

# Chapter 10

Samenvatting (Summary in Dutch)

Depressie is een psychiatrische aandoening waar bijna 1 op de 5 Nederlanders op enig moment in hun leven mee te kampen heeft (Weissman, Bland et al. 1999). De ziekte manifesteert zich vaak tijdens de meest actieve levensjaren en interfereert sterk met het dagelijks leven (Mathers and Loncar 2006). Hierdoor komt depressie in het Westen op de tweede plaats qua ziektelast, alleen voorbij gestreefd door hart- en vaatziekten.

We spreken van een depressieve stoornis wanneer iemand gedurende minimaal twee weken tenminste vijf van de negen symptomen van depressie heeft die zijn beschreven in de DSM-IV, het handboek van de Amerikaanse vereniging voor psychiatrie waarin alle psychiatrische stoornissen staan beschreven. Daarnaast moet een verlaagde stemming of niet meer kunnen genieten tenminste een van deze symptomen zijn en dient dit gepaard te gaan met lijdensdruk of beperkingen in het functioneren. Verdere symptomen van depressie zijn slaapproblemen, moeheid, afgenomen of toegenomen eetlust met veranderingen in lichaamsgewicht, concentratiestoornissen, innerlijk gevoel van onrust of remming, schuldgedachten en gedachten aan de dood.

In de loop der tijd zijn er verschillende (biologische) modellen ontwikkeld voor het ontstaan van depressie, waaronder de neurotrofe hypothese van depressie.

De neurotrofe hypothese van depressie stelt dat het ontstaan en voortduren van depressieve symptomen veroorzaakt wordt door een verstoring in de aanpassings- en herstelcapaciteit van zenuwcellen in het brein, oftewel een verstoring van de neuronale plasticiteit (Duman en Monteggia, 2006). Deze neuronale plasticiteit wordt gereguleerd door specifieke eiwitten, ook wel neurotrofe stoffen genoemd. Brain-derived neurotrophic factor (afgekort BDNF) is één van de belangrijkste neurotrofe stoffen. Het BDNF functioneert als een soort pokon voor het brein omdat het ervoor zorgt dat zenuwcellen in de hersenen wortel gaan schieten en dat die wortels zich stevig hechten aan elkaar. Deze nieuwe verbindingen zijn noodzakelijk voor de signaaloverdracht tussen zenuwcellen. Uit eerder onderzoek blijkt BDNF betrokken te zijn bij hersenziekten in het algemeen en depressie in het bijzonder. In kleine groepen ernstig depressieve patiënten zijn BDNF-spiegels in het bloed sterk verlaagd en na behandeling met medicatie of elektroshock therapie normaliseren deze waarden.

In dit onderzoek hebben we gebruik gemaakt van BDNF metingen uit bloed van depressieve patiënten en niet-depressieve controles. De proefpersonen zijn afkomstig uit een tweetal grote epidemiologische studies: de Nederlandse studie naar depressie en angst (NESDA) en de Nijmegen biomedische studie (NBS).

Bij aanvang van deze studie dienden verschillende vragen opgehelderd te worden om de neurotrofe hypothese van depressie beter te begrijpen.

Ten eerste is niet bekend welke factoren (determinanten) bepalend zijn voor de bloedspiegels van BDNF bij mensen. Ondanks dat de naam (Brain-derived, oftewel afkomstig uit de hersenen) anders suggereert, wordt BDNF niet alleen door zenuwcellen geproduceerd.

Daardoor kunnen grote hoeveelheden van het BDNF in het bloed ook afkomstig zijn van andere weefsels. Dit kan de resultaten van studies verstoren tenzij er goed voor wordt gecorrigeerd. Nooit eerder was er een grootschalig onderzoek verricht om zicht te krijgen op potentieel verstorende factoren. Eerder werk over de neurotrofe hypothese van depressie zou daardoor mogelijk vertekend kunnen zijn, omdat men niet in staat was voor deze factoren te corrigeren.

Ten tweede is nooit eerder onderzocht of lagere BDNF waarden enkel kenmerkend zijn voor een depressieve episode (state afhankelijk) of dat mensen kwetsbaar zijn voor depressie omdat ze een laag BDNF hebben (trait afhankelijk). We weten wel dat het BDNF stijgt als mensen succesvol zijn behandeld voor een depressie met medicatie of elektroshock therapie, maar niet of de normalisatie van de BDNF spiegels die hiermee gepaard gaat, veroorzaakt wordt doordat de depressie in remissie is of een direct fysiologisch effect van de genoten behandeling is.

Ten derde is niet eerder nauwkeurig onderzocht of lagere BDNF waardes bij depressieve patiënten samenhangen met specifieke symptomen of karakteristieken van de depressie. Depressie is een heterogene ziekte met verschillende verschijningsvormen. Laag BDNF zou daardoor gedreven kunnen zijn door individuele symptomen of symptoomclusters in plaats van door de aanwezigheid van depressie als geheel.

Dit proefschrift geeft antwoord op de volgende vragen:

1. Wat zijn de determinanten van serum BDNF waardes?
2. Zijn lage BDNF serum spiegels geassocieerd met depressieve klachten en/of een depressieve stoornis?
3. Zijn lage BDNF waardes geassocieerd met specifieke symptomen of symptoomclusters van depressie?
4. Zijn lage BDNF waarden een state of een trait afhankelijk kenmerk voor depressie?

Ik zal hieronder de bevindingen van het onderzoek per vraag behandelen.

### *Ad 1. Wat zijn de determinanten van serum BDNF waardes?*

In **Hoofdstuk 2 en 3** van dit proefschrift hebben we potentiële determinanten van serum BDNF spiegels (bloedwaarden) onderzocht. Hiertoe onderzochten we de niet-depressieve deelnemers in de leeftijd van 18-65 jaar uit de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA) en mensen in de leeftijd van 50-70 jaar uit de Nijmeegse Bevolkingsstudie (NBS). Beide studies verschilden enigszins in de maten die naast het BDNF gemeten waren.

Consistent over beide studies vonden we dat BDNF hoger was als het vroeger op de dag gemeten was, als de bloedmonsters korter waren opgeslagen in de vriezer en bij mensen die roken. We vonden in beide studies ook dat er geen verband bestaat tussen BDNF en body mass index, metabool syndroom, fysieke activiteit en lichamelijke ziektes. In de NESDA studie vonden we een lager BDNF bij mensen die excessief alcohol gebruiken, maar dit effect werd niet gezien in de NBS populatie.

Enkele variabelen waren alleen in NESDA beschikbaar. Daarmee toonden we tevens aan dat het BDNF lager was bij mensen die nuchter geprikt waren en bij mensen die in niet-stedelijke gebieden wonen.

In beide studies vonden we een effect voor leeftijd op de serum BDNF spiegel. Dit effect bleek alleen te bestaan voor vrouwen. Het effect van leeftijd op BDNF bij vrouwen bleek bij beide studies echter tegengesteld. In jonge populatie van NESDA (18-65 jaar) zagen we dat oudere vrouwen een hoger BDNF hadden en in de oudere populatie van NBS (50-70 jaar) vonden we daarentegen een lager BDNF voor oude vrouwen. Dit verschil zou verklaard kunnen worden door het effect van menopauze (**Hoofdstuk 2**). Ondersteunend daarbij was de bevinding dat bij een groep vrouwen van gelijke leeftijd het BDNF lager was als ze reeds postmenopauzaal waren.

Verder keken we naar het effect van genetica op de serum BDNF spiegels. Een bekende genetische variatie in het BDNF gen is het val66met polymorfisme. Hiervan zijn twee varianten bekend; het met-allel en het val-allel, waarbij de eerste bekend staat als een risicogen voor depressie bij mannen, maar niet bij vrouwen (Verhagen et al., 2010). In tegenstelling tot onze verwachting vonden wij juist een hoger BDNF bij mannen die het met-allel dragen in vergelijking met mannelijke val-allel dragers. Bij vrouwen was er geen significant verschil (**Hoofdstuk 4**).

### *Ad 2. Zijn lage BDNF serum spiegels geassocieerd met depressieve klachten en/of een depressieve stoornis?*

In dit proefschrift heb ik aangetoond dat een lage BDNF spiegel samenhangt het hebben van meer depressieve symptomen (**Hoofdstuk 3**). Verder hebben we laten zien dat patiënten met een huidige depressieve stoornis een lagere BDNF spiegel hebben dan gezonde controles (**Hoofdstuk 5**). Daarnaast hebben we in **Hoofdstuk 8** gevonden dat BDNF daalt bij patiënten die langdurig of frequent een depressieve stoornis hebben.

### *Ad 3. Zijn lage BDNF waardes geassocieerd met specifieke symptomen of symptoomclusters van depressie?*

In **Hoofdstuk 6** laat ik zien dat de BDNF waardes die gevonden worden bij depressieve patiënten niet gedreven worden door individuele symptomen van depressie of symptoomclusters.

De onderliggende hypothese was dat er wellicht tegengestelde effecten van verschillende symptomen zouden kunnen bestaan op grond van het feit dat verschillende symptomen voortkomen uit defecten in verschillende hersengebieden. Dit zou ook verklaren waarom de effect-groottes van het verband tussen BDNF spiegels en depressie veel kleiner waren dan aanvankelijk gedacht (**Hoofdstuk 5**). Uit eerdere literatuur is bijvoorbeeld gebleken dat BDNF een antidepressieve werking heeft op de hippocampus (Siuciak et al., 1997), terwijl het juist depressieve symptomen zou veroorzaken in het ventrale tegmentale gebied en de nucleus accumbens, het hersengebied dat betrokken is bij motivatie (Eisch et al., 2003). Een interessante bevinding uit onze studie was dat het symptoom “gebrek aan motivatie” geassocieerd was met hogere BDNF spiegels (**Hoofdstuk 6**). Echter aan deze bevinding kan niet veel zekerheid worden toegekend aangezien slechts 27 van de 577 proefpersonen geen last had van dit symptoom. Om dit verder te onderzoeken zou in de toekomst een grotere groep depressieve patiënten onderzocht moeten worden die geen last hadden van een gebrek aan motivatie of zou via beeldvormende technieken (bijv. MRI) het verband tussen BDNF en dit hersengebied specifiek onderzocht kunnen worden.

Omgekeerd is BDNF wel geassocieerd met verschillende andere psychiatrische aandoeningen (Fernandes et al., 2013), waaronder angststoornissen, zoals beschreven in **Hoofdstuk 7**.

#### *Ad. 4. Zijn lage BDNF waarden een state of een trait afhankelijk kenmerk voor depressie?*

De neurotrofe hypothese van depressie postuleert dat de BDNF expressie onder invloed van stress vermindert en dientengevolge tot lage BDNF serum spiegels leidt. De eerder genoemde behandelstudies suggereren dat lage BDNF spiegels bij depressie een state afhankelijk kenmerk zijn. Onze analyse van NESDA data op één meetmoment (**Hoofdstuk 5**) ondersteunt deze aanname. We vonden daadwerkelijk lagere BDNF waarden in een huidige depressieve groep in vergelijking met gezonde controles en patiënten bij wie de depressie reeds in remissie was. Helaas kunnen deze data geen definitief antwoord geven aangezien het vergelijkingen tussen groepen betreffen op één meetmoment. Het herhalen van metingen na twee jaar (**Hoofdstuk 8**) verschaft meer helderheid, omdat daarmee bekeken kan worden hoe de BDNF spiegel verandert als de depressie in remissie gaat. In tegenstelling tot onze verwachting vonden we dat het BDNF juist harder daalt bij patiënten waar de depressie in remissie gaat dan bij gezonde controles. Mensen die op twee meetmomenten depressief waren lieten ook een significant sterkere daling van het BDNF zien dan niet-depressieve mensen. Daarmee is het minder aannemelijk dat lage BDNF levels een state afhankelijk kenmerk zijn van de depressie. In tegenstelling tot wat de neurotrofe hypothese van depressie postuleert, lijkt de BDNF serum spiegel niet te dalen op een stressor, maar lijkt een laag BDNF juist te volgen op het ontstaan van een depressie.

## Conclusie

Waar men in dierexperimenteel onderzoek veelal BDNF in het brein zelf kan onderzoeken, is men in grote mensgebonden onderzoeken beperkt tot het meten van BDNF in het bloed. Het onderhavige proefschrift heeft hier een bijdrage aan geleverd door BDNF te onderzoeken in zowel een bevolkingsstudie als een klinisch cohort. Niet alleen de omvang van de steekproeven van beide studies was uniek in dit onderzoeksveld, ook werden voor het eerst op grote schaal herhaalde metingen verricht naar het beloop van de BDNF spiegel over de tijd. Zoals de neurotrofe hypothese van depressie stelt, tonen we in onze studie aan dat een laag BDNF geassocieerd is met depressie. Met BDNF gemeten in het bloed vinden we echter kleine effectgroottes. Dit zou veroorzaakt kunnen worden door het feit dat BDNF een stof is die door vele factoren wordt beïnvloed.

Deze bevindingen suggereren bovendien dat de neurotrofe hypothese van depressie complexer is dan aanvankelijk gedacht. Waar dierexperimenteel onderzoek een verband laat zien tussen het ervaren van stress en een verminderde BDNF expressie in het brein, vonden wij bij mensen dat het aannemelijk is dat het BDNF juist daalt als gevolg van de depressie. Juist het voortduren van depressie lijkt samen te hangen met een verstoring in de BDNF huishouding en dit gegeven dient in vervolgstudies in nauwe samenhang met de stressgevoeligheid van het BDNF systeem onderzocht te worden.