

Depressie gekaderd in een SN[a]Pshot: risicofactoren van MDD

Depressie is een veel voorkomende psychiatrische stoornis waarbij vele factoren bijdragen aan het ontstaan en voortduren van de ziekte. De invloed van depressie op het dagelijks functioneren van de patiënt is groot en wordt in verband gebracht met hoge morbiditeit, mortaliteit en volksgezondheidskosten. Ondanks de huidige behandelingen (onder andere antidepressiva), ervaart circa vijftig procent van de patiënten een terugval van depressie. Het vroeg kunnen voorspellen van een terugkerende depressie is essentieel voor het voorkomen van terugval, het ontwikkelen van effectieve, preventieve therapieën en daardoor voor het reduceren van de kosten die geassocieerd worden met depressie.

Voor het ontwikkelen van behandelingen op maat is het belangrijk uit te zoeken hoe onderliggende mechanismen van depressie werken. Dit kan gedaan worden door het identificeren van personen die een risico lopen op (terugkerende) depressie. Aangezien depressie voor circa veertig procent verklaard kan worden door genetische variatie, ligt het voor de hand om te kijken naar genetische factoren. Door het heterogene karakter van depressie kunnen deze genetische factoren het best in verband gebracht worden met een tussenliggend fenotype van depressie, namelijk veranderde hersenactiviteit. Een tussenliggende fenotype (ook wel intermediair fenotype genoemd) geeft een mogelijke verbinding weer tussen de genetische factoren en de zichtbare expressie van de ziekte, in dit geval depressie. Dit intermediair fenotype kan ook gebruikt worden in het analyseren van longitudinale data. Men zou dan kunnen onderzoeken welke regionale hersenactiviteiten en veranderingen in volume over tijd voorkomen in terugkerende depressie in vergelijking met remissie. Deze veranderingen zouden als voorspellende waarde dienst kunnen doen of zouden kunnen wijzen op een statische eigenschap (ook wel 'state characteristic' genoemd) van depressie.

Dit proefschrift gaat over het identificeren van personen die een verhoogd risico lopen op (terugkerende) depressie. In **deel I** van dit proefschrift is gekeken naar het verband tussen een depressiegerelateerde enkele variatie in het DNA (een zogenaamd single nucleotide polymorfisme; SNP) en abnormale hersenactiviteit gerelateerd aan het verkeerd verwerken van emotionele informatie en executief dysfunctioneren. In **deel II** van dit proefschrift is gekeken naar abnormaal hersenvolume en executief dysfunctioneren in depressie in een longitudinaal design.

Achtergrond

Depressie wordt gekenmerkt door een aantal symptomen, waarbij een sombere stemming, vergezeld door een laag zelfbeeld en/of verlies van interesse in activiteiten die normaal gesproken als plezierig worden ervaren, de kernsymptomen zijn. Andere symptomen bestaan uit verminderde cognitie, zoals een verslechterd vermogen om te denken en te concentreren, en planningsproblemen. Volgens het Diagnostisch en Statistisch Handboek voor Mentale Stoornissen (DSM-IV), zijn tenminste vijf van de negen symptomen nodig om de diagnose depressie te kunnen stellen (zie ook tabel 1.1 in hoofdstuk 1 van dit proefschrift).

Stemmingsgerelateerde symptomen worden in verband gebracht met problemen in het verwerken van emotionele informatie. Tevens worden zij geassocieerd met serotonerge neurotransmissie en het risico om depressie te ontwikkelen. Aan de andere kant worden tekorten in executief functioneren in verband gebracht met de symptomen van verminderde cognitie. Deze tekorten lijken het oppakken van het sociale leven tegen te houden. Ook worden tekorten in executief functioneren gerelateerd aan een verhoogd risico op terugval doordat het een grote invloed heeft op het kunnen omgaan met de vereisten van het dagelijks leven van de patiënt.

Om de mechanismen te onderzoeken die ten grondslag liggen aan depressie kan men gebruik maken van magnetische resonantie imaging (MRI). Hiermee kan er gekeken worden naar verschillen in hersenactiviteit en regionaal hersenvolume. Het verwerken van emotionele informatie is in verband gebracht met een abnormale reactie van hersengebieden die betrokken zijn bij het verwerken van emoties, maar ook met verstoorde cortico-limbische verbindingen die betrokken zijn bij het reguleren van emotionele respons. De hersengebieden die hierbij betrokken zijn, zijn onder meer de amygdala, het striatum, de insula, het parahippocampale gebied en de dorsolaterale prefrontale cortex (dlPFC). Executief functioneren daarentegen, is in verband gebracht met een verstoorde activiteit in het dorsale prefrontale-pariëtale-striatale circuit. Het onderzoek naar de neurale correlaten van depressie in de huidige studies hebben een cross-sectionele opzet. Hierdoor kan niet worden vastgesteld of de gevonden abnormaliteiten in executief functioneren en het verwerken van emotionele informatie het resultaat zijn van de actieve ziekte (d.w.z. statische eigenschap van depressie) of dat ze voorafgaan aan de ziekte (karakteristieke of *trait* eigenschap van depressie).

Klinische symptomen van depressie zijn ook in verband gebracht met regionale structurele veranderingen in de hersenen. Studies hebben aangetoond dat een kleiner volume van een aantal hersengebieden gerelateerd zijn aan depressie. Deze gebieden liggen in het limbische systeem, zoals de amygdala, insula, en hippocampus, maar ook in het prefrontale systeem, zoals de anterieure cingulate cortex (ACC) en dorsomediale PFC). Deze gebieden zijn zowel betrokken bij het verwerken van emoties als ook bij executief functioneren. Tot op heden zijn ook deze studies cross-sectioneel van opzet, en met deze studies is dus niet aan te tonen of structurele veranderingen een gevolg zijn van het actieve ziekteproces of vooraf gaan aan de depressieve episode.

Zoals eerder vermeld dragen vele factoren bij aan het ontstaan en voortduren van depressie. In een genomwijde associatie studie (GWAS) naar depressie kwam een risico gen naar voren die bij zou kunnen dragen aan de kwetsbaarheid van depressie. Het risico gen uit deze studie betreft piccolo (PCLO), een gen wat betrokken is bij monoaminerge neurotransmissie. Replicatie van deze studie was echter niet consistent, wat suggereert dat het klinische fenotype van depressie te heterogeen is om in verband gebracht te worden met SNPs in het genoom. Het is aannemelijker dat een genetische variatie door moleculaire en cellulaire mechanismen de functionele of structurele integriteit van neurale circuits beïnvloedt. Het gebruik van neuroimaging als intermediair fenotype voor depressie wordt hierbij gebruikt. De studies die tot nu toe gedaan zijn, hebben belangrijke inzichten gegeven in de effecten van genetische variaties. Er is echter nog geen onderzoek geweest naar het

verband tussen een gen dat uit een GWAS voor depressie is gekomen en een intermediair fenotype van depressie zoals gemeten met functionele en structurele neuroimaging.

Om de onderliggende mechanismes van depressie te begrijpen, kan men ook naar een andere risicofactor voor de kwetsbaarheid en het verloop van depressie kijken. Het aantal voorgaande depressieve episodes is namelijk een belangrijke risicofactor voor terugkerende depressie. Ongeveer vijftig procent van de patiënten heeft een terugval binnen vijf jaar na een depressieve episode. Dit percentage loopt zelfs op tot tachtig procent bij patiënten met een geschiedenis van twee of meer eerdere depressieve episode. Huidige longitudinale onderzoeken waren te klein, of uitgevoerd in ouderen. Bovendien is executief dysfunctioneren in depressie nog niet longitudinaal onderzocht.

In hoofdstuk 2 en 3 is onderzocht of er een verband is tussen het depressiegerelateerde PCLO genotype en intermediaire fenotypen van depressie. In hoofdstuk 4 en 5 is onderzocht of depressiegerelateerde regionale hersenvolumes en planningsgerelateerde hersenactiviteit in depressie een voorspellende waarde hebben voor terugkerende depressie of voor remissie na twee jaar.

Resultaten en conclusies

Vanuit het neuroimaging genetica perspectief in dit proefschrift hebben we gevonden dat de PCLO risico variant mogelijk de kwetsbaarheid voor depressie vergroot door de amygdala functie te moduleren tijdens het verwerken van angstige gezichten. De vatbaarheid voor depressie zou tevens vergroot kunnen worden doordat de PCLO risico variant bepaalde lokale hersenfuncties zou kunnen moduleren. Deze lokale hersenfuncties hebben betrekking op de ontvankelijkheid van saillante stimuli en het verwerken van negatieve stimuli.

Met behulp van een longitudinaal design hebben we personen kunnen identificeren die een risico lopen depressief te blijven door voorspellende veranderingen in lokaal hersenvolume en planningsgerelateerde afwijkingen (d.w.z. kleinere inferieure frontaal, en cingulate volume, en verhoogde dorsolaterale prefrontale hersenactiviteit).

Door deze resultaten begrijpen we de onderliggende mechanismen van de ontwikkeling en het verloop van depressie iets beter. Daarnaast hebben ze ons inzicht gegeven in het complexe en multifactoriële karakter van depressie.

Toekomstperspectief

We hebben laten zien dat het opvolgen van GWAS data met behulp van intermediaire fenotypen zou kunnen leiden tot nieuwe, veelbelovende kandidaat-genen (zoals PCLO) voor depressie. GWAS zijn recentelijk ook gebruikt om meta-analyses uit te voeren om genen te vinden die gerelateerd zijn aan het volume van de hippocampus in gezonde mensen. Deze techniek is natuurlijk ook veelbelovend om in depressieve patiënten het PCLO gen verder op te volgen. Om in de toekomst medicijnen op maat te ontwikkelen op basis van het PCLO genotype, is het nodig om verder onderzoek te doen naar de rol van het PCLO genotype in het serotonerge systeem. Hierbij zou men kunnen denken aan het gebruik van positron emissie tomografie (PET)- tracers om de radioligand bindingen van receptoren te onderzoeken die beïnvloed worden door het presynaptische PCLO eiwit. Ook kan men een longitudinale

opzet gebruiken om te onderzoeken of dragers van de PCLO risico variant een negatieve bias blijven houden en daardoor vatbaarder zijn om depressie te ontwikkelen.

De voorspellende waarde van de hersenactiviteit en het volume gevonden in hoofdstuk **vier** en **vijf** zou gebruikt kunnen worden in gedragstherapie gebaseerd op de hersenactiviteit en volume van de patiënt zelf. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op de sensitiviteit en specificiteit van MRI data voor individuele voorspelling. Ook is replicatie van onze onderzoeken in klinische en poliklinische patiënten nodig. Tot slot zijn er speciale onderzoeken nodig die zich richten op de voorspellende waarde van verhoogde hersenactiviteit in de dlPFC op het effect van behandeling, iets wat door onze NESDA opzet niet kon worden gemeten.