

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/25851> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Molendijk, M.L.

Title: The role of BDNF in depression : will the neurotrophin hypothesis sparkle on, long after the glitter of the firework is gone?

Issue Date: 2014-06-03

NEDERLANDSE SAMENVATTING EN CONCLUSIES

De rol van BDNF in depressie -- Zal de neurotrofe hypothese nog lang schitteren?

ACHTERGROND

Neuronale plasticiteit is van essentieel belang voor het functioneren van basale processen als het geheugen, leervermogen en emotie regulatie. Het neuronale groeihormoon Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) induceert en medieert neuronale plasticiteit. Men vermoedt dat inzichten in het ontstaan en het verloop van verschillende psychiatrische aandoeningen vergroot kunnen worden door de regulatie van BDNF beter te begrijpen.

Volgens de neurotrofe hypothese is een laag niveau van BDNF het startpunt van een pathofysiologische cascade, die via verstoorde neuronale plasticiteit en atrofie in hersengebieden die emotie reguleren, kan leiden tot een depressieve stoornis. Er is toenemend preklinische bewijs voor deze hypothese en er wordt veel onderzoek verricht om tot een vertaalslag naar de menselijke depressie te komen. Zo toont een aantal humane studies aan dat perifere parameters voor neurotroof functioneren (in de vorm van bijvoorbeeld serum BDNF-spiegels) anders worden gereguleerd bij mensen die lijden aan een depressieve stoornis. Ook laten enkele studies zien dat genetische varianten, waarvan preklinisch werk heeft aangetoond dat ze de expressie van BDNF reguleren, associaties vertonen met aan depressie gerelateerde fenotypen.

Ondanks positieve geluiden over de neurotrofe hypothese en de mogelijke implicaties die dit model zou kunnen bieden om depressieve stoornissen beter te begrijpen, is er ook onzekerheid. De voornaamste bron van onzekerheid komt voort uit een gebrek aan kennis over de fundamentele determinanten van serum BDNF-spiegels. Gebrek aan kennis op dit gebied kan immers eenvoudig leiden tot onterechte conclusies uit het voornamelijk observationele onderzoek dat tot dusver is uitgevoerd naar de rol van BDNF in depressie. Een tweede bron van onzekerheid is dat een reeks klinische vragen vooralsnog onbeantwoord blijft. Met dit proefschrift probeer ik antwoord te geven op enkele vragen met betrekking tot de neurotrofe hypothese en zodoende een verfijnd beeld van perifeer neurotroof functioneren in depressieve (en verwante) stoornissen te schetsen. Belangrijk is hierbij de methode van aanpak. In tegenstelling tot het gros van het eerdere onderzoek op deze gebieden wordt gebruikgemaakt van grote groepen en meta-analyses om zo associaties betrouwbaar te onderbouwen dan wel te weerleggen.

Acht empirische studies vormen het hart van dit proefschrift. In de paragraaf die volgt vat ik de resultaten van deze studies samen (per hoofdstuk) en geef ik kort het belang aan van de desbetreffende studies. Het eerste doel van dit proefschrift, het blootleggen van de determinanten van serum BDNF spiegels, wordt beschreven in de **hoofdstukken 2 en 3**. De **hoofdstukken 4 - 9** staan in het teken van klinische vragen met betrekking tot de neurotrofe hypothese.

RESULTATEN

Het eerste empirische hoofdstuk van dit proefschrift (**hoofdstuk 2**) geeft een gedetailleerde beschrijving van de determinanten van serum BDNF spiegels. De studie toont aan dat een niet-nuchtere toestand op het moment van bloedafname, een later tijdstip van bloedafname en een langere duur van serum opslag gepaard gaan met verlaagde serum BDNF-spiegels. Dit in tegenstelling tot roken en leven in een stedelijk gebied (in vergelijking tot een meer landelijk gebied), die beide worden geassocieerd met verhoogde BDNF-spiegels. Tenslotte lijken serum BDNF-spiegels toe te nemen als een functie van leeftijd.

Deze paper schetst de determinanten van serum BDNF-spiegels. Dit is een belangrijk uitgangspunt om interindividuele verschillen in serum BDNF-spiegels te kunnen begrijpen en is van essentieel belang om tot

valide conclusies te komen in onderzoek naar BDNF.

In **hoofdstuk 3** is onderzocht of serum BDNF-spiegels seizoensgebonden zijn. Hiertoe werden in eerste instantie analyses uitgevoerd om te bepalen of BDNF-spiegels verschilden als een functie van de maand waarin het bloed was afgenomen om BDNF in te bepalen. De resultaten tonen uitgesproken seizoensgebonden variatie: serum BDNF-spiegels nemen toe in de lente/zomer periode (*i.e.*, de lente equinox) en af in de loop van de herfst/winter periode (*i.e.*, de herfst equinox). Verder bleek dat de lengte van de dag en het aantal uren zonneshijn, twee zogeheten *zeitgebers* (triggers van seizoensgebonden variatie) in de weken voor bloedafname positief gecorreleerd zijn aan serum BDNF-spiegels.

De bevindingen van deze studie zijn van meerwaarde, omdat ze inzicht verschaffen in de factoren die BDNF-expressie reguleren. Daarnaast zijn ze van cruciaal belang bij het ontwerpen en evalueren van studies die BDNF spiegels als uitkomstvariabele meenemen.

Het **4^{de} hoofdstuk** van dit proefschrift gaat in detail in op het verband tussen serum BDNF-spiegels en depressie. De belangrijkste bevinding in dit hoofdstuk is dat serum BDNF-spiegels laag zijn bij depressieve patiënten die niet worden behandeld met antidepressiva ten opzichte van gezonde controles en van depressieve patiënten die wel worden behandeld met een antidepressivum. Daarnaast laat dit hoofdstuk zien dat serum BDNF-spiegels van mensen met een depressie in de remissie-fase vergelijkbaar zijn met die van gezonde controles. Verder bleek dat serum BDNF-spiegels niet zijn gerelateerd aan de klinische kenmerken van depressie, zoals de ernst van de stoornis.

Deze studie laat zien dat lage serum BDNF-spiegels een 'state' karakteristiek is van de depressieve stoornis, een abnormaliteit die aanwezig is tijdens de daadwerkelijke depressieve episode en die normaliseert in de loop van natuurlijke remissie en behandeling met antidepressiva. Van kritisch belang is echter dat deze studie ook laat zien dat normalisatie van serum BDNF-spiegels niet noodzakelijkerwijs geassocieerd is met een verlichting van de depressieve symptomen.

Hoofdstuk 5 rapporteert de bevindingen van een aantal meta-analyses over verschillen in serum BDNF-spiegels tussen depressieve patiënten en gezonde controles. De analyses laten zien dat serum BDNF-spiegels laag zijn bij depressieve patiënten die niet worden behandeld met een antidepressivum in vergelijking tot gezonde controles, en depressieve patiënten die wel waren behandeld met een antidepressivum. Deze laatste groep verschilt niet van gezonde controles wat betreft serum BDNF-spiegels. Verder is er grote heterogeniteit in uitkomsten tussen studies, waar geen theoretisch relevante verklaring (*e.g.*, ernst van de depressie) voor kon worden gevonden. Wel was er evidentie voor enkele 'artificiële' verklaringen. Zo rapporteren minder betrouwbare studies relatief grote effect-groottes en is er sterk bewijs voor publicatie bias. Indien voor dit laatste een statistische correctie werd toegepast dan worden de effect-groottes over de associaties substantieel kleiner, maar blijven significant. Voor de relatie tussen de ernst van de depressie en serum BDNF spiegels geeft de gepoolde data geen consistent bewijs.

Deze studie is opmerkelijk, niet zozeer omdat wordt bevestigd dat veranderingen in serum BDNF-spiegels perifere manifestaties van depressie lijken te zijn, maar eerder doordat het laat zien dat het bewijs voor dit idee niet zo sterk is als aanvankelijk werd gedacht. Een belangrijke implicatie van de boodschap in dit hoofdstuk is dat kennis met betrekking tot serum BDNF-spiegels waarschijnlijk weinig (directe) klinische relevantie heeft.

Hoofdstuk 6 vergelijkt serum BDNF-spiegels tussen patiënten met een angststoornis en gezonde controles. Angststoornissen overlappen op een groot aantal dimensies met depressie en hierdoor was de verwachting

dat serum BDNF-spiegels abnormaal laag zouden zijn bij patiënten met een angststoornis. Over het geheel genomen ondersteunen de bevindingen van deze studie deze verwachting niet, want serum BDNF-spiegels lijken vergelijkbaar tussen patiënten en controles. Wel hadden vrouwelijke patiënten met een angststoornis lagere serum BDNF-concentraties ten opzichte van gezonde vrouwen, waar dit voor mannen niet het geval is. Een laatste bevinding uit deze studie is dat serum BDNF-spiegels niet zijn gerelateerd aan de klinische karakteristieken van angst, bijvoorbeeld de duur van de symptomen.

De resultaten van deze studie bevestigen niet de verwachting dat serum BDNF spiegels laag zijn in mensen met een angststoornis. De studie laat wel iets lagere serum BDNF-spiegels zien bij vrouwelijke patiënten met een angststoornis. Deze bevinding kan erop wijzen dat BDNF een rol speelt in de pathologie van angst bij vrouwen of, niet onwaarschijnlijk, een vrouwelijke specifiek artefact van angst weerspiegelt.

Hoofdstuk 7 toetst de hypothese dat het BDNF val⁶⁶ met genotype gerelateerd is aan serum BDNF spiegels. De studie vindt geen direct bewijs voor deze hypothese, maar wel dat dragers van het met allel lagere BDNF spiegels hebben in vergelijking tot mensen die homozygoot zijn voor het val allel wanneer zij zijn blootgesteld aan kindermishandeling. Bovendien hebben dragers van het met allel hogere BDNF-spiegels dan mensen die homozygoot zijn voor het val allel, wanneer ze zijn niet blootgesteld aan kindermishandeling. Daarnaast bevestigt deze studie de neurotrofe hypothese in zijn voorspelling dat blootstelling aan recente stressvolle gebeurtenissen wordt geassocieerd met een (kleine) afname in serum BDNF-spiegels.

Blootstelling aan stress en/of trauma is volgens de neurotrofe hypothese het axioma dat de lagere BDNF-spiegels verklaart in mensen met aan stress gerelateerde psychopathologie. Het belang van dit paper is dat het dit idee niet weet te bevestigen. Wel laat deze studie een interessant interactie effect zien tussen val⁶⁶ met en kindermishandeling. De mate waarin deze interactie belangrijk is (op verschillende niveaus van functioneren) dient in vervolgonderzoek te worden bekeken.

In **hoofdstuk 8** is onderzocht of het volume en de functionaliteit van de hippocampus zijn gerelateerd aan BDNF val⁶⁶ met. Hiertoe is gebruikgemaakt van structurele en functionele MRI-data. De resultaten van dit onderzoek wijzen uit dat dragers van een BDNF met allel kleinere hippocampi hebben ten opzichte val/val homozygoten. Verder rapporteert deze studie dat dragers van een met allel verhoogde neurale activiteit vertonen in de hippocampus in hun reactie op emotionele beladen woorden. Consistente associaties tussen val⁶⁶ met en cognitief functioneren en psychopathologie zijn niet evident in deze studie.

De boodschap in dit hoofdstuk is van belang omdat deze het begrip van de veelbesproken associaties tussen BDNF val⁶⁶ met met neuronaal functioneren uitdiept. Deze studie, hoewel de bevindingen onafhankelijk gerepliceerd dienen te worden, suggereert dat dragers van een met allel abnormale reacties vertonen in reactie op emotioneel geladen stimuli. Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat de gedragseffecten (op bijvoorbeeld cognitief functioneren of psychopathologie) die men zou verwachten naast de neurobiologische verschillen niet zijn waargenomen.

Hoofdstuk 9 presenteert een meta-analyse over de relatie tussen BDNF val⁶⁶ met en het volume van de hippocampus. De resultaten van deze analyse suggereren dat de hippocampus van dragers van een met allel kleiner is qua omvang in vergelijking tot die van val/val homozygoten. Echter, de heterogeniteit in uitkomsten tussen studies is aanzienlijk, wat niet kan worden verklaard door demografische, klinische en methodologische karakteristieken van de geïncludeerde studies. Wel zijn er sterke aanwijzingen voor publicatie-bias en effect-groottes nemen af als een functie van jaar van publicatie. Dit alles duidt erop dat

kleinere hippocampi waarschijnlijk niet een biologisch effect van het met allel zijn maar eerder een methodologisch artefact.

De bevinding dat dragers van een met allel, wat volgens preklinische studies wordt geassocieerd met lagere neurotrofe ondersteuning, kleinere hippocampale volumes hebben is in de loop der jaren een pijler voor de neurotrofe hypothese geworden (het totale aantal citaties naar de eerste paper over deze relatie [Pezawas *et al.*, 2005] is > 500). Deze studie toont echter aan dat dit verband waarschijnlijk een artefact is: gebaseerd op studies met een te lage statistische power.

METHODEN

Voordat ik de belangrijkste discussiepunten en de conclusies van dit proefschrift aan u presenteer, vat ik eerst de sterke- en zwakke punten van de studies in dit proefschrift kort samen. Dit is namelijk van groot belang bij de interpretatie van de resultaten in dit proefschrift en de manier waarop ik daar betekenis aan heb gegeven.

Sterk is dat bijna alle resultaten in dit proefschrift gebaseerd zijn op een grote steekproef, wat betrouwbare schattingen van effect-groottes biedt (Big Data Notable Fidelity). Een ander sterk punt is dat de resultaten in dit proefschrift een hoge mate van validiteit hebben doordat er statistisch is gecontroleerd op versturende factoren, en dat er moderatie- en subgroup analyses zijn uitgevoerd. Daarnaast is in een aantal gevallen de betrouwbaarheid van de onderzoeksresultaten getoetst door middel van meta-analyse.

Naast deze sterke punten kennen de studies in dit proefschrift ook de nodige beperkingen. Allereerst zijn onze conclusies grotendeels afhankelijk van perifere maten (d.w.z. serum BDNF) waar neurotroof functioneren een centraal proces betreft. Ten tweede, de resultaten in dit proefschrift zijn gebaseerd op voornamelijk cross-sectioneel onderzoek en in geen van de studies is gebruik gemaakt van randomisatie. De gerapporteerde bevindingen zijn hierdoor niet voldoende overtuigend om causaliteit aan te tonen. Tot slot, de resultaten die worden gerapporteerd in dit proefschrift zijn niet direct te generaliseren naar alle populaties, met name niet naar kinderen/adolescenten en mensen die aan zeer ernstige psychopathologie lijden.

DISCUSSIE

Dit proefschrift voegt twee belangrijke elementen aan de wetenschappelijke literatuur toe. Ten eerste biedt het een overzicht van de determinanten van serum BDNF-spiegels. Ten tweede levert het antwoorden op een aantal belangrijke klinische vragen die voortkomen uit de neurotrofe hypothese. Dit tezamen heeft aanzienlijke methodologische en theoretische implicaties die hieronder zullen worden samengevat. Ik begin met de bevindingen betreffende de determinanten van serum BDNF-spiegels.

Deel I: determinanten

Inzicht in de determinanten van een variabele is van vitaal belang om tot valide conclusies te komen. De eerste twee hoofdstukken van dit proefschrift beschrijven de resultaten van onze pogingen om inzicht te krijgen in de determinanten van serum BDNF-spiegels.

Dit proefschrift beschrijft een aantal variabelen die op systematische wijze samenhangen met serum BDNF-spiegels, waaronder enkele die, wanneer niet op adequate wijze onder controle, gemakkelijk kunnen leiden tot niet valide conclusies in het testen van de voorspellingen van de neurotrofe hypothese. Een voorbeeld dat dit goed illustreert is het seizoensgebonden effect in serum BDNF-spiegels waar wij over rapporteren in **hoofdstuk 3**. Het is een gegeven dat de prevalentie van depressie hoger is in de winter in vergelijking tot de zomer. De sterke seizoen gebondenheid in serum BDNF-spiegels (**hoofdstuk 3**), samen met de hogere prevalentie cijfers van depressie in de winter, suggereert dat het controleren voor seizoen

van belang is wanneer men bijvoorbeeld het verschil in serum BDNF spiegels tussen depressieve patiënten en gezonde controles wil bepalen. Dit blijkt inderdaad zo te zijn, daar de effect-grootte over deze associatie met 40 procent afneemt in analyses die zijn gecontroleerd voor het seizoen waarin de deelnemers zijn gesampled.

Zoals beschreven heeft onze groep vooruitgang weten te boeken in het begrip van de determinanten van serum BDNF-spiegels. De focus lag hierbij op methodologische aspecten, dat wil zeggen: hoe kunnen de relaties met onze primaire interesse (*i.e.*, vragen die voortvloeien uit de neurotrofe hypothese) zo zuiver mogelijk worden getoetst. De bevindingen die worden gerapporteerd in **hoofdstuk 2** en **3** nodigen uit tot een perspectief op BDNF gerelateerd onderzoek waarin de basale determinanten zijn geïntegreerd/gecontroleerd.

Deel II: de neurotrofe hypothese

In de **hoofdstukken 4 - 7** onderzochten we serum BDNF-spiegels in relatie tot psychiatrische ziektebeelden, met name depressie, de karakteristieken en de behandeling ervan. Expliciet getest zijn de volgende (vermeende) associaties: (I) patiënten met een depressieve stoornis (en verwante aandoeningen) vertonen consistent lage serum BDNF-spiegels, (II) serum BDNF-spiegels zijn gerelateerd aan kenmerken van de depressieve stoornis (met name de ernst van de symptomen) en (III) gebruik van antidepressiva en risicofactoren voor het ontwikkelen van een depressie (*i.e.*, blootstelling aan trauma en stress) zijn gerelateerd aan serum BDNF-spiegels. Een aantal van deze verwachtingen wordt bevestigd in dit proefschrift, en vormen het onderwerp van de alinea die volgt.

Bevestigde verwachtingen: de neurotrofe hypothese - serum BDNF-spiegels

In lijn met de *a priori* verwachtingen rapporteren we in **hoofdstuk 4** en **5** dat serum BDNF-spiegels significant verlaagd zijn bij depressieve patiënten die niet worden behandeld met een antidepressivum ten opzichte van gezonde controles en depressieve patiënten die wel worden behandeld met een antidepressivum. De resultaten in **hoofdstuk 4** en **5** geven verder aan dat serum BDNF-spiegels normaliseren in de loop van volledige remissie. De conclusie die hieruit volgt is dat lage serum BDNF-spiegels een 'state' kenmerk zijn van depressie: laag tijdens de actieve fase van de stoornis en genormaliseerd wanneer de depressie in volledige remissie is.

In overeenstemming met de verwachtingen van de neurotrope hypothes, lijken serum BDNF-spiegels zich in de loop van de behandeling met antidepressiva, te normaliseren, en worden vergelijkbaar aan de waarden van die van gezonde controles. Een belangrijke noot hier is dat de hierboven genoemde bevindingen robuust zijn: afgeleid van de grootste (en meest betrouwbare) enkelvoudige studie (**hoofdstuk 4**) en bevestigd door meta-analyse (**hoofdstuk 5**).

Hoofdstuk 6, kan gezien worden als een extensie van de neurotrofe hypothese naar de angststoornissen, aangezien we daar vinden wij dat vrouwelijke patiënten met een angststoornis lage BDNF-spiegels hebben ten opzichte van gezonde vrouwen. Dit zou kunnen betekenen dat BDNF een rol speelt in de pathofysiologie van angst bij vrouwen.

Tenslotte, en mede in lijn der verwachting van de neurotrofe hypothesis is de bevinding in **hoofdstuk 7**, dat blootstelling aan recente stressvolle gebeurtenissen (doorgaans etiologische risicofactoren voor de ontwikkeling van een depressie), geassocieerd blijkt te zijn met een (kleine) daling in serum BDNF-spiegels.

Ondanks dat de bovengenoemde bevindingen als bevestigingen van de neurotrofe hypothese worden gezien, moet worden erkend dat hun betekenis niet altijd even duidelijk is (omgekeerde causaliteit, bijvoorbeeld, kan niet worden uitgesloten [dit wordt in een later deel van deze samenvatting besproken]). Daarnaast rapporteren de studies in dit proefschrift een scala aan bevindingen die niet in de pas lopen met

de voorspellingen van de neurotrofe hypothese of die hier zelfs haaks op staan. Deze worden kort bediscussieerd in de paragraaf die volgt.

Serum BDNF-spiegels – niet bevestigende verwachtingen

Een eerste bevinding die duidelijk niet in lijn is met de verwachtingen van de neurotrofe hypothese is dat depressieve patiënten die in de vroege remissiefase van hun depressieve episode zitten, en dus grotendeels vrij van symptomen zijn, serum BDNF-spiegels hebben die lager zijn dan die van huidig depressieve patiënten (**hoofdstuk 4**). Deze bevinding past niet goed binnen de temporele dynamiek die de neurotrofe hypothese specificceert: dat lage BDNF-spiegels, of neurotrofe ondersteuning in het algemeen, een persoon kwetsbaar maken om depressief te worden (*d.w.z.*: laag BDNF → verhoogde kans op depressie). In feite suggereert deze bevinding omgekeerde causaliteit, dat lage serum BDNF-spiegels het gevolg zijn van de depressieve episode (*d.w.z.*: depressie → verlaging van BDNF).

Een andere bevindingen die wordt gerapporteerd in **hoofdstuk 4** en **5** die niet rijmt met de neurotrofe hypothese is de afwezigheid van consistente associaties tussen serum BDNF-spiegels en de klinische kenmerken van depressie. Met name het ontbreken van een relatie tussen serum BDNF-spiegels en de ernst van de depressie, druist in tegen de logica van de lineaire dynamiek van de neurotrofe hypothese, waaruit kan worden afgeleid dat patiënten met een hogere mate van ernst ook een lagere neurotrofe ondersteuning hebben. In **hoofdstuk 5**, waarin een meta-analyse over deze associatie wordt gerapporteerd, wordt de afwezigheid van deze vermeende associatie robuust bevestigd. Dit is een belangrijke bevinding, aangezien het geloof in het bestaan van deze relatie groot was.

Daarnaast rapporteert **hoofdstuk 4**, evenmin in lijn met de neurotrofe hypothese, dat de normalisatie van BDNF-spiegels in de loop van de behandeling met antidepressiva beperkt lijkt tot sommige klassen van antidepressiva. Deze bevinding staat op gespannen voet met de voorspelling van de neurotrofe hypothese dat een toename in de expressie van BDNF de mediator is voor de klinische response op antidepressiva. Deze voorspelling volgend zou men namelijk verwachten dat antidepressiva die klinisch gezien ongeveer even effectief zijn in de behandeling van depressie ook gelijke associaties zouden vertonen met serum BDNF-spiegels. En deze gelijke associatie hebben zij volgens onze data (**hoofdstuk 4**), maar ook die van anderen, duidelijk niet. Een gerelateerde bevinding die moeilijk is te rijmen met de neurotrofe hypothese is dat de groep van depressieve personen die antidepressiva gebruikt (voor een langere periode en op een frequente basis) de hoogste serum BDNF-spiegels hebben maar ook gemiddeld de hoogste ernst van depressie (**hoofdstuk 4**). Dit suggereert dat de verhogingen of normalisatie van serum BDNF-spiegels die worden geobserveerd in de loop van de behandeling met antidepressiva niet parallel lopen met de klinische effectiviteit van het medicijn.

Een belangrijk inzicht van **hoofdstuk 5** is dat de literatuur over de eerder genoemde associaties minder betrouwbaar is dan kan worden gehoopt. De redenen hiervoor zijn onder meer publicatie bias. In feite, een belangrijke les die **hoofdstuk 5** ons brengt is dat in tegenstelling tot wat eerder werd gedacht, dat de effect – groottes voor de groepsverschillen met onze interesse slechts klein zijn of zelfs afwezig. Dit impliceert dat serum BDNF-spiegels waarschijnlijk niet van enig nut zijn in een rol als diagnostische- of behandeling ‘biomarker’.

De *a priori* verwachting in **hoofdstuk 6**, gebaseerd op de neurotrofe hypothese, was dat serum BDNF-spiegels laag zouden zijn bij mensen die zijn gediagnosticeerd met een angststoornis. De data in dit hoofdstuk geeft echter weinig onderbouwing voor deze verwachting, omdat er in het algemeen geen verschillen werden gevonden in serum BDNF-spiegels tussen mensen met een angststoornis en gezonde controles. Hieruit volgt de conclusie dat BDNF waarschijnlijk niet een rol van betekenis speelt in de pathofysiologie van angststoornissen *per se*. Zoals reeds genoemd vonden we bij vrouwelijke patiënten met

een angststoornis enigszins lagere serum BDNF spiegels in vergelijking met gezonde vrouwen. Dit zou kunnen wijzen op een specifieke rol van BDNF in de etiologie van angststoornissen bij vrouwen, maar deze abnormaliteit kan evengoed een vrouwelijke specifiek artefact van een angststoornis representeren.

In **hoofdstuk 7** hebben we het in de neurotrofe hypothese heersende axioma getest dat blootstelling aan stress en trauma de lagere BDNF spiegels in aan stress gerelateerde stoornissen verklaart. Ook voor dit axioma vinden wij geen consistent bewijs.

Kortom, bevindingen die niet aansluiten bij de verwachtingen van de neurotrofe hypothese zijn alomtegenwoordig in de studies in dit proefschrift. In feite kan geen van de verwachtingen van de neurotrofe hypothese volledig worden gevalideerd. En daarnaast, als onze studies enigszins bevestigende resultaten opleverden dan was hun betekenis vaak niet duidelijk (omgekeerde causaliteit bijvoorbeeld). Misschien zijn deze niet- bevestigende bevindingen ieder voor zich niet voldoende om de neurotrofe hypothese als niet-valide te bestempelen. Samen suggereren zij echter dat het attribueren van gedragsverschillen (zoals depressie) aan verschillen in serum BDNF-spiegels een stap te ver gaat. Daarom zal de neurotrofe hypothese in zijn oorspronkelijke vorm niet behouden kunnen worden.

Deel II vervolg: de neurotrofe hypothese - BDNF val⁶⁶met

De **hoofdstukken 7, 8 en 9** verkenden associaties tussen een variant op het gen dat codeert voor BDNF: val⁶⁶met. Deze variant is in preklinisch werk (*in vitro* en *in vivo*) functioneel gebleken in termen van de expressie van BDNF. Uitdrukkelijk hebben wij de verwachting getoetst dat het met allel, het risico allel op deze locus, is gerelateerd aan depressie gerelateerde fenotypen, waaronder de DSM-IV depressie diagnose, cognitief functioneren en hippocampale morfologie en functionaliteit. Belangrijk is dat de effecten van blootstelling aan trauma en stress ook zijn gemodelleerd in deze studies, naast hun potentiële interactie effecten met BDNF val⁶⁶met. De verwachting betreffende dit laatste effect was dat dragers van een met allel met name in aanwezigheid van trauma en/of stress blootstelling slecht af zouden zijn betreffende de aan depressie gerelateerde fenotypen die wij als uitkomstmaat gekozen hebben (*e.g.*, de ernst van de symptomen).

Bevestigende verwachtingen: de neurotrofe hypothese - BDNF val⁶⁶met

Een eerste bevinding in **hoofdstuk 7** die de neurotrofe hypothese in zekere mate lijkt te bevestigen is een val⁶⁶met - trauma interactie-effect op de serum BDNF-spiegels. Dit effect is zodanig dat dragers van een met allel lagere BDNF-spiegels hebben in vergelijking tot val/val homozygoten, maar alleen wanneer zij zijn blootgesteld aan trauma in de jeugd. In tegenstelling tot wat was verwacht hadden met drager die aangaven getraumatiseerd te zijn geen ander klinisch profiel (*bijvoorbeeld* de ernst van de depressie was vergelijkbaar). De klinische relevantie van dit interactie effect blijft dus vooralsnog onduidelijk.

Naast deze intrigerende bevinding rapporteren wij in **hoofdstuk 8** lagere hippocampale volumes in dragers van een met allel ten opzichte val/val homozygoten. Tenslotte vonden wij in dit hoofdstuk ook dat hippocampale activiteit tijdens het ophalen van negatieve woorden uit het geheugen hoger is in dragers van een met allel relatief tot dat van val/val homozygoten. Deze bevindingen lijken in overeenstemming met de gedachte dat het met allel een risico allel is waar het gaat om aan depressie gerelateerde fenotypes.

Echter, ook met betrekking tot het val⁶⁶met polymorfisme worden in dit proefschrift bevindingen gerapporteerd die afwijken van de voorspellingen door de neurotrofe hypothese. Deze inconsistenties worden in de alinea hieronder beschreven.

Niet bevestigende verwachtingen: de neurotrofe hypothese - BDNF val⁶⁶met

Inconsistent met de neurotrofe hypothese zijn de bevindingen in **hoofdstuk 7** en **8** dat val⁶⁶met niet (direct) is gerelateerd aan psychopathologie, cognitief functioneren, serum BDNF-spiegels, noch aan hippocampale activiteit. Gerelateerd is dat de constellaties van gebeurtenissen of omstandigheden die een effect op serum BDNF-spiegels en hippocampale coderings-activiteit hadden (dat is, het met alle plus blootstelling aan trauma) geen effect hadden op uitkomsten op gedragsniveau (**hoofdstuk 7** en **8**). Ten slotte, en misschien wel het meest overtuigend, suggereert de meta-analyse in **hoofdstuk 9** dat val⁶⁶met niet is geassocieerd met het volume van de hippocampus. De studie in **hoofdstuk 9** is verder opmerkelijk omdat het wijst op de versturende effecten van kleine steekproeven en overschatte effect-groottes. Hiermee is de boodschap van dit paper ook relevant voor hersenonderzoek naar de impact van andere kandidaat genen, ook buiten het val⁶⁶met onderzoeksveld om.

Gezien deze bevindingen, en andere recente en betrouwbare literatuur concludeer ik dan ook dat het bewijs voor BDNF val⁶⁶met als model voor neurotroof functioneren tanende is.

Conclusie

Bevestigende onderzoeksbevindingen scheppen vertrouwen in een theorie of hypothese. Dit proefschrift brengt, naast enkele resultaten die consistent lijken te zijn met de neurotrofe hypothese, grotendeels inconsistenties betreffende het raamwerk van voorspellingen die deze hypothese naar voren brengt. Waar wel consistente bevindingen zijn gevonden (bijvoorbeeld abnormaal lage serum BDNF-spiegels in de depressieve toestand), is de betekenis vaak niet duidelijk (bijvoorbeeld omgekeerde causaliteit). Ik concludeer derhalve, terwijl ik de beperkingen van het onderzoek in acht neem, dat de neurotrofe hypothese in zijn oorspronkelijke vorm niet als valide mag worden bestempeld – er zijn simpelweg teveel inconsistenties.

Toekomstig werk

Op een aantal fronten zijn doelstellingen te formuleren die kunnen leiden tot vooruitgang in het onderzoeksveld waar ik de afgelopen jaren in actief ben geweest. De doelstelling die naar mijn mening van het grootste belang is, is om beter te begrijpen wat de lage BDNF-spiegels veroorzaakt bij depressieve mensen (construct validiteit) en wat de functionele gevolgen hiervan zijn voor de gezondheid (predictieve validiteit). Daarnaast zal de temporele dynamiek zoals die is gespecificeerd in de neurotrofe hypothese grondig onderzocht moeten worden. De stand van zaken is nu zo dat omgekeerde causaliteit waarin lage neuronale ondersteuning door BDNF niet het begin is van een depressieve episode, maar een gevolg ervan (construct validiteit) niet uitgesloten kan worden. Verder zal de aandacht gericht moeten worden op grootschalige samenwerkingsverbanden en data-sharing om op solide wijze antwoord te kunnen geven op een aantal openstaande vragen (statistische en construct validiteit). Andere uitdagingen zijn onder meer: **(I)** onderzoek waarin meerdere parameters voor neurotroof functioneren en voor gerelateerde biologische processen worden gemeten, **(II)** om het preklinische en klinische onderzoek meer bij elkaar te brengen en **(III)** de brede diagnostische categorieën in de studie van neurotroof functioneren te verlaten (construct validiteit). Door dit alles kan vooruitgang worden geboekt en zal de vraag of de neurotrofe hypothese nog lang zal schitteren misschien kunnen worden beantwoord, wellicht vergezeld van nuttige informatie voor de klinische praktijk.