



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

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

Molendijk, M.L.

### **Citation**

Molendijk, M. L. (2014, June 3). *The role of BDNF in depression : will the neurotrophin hypothesis sparkle on, long after the glitter of the firework is gone?*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/25851>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/25851>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

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

## DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

### Die Rolle von BDNF in depressive Störungen

#### HINTERGRUND

Wo angenommen wird, sind Neurotrophe Faktoren sehr wichtig für das normale Funktionieren der neuronalen Plastizität, für Gedächtnis, Lernen und für Stimmung. Die Neurotrophine Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) ist der wichtigste Vermittler von neurotrope Unterstützung und es wurde erklärt, dass durch die Regulierung von BDNF können zu lernen das Verständnis von verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen erhöht werden kann. Nach der Neurotrope Hypothese entstehen depressive Störungen durch abweichende neurotrophe Unterstützung durch BDNF in Hirnregione die Emotionen regulieren. Im Laufe der Jahre hat sich diese Hypothese an stabilen Beweise gewonnen. Darüber gibt es Grund zu der Überzeugung, dass periphere Maßnahmen (z. B. BDNF-Spiegel im Blut) und bestimmte genetische Varianten (z. B. BDNF val<sup>66</sup>met) als Fenster für neurotrophic Aktion im Gehirn funktionieren kann.

Allerdings, inmitten einer Menge Aufregung besteht Unsicherheit über die Vorhersagen der Neurotrophin Hypothese. Quellen der Unsicherheit betrachten einen Mangel an Wissen über die Determinanten von Serum BDNF-Spiegel und wichtige klinische Fragen die bislang unbeantwortet sind. In dieser Arbeit richtete ich mich genau auf diese Punkten, um so ein verfeinertes Modell des (peripheren) neurotrophischen funktionieren in depressiven (und verwandte) Erkrankungen zu bieten. Eine Kraft von der aktuellen Arbeit ist, dass sie is basiert auf große Einzelstudien und Meta-analytische Techniken.

Die empirischen Daten, die die Grundlage von dieser Arbeit machen, und eine Diskussion über sie, sind in den vorangegangenen Kapiteln dargestellt. Eine Zusammenfassung der Studien und der Hauptpunkte der Diskussion wird im folgenden Abschnitt vorgestellt.

#### ERGEBNISSE

Im Folgenden werden die Ergebnisse unserer empirischen Studien präsentiert (nach Kapitel) neben der Bedeutung, die ich glaube dass sie möglicherweise hatten. Das erste Ziel dieser Arbeit, das abzugrenzen der Serum BDNF-Spiegel Determinanten, wird in **Kapitel 2** und **3** angegeben. Die **Kapitel 4** bis **9** beantworten die klinischen Fragen.

#### **TEIL I: Determinanten**

**Kapitel 2** bietet eine detaillierte Beschreibung der Determinanten von Serum BDNF-Spiegeln. Es zeigt , bei Personen die unbehandelt mit Antidepressiva und frei von einer aktuellen psychiatrischen Krankheit sind, dass eine nicht nüchternen Zustand zum Zeitpunkt der Blutprobe, spätere Blutprobe am Tag, eine längere Lagerzeit von Blutserum und *Binge* Trinken alle im Zusammenhang mit abgeschwächten Serum BDNF-Spiegeln sind. Dies im Gegensatz zum Rauchen und das Leben in einem städtischen Gebiet, das mit einem erhöhten BDNF-Spiegel verbunden war. Schließlich hatten ältere Probanden höhere Serum BDNF-Spiegeln, aber dies erwies sich besonders für Frauen (*i.e.*, eine Geschlecht-Alter Interaktionseffekt).

Der Hauptgedanke dieser Arbeit ist, dass sie die Determinanten von Serum BDNF-Spiegeln skizziert. Hiermit bietet sie eine verbesserte Basis, um interindividuelle Unterschiede im Serum BDNF-Spiegeln zu verstehen. Darüber hinaus sind diese Daten sehr wichtig, um zu gültige Schlussfolgerungen zu gelangen in der BDNF-Forschung.

In **Kapitel 3** untersuchten wir saisonalen Regulierung von Serum BDNF-Spiegel. Analysen nach Monat der Probenahme zeigten ausgeprägte saisonalen Schwankungen. BDNF-Spiegels im Serum erhöhten sich über den Frühjahr-Sommer Zeitraum und verringerte sich über den Herbst-Winter Zeitraum. Die natürliche Tageslänge und die Anzahl der Sonnenstunden (wichtigsten Auslöser der Saisonalität im allgemein) in den Wochen vor der Blutprobe waren positiv korreliert mit Serum BDNF-Spiegel.

Diese Erkenntnisse erhöhen das verstehen von den Faktoren, die BDNF Expression regulieren. Außerdem sind die hier berichteten Ergebnisse von entscheidender Bedeutung in der Gestaltung und Auswertung von Studien zu BDNF.

### ***TEIL II: der Neurotrophine Hypothese***

Im **4. Kapitel** wir das Verständnis über die Zusammenhänge zwischen Serum BDNF-Spiegel und Depressionen erhöht. Daten zeigten das Serum BDNF-Spiegel niedriger sind in Antidepressivum freien Patienten in Bezug zu Kontrollen und Patienten die mit einem Antidepressivum behandelt wurden sein. Serum BDNF-Spiegels von Personen mit eine depressiven Erkrankung in vollständige Remission waren vergleichbar mit denen von gesunden Kontrolle Personen. Die Analysen zeigten weiter das BDNF-Spiegel nicht zusammenhängen mit der Schweregrad von Depression.

Dieses Paper zeigt, dass niedrige Serum BDNF-Spiegel ein Zustand Merkmal für Depression sind, die sich im Verlauf der natürlichen Remission und Behandlung mit einem Antidepressivum normalisiert. Wichtig ist, dass die Effekt-größen dieser Verbände klein sind und das die Normalisierung der Serum BDNF-Spiegel nicht unbedingt mit einer Entlastung von depressiven Symptomen zusammenhängt.

**Kapitel 5** berichtet die Ergebnisse von mehreren Meta-Analysen auf Unterschiede im Serum BDNF-Spiegels in Antidepressivum freien depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrolle Personen und mit Antidepressiva behandelten depressiven Personen. Das Paper zeigt niedrige Serum BDNF-Spiegels in Antidepressivum freien Patienten im Verhältnis zu gesunden Kontrollen und Antidepressiva behandelten Patienten. Wenn die Analysen für Publikations-bias kontrolliert werden dann scheinen die Effekt-größen über diese Verbände klein bis mittel-Groß am besten zu sein. Dieses Paper zeigt ferner, im Gegensatz zu früheren Überzeugung das Serum BDNF-Spiegels und die Schwere der Symptome der Depression nicht verwandt sind.

Dieses Papier ist bemerkenswert, nicht, dass es bestätigt dass Wechsel in Serum BDNF-Spiegels peripheren Manifestationen von Depression scheinen zu sein, aber dass es zeigt, dass der Beweis dafür wesentlich schwächer ist als ursprünglich angenommen wurde. Eine wichtige Implikation dieser Nachricht ist, dass Serum BDNF-Spiegels von wenig klinischen Einsatz sind.

In **Kapitel 6** forschen wir Serum BDNF-Spiegels in Patienten mit einer Angststörung und in gesunden Kontrollpersonen. Im allgemein fanden wir keine Unterschiede im Serum BDNF-Spiegels bei Patienten und Kontrollen. Eine Gender-Diagnose-Interaktion auf Serum BDNF-Spiegels wurde jedoch nachgewiesen. Diese Interaktion zeigt das weibliche Patienten mit einer Angststörung, niedrigere Serum BDNF-Spiegels hatten im vergleich zu weiblichen Kontrollen. Dies wurde nicht bei Männern beobachtet. Weitere Forschung zeigten das Serum BDNF-Spiegel nicht verwandt sind mit den klinischen Charakteristiken von Angst.

Angststörungen sind in vielen Aspekten ähnlich an Depression. Um diesen Grund war es zu erwarten, dass Serum BDNF-Spiegel niedrig waren bei Patienten mit einer solchen Krankheit. Außer etwas niedriger Serum BDNF-Spiegels bei weiblichen Patienten, könnte dieses Paper die Erwartung nicht bestätigen. Dieser Befund legt nahe, dass BDNF vielleicht eine Rolle spielt in der Pathophysiologie der Angst bei Frauen, oder, nicht unwahrscheinlich, einem weiblichen Artefakt von ängstlich sein beteiligt.

**Kapitel 7** erforscht das vermuten das BDNF val<sup>66</sup>met in Relation steht mit Serum BDNF-Spiegeln und ob dies abhängig ist von Kindheitstrauma oder andere Formen von Stress. Insgesamt war erfüllt das met Allel Träger niedrige Serum BDNF-Spiegel hatte, aber allein wenn sie zu Missbrauch in der Kindheit ausgesetzt werden. Außerdem, wenn nicht zu Missbrauch ausgesetzt, hatte met Allel Träger höhere Serum BDNF-Spiegeln im Vergleich zu val/val Individuen (das ist eine val/met - Missbrauch Interaktionseffekt). Die Exposition zu Stressoren in der jüngsten Vergangenheit war mit einer kleinen Reduzierung der BDNF-Spiegeln verbunden.

Trauma oder Stressbelastung ist nach der Neurotrophin Hypothese der Erklärung der niedrige BDNF-Spiegeln in Personen mit einer depressiven Erkrankung. Dieses Paper kann diese Erklärung nicht bestätigen. Außerdem berichtete das Paper eine val<sup>66</sup>met - Kindheitstrauma Interaktionseffekt auf Serum BDNF-Spiegeln. Die Ausmaß, in welche diese Interaktion wichtig ist (auf verschiedenen Ebenen der Funktion) benötigen zukünftige Forschung.

In **Kapitel 8** entwirren wir, ob Hippocampusvolumen/funktion und kognitive Leistung abhängig sind von Variationen in BDNF val<sup>66</sup>met. Strukturelle und funktionelle MRI Daten wurden verwendet um diese aufzuklären. Unsere Ergebnisse zeigten etwas kleineren Hippocampus-volumen in Träger von einer met Allel relativ zu val/val Homozygoten. Für Hippocampus-kodierung Aktivität finden wir ein val<sup>66</sup>met - Wort Valenz Wechselwirkung, so dass Träger eines met Allel erhöhte Aktivität zeigte in Reaktion auf emotional beladene Wörter.

Diese Ergebnisse, obwohl sie noch repliziert werden müssen, werfen die Frage auf, ob met Allel Träger eine abnormale Gehirnantwort auf emotionale beladene Stimuli zeigen. Neben den neurobiologischen Unterschiede beobachtet, konnte aber keine Effekte wurden gefunden auf Verhalten und Kognition.

**Kapitel 9** enthält eine Meta-Analyse über die Assoziation zwischen BDNF val<sup>66</sup>met und das Hippocampusvolumen. Die Ergebnisse zeigten, dass Träger eines met Allel niedriger Hippocampus-volumen hatten im Vergleich zu val/val Homozygoten. Zwischen-Studie Heterogenität in der Effekt-größen war aber sehr erheblich, und dies könnte nicht von demographischen, klinischen und methodischen Unterschiede zwischen den Studien erklärt werden. Wir fanden starke Hinweise auf Publikations-bias und Effekt-größen verringerten sich wesentlich über die Jahre. Diese alle zusammen zeigen dass niedrigere Hippocampusvolumen keine biologische Wirkung des met Allels sind, sondern ein methodisches Artefakt.

Der Erkenntnis der niedrige Hippocampus-volumen in Träger einer met Allel hat sich erfüllt wie eine Grundlage für die neurotrophin Hypothese (gesamte Zitate nach das erste Paper auf dieses Vereins [Pezawas *et al.*, 2005] > 500). Die Meta-Analyse zeigt im Gegensatz, dass es nicht existiert und wahrscheinlich ein Artefakt ist von Studien mit unzureichende statistische power ist.

## METHODEN

Bevor ich ihnen die Highlights der Diskussion und meine Schlussfolgerungen präsentiere, möchte ich die wichtigsten Stärken und Mängel der Methoden, die in dieser Arbeit verwendet wurden berichten, da diese bei der Interpretation der Ergebnisse sehr wichtig sind.

Eine deutliche hervorstechendes Stärke ist, dass die Studien in dieser Arbeit zureichende statistische power haben. Hiermit liefert diese These zuverlässige Schätzungen von wahre Effekt-Größen (Big Data Notable Fidelity). Eine weitere Stärke ist, dass eine hohe Validität erreicht wurde durch Anpassung für potenzielle Störfaktoren und durch Subgroup- und Moderation Analysen. Außerdem habe ich aktiv versucht

festzustellen, wie zuverlässig unsere Forschungsergebnisse waren durch die Durchführung von Meta-Analysen.

Ich bin mir trotzdem sehr bewusst von den Grenzen der Studien in dieser These. Zuerst sind unsere Schlussfolgerungen abhängig von peripheren Maßnahmen um ein zentrales Prozess, die neuronale Plastizität, zu schätzen. Zweitens, diese These erarbeitet meist auf Querschnittsdaten und in keiner der Studien wurden die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip zugeordnet. Um diesen Grund sind die berichteten Ergebnisse nicht überzeugend genug um Kausalität zu beweisen. Zum Schluss sind die Ergebnisse in dieser These nicht (direkt) zu verallgemeinern auf alle Bevölkerungsgruppen, vor allem nicht auf den jungen, alten und schwer kranken.

## **DISKUSSION**

Diese Arbeit hat zwei wichtige Elemente an der Literatur hinzufügen: (I) einen Überblick über die Determinanten des Serum BDNF-Spiegels und (II) es löst einige wichtige klinische Fragen in Bezug zu der Neurotrofe Hypothese. Zusammen haben diese Resultate erhebliche methodische und theoretische Implikationen, die im Folgenden zusammengefasst werden. Ich werde mit den Erkenntnissen über die Determinanten des Serum BDNF-Spiegels starten.

### ***Teil I: Determinanten der Serum BDN-Spiegels***

Das Verständnis der Determinanten eine Variable ist wichtig, um in der Forschung zu gültige Schlussfolgerungen zu kommen. Die ersten beiden Kapitel dieser Doktor Arbeit sind gewidmet zur Definition die Determinanten der Serum BDNF-Spiegels zu kommen.

Diese Arbeit beschreibt eine Liste von Variablen die systematisch mit Serum BDNF-Spiegels zugeordnet sind. Diese Liste enthält einige Variablen die, wenn nicht gut unter Kontrolle gehalten werden, einfach zum ungültige Schlussfolgerungen in die Prüfung der Vorhersagen. Zum beispiehl, es ist eine Tatsache, dass die Prävalenz der Depression im Winter höher ist als im Sommer. Die starke Saisonalität im Serum BDNF-Spiegels (**Kapitel 3**), zusammen mit der höheren Prävalenz der Depression im Winter, deutet darauf hin, dass die Kontrolle für die Saison in denen die Probanden wurden getestet, wichtig sein kann, wenn man zum Beispiel der Unterschied im Serum BDNF-Spiegels zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen testet. Unsere Daten zeigen, dass dies in der Tat scheint so ist, da der Effektgröße überdiese Assoziation um 40 Prozent sinkt wenn eine für die Saison in denen die Probanden wurden getestet korrigiert.

Unter anderem aus diesem Grund, laden die Ergebnisse aus **Kapitel 2** und **3** ein zu eine Perspektive auf BDNF-Forschung, in welchen Determinanten integriert sind.

### ***Teil II: der Neurotrofe Hypothese***

#### ***Serum BDNF-Spiegels - bestätigende Ergebnisse***

Im Einklang mit der Neurotrofe Hypothese zeigen **Kapitel 4** und **5** das Serum BDNF-Spiegel niedrig sind in Antidepressivum freien depressiven Patienten in Bezug auf Kontrollen und depressiven Patienten die mit einem Antidepressivum behandelt wurden. Die Daten aus **Kapitel 4** und **5** zeigen weiter, dass die Serum BDNF-Spiegel von vollständig überwiesenen Personen vergleichbar sind mit denen von gesunden Kontrollen. So niedrige Serum BDNF-Spiegels sind ein *Zustand Merkmal* von Depression: niedrig während der depressiven Zustand und normiert in voller Remission. Ebenfalls in Übereinstimmung mit was erwartet wurde, ist dass Serum BDNF-Spiegel normalisieren im Laufe der Behandlung mit Antidepressiva. Al diese Erkenntnisse sind robust, da sie von der größten einzige Studie (**Kapitel 4**) abgeleitet sind und durch Meta-Analysen (**Kapitel 5**) bestätigt wurden. Eine Erweiterung von der Neurotrofe Hypothese aus unsere Arbeit

ist das wir finden, dass weibliche Patienten mit einer Angststörung niedrigere BDNF-Spiegel haben im Verhältnis zu weiblichen Kontrollen (**Kapitel 6**). Dies heißt, dass BDNF in der Pathophysiologie von Angst bei Frauen beteiligt sein kann. Schließlich, und auch die Erwartungen bestätigend, zeigen wir dass die Exposition auf kürzliche belastende Ereignisse, z. B. eine Trennung (im allgemeinen einen ätiologischer Risikofaktor für die Entwicklung einer depressiven Erkrankung) im Zusammenhang sind mit einem (kleinen) Rückgang des Serum BDNF-Spiegels (**Kapitel 7**).

Trotz dass diese Ergebnisse bestätigend sind, ist die Bedeutung von ihnen nicht immer klar (z. B. umgekehrte Kausalwirkung). Dabei zeigt ein Teil unserer Daten eine mangelnde Anpassung mit den Erwartungen aus der Neurotrofe Hypothese. Diese nicht bestätigende Ergebnisse werden diskutiert in der nachfolgenden Abschnitt.

#### *Serum BDNF-Spiegel – nicht bestätigende Ergebnisse*

Eine erste Feststellung, die nicht die Erwartungen von der Neurotrofe Hypothese folgt, ist das depressive Patienten, die in der frühen Remissionsphase ihrer Episode sind, und damit weitgehend beschwerdefrei waren, Serum BDNF-Spiegel hatte die niedriger sind im Vergleich zu den in derzeit depressiven Patienten (**Kapitel 4**). Diese Feststellung bezieht sich nicht gut auf die Erwartung der Neurotrofe Hypothese, dass niedrige neurotrofe Unterstützung ein Risiko für die Entwicklung einer Depression ist (*d. i.*, niedriges BDNF → Depression). In der Tat deutet diese Feststellung auf umgekehrten Kausalität, in dem niedrigere Serum BDNF Konzentrationen eine Folge sind von Depressionen (*d. i.*, Depression → niedrigen BDNF).

Weitere Ergebnisse in **Kapitel 4** und **5**, die sich nicht gut auf die Neurotrofe Hypothese beziehen, sind das BDNF-Spiegel nicht zu den klinischen Merkmale von eine Depressive Krankheit, wie der Schweregrad, verwandt sind und dass die Hochregulierung des Serum BDNF-Spiegels im Verlauf der antidepressiven Behandlung nur bei einer beschränkten Anzahl an Antidepressiva ein Effekt zeigt. Die Feststellung, dass BDNF-Spiegel und klinischen Merkmale von eine Depressiven Krankheit (bemerkenswerte die Schwere der Symptome) nicht Zusammenhängen, folgt nicht der Logik der linearen Dynamik der Neurotrofe Hypothese, aus dem es vorhergesagt werden kann das Patienten mit einem höheren Schweregrad der Symptome besonders niedrigen neurotrofe Unterstützung zeigen sollten. Bitte beachten Sie, dass in **Kapitel 5** dieser Arbeit, durch Meta-Analyse, die Abwesenheit von diesem Effekt robust bestätigt war. Die Feststellung von spezifischen Auswirkungen der Antidepressiva auf die Serum BDNF-Spiegel scheint im Widerspruch zu der Vorhersage der Neurotrofe Hypothese, dass ein erhöhter BDNF-Spiegel ein wichtiger Vermittler für ein Antidepressivum Reaktion ist. Nach dieser Vorhersage könnte man erwarten, dass Antidepressiva die in der Behandlung von Depressionen genau ebenso wirksam sind, ähnliche Auswirkungen auf die BDNF-Spiegel haben würden. Eine weitere und damit verbundene Feststellung die auch schwer mit der Neurotrofen Hypothese in Einklang zu bringen ist, ist dass die Gruppe der depressiven Personen die mit Antidepressiva behandelt war (für einen längeren Zeitraum und auf einer häufigen Basis) die höchsten BDNF-Spiegeln hatten neben dem höchsten Schweregrad der Depression (**Kapitel 4**). Dies heißt dass Erhöhungen in BDNF-Spiegel die offensichtlich im Verlauf der Behandlung auftreten, nicht parallel laufen mit die klinische Wirksamkeit von Antidepressiva.

Etwas das **Kapitel 5** addiert zu den oben erwähnten Verbänden ist, dass die Literatur weniger zuverlässig ist als wie man hoffen würde (z. B. Publikation-Bias). In der Tat, und im Gegensatz zu früheren Daten und Gewissen, sind die Effekt-Größen auf die Unterschiede zwischen den Gruppen nur klein und damit sind (Änderungen) in Serum BDNF-Spiegel wahrscheinlich von wenig klinische Verwendung (z. B. als Diagnostik Biomarker).

In **Kapitel 6** war die Erwartung, dass Serum- BDNF-Spiegel sind bei Menschen in einem ängstlichen Zustand. Die Daten ergaben jedoch wenig Grund zu dieser Annahme. Bei männlichen Patienten mit einer

Angststörung gab es sowieso keine Auffälligkeiten in Serum BDNF-Spiegeln. Bei weiblichen Patienten mit einer Angststörung fanden wir etwas niedrigere BDNF-Spiegel im Vergleich zu gesunden Frauen. Daher werden die Daten in diesem Kapitel bezeugen, dass BDNF nicht in der Pathophysiologie der Angststörungen *per se* beteiligt ist. Und wie erklärt (z. B. in die Diskussion über das Verhältnis zwischen BDNF-Spiegeln und Östrogen), kann die Veränderung bei weiblichen Patienten leicht eine bestimmte weibliche Artefakt bedeuten, ohne in die Angst Ätiologie ursächlich beteiligt zu sein.

Zu Letzt kann **Kapitel 7** die vorherrschende Axiom aus der Neurotrofe Hypothese bestätigten, dass Traumata die niedrige BDNF-Expression in der depressive Krankheit erklären.

Offenbar, Forschungsergebnisse die eine mangelnde Anpassung mit der Neurotrofe Hypothese hatten sind offensichtlich in unsere Studien. Ehrlich gesagt, konnten keine der Erwartungen die aus der Neurotrofe Hypothese abgeleitet werden können, voll und ganz bestätigt werden. Und wenn bestätigende Ergebnisse berichtet wurden, dann war oft ihrer Bedeutung nicht so klar (z. B. umgekehrte Kausalität). Vielleicht sind diese Ergebnisse selbst nicht eine ausreichende Disqualifikation von der Neurotrofe Hypothese doch zusammen schlagen sie vor, dass die ursprüngliche Idee nicht eindeutig eingehalten werden kann.

#### *Die Neurotrofe Hypothese: BDNF val<sup>66</sup>met*

In den **Kapiteln 7 bis 9** erforschten wir Assoziationen zwischen einer Variante des Gens das für BDNF codiert, val<sup>66</sup>met. Für die ist Funktionalität gezeigt (in vitro und in vivo) in Bezug auf neurotrofe Unterstützung. Wir haben ausdrücklich die Erwartung getestet, dass das met-Allel, das sogenannte Risiko-Allel an diesem Locus, im Zusammenhang war mit Depressionen Phänotypen, von einer DSM-IV Depression Diagnose bis zur kognitive Funktion und Gehirnmorphologie. Wichtig ist das wir in unseren Studien Trauma und Stressbelastung sind enthalten neben deren mögliche Wechselwirkungen mit BDNF val<sup>66</sup>met. Auf der Basis der vermuteten Funktionen in diesem Polymorphismus wurde es erwartet, dass die met Allel mit etablierten Korrelate der Depression verbunden werden sein soll, ins besonders im Angesicht der Trauma- und Stressbelastung.

#### *BDNF val<sup>66</sup>met - bestätigende Ergebnisse*

Eine erste bestätigende Erkenntnis (**Kapitel 7**) war ein val<sup>66</sup>met - Trauma Interaktions-Effekt auf die Serum BDNF-Spiegel. Dieses Effekt war so, dass BDNF met Allel Träger reduzierte Serum BDNF-Spiegel hatten, aber nur wenn sie ein Trauma erlebt hatten in der Kindheit. Darüber hinaus schienen Träger eines met Allels etwas niedrigere Hippocampus Volumen zu haben, bezogen auf val/val Homozygoten (**Kapitel 8**). Schließlich war die Hippocampus Aktivität in reaktion auf negativen Stimuli anders als Funktion der val<sup>66</sup>met und Trauma-Exposition (**Kapitel 8**). Diese Ergebnisse sind im Einklang mit der Erwartung dass die met-Allel ein Risiko-Allel ist wenn an Depression verbündende Phänotypen als Ergebnis genommen wurde.

Trotz dieser Erkenntnisse gibt es in dieser Arbeit die notwendigen Befindungen die nicht im Einklang scheinen zu sein mit den Vorhersagen der Neurotrofe Hypothese.

#### *BDNF val<sup>66</sup>met - nicht- bestätigende Ergebnisse*

Befindungen die nicht im Einklang sein mit der Neurotrofe Hypothese sind unter anderem dass val<sup>66</sup>met nicht (direkt) mit Psychopathologie, kognitive Leistung, Serum BDNF-Spiegel oder Encoding-Aktivität von der Hippocampus verbunden ist (**Kapitel 7 und 8**). Dabei scheint die Konstellationen der Ereignisse/Umstände, die einen Einfluss auf die Serum- BDNF-Spiegel und Hippocampus Encoding-Aktivität hatte (*d. h.* das met Allel und Exposition zu Missbrauch in der Kindheit) nicht mit den erwarteten Effekten auf der Verhalten verbunden waren (**Kapitel 7 und 8**). Schließlich, und vielleicht am meist schlüssig war die Studie in **Kapitel 9**, welche überzeugend demonstriert dass das val<sup>66</sup>met nicht mit Hippocampus Volumen

verbunden ist. Das Studium im **Kapitel 9** ist auch im allgemeinen wichtig weil es die schädlichen Auswirkungen von Überschätzungen der Effekt-Größen (die diese und andere Forschungsfelder quälen) unterstreicht. Angesichts dieser nicht-bestätigende Befunde glaube ich, dass val<sup>66</sup>met kein gültiges Modell ist um BDNF Funktion zu erforschen.

### **Abschluss**

Das Vertrauen in eine Theorie nimmt zu, wenn sie von relevanten Daten bestätigt wird. Neben einigen konsistente Ergebnisse, zeigen unsere Daten (und auch die von vieler anderen) eine weitgehend fehlende universelle Bestätigung der Neurotrofe Hypothese. Und wo erwartete Ergebnisse gefunden werden, (z. B. ungewöhnlich niedrige Serum-BDNF-Konzentrationen im de Depressive Zustand), war die Bedeutung oft nicht so klar (z. B. umgekehrte Kausalität). Daraus schließe ich, während Nachteile unserer Studien anerkannt werden, dass die neuesten und zuverlässigsten Daten, die Neurotrofe Hypothese in seiner ursprünglichen Form nicht bestätigen - zurück an den Zeichentisch.

### *Zukunft der Arbeit - der Zeichentisch*

Eine von den Zielen mit größter Bedeutung ist, um den Mechanismus des neurotrophen funktionieren im depressive Zustand kennen zu lernen (*d. h.* Konstruktvalidität) neben den funktionellen Konsequenzen auf die Gesundheit (*d. h.* Vorhersagevalidität). Daneben erfordert die zeitliche Dynamik wie die in der Neurotrofe Hypothese (*d. h.* geringe Unterstützung BDNF → Depression) beschrieben ist die nötige Forschung, weil nun umgekehrte Kausalität, in dem niedrigen BDNF Unterstützung nicht den Anfang markiert von einer depressiven Episode, sondern eine Folge davon ist, nicht ausgeschlossen werden kann (*d. h.* Konstruktvalidität). Weitere Herausforderungen die Notwendig sind um Fortschritte zu machen umfassen Zusammenarbeit und gemeinsame Nutzung von Daten um auf robuste Weise einige offene Fragen zu beantworten (*d. h.* statistische Validität), um einzelne BDNF Parameter zu messen, um die präklinische und klinische Forschung mehr zusammen zu bringen, und in parallel, die breite diagnostischen Kategorien des DSM in der Forschung von neurotrofe funktionieren zu verlassen (*d. h.* Konstruktvalidität ). Sobald dies festgestellt werden kann, können Fortschritte gemacht werden, vielleicht am Ende begleitet von bisher nützliche Informationen für die klinische Bereichen.

