

De neurotrofe hypothese van depressie

B.A.A. BUS, M.L. MOLENDIJK

- ACHTERGROND** De neurotrofe hypothese stelt dat neuronale plasticiteit een belangrijke rol speelt in het ontstaan van een depressieve stoornis en de klinische respons op antidepressiva. De stof *brain-derived neurotrophic factor* speelt hierin een centrale rol.
- DOEL** Een overzicht geven van de wetenschappelijke stand van zaken omtrent de neurotrofe hypothese van depressie.
- METHODE** Een literatuurstudie met PubMed.
- RESULTATEN** Bij patiënten met een depressieve stoornis wordt consistent een lagere serumwaarde BDNF gevonden in vergelijking met een controlegroep zonder depressie. Open-labelbehandelstudies met antidepressiva laten ook zien dat de serumwaarde BDNF significant hoger is na de behandeling in vergelijking met vóór de behandeling. Longitudinale analyse van een grootschalige naturalistische cohortstudie toont echter aan dat de serumwaarde BDNF vooral laag wordt als gevolg van depressie.
- CONCLUSIE** Deze bevindingen suggereren dat de neurotrofe hypothese van depressie complexer is dan aanvankelijk gedacht. Waar dierexperimenteel onderzoek een verband laat zien tussen het ervaren van stress, een verminderde BDNF-expressie in het brein en gedrag dat op depressie lijkt, is het bij mensen aannemelijk dat depressie, of het voortduren ervan, de serumwaarde BDNF verlaagt.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)3, 215-222

TREFWOORDEN antidepressiva, depressie, neurotrofe hypothese



De neurotrofe hypothese is een verklaringsmodel voor de depressieve stoornis dat stelt dat een lage expressie van het neuronale groeihormoon *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) kan leiden tot verstoorde neuronale plasticiteit en zelfs kan uitmonden in depressie. Daarnaast stelt deze hypothese dat antidepressiva klinisch effectief zijn doordat deze de expressie van BDNF verhogen en hierdoor de verstoorde neuronale plasticiteit, die kenmerkend zou zijn voor depressie, normaliseren (Duman e.a. 1997; Duman & Monteggia 2006), zie **FIGUUR 1**. In dit essay bespreken wij de wetenschappelijke stand van zaken omtrent deze hypothese, de mogelijkheden voor de toekomst en de klinische implicaties.

BDNF en neuronale plasticiteit

In de jaren 50 van de vorige eeuw ontdekten Rita Levi-Montalcini en Stanley Cohen het bestaan van *nerve-growth factor* (NGF) en zijn functies in het onderhouden van neuronale

verbindingen (Cohen e.a. 1954; Levi-Montalcini 1966). Het Nobelprijsc comité achtte deze ontdekkingen van groot belang *in het begrijpen van een groot aantal ziektebeelden en de behandeling ervan* en kende, in 1986, Levi-Montalcini en Cohen de Nobelprijs voor fysiologie en geneeskunde toe. In de jaren daarna werd een aantal gerelateerde moleculen ontdekt, waaronder BDNF (Barde e.a. 1982). BDNF is een neurotrofine en heeft net als NGF neurotrofe eigenschappen (Hohn e.a. 1990), maar grijpt aan op andere receptoren dan dat NGF doet (Chao 2003). Neurotrofe eigenschappen definiëren we hier als eigenschappen die bijdragen aan het overleven van neuronen en aan neuronale plasticiteit. Neuronale plasticiteit staat ook bekend onder de naam synaptische plasticiteit en wordt vaak gedefinieerd als het vermogen van neuronen om verbindingen te vormen als een functie van de activiteit van de neuronen (Park & Poo 2013). Aan het eind van de vorige eeuw begonnen onderzoekers BDNF en neuronale plasticiteit te onderzoeken in relatie tot

complex gedrag zoals leren, geheugen en depressie. De idee dat verstoorde neuronale plasticiteit gerelateerd is aan depressie wordt omschreven in de *neurotrofe hypothese* (Duman & Monteggia 2006).

Mede omdat het moeilijk is om centrale effecten van BDNF vast te stellen, hebben veel onderzoeken naar de rol van BDNF in verschillende psychiatrische ziektebeelden hun aandacht gericht op een polymorfisme op het BDNF-gen, *val66met*. De rationale voor deze interesse is te vinden in preklinisch onderzoek waarin men heeft laten zien dat dit polymorfisme functioneel is: het 'met'-allel op deze locus zou geassocieerd zijn met een lagere activiteitafhankelijke expressie van BDNF (Egan e.a. 2003). Deze lijn van onderzoek lijkt veelbelovend (voor een recent overzichtsartikel verwijzen we naar Notaras e.a. (2015)). Veel onderzoek op dit gebied rapporteert echter ook bevindingen die afwijken van wat men mag verwachten volgens de neurotrofe hypothese; zo lijkt variatie op deze genetische locus niet gerelateerd aan functionele en structurele variatie van hersengebieden en ook niet met psychiatrische stoornissen op diagnostisch niveau (Molendijk e.a. 2012a, b; Notaras e.a. 2015; Verhagen e.a. 2010). Om deze reden zullen wij ons in dit essay primair richten op het onderzoek naar BDNF-spiegels.

De neurotrofe hypothese en stress

Uit fundamenteel onderzoek is bekend dat de expressie van BDNF gereguleerd wordt door neuronale activiteit (Sakata e.a. 2013) en DNA-methylatie (Kundakovic e.a. 2015). Daarnaast weten we dat steroïde hormonen (Begliumini e.a. 2008; Scharfman & MacLusky 2004) en pro-inflammatoire factoren (Patas e.a. 2014) de expressie van BDNF controleren.

Een centraal axioma van de neurotrofe hypothese is dat blootstelling aan stress een lagere expressie van BDNF veroorzaakt en dat dit, via verstoorde neuronale plasticiteit, een belangrijk pad is in het ontwikkelen van een depressie; een stressgerelateerde stoornis (Duman & Monteggia 2006). De resultaten uit fundamenteel en dierexperimenteel onderzoek zijn in lijn met deze voorspelling. Zo lieten

AUTEURS

BOUDEWIJN A.A. BUS, arts in opleiding tot psychiater en epidemioloog B, Radboudumc, Nijmegen.

MARC L. MOLENDIJK, Universitair docent klinische psychologie en onderzoeker, Universiteit Leiden en Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden ; tevens: Departement voor Preventieve Geneeskunde en Volksgezondheid, Universiteit van Navarra, Pamplona, Spanje.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. B.A.A. Bus, Radboudumc, Reinier Postlaan 10, 6533 GC Nijmegen.

E-mail: boudewijn.bus@radboudumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

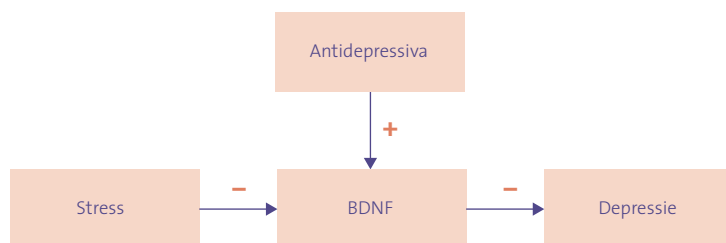
Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-8-2015.

Murikama e.a. (2005) zien dat zowel chronische als acute stress de expressie van BDNF-mRNA in de hippocampus verlaagt. Suri e.a. (2013) lieten zien dat blootstelling aan stress vroeg in het leven op een gelijke wijze de expressie van BDNF in de hippocampus verlaagt. De exacte mediators van deze relaties zijn niet bekend, maar worden gezocht in een door stress veranderd functioneren van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras.

Deze bevindingen van door stress geïnduceerde verstoringen in neuronale plasticiteit worden vaak besproken in het kader van lagere volumes van de hippocampus (en andere hersengebieden). Deze heeft men met MRI-onderzoek bij getraumatiseerde mensen kunnen observeren en ze zijn een risicofactor voor (of correlaat van) de depressieve stoornis (MacQueen & Frodl e.a. 2011).

De literatuur over de relatie tussen stress en BDNF bij de mens is beperkt en minder eenduidig dan die over dierexperimentele gegevens. Een factor die hier in acht moet worden genomen, is dat het vanwege ethische overwegingen niet mogelijk is om bij mensen BDNF te meten zoals dat bij proefdieren wordt gedaan. Daar zijn deze methoden

FIGUUR 1 Schematische weergave van de neurotrofe hypothese van depressie



namelijk te invasief voor. Hierdoor zijn onderzoekers van menselijk neurotroof functioneren grotendeels aangewezenen op perifere maten, bijvoorbeeld $BDNF$ -spiegels in bloedplasma of -serum.

Een belangrijke vraag hierbij is hoe valide je een centraal proces als neurotroof functioneren kunt meten aan de hand van een perifere maat. De rationale hier is dat $BDNF$ -spiegels in het centrale zenuwstelsel en de periferie hoog met elkaar correleren (variërend van $r^2 = 0,41$ tot $r^2 = 0,81$ tussen verschillende diersoorten) en dat er actief transport plaatsvindt door de bloed-hersenbarrière heen (Klein e.a. 2010; Pan e.a. 1998). Ook weet men uit postmortaal humaan onderzoek dat er correlaties bestaan tussen de expressie van $BDNF$ in het brein en die in perifeer weefsel (Thompson Ray e.a. 2011). Echter, bij de interpretatie van de resultaten uit humaan onderzoek dat gebruikmaakt van perifere metingen dient men in acht te nemen dat er naast centrale ook perifere bronnen zijn van $BDNF$, zoals endotheel, leukocyten en trombocyten (Amoureux e.a. 2012; Rezaee e.a. 2010). $BDNF$ geproduceerd in deze weefsels, kan de metingen van serum- of plasma- $BDNF$ bemoeilijken. Enkele vroege studies met een kleine steekproefgrootte wekken de suggestie dat mensen die zijn blootgesteld aan trauma vroeg in het leven, bijvoorbeeld emotionele verwaarlozing, lagere plasmaspiegels $BDNF$ hebben later in het leven in vergelijking tot mensen die niet zijn blootgesteld aan een dergelijk trauma (Grassi-Oliveira e.a. 2008). Ook is er een studie die laat zien dat volwassen patiënten met een bipolaire stoornis die zijn blootgesteld aan een recente stressvolle gebeurtenis, zoals bijvoorbeeld een ontslag of een echtscheiding, lagere $BDNF$ -spiegels hebben dan patiënten die niet zijn blootgesteld aan dergelijke stressoren (Kauer-Sant'Anna e.a. 2007).

Een recent onderzoek van Nederlandse bodem met aanzienlijk meer proefpersonen dan de eerdere studies bevestigt de bevinding betreffende het effect van blootstelling aan stressvolle gebeurtenissen op $BDNF$ -spiegels, maar wist het effect van blootstelling aan trauma vroeg in het leven niet te repliceren (Elzinga e.a. 2011).

Samenvattend kunnen we dus stellen dat de relatie tussen blootstelling aan stress en $BDNF$ -spiegels niet unaniem door de huidige data wordt bevestigd.

De neurotrofe hypothese en depressie

Dierexperimenteel onderzoek levert de eerste bevindingen die in lijn lijken te zijn met de voorspelling dat $BDNF$ in relatie staat met depressie. Smith e.a. (1995) vonden dat een verstoorde expressie van $BDNF$ bij ratten tot gedrag leidde dat lijkt op de menselijke depressieve toestand zoals een afname in zwemtijd bij de *Porsolt forced swimming test*. Een jaar later vonden Siuciak e.a. (1996) bij ratten dat wanneer zij artificieel de expressie van $BDNF$ verhoogden,

deze in mindere mate 'depressief' gedrag vertoonden. Deze bevindingen zijn sindsdien vele malen gerepliceerd (zie o.a. Kreisel e.a. 2014; Lindholm & Castrén 2014). Wel dient echter opgemerkt te worden dat geen van de gebruikte diermodellen daadwerkelijk gevalideerd is als hetgeen wij kennen als depressie.

Sinds het begin van deze eeuw wordt er veel onderzoek verricht om de vertaalslag naar de menselijke depressie te maken. In veel gevallen lijkt humaan onderzoek de voorspellingen van de neurotrofe hypothese te bekrachtigen. In het eerste humane onderzoek op dit gebied (Karege e.a. 2002) wordt aangetoond dat serumspiegels $BDNF$ abnormaal laag zijn bij patiënten met een depressieve stoornis in vergelijking tot een controlegroep zonder depressie. Pogingen tot replicatie volgden en niet veel later waren er voldoende data om een meta-analyse uit te voeren. Deze analyse (Sen e.a. 2008) confirmeert dat $BDNF$ -spiegels abnormaal laag zijn bij patiënten met een depressieve stoornis in vergelijking tot controlepersonen zonder depressie. De effectgrootte van het verschil, zo rapporteert deze meta-analyse, is groot (i.e., Cohens $d \sim 0,8$). Een belangrijke kanttekening hier is dat een recentere meta-analyse, over een veelvoud aan data in vergelijking tot de eerdere analyse, vindt dat dit groepsverschil aanzienlijk kleiner is (i.e., Cohens $d \sim 0,3$; Molendijk e.a. 2014). De redenen hiervoor zijn onder meer publicatiebias en het ontbreken van statistische controle voor relevante versturende factoren, zoals geslacht (Bus e.a. 2010) en seizoenseffecten (Molendijk e.a. 2012c).

Desalniettemin suggereren deze bevindingen dat lage $BDNF$ -spiegels een perifere manifestatie zijn van de depressieve stoornis en dit is dus in lijn met de verwachtingen die voortkomen uit de neurotrofe hypothese. Daarbij moeten we opmerken dat lage $BDNF$ -spiegels niet alleen een perifere manifestatie lijken te zijn van de depressieve stoornis, maar ook voor schizofrenie (Fernandes e.a. 2015), bipolaire stoornis (Fernandes e.a. 2014) en angst (Molendijk e.a. 2012d).

Op basis van de genoemde bevindingen kan nog niet gesteld worden of $BDNF$ -spiegels zich weer normaliseren wanneer de depressie in volledige remissie is. Ook weet men uitgaande van het voorgaande niet of $BDNF$ -spiegels daadwerkelijk dalen voordat een depressieve episode zich aandient. Kortom, de temporele dynamiek die voortvloeit uit de neurotrofe hypothese: dat lage $BDNF$ -spiegels, of neurotrofe ondersteuning in het algemeen, een persoon kwetsbaar maken voor depressie (d.w.z.: lage $BDNF$ -spiegel \rightarrow verhoogde kans op depressie) is nog niet getest. Hier zijn longitudinale data voor nodig. Recent onderzoek heeft getracht deze vraagstukken te beantwoorden.

Uit een grootschalig cross-sectioneel onderzoek van onze groep volgt als antwoord op de eerste vraag 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 (Molendijk e.a. 2011). Echter, longitudinaal onderzoek (Bus e.a. 2015) schetst een ander en meer complex beeld. In deze naturalistische cohortstudie werden 1751 individuen over een periode van 2 jaar gevolgd. Zowel bij aanvang als na twee jaar werden serumspiegels BDNF en depressiestatus, naast alle belangrijke mogelijke *confounders*, gemeten. In tegenstelling tot wat men mag verwachten, blijkt dat BDNF-spiegels met name dalen als mensen voor een langere periode een depressie hebben en niet als zij een depressie krijgen. Ook daalde de BDNF-spiegel als de depressie in remissie ging. Deze bevinding, gebaseerd op de betrouwbaarste data die tot dusver voor handen zijn, past niet binnen de voorspelling dat lage BDNF-spiegels een persoon kwetsbaar maken om depressief te worden. In feite veronderstelt deze bevinding omgekeerde causaliteit, dat lage serum-BDNF-spiegels het gevolg zijn van de depressieve episode: depressie leidt tot verlaging van de BDNF-spiegel.

Antidepressiva, ECT en BDNF

De laatste premisse van de neurotrofe hypothese van depressie is dat antidepressiva het BDNF verhogen en daarmee, middels verhoogde neuroplasticiteit, bijdragen aan het herstel van depressie. Op dierexperimenteel niveau is aangetoond dat alle klassen van antidepressiva de expressie van BDNF in het brein verhogen (Nibuya e.a. 1995) en de neuroplasticiteit bevorderen. Vetencourt e.a. (2008) laten bijvoorbeeld zien dat fluoxetine, door een verhoging van de BDNF-expressie in neuronen in de visuele cortex van volwassen ratten, de plasticiteit zodanig doet toenemen dat amblyopie hersteld kan worden. Hiervan werd eerder gedacht dat alleen het kindere brein voldoende plastisch was om dit te bewerkstelligen.

De resultaten uit humane studies zijn grotendeels overeenkomstig met de bevindingen bij dieren. In een grote cross-sectionele studie van onze groep vonden we dat patiënten met een depressie die antidepressiva gebruiken een significant hogere BDNF-serumspiegel hebben dan patiënten met een depressie zonder antidepressiva en een spiegel die vergelijkbaar was met die bij een controlegroep zonder depressie (Molendijk e.a. 2011). Dit effect was het sterkst voor gebruikers van selectieve serotonineheropnameremmers.

In twee onafhankelijke systematische reviews werd gevonden dat de BDNF-spiegel significant hoger was na medicamenteuze behandeling van de depressie (Brunoni e.a. 2008; Sen e.a. 2008). De resultaten waar deze bevindingen op gestoeld zijn, komen echter voort uit kleine, open-labelstudies met een korte follow-upduur. Een grote longi-

tudinale studie heeft deze resultaten niet kunnen bevestigen (Bus e.a. 2015). In deze studie is gevonden dat starten of stoppen met een antidepressivum, gecorrigeerd voor het ziektebeloop, geen significant effect had op het beloop van de serumspiegel van BDNF. Ook als de verschillende klassen van antidepressiva afzonderlijk werden bekeken, was er geen significante verandering in de serumspiegel te detecteren.

Verder is naar voren gebracht dat elektroconvulsivetherapie (ECT) klinisch effectief is doordat deze methode de expressie van BDNF verhoogt (Bouckaert e.a. 2014). Inderdaad, de resultaten van dierexperimentele studies, en ook een enkele humane studie, laten zien dat ECT een verhoging van de expressie van BDNF weet te bewerkstelligen (Bouckaert e.a. 2014). Recentelijk is de literatuur over de relatie tussen ECT en BDNF samengevat in een meta-analyse. Deze laat eenduidig zien dat ECT, bij proefdieren, leidt tot hogere BDNF-spiegels in verschillende hersengebieden, met name in de dentate gyrus, een van de weinige gebieden in het brein waar neurogenese plaats kan vinden gedurende de gehele levensloop. Interessant is verder dat het hier een dosis-responsrelatie betreft; meer ECT-sessies leiden tot hogere BDNF-spiegels. Uit de dierexperimentele studies blijkt ook een relatie tussen door ECT geïnduceerde BDNF-spiegels en gedrag dat door sommigen wordt geïnterpreteerd als 'depressie' of 'hulpeloosheid' (Polyakova e.a. 2014).

De samengevatte humane data zijn echter minder eenduidig. Zo laat deze studie zien dat BDNF-spiegels inderdaad hoger zijn na behandeling met ECT in bloedplasma, maar niet in bloedserum. Bij mensen is deze verandering in plasmaspiegel BDNF niet gerelateerd aan door ECT geïnduceerde veranderingen in depressie (Polyakova e.a. 2014). Dit wekt de suggestie dat er wellicht veranderingen optreden in de expressie van BDNF zonder dat die geassocieerd zijn met (therapeutische) veranderingen op gedragsniveau.

Het grootste gedeelte van het beschikbare bewijs ondersteunt dus de premisse dat antidepressiva en ECT het BDNF verhogen. Gebaseerd op het dierexperimenteel onderzoek, lijkt er in ieder geval op breinniveau sprake van een toename van BDNF-expressie. In humane studies is dit soort onderzoek niet mogelijk. De idee dat een toename in BDNF-expressie en neurogenese ten grondslag ligt aan het herstel van depressie blijft dientengevolge ook grotendeels theoretisch van aard (Egeland e.a. 2015). Ook dient men hier in acht te nemen dat longitudinale data geen bewijs vormen voor de premisse dat een door antidepressiva geïnduceerde toename in perifeer BDNF de klachten van een depressie doet afnemen.

DISCUSSIE

Op basis van de beschikbare literatuur lijkt het aannemelijk dat BDNF een rol speelt in de etiologie van depressie. De samenhang tussen BDNF en depressie blijkt echter complex te zijn. In elk geval wijst de huidige literatuur niet eenduidig op de oorspronkelijke aanname dat een lage BDNF-spiegel leidt tot depressie. Recente bevindingen bieden ruimte aan alternatieve hypothesen. Zo beschrijft Branchi (2011) de ‘veranderingsgevoeligheidstheorie’ die stelt dat een verandering van een depressieve naar een niet-depressieve staat alleen kan plaatsvinden in een toestand van hoge plasticiteit. Dit past bij de bevinding dat juist in een groep met langer bestaande depressie een dalende BDNF-spiegel wordt gevonden (Bus e.a. 2015). Bij gebrek aan neurotrofe ondersteuning is bij deze patiënten, volgens de theorie van Branchi, de omslag naar een gezonde stemming niet mogelijk.

Daarnaast zou BDNF mogelijk een rol kunnen spelen in andere biologische verklaringen voor depressie omdat een associatie van BDNF is aangetoond met o.a. cardiovasculaire ziektes (Kaess e.a. 2015), hypertensie (Marosi & Mattson 2015), inflammatie (Patas e.a. 2014) en de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (Begliuomini e.a. 2008). Toekomstig onderzoek zou zich dus kunnen richten op de samenhang tussen deze verschillende, met depressie geassocieerde biologische modellen en minder op enkel één biologische entiteit als BDNF.

Klinische implicatie

De implicaties van de kennis rondom BDNF voor de huidige dagelijkse klinische praktijk zijn beperkt, maar er liggen mogelijkheden voor de toekomst. BDNF wordt momenteel onderzocht als biomarker, maar ook naar de mogelijkheden van het toepassen van BDNF als farmacon wordt onderzoek verricht. Omdat de effectgrootte van de relatie tussen BDNF en depressie klein is en de BDNF-spiegel ook geassocieerd is met andere (psychiatrische) ziektes, zijn perifere gemeten BDNF-spiegels ongeschikt om te discrimineren tussen wel of geen depressieve stoornis.

De voorspellende waarde van BDNF-spiegels voor de behandeling van depressie is beperkt onderzocht, maar de eerste resultaten op dat gebied zijn wel veelbelovend; enkele studies laten zien dat een vroege stijging van de BDNF-spiegel in de behandeling met antidepressiva geassocieerd is met een grotere kans op herstel (Dreimuller e.a. 2012; Tadic e.a. 2011). Ook blijkt uit een systematische review dat er bij patiënten die reageren op antidepressiva een grotere stijging in de BDNF-serumspiegel optreedt dan bij degenen zonder respons (Polyakova e.a. 2015). Desalniettemin zal de klinische implicatie van deze laatste bevinding gering

zijn omdat de mediane tijd van meten in de laatstgenoemde studie op 6 weken na het starten van de behandeling lag. Op dat moment kan het effect van de antidepressiva ook klinisch worden beoordeeld en zijn aanvullende indicatoren grotendeels overbodig. Nieuwe studies zullen nodig zijn om het gebruik van BDNF als voorspeller van behandeling te onderzoeken.

Methodes om BDNF te beïnvloeden staan erg in de belangstelling in farmaceutisch onderzoek. Het is echter niet eenvoudig om BDNF als aangrijpingspunt voor behandeling te gebruiken. Zo wordt de BDNF-spiegel zeer waarschijnlijk binnen een bepaald bereik gereguleerd en is de (optimale) BDNF-spiegel in verscheidene hersengebieden verschillend. Buiten die grenswaarden kan BDNF mogelijk zorgen voor een aberrante neurotransmissie, ongeremde groei van cellen en zelfs cardiovasculaire ziektes (Price e.a. 2007). Daarnaast blijkt het systemisch toedienen van het BDNF-eiwit tot ongewenste bijwerkingen te leiden en passeert het de bloed-hersenbarrière niet (Chao e.a. 2006). Directe infusie van BDNF in het brein leidt tot complicaties (Monteggia 2011). Om die reden is het BDNF-mimeticum 7,8-dihydroxyflavone ontwikkeld. Dieronderzoek heeft reeds aangetoond dat deze stof angstconditionering positief kan beïnvloeden (Andero e.a. 2011). Verder onderzoek zal moeten aantonen of deze stof zich kan ontwikkelen tot een klinisch toegepast therapeutisch middel.

CONCLUSIE

Zoals de neurotrofe hypothese van depressie stelt, zijn er veel aanwijzingen dat een lage BDNF-serumspiegel geassocieerd is met depressie. Met BDNF gemeten in het bloed worden echter kleine effectgroottes gevonden. Dit zou veroorzaakt kunnen worden doordat BDNF een stof is die door vele factoren wordt beïnvloed.

De beschreven bevindingen suggereren dat de neurotrofe hypothese van depressie complexer is dan aanvankelijk gedacht. Waar dierexperimenteel onderzoek een verband laat zien tussen het ervaren van stress, een verminderde BDNF-expressie in het brein en het ontstaan van gedrag dat op een depressie lijkt, is het bij mensen aannemelijk dat de BDNF-spiegel juist daalt als gevolg van het voortduren van depressie en dat de veranderingen in de BDNF-huishouding juist een gevolg van de depressie lijken te zijn. Dit gegeven dient in longitudinale vervolgstudies in nauwe samenhang met de stressgevoeligheid van het BDNF-systeem onderzocht te worden. Het gebruik van BDNF in de kliniek staat duidelijk nog in de kinderschoenen. Als biomarker lijkt BDNF volgens de laatste inzichten niet geschikt. Onderzoek naar BDNF als aangrijpingspunt voor nieuwe farmacologische middelen lijkt veelbelovend.

LITERATUUR

- Amoureux S, Lorgis L, Sicard P, Girard C, Rochette L, Vergely C. Vascular BDNF expression and oxidative stress during aging and the development of chronic hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 227-34.
- Andero R, Heldt SA, Ye K, Liu X, Armario A, Ressler KJ. Effect of 7,8-dihydroxyflavone, a small-molecule TrkB agonist, on emotional learning. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 163-72.
- Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *J EMBO* 1982; 1: 549-53.
- Begliuomini S, Lenzi E, Ninni F, Casarosa E, Merlini S, Pluchino N, e.a. Plasma brain-derived neurotrophic factor daily variations in men: correlation with cortisol circadian rhythm. *J Endocrinol* 2008; 197: 429-35.
- Bennett MR, Lagopoulos J. Stress and trauma: BDNF control of dendritic spine formation and regression. *Prog Neurobiol* 2014; 112: 80-99.
- Bouckaert F, Sienaert P, Obbels J, Dols A, Vandenbulcke M, e.a. ECT: its brain enabling effects: a review of electroconvulsive therapy-induced structural brain plasticity. *J ECT* 2014; 30: 143-151.
- Bus BAA, Molendijk ML, Penninx BWJH, Buitelaar JK, Prickaerts J, Elzinga BM, e.a. Determinants of serum BDNF. *Psychoneuroendocrinol* 2010; 26: 228-39.
- Bus BAA, Molendijk ML, Tendolkar I, Penninx BWJH, Prickaerts J, Elzinga BM, e.a. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum BDNF over time. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 602-8.
- Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signaling pathways. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 299-309.
- Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110: 167-73.
- Cohen S, Levi-Montalcini R, Hamburger V. A nerve growth-stimulating factor isolated from sarcomas 37 and 180. *Proc Natl Acad Sci USA* 1954; 40: 1014-8.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597-606.
- Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1116-27.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, e.a. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112: 257-69.
- Egeland M, Zunszain PA, Pariante CM. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 189-200.
- Elzinga BM, Molendijk ML, Oude Voshaar RC, Bus BAA, Prickaerts J, Spinhoven P, e.a. The impact of childhood abuse and recent stress on serum BDNF and the moderating role of val66met. *Psychopharmacol* 2011; 214: 319-28.
- Fernandes BS, Steiner J, Berk M, Molendijk ML, Gonzalez-Pinto A, Turck CW, e.a. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 1108-19.
- Fernandes BS, Berk M, Turck CW, Steiner J, Gonçalves CA. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 750-1.
- Grassi-Oliveira R, Stein LM, Lopes RP, Teixeira AL, Bauer ME. Low plasma bdnf and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression - a preliminary report. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 281-5.
- Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde Y-L. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature* 1990; 344: 339-41.
- Kaess BM, Preis SR, Lieb W, Beiser AS, Yang Q, Chen TC, e.a. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(3): e001544.
- Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreazza AC, Cerese K, daCosta S, Santin A, e.a. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF concentrations and psychopathology. *Bipolar Disord* 2007; 9: S128-35.
- Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, e.a. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF concentrations across species. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 347-53.
- Kreisel T, Frank MG, Licht T, Reshef R, Ben-Menachem-Zidon O, Baratta MV, e.a. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 699-709.
- Kundakovic M, Gudsnuk K, Herbstman JB, Tang D, Perera FP, Champagne FA. DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 6807-13.
- Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: its mode of action on sensory and sympathetic nerve cells. *Harvey Lect* 1966; 60: 217-59.
- Lindholm JSO, Castrén E. Mice with altered BDNF signaling as models for mood disorders and antidepressant effects. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 143.
- MacQueen G, Frodl T. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol Psychiatry* 2011; 16: 252-64.

- Marosi K, Mattson MP. Hold the Salt: Vaso-pressor Role for bdnf. *Cell Metab* 2015; 21: 509-10.
- Molendijk ML, Bus BAA, Spinhoven P, Penninx BWJH, Kenis G, Prickaerts J, e.a. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 1088-95.
- Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: An update from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry* 2014; 19: 791-800.
- Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Kaimatzoglou A, Oude Voshaar RC, Penninx BW, e.a. A systematic review and meta-analysis on the association between BDNF val66met and hippocampal volume - A genuine effect or a winners curse? *Am J Med Gen B Neuropsychiatr Genet* 2012a; 159: 731-40.
- Molendijk ML, Van Tol MJ, Penninx BWJH, Van Der Wee NJ, Aleman A, Veltman DJ, e.a. BDNF val66met affects hippocampal volume and emotion-related hippocampal memory activity. *Transl Psychiatry* 2012b; 2: e74.
- Molendijk ML, Haffmans J, Bus BAA, Spinhoven P, Penninx BWJH, Prickaerts J, e.a. Serum BDNF concentrations show strong seasonal variation and correlations with the amount of ambient sunlight. *PLoS ONE* 2012c; 7: e48046.
- Molendijk ML, Bus BAA, Spinhoven P, Penninx BWJH, Prickaerts J, Oude Voshaar RC, e.a. Gender specific associations of BDNF in anxiety. *World J Biol Psychiatry* 2012d; 13: 535-43.
- Monteggia LM. Toward neurotrophin-based therapeutics. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 114-6.
- Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, Kubo C, Senba E. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neurosci Res* 2005; 53: 129-39.
- Notaras M, Hill R, van den Buuse M. The BDNF gene val66met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 916-30.
- Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of BDNF across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998; 37: 1553-61.
- Patas K, Penninx BWJH, Bus BA, Vogelzangs N, Molendijk ML, Elzinga BM, Bosker FJ, Oude Voshaar RC. BDNF-IL-association in melancholic depression. *Brain Beh Immun* 2014; 36: 71-9.
- Price RD, Milne SA, Sharkey J, Matsuoka N. Advances in small molecules promoting neurotrophic function. *Pharmacol Ther* 2007; 115: 292-306.
- Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter M., BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic & quantitative meta-analysis *J Affect Dis* 2015; 174: 432-40.
- Polyakova M, Schroeter ML, Elzinga BM, Holiga S, Schoenknecht P, de Kloet ER, e.a. Brain-derived neurotrophic factor and the antidepressive effect of electroconvulsive therapy: systematic review and meta-analyses of the preclinical and clinical literature. *PLoS ONE* 2015; 10(11): e0141564.
- Rezaee F, Rellick SL, Piedimonte G, Akers SM, O'Leary HA, Martin K, e.a. Neurotrophins regulate bone marrow stromal IL-6 expression through the MAPK pathway. *PLoS ONE* 2010; e9690.
- Sakata K, Martinowich K, Woo NH, Schloesser RJ, Jimenez DV, Ji Y, e.a. Role of activity-dependent BDNF expression in hippocampal-prefrontal cortical regulation of behavioral perseverance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 15103-8.
- Scharfman HE, MacLusky NJ. Similarities between actions of estrogen and BDNF in the hippocampus: coincidence or clue? *Trends Neurosci* 2004; 28: 79-85.
- Sen S, Duman R, Sanacora G., Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 527-32.
- Suri D, Veenit V, Sarkar A, Thiagarajan D, Kumar A, Nestler EJ, e.a. Early stress evokes age-dependent biphasic changes in hippocampal neurogenesis, BDNF expression, and cognition. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 658-66.
- Thompson Ray M, Weickert CS, Wyatt E, Webster MJ. Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2011; 36: 195-203.
- Verhagen M, van der Meij A, van Deurzen PA, Janzing JG, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, e.a. Meta-analysis of the BDNF Val-66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 260-71.

SUMMARY

The neurotrophic hypothesis of depression

B.A.A. BUS, M.L. MOLENDIJK

BACKGROUND The neurotrophic hypothesis of depression postulates that neuronal plasticity is a key factor in the development of depression and in the clinical response to antidepressants. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is an important protein in this process.

AIM To provide a survey of the current scientific view regarding the neurotrophic hypothesis of depression.

METHOD We studied the literature using PubMed.

RESULTS The serum BDNF level was found to be consistently lower in depressed patients compared to healthy controls. In short open-label antidepressant treatment trials the BDNF levels were found to be higher post-treatment than pre-treatment. Longitudinal analysis of a large naturalistic cohort study revealed that it was more likely that BDNF serum levels were lower as a result of depression than that they represented an etiological factor for the illness.

CONCLUSION These findings show that the neurotrophic hypothesis of depression is more complex than previously assumed. Animal studies have shown a correlation between stress, diminished BDNF expression in the brain and depressive-like behavior. Studies in humans, on the other hand, particularly those with a longitudinal design, suggest that the decrease in serum BDNF is a consequence of the depression rather than vice versa. This is in sharp contrast to the original assumptions of the neurotrophic hypothesis.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)3, 215-222

KEY WORDS depression, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophic hypothesis of depression, antidepressant