

## University of Groningen

### An inflamed mood

Yang, Chenghao

DOI:  
[10.33612/diss.98153713](https://doi.org/10.33612/diss.98153713)

**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:*  
2019

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

*Citation for published version (APA):*  
Yang, C. (2019). *An inflamed mood: studies on the role of inflammation in the pathophysiology and treatment outcome of major depressive disorder*. University of Groningen.  
<https://doi.org/10.33612/diss.98153713>

#### 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

De depressieve stoornis (MDD) is wereldwijd gezien de op één na belangrijkste oorzaak van invaliditeit vanwege de hoge prevalentie en de bijbehorende ongemakken. Meer dan 30% van de depressieve patiënten reageert onvoldoende op reguliere antidepressiva en zal uiteindelijk therapieresistente depressie (TRD) ontwikkelen. Het mag dan ook duidelijk zijn dat TRD een aanzienlijke belasting vormt zowel klinisch, persoonlijk als economisch. MDD is een zeer heterogeen syndroom met een breed scala aan symptomen. De huidige diagnostische criteria van MDD zijn nog altijd gebaseerd op een beschrijvende classificatie en fenomenologische principes, met als belangrijkste kenmerk een depressieve stemming en/of een gebrek aan interesse of plezier. Dit is één van de belangrijkste redenen dat klinische studies op basis van beschrijvende diagnostische criteria vaak gemengde resultaten hebben opgeleverd en moeilijk te repliceren waren, met als gevolg dat onderzoek naar de onderliggende mechanismen van depressie ernstig wordt belemmerd. Om de homogeniteit van patiëntengroepen te verbeteren is het dus van groot belang om een beter diagnostisch classificatiesysteem te ontwikkelen, bijvoorbeeld op basis van biologische markers en klinische presentaties.

De rol van ontstekingsprocessen bij depressie wordt al tientallen jaren onderkend. Een ontregeling van cytokines zou niet alleen depressieve symptomen veroorzaken, maar ook een rol spelen bij de uitkomst van een behandeling met antidepressiva. In deze zin kan een op ontsteking gerichte strategie helpen bij het stellen van een diagnose en het voorspellen van de respons van de behandeling. Gezien de heterogeniteit van depressie en het idee dat depressie alleen inflammatoir van karakter is in een subgroep van depressieve patiënten, moet zo'n strategie bij voorkeur worden gebaseerd op metingen van perifere inflammatie markers.

In dit proefschrift wordt de rol van een ontregeld ontstekingsstelsel in de pathofysiologie van MDD / TRD onderzocht door 1) de rol van inflammatie markers bij MDD-subtypes te evalueren, 2) de voorspellende waarde van inflammatie markers voor het succes van de behandeling van TRD te evalueren en 3) de betrokkenheid te onderzoeken van variaties binnen de FKBP5- en CNR1-genen bij de kwetsbaarheid voor MDD en de resistentie tegen antidepressiva. FKBP5 en CNR1 zijn gekozen omdat eerdere studies een associatie hebben gerapporteerd van varianten in deze genen met ontstekingsreacties en depressie. Bovendien wordt er in de Chinese havenstad TianJin een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie uitgevoerd in TRD patiënten met verhoogde perifere inflammatoire activiteit. In deze studie wordt het reguliere antidepressivum aangevuld met het anti-inflammatoire geneesmiddel N-acetylcysteïne (NAC), ook bekend als het antihoest middel fluimicil. Het primaire doel van deze studie is om de werkzaamheid en veiligheid van deze combinatie bij TRD patiënten te onderzoeken. Verwacht wordt dat deze lopende studie ook meer licht zal werpen op de relatie tussen de ernst van de ontsteking en de behandelingsweerstand tegen antidepressiva.

## **Samenvatting van de belangrijkste bevindingen**

### *Deel 1. Ontstekingsmarkers voor behandelingsrespons en MDD-subtypen*

Hoofdstuk 2 is een systematisch overzicht van studies naar de relatie tussen de basale niveaus van inflammatoire cytokines en MDD-subtypen. Het laat zien dat verhoogde waarden van serum interleukine-6 (IL-6) en  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) significant vaker voorkomen in het melancholische

subtype ten opzichte van het niet-melancholische subtype of gezonde controles, terwijl C-reactive protein (CRP) mogelijk een marker is voor het niet-melancholische subtype.

Hoofdstuk 3 is een systematisch overzicht van onderzoeken naar de bruikbaarheid van inflammatoire markers als voorspellers van de behandelingsrespons bij TRD patiënten. De conclusie is dat IL-6 en CRP / hsCRP veelbelovende markers zijn voor het voorspellen van de behandelingsrespons bij TRD. Andere markers zoals IL-2, IL-10 en tumor necrose factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) waren in dit opzicht minder veelbelovend. Dit kwam nogal onverwacht, vooral voor de laatste marker, omdat TNF- $\alpha$  en IL-6 vergelijkbare effecten hebben op de productie van het stress gerelateerde corticotrophin releasing hormoon (CRH), adrenocorticotropisch hormoon (ACTH) en cortisol door rechtstreeks in te werken op hypothalamus en hypofyse cellen. Dit zou kunnen wijzen op een minder belangrijke rol van stress bij TRD in vergelijking met MDD. Echter de consistente resultaten van hoofdstuk 2 en 3 voor IL-6 / 1 $\beta$  en CRP / hsCRP geven aan dat dit wel veelbelovende ontstekingsmarkers zijn voor zowel MDD-subtypen als de TRD-behandelingsrespons.

### *Deel 2. Associatiestudie van MDD-kwetsbaarheid en behandelingsrespons fenotypen met FKBP5- en CNR1-genen bij Han-Chinezen: een case-control pilotstudie*

De hoge prevalentie van MDD en de onvoldoende behandelrespons veroorzaken een zware last voor zowel het individu als de samenleving. De identificatie van enkelvoudige nucleotide polymorfismen (SNPs) in genen die mogelijk gerelateerd zijn aan pathofysiologische processen in MDD kan zowel de diagnose als de voorspelling van de antidepressiva respons verbeteren. Op basis van hun biologische functie, rol in de pathofysiologie van MDD en een minimale allel frequentie (MAF) in de Han Chinese bevolking, zijn de FKBP5- en CNR1-genen geselecteerd als markers voor MDD (respectievelijk hoofdstuk 4 en 5). We hebben de associatie van gen varianten (allel, genotype en haplotype) met MDD-gevoeligheid en behandelingsrespons fenotypen onderzocht in 181 Han-Chinezen met MDD en 80 gezonde controles. We konden geen significante verschillen aantonen in de verdeling van allelen, genotypen en haplotypen tussen MDD-patiënten en gezonde controles of tussen patiënten met TRD en depressieve patiënten zonder TRD (hoofdstuk 4). Verschillende SNPs en haplotypen van het CNR1-gen waren echter wel geassocieerd met een verhoogd risico op MDD en met resistentie tegen antidepressiva. Deze genetische varianten omvatten rs806367, rs6454674 en het haplotype C-T-T-C van rs806366, rs806367, rs806368 en rs806370, hoewel sommige van deze significante bevindingen de correctie voor multiple testing niet overleefden (hoofdstuk 5). Het is duidelijk dat bij vervolgonderzoek veel grotere, beter gespecificeerde en meer homogene samples nodig zijn om een definitieve conclusie te trekken wat betreft de betrokkenheid van deze genetische varianten bij MDD.

### *Deel 3. Klinische studie bij patiënten met TRD en verhoogde ontstekingsactiviteit*

De klinische studie met NAC-suppletie is gebaseerd op eerdere waarnemingen dat resistentie tegen antidepressiva is geassocieerd met een verhoogde ontstekingsactiviteit en dat aanvullende ontstekingsremmende behandelingen een positief effect hebben bij depressieve patiënten met een verhoogde ontstekingsactiviteit. Een belangrijk aspect van de NAC studie is het verkrijgen van een meer homogene onderzoekspopulatie door aangescherpte inclusie criteria te hanteren zoals resistentie tegen reguliere antidepressiva en een verhoogde

ontstekingsactiviteit (CRP waarden tussen 0,85 en 10 mg/L). Naast het beoogde klinische belang van de studie verwachten we ook meer inzicht te krijgen in de rol van ontstekingsprocessen in de pathofysiologie van TRD.

### **Klinische implicaties**

Onze systematische reviews (hoofdstukken II en III) hebben laten zien dat IL-6 / 1 $\beta$  en CRP veelbelovende markers zijn voor het discrimineren van MDD-subtypes, terwijl IL-6 en CRP/hsCRP bruikbaar kunnen zijn als voorspellers van de respons op behandeling met antidepressiva. Gezien het geringe aantal studies en de soms matige kwaliteit is het duidelijk dat generalisatie naar alle TRD patiënten problematisch is. Toch kunnen sommige van deze inflammatoire markers van nut zijn om zowel de kwaliteit van de diagnose als de behandeling te verbeteren. Het is duidelijk dat dit een relatief jong onderzoeksterrein is en dat er meer onderzoek nodig is naar markers om het inflammatoire subtype van depressie nauwkeurig te onderscheiden van anderen. Veel aandoeningen maar ook andere factoren zoals levensstijl (bv roken) en lichamelijke activiteit kunnen invloed hebben op de bloedwaarden van ontstekingsmarkers, waardoor ze binnen een bepaald bereik kunnen fluctueren. Dus voor TRD-patiënten die in aanmerking komen voor een ontstekingsremmende behandeling is het van belang om relevante inflammatiemakers te meten voor, tijdens en na de behandeling. Daar naast kan het systematisch verzamelen van dergelijke informatie in reguliere behandelingsinstellingen (bijvoorbeeld in combinatie met klinische gegevens van routinematige uitkomstmonitoring) meer inzicht verschaffen in de fluctuaties van inflammatoire markers. De studie van Osimo et al. die naar deze niveaus heeft gekeken bij patiënten die acuut werden opgenomen is hier een goed voorbeeld van. Het relateren van dergelijke transversale ontstekingswaarden aan het behandelresultaat kan samen met informatie verkregen uit reguliere RCT zorgen voor de broodnodige vooruitgang op dit onderzoeksterrein.

Het is hier van belang om op te merken dat niet elke depressie een inflammatoire component heeft en dat ingrijpen in een normaal functionerend immuunsysteem niet zonder risico's is. Omdat cytokines een belangrijke rol spelen bij de handhaving van de normale hersenfunctie via regulatie van de neurale integriteit, neurogenese en neuroplasticiteit is het belangrijk dat anti-inflammatoire medicatie alleen wordt ingezet als er een goede reden voor is, dus alleen op basis van aanwezige tekenen van inflammatie. In dit opzicht kunnen IL-6/1 $\beta$  en CRP/hsCRP nuttig zijn voor het herkennen van MDD-subtypes en bij de besluitvorming over een verstandige behandelingsstrategie.

### **Implicaties voor toekomstig onderzoek**

De relatie tussen inflammatoire ontregeling en de pathofysiologie van MDD wordt steeds duidelijker. Toch vereisen de soms gemengde bevindingen meer goed opgezette studies. Om de generalisatie van bevindingen voor depressieve patiënten te vergroten, zijn meer homogene patiënten populaties nodig. In een aantal van de in hoofdstuk 2 geëvalueerde studies werd bijvoorbeeld een dichotome methode gebruikt om onderscheid te maken tussen melancholische en niet-melancholische depressie of tussen typische en atypische depressie, waardoor een MDD subgroep in het ene onderzoek als niet-melancholische depressie zou

worden geclassificeerd maar als typische depressie in andere studies. Dit voorbeeld illustreert dat er voor klinisch onderzoek meer expliciete en uniforme definities van MDD-subtypen zijn vereist. Het mag duidelijk zijn dat consensus over de definitie van TRD van groot belang is voor toekomstige studies. Een ander punt is dat de resistentie tegen antidepressiva op verschillende manieren wordt beoordeeld. Dit betekent dat de ernst en het resistentie spectrum tussen de studies aanzienlijk kan variëren, wat vergelijkingen tussen de verschillende studies lastig maakt. Zoals al eerder werd benadrukt, moet er rekening worden gehouden met de centrale rol van inflammatoire cytokines bij het in stand houden van de hersenfysiologie, vooral omdat niet alle vormen van depressie gerelateerd zijn aan inflammatie. Ten slotte, gezien de uitgebreide interacties tussen het immuun systeem en andere neuronale systemen is het aan te raden om inflammatoire markers aan te vullen met markers voor andere neuronale functies.

### **Slot opmerkingen**

Depressie veroorzaakt een aanzienlijke last voor het individu en de samenleving. Bovendien is de depressie gerelateerde mortaliteit goed gedocumenteerd voor patiënten met een verscheidenheid van somatische ziektes. De rol van inflammatie bij MDD is nog lang niet opgehelderd, maar de relatie tussen inflammatoire deregulering en MDD kan gedeeltelijk verklaren waarom ongeveer een derde van de depressieve patiënten niet voldoende op de reguliere therapie met antidepressiva reageert. De bloed waarden van perifere markers zoals IL-1 $\beta$ , IL-6 en CRP/hs-CRP van MDD-patiënten kunnen een eerste stap zijn om zowel de diagnose als de behandeling van depressie te verbeteren. Naast supplementen met ontstekingsremmende eigenschappen hebben ook sommige reguliere antidepressiva ontstekingsremmende effecten, waardoor ze een logische keuze lijken voor MDD-patiënten met verhoogde inflammatie. Hoewel er aanzienlijk bewijs is voor de immuun/ontstekingshypothese van depressie zijn de behandlungsstrategieën vooralsnog vooral gericht op de neurotransmitters serotonine, noradrenaline en dopamine. Het mag duidelijk zijn dat er nog een lange weg is te gaan voordat de therapierichtlijnen worden aangepast zodat ook anti-inflammatie strategieën kunnen worden ingezet bij de behandeling van depressie. Om dit te bereiken zijn goede studies nodig op basis van een algemene consensus van TRD- en MDD-subtype definities. Ten slotte kan men zich afvragen of de mensheid ooit in staat zal zijn om een vaccin te ontwikkelen tegen de ontsteking gerelateerde vorm van depressie.