON, R., MERAD, M., HAN, M.-H., RUSSO, S. J. & PASINETTI, G. M. 2018. Epigenetic modulation of inflammation and synaptic plasticity promotes resilience against stress in mice. *Nature Communications*, 9, 477.
- WIEGEL, C., SATTLER, S., GÖRITZ, A. S. & DIEWALD, M. 2016. Work-related stress and cognitive enhancement among university teachers. *Anxiety, Stress, & Coping*, 29, 100-117.
- WILKINSON, M. B., XIAO, G., KUMAR, A., LAPLANT, Q., RENTHAL, W., SIKDER, D., KODADEK, T. J. & NESTLER, E. J. 2009. Imipramine treatment and

- resiliency exhibit similar chromatin regulation in the mouse nucleus accumbens in depression models. *J Neurosci*, 29, 7820-32.
- WOOK KOO, J., LABONTÉ, B., ENGMANN, O., CALIPARI, E. S., JUAREZ, B., LORSCH, Z., WALSH, J. J., FRIEDMAN, A. K., YORGASON, J. T., HAN, M. H. & NESTLER, E. J. 2016. Essential Role of Mesolimbic Brain-Derived Neurotrophic Factor in Chronic Social Stress-Induced Depressive Behaviors. *Biol Psychiatry*, 80, 469-478.
- WORLD-HEALTH-ORGANIZATION 2002. Mental health global action programme (mhGAP): close the gap, dare to care. World Health Organization.
- YAO, W., ZHANG, J.-C., ISHIMA, T., DONG, C., YANG, C., REN, Q., MA, M., HAN, M., WU, J., SUGANUMA, H., USHIDA, Y., YAMAMOTO, M. & HASHIMOTO, K. 2016. Role of Keap1-Nrf2 signaling in depression and dietary intake of glucoraphanin confers stress resilience in mice. *Scientific Reports*, 6, 30659.
- YAO, Z.-F. & HSIEH, S. 2019. Neurocognitive Mechanism of Human Resilience: A Conceptual Framework and Empirical Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16, 5123.
- YIN, Y. Q., ZHANG, C., WANG, J. X., HOU, J., YANG, X. & QIN, J. 2015. Chronic caffeine treatment enhances the resilience to social defeat stress in mice. *Food Funct*, 6, 479-91.
- ZANOS, P., MOADDEL, R., MORRIS, P. J., GEORGIU, P., FISHELL, J., ELMER, G. I., ALKONDON, M., YUAN, P., PRIBUT, H. J., SINGH, N. S., DOSSOU, K. S. S., FANG, Y., HUANG, X.-P., MAYO, C. L., WAINER, I. W., ALBUQUERQUE, E. X., THOMPSON, S. M., THOMAS, C. J., ZARATE JR, C. A. & GOULD, T. D. 2016. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*, 533, 481-486.
- ZHANG, H., CHAUDHURY, D., NECTOW, A. R., FRIEDMAN, A. K., ZHANG, S., JUAREZ, B., LIU, H., PFAU, M. L., ALEYASIN, H., JIANG, C., CRUMILLER, M., CALIPARI, E. S., KU, S. M., MOREL, C., TZAVARAS, N., MONTGOMERY, S. E., HE, M., SALTON, S. R., RUSSO, S. J., NESTLER, E. J., FRIEDMAN, J. M., CAO, J. L. & HAN, M. H. 2019.  $\alpha(1)$ - and  $\beta(3)$ -Adrenergic Receptor-Mediated Mesolimbic Homeostatic Plasticity Confers Resilience to Social Stress in Susceptible Mice. *Biol Psychiatry*, 85, 226-236.

## 8 Anhang

### 8.1 Anlage 1: SYRCLE Animal Filters

#### 8.1.1 PubMed®

("animal experimentation"[MeSH Terms] OR "models, animal"[MeSH Terms] OR "invertebrates"[MeSH Terms] OR "Animals"[Mesh:noexp] OR "animal population groups"[MeSH Terms] OR "chordata"[MeSH Terms:noexp] OR "chordata, nonvertebrate"[MeSH Terms] OR "vertebrates"[MeSH Terms:noexp] OR "amphibians"[MeSH Terms] OR "birds"[MeSH Terms] OR "fishes"[MeSH Terms] OR "reptiles"[MeSH Terms] OR "mammals"[MeSH Terms:noexp] OR "primates"[MeSH Terms:noexp] OR "artiodactyla"[MeSH Terms] OR "carnivora"[MeSH Terms] OR "cetacea"[MeSH Terms] OR "chiroptera"[MeSH Terms] OR "elephants"[MeSH Terms] OR "hyraxes"[MeSH Terms] OR "insectivora"[MeSH Terms] OR "lagomorpha"[MeSH Terms] OR "marsupialia"[MeSH Terms] OR "monotremata"[MeSH Terms] OR "perissodactyla"[MeSH Terms] OR "rodentia"[MeSH Terms] OR "scandentia"[MeSH Terms] OR "sirenia"[MeSH Terms] OR "xenarthra"[MeSH Terms] OR "haplorhini"[MeSH Terms:noexp] OR "strepsirhini"[MeSH Terms] OR "platyrrhini"[MeSH Terms] OR "tarsii"[MeSH Terms] OR "catarrhini"[MeSH Terms:noexp] OR "cercopithecidae"[MeSH Terms] OR "hylobatidae"[MeSH Terms] OR "hominidae"[MeSH Terms:noexp] OR "gorilla gorilla"[MeSH Terms] OR "pan paniscus"[MeSH Terms] OR "pan troglodytes"[MeSH Terms] OR "pongo pygmaeus"[MeSH Terms]) OR ((animals[tiab] OR animal[tiab] OR mice[tiab] OR mus[tiab] OR mouse[tiab] OR murine[tiab] OR woodmouse[tiab] OR rats[tiab] OR rat[tiab] OR murinae[tiab] OR muridae[tiab] OR cottonrat[tiab] OR cottonrats[tiab] OR hamster[tiab] OR hamsters[tiab] OR cricetinae[tiab] OR rodentia[tiab] OR rodent[tiab] OR rodents[tiab] OR pigs[tiab] OR pig[tiab] OR swine[tiab] OR swines[tiab] OR piglets[tiab] OR piglet[tiab] OR boar[tiab] OR boars[tiab] OR "sus scrofa"[tiab] OR ferrets[tiab] OR ferret[tiab] OR polecat[tiab] OR polecats[tiab] OR "mustela putorius"[tiab] OR "guinea pigs"[tiab] OR "guinea pig"[tiab] OR cavia[tiab] OR callithrix[tiab] OR marmoset[tiab] OR marmosets[tiab] OR cebuella[tiab] OR hapale[tiab] OR octodon[tiab] OR chinchilla[tiab] OR chinchillas[tiab] OR gerbillinae[tiab] OR gerbil[tiab] OR gerbils[tiab] OR jird[tiab] OR jirds[tiab] OR merione[tiab] OR meriones[tiab] OR rabbits[tiab] OR rabbit[tiab] OR hares[tiab] OR hare[tiab] OR diptera[tiab] OR flies[tiab] OR fly[tiab] OR dipteral[tiab] OR drosophila[tiab] OR drosophilidae[tiab] OR cats[tiab] OR cat[tiab] OR carus[tiab] OR felis[tiab] OR nematoda[tiab] OR nematode[tiab] OR nematodes[tiab] OR sipunculida[tiab] OR dogs[tiab] OR dog[tiab] OR canine[tiab] OR canines[tiab] OR canis[tiab] OR sheep[tiab] OR sheeps[tiab] OR mouflon[tiab] OR mouflons[tiab] OR ovis[tiab] OR goats[tiab] OR goat[tiab] OR capra[tiab] OR capras[tiab] OR rupicapra[tiab] OR rupicapras[tiab] OR chamois[tiab] OR haplorhini[tiab] OR monkey[tiab] OR monkeys[tiab] OR anthropoidea[tiab] OR anthropoids[tiab] OR saguinus[tiab] OR tamarin[tiab] OR tamarins[tiab] OR leontopithecus[tiab] OR hominidae[tiab] OR ape[tiab] OR apes[tiab] OR "pan paniscus"[tiab] OR bonobo[tiab] OR bonobos[tiab] OR "pan troglodytes"[tiab] OR gibbon[tiab] OR gibbons[tiab] OR siamang[tiab] OR siamangs[tiab] OR nomascus[tiab] OR symphalangus[tiab] OR chimpanzee[tiab] OR chimpanzees[tiab] OR prosimian[tiab] OR prosimians[tiab] OR "bush baby"[tiab] OR bush babies[tiab] OR galagos[tiab] OR galago[tiab] OR pongidae[tiab] OR gorilla[tiab] OR gorillas[tiab] OR "pongo pygmaeus"[tiab] OR orangutan[tiab] OR orangutans[tiab] OR lemur[tiab] OR lemurs[tiab] OR lemuridae[tiab] OR horse[tiab] OR horses[tiab] OR equus[tiab] OR cow[tiab] OR calf[tiab] OR bull[tiab] OR chicken[tiab] OR chickens[tiab] OR gallus[tiab] OR quail[tiab] OR bird[tiab] OR birds[tiab] OR quails[tiab] OR poultry[tiab] OR poultries[tiab] OR fowl[tiab] OR fowls[tiab] OR reptile[tiab] OR reptilia[tiab] OR reptiles[tiab] OR snakes[tiab] OR snake[tiab] OR lizard[tiab] OR lizards[tiab] OR alligator[tiab] OR alligators[tiab] OR crocodile[tiab] OR crocodiles[tiab] OR turtle[tiab] OR turtles[tiab] OR amphibian[tiab] OR amphibians[tiab] OR amphibia[tiab] OR frog[tiab] OR frogs[tiab] OR bombina[tiab] OR salientia[tiab] OR toad[tiab] OR toads[tiab] OR "epidalea calamita"[tiab] OR salamander[tiab] OR salamanders[tiab] OR eel[tiab] OR eels[tiab] OR fish[tiab] OR fishes[tiab] OR pisces[tiab] OR catfish[tiab] OR catfishes[tiab] OR siluriformes[tiab] OR arius[tiab] OR heteropneustes[tiab] OR sheatfish[tiab] OR perch[tiab] OR perches[tiab] OR percidae[tiab] OR perca[tiab] OR trout[tiab] OR trouts[tiab] OR char[tiab] OR chars[tiab] OR salvelinus[tiab] OR minnow[tiab] OR cyprinidae[tiab] OR carps[tiab] OR carp[tiab] OR zebrafish[tiab] OR zebrafishes[tiab] OR goldfish[tiab] OR goldfishes[tiab] OR guppy[tiab] OR guppies[tiab] OR chub[tiab] OR chubs[tiab] OR tinca[tiab] OR barbels[tiab] OR barbuis[tiab] OR pimephales[tiab] OR promelas[tiab] OR "poecilia reticulata"[tiab] OR mullet[tiab] OR mullets[tiab] OR eel[tiab] OR eels[tiab] OR seahorse[tiab] OR seahorses[tiab] OR mugil curema[tiab] OR atlantic cod[tiab] OR shark[tiab] OR sharks[tiab] OR catshark[tiab] OR anguilla[tiab] OR salmonid[tiab] OR salmonids[tiab] OR whitefish[tiab] OR whitefishes[tiab] OR salmon[tiab] OR salmons[tiab] OR sole[tiab] OR solea[tiab] OR lamprey[tiab] OR lampreys[tiab] OR pumpkinseed[tiab] OR sunfish[tiab] OR sunfishes[tiab] OR tilapia[tiab] OR tilapias[tiab] OR turbot[tiab] OR turbots[tiab] OR flatfish[tiab] OR flatfishes[tiab] OR sciuiridae[tiab] OR squirrel[tiab] OR

squirrels[Tiab] OR chipmunk[Tiab] OR chipmunks[Tiab] OR suslik[Tiab] OR susliks[Tiab] OR vole[Tiab] OR voles[Tiab] OR lemming[Tiab] OR lemmings[Tiab] OR muskrat[Tiab] OR muskrats[Tiab] OR lemmus[Tiab] OR otter[Tiab] OR otters[Tiab] OR marten[Tiab] OR martens[Tiab] OR martes[Tiab] OR weasel[Tiab] OR badger[Tiab] OR badgers[Tiab] OR ermine[Tiab] OR mink[Tiab] OR minks[Tiab] OR sable[Tiab] OR sables[Tiab] OR gulo[Tiab] OR gulos[Tiab] OR wolverine[Tiab] OR wolverines[Tiab] OR mustela[Tiab] OR llama[Tiab] OR llamas[Tiab] OR alpaca[Tiab] OR alpacas[Tiab] OR camelid[Tiab] OR camelids[Tiab] OR guanaco[Tiab] OR guanacos[Tiab] OR chiroptera[Tiab] OR chiropteras[Tiab] OR bat[Tiab] OR bats[Tiab] OR fox[Tiab] OR foxes[Tiab] OR iguana[Tiab] OR iguanas[Tiab] OR xenopus laevis[Tiab] OR parakeet[Tiab] OR parakeets[Tiab] OR parrot[Tiab] OR parrots[Tiab] OR donkey[Tiab] OR donkeys[Tiab] OR mule[Tiab] OR mules[Tiab] OR zebra[Tiab] OR zebras[Tiab] OR shrew[Tiab] OR shrews[Tiab] OR bison[Tiab] OR bisons[Tiab] OR buffalo[Tiab] OR buffaloes[Tiab] OR deer[Tiab] OR deers[Tiab] OR bear[Tiab] OR bears[Tiab] OR panda[Tiab] OR pandas[Tiab] OR "wild hog"[Tiab] OR "wild boar"[Tiab] OR fitchew[Tiab] OR fitch[Tiab] OR beaver[Tiab] OR beavers[Tiab] OR jerboa[Tiab] OR jerboas[Tiab] OR capybara[Tiab] OR capybaras[Tiab]) NOT medline[sb])

### 8.1.2 Embase®

'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'experimental animal'/exp OR 'transgenic animal'/exp OR 'male animal'/exp OR 'female animal'/exp OR 'juvenile animal'/exp OR 'animal'/de OR 'chordata'/de OR 'vertebrate'/de OR 'tetrapod'/de OR fish/exp OR 'amniote'/de OR amphibia/exp OR 'mammal'/de OR 'reptile'/exp OR 'sauropsid'/exp OR 'therian'/de OR 'monotremate'/exp OR 'placental mammals'/de OR 'marsupial'/exp OR 'Euarchontoglires'/de OR 'Afrotheria'/exp OR 'Boreoeutheria'/exp OR 'Laurasiatheria'/exp OR 'Xenarthra'/exp OR 'primate'/de OR 'Dermoptera'/exp OR 'Glires'/exp OR 'Scandentia'/exp OR 'Haplorhini'/de OR 'prosimian'/exp OR 'simian'/de OR 'tarsiiform'/exp OR 'Catarrhini'/de OR 'Platyrrhini'/exp OR 'ape'/de OR 'Cercopithecidae'/exp OR 'hominid'/de OR 'hylobatidae'/exp OR 'chimpanzee'/exp OR 'gorilla'/exp OR 'orang utan'/exp

OR

(animal OR animals OR pisces OR fish OR fishes OR catfish OR catfishes OR sheatfish OR silurus OR arius OR heteropneustes OR clarias OR gariepinus OR 'fathead minnow' OR 'fathead minnows' OR pimephales OR promelas OR cichlidae OR trout OR trouts OR char OR chars OR salvelinus OR salmo OR oncorhynchus OR guppy OR guppies OR millionfish OR poecilia OR goldfish OR goldfishes OR carassius OR auratus OR mullet OR mullets OR mugil OR curema OR shark OR sharks OR cod OR cods OR gadus OR morhua OR carp OR carps OR cyprinus OR carpio OR killifish OR eel OR eels OR anguilla OR zander OR sander OR lucioperca OR stizostedion OR turbot OR turbots OR psetta OR flatfish OR flatfishes OR plaice OR pleuronectes OR platessa OR tilapia OR tilapias OR oreochromis OR sarotherodon OR 'common sole' OR 'dover sole' OR solea OR zebrafish OR zebrafishes OR danio OR rerio OR seabass OR dicentrarchus OR labrax OR morone OR lamprey OR lampreys OR petromyzon OR pumpkinseed OR pumpkinseeds OR lepomis OR gibbosus OR herring OR clupea OR harengus OR amphibia OR amphibian OR amphibians OR anura OR salientia OR frog OR frogs OR rana OR toad OR toads OR bufo OR xenopus OR laevis OR bombina OR epidalea OR calamita OR salamander OR salamanders OR newt OR newts OR triturus OR reptilia OR reptile OR reptiles OR 'bearded dragon' OR pogona OR vitticeps OR iguana OR iguanas OR lizard OR lizards OR 'anguis fragilis' OR turtle OR turtles OR snakes OR snake OR aves OR bird OR birds OR quail OR quails OR coturnix OR bobwhite OR colinus OR virginianus OR poultry OR poultries OR fowl OR fowls OR chicken OR chickens OR gallus OR 'zebra finch'):ti,ab

OR

(taeniopygia OR guttata OR canary OR canaries OR serinus OR canaria OR parakeet OR parakeets OR grasskeet OR parrot OR parrots OR psittacine OR psittacines OR shelduck OR tadorna OR goose OR geese OR branta OR leucopsis OR woodlark OR lullula OR flycatcher OR ficedula OR hypoleuca OR dove OR doves OR geopelia OR cuneata OR duck OR ducks OR greylag OR graylag OR anser OR harrier OR 'circus pygargus' OR 'red knot' OR 'great knot' OR calidris OR canutus OR godwit OR limosa OR lapponica OR meleagris OR gallopavo OR jackdaw OR corvus OR monedula OR ruff OR philomachus OR pugnax OR lapwing OR peewit OR plover OR vanellus OR swan OR cygnus OR columbianus OR bewickii OR gull OR chroicocephalus OR ridibundus OR albifrons OR 'great tit' OR parus OR aythya OR fuligula OR streptopelia OR risoria OR spoonbill OR platalea OR leucorodia OR blackbird OR turdus OR merula OR 'blue tit' OR cyanistes OR pigeon OR pigeons OR columba OR pintail OR anas OR starling OR sturnus OR owl OR 'athene noctua' OR pochard OR ferina OR cockatiel OR nymphicus OR hollandicus OR skylark OR alauda OR tern OR sterna OR teal OR crecca OR oystercatcher OR haematopus OR ostralegus OR shrew OR shrews OR sorex OR araneus OR crocidura OR russula OR 'european mole' OR talpa OR chiroptera OR bat OR bats OR eptesicus OR serotinus OR myotis OR dasycneme OR daubentonii OR

pipistrelle OR pipistrellus OR cat OR cats OR felis OR catus OR feline OR dog OR dogs OR canis OR canine OR canines OR otter OR otters OR lutra OR badger OR badgers OR meles OR fitchew OR fitch OR foomart OR foulmart OR ferrets OR ferret OR polecat OR polecats OR mustela OR putorius OR weasel OR weasels OR fox OR foxes OR vulpes OR 'common seal' OR phoca OR vitulina OR 'grey seal' OR halichoerus OR horse OR horses OR equus OR equine OR equidae OR donkey OR donkeys OR mule OR mules OR pig OR pigs OR swine OR swines OR hog OR hogs OR boar OR boars OR porcine OR piglet OR piglets OR sus OR scrofa OR llama OR llamas OR lama OR glama OR deer OR deers OR cervus OR elaphus OR cow OR cows OR 'bos taurus' OR 'bos indicus' OR bovine OR bull OR bulls OR cattle OR bison OR bisons OR sheep OR sheeps OR 'ovis aries' OR ovine OR lamb OR lambs OR mouflon):ti,ab

OR

(mouflons OR goat OR goats OR capra OR caprine OR chamois OR rupicapra OR leporidae OR lagomorpha OR lagomorph OR rabbit OR rabbits OR oryctolagus OR cuniculus OR laprine OR hares OR lepus OR rodentia OR rodent OR rodents OR murinae OR mouse OR mice OR mus OR musculus OR murine OR 'wood mouse' OR apodemus OR rat OR rats OR rattus OR norvegicus OR 'guinea pig' OR 'guinea pigs' OR cavia OR porcellus OR hamster OR hamsters OR mesocricetus OR cricetus OR cricetus OR gerbil OR gerbils OR jird OR jirds OR meriones OR unguiculatus OR jerboa OR jerboas OR jaculus OR chinchilla OR chinchillas OR beaver OR beavers OR 'castor fiber' OR 'castor canadensis' OR sciuridae OR squirrel OR squirrels OR sciurus

OR chipmunk OR chipmunks OR marmot OR marmots OR marmota OR suslik OR susliks OR spermophilus OR cynomys OR cottonrat OR cottonrats OR sigmodon OR vole OR voles OR microtus OR myodes OR glareolus OR primate OR primates OR prosimian OR prosimians OR lemur OR lemurs OR lemuridae OR loris OR 'bush baby' OR 'bush babies' OR bushbaby OR bushbabies OR galago OR galagos OR anthropoidea OR anthropoids OR simian OR simians OR monkey OR monkeys OR marmoset OR marmosets OR callithrix OR cebuella OR tamarin OR tamarins OR saguinus OR leontopithecus OR 'squirrel monkey' OR 'squirrel monkeys' OR saimiri OR 'night monkey' OR 'night monkeys' OR 'owl monkey' OR 'owl monkeys' OR douroucoulis OR aotus OR 'spider monkey' OR 'spider monkeys' OR ateles OR baboon OR baboons OR papio OR 'rhesus monkey' OR macaque OR macaca OR mulatta OR cynomolgus OR fascicularis OR 'green monkey' OR 'green monkeys' OR chlorocebus OR vervet OR vervets OR pygerythrus OR hominoidea OR ape OR apes OR hylobatidae OR gibbon OR gibbons OR siamang OR siamangs OR nomascus OR symphalangus OR hominidae OR orangutan OR orangutans OR pongo OR chimpanzee OR chimpanzees OR 'pan troglodytes' OR bonobo OR bonobos OR 'pan paniscus' OR gorilla OR gorillas OR troglodytes):ti,ab

## 8.2 Anlage 2: Suchstrategie für Resilienz, Intervention und NOT-Komponente

Farberklärung:

- Schwarz: Ausgangsvorschlag von SYRCLE
- Grün: von Alexander Stern hinzugefügte/veränderte Begriffe
- Rot: von Alexander Stern aus dem Ausgangsvorschlag entfernte Begriffe
- Grau: von Julia Menon, M.Sc., SYRCLE, hinzugefügte/veränderte Begriffe

**Resilienz:**

**PubMed®:** 1.008.675 Ergebnisse

"Resilience, Psychological"[Mesh] OR resilien\*[tiab] OR "Stress, Psychological"[Mesh:noexp] OR stress resist\*[tiab] OR "resistance to stress\*" [tiab] OR

"Life Change Events"[Mesh] OR "life change event\*"[tiab] OR "stressful life event\*"[tiab] OR "early life stress"[tiab] OR "Social Behavior"[Mesh:noexp] OR "social adjustment"[Mesh] OR "adaptation, psychological"[MeSH Terms:noexp] OR "Emotional adjustment"[MeSH:noexp] OR "Posttraumatic Growth, Psychological"[Mesh] OR "post-traumatic growth"[tiab] OR "posttraumatic growth"[tiab] OR "stress-related growth"[tiab] OR "stress related growth"[tiab] OR "isolation stress"[tiab] OR cope[tiab] OR coping[tiab] OR hardiness[tiab] OR "Anxiety, Separation"[MeSH] OR (separation[tiab] AND anxiety[tiab]) OR "limited bedding"[tiab] OR "limited nesting"[tiab] OR "limited material"[tiab] OR "licking and grooming"[tiab] OR "licking-grooming"[tiab] OR "licking/grooming"[tiab] OR ((resist\*[tiab] OR recover\*[tiab] OR thrive\*[tiab] OR adapt\*[tiab] OR adjust\*[tiab] OR cope[tiab] OR coping[tiab] OR hardiness[tiab] OR Psych\*[tiab]) AND (stress\*[tiab] OR trauma\*[tiab] OR adversit\*[tiab] OR "life change event\*"[tiab] OR "stressful life event\*"[tiab])) OR ((positiv\*[tiab] OR psychol\*[tiab] OR social\*[tiab]) AND (adapt\*[tiab] OR adjust\*[tiab] OR environment[tiab] OR behavior\*[tiab] OR behaviour\*[tiab]))

**Embase®:** 1.072.294 Ergebnisse

'psychological resilience'/exp OR resilien\*:ti,ab,kw OR 'acute stress'/mj OR 'behavioral stress'/mj OR 'chronic stress'/mj 'chronic unpredictable stress'/mj OR 'critical incident stress'/mj OR 'early life stress'/mj OR 'emotional stress'/mj OR 'life stress'/mj OR 'maternal stress'/mj OR 'parental stress'/mj OR 'social stress'/mj OR 'acute stress':ti,ab,kw OR 'behavioral stress':ti,ab,kw OR 'chronic stress':ti,ab,kw OR 'critical incident stress':ti,ab,kw OR 'early life stress':ti,ab,kw OR 'emotional stress':ti,ab,kw OR 'life stress':ti,ab,kw OR 'maternal stress':ti,ab,kw OR 'parental stress':ti,ab,kw OR 'social stress':ti,ab,kw OR 'isolation stress':ti,ab,kw OR 'stress resist\*':ti,ab,kw OR 'resistance to stress\*':ti,ab,kw OR 'stressful life event'/exp OR 'stressful life event\*':ti,ab,kw OR 'life change event\*':ti,ab,kw OR 'grooming'/exp OR 'social hierarchy'/mj OR 'adjustment'/exp OR 'social adaptation'/mj OR 'parental behavior'/exp OR 'post-traumatic growth':ti,ab,kw OR 'posttraumatic growth':ti,ab,kw OR 'stress-related growth':ti,ab,kw OR 'stress related growth':ti,ab,kw OR 'Coping behavior'/mj OR 'posttraumatic growth (psychology)'/exp OR cope:ti,ab,kw OR coping:ti,ab,kw OR hardiness/exp OR 'separation anxiety'/exp OR (separat\*:ti,ab,kw AND anxiety:ti,ab,kw) OR 'limited bedding':ti,ab,kw OR 'limited nesting':ti,ab,kw OR 'limited

material':ti,ab,kw OR 'licking and grooming':ti,ab,kw OR 'licking-grooming':ti,ab,kw OR 'licking/grooming':ti,ab,kw OR ((resist\*:ti,ab,kw OR recover\*:ti,ab,kw OR thrive\*:ti,ab,kw OR adapt\*:ti,ab,kw OR adjust\*:ti,ab,kw OR cope:ti,ab,kw OR coping:ti,ab,kw OR hardiness:ti,ab,kw OR psych\*:ti,ab,kw) AND (stress\*:ti,ab,kw OR trauma\*:ti,ab,kw OR adversit\*:ti,ab,kw OR adversity/exp OR 'stressful life event\*':ti,ab,kw OR 'life change event\*':ti,ab,kw)) OR ((positiv\*:ti,ab,kw OR psychol\*:ti,ab,kw OR social\*:ti,ab,kw) AND (adapt\*:ti,ab,kw OR adjust\*:ti,ab,kw OR environment:ti,ab,kw OR behavior:ti,ab,kw OR behaviour\*:ti,ab,kw))

## Intervention

**PubMed®:** 605.474 Ergebnisse

"Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents" [Pharmacological Action] OR anti-depress\*[tiab] OR antidepress\*[tiab] OR Imipramine[MeSH] OR Imipramine[tiab] OR imipramine[tiab] OR melipramin[tiab] OR melipramine[tiab] OR pramine[tiab] OR psychoforin[tiab] OR tofranil[tiab] OR palmitoylethanolamide[tiab]

OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[MeSH] OR "Serotonin Uptake Inhibitors" [Pharmacological Action] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[MeSH] OR 5 hydroxytryptophan [tiab] OR Agomelatine[tiab] OR Cotinine[tiab] OR Gepirone[tiab] OR Ipsapirone[tiab] OR lithium[tiab] OR mifepristone[tiab] OR rapastinel[tiab] OR Amitriptyline[tiab] OR Clomipramine[tiab] OR Desipramine[tiab] OR Doxepin[tiab] OR Nortriptyline[tiab] OR Tianeptine [tiab] OR Mianserin[tiab] OR Mirtazapine[tiab] OR escitalopram[tiab] OR fluoxetine[tiab] OR fluvoxamine[tiab] OR nefazodone[tiab] OR norfluoxetine[tiab] OR paroxetine[tiab] OR sertraline[tiab] OR vortioxetine[tiab] OR duloxetine[tiab] OR milnacipran[tiab] OR venlafaxine[tiab] OR SNRI[tiab] OR SNRIs[tiab] OR "SSRIs and NRIs"[tiab] OR cocaine[tiab] OR methamphetamine[tiab] OR S 20098 [Supplementary Concept] OR gepirone [Supplementary Concept] OR Lithium[Mesh] OR "ru 486"[tiab] OR "ru38486"[tiab] OR monoamine oxidase inhibitor[MeSH] OR GLYX-13 peptide [Supplementary Concept] OR Clomipramine[MeSH] OR "Chlorimipramine"[tiab] OR Desipramine[MeSH] OR Desmethylimipramine[tiab] OR nortryptiline[tiab] OR nortriptyline[tiab] OR tianeptine [Supplementary Concept] OR Fluoxetine[MeSH] OR Prozac[tiab] OR Fluvoxamine[MeSH] OR nefazodone [Supplementary Concept] OR

Sertraline[MeSH] OR Vortioxetine[MeSH] OR “Lu AA21004” [tiab] OR Venlafaxine Hydrochloride[MeSH] OR venlafaxina[tiab] OR Cocaine[MeSH] OR Methamphetamine[MeSH] OR monoamine oxidase inhibit\*[tiab] OR MAO inhibit\*[tiab] OR SNDRI[tiab] OR SNDRIs[tiab] OR TRIs[tiab] OR Hydroxynorketamine[tiab] OR Scopolamine[MeSH] OR scopolamine[tiab] OR CERC-301[tiab] OR MGS0039[tiab] OR (GluN2B[tiab] AND antagon\*[tiab]) OR Agmatine[MeSH] OR agmatine[tiab] OR agmatin[tiab] OR “LY 341495” [Supplementary Concept] OR LY341495[tiab] OR “N, N-dimethyltryptamine“[MeSH] OR “N, N-dimethyltryptamine“[tiab] OR “Ro 25-6981“[Supplementary Concept] OR Ro 25-6981[tiab] OR “Ro25 6981”[tiab] OR Spadin peptide[Supplementary concept] OR spadin[tiab] OR SB 269970 [Supplementary Concept] OR SB269970[tiab] OR SB 269970[tiab] OR brexpiprazole [Supplementary Concept] OR brexpiprazole[tiab] OR “anemoside A3” [Supplementary Concept] OR “anemoside A3”[tiab] OR piperidine[tiab] OR Trazodone[MeSH] OR trazodone[tiab] OR Dizocilpine Maleate[MeSH] OR Dizocilpine[tiab] OR MPEP[tiab] OR “6-methyl-2-(phenylethynyl)pyridine“[Supplementary Concept] OR “RS 67333”[Supplementary Concept] OR Pindolol[MeSH:noexp] OR Pindolol[tiab] OR Bupropion[MeSH] OR bupropion[tiab] OR

((Serotonine[tiab] OR Serotonin[tiab] OR 5-Hydroxytryptamine[tiab] OR 5-HT[tiab]) AND (Reuptake[tiab] OR uptake[tiab]) AND (Inhibit\*[tiab])) OR SSRI[tiab] OR SSRIs[tiab] OR

((noradrenalin[tiab] OR noradrenaline[tiab] OR norepinephrine[tiab] OR NAD[tiab] OR NE[tiab]) AND (serotonin[tiab] OR 5-HT[tiab] OR serotonine[tiab] OR 5-Hydroxytryptamine[tiab]) AND (uptake[tiab] OR reuptake[tiab]) AND inhibit\*[tiab])

OR (double[tiab] AND (monoamine\*[tiab]) AND (reuptake[tiab] OR uptake[tiab]) AND inhibit\*[tiab])

OR (Triple[tiab] AND (monoamine\*[tiab]) AND (reuptake[tiab] OR uptake[tiab]) AND inhibit\*[tiab])

OR (dopamine[tiab] AND (noradrenalin[tiab] OR noradrenaline[tiab] OR norepinephrine[tiab] OR NAD[tiab] OR NE[tiab]) AND (serotonin[tiab] OR 5-HT[tiab]

OR serotonine[tiab] OR 5-Hydroxytryptamine[tiab]) AND (uptake[tiab] OR reuptake[tiab]) AND inhibit\*[tiab])

OR Ketamine[MeSH] OR Ketamine[tiab] OR esketamine[tiab] OR ketalar[tiab] OR ketanest[tiab] OR Cannabinoids[MeSH] OR cannab\*[tiab] OR endocannab\*[tiab] OR tetrahydrocannab\*[tiab]

OR (stress[tiab] AND (inoculat\*[tiab] OR vaccin\*[tiab] OR immuni\*[tiab])) OR "Maternal Deprivation"[MeSH] OR "Handling, Psychological"[MeSH] OR "social isolation"[MeSH:noexp] OR "social isolation"[tiab] OR "social defeat"[MeSH] OR "psychosocial deprivation"[MeSH] OR "reunion with"[tiab] OR "maternal separation"[tiab] OR "postnatal separation"[tiab] OR "maternal deprivation"[tiab] OR "handling"[tiab] OR ((postnatal[tiab] OR "post-natal"[tiab]) AND (separat\*[tiab] OR experience\*[tiab])) OR "separation at birth"[tiab] OR restrain\*[tiab] OR cupping [tiab] OR "social defeat"[tiab] OR "social exclusion\*"[tiab] OR "Socially excluded"[tiab] OR solitude[tiab] OR "postnatal manipulation"[tiab] OR "postnatal manipulations"[tiab] OR "perinatal manipulation"[tiab] OR "perinatal manipulations"[tiab]

~~Drug therapy[subheading] OR pharmacol\*[tiab] OR drug treat\*[tiab] OR drug ther\*[tiab]~~

~~"3,4-dihydroxyphenylpropionic acid" [Supplementary Concept] OR "malvidin-3-glucoside" [Supplementary Concept] OR Caffeic Acids[MeSH] OR "Glucosides"[Mesh] OR "Anthocyanins"[Mesh] OR dihydrocaffeic acid[tiab] OR DHCA[tiab] OR malvidin-3'-O-glucoside[tiab] OR Mal-gluc[tiab])~~

**Embase®:** 803.830 Ergebnisse

'antidepressant agent'/exp OR 'anti depress\*':ti,ab,kw OR 'antidepress\*':ti,ab,kw OR imipramine/mj OR ketamine/mj OR 'imipramine':ti,ab,kw OR 'ketamine':ti,ab,kw OR 'esketamine':ti,ab,kw OR 'ketalar':ti,ab,kw OR 'tofranil':ti,ab,kw OR 'ketanest':ti,ab,kw OR 'ru 486':ti,ab,kw OR 'ru38486':ti,ab,kw OR 'Chlorimipramine':ti,ab,kw OR Desmethylimipramine:ti,ab,kw OR nortryptiline:ti,ab,kw OR nortriptyline:ti,ab,kw OR Prozac:ti,ab,kw OR 'Lu AA21004':ti,ab,kw OR venlafaxina:ti,ab,kw OR 'monoamine oxidase inhibit\*':ti,ab,kw OR 'MAO inhibit\*':ti,ab,kw OR imipramin:ti,ab,kw OR melipramin:ti,ab,kw OR melipramine:ti,ab,kw OR pramine:ti,ab,kw OR psychoforin:ti,ab,kw OR 'cannabinoid'/mj OR 'cannabidiol'/mj OR 'cannabidivarin'/mj OR 'cannabidiol':ti,ab,kw OR 'cannabidivarin':ti,ab,kw OR 'endocannabinoid'/mj OR 'endocannabinoid':ti,ab,kw OR 'tetrahydrocannabinol'/mj OR 'tetrahydrocannabinol\*':ti,ab,kw OR palmitoylethanolamide:ti,ab,kw

Or ((Serotonine:ti,ab,kw OR Serotonin:ti,ab,kw OR '5-Hydroxytryptamine':ti,ab,kw OR '5-HT':ti,ab,kw) AND (Reuptake:ti,ab,kw OR uptake:ti,ab,kw) AND Inhibit\*:ti,ab,kw) OR SSRI:ti,ab,kw OR SSRIs:ti,ab,kw OR

((noradrenalin:ti,ab,kw OR noradrenaline:ti,ab,kw OR norepinephrine:ti,ab,kw OR 'NAD':ti,ab,kw OR 'NE':ti,ab,kw) AND (serotonin:ti,ab,kw OR '5-HT':ti,ab,kw OR serotonine:ti,ab,kw OR '5-Hydroxytryptamine':ti,ab,kw) AND (uptake:ti,ab,kw OR reuptake:ti,ab,kw) AND 'inhibit\*':ti,ab,kw) OR

(double:ti,ab,kw AND monoamine\*:ti,ab,kw AND (reuptake:ti,ab,kw OR uptake:ti,ab,kw) AND 'inhibit\*':ti,ab,kw) OR

(Triple:ti,ab,kw AND monoamine\*:ti,ab,kw AND (reuptake:ti,ab,kw OR uptake:ti,ab,kw) AND 'inhibit\*':ti,ab,kw) OR 'SNDRI':ti,ab,kw OR 'SNDRIs':ti,ab,kw OR 'TRIs':ti,ab,kw OR

(dopamine:ti,ab,kw AND (noradrenalin:ti,ab,kw OR noradrenaline:ti,ab,kw OR norepinephrine:ti,ab,kw OR 'NAD':ti,ab,kw OR 'NE':ti,ab,kw) AND (serotonin:ti,ab,kw OR '5-HT':ti,ab,kw OR 'serotonine':ti,ab,kw OR '5-Hydroxytryptamine':ti,ab,kw) AND (uptake:ti,ab,kw OR reuptake:ti,ab,kw) AND 'inhibit\*':ti,ab,kw) OR

Hydroxynorketamine:ti,ab,kw OR 'MGS0039':ti,ab,kw OR ('GluN2B':ti,ab,kw AND antagonist:ti,ab,kw) OR 'Ro-25-6981':ti,ab,kw OR 'Ro25,6981':ti,ab,kw OR 'Spadin':ti,ab,kw OR 'brexiprazole'/mj OR piperidine:ti,ab,kw OR 'trazodone'/mj OR 'dizocilpine'/mj OR 'mpep':ti,ab,kw OR 'pindolol'/mj OR 'amfebutamone'/mj OR 'SB269970':ti,ab,kw OR 'SB 269970':ti,ab,kw OR 'LY341495':ti,ab,kw OR 'anemoside A3':ti,ab,kw

OR (stress:ti,ab,kw AND (inocul\*:ti,ab,kw OR vaccin\*:ti,ab,kw OR immuni\*:ti,ab,kw)) OR 'stress inoculation training'/exp OR 'maternal deprivation'/mj OR 'social defeat'/exp OR 'reunion with':ti,ab,kw OR 'maternal separation':ti,ab,kw OR 'postnatal separation':ti,ab,kw OR 'maternal deprivation':ti,ab,kw OR 'postnatal experience\*':ti,ab,kw OR 'separation at birth':ti,ab,kw OR handling:ti,ab,kw OR 'restrain\*':ti,ab,kw OR 'cupping':ti,ab,kw OR 'social defeat':ti,ab,kw OR 'social isolation'/mj OR 'social isolation':ti,ab,kw OR 'social exclusion\*':ti,ab,kw OR 'Socially excluded':ti,ab,kw OR solitude:ti,ab,kw OR 'postnatal manipulation':ti,ab,kw OR

'postnatal manipulations':ti,ab,kw OR 'perinatal manipulation':ti,ab,kw OR 'perinatal manipulations':ti,ab,kw

## NOT-Komponente

**PubMed®:** 4.023.545 Ergebnisse

osmoti\*[tiab] OR mitochondri\*[tiab] OR cancer\*[tiab] OR neoplasm\*[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR corona\*[tiab] OR cartilage[tiab] OR endoplasmatic reticulum stress\*[tiab] OR er stress\*[tiab] OR hepat\*[tiab] OR Apopto\*[tiab] OR Microplastic\*[tiab] OR nanoplastic\*[tiab] OR pesticide\*[tiab] OR heat shock protein\*[tiab] OR gastrit\*[tiab] OR brain injury[tiab] OR tbi[tiab]

**Embase®:** 5.471.657 Ergebnisse

osmoti\*:ti,ab,kw OR mitochondri\*:ti,ab,kw OR cancer\*:ti,ab,kw OR neoplasm\*:ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR corona\*:ti,ab,kw OR cartilage:ti,ab,kw OR 'endoplasmatic reticulum stress':ti,ab,kw OR 'er stress':ti,ab,kw OR hepat\*:ti,ab,kw OR Apopto\*:ti,ab,kw OR Microplastic\*:ti,ab,kw OR nanoplastic\*:ti,ab,kw OR pesticide\*:ti,ab,kw OR 'heat shock protein':ti,ab,kw OR gastrit\*:ti,ab,kw OR 'brain injury':ti,ab,kw OR 'tbi':ti,ab,kw

## 8.3 Anlage 3: Selektionskriterien und Ausschlussprioritäten des Titel/Abstract-Screenings

Legende:

- Schwarz: Basiskriterien von SYRCLE
- Grün: durch Alexander Stern ergänzt
- Grau: durch Julia Menon, M.Sc., SYRCLE, ergänzt
- *Kursiv*: zusätzliche Veränderungen nach Screeningbeginn für die finale Version (Treccani et al., 2021)

PICO	Inklusionskriterien	Exklusionskriterien
Study design	in vivo animal studies original papers	not an in vivo animal study no original paper

	reviews on the topic are collected <i>separately</i> for further reference checking	
Condition: resilience	<i>Studies in the field of psychological resilience</i>	Study not in the field of psychological resilience
Population	all animal species  all ages  both sexes  healthy animals and <i>behaviorally induced stress/depression models (e.g. CSDS, chronic mild unpredictable stress, maternal separation,...)</i>	human or in vitro study  <i>disease model other than behaviorally induced stress/depression model or healthy animals (e.g. corticosterone- or bulbectomy-induced depression models)</i>  genetically modified animal models only
Intervention	All types of pharmacological treatments <i>with antidepressant or antidepressant-like drugs</i> in any dose, formulation, and route of administration  in combination with stressor exposure (e.g. maternal separation, chronic mild stress or stress exposure in behavioral tests like forced swimming test)  all types of stress inoculation protocols <i>with ability to show</i> promoted resilience	any other intervention than stress inoculation protocol and/or antidepressant/antidepressant-like drug treatment <i>with a clear ability to show psychological resilience changes</i>
Control groups	studies including a control group: undergoing no treatment, no inoculation or placebo/vehicle treatment versus treated and stress-inoculated animals  studies with baseline control will be included	uncontrolled studies
Outcome	Stress response hormone levels: <i>CRH, ACTH, CORT</i>  Body weight  Performance in behavioral tests measuring <i>psychological</i> resilience/susceptibility	outcome not relevant for <i>psychological</i> resilience  <i>exclusively other neurobiological outcome parameters, e.g. neurotransmitter levels, gene transcription activity, brain plasticity, other neuroendocrine hormones, etc.</i>  <i>behavioral tests assessing addiction behavior</i>
Language restrictions	All languages	none
Publication date restr.	All years of publication	none
Other	None	none

### Priorität der Ausschlussgründe im Titel und Abstract - Screening nach PICO:

Priorität	Exklusionskriterien	Ausschlussgrund in Rayyan
-----------	---------------------	---------------------------

1	no original paper containing outcome data (except reviews for the 1st screening phase)	wrong publication type / wrong study design
2	not an in vivo animal study  <i>any disease model other than healthy animals or behaviorally induced stress/depression models</i>	wrong population
3	Study not in the field of psychological resilience	not in the field of resilience
4	not an antidepressant intervention or stress inoculation/stress vaccination protocol in combination to a stressor exposure  (e.g. maternal separation, chronic mild stress or stress exposure in behavioral tests like forced swimming test)	wrong intervention
5	uncontrolled studies	Wrong study design
6	no resilience outcome	Wrong outcome

#### 8.4 Anlage 4: Parameter der Datenextraktions-Tabellen

Link zur [Originaltabelle online](#), nachfolgend Darstellung der Parameter und Werte:

Auf **fett** markierte Parameter wird im Dissertationstext gesondert eingegangen.

##### 8.4.1 Studiencharakteristika

Parameter	vordefinierte Werte	Erklärung/Beispiel
<b>Study ID</b>	automatisch aus Folgezellen zusammengesetzt	Autor + Jahr, z.B. Hu 2009, Wang 2005a und Wang 2005b
Author	/	nur Erstautor
Year	/	Publikationsjahr
Title	/	
Country	/	Land der Studiendurchführung
<b>Intervention category</b>	pharmacological, non-pharmacological, both combined, both separated	
Full text available?	Yes/no	

If no full text, date of contacting authors	/	
Data extraction started (initials)	/	Wenn ja, Initialen der Reviewenden
RoB assessment started (initials)	/	Wenn ja, Initialen der Reviewenden

## 8.4.2 Datenextraktion

### 8.4.2.1 Vorspalten

Parameter	vordefinierte Werte	Erklärung/Beispiel
Extractor initials	/	Wiederholung aus Studiencharakteristika
Study ID	Mit Study ID aus Study Characteristics verknüpfbar	
<b>Experimental group code</b>	/	Individueller Gruppencode, z.B.: Dandi 2018_A_1, Dandi 2018_A_2, Dandi 2018_A_c
<b>Characteristic group name/description</b>	/	Beschreibendes Element zum group code, z.B: desimipramine 10mg, control saline
Intervention category	pharmacological, non-pharmacological, both combined, both separated	Wiederholung aus den Studiencharakteristika

### 8.4.2.2 Experimentalcharakteristika

Parameter	vordefinierte Werte	Erklärung/Beispiel
<b>Number of experiments</b>	/	Diese ersten Parameter helfen bei der Aufzweigung der Studien in Experimente und Gruppen.
<b>Number of groups per experiment</b>	/	
N of animals per group	/	
Species	/	

<b>Strain</b>	BalbC, C57Bl/6, CD1, DBA, NMRI, swiss Webster, Lister Hooded, Long Evans, Long Evans Hooded, Sprague Dawley, Wistar, Wistar Kyoto, other, Not specified	Hier wurden die zu inkludierenden Mäuse- und Rattenstämme als Auswahl vorgegeben. Es handelt sich entweder um gesunde Modelle oder Stämme mit einer Prädisposition für Stressvulnerabilität.
<b>Specific animal subgroup used</b>	no specific subgroup, resilient subgroup, susceptible subgroup, subordinates, other	In vielen Experimenten werden die Gruppen nach ihren zuvor erhobenen Resilienzverhalten aufgeteilt.
Age (beginning of 1st intervention)	Angabe des Alters in Tagen (postnatal days)	z.B. p 8
Age (end of outcome assessment)	Angabe des Alters in Tagen (postnatal days)	z.B. p 21
sex	f, m, both mixed, both separated, NA	
Body weight / baseline (g)	/	
Dark – light regime	Wenn möglich Angabe der Dunkel-/Hellzeiten und Zeitpunkt des Tagesbeginns	12/12, light at 7 a.m.

#### 8.4.2.3 Stressintervention

Parameter	vordefinierte Werte	Erklärung/Beispiel
<b>Stress intervention different from outcome assessment?</b>	Yes/no	
<b>Stress intervention category</b>	maternal separation, social isolation, chronic mild unpredictable stress, chronic unpredictable stress, restraint stress, social defeat stress, limited bedding and nesting, predatory stress/odor, other	Eingeschlossene Stressprotokolle
specify stress intervention category	/	Genauere Erklärung oder Nennung des Stressprotokolles
animal age at intervention	Angabe in postnatal days	z.B. p1-p21
Total stress intervention period time	Angabe des Zeitraums in Tagen	

Number of sessions	Gesamtanzahl der Stressexpositionen
Duration per session	Dauer der einzelnen Stressexpositionen

#### 8.4.2.4 Resilienzintervention

##### 8.4.2.4.1 Übersicht

Parameter	vordefinierte Werte	Erklärung/Beispiel
<b>Is the resilience promoting intervention identical with the stress exposure intervention?</b>	Yes/no	
Intervention category	pharmacological, non-pharmacological, both combined, both separated	Zur Vorsortierung für die folgenden spezifischen Interventionsparameter
<b>resilience intervention timing relative to stress exposure</b>	before, during, after, before+during, during+after, before+during+after	Möglichkeit der Sortierung nach relativem Zeitpunkt des Eingriffs. Die siebte Möglichkeit „before+after“ wurde nicht aufgenommen, da es sich hierbei der Erfahrung aus dem Screening nach um zwei getrennte Interventionen handelt.
animal age at intervention	Angabe in postnatal days	

##### 8.4.2.4.2 Pharmakologische Intervention

Parameter	vordefinierte Werte	Erklärung/Beispiel
<b>multi drug design?</b>	Yes/no	Nur Designs mit einzelnen Medikamenten detailliert erfasst. Multi-drug-Designs nur vermerkt, da zu komplexe Datenextraktion
<b>drug name</b>	Keine abschließende Liste inkludierter Medikamente	Führen einer Liste zur einheitlichen Schreibweise der Medikamente während der Extraktion notwendig
route of administration	i.v., i.p., oral, inhalative, rectal, intrathekal, intracerebral, s.c., i.m., intranasal, other	
dose per administration	/	

total dose per day	/	
unit of drug doses	/	„mg/kg“
frequency of administration	Zu viele verschiedene Protokolle, um Auswahlmöglichkeiten zu definieren: z.B. Tagesregelmäßigkeit, gleichmäßiger Abstand zu Stressexpositionen etc.	„32 x (1h prior to each stress)“
Total duration of treatment	Angabe in Tagen	„28 d“

#### 8.4.2.4.3 Nicht-pharmakologische Intervention

Parameter	vordefinierte Werte	Erklärung/Beispiel
<b>intervention category</b>	none, handling, environmental enrichment, social housing, isolation housing, maternal separation, physical exercise, TMS (transcranial magnetic stimulation), other, control: placebo/sham, control: no intervention	Vordefinierte Liste gängiger und vielversprechender nicht-pharmakologischer Interventionen. Manche, z.B. TMS können aufgrund ihrer unvollständigen Repräsentation im search sting nicht uneingeschränkt in SR und MA verwendet werden, sollen aber aber trotzdem zur Übersicht erfasst werden.
specify intervention (e.g. type of enrichment or exercise, way of handling, type of prenatal stress)	/	Protocol by Griva 2017: EE (environmental enrichment) (groups 5-7 same sex, various toys, often rearranged) vs standard housing (same gender pairs)
duration per session	/	Keine Vordefinition, da je nach Intervention kurzfristige oder dauerhafte Exposition oder freiwilliger Zugang für die Tiere
frequency of sessions	/	
total duration of resilience intervention period	/	p23 - p65

## 8.5 Anlage 5: Eingeschlossene Verhaltenstests und ihre Outcomeparameter

Domäne	Test	Outcome #1	Outcome #2
Anxiety-like	Elevated plus maze	Time spent in open arms	Frequency to enter open arms
	Light/dark-box	frequency transitions between the compartments	Time spent in the light compartment
	Novel tank test	Frequency of entries to the top of the tank	Time in the top of the tank
	Novelty induced reduction of feeding and drinking	Frequency of feeding/drinking	
	Open field test	Frequency of entries in the center	Time in the periphery
Learning and memory	Morris water maze	Latency to find platform	Number of platform crossings
	Object recognition in context/location	Time spent with novel object	
	Social recognition	Discrimination index	Time spent with novel animal
	Temporal order task (not for mice)	Discrimination index	
	T-maze (3 <sup>rd</sup> arm as release)	Time in the former release arm	
	Y-maze (3 <sup>rd</sup> arm as release)	Time in the former release arm	
	Active/passive avoidance	Latency to enter dark compartment	
Social behavior	Resident intruder test	Time spent in aggressive behavior	Time spent attacking
	Social interaction test	Time spent in social interaction	
	Social preference	Preference index	Time spent in social interaction
	Social play test	Time spent in social play	Frequency of social play
Motivation	T-maze with barriers	Time spent in the former open arm	
	Operant conditioning		
Depressive-like behavior	Sucrose preference test	% sucrose preference	

	Forced swim test (1 <sup>st</sup> exposure)	Time spent immobile	Time spent struggling
	Tail suspension test	Amount of time spent immobile	
Other domains	Sucrose splash test	time spent grooming	latency to grooming

## 8.6 Anlage 6: Outcometabellen

Link zur [Originaltabelle online](#), nachfolgend exemplarischer Ausschnitt der Outcometabelle für CRH mit dem primären Outcome „blood hormone level“:

Extractor Initials	Experimental group code	characteristic group name/description
AS	Hu 2009_A_1	DISS 5
AS	Hu 2009_A_2	DISS 10

Primary outcome: blood hormone level				
specify blood sample	time point of baseline collection <b>before resilience intervention</b>	time point of collection <b>after resilience intervention</b> (greatest efficacy)	circumstances of collection (freely moving animal, restraint, post mortem,...)	unit
serum post mortem	No baseline	1 day	p.m.	ng/ml
serum post mortem	No baseline	1 day	p.m.	ng/ml

Main outcomes <b>before resilience intervention</b>			Alternative outcomes <b>before resilience intervention</b>		
Mean <b>before</b>	±SD <b>before</b>	N <b>before</b>	Standard error of the mean (SEM) <b>before</b>	Median <b>before</b>	interquartile range (IQR) <b>before</b>

Main outcomes <b>after resilience intervention</b>			Alternative outcomes <b>after resilience intervention</b> (if)		
Mean <b>after</b>	±SD <b>after</b>	N (analyzed) <b>after</b>	Standard error of the mean (SEM) <b>after</b>	Median <b>after</b>	interquartile range (IQR) <b>after</b>
6,09	3,18	8			
5,37	2,3	8			

## 8.7 Anlage 7: Risk of Bias-Assessment – Tabellenausschnitt

Link zur [Originaltabelle online](#), nachfolgend Darstellung der Parameter

article code	article code	reviewer 1 initials -->	reviewer 2 initials -->	1 (Reporting) Is it mentioned that the experiment was randomised?	2 (Reporting) Is it mentioned that the exp was blinded (level unknown)	3 (Reporting) Is a power / sample size calculation shown?
Agree	0	0	0	Agree	Agree	Agree
Agree	0	0	0	Agree	Agree	Agree

4 (Reporting) Was a conflict of interest statement reported? (Y/N)	1 (Bias) Was the allocation sequence adequately generated and applied?	2 (Bias) Were the groups similar at baseline or adjusted for confounders?	3 (Bias) Was the allocation adequately concealed?	4 (Bias) Are the animals randomly housed during the experiment ?	5 (Bias) Were the caregivers/ investigators during the course of the exp. adequately blinded ?
Agree	Agree	Agree	Agree	Agree	Agree
Agree	Agree	Agree	Agree	Agree	Agree

6 (Bias) Were animals selected at random during outcome assessment ?	7 (Bias) Was the outcome assessment adequately blinded ?	8 (Bias) Were incomplete outcome data adequately addressed?	9 (Bias) Is the study free of selective outcome reporting?	10 (Bias) Was the study apparently free of other problems that could cause a high risk of bias?
Agree	Agree	Agree	Agree	Agree
Agree	Agree	Agree	Agree	Agree

## Danksagung

Der größte Dank für die Hilfe und Unterstützung bei meiner Promotion gebührt meiner Doktormutter Marianne und meiner Betreuerin Giulia. Zunächst einmal danke ich ganz formell für die Überlassung des Themas, aber noch viel mehr für ihre unermüdliche Unterstützung im Projekt und hinter den Kulissen, lange Besprechungsmeetings, kluge Ideen, clevere Tricks und motivierende Worte. Am meisten beeindruckten mich ihr gar unerschütterliches Vertrauen in mich und meine Fähigkeit, unser Projekt durch all seine Unwägbarkeiten zu manövrieren. Während dieser Doktorarbeit habe ich eine Förderung erfahren, die weit über das übliche Maß hinausgeht und die aller Ehren wert ist. Ich hoffe, dass ich während unserer gemeinsamen Zeit in der Arbeitsgruppe zumindest einen kleinen Teil dieses persönlichen und geistigen Feuerwerkes zurückgeben konnte.

Je tiens à remercier chaleureusement Julia pour son excellent soutien dans notre projet et dans ma thèse. Elle est pour moi une icône du systematic review, qui m'a aidé à toute heure du jour et de la nuit à résoudre mes questions et mes problèmes. J'ai beaucoup apprécié les heures de travail que nous avons passées ensemble.

Um unser Projektteam zu vervollständigen, möchte ich die großartigen Leistungen von Annika, Leo und Jenni hervorheben, die beim Screenen Unglaubliches geleistet und Tage und Nächte damit verbracht haben, unser SR und damit meine Promotion voranzubringen. Ohne sie würde es dieses Systematic Review nicht geben. Diesen Einsatz schätze ich sehr und möchte ihn hier würdigen.

Bei Prof. Lieb und dem Leibniz-Institut für Resilienzforschung bedanke ich mich herzlich für die finanzielle Unterstützung unseres Projektes. Die von ihm genehmigte Hiwi-Stelle ermöglichte es mir, mich unserem SR mit der notwendigen Sorgfalt und Gewissenhaftigkeit zu widmen.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinem Freund Robert für seine statistische Beratung am IMBEI bedanken. Seine Hilfe und Ratschläge strahlten für mich wie ein helles Licht durch meine allgemeine statistische Umdämmerung.

Einen besonderen Dank möchte ich Verena aussprechen, die mir als Lab Managerin jederzeit perfekte Arbeitsbedingungen in allen Aspekten ermöglicht hat und eine exzellente Gesprächspartnerin für Dauerlauf und Bergtouren ist.

Bei meinen Eltern und Freund:innen bedanke ich mich selbstverständlich für das Korrekturlesen, bei dem sie in stundenlanger Kleinarbeit selbst versteckteste Rechtschreibfehler detektiert haben. Noch viel höher schätze ich aber die Geduld, Zuversicht und Unterstützung, die sie mir entgegengebracht haben, wenn sie mein Mundharmonikaspielen morgens um acht nach tausenden gescreenter Abstracts als Stresscoping ertragen mussten.