

# Fødselsdepression, kan vi forudsige hvem der rammes?

Og kan vi kortlægge mekanismerne bag?

**Camilla Borgsted Larsen**

Læge, PhD-studerende

**Neurobiology Research Unit**

Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet

Denmark



Psykiatri



# Perinatal depression (PND)

DSM-V kriterier:

Depressiv episode med debut i graviditeten eller op til fire uger efter fødslen

# Folkesundhedsproblem

- Prævalens: 13% (Første 3 mdr.)
- Mor/barn tilknytningen
- Svære tilfælde...
- Behandlingsmuligheder
- Virker de?
- Tidshorisont?

# Epidemiologi

- Mødre:
  - Øget risiko for hospitalsindlæggelse de første 3 mdr. postpartum
  - **Peak dag 10-19 postpartum**
- Fædre
  - Generelt lavere risiko for hospitalsindlæggelse
  - Intet peak

**Table 1.** Risk of First-Time Hospital Admission for Any Mental Disorder 0 to 12 Months Postpartum Among Mothers and Fathers\*

Time Since Birth of First Live-Born Child	Mothers (n=630 373)			Fathers (n=547 431)		
	No. of Cases	Rate per 1000 Person-Years	RR (95% CI)	No. of Cases	Rate per 1000 Person-Years	RR (95% CI)
Pregnancy†	337	0.70	0.53 (0.40-0.70)	364	0.87	0.55 (0.41-0.73)
0-9 d	79	4.66	3.60 (2.57-5.02)	13	0.88	0.58 (0.32-1.07)
<b>10-19 d</b>	<b>160</b>	<b>9.45</b>	<b>7.31 (5.44-9.81)</b>	<b>11</b>	<b>0.75</b>	<b>0.50 (0.26-0.95)</b>
20-29 d	48	2.84	2.20 (1.51-3.21)	16	1.09	0.73 (0.42-1.27)
1 mo	145	2.87	2.22 (1.65-3.00)	49	1.12	0.75 (0.51-1.11)
2 mo	112	2.22	1.73 (1.27-2.36)	56	1.28	0.87 (0.60-1.27)
3 mo	108	2.15	1.68 (1.23-2.30)	56	1.29	0.89 (0.61-1.29)
4 mo	71	1.42	1.11 (0.79-1.57)	61	1.41	0.99 (0.68-1.42)
5 mo	58	1.16	0.91 (0.64-1.31)	53	1.23	0.87 (0.60-1.27)
6 mo	74	1.49	1.17 (0.84-1.65)	50	1.16	0.83 (0.57-1.22)
7 mo	75	1.51	1.20 (0.85-1.68)	59	1.38	1.00 (0.69-1.45)
8 mo	65	1.32	1.04 (0.74-1.48)	56	1.31	0.97 (0.67-1.40)
9 mo	65	1.32	1.05 (0.74-1.49)	63	1.48	1.11 (0.77-1.59)
10 mo	50	1.02	0.81 (0.56-1.18)	60	1.42	1.07 (0.74-1.54)
11 mo‡	61	1.25	1.00	55	1.31	1.00

# Strategi

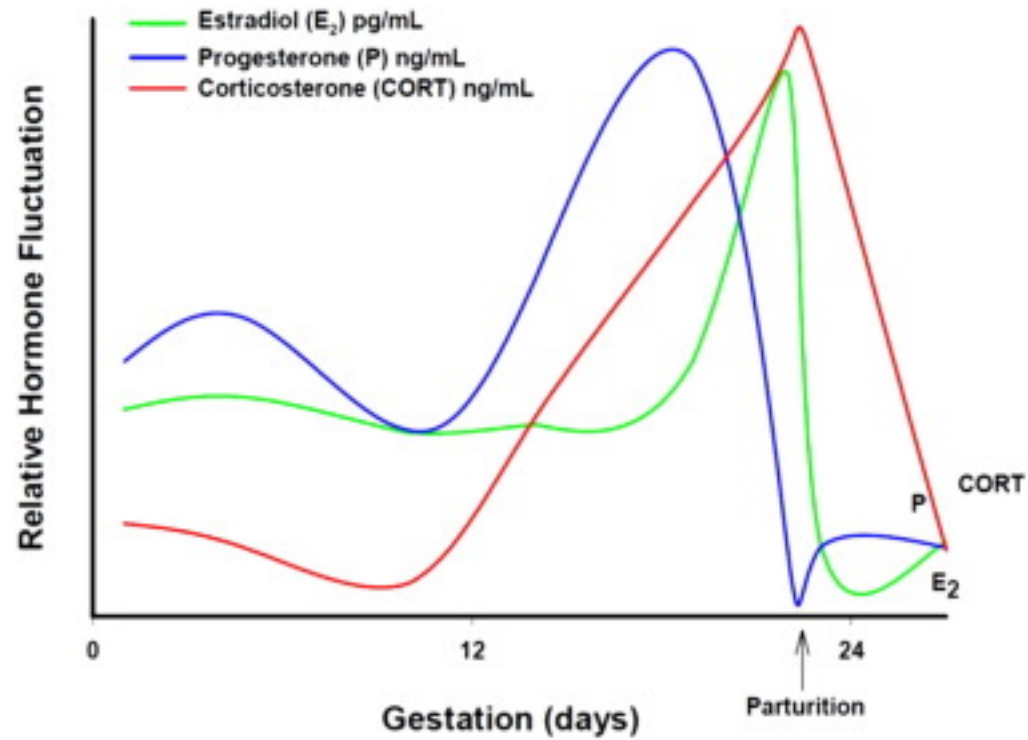
## Biomarkører

Identificere højriskoindivider  
Tidlig forebyggelse/behandling

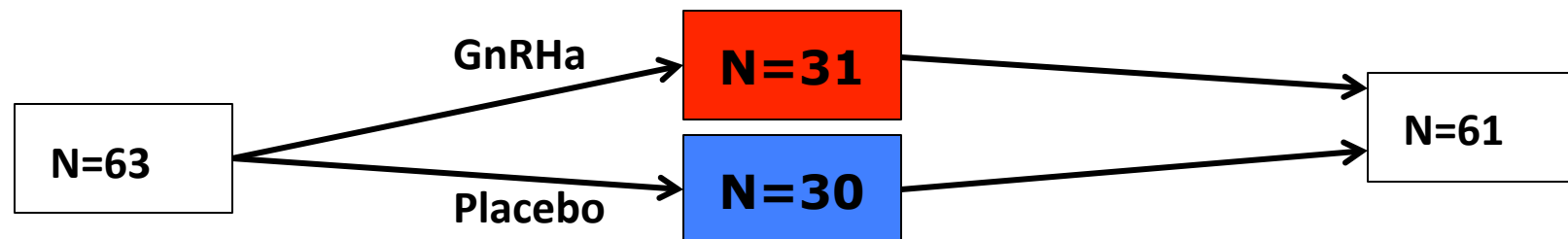
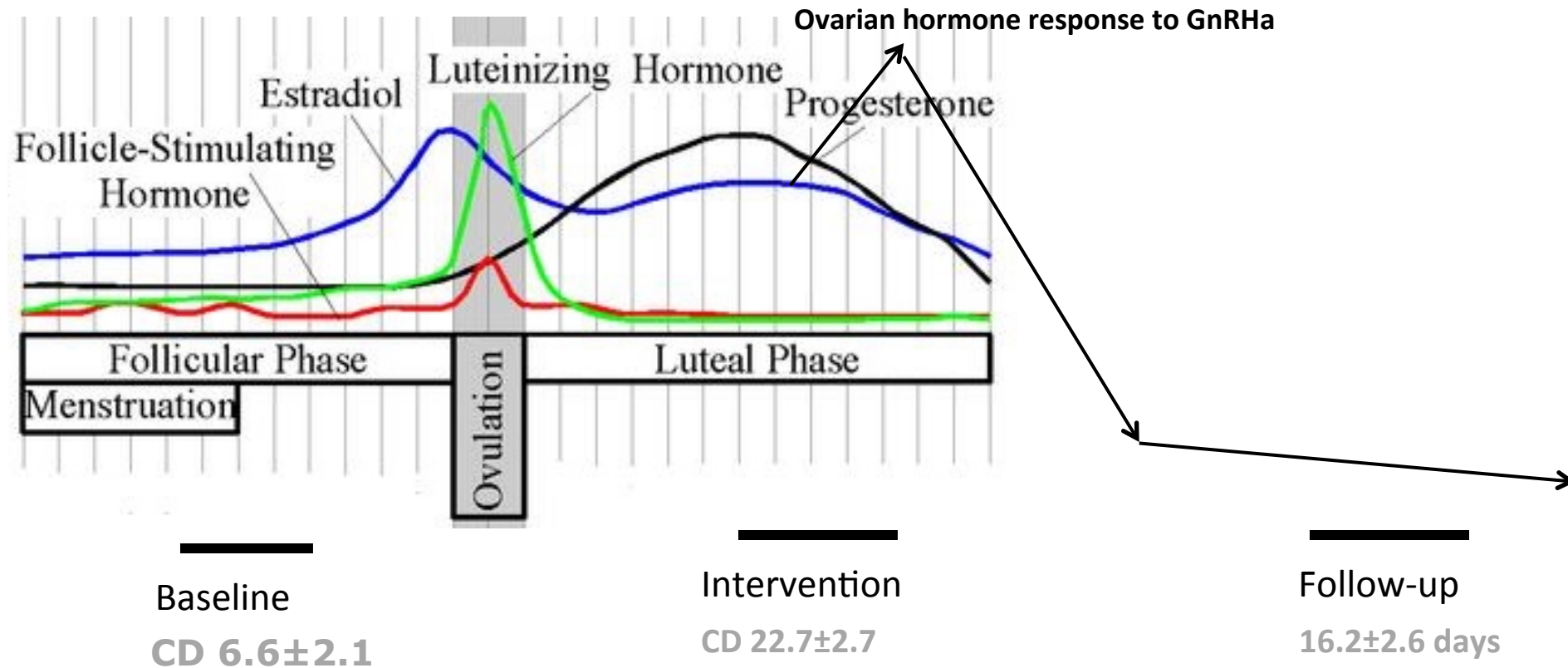
## Risikomekanismer

Forebyggelsesstrategi  
Målrettet behandling

# Hormonelle udsving peripartum



# GnRHa risikomodel – kønshormonfluktuationer



# GnRHa risikomodel – påvirkede domæner

## Serotonin brain signaling

PET-markers, (<sup>11</sup>C-DASB serotonin transporter binding)

Rat model of GnRHa-phases

*Frokjaer Biol Psy 2015*

*Frimer, Frokjaer Steroids 2015*

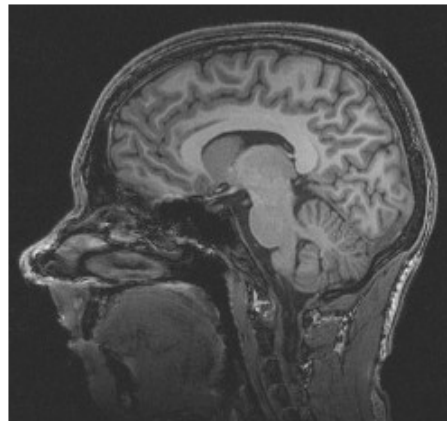
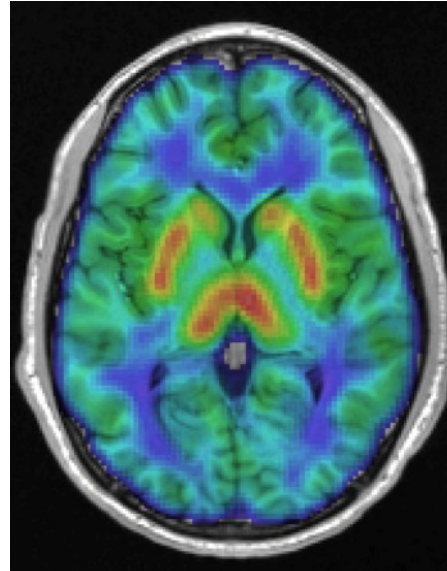
## Cognitive functions, emotion and reward

fMRI, psychophysiology, neuropsychology

*Henningsson, Frokjaer Transl Psy 2015*

*Macoveanu, Frokjaer NPP 2016*

*Stenbæk, Frokjaer PNE 2016 2019*



## Stressbiology, immunology, epigenetics

Cortisol awakening response, pro- and antiinflammatory cytokines, DNA/RNA

*Mehta, Frokjaer Br J Psy 2019*

## Structure, architecture, and connectivity

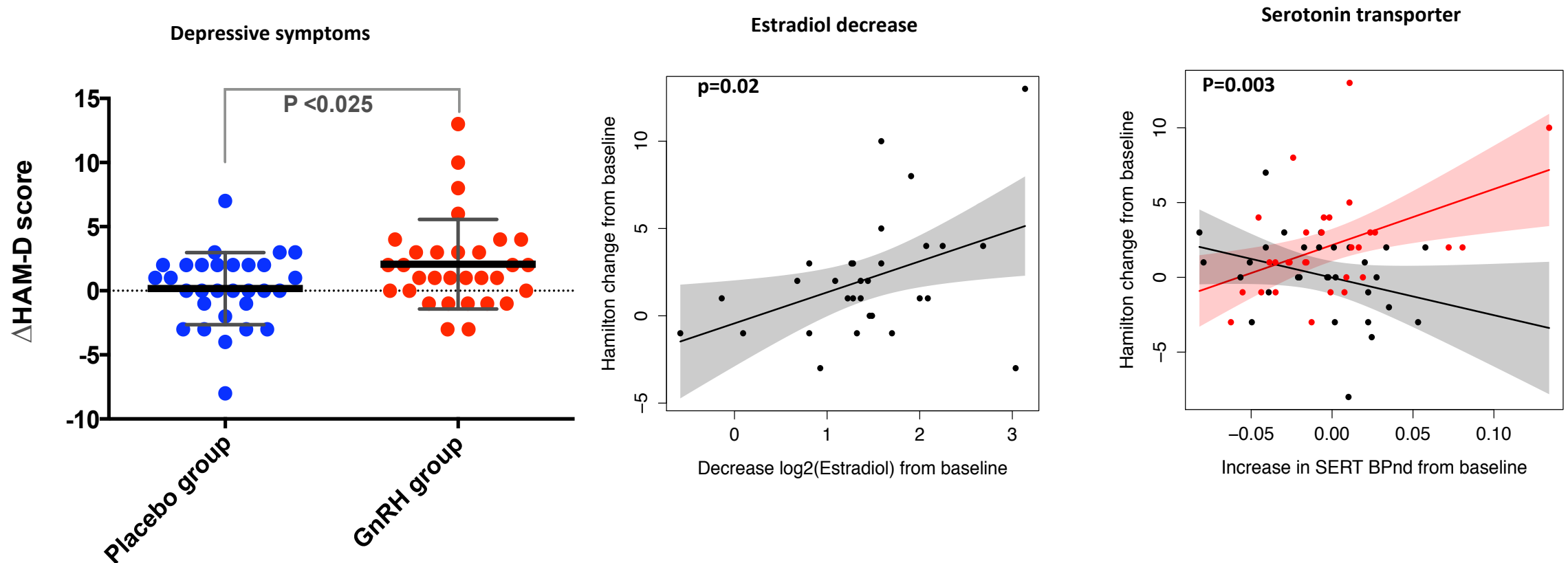
MPRAGE, DWI, rsfMRI

*Fisher, Frokjaer NPP 2017*

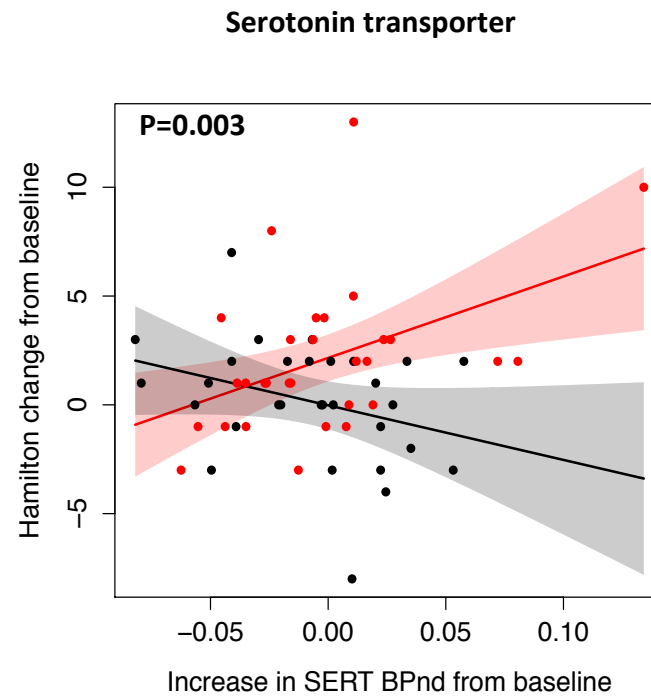
*Larsen, Frokjaer in prep*



# GnRHa risikomodell – kønshormonfluktuationer

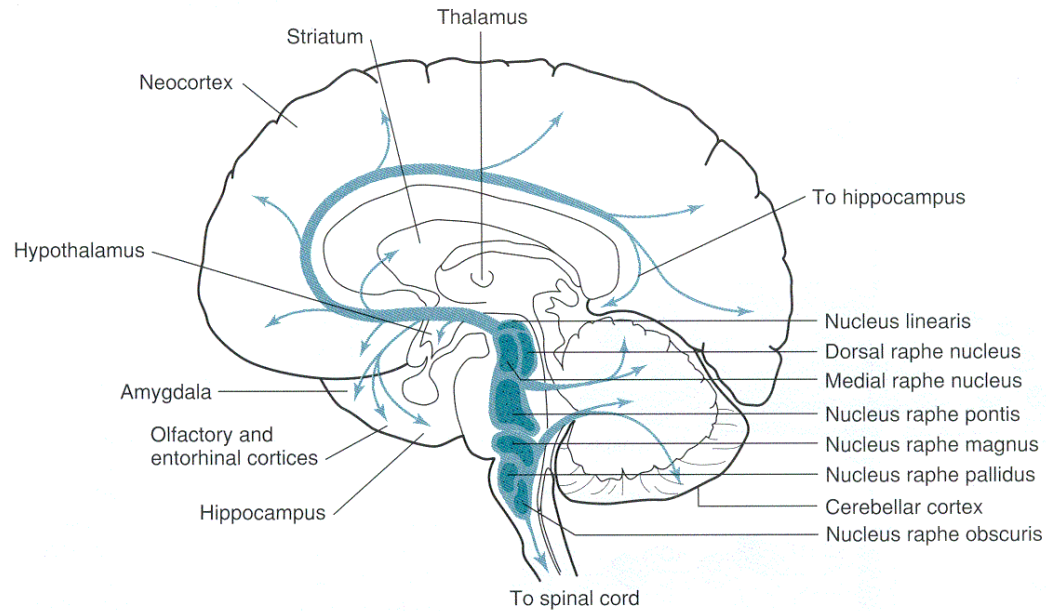


# GnRHa risikomodell – kønshormonfluktuationer

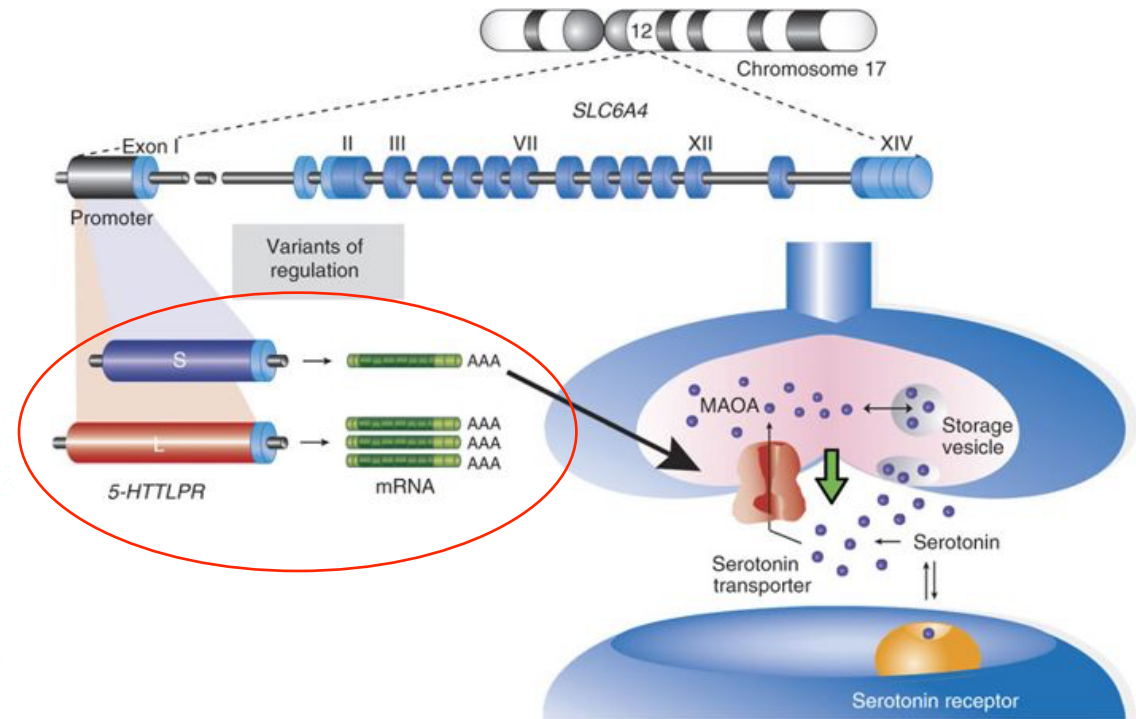


# Serotonerg signaling

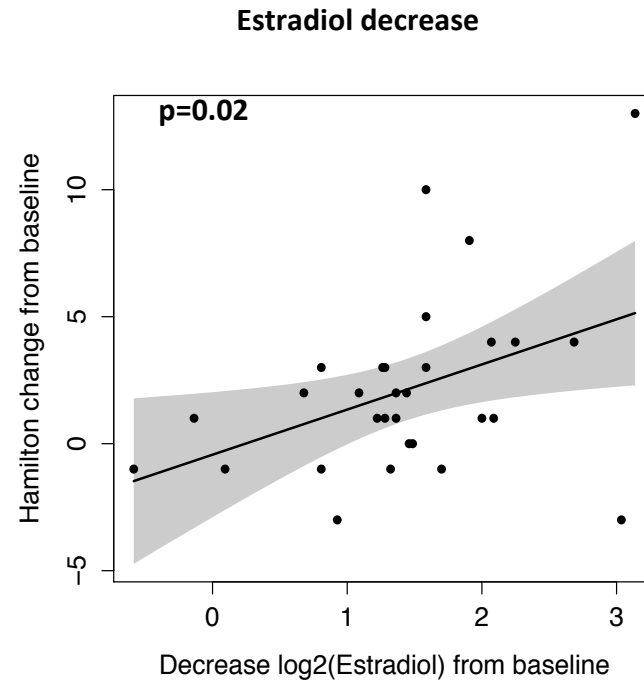
## Serotonin systemet



## Serotonin transporter (SERT)

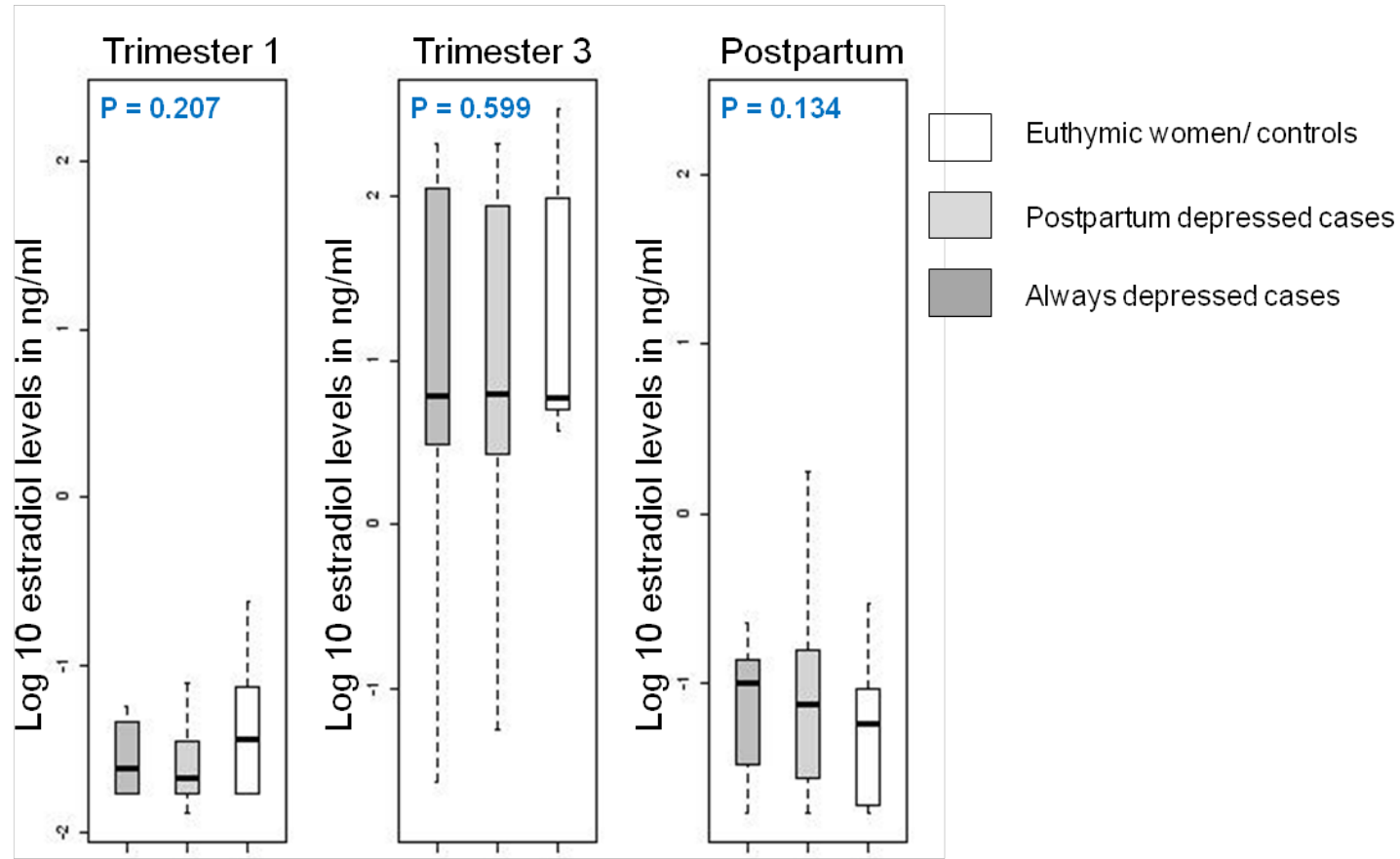


# GnRHa risikomodel – kønshormonfluktuationer



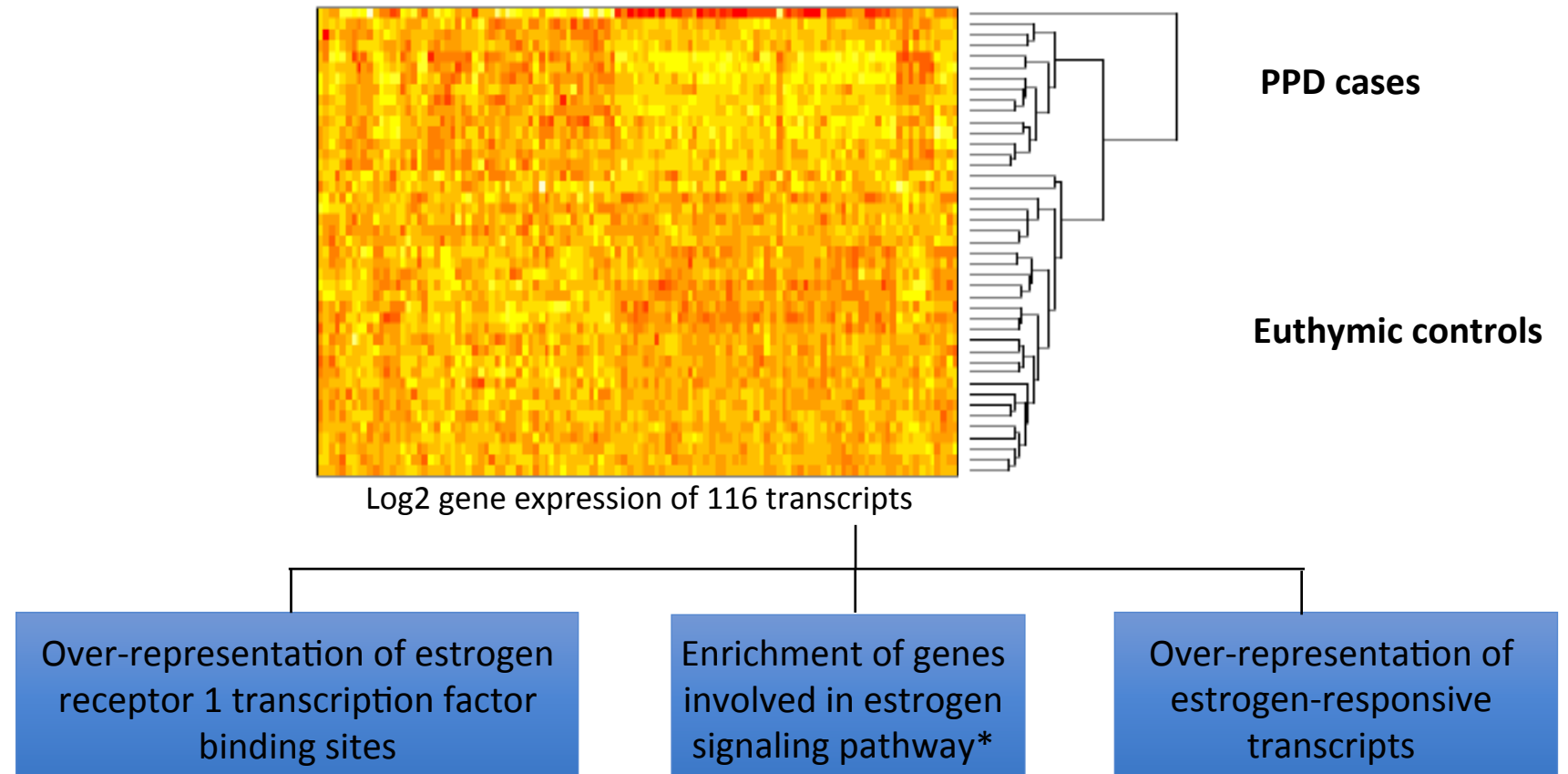
Frokjaer et al, 2015 Biol Psy

# Ingen forskel i absolutte østradiolniveauer

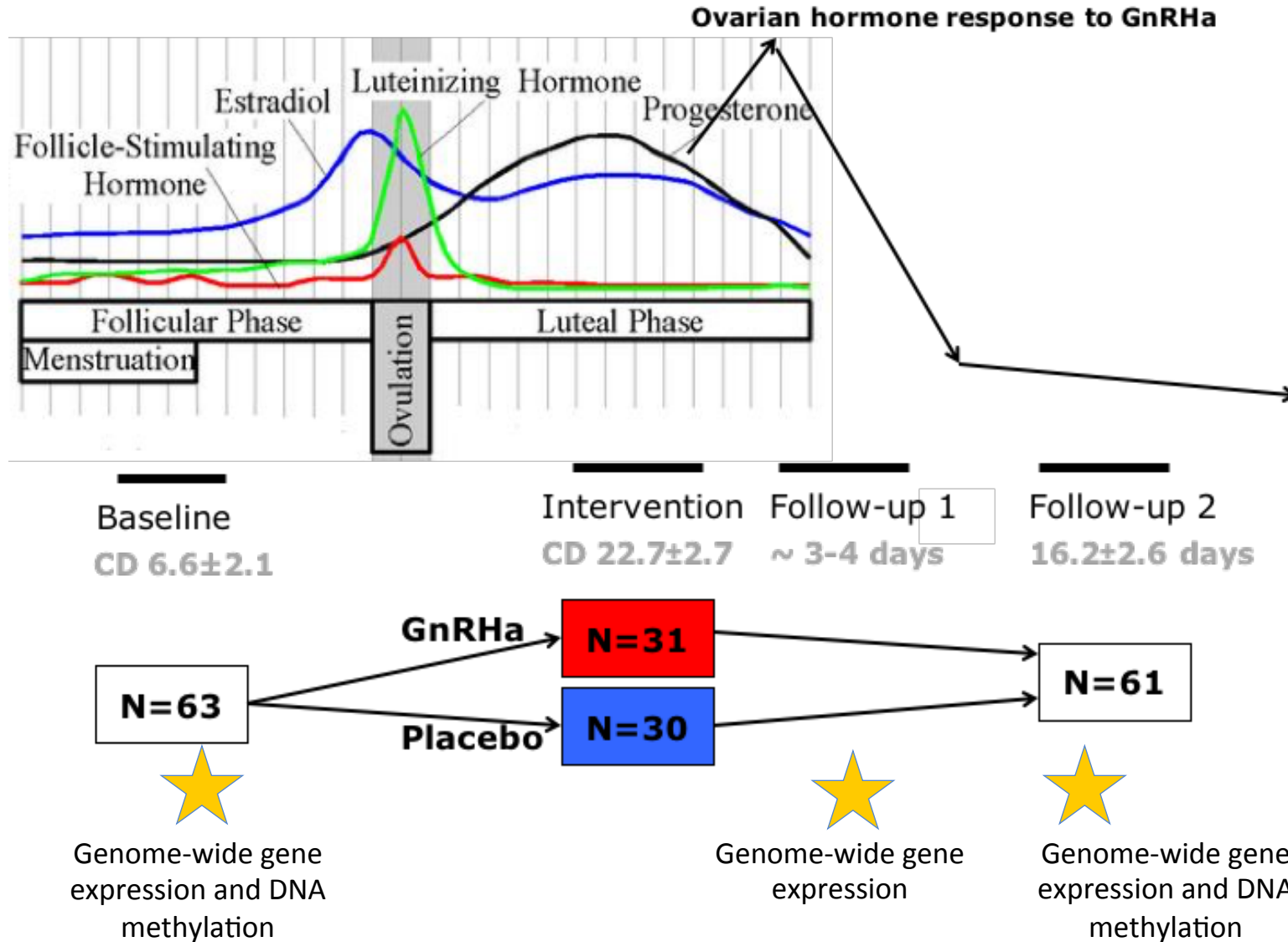


# Kandidat biomarkør for østrogenfølsomhed til risiko-stratificering?

Gene expression levels of 116 transcripts from **3<sup>rd</sup> trimester** predicting postpartum depression



# GnRHa risikomodel – kønshormonfluktuationer



# Kandidat PND biomarkør og GnRHa risikomodel

## PPD biomarkers overlap with sex-hormone manipulation induced profiles

- gene-expression (19%, p-value = 0.02)
- DNA methylation (49%, p-value = 0.00002)

## PPD biomarkers gene expression coupled to

- Delta estradiol:  
Baseline to follow-up, transcription/methylation (49%, 66%)
- Delta depression symptoms:  
Baseline to follow-up, transcription/methylation (28%, 66%)
- Delta serotonin transporter binding  
Baseline to follow-up, transcription/methylation (14%, 45%)



# Resume – hvad ved vi?

- Kvinder har øget risiko for depression i forbindelse med graviditet og fødsel, sammenfald med dramatiske hormonelle udsving
- Risikomodell peger på at hormonelle udsving kan udløse depressive symptomer og at udviklingen af symptomer afhænger af graden af østrogen ændringen og serotonin transporter niveau
- Serotonintransporter-gentranskriptionskapaciteten spiller en rolle for udvikling af depression i forbindelse med graviditet og fødsel
- Markør for østrogenfølsomhed (gentranskriptionsprofil)
  - Forudsiger hvem der udvikler depressive symptomer peripartum
  - Er koblet til ændringer i østradiol, humør og serotonintransporteren udløst af kønshormonmanipulation

# Hvad vi ikke ved...

Om den ændring i serotonin signaleringen vi ser i kønshormon modellen er en del af mekanismen ved depression i forbindelse med graviditet og fødsel og om den i så fald er koblet til østrogenreceptorfølsomhed

Om serotonintransporter-genexpressionen under graviditet påvirker disse mekanismer

# Hypoteser

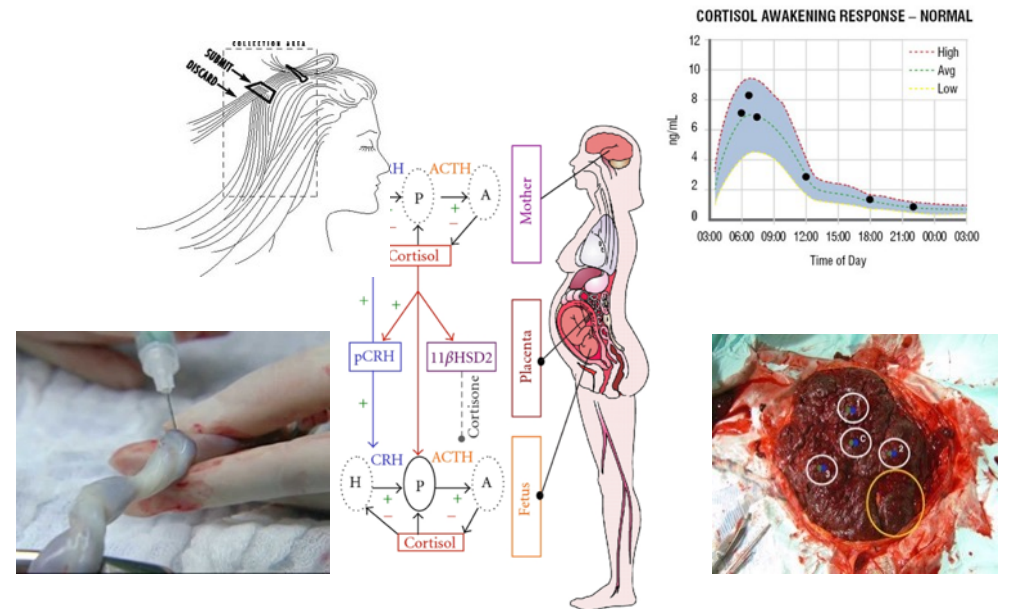
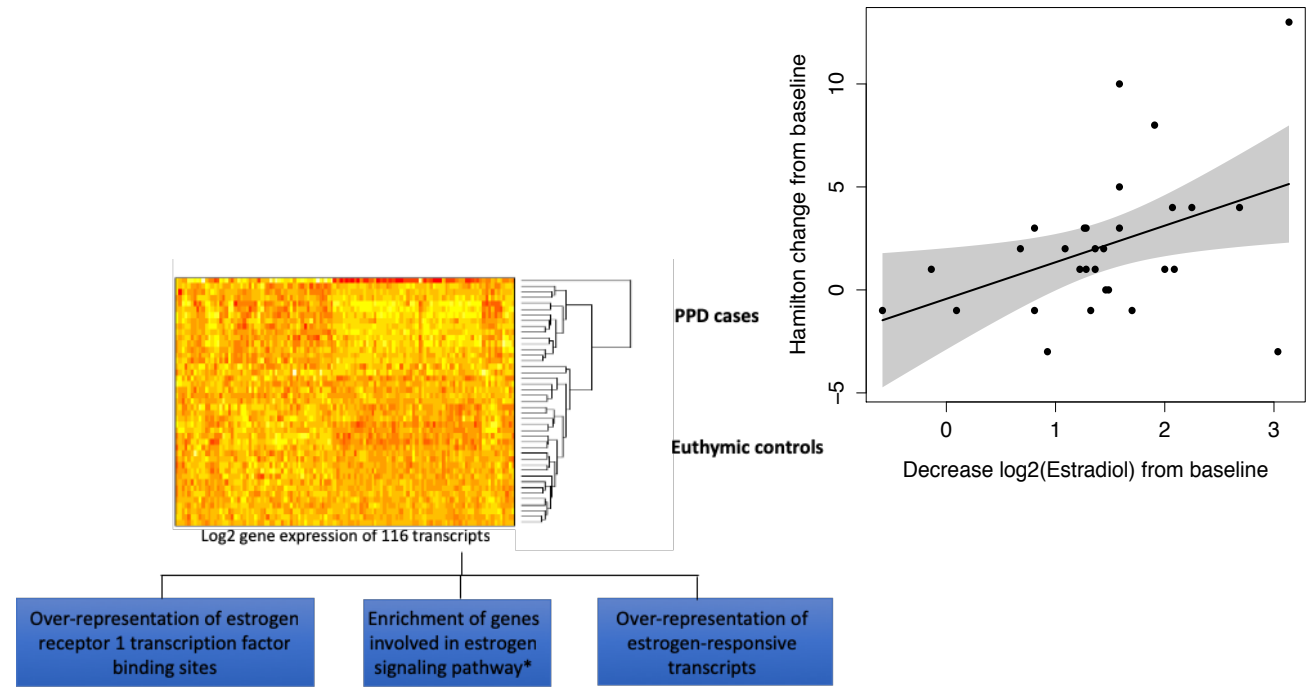
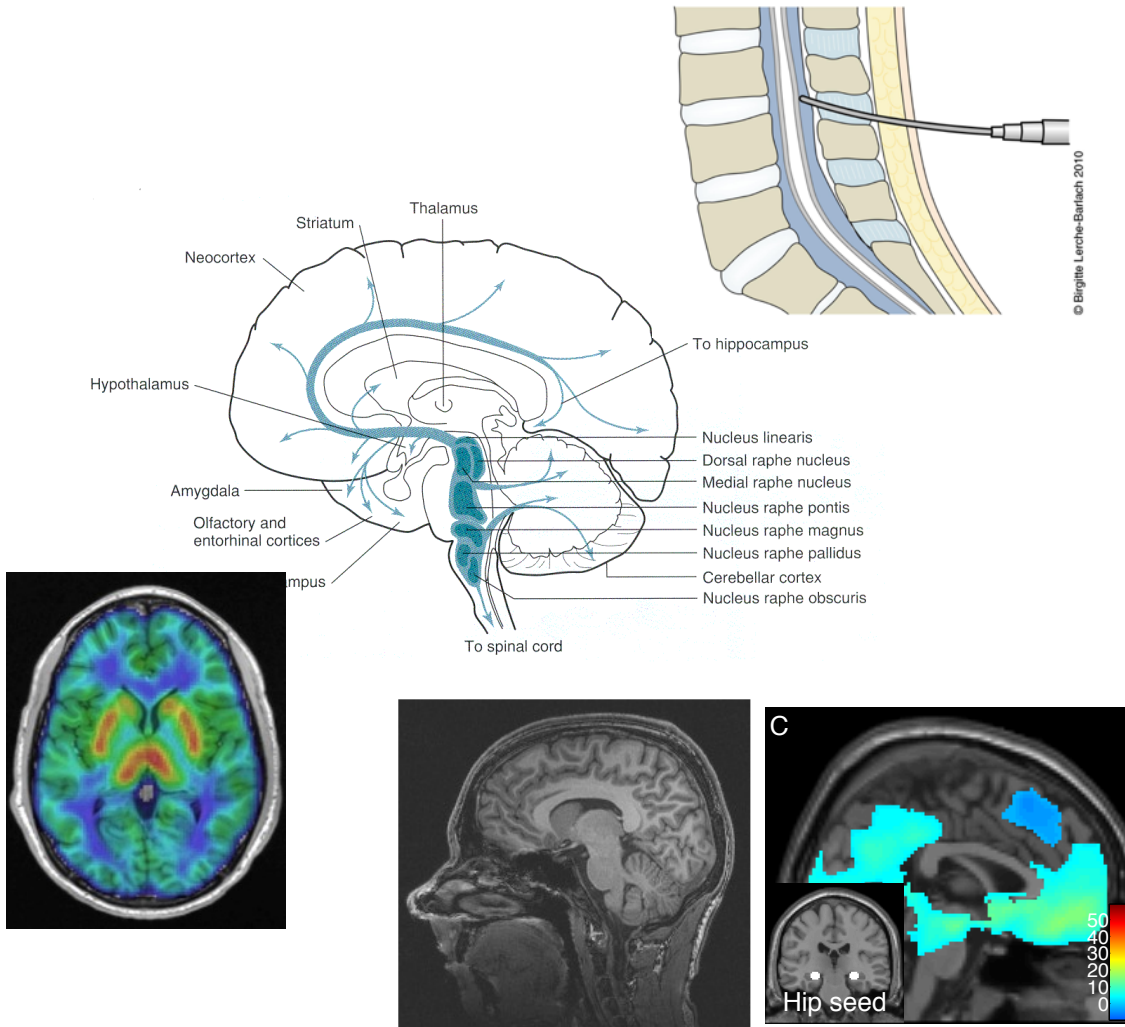
Den serotonerge signalering spiller en rolle i forhold til udvikling af depression i forbindelse med fødsel og graviditet

Vi kan påvise en sammenhæng mellem østrogenreceptorfølsomhed og udvikling af depression i forbindelse med graviditet og fødsel

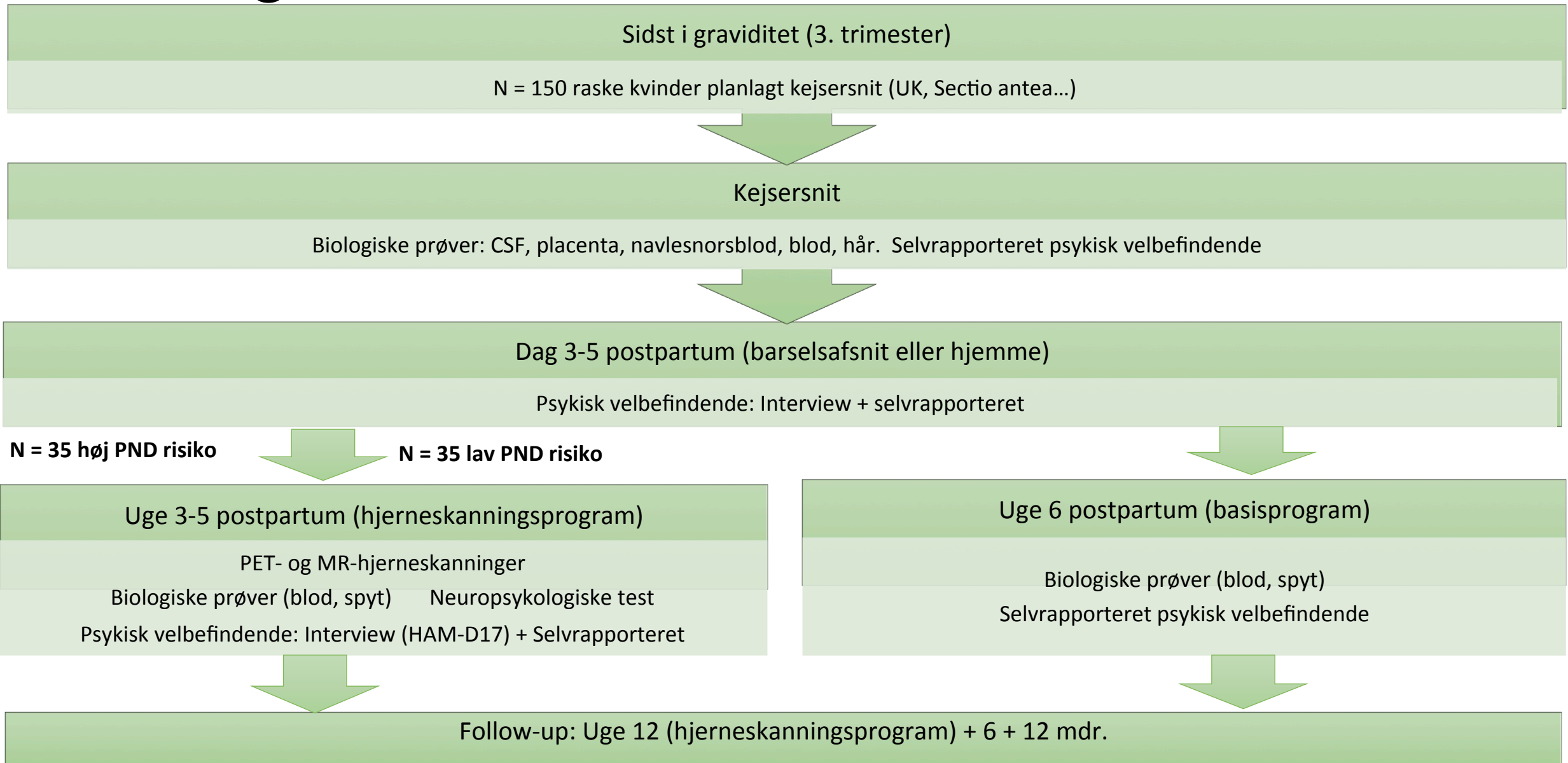
Serotonintransporter ekspresionen har en forstærkende effekt på risikoen for at udvikle en depression peripartum

Serotoninniveau målt med molekylær billeddannelse kobler til serotoninniveau i cerebrospinalvæsken

# Udvalgte metoder



# Design



Neurobiologisk  
Forskningsenhed



Vibe Frøkjær, læge,  
PhD, seniorforsker

Fertilitet  
Rigshospitalet



Anja Pinborg, professor,  
overlæge dr. med.

Anæstesi, Rigshospitalet



Kim Ekelund, PhD,  
overlæge



Charlotte  
Albrechtsen,  
overlæge

Obstetrik, Rigshospitalet



Peter Damm,  
professor, dr.  
med., overlæge



Hanne Hegaard,  
jordemoder, PhD,  
seniorforsker



Stinne Høgh,  
jordemoder, MSc

Neurobiologisk Forskningsenhed



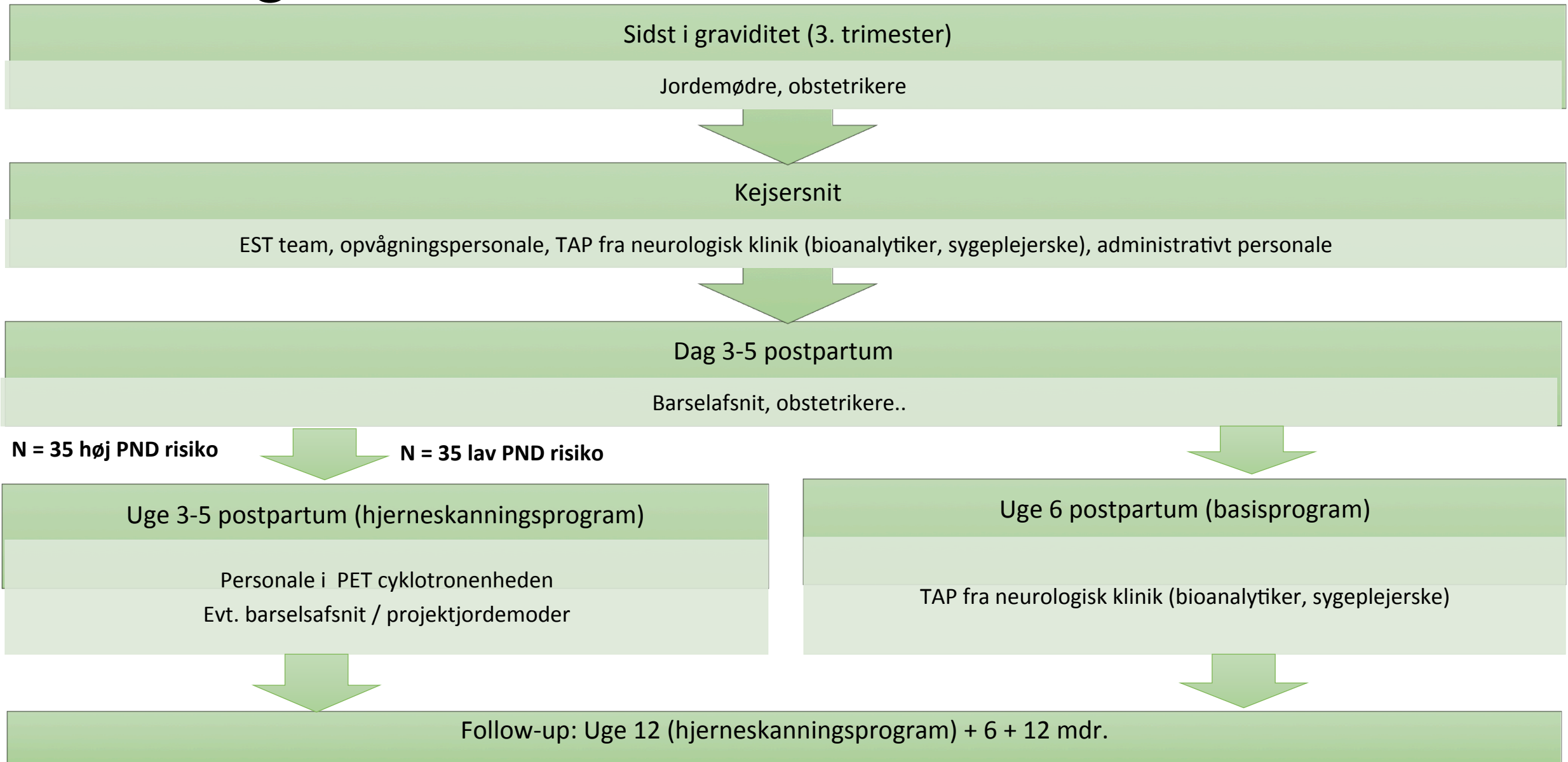
PET og cyklotronenheden  
Rigshospitalet

Radiologisk Klinik  
Rigshospitalet

Pia Weikop, PhD, Senior advisor  
Center for Translational Neuroscience, Københavns  
Universitet

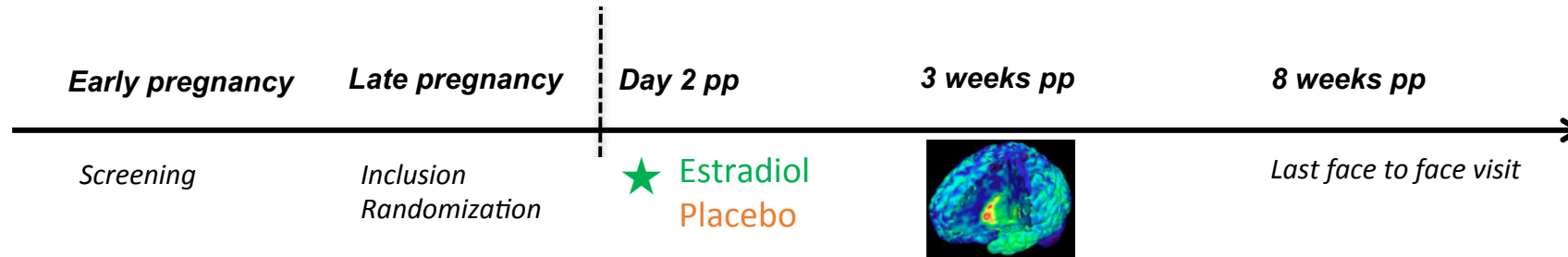
Elisabeth Binder, læge, PhD  
Max-Planck Institut für Psychiatrie, München

# Design



# Translation to clinical population – women at high risk for perinatal depression

**Study population:** 80 pregnant women with prior history of perinatal depression



## Study aims

Illuminate targetable risk and disease mechanisms

Test novel preventive strategy

Evaluate candidate set of biomarkers for sensitivity to estradiol fluctuations

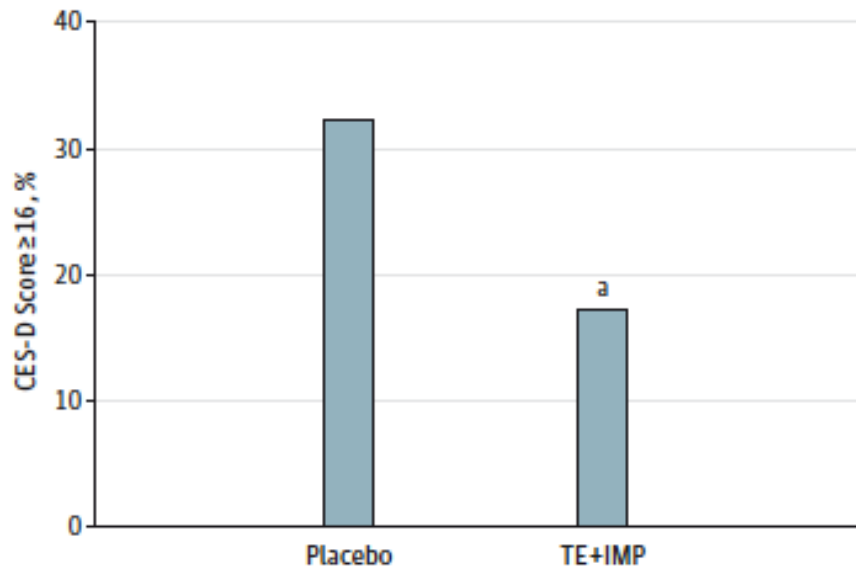
-> **Pave the way for targeted protection of mother and infant mental health**





# Andre "naturlige modeller" - Perimenopausal transition

Figure 2. Rate of Clinically Significant Depressive Symptoms by Treatment, Adjusting For Baseline Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D) Score and Mean Change in Vasomotor Symptom Bother



<sup>a</sup>  $P < .05$ .

TE+IMP indicates transdermal estradiol plus intermittent micronized progesterone.

N=172

12 months intervention

0.1mg/d estradiol

Oral progesterone every 3 m

Monthly follow-up

Effect most pronounced in  
early perimenopausal women

# Tak til...

## Rigshospitalet

Neurobiologisk Forskningsenhed  
Obstetrisk klinik  
Anæstesi- og operationsklinikken i JMC  
Fertilitetsklinikken  
Radiologisk klinik  
PET og cyklotronenheden

Center for Translational  
Neuromedicine, University of  
Copenhagen

Max-Planck Institut für Psychiatrie,  
München

## Funding

Danmarks Frie Forskningsfond  
Niels og Desirée Ydes fond  
Rigshospitalet