

Linking Depression

Longitudinal and neuroimaging genetic studies in major depressive disorder

Esther Opmeer

Nederlandse Samenvatting

Depressie staat in de top 3 van ziekten die de meeste ziektelast geven voor de patiënt volgens de Wereld Gezondheid Organisatie (World Health Organization [WHO]). De diagnose depressieve stoornis kan worden gesteld wanneer langer dan twee weken tenminste vijf van de volgende symptomen aanwezig zijn: verdrietige stemming, geen plezier meer kunnen ervaren, gewichtsverandering, slaapproblemen, psychomotore problemen, verminderde energie, gevoelens van waardeloosheid, verminderde concentratie en gedachten aan de dood (DSM-IV, American Psychiatry Association). Om een depressie goed te kunnen behandelen, is het van belang om te begrijpen hoe deze stoornis ontstaat. Het ontstaan van een depressie is gerelateerd aan veel verschillende factoren, waaronder erfelijkheid en omgevingsinvloeden. Deze factoren hebben ook invloed op de structuur en het functioneren van de hersenen, onder andere op de neurotransmitter overdracht, het volume van specifieke hersengebieden en activiteit van de hersenen. De neurobiologie van een depressieve stoornis wordt echter nog steeds niet volledig begrepen. Met dit proefschrift is geprobeerd verder helderheid te krijgen in de onderliggende neurobiologische mechanismen van depressie.

Genetica

Depressie komt vaker voor bij mensen die ook een eerstegraads familielid met een depressieve stoornis hebben (Sullivan et al., 2000). Hieruit kan worden geconcludeerd dat depressie een erfelijke component heeft. Momenteel is het nog niet duidelijk welke genen precies voor de kwetsbaarheid voor depressie zorgen. Kennis hebben van welke genen (zie Box 1 voor uitleg over genen) specifiek bijdragen aan de kwetsbaarheid voor depressie kan belangrijk zijn voor het begrijpen en behandelen van depressie. Het kan bijdragen aan de ontwikkeling van een goed model over het ontstaan van depressie en het kan helpen in het opstellen van een specifiek behandelplan aangepast op de individuele patiënt.

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift hebben we in een uitgebreide literatuurstudie op een rij gezet wat de huidige stand van zaken is in het onderzoek naar de genetische basis van depressie. In dit hoofdstuk hebben we specifiek gekeken naar genen die invloed hebben op het dopamine systeem. Dopamine is een neurotransmitter die veel voorkomt in de hersenen. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat het dopamine systeem verstoord is bij een depressie. Ten eerste: de symptomen bij een depressie hebben een opvallende gelijkenis met de processen die door dopamine worden gereguleerd. Dopamine reguleert namelijk het beloningssysteem in de hersenen, wat invloed heeft op de stemming, motivatie, aandacht, het maken van keuzes en psychomotore snelheid. Ten tweede: amfetamine (in de volksmond ook wel *speed* genoemd) is een dopamine agonist, wat betekent dat het het vrijkomen van dopamine in de hersenen stimuleert. Het gebruik van amfetamine leidt tot veranderingen in het gevoel en gedrag welke tegenovergesteld zijn aan de symptomen van depressie. Het is bekend dat amfetamine ervoor zorgt dat je je vrolijk gaat voelen. Daarnaast wordt amfetamine gebruikt als behandeling voor obesitas en narcolepsie, wat de rol van dopamine

onderstreept bij gewicht- en slaapregulatie. Als laatste: dopamine niveaus in de hersenen worden beïnvloed door stress (Corrodi et al., 1971; Pani et al., 2000) en stress speelt een belangrijke rol in het ontstaan van een depressie.

Box 1. Basis genetica

Ons **DNA** bepaalt een groot deel van hoe wij er uit komen te zien en wat voor persoon wij zijn. Beide ouders geven een deel van hun DNA door aan hun kinderen. Elk stukje van het DNA bepaalt een deel van ons uiterlijk of persoonlijkheid. Zo'n stukje wordt een **gen** genoemd. We hebben een gen die de kleur van onze ogen bepaalt, een gen die onze haarkleur bepaalt en mogelijk zijn er ook genen die bepalen hoe we met stress omgaan of onze persoonlijkheid. Er zijn ook genen die voor bepaalde ziekten zorgen, er is bijvoorbeeld één gen die leidt tot de ziekte van Huntington. Voor psychiatrische ziekten is dit iets ingewikkelder en dat wordt in dit proefschrift besproken. In de psychiatrie wordt vaak gesproken over genen die ons kwetsbaarder maken om een stoornis te krijgen, maar er zijn daarnaast dan ook nog andere factoren nodig (bijvoorbeeld stress) die bepalen of de stoornis zich ook werkelijk ontwikkelt. Wat het gen bepaalt aan ons uiterlijk of karakter wordt **fenotype** genoemd (bijvoorbeeld oogkleur is een fenotype). Een gen bestaat uit twee varianten, **allelen** genoemd. Elke variant geeft een ander fenotype (bijvoorbeeld grote handen (allel A) of kleine handen (allel B)). Iedereen krijgt één allel van zijn moeder en één allel van zijn vader. Iedereen heeft dus twee allelen van het gen en dit kan verschillende combinaties geven. De combinatie van de twee allelen is het **genotype**. Op een gen kan je drie verschillende genotypen hebben, op basis van dit voorbeeld kan dat twee keer allel A zijn (grote handen), twee keer allel B (kleine handen) of één keer allel A en één keer allel B (middelgrote handen). Twee keer hetzelfde allel wordt **homozygoot** genoemd en twee verschillende allelen wordt **heterozygoot** genoemd. Op deze wijze kunnen ouders eigenschappen doorgeven aan hun kinderen en dit wordt **erfelijkheid** genoemd.

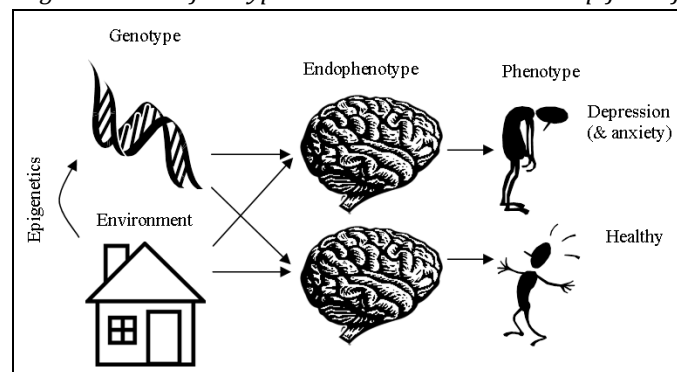
Ondanks het overtuigende bewijs voor een rol van dopamine in een depressie blijkt dat er nog maar weinig bewijs is voor een directe relatie tussen genen die het dopaminesysteem beïnvloeden en depressie. Kwetsbaarheid voor depressie ontstaat waarschijnlijk door heel veel genen die allemaal een heel klein beetje bijdragen aan deze kwetsbaarheid (poly-genetisch). Daarom is het moeilijk om een verband aan te tonen tussen een specifiek gen en depressie.

Daarnaast is depressie een zeer heterogene stoornis. Volgens de DSM-IV krijgt iemand de diagnose depressie, wanneer hij/zij vijf van negen mogelijke symptomen heeft. Theoretisch leidt dit er toe dat bij twee patiënten met een depressieve stoornis bijna alle symptomen verschillend zouden kunnen zijn. Het zou kunnen zijn dat deze twee patiënten ook een verschillend genetisch profiel hebben dat tot de kwetsbaarheid leidt. Wanneer alle patiënten met een depressieve stoornis als één groep worden beschouwd, zou het dus mogelijk kunnen zijn dat er geen verband wordt gevonden tussen genen en de stoornis.

In hoofdstuk 2 wordt depressie als het fenotype beschouwd (voor uitleg zie Box 1). Een fenotype is het resultaat van de genetische aanleg (genotype) en de invloed van de omgeving daarop. Een depressieve stoornis blijkt mogelijk een te breed of te heterogeen begrip om een goed fenotype te zijn voor onderzoek naar de relatie met een specifiek genotype. Een mogelijke oplossing voor dit probleem zou kunnen zijn om te gaan kijken naar endofenotypen. Endofenotypen zijn

neurobiologische of neuropsychologische mechanismen onderliggend aan een ziekte en zouden directer door genotypen worden beïnvloed (Figuur 1). Dit is ook interessant voor de kliniek, omdat endofenotypen mogelijk het aangrijpingspunt voor antidepressiva kunnen zijn. In dit proefschrift is gekozen voor hersenactiviteit en hersenstructuur gemeten met magnetische resonantie imaging (MRI) als endofenotype om de genetische kwetsbaarheid van depressie te onderzoeken. Voor het onderzoek naar endofenotypen is een goed begrip van het verband tussen het endofenotype (hersenactiviteit) en het fenotype (depressieve stoornis) van groot belang.

Figuur 1. het voorgestelde endofenotype model. Verbanden over de pijlen zijn meestal zwak.



Beeldvorming van de hersenen

Er is al veel onderzoek gedaan naar de hersenactiviteit van patiënten met een depressieve stoornis. De hersenactiviteit kan bijvoorbeeld worden gemeten met behulp van functionele magnetische resonantie imaging (fMRI, zie Box 2). De literatuur over abnormale hersenactiviteit tijdens het verwerken van emoties bij mensen met een depressieve stoornis heeft heel veel verschillende bevindingen opgeleverd. Het is lastig hier een consistent patroon in te vinden om vervolgens te kunnen gebruiken als endofenotype.

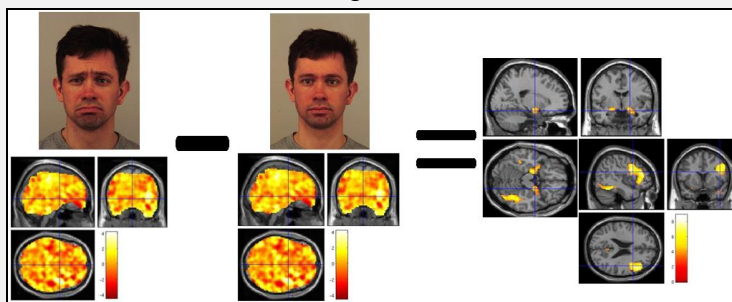
In **hoofdstuk 3** is geprobeerd om op basis van eerdere studies te bepalen waar in de hersenen de activiteit consistent anders is in een depressieve stoornis. Dit hebben we gedaan door een meta-analyse uit te voeren op studies die hebben gekeken naar de hersenactiviteit gedurende emotieverwerking bij patiënten met een depressieve stoornis vergeleken met gezonde mensen. Het blijkt dat er tegenovergestelde effecten zijn van negatieve en positieve emoties op een netwerk van limbische hersengebieden (amygdala, striatum, dorsale anterieure cingulate cortex (ACC) en parahippocampale gebieden). Patiënten met een depressieve stoornis lieten *meer* activiteit zien dan gezonde personen tijdens het zien van negatieve emoties en *minder* activiteit in deze gebieden tijdens het zien van positieve emoties. Daarnaast was de prefrontale cortex (PFC) *minder* actief tijdens het zien van negatieve emoties en *meer* actief tijdens het zien van positieve emoties.

Box 2. Functionele MRI

Met een magnetische resonantie imaging (MRI) scanner kunnen we naast de structuur van de hersenen in beeld brengen, ook de activiteit van de hersenen meten. Dit wordt functionele MRI (fMRI) genoemd. Voor het meten van de activiteit wordt aan de persoon in de scanner gevraagd een computertaak uit te voeren. Wanneer bepaalde gebieden in de hersenen zuurstof gebruiken, wordt nieuw zuurstofrijk bloed aangevoerd. Tijdens het maken van de taak meet de scanner de verhouding tussen zuurstofrijk en zuurstofarm bloed in de hersenen. Dit kunnen we meten op basis van magnetische eigenschappen van zuurstof. De verhouding tussen zuurstofrijk en zuurstofarm bloed in een hersengebied geeft indirect de mate van activiteit van dit gebied weer.

Onze hersenen zijn eigenlijk altijd volledig actief. Daarom krijgen de personen in de scanner tijdens het maken van de taak verschillende opdrachten te doen (condities). Bijvoorbeeld: “kijken naar een negatieve gezichtsuitdrukking” en “kijken naar een neutrale gezichtsuitdrukking”. Wanneer vervolgens de hersenactiviteit tijdens het kijken naar een negatief gezicht wordt afgetrokken van de hersenactiviteit tijdens het kijken naar een neutraal gezicht, houden we alleen de activiteit over die specifiek is voor de negatieve emotie en is alle activiteit gerelateerd aan het kijken naar een gezicht (wat gelijk is tussen de twee condities) niet meer zichtbaar (Figuur 2).

Figuur 2



Er wordt gedacht dat patiënten met een depressieve stoornis een verstoorde verwerking, reactie en geheugen hebben voor emotionele prikkels uit de omgeving (Beck, 2008; Leppanen, 2006). Patiënten hebben meer aandacht voor negatieve prikkels, bijvoorbeeld verdrietige gezichten, en kunnen negatieve prikkels ook minder goed negeren dan gezonde personen (Leppanen, 2006). Daarnaast hebben patiënten minder aandacht voor positieve prikkels uit de omgeving. De amygdala, striatum en dorsale ACC zijn gebieden in de hersenen die invloed hebben op het richten van de aandacht. Sterkere activiteit voor negatieve emoties en minder activiteit voor positieve emoties in deze gebieden kunnen ten grondslag liggen aan de verstoorde aandacht en verwerking van emotionele prikkels bij patiënten met een depressie.

In **hoofdstuk 4** hebben we onderzocht of abnormale hersenactiviteit bij patiënten met een depressieve stoornis verandert na herstel van de depressie of dat de abnormale activiteit na herstel nog steeds aanwezig is. Het bleek dat een afname in de ernst van de depressie samenging met een afname in activiteit tijdens het zien van blijde gezichten van het hersengebied de insula. De insula is een belangrijk gebied voor emotionele bewustwording (Craig, 2009). De insula wordt gezien als onderdeel van een netwerk van hersengebieden die belangrijk is voor het waarnemen en uitdrukken van positieve gezichtsuitdrukkingen (Hennenlotter et al., 2005). Uit het feit dat de verandering in hersenactiviteit specifiek voor blijde gezichten werd gezien, kan worden afgeleid dat een andere reactie op positieve emotionele prikkels van grotere invloed is op verbetering van een depressie dan

een reactie op negatieve prikkels. Het is op basis van onze resultaten nog niet te zeggen of de afname in insula activiteit de oorzaak of het gevolg is van de afname in ernst van depressie.

In **hoofdstuk 4** hebben we gekeken of we op basis van hersenactiviteit konden voorspellen wie wel en wie niet uit de depressieve periode komt. Consistent met eerdere literatuur, vonden wij dat activiteit van de ACC een onderscheid maakte tussen patiënten die in de volgende twee jaar wel en niet herstelden. Patiënten die waren hersteld na twee jaar hadden meer activiteit in dit gebied dan patiënten die niet herstelden. Deze verhoogde activiteit zou mogelijk een subgroep van patiënten kunnen identificeren die een verschillende reactie hebben van het emotieverwerkingsnetwerk en daardoor een grotere weerbaarheid hebben tegen een chronisch verloop van depressie.

Neuroimaging en genetica

In de laatste hoofdstukken van dit proefschrift hebben we gekeken of de genetische basis voor kwetsbaarheid van depressie onderzocht kan worden door het gebruik van MRI-gegevens als endofenotype. Studies die neuroimaging en genetica combineren worden ook wel "*neuroimaging genetic*" studies genoemd. Wij hebben gekozen om te kijken naar de prefrontale cortex (PFC), hippocampus en de amygdala, omdat deze gebieden het meest consistent in de literatuur als verstoord beschreven zijn. Vervolgens is in de literatuur gekeken welke genen invloed hebben op de activiteit of structuur van deze gebieden.

Als eerste hebben we gekeken naar de activiteit van de PFC als endofenotype voor depressie. Catechol-O-methyltransferase (COMT) is een enzym dat dopamine in de hersenen afbreekt. Dus hoe actiever dit enzym is, hoe minder dopamine er in de hersenen zit. Het is aangetoond dat COMT de activiteit van de PFC beïnvloedt tijdens het maken van taken gericht op emotieverwerking en werkgeheugen. Het is ook bekend dat deze beide processen verstoord zijn bij een depressieve stoornis. In **hoofdstuk 5** hebben we laten zien dat dragers van een specifiek genotype op dit gen (met/met-genotype) meer activiteit laten zien gedurende emotieverwerking in de PFC en minder activiteit in de PFC tijdens een werkgeheugen taak. Dit is consistent met het idee dat mensen met dit genotype minder efficiënt zijn in het verwerken van emoties, maar wel heel efficiënt zijn in cognitieve verwerking (Stein et al., 2006).

Dit was tevens de eerste studie die heeft onderzocht wat de invloed van de aanwezigheid van een depressieve stoornis de relatie tussen het genotype en het brein beïnvloed. Alleen tijdens het verwerken van emoties bleek de aanwezigheid van een depressieve stoornis de invloed van dit genotype op PFC activiteit te beïnvloeden. Bij gezonde personen was het met/met-genotype geassocieerd met meer PFC activiteit, maar bij patiënten was het verband tussen het genotype en PFC activiteit niet aanwezig. Gedurende de werkgeheugen taak was er geen invloed van depressie op het effect en zagen we bij patiënten dezelfde invloed van het genotype op PFC activiteit. Deze bevindingen zijn interessant, omdat beperkingen in het werkgeheugen vooral aanwezig zijn bij ernstig depressieve patiënten (Snyder, 2012; McDermott et al., 2009), terwijl er aanwijzingen zijn dat emotieverwerking al verstoord is voor de eerste depressieve periode (Leppanen, 2006; Bistricky et al., 2011). Dit zou kunnen verklaren waarom in onze groep van mild depressieve patiënten alleen een invloed van depressie was te zien op de relatie tussen genotype en PFC activiteit tijdens emotieverwerking en niet tijdens de werkgeheugentaak.

Een ander gen dat invloed heeft op de PFC is het “*disrupted-in-schizophrenia*” (DISC1) gen. Dit gen is ontdekt, omdat een genotype op dit gen veel voorkwam bij patiënten met schizofrenie (vandaar de naam), maar later is gebleken dat dit gen tot een meer algemene kwetsbaarheid voor psychiatrische problemen leidt. In **hoofdstuk 6** hebben we gekeken naar de invloed van het DISC1 gen op de structuur en activiteit van de PFC en de hippocampus. Bij gezonde personen was de hippocampus kleiner bij mensen die het Cys-allel hadden dan in hen die dit allel niet hadden. Het is eerder gevonden dat mensen die drager zijn van het Cys-allel kwetsbaarder zijn voor een depressie (Hashimoto et al., 2006). Wij vonden ook dat de grootte van de hippocampus bij patiënten vergelijkbaar was met de gezonde Cys-allel dragers. Het genotype had geen invloed op de grootte van de hippocampus bij patiënten. Activiteit van de hippocampus tijdens een geheugentaak werd ook beïnvloed door dit genotype. Gedurende de werkgeheugentaak was er een invloed te zien van het DISC1-gen op de activiteit van de PFC bij gezonde personen. Ook hier was er geen effect van het gen zichtbaar in de patiënten groep.

Een ander belangrijk hersengebied is de amygdala. Het wordt gedacht dat de amygdala invloed heeft op het ontstaan en in stand houden van een depressie. Neuropeptide Y (NPY) is een stof die veel voorkomt in de amygdala. NPY heeft invloed op hoe wij op stress reageren: veel NPY zorgt dat je beter met stress om gaat. Het ontstaan van een depressieve stoornis hangt samen met stressvolle gebeurtenissen en hoe iemand daarmee omgaat. Deze gegevens gaven het idee dat het gen dat zorgt voor de hoeveelheid NPY misschien wel eens met een depressieve stoornis te maken zou kunnen hebben. In **hoofdstuk 7** hebben we laten zien dat de activiteit in de amygdala hoger was bij personen die een genotype hadden die voor minder NPY in de amygdala zorgt en daarnaast emotionele verwaarlozing in de kindertijd hadden meegemaakt. Ook reageerden deze personen veel sneller op de foto's met emotionele gezichten (Figuur 2). De verhoogde activiteit van de amygdala in combinatie met de verhoogde reacties op de emotionele plaatjes zou gerelateerd kunnen zijn aan een verhoogde waakzaamheid. Dit kan leiden tot een verhoogde kwetsbaarheid voor een depressie.

Dit proefschrift kan bijdragen aan ons inzicht in de neurobiologie van depressie en relevante genetische invloeden. Directe relaties tussen specifieke genen en depressie hebben tot nu toe niet geleid tot aanwijzingen voor een duidelijke genetische link. Vanuit de recente studies is duidelijk geworden dat een depressieve stoornis wordt gekenmerkt door een patroon van verhoogde limbische activiteit en verlaagde prefrontale activiteit tijdens het verwerken van negatief emotioneel geladen stimuli. Een omgekeerd patroon is te zien tijdens het verwerken van positief emotioneel geladen stimuli. Dit neurobiologische netwerk kan gebruikt worden als endofenotype in het onderzoek naar de genetische kwetsbaarheid van depressie. In het algemeen kan op basis van de studies in dit proefschrift worden geconcludeerd dat relaties tussen genen en endofenotypen (bijvoorbeeld neuroimaging bevindingen) sterker zijn dan relaties tussen genotypen en een depressieve stoornis. Er zijn inderdaad genen die de hersenactiviteit beïnvloeden die vergelijkbaar zijn met het patroon wat bij patiënten met een depressieve stoornis is gevonden. Verder dragen de studies in dit proefschrift bij aan het huidige onderzoeksveld van de *neuroimaging genetics*, omdat deze als een van de eersten aantonen dat de aanwezigheid van een depressieve stoornis de relatie tussen gen en hersenactiviteit beïnvloedt.