

University of Groningen

Towards a neurobiological view of depression

van Buel, Erin

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van Buel, E. (2017). *Towards a neurobiological view of depression: Search for diagnostic biomarkers and alterations by electroconvulsive therapy*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Depressie is een veel voorkomende aandoening met grote gevolgen voor de patient, maar ook voor het functioneren in het gezin, op het werk en in de maatschappij. Er wordt geschat dat in de Westerse wereld 15% van de bevolking eens of meerdere malen in het leven een depressieve episode doormaakt. Depressie is daarmee één van de belangrijkste oorzaken van ziektelast op populatienivo. De ontwikkeling van vroegere en betere diagnostische methoden en meer effectieve therapieën kunnen bijdragen aan het verminderen van deze ziektelast.

Biomarkers: een hulpmiddel bij de diagnosticering van depressie?

Momenteel wordt depressie gediagnosticeerd aan de hand van symptomen. De diagnose depressie wordt gesteld indien ten minste vijf van de onderstaande symptomen aanwezig zijn, waaronder ten minste één van de bovenste twee:

- Een sombere stemming
- Een vermindering van interesse of plezier
- Gewichtsvermindering of gewichtstoename
- Slapeloosheid of overmatig slapen
- Moeheid of verlies van energie
- Psychomotorische agitatie of remming
- Gevoelens van waardeloosheid of schuld
- Verminderde concentratie of besluiteloosheid
- Zelfmoordgedachten of gedachten aan de dood

Uit deze criteria wordt duidelijk dat er aanzienlijke verschillen kunnen bestaan in symptomen tussen patiënten. In feite kunnen twee patiënten beiden de diagnose depressie krijgen, terwijl nauwelijks symptomen gemeenschappelijk hebben. Daarnaast kunnen veel van deze symptomen ook voorkomen bij andere psychische of somatische aandoeningen. Dit maakt dat depressie een lastige aandoening is om te diagnosticeren, met name voor zorgverleners die niet dagelijks met depressie te maken krijgen.

Zogenaamde “biomarkers” zouden de diagnosticering van depressie mogelijk kunnen vergemakkelijken. Een biomarker wordt gedefinieerd als een eigenschap die objectief gemeten kan worden en een indicator is voor een onderliggend biologisch of pathologisch proces of respons op een therapeutische interventie. Hierbij kan worden gedacht aan eiwit- of hormoonbepalingen in bloed of urine, genetische afwijkingen op DNA-niveau of structurele en/of functionele afwijkingen die zichtbaar worden gemaakt via beeldvormende technieken zoals MRI-, PET- of CT-scans.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de huidige stand van zaken met betrekking tot het onderzoek naar biomarkers voor depressie en de verschillende technieken die hiervoor gebruikt kunnen worden. Ook worden de verschillende doelen die biomarkers voor depressie kunnen dienen besproken: als hulpmiddel bij het stellen van de diagnose, het voorspellen van het succes van bepaalde therapieën of het volgen van de respons op een ingestelde therapie.

Hoewel er al veel pogingen gedaan zijn om biomarkers voor depressie te identificeren, zijn geen van deze biomarkers dusdanig nauwkeurig dat zij in in een klinische setting gebruikt kunnen worden bij de diagnosticering van depressie. Een mogelijke oorzaak hiervan is de heterogeniteit van onderliggende pathofysiologische processen.

Depressie wordt in verband gebracht met dysfunctioneren van verschillende biologische processen. Voorbeelden hiervan zijn een verminderde impulsoverdracht tussen neuronen door dysfunctioneren van neurotransmittersystemen, een verminderde vorming van nieuwe neuronen (neurogenese), verstoring van stress-gerelateerde hormoonsystemen en ontstekingsreacties (inflammatie) in lichaam en hersenen. Het is belangrijk om in het oog te houden dat deze processen elkaar beïnvloeden en dat veranderingen in één van deze systemen daarmee veranderingen in de andere systemen teweeg kunnen brengen. Het is bovendien aannemelijk dat niet al deze afwijkingen in elke individuele patiënt even sterk vertegenwoordigd zijn.

De meeste biomarkers die zijn onderzocht in relatie tot depressie zijn in feite biomarkers voor het functioneren van één van deze processen. Echter kan elk van deze processen ook bij andere aandoeningen ontregeld zijn, waardoor de specificiteit te wensen over laat. Doordat waarschijnlijk niet alle processen even sterk ontregeld zijn in elke patiënt blijft ook de sensitiviteit beperkt. Om deze redenen is het onwaarschijnlijk dat een enkele biomarker voldoende sensitiviteit en specificiteit bezit om in een klinische setting te kunnen worden gebruikt voor diagnosticering van depressie. Deze problemen kunnen mogelijk worden omzeild door gebruik te maken van een combinatie van biomarkers.

Om te onderzoeken of een combinatie van biomarkers mogelijk gebruikt kan worden als hulpmiddel bij de diagnosticering van depressie hebben wij de levels van 40 biomarkers bepaald in serum (21 biomarkers) of urine (19 biomarkers) van depressieve patiënten en gezonde controles (hoofdstuk 3). Vervolgens hebben wij een algoritme ontwikkeld om de resultaten van verschillende biomarkers samen te voegen in een zogenaamde "BioDepression Score". De resultaten duiden erop dat een combinatie van 6 biomarkers in serum en 11 biomarkers in urine gezamenlijk met voldoende sensitiviteit en specificiteit depressieve patiënten van gezonde personen kan onderscheiden. Hoewel nog moet worden onderzocht of deze biomarkers ook depressiepatiënten van patiënten met andere aandoeningen kunnen onderscheiden, is daarmee een belangrijke eerste stap gezet naar de ontwikkeling van een biomarkertest voor depressie.

Electroconvulsieve therapie: één van de meest effectieve behandelingen voor depressie

Wanneer iemand is gediagnosticeerd met depressie zijn er verschillende behandelopties. Meestal wordt gekozen voor antidepressiva, psychotherapie, of een combinatie daarvan. Hoewel deze behandelingen redelijk effectief zijn, is er een vrij grote groep patiënten die hier onvoldoende baat bij heeft. Eén van de behandelopties die in dat geval kan worden overwogen is electroconvulsieve therapie.

Bij electroconvulsieve therapie worden insulten gegenereerd via elektroden die op de hoofdhuid van de patiënt worden geplaatst. Veel mensen kennen electroconvulsieve therapie voornamelijk

van films als "One flew over the cuckoo's nest" en velen zijn verbaasd dat deze therapie heden ten dage nog toegepast wordt. Echter zijn er sinds de introductie van electroconvulsieve therapie in de jaren '30 meerdere wijzigingen in het protocol aangebracht die de veiligheid en de belasting voor de patiënt van deze therapie drastisch hebben verhoogd. De belangrijkste hiervan zijn het uitvoeren van de behandeling onder anesthesie en het toedienen van spierverslappers. Over het algemeen wordt electroconvulsieve therapie in deze vorm goed verdragen door de patiënt.

Electroconvulsieve therapie wordt gezien als één van de meest effectieve behandelingen voor depressie en wordt regelmatig toegepast in patiënten die weinig verbetering ervaren op andere therapieën. In 50% van deze patiënten worden symptomen van depressie alsnog succesvol teruggedrongen na behandeling met electroconvulsieve therapie.

De afgelopen decennia is er veel aandacht geweest voor de werkingsmechanismen die ten grondslag liggen aan het antidepressieve effect van electroconvulsieve therapie. Onderzoeken tonen aan dat electroconvulsieve therapie de vorming van nieuwe neuronen (neurogenese) stimuleert en ontregelde stress-gerelateerde hormoonsystemen normaliseert. Met betrekking tot inflammatie zijn de resultaten tweeduidig: hoewel electroconvulsieve therapie een kortdurende verhoging van inflammatoire factoren lijkt te induceren na elke behandelsessie, lijkt het basisniveau van deze inflammatoire factoren na meerdere behandelingen juist te dalen.

In hoofdstuk 4 gaan wij in op de mogelijke betekenis van dit tweeledige effect op inflammatie. Hoewel inflammatie meestal wordt gezien als een pathologisch proces, wordt steeds meer duidelijk dat een gecontroleerde inflammatoire respons ook fysiologische functies kan dienen. Onder andere zijn er aanwijzingen dat een gecontroleerde immuunrespons de neurogenese kan bevorderen. Wij beargumenteren hier dat de kortdurende verhoging in inflammatoire factoren na een behandelsessie mogelijk bijdraagt aan het neurogenetische effect van electroconvulsieve therapie en daarmee aan het antidepressieve effect van deze behandelingsmethode op de lange termijn.

Om meer inzicht te krijgen in het effect van electroconvulsieve therapie op inflammatie en het immuunsysteem bij depressie, hebben wij het effect onderzocht van electroconvulsieve shocks (ECS; een diermodel voor electroconvulsieve therapie) op de activiteit van microglia (de immuuncellen van de hersenen) in modellen voor depressie in muizen (hoofdstuk 5-7). De resultaten van deze onderzoeken lopen uiteen. In het LPS model, dat gebaseerd is op inductie van depressieve symptomen door het opwekken van een inflammatoire reactie in de hersenen d.m.v. een injectie met het pro-inflammatoire endotoxine lipopolysaccharide (LPS), bleek ECS geen effect te hebben op de activiteit van microglia. In het "chronic social defeat" model, waarin symptomen van depressie worden opgewekt door regelmatige blootstelling van de muis aan een dominante soortgenoot, vonden wij echter wel een verhoogde microglia-activiteit in bepaalde hersengebieden. Dit wijst erop dat het effect van ECS op de activiteit van microglia afhankelijk is van bepaalde omstandigheden. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen welke omstandigheden hierin een rol spelen en wat de klinische betekenis daarvan is.

Bijwerkingen van electroconvulsieve therapie op het geheugen

Over het algemeen zijn de bijwerkingen van electroconvulsieve therapie beperkt en goed te verdragen. De voornaamste bijwerking is het ontstaan van geheugenproblemen. Dit kan ertoe leiden dat patiënten in mindere mate nieuwe herinneringen kunnen vormen na behandeling (anterograde amnesie) of gebeurtenissen uit een bepaalde periode voor de behandeling (meestal enkele weken tot maanden) niet meer kunnen herinneren na de behandeling (retrograde amnesie). In de meeste gevallen herstellen de geheugenfuncties binnen enkele weken tot maanden na beëindiging van de behandeling vanzelf. In enkele gevallen kunnen geheugenproblemen echter langer aanhouden. Hoewel dit zeer weinig voorkomt, is de kans op langdurig ernstig geheugenverlies één van de redenen waarom electroconvulsieve therapie vrijwel uitsluitend wordt toegepast in ernstig depressieve patiënten die niet adequaat reageren op andere therapieën.

Ook in onze dierexperimenten hebben wij aanwijzingen gevonden dat ECS geheugenproblemen veroorzaakt. Zo lijken de onderzochte muizen verminderd in staat te zijn zich een situatie te herinneren waarin zij een dag eerder zijn blootgesteld aan lichte elektrische voetschokken.

Eén van de systemen die een belangrijke rol speelt bij geheugenprocessen is het cholinerge neurotransmittersysteem van de hersenen, dat de impulsoverdracht tussen cholinerge neuronen reguleert. In de door ons onderzochte muizen bleek de dichtheid van cholinerge neuronen na ECS verminderd in bepaalde hersengebieden die een rol spelen bij geheugenfuncties. Dit resultaat ondersteunt de suggestie van andere wetenschappers dat veranderingen in het cholinerge systeem mogelijk een oorzaak zijn van geheugenproblemen in patiënten die zijn behandeld met electroconvulsieve therapie. Mogelijk kunnen manipulaties van het cholinerge systeem voor of tijdens de behandeling geheugenproblemen voorkomen.

Slotconclusie

De ontwikkeling van betere diagnostische methoden en effectievere behandelingen is van groot belang om de ziektelast ten gevolge van depressie te kunnen verminderen.

Dit proefschrift gaat enerzijds in op de potentie van biomarkers als hulpmiddel bij het stellen van de diagnose depressie en het voorspellen en volgen van therapierespons. De bevindingen tonen aan dat een combinatie van verschillende biomarkers in serum en urine gezamenlijk depressieve patiënten kan onderscheiden van gezonde personen. Of deze biomarkers ook een rol kunnen spelen bij het voorspellen of volgen van de respons op bepaalde therapieën zal in de toekomst moeten worden onderzocht.

Anderzijds omschrijft dit proefschrift een reeks experimenten naar de werkingsmechanismen van één van de meest effectieve therapieën van dit moment, electroconvulsieve therapie. Hierbij wordt de focus gelegd op de rol van inflammatoire processen in de antidepressieve werking van electroconvulsieve therapie en het belang hiervan voor neurogenese. In tegenstelling tot de gangbare aanname dat inflammatie neurogenese remt en depressie veroorzaakt, stellen wij in dit proefschrift dat gecontroleerde inflammatoire processen neurogenese juist kunnen stimuleren en daarmee een bijdrage leveren aan het antidepressieve effect van electroconvulsieve therapie.