

## Nederlandse samenvatting

Depressie en angststoornissen zijn veelvoorkomende neuropsychiatrische stoornissen. Een depressie of angststoornis wordt vastgesteld aan de hand van de DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), het classificatiesysteem dat binnen de Nederlandse psychiatrie wordt gebruikt. Volgens de DSM is er sprake van depressie als iemand tenminste twee weken of langer en gedurende het grootste deel van de dag een sombere stemming en verminderde interesse in normale dagelijkse activiteiten heeft. Naast deze symptomen, kan iemand ook de volgende klachten ervaren: een onverklaarbaar gewichtsverlies of gewichtstoename, slapeloosheid of teveel slapen, gevoelens van motorische onrust of remming, gevoel van waardeloosheid of schuldgevoel, concentratieproblemen, gedachten aan zelfdoding en moeite met het maken van beslissingen. Geschat wordt dat tussen de 30 en 50% van alle mensen met depressie ook een comorbide angststoornis heeft, zoals een sociale fobie, gegeneraliseerde angststoornis of paniekstoornis. Depressie met comorbide angststoornis is geassocieerd met een ernstigere symptomen en chronischer beloop vergeleken met depressie alleen.

Hoewel het nog niet duidelijk is hoe een depressie of angststoornis precies ontstaat, zijn er meerdere risicofactoren geïdentificeerd die bijdragen aan depressie, zoals genetische kwetsbaarheid, bepaalde persoonlijkheidskenmerken, sociale factoren zoals eenzaamheid, leefstijl, somatische ziekten en biologische factoren. Hoewel depressie en angststoornissen verschillen in hun symptomen, is er ook overlap in genetische risicofactoren, geassocieerde omgevingsfactoren en pathofysiologie.

Stress is ook een belangrijke risicofactor voor het ontstaan en een belangrijke voorspeller voor de ernst en beloop van depressie en angststoornissen. Er zijn aanwijzingen de activiteit van lichamelijke of biologische stress systemen, zoals de HPA-as (die zorgt voor regulatie van het stresshormoon cortisol) en het inflammatoire systeem, is verhoogd bij mensen met depressie. Ontregeling van deze biologische stress systemen en een versterkte lichamelijke respons op stress, zou bij kunnen dragen aan het ontstaan van en mogelijk ook de chroniciteit van depressie, mogelijk door schade aan het brein toe te brengen (neurodegeneratie) of door te zorgen dat er minder nieuwe hersencellen worden aangemaakt (verminderde neurogenese). Deze veranderingen in hersenstructuur zouden mogelijk bij kunnen dragen aan het ontstaan en beloop depressie en angststoornissen. Het onderzoeken van deze biologische stress systemen is belangrijk omdat het ons meer vertelt over de pathofysiologie van deze stoornissen en mogelijk bijdraagt aan nieuwe behandelingen.

Aangezien het niet mogelijk is om biologische stress te meten in het brein in levende mensen, richt onderzoek zich op markers van biologische stress die in perifere bloed gemeten kunnen worden. Het is nog niet duidelijk hoe deze perifere maten van stress

geassocieerd zijn met het brein. Daarom kijken we in de eerste hoofdstukken van dit proefschrift naar de relatie tussen markers van twee biologische stress systemen en maten van hersenstructuur, die werden bepaald op basis van MRI scans. We kijken ook naar een ander belangrijke risicofactor voor depressie en angststoornissen, trauma in de vroege jeugd, en hoe dit samenhangt met hersenstructuur en een eiwit dat belangrijk is voor neurogenese (brain-derived neurotrophic factor ook afgekort tot BDNF). In het tweede deel van dit proefschrift, kijken we met behulp van MRI naar verschillen in structuur en functie van hersengebieden tussen patiënten met depressie en gezonde deelnemers.

## **Methoden**

De meeste studies in dit proefschrift (hoofdstuk 2-4 en hoofdstuk 6) zijn gedaan met data van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA). Deze cohortstudie is gestart in 2004 en heeft als doel om factoren te identificeren die een rol spelen bij het ontstaan en het beloop van depressie en angststoornissen. Deelnemers aan de NESDA studie werden ook uitgenodigd om deel te nemen aan de NESDA neuroimaging deelstudie. In hoofdstukken 2-4 maken we gebruik van de neuroimaging data die tijdens de basismeting is verzameld. In hoofdstuk 6 wordt gebruik gemaakt van neuroimaging data van de 9<sup>e</sup>-jaarsmeting van NESDA en klinische data van de basismeting en vervolgmetingen op 2, 4, 6 en 9 jaar.

Hoofdstuk 5 is een meta-analyse waarin data wordt geanalyseerd van 20 verschillende groepen wereldwijd die deel uitmaken van de Major Depressive Disorder (MDD) werkgroep van het Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta-Analysis (ENIGMA) consortium. Dit consortium is een samenwerkingsproject van meerdere onderzoeksgroepen wereldwijd, die als doel heeft onze kennis en begrip van structuur en functie van het brein te vergroten door neuroimaging data te combineren met genetica. De MDD werkgroep van het ENIGMA consortium bestaat uit meer dan dertig onderzoeksgroepen wereldwijd. Deze werkgroep heeft eerder de grootste studies naar corticale en subcorticale hersenstructuur bij depressie gepubliceerd.

## **Deel I: Biologische stress systemen en het brein**

**Hoofdstuk 2** richt zich op crosssectionele associaties tussen trauma in de vroege jeugd (verwaarlozing, seksueel misbruik of mishandeling dat plaatsvindt voor het 18e jaar) en structuur van de hersenen. Daarnaast werd gekeken naar associaties en interacties met BDNF, dat op het genotype, gen expressie en eiwit niveau werd bepaald. Onze bevindingen laten zien dat volume van de amygdala, een kern diep in een brein dat een belangrijke rol speelt bij verwerking van emoties, kleiner is bij mensen die jeugdtrauma hebben meegemaakt. Dit effect was het sterkst in mensen die ook drager waren van een met-allel in

het BDNF Val66Met gen, een allel dat geassocieerd wordt met verminderde afgifte van het BDNF eiwit. De sterkste afwijking in amygdala volume werd dus gevonden in mensen met zowel biologische als psychologische kwetsbaarheid. Deelnemers met trauma in de vroege jeugd die niet drager waren van een met-allel in het BDNF Val66Met gen vertoonden een lagere dikte van de cortex in de rostrale ACC, een hersengebied dat een rol speelt bij zowel cognitieve als emotionele processen. Onze resultaten tonen aan dat trauma in de vroege jeugd een ander effect heeft op het brein in mensen met een andere biologische achtergrond. Dit onderzoek laat zien dat er mogelijk verschillende biopsychosociale subtypen zijn, die mogelijk een hoger risico lopen op trauma-gerelateerde psychopathologie door verschillen in hersenstructuur.

In **hoofdstuk 3** werd onderzocht hoe ontregeling van het inflammatoire en metabole systeem samenhangt met hersenstructuur. Om dit te doen werd gekeken naar meerdere markers van het immuun systeem (tumornecrosefactor-alfa, C-reactief proteïne en interleukine-6) en meerdere markers van metabolisme (BMI, triglyceriden en HDL-cholesterol). Daarnaast keken wij of genetische factoren die geassocieerd zijn met metabole ontregeling en inflammatie, ook samenhangen met hersenstructuur. De bevindingen laten zien dat deze markers, maar niet de genetische factoren, negatief geassocieerd zijn met dikte van de cortex van de rostrale anterieure cingulate cortex (ACC). Deze associaties waren vergelijkbaar in patiënten met depressie en angststoornissen en in gezonde controles. Deze resultaten suggereren dat dikte van de rostrale ACC een stabielere, tussenliggende fenotype (ook wel intermediate phenotype) van immunometabole ontregeling zou kunnen zijn, maar dit is niet specifiek of sensitief genoeg om als biomarker van inflammatie of metabole ontregeling gebruikt te kunnen worden. Longitudinale studies zijn nodig om te kijken naar causaliteit en of veranderingen in hersenstructuur die geassocieerd zijn met immunometabole ontregeling, ook geassocieerd zijn met depressie en angststoornissen.

**Hoofdstuk 4** richtte zich op oxidatieve stress, dat te maken heeft met een onbalans tussen oxidanten en antioxidanten, en schadelijk kan zijn voor eiwitten, lipiden en DNA in cellen. Twee maten werden bekeken in perifeer bloed, 8OHdG en F2-isoprostanes, beiden een maat van cellulaire schade door oxidatieve stress. We bekeken hoe deze maten samenhangen met hersenstructuur. Onze resultaten laten geen associaties zien tussen perifere maten van oxidatieve stress en hersenstructuur. Secundaire analyses laten zien dat de afwezigheid van een associatie zowel in patiënten met een psychiatrische stoornis als gezonde controles wordt gezien.

## Deel II: Neuroimaging van depressie en angststoornissen

In **hoofdstuk 5** presenteerden we de resultaten van een meta-analyse waarbij we hebben gekeken naar de integriteit van witte stof bij depressieve mensen. Twintig groepen wereldwijd die deel uitmaken van de Major Depressive Disorder werkgroep van het Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta-Analysis (ENIGMA) consortium, hebben hun diffusion tensor imaging (DTI) scans geanalyseerd met dezelfde protocollen en daarna de data gedeeld voor de meta-analyse. In totaal was er data beschikbaar van 1305 depressieve patiënten en 1602 gezonde controles. De resultaten tonen een subtiele, maar globale afname in witte stof integriteit bij volwassenen met depressie. Deze verschillen werden vooral gedreven door deelnemers met meerdere depressieve episoden en deelnemers met een eerste depressieve episode na 22 jaar.

**Hoofdstuk 6** richt zich op de relatie tussen ziektelast van depressie en angststoornissen en netwerkeigenschappen van functionele en structurele hersennetwerken. Ziektelast werd gedefinieerd als het percentage van de tijd over negen jaar waarin men symptomen had van depressie of angst en werd bepaald aan de hand van vijf klinische interviews binnen de NESDA studie. Graph theory analyses werden gedaan om netwerkeigenschappen van functionele en structurele hersennetwerken in kaart te brengen. Onze bevindingen laten zien dat ziektelast andere associaties heeft met netwerkeigenschappen van functionele en structurele netwerken. In structurele netwerken zagen wij een verlies van efficiënte small-world eigenschappen bij toenemende ziektelast, terwijl in functionele netwerken een toename in connectiviteit werd gezien binnen het default-mode netwerk.

De resultaten van hoofdstuk 5 en 6 laten zien dat depressie bij volwassenen geassocieerd is met ontregelde structurele en functionele hersenconnectiviteit, en dat deze ontregeling sterker is bij patiënten met een hogere ziektelast of terugkerende depressie. Longitudinale studies zijn nodig om te bekijken of schade aan hersennetwerken toeneemt met elke depressieve episode, of dat afwijkende connectiviteit een risicofactor is voor een ongunstig beloop van depressie.

### Tot slot

Depressie en angststoornissen hebben een complexe etiologie en pathofysiologie. De studies in dit proefschrift vergroten onze kennis van mogelijke onderliggende mechanismen van deze stoornissen door nieuwe associaties te tonen tussen stress-gerelateerde biomarkers, depressie/angst en hersenstructuur. De bevindingen suggereren dat hersenstructuur een mogelijk mechanisme zou kunnen zijn waardoor immunometabole ontregeling is geassocieerd met depressie en/of angst. De bevindingen laten ook zien dat

ontregelde hersenconnectiviteit een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van deze stoornissen. Tot slot laten de resultaten ook zien dat het belangrijk is om naar zowel omgevingsfactoren als biologische factoren te kijken binnen de psychiatrie, omdat deze interacteren en beiden zouden kunnen bijdragen aan kwetsbaarheid voor depressie en/of angststoornissen. Om het ultieme doel binnen de psychiatrie te bereiken, namelijk betere behandeling en kwaliteit van leven bij patiënten met psychiatrische stoornissen, is het belangrijk om binnen de biologische psychiatrie te kijken naar gedetailleerdere fenotypes en te kijken naar subdimensies van biologische en omgevingsfactoren.