

Genetisch profiel en endofenotype bij depressie; het ontwarren van een gordiaanse knoop?

M.M. RIVE, H.G. RUHÉ



In hun overzichtsartikel bespreken Opmeer e.a. (2014) het fraaie en interessante proefschrift *Linking depression* (Opmeer 2013), een studie naar de mogelijkheden om via endofenotypen de genetische kwetsbaarheid voor depressie te onderzoeken. Daarbij gaan zij uit van het idee dat door het containerbegrip 'depressie' te vervangen door endofenotypen, een directer verband te vinden is met onderliggende genetische factoren die het ontstaan van depressie bevorderen.

De onderzoekers zijn uitgegaan van genen die invloed hebben op hersengebieden betrokken bij depressie (COMT, DISC-1 en NPY) en zijn er zodoende in geslaagd om relaties te vinden tussen polymorfismen en een 'depressieve' hersenactiviteit of -structuur. Dit zou kunnen wijzen op een genetische kwetsbaarheid voor depressie bij dragers van deze polymorfismen.

Intrigerend vraagstuk

Opvallend genoeg was er in sommige gevallen sprake van een modererend effect van depressie op de relatie tussen genetisch profiel en endofenotype: binnen de groep als geheel (controlegroep en deelnemers met een depressieve stoornis tezamen) en/of binnen de subgroep zonder depressie was er wel een verband tussen polymorfisme en depressieve hersenactiviteit of -structuur, maar niet binnen de patiëntengroep. Deze moderatie van het effect creëert een intrigerend vraagstuk, waar naar onze mening meerdere verklaringen voor mogelijk zijn.

Meerdere verklaringen

Allereerst, zoals de onderzoekers ook zelf opmerken, zou een deel van de verklaring gebrek aan variatie binnen de groep met een depressieve stoornis kunnen zijn, doordat het effect van de depressie het effect van het polymorfisme overstemt. Het genetische polymorfisme zou dan meer een risicofactor voor het ontstaan zijn. Dit zou getest kunnen worden door deze relatie te onderzoeken bij mensen met een hoog risico vóór het ontstaan van en tijdens een depressieve episode.

Ten tweede zouden er omgevingsinvloeden kunnen zijn die de relatie tussen genetisch profiel en hersenactiviteit of -structuur bij mensen met en zonder depressieve stoornis op verschillende manieren beïnvloeden.

Een derde, alternatieve verklaring heeft betrekking op de endofenotypen zelf. De onderzoekers hebben steeds één endofenotype gebruikt om associaties aan te tonen, ervan uitgaande dat dit endofenotype consistent bij alle patiënten met een depressie aanwezig is. Het zou echter kunnen dat verlaagde prefrontale en verhoogde limbische activiteit, alsmede de structurele afwijkingen van de hippocampus, net als het begrip 'depressie' te algemene endofenotypen zijn, die geen recht doen aan de heterogeniteit van de depressieve stoornis en dus ook niet in dezelfde mate bij alle patiënten met een depressieve stoornis een rol spelen. Door één patroon als endofenotype te gebruiken dat ten grondslag zou liggen aan al die verschillende depressieve fenotypen, wordt voorbijgegaan aan de mogelijkheid dat (clusters van) verschillende fenotypen specifieke pathofysiologische grondslagen zouden hebben. Daarnaast kan het ook nog zo zijn dat een bepaald depressief fenotype een soort gemeenschappelijke uitkomst (*final common pathway*) is van verschillende ziekteprocessen. Met andere woorden, op basis van pathofysiologische mechanismen (waaronder we ook de invloed van genen verstaan) bestaan mogelijk verschillende depressieve subgroepen met elk hun eigen specifieke endofenotype. De vraag is dan op welke manier deze endofenotypen te identificeren zijn.

Andersoortige analyse

Een oplossing van dit probleem zou kunnen liggen in een door data gestuurde analyse van hersenactiviteit en -structuur, dus zonder van tevoren endofenotypen te definiëren. Zo zou men verschillende activiteitspatronen en morfologische patronen kunnen ontdekken die waarschijnlijk specifiekere onderliggende genetische invloeden representeren.

Een methode waarmee we dit kunnen uitvoeren, is *unsupervised machine learning*. Machine learning of multivariate

patroonanalyse is een multivariate analysetechniek om voorspellingen te kunnen doen op basis van grote hoeveelheden gegevens, zoals (f)MRI-data. Dit kan op twee manieren gebeuren, namelijk supervised en unsupervised. Bij supervised machine learning wordt van tevoren ingegeven welke categorieën data er zijn. Bijvoorbeeld, er wordt aan de computer verteld welke hersenscans bij personen uit de controlegroep en welke bij patiënten met depressieve klachten behoren. De computer zoekt dan een algoritme dat het patroon van voxelactivaties in de scans van de twee groepen optimaal onderscheidt. Dit algoritme kan vervolgens gebruikt worden om een onbekende scan aan een van de groepen toe te wijzen, dus om te voorspellen tot welke groep de scan behoort (voor een overzichtartikel over machine learning toegepast op imagingdata, zie Orrù e.a. 2012).

In het geval van unsupervised machine learning wordt de computer *niet* van tevoren geïnformeerd tot welke groepen de data behoren. De computer deelt zelf de data in op basis van vergelijkbare homogene patronen. Eerder is deze laatste methode succesvol toegepast bij fMRI-data verkregen in rust bij patiënten met een depressie en proefpersonen zonder depressie. Daarbij kon aan de hand van connectiviteitspatronen met 92,5% zekerheid voorspeld worden of iemand depressief was of niet (Zeng e.a. 2014).

In theorie zou deze methode ook gebruikt kunnen worden om binnen de groep patiënten met een depressie verschillende homogene patronen te vinden, die dan als verschillende endofenotypen kunnen worden geïnterpreteerd. Uiteraard zal daarna eerst getoetst moeten worden of deze potentiële endofenotypen wel aan de criteria van een endofenotype voldoen. Mocht dit inderdaad zo zijn, dan kunnen deze vervolgens gebruikt worden voor verder onderzoek naar genetische risicoprofielen.

Overigens kan machine learning ook worden toegepast om de genetische data te analyseren. Machine learning biedt ten opzichte van standaard univariate methoden meer mogelijkheden om met grote hoeveelheden gegevens om te gaan en is dus ook geschikter om te onderzoeken welke genen en interacties een rol spelen bij hersenactiviteit en -structuur. Hardoon e.a. (2009) hebben bijvoorbeeld laten zien dat het bij proefpersonen uit de algemene bevolking mogelijk is om met machinelearningtechnieken interactie-effecten van meerdere genetische invloeden op witte en grijze stof te onderzoeken.

Zoektocht gaat door

Het is inmiddels onwaarschijnlijk gebleken dat slechts één gen rechtstreeks verantwoordelijk is voor het optreden van een psychiatrische stoornis. Het onderzoek van Opmeer e.a. vormt een belangrijke bijdrage aan het ontwarren van de gordiaanse knoop van factoren die betrok-

LITERATUUR

- Hardoon DR, Ettinger U, Mourão-Miranda J, Antonova E, Collier D, Kumari V, e.a. Correlation-based multivariate analysis of genetic influence on brain volume. *Neurosci Lett* 2009; 450: 281-6.
- Opmeer EM. Linking depression: Longitudinal and neuroimaging genetic studies in major depressive disorder. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2013.
- Opmeer EM, Kortekaas R, Aleman A. Hersenactiviteit als endofenotype voor het genetisch onderzoek naar depressie. *Tijdschr Psychiatr* 2014; 56: 717-25.
- Orrù G, Pettersson-Yeo W, Marquand AF, Sartori G, Mechelli A. Using Support Vector Machine to identify imaging biomarkers of neurological and psychiatric disease: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 1140-52.
- Zeng L-L, Shen H, Liu L, Hu D. Unsupervised classification of major depression using functional connectivity mri. *Hum Brain Mapp* 2014; 35: 1630-41.

AUTEURS

MARIA M. RIVE, arts in opleiding tot psychiater, afd. Psychiatrie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.

HENRICUS G. RUHÉ, psychiater, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Stemnings- en Angststoornissen, Groningen; tevens: afd. Psychiatrie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. H.G. Ruhé, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Stemnings- en Angststoornissen, 5.16 (huispost CC44), Hanzeplein 1, 9700 RB Groningen.

E-mail: h.g.ruhe@umcg.nl

Strijdige belangen: M.M. Rive heeft een oog-subsidie (opleiding van onderzoekers GGZ) van ZonMw; H.G. Ruhé ontving de laatste 36 maanden sprekersvergoedingen van Lundbeck BV en Astra-Zeneca BV. Hij wordt ondersteund door subsidies van ZonMw en een Investigator Initiated Trial subsidie van Lundbeck BV.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-10-2014.

TITLE IN ENGLISH

Genetic profile and endophenotype in depression; unraveling a Gordian knot?

ken zijn bij het ontstaan van depressie. Vooralsnog lijken we nog niet aan het einde van deze zoektocht gekomen te zijn.