

Het effect van depressie op het ontwikkelen van een myocard infarct

Roosmarijn Boers s1967711

Bachelor biomedische wetenschappen

Begeleider: R.G. Schoemaker

18-07-2013

Abstract

Depressie en cardiovasculaire ziektes zijn twee veel voorkomende aandoeningen. Er sterven per jaar 17,3 miljoen mensen aan cardiovasculaire ziektes in 2008 en hiermee is het de belangrijkste doodsoorzaak op de wereld (WHO, 2011). Depressie komt wereldwijd voor bij zo'n 350 miljoen mensen. Het is daarmee de hoofdoorzaak voor "disability" wereldwijd en dus ook economisch gezien een groot probleem (WHO, 2012). De associatie tussen depressie en een myocard infarct is in verschillende epidemiologische studies aangetoond. In deze scriptie wordt gekeken naar de onderliggende mechanismes die de associatie tussen depressie en een myocard infarct kunnen verklaren. Er zijn zeer veel mechanismes die mogelijk een rol spelen. In deze scriptie wordt gekeken naar de rol van het renine-angiotensine-aldosterone systeem (RAAS), vasopressine en oxytocine en de rol van de paraventriculaire nucleus (PVN). Bij depressieve patiënten is er vaak sprake van hyperaldosteronisme wat tot verschillende cardiovasculaire problemen kan leiden. Het RAS in de hersenen werkt voornamelijk via angiotensine en is geassocieerd met depressie. Angiotensine verstoring kan leiden tot hypertensie. Een verstoring van de vasopressine-oxytocine balans kan door gebrek aan oxytocine leiden tot depressie en een teveel aan vasopressine kan ook hypertensie en dus cardiovasculaire problemen veroorzaken. De PVN speelt bij zeer veel mechanismes die betrokken zijn bij depressie en een myocard infarct een rol, waaronder RAS en vasopressine en oxytocine. De PVN is dus een belangrijk gebied voor onderzoek naar beide aandoeningen. Het is lastig om depressie echt oorzaak voor een myocard infarct te noemen. Depressie verhoogt het risico zeker, maar dit kan zijn omdat de mechanismes die verstoort zijn bij depressie ook een myocard infarct zouden kunnen veroorzaken. De vraag is dan of de mechanismes verstoort zijn door de depressie en er daardoor een myocard infarct optreedt, of dat de mechanismes verstoort zijn en dit zowel tot depressie als een myocard infarct leidt. De tweede theorie wordt ondersteund door het feit dat een myocard infarct ook het risico op depressie verhoogt en het dus misschien meer het geval is welk van de twee het eerste optreedt bij verstoring van de onderliggende mechanismes, depressie of een myocard infarct. De associatie is dus duidelijk, maar wat precies wat veroorzaakt zeker niet. Daar is nog veel meer onderzoek voor nodig.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	pag. 1
Inleiding	pag. 2
Myocard infarct	pag. 2
Depressie	pag. 3
De associatie tussen depressie en myocard infarct	pag. 3
Mogelijke mechanismes die van depressie leiden naar een myocard infarct	pag. 3
Het renine-angiotensine-aldosterone systeem	pag. 5
Vasopressine en oxytocine	pag. 8
De paraventriculaire nucleus	pag. 12
De paraventriculaire nucleus en renine-angiotensine-aldosterone systeem	pag. 13
De paraventriculaire nucleus en vasopressine en oxytocine	pag. 13
Discussie	pag. 14

Inleiding

Depressie en cardiovasculaire ziektes zijn twee veel voorkomende aandoeningen. Er sterven per jaar 17,3 miljoen mensen aan cardiovasculaire ziektes (2008) en hiermee is het de belangrijkste doodsoorzaak op de wereld. De voorspelling is dat dit alleen maar zal toenemen en in 2030 zelfs 23,3 miljoen mensen zullen sterven aan cardiovasculaire ziektes. Van de 17,3 miljoen mensen die in 2008 stierven aan cardiovasculaire aandoeningen, zijn er 7,3 miljoen gestorven aan een hartaanval oftewel een myocard infarct (WHO, 2011).

Depressie komt wereldwijd voor bij zo'n 350 miljoen mensen. Het is daarmee de hoofdoorzaak voor 'disability' wereldwijd en dus ook economisch gezien een groot probleem. Depressie leidt in extreme gevallen ook tot zelfmoord. Per jaar sterven een miljoen mensen aan zelfmoord (WHO, 2012). Er bestaat een sterke associatie tussen depressie en cardiovasculaire ziektes en dan met name coronaire hartaandoeningen die uiteindelijk tot een myocard infarct kunnen leiden (Pereira et al., 2013).

Myocard infarct

Een myocard infarct is het gevolg van een tekort aan zuurstof, hypoxie. Dit ontstaat door een verminderde of geheel gestopte bloedtoevoer naar het hart, ischemie, en tast voornamelijk het linker ventrikel aan. Er kunnen verschillende oorzaken zijn voor ischemie, maar de meest voorkomende is atherosclerose of trombose van de coronair vaten (Petersen, human physiology; WHO, 2011). Hierbij blokkeert een bloedprop één van de coronair vaten. Hierdoor wordt de bloedtoevoer naar de myocard cellen in dat deel van het hart geblokkeerd. Deze cellen moeten dan over op hun anaeroob metabolisme, hierbij wordt H^+ gevormd. Ook vindt er een afname van de ATP productie plaats. Dit zorgt ervoor dat de contractiele cellen niet meer instaat zijn om Ca^{+} uit de cel te pompen (Silverthorn, human physiology). Door de combinatie van de verhoogde Ca^{+} en H^+ concentraties sluiten de gap junctions in de cel, waardoor de cellen elektrisch geïsoleerd raken. De cellen kunnen niet langer samentrekken en het actiepotentiaal moet een andere route zoeken tussen de cellen. Als het myocard infarct groot genoeg is, kan er een onregelmatige hartslag, arrhythmie, ontstaan en kan het zelfs tot een hartstilstand en de dood leiden (Silverthorn, human physiology). De symptomen van een myocard infarct zijn uiteenlopend en kunnen sterk verschillen tussen mannen en vrouwen. Mogelijk symptomen zijn: pijn op de borst, die uit kan stralen naar de linkerarm, misselijkheid, een bleek gelaat en zweten (Silverthorn, human physiology).

Tijdens de ischemie is er dus een tekort aan zuurstof en voedingsstoffen wat leidt tot cellulaire apoptose en necrose (van den Akker et al., 2013).

Ontwikkeling van een myocard infarct gaat ook gepaard met sterke veranderingen in de cardiale geometrie, functie en structuur, dit wordt 'ventriculair remodeling' genoemd. Als er teveel hartspiercellen verloren gaan, leidt dit tot de formatie van littekenweefsel (Frangiannis, 2012). Hierbij speelt ook collageen fibrillogenese een rol (Weber et al., 2013). De moleculaire en cellulaire veranderingen hebben zowel een effect op de necrotische als niet geïnfarcteerde gebieden van het ventrikel. Dit is te zien door verhoogde kamerverwijding, myocardiale hypertrofie en een verslechterde cardiale functie (Frangiannis, 2012).

Depressie

Depressie is een affectieve stoornis die gebaseerd is op een verstoring van emoties. Het heeft een prevalentie van ongeveer 3% in mannen en 7% in vrouwen en is gebaseerd op het losraken van emoties van de werkelijkheid. Depressie verloopt soms continu, maar veel vaker in golven, waarbij het in episodes verloopt (Carlson, physiology of behavior). Symptomen van depressie zijn heel divers. Patiënten hebben een gevoel van extreem lage eigenwaarde en hebben sterke schuldgevoelens. Dit maakt affectieve stoornissen ook gevaarlijk, omdat er een groot risico op zelfmoord is. Voor mensen met een affectieve stoornis is het risico zelfs tot 28,8 keer hoger dan voor de gemiddelde populatie (Carlson, physiology of behavior). Andere symptomen van depressie zijn: een groot gebrek aan energie, langzaam praten en bewegen en soms zelfs lethargisch gedrag. Er kan ook sprake zijn van rusteloos en doelloos rondlopen, huilen, geen plezier meer kunnen beleven in dingen en geen zin meer hebben in eten of seks. Een kenmerkend symptoom is een verstoorde slaap. Patiënten hebben moeite om in slaap te vallen, worden vroeg wakker en kunnen dan niet weer in slaap komen. Ook de lichaamsfuncties worden soms aangedaan. Patiënten kunnen geconstipeerd raken en hun speekselproductie kan afnemen (Carlson, physiology of behavior). Depressie wordt gemeten via de nieuwe DSM V criteria (.

De associatie tussen depressie en myocard infarct

Er zijn veel epidemiologische studies gedaan naar de associatie tussen depressie en cardiovasculaire aandoeningen. Uit een meta-analyse uitgevoerd door *Rugulies, 2002* bleek dat het relatieve risico voor coronaire hartaandoeningen in verband met depressie 1.64 is over alle studies gekeken. Hieruit bleek ook dat een klinische depressie een duidelijkere voorspellende waarde heeft voor een myocard infarct dan een hoge depressieve score zonder dat het klinisch was. Hoewel de cijfers per studie verschillen is het duidelijk dat er een verband bestaat tussen zowel depressie en cardiovasculaire ziektes in het algemeen (Halaris, 2009; Pereira et al., 2013) als coronaire hart/vaat aandoeningen (Brown et al., 2009; Nemeroff et al., 2012; Rugulies, 2002; Grippo et al., 2002) als een myocard infarct (Halaris, 2009; Pereira et al., 2013). Deze associatie werkt twee kanten op. Depressie verhoogt niet alleen het risico op een myocard infarct, maar een myocard infarct verhoogt ook het risico op depressie (Halaris, 2009).

In deze scriptie wordt gekeken naar de onderliggende mechanismes die het effect van depressie op het ontwikkelen van een myocard infarct kunnen verklaren.

Mogelijke mechanismes die van depressie leiden naar een myocard infarct

Er zijn zeer veel mechanismes die mogelijk een rol spelen bij de associatie tussen depressie en een myocard infarct. Eén van de bekendste mechanismen die een rol speelt bij depressie is de serotonine huishouding. Een gebrek aan serotonine is een bekend



symptoom van depressie, maar kan ook mogelijke gevolgen hebben voor het cardiovasculaire systeem. Dit kan op twee mogelijke manieren. De meest onderzochte manier heeft te maken met de bloedplaatjes. Bij depressie is vaak sprake van een verhoogde aggregatie van de bloedplaatjes (Nemeroff et al., 2012). Verschillende factoren in de stollingscascade spelen hierbij een rol. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op bloedproppen bij deze patiënten en dit kan leiden tot cardiovasculaire problemen en uiteindelijk een myocard infarct (Nemeroff et al., 2012). Serotonine is een factor die van invloed is op de aggregatie van de bloedplaatjes (Silverthorn, human physiology). Bij depressieve patiënten is aangetoond dat ze bij een bepaald gen voor de serotonine transporter een verhoogde bloedplaatjes aggregatie vertonen (Halaris, 2009). Hierdoor zouden deze depressieve patiënten dus een hoger risico kunnen hebben op een myocard infarct. Ook is onderzocht dat in depressieve patiënten de behandeling met Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI's) kan leiden tot een verbeterde hartslagvariabiliteit (Grippe et al., 2002). Dit suggereert dat centrale serotonine een rol speelt in het mediëren van de sympathische outflow, mogelijk door de uiteindelijke effecten op perifere noradrenerge neuronen of de interactie met andere neurotransmitters zoals dopamine en noradrenaline (Grippe et al., 2002).

Een ander mogelijk mechanisme is een verhoogde activatie pro-inflammatoire cytokines. Er is bekend dat inflammatoire markers perifeer meer aanwezig zijn in depressieve patiënten (Halaris, 2009; Grippe et al., 2002; Empana et al., 2005; Nemeroff et al., 2012). Dit zijn een aantal verschillende markers zoals de pro-inflammatoire cytokines IL-6, IL-1 β , TNF- α en interferon en C-reactive protein en ICAM-1 (Halaris, 2009; Grippe et al., 2002; Empana et al., 2005; Nemeroff et al., 2012).

Specifieke perifere cytokines, zoals IL-1 β , IL-6, interferon- γ en TNF- α , dragen bij aan de functies van het centraal zenuwstelsel, waaronder neuro-ontwikkeling. Perifere cytokines beïnvloeden de afgifte en het metabolisme van verschillende neurotransmitters, waaronder dopamine, noradrenaline en serotonine, die allemaal een rol spelen in de sympathische outflow naar het cardiovasculaire systeem (Grippe et al., 2002). Pro-inflammatoire cytokines zijn ook gelinkt met plaque vorming, cardiale irritatie en coronaire hartaandoeningen (Halaris, 2009). C-reactive protein zit in het plasma en is een positief acute-phase eiwit en speelt dus een ook rol bij inflammatie (Santos et al., 2012). ICAM-1 is een cel adhesie molecuul en speelt dus mogelijk een rol bij endotheel dysfunctie, wat ook tot cardiovasculaire problemen kan leiden (Empana et al., 2005). De oorzaak van de associatie van ICAM-1 en C-reactive protein bij depressie is onbekend (Empana et al., 2005).

Ook de hypothalamic-pituitary-adrenal as, oftewel de hypothalamus-hypofyse-bijnier as, (HPA-as) wordt ook vaak in verband gebracht met depressie en myocard infarct (Bao et al., 2008; Grippe et al., 2009; Pereira et al., 2013; Swaab et al., 2005). De HPA-as is het laatste algemene pathway in de route van de stress-respons. De hypothalamus geeft corticotropin-releasing hormone (CRH) af naar aanleiding van een stressor. CRH activeert de hypofyse die vervolgens adrenocorticotropin (ACTH) afgeeft naar de bloedbaan. Dit leidt tot afgifte van het eindproduct corticosteroid (cortisol in mensen) uit de bijnieren (Bao et al., 2008). Meerdere HPA-as gerelateerde veranderingen zijn geassocieerd met depressieve stoornissen, waaronder: gedysreguleerde ACTH respons op CRH, vergrote respons van de bijnier op ACTH en verhoogde cortisol levels (Grippe et al., 2009). De HPA-as en het sympathische zenuwstelsel kunnen de connecties tussen

depressie en coronaire vaataandoeningen door verschillende mechanismes mediëren. Een teveel aan hormonen, veranderingen van catecholamines of autonome dysfunctie spelen mogelijk een sleutelrol bij de invloed van depressie op cardiovasculaire regulatie (Grippe et al., 2002).

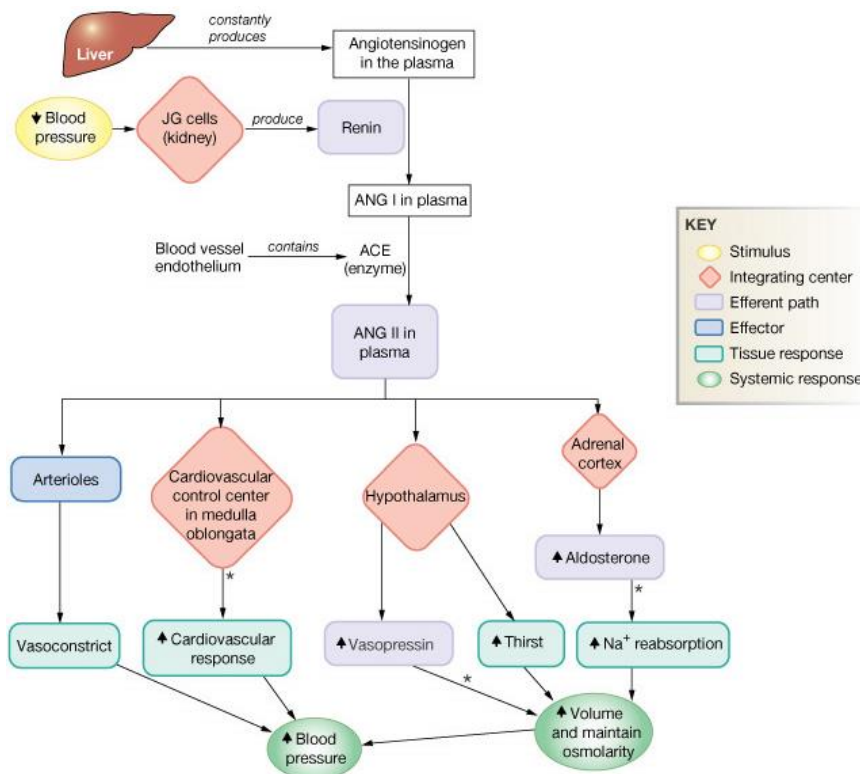
Verder worden ook het renine-angiotensine-aldosterone systeem en vasopressine en oxytocine vaak genoemd bij depressie en myocard infarct. Deze systemen worden later uitgebreid besproken.

Ook een aantal hersengebieden wordt geassocieerd met depressie en myocard infarct. De voornaamste hiervan is de paraventriculaire nucleus (PVN) die later nog uitgebreid besproken wordt, maar ook de mediale prefrontale cortex (mPFC) lijkt hier een rol te spelen bij knaagdieren. De mPFC helpt bij het reguleren van cardiovasculaire functies en is een bekend doelgebied voor stress. Stress leidt tot een verminderd volume en dendritische atrofie in de mPFC, waardoor er een shift richting de sympathicus ontstaat. Deze shift zou van groot belang kunnen zijn bij de pathofysiologie van stress gerelateerde cardiovasculaire ziektes (Pereira et al., 2013). Andere gebieden die mogelijk een rol spelen zijn de locus coeruleus, amygdala, hippocampus, nucleus accumbens en prefrontale cortex voornamelijk door middel van hun rol bij de HPA-as (Anisman et al., 2008).

Het renine-angiotensine-aldosterone systeem

Het renine-angiotensine-aldosterone systeem (RAAS) is een complexe pathway van meerdere stappen die de bloeddruk constant moet houden. Eerst wordt renine afgegeven in de afferente arteriolen van een nephron in de nieren. Renine zet angiotensinogeen om in angiotensine I (ANG I). Als ANG I in het bloed angiotensinconvertering enzym (ACE) tegenkomt, wordt het omgezet in angiotensine II (ANG II). Als ANG II de nieren bereikt, zorgt het voor de synthese en afgifte van aldosterone. Aldosterone zorgt voor de heropname van Na⁺ in het distale nephron (Silverthorn, human physiology).

ANG II heeft zeer veel effecten en is dus veel meer dan slechts een stap in het RAAS. ANG II werkt op een directe en indirecte manier op de bloeddruk. De vasopressine afgifte neemt toe, het dorstgevoel wordt gestimuleerd, het werkt als een zeer potente vasoconstrictor en het verhoogt de sympathische output naar het hart en de bloedvaten. Via deze vier mechanismen verhoogt ANG II de bloeddruk (Silverthorn, human physiology). Daarnaast speelt ANG II een belangrijke rol bij de pathofysiologische effecten van cardiovasculaire 'remodeling' die optreedt na een myocard infarct (Clarke et al., 2013).

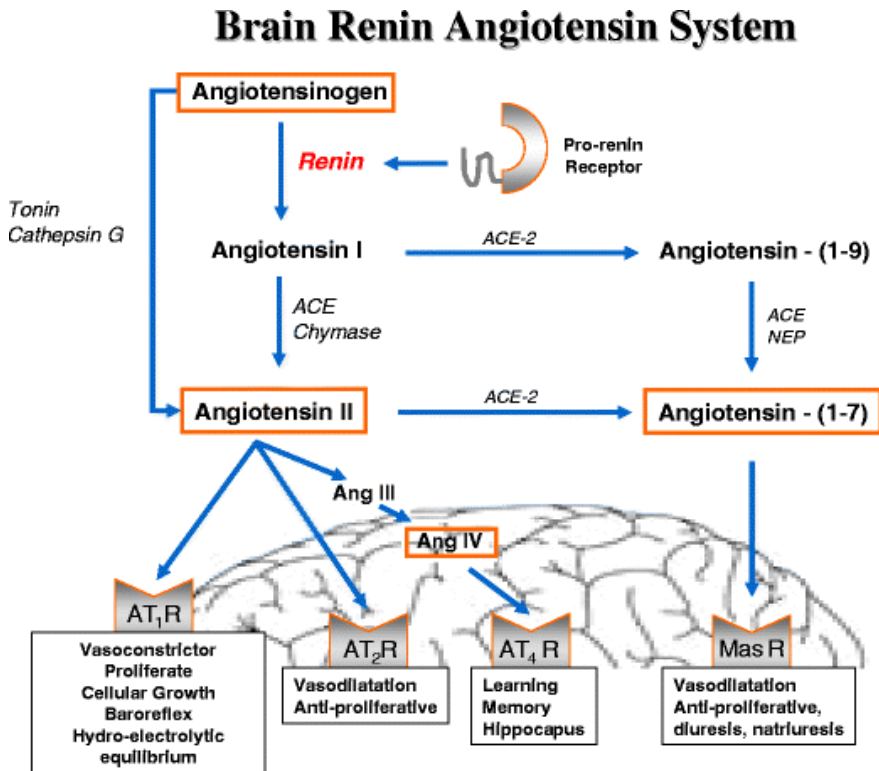


Figuur 2: Het renine-angiotensine-aldosterone systeem (RAAS) (Silverthorn, human physiology)

Het is bekend dat depressieve patiënten vaak lijden aan hyperaldosteronisme (Johnson et al., 2006; Pereira et al., 2013; Grippo et al., 2009). De verhoogde aldosterone concentraties zouden mogelijkwijs kunnen leiden tot vasculaire problemen in depressieve patiënten (Pereira et al., 2013) en op deze wijze dus een verband kunnen hebben met myocard infarct. Aldosterone kan een verhoogde sympathische drive en activatie van pro-inflammatoire cytokines stimuleren, wat kan leiden tot vasculaire schade, endotheel disfunctie, myocardiale necrose, catecholamine afgifte en cardiale arrhytmie (Grippo et al., 2009). De rol van het RAAS is al heel lang bekend als het gaat om cardiovasculaire pathofysiologie, bijvoorbeeld hypertensie (Johnson et al., 2006), dus zo'n verband is goed mogelijk. Er is ook een duidelijke correlatie gevonden tussen depressie en hypertensie en een verhoogde RAAS activiteit. Patiënten die en depressief waren en aan hypertensie leden, hadden verhoogde aldosterone en renine concentraties (Häfner et al., 2013).

Afgezien van de rol die het perifere RAAS zou kunnen spelen, is er nog een tweede mogelijkheid. Er is namelijk ook mogelijk sprake van een renine-angiotensine systeem (hier RAS omdat er niet naar aldosterone wordt gekeken) in het brein. Verschillende groepen van onderzoekers hebben gedemonstreerd dat ANG II lokaal in veel verschillende weefsels gevormd kan worden, waaronder het brein (Saveedra et al., 2004). Dit RAS is nog niet zo heel lang bekend, maar lijkt geheel onafhankelijk van de periferie te kunnen functioneren (Phillips et al., 2008). Het werkt via verschillende receptoren, via verschillende vormen van angiotensine en is aldosterone onafhankelijk (zie figuur 3) (Phillips et al., 2008). Het brein RAS bevat, net als het perifere systeem, naast de bekendere componenten, onder andere ANG III, ANG IV, ANG (1-7), prorenine en Mas

receptoren. ANG III is een metaboliet van ANG II die gevonden wordt in het brein en de cerebrospinale vloeistof en lijkt te werken op de AT1 receptor. ANG IV is een endogene agonist die voorkomt in hersengebieden waar geen AT1 en AT2 receptoren zitten en werkt waarschijnlijk op een AT4 receptor. Mogelijk speelt deze receptor een rol bij leren en geheugen in de hippocampus. ACE 2 is een humane ACE homolog die erg verschilt van ACE in substraat specificiteit en waarvan de activiteit niet door ACE inhibitors veranderd wordt. Het zit op verschillende plekken, waaronder het brein en zet ANG I om in ANG (1-9) (Phillips et al., 2008).



Figuur 3: werking van het RAS in het brein (Phillips et al., 2008)

Het belangrijkste en meest onderzochte angiotensine is echter angiotensine II, waarbij de belangrijkste receptor van het RAS de AT1 receptor is (Gard, 2004).

Het is algemeen geaccepteerd dat de meeste fysiologische en pathologische effecten van RAS activatie het gevolg zijn van AT1 receptor stimulatie door ANG II. Deze receptor activatie draagt bij aan de fysiologische regulatie van vele functies, waaronder cerebrale circulatie, centrale sympathische activatie, de respons op stress, gedrag en cognitie en de immunrespons van het brein. Overactiviteit van de AT1 receptor wordt geassocieerd met stress-geïnduceerde stoornissen, hypertensie, veranderingen in gedrag en verlies van cognitie (Saveedra, 2012).

Onderzoek aan het brein RAS bij hartfalen suggereert dat er een rol is voor het centraal zenuwstelsel in de sympathoexcitatie die vaak te zien is bij hartfalen. Het brein RAS draagt bij aan de basale toename van sympathische activiteit en gebreken van de baroreflex regulatie en sympathische zenuw activatie van de nier bij hartfalen (Patel, 2000) en speelt dus mogelijk een rol bij de een myocard infarct.

Tijdens stress worden zowel de perifere als centrale ANG II systemen gestimuleerd, waardoor toename van AT1 receptor expressie en ANG II concentraties plaats vindt. ANG II is dus een belangrijk stress hormoon en blokkade van de centrale AT1 receptoren kan overwogen worden als behandeling (Phillips et al., 2008), hoewel dit zeer onpraktisch lijkt, omdat er hier nog geen sprake hoeft te zijn van een verstoorde cardiovasculaire functie. Stress kan leiden tot depressie en een myocard infarct, dus hier zou ook een mogelijk verband kunnen zitten.

Een duidelijk bewijs dat het brein RAS een rol kan spelen bij depressie is te zien in hypertensie patiënten die behandeling met captopril, een ACE-remmer, ondergingen. Depressieve patiënten in deze groep merkten een verminderde depressie. Ook zijn er verschillende gen polymorfismes onderzocht met betrekking tot het RAS, maar hier is nog veel twijfel over (Phillips et al., 2008).

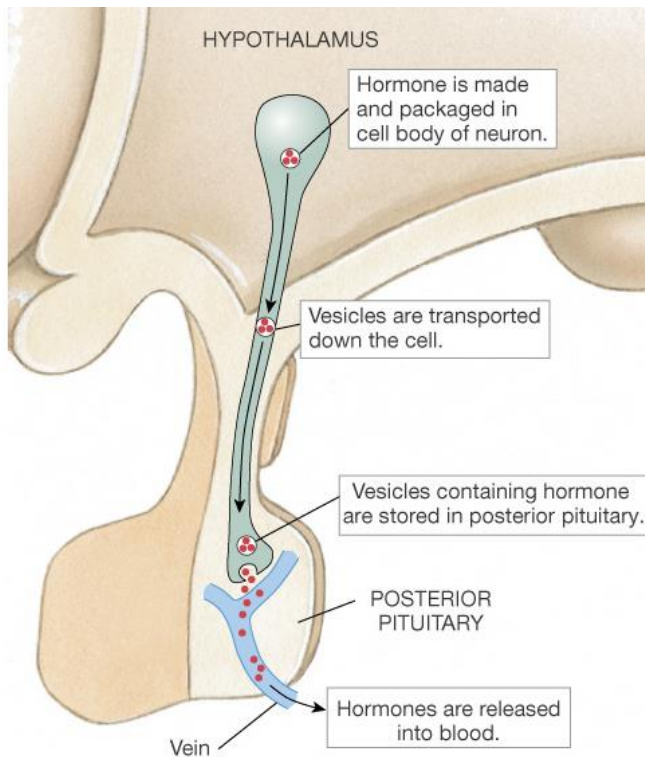
De co-morbiditeit tussen stemmingsstoornissen en dan vooral depressie en een dysfunctionele stressrespons, neurodegeneratieve stoornissen en cardiovasculaire ziektes zijn zeer bekend. Dit komt mogelijk door ongecontroleerde inflammatie in het brein.

Hierbij zouden ANG II en de AT1 receptoren een belangrijke rol kunnen spelen (Saveedra, 2012). Ook inflammatie wordt geassocieerd met depressie en een myocard infarct en kan hier dus plaatsvinden via ANG II en de AT1 receptoren.

Uit onderzoek blijkt dat bij depressieve hypertensie patiënten toediening van captopril voor de behandeling van hypertensie ook leidde tot een verbetering van de mentale staat. Dit is met meerdere dierstudies bevestigd. Over het geheel genomen suggereren experimentele resultaten dat antidepressiva ANG II functie verminderen en dat medicijnen die ANG II verminderen antidepressieve eigenschappen vertonen in diermodellen (Gard, 2004). Dit betekent dat ANG II dus een rol zou kunnen spelen bij zowel depressie als de ontwikkeling van een myocard infarct. Zowel het RAAS als brein RAS lijken dus via verschillende wegen een rol te spelen bij het verband tussen depressie en myocard infarct.

Vasopressine en oxytocine

Vasopressine en oxytocine worden beiden afgegeven door de neurohypofyse (Petersen, human physiology). Ze bestaan uit negen aminozuren (Silverthorn, human physiology) en heten nonapeptide hormonen (Petersen, human physiology). Ze worden gesynthetiseerd in de hypothalamus, voornamelijk in de PVN en de supraoptic nuclei (SON).



Figuur 4: systeem afgifte van neurohormonen neurohypofyse (Silverthorn, human physiology)

Vasopressine zorgt voor reabsorptie van water door de nieren en zorgt voor constrictie van de arteriolen. Vasopressine werkt via twee receptoren, de V_1 receptor in de vasculaire gladde spieren en de V_2 receptor in de nieren. Vasopressine speelt dus een belangrijke rol bij het constant houden van de bloeddruk. Afgifte wordt door meerdere factoren getriggerd. De sterkste stimulus is dehydratie, gekarakteriseerd door hyperosmose en hypotensie. Ook een verminderde stimulatie van de atriale stretch receptoren, verminderde stimulatie van de arteriële baroreceptoren en verhoogde afgifte van ANG II stimuleren vasopressine afgifte (Petersen, human physiology).

Oxytocine stimuleert de melkafgifte van de melkklieren in de borsten. Dit is een reactie op een stimulus van de baby, of een andere conditionele reflex, zoals het zien van een vrouw die borstvoeding geeft (Petersen, human physiology). Enkele neuronen geven oxytocine af als neurotransmitter of neuromodulator aan neuronen in andere delen van het brein. Ook speelt oxytocine mogelijk een rol bij sociaal, seksueel en moederlijk gedrag (Silverthorn, human physiology). Ook vasopressine wordt als neurotransmitter in het brein afgegeven (Carlson, physiology of behavior). In veldmuizen spelen vasopressine en oxytocine een belangrijke rol bij paarvorming. Bij de mannelijke muizen is dat vooral vasopressine, bij de vrouwelijke lijkt oxytocine een belangrijker rol te spelen. Veel onderzoekers geloven dat oxytocine en vasopressine ook een rol spelen bij partnerkeuze bij mensen. Ook lijkt oxytocine in mensen te zorgen voor relaxatie, minder angst en een verhoogd vertrouwensgevoel (Carlson, physiology of behavior).

Centraal oxytocine stuurt sociaal contact tussen soortgenoten, partners en moeder en kind in verschillende zoogdieren. Daarnaast heeft het ook anxiolytische eigenschappen, terwijl oxytocine gen deletie angst verhoogt in knaagdieren. Hiernaast wordt oxytocine ook in de hersenen afgegeven als respons op acute psychogene stressoren in zoogdieren (Parker et

al., 2010). Oxytocine wordt via wijd gedistribueerde oxytonerge pathways in het brein afgegeven en oxytocine receptoren worden gevonden in verscheidene sociaal relevante en stress gevoelige hersengebieden, waaronder de prelimbische cortex, de nucleus accumbens, en het limbisch systeem (Gimpl et al., 2001). Oxytocine speelt dus een zeer belangrijke rol bij sociaal gedrag.

Er wordt gespeculeerd dat sommige symptomen die veel voorkomen bij depressie, zoals sociaal terugtrekken, een verminderde eetlust en cognitieve achteruitgang, een reflectie zijn van de centrale oxytocine functie (Scantamburlo et al., 2007).

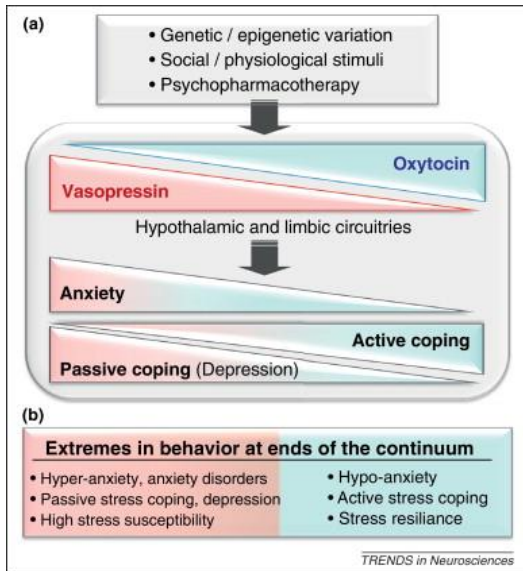
De synthese en afgifte van oxytocine en vasopressine in het brein wordt gedreven door anxiogene, stressvolle en sociale stimuli. Als beide neuropeptiden zijn afgegeven, spelen ze een sleutelrol bij angst-gerelateerd gedrag en meerdere aspecten van sociaal gedrag. Oxytocine heeft ook een anxiolytische en antidepressieve werking (Neumann et al., 2012). Het verband tussen oxytocine en depressie komt dus in meerdere studies terug. Oxytocine neuronen en oxytocine mRNA lijken dan ook toegenomen in de hypothalamus bij depressieve patiënten. Sommige studies geven echter een verhoogde plasma concentratie aan bij depressieve patiënten (Parker et al., 2010), terwijl andere studies juist tonen dat een verhoogde plasma concentratie leidt tot minder depressiviteit en angst (Scantamburlo et al., 2007). Oxytocine werkt echter voor een groot deel in het brein en kan de bloed-breinbarrière (bbb) waarschijnlijk niet passeren (Churchland et al., 2012), dus plasma concentraties zijn ook niet de beste maat bij depressie

Hoewel de rol van endogeen oxytocine in de stress biologie slecht begrepen is, is wel bekend dat exogeen toegediende oxytocine de activatie van de HPA-as vermindert in primaten en knaagdieren. Sociale abnormaliteiten, verhoogde angst en een gedysreguleerde HPA-as fysiologie worden vaak gezien bij depressie. Dit bewijs, samen met voorlopige bevindingen, suggereren dat functionele onregelmatigheden van oxytocine mogelijk een rol spelen in de pathofysiologie van depressieve stoornissen (Parker et al., 2010).

Oxytocine speelt mogelijk ook een rol bij hippocampale neurogenese, wat ook gerelateerd is aan depressie. Oxytocine stimuleert neuronale groei en verhindert glucocorticoïd- of stress-geïnduceerde suppressie van de neurogenese van de hippocampus van volwassen ratten (Neumann et al., 2012). Een verstoring van oxytocine kan dus mogelijk een rol spelen bij het ontwikkelen van een depressie.

De mechanismes die aan de anxiolytische en antidepressieve effecten van oxytocine ten grondslag liggen, zijn waarschijnlijk onder andere interacties met monoaminerge systemen, met name het serotonerge en CRF systeem. Deze spelen beide een rol bij angststoornissen en depressie (Neumann et al., 2012). Er blijkt uit tenminste één klinisch onderzoek dat dagelijks intranasale toediening van oxytocine leidt tot een verbetering van de depressieve symptomen (Rotzinger et al., 2010). Oxytocine zou dus een mogelijke behandeling van depressie kunnen zijn, mogelijk door de verstoring die plaats vindt te herstellen.

Vasopressine heeft een tegengestelde werking ten opzichte van oxytocine, waar oxytocine antidepressieve werking vertoont, veroorzaakt een teveel aan vasopressine juist mogelijk depressie (zie figuur 5).



Figuur 5: balans tussen vasopressine en oxytocine (Neumann et al., 2012)

Vasopressine is belangrijk voor de regulatie van agressie, sociaal gedrag, geheugen, stress, angst en depressie. De synergetische interactie van vasopressine met CRF in de regulatie van de HPA-as duidt mogelijk ook op een rol voor vasopressine bij angst- en stemmingsstoornissen. Vasopressine V1b receptoren zitten in het limbisch systeem in sleutelgebieden voor emotionele regulatie, zoals het laterale septum, de amygdala, de bed nucleus van de stria terminalis, de hippocampale formatie en in corticale regio's (Rotzinger et al., 2010). Vasopressine kan dus zorgen voor problemen met sociaal gedrag.

Vergelijkbaar met angst, lijkt vasopressine in de hersenen depressie-achtig gedrag te moduleren op tegenovergestelde wijze van oxytocine. Over expressie van vasopressine in de PVN van ratten droeg niet alleen bij aan angst, maar ook depressie-achtig gedrag (Neumann et al., 2012). Een over expressie van vasopressine en een vergroot aantal vasopressine tot expressie bringende neuronen werd gevonden in de PVN van depressieve patiënten (Neumann et al., 2012). Vasopressine kan via de PVN dus mogelijk leiden tot depressie.

Er is sprake van een verhoogde hypofyze vasopressine respons bij depressie. Bij acute stress zorgt CRH voor het verhoogde ACTH afgifte, bij chronische stress ontstaat er echter een switch van CRH naar vasopressine stimulatie van ACTH afgifte. Gezien het feit dat depressie gedefinieerd wordt als een gemoedstoestand die meerdere weken moet duren, zou het kunnen dat de verhoogde HPA-as activiteit meer vasopressine dan CRH gedreven is. De supraoptische nucleus toont ook een verhoogde vasopressine mRNA productie bij depressie, dit zou gerelateerd kunnen zijn aan verhoogde vasopressine plasma concentraties en een verhoogd zelfmoordrisico (Bao et al., 2008). De depressieve werking van vasopressine vindt mogelijk plaats via de effecten op de HPA-as.

Een verstoring van de balans tussen oxytocine en vasopressine in het brein zou dus een rol kunnen spelen bij depressie. Vasopressine speelt een belangrijke rol bij het constant houden van de bloeddruk en zou op die manier dus bij verstoring hypertensie kunnen veroorzaken. In extreme gevallen zou het voor ernstige cardiovasculaire problemen kunnen zorgen met een myocard infarct als gevolg.

De paraventriculaire nucleus

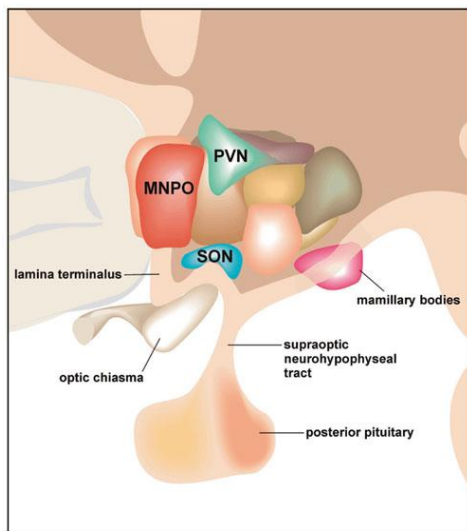
De paraventriculaire nucleus (PVN) is een belangrijk onderdeel van de hypothalamus. De PVN bevat neuronen die de sympathische outflow reguleren, zowel direct in het ruggenmerg als via de rostrale ventrolaterale medulla (RVLM). De neuronen lijken geen rol te spelen in de korte termijn reflex controle van de circulatie, maar reguleren de sympathische activiteit bij langdurigere uitdagingen, zoals koorts of een verandering in de vloeistof of elektrolyt balans. Ze worden ook geactiveerd bij pathologische toestanden, zoals hartfalen en sommige vormen van hypertensie, en dit draagt mogelijk bij aan de sympathische overactiviteit die bij deze aandoeningen te zien is. Een deel van de neuronen in de PVN maakt samen met neuronen uit de SON vasopressine aan als gevolg van stimulatie van osmoreceptoren, arteriële stretch en arteriële baroreceptoren (Petersen, human physiology).

De PVN is functioneel betrokken bij de cardiovasculaire reactiviteit. Bij elektrische stimulatie is te zien dat de PVN ook betrokken is bij de regulatie van sympathische activiteit en de PVN is de hoofdeffector van de hormonale stress respons, waarbij de PVN CRH afgeeft, wat de HPA-as activeert (Pereira et al., 2013).

De PVN zorgt primair voor de bloedvolume regulatie en de RVLM voor tonische regulatie van de arteriële bloeddruk. De PVN maakt echter directe en indirecte connecties met de sympathische vasomotor zenuwen en kan daardoor potentieel bijdragen aan de tonische regulatie van bloeddruk.

Bij hypertensie en hartfalen draagt de PVN bij aan de verhoogde sympathische tonus. De vuursnelheid van neuronen van de PVN is ook hoger in dieren met hartfalen (Pyner, 2009)

De PVN speelt bij zeer veel mechanismes een rol, waaronder de HPA-as (Swaab et al., 2005) en staat ook in verbinding met zeer veel andere hersengebieden, waaronder de RVLM en de nucleus tractis solitarii (NTS) (Pereira et al., 2013) en is dus op meerdere manieren betrokken bij depressie en myocard infarct. De rol van de PVN met betrekking tot het RAAS en vasopressine en oxytocine wordt hieronder verder uitgewerkt.



Figuur 6: Hypothalamus met de PVN (Holmes et al., 2003)

De paraventriculaire nucleus en het renine-angiotensine systeem

In de PVN zijn AT1 receptoren aanwezig en studies hebben aangetoond dat ANG II de PVN neuronen beïnvloedt. Dus ANG II kan op de PVN werken om cardiovasculaire functie en sympathische zenuw activiteit te reguleren. Daarnaast zorgt ANG II voor de afgifte van vasopressine. Systemische ANG II heeft geen directe toegang tot de PVN, dus hier moet het brein RAS een rol spelen (Prabha et al., 2010).

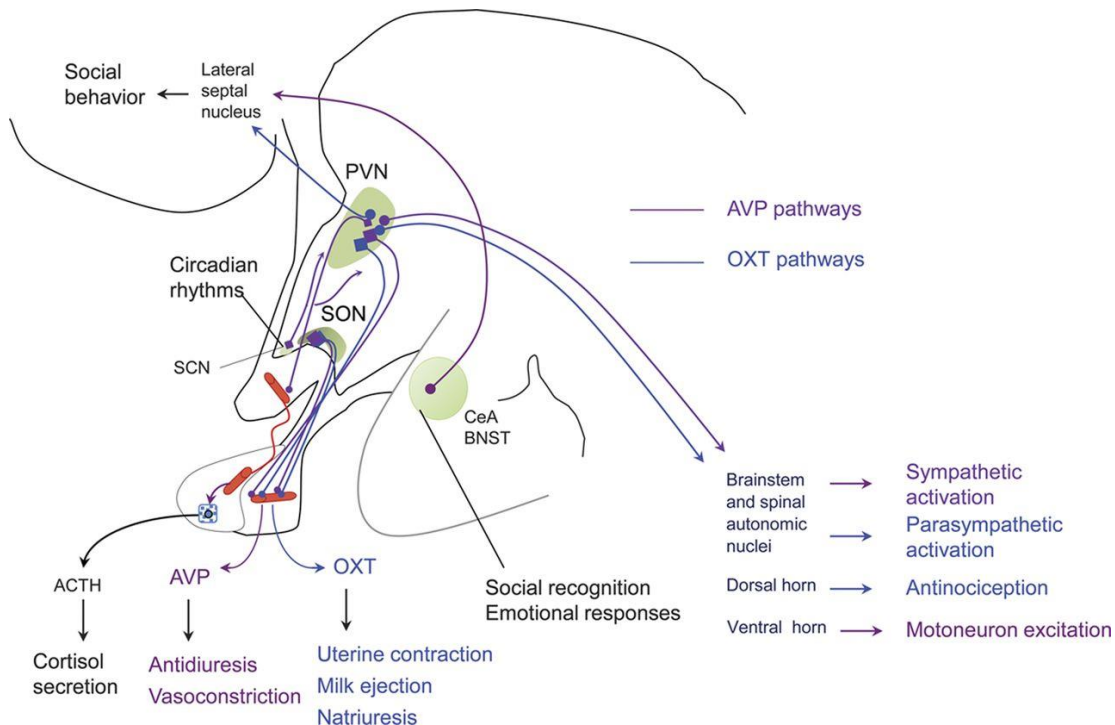
De locatie van centraal ANG II is nog niet geheel duidelijk, maar de PVN lijkt een goede kanshebber, omdat toedieningen van ANG II in de PVN de bloeddruk verhoogt en AT1 receptorbinding verhoogd is in ratten met chronisch hartfalen. Daarnaast is aangetoond dat ANG II de naar het ruggenmerg en de RVLM projecterende neuronen van de PVN kan stimuleren. ANG II verhoogt de vuursnelheid van deze neuronen (Pyner, 2009).

Ook is er bewijs dat er renine en ACE aanwezig zijn in de PVN (Kang et al., 2008), dit sterkt de mogelijkheid ook dat de PVN zijn eigen RAS bevat.

De PVN bevat dus AT1-receptoren voor ANG II en bevat mogelijk zelfs zijn eigen RAS. Er lijkt dus een duidelijke associatie tussen de PVN en RAS te zijn. ANG II wordt sterk geassocieerd met zowel cardiovasculaire aandoeningen als depressie en de PVN lijkt daar een grote rol bij te spelen.

De paraventriculaire nucleus en vasopressine en oxytocine

Zowel vasopressine als oxytocine worden in de PVN en SON gesynthetiseerd.



Figuur 7: voornaamste pathways en effecten van vasopressine en oxytocine (Benarroch, 2013)

Oxytocine heeft een anxiolytisch effect en moduleert neuronale functies die gerelateerd zijn aan de fysiologische stress respons, voornamelijk op het niveau van de PVN en de amygdala (Neumann et al., 2012).

Vasopressine over expressie in ratten draagt niet alleen bij aan extreme angst, maar ook aan een depressie-achtig fenotype. Zowel vasopressine als vasopressine 1A-receptor mRNA komen tot over expressie in de PVN en het aantal neuronen dat vasopressine tot expressie brengt, is toegenomen in de PVN van depressieve patiënten (Neumann et al., 2012). Zowel vasopressine als oxytocine werken dus via de PVN.

De magnocellulaire divisie van de PVN bestaat hoofdzakelijk uit ofwel oxytonerge ofwel vasopressinerge cellen. De magnocellulaire neuronen projecteren naar de neurohypofyse en geven vasopressine en oxytocine af aan de bloedbaan (Prabha et al., 2010).

De activiteit van de magnocellulaire vasopressine neuronen wordt gereguleerd door twee invloeden, osmolariteit en cardiovasculaire reflexen. De magnocellulaire vasopressine neuronen zijn gevoelig voor osmolariteit en bevatten stretch-geïnactiveerde kation kanalen die depolarisatie veroorzaken van de vasopressine neuronen als respons op hyperosmolariteit (Benarroch, 2005).

Een misbalans tussen oxytocine en vasopressine in de richting van vasopressine kan dus leiden tot zowel depressie als cardiovasculaire aandoeningen. Omdat beide neuropeptiden gesynthetiseerd worden in de PVN en ook als neurotransmitters gebruikt worden, speelt de PVN ook bij het oxytocine en vasopressine systeem waarschijnlijk een belangrijke rol.

Discussie

Hoewel de associatie tussen een myocard infarct en depressie zeer duidelijk is aangetoond in meerdere studies, zijn de mechanismes nog steeds onduidelijk. In deze scriptie is vooral op de hersenen gefocust, vandaar dat er gekeken is naar het RAAS en dan vooral het RAS in het brein, oxytocine en vasopressine en de rol van de PVN. De PVN lijkt een zeer belangrijke rol te spelen, vooral ook omdat niet alleen vasopressine, oxytocine en angiotensine hier aangrijpen, maar ook veel van de andere mechanismes hun werking in de PVN hebben. Het RAS is geassocieerd met depressie en angiotensine werkt sterk bloeddruk verhogend, dus als bij depressieve patiënten een stimulatie van het RAS plaats vindt, zou dit via de verhoogde bloeddruk mogelijk tot myocard infarct kunnen leiden. Ook vasopressine is een potente vasoconstrictor en kan dus voor hypertensie zorgen. Oxytocine speelt een duidelijke rol bij sociaal gedrag. Als de balans tussen oxytocine en vasopressine verstoord wordt en er weinig oxytocine en veel vasopressine wordt gemaakt, kan dit dus leiden tot een myocard infarct.

Een probleem bij depressie en myocard infarct is dat er eigenlijk niet maar één oorzaak aan te wijzen valt. Deze aandoeningen zijn vaak een samenloop van omstandigheden, waarbij de verstoring van meerdere mechanismes een rol speelt. Naar mijn mening is het waarschijnlijker dat er dus meerdere mechanismes niet meer goed werken en dat al deze mechanismes samen tot depressie of een myocard infarct leiden. Als één van beide aandoeningen dan optreedt, wordt de verstoring van de mechanismes alleen maar groter en zal de kans op de andere aandoeningen dus alleen maar sterker toenemen. Het feit dat veel van de mechanismes door de PVN gestuurd worden, maakt dit een zeer interessant gebied voor onderzoek bij depressie en myocard infarct. Mogelijk kan hier al vroeg gezien worden dat er sprake is van een verhoogd risico en kan er vervolgens iets aan gedaan worden. Dan is het mogelijk om de onderliggende mechanismes te behandelen om op deze wijze misschien wel te voorkomen dat een patiënt ofwel een myocard infarct krijgt ofwel depressief wordt. Er is echter nog zoveel onduidelijk over de precieze mechanismes in de PVN en hoe ze precies hun rol spelen bij depressie en een myocard

infarct, dat dit nog zeer lange tijd zal duren. Daarnaast zou het goed zijn om te kijken welke mechanisme bij welke patiënten een rol spelen. Het is mijn vermoeden dat bij verschillende patiënten ook verschillende mechanismes betrokken zijn. Zo zou de ene patiënt ontvankelijker kunnen zijn voor RA(A)S verstoring en stressniveaus, terwijl de andere patiënt misschien wel gevoeliger is voor verstoring van serotonine en de vasopressine-oxytocine balans.

Het lijkt dus erg moeilijk om te kunnen zeggen dat depressie een myocard infarct kan veroorzaken. Er is zeker een verband tussen beiden en de onderliggende mechanismes lijken in veel opzichten erg op elkaar. De vraag is alleen of de mechanismes verstoort zijn door de depressie en er daardoor een myocard infarct optreedt, of dat de mechanismes verstoort zijn en dit zowel tot depressie als een myocard infarct leidt. De tweede theorie wordt ondersteund door het feit dat een myocard infarct ook het risico op depressie verhoogt en het dus misschien meer het geval is welk van de twee het eerste optreedt bij verstoring van de onderliggende mechanismes, depressie of een myocard infarct. De PVN lijkt in iedere geval een sleutelrol te hebben, omdat deze zowel bij een myocard infarct als bij een depressie een belangrijke invloed heeft en is daarmee ook een belangrijk gebied voor verder onderzoek.

Referenties

- Almeida, J. R., Alves, T. C., Wajngarten, M., Rays, J., Castro, C. C., Cordeiro, Q., . . . Busatto, G. F. (2005). Late-life depression, heart failure and frontal white matter hyperintensity: A structural magnetic resonance imaging study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas e Biologicas / Sociedade Brasileira De Biofisica ...[Et Al.]*, 38(3), 431-436. doi:/S0100-879X2005000300014
- Anisman, H., Merali, Z., & Hayley, S. (2008). Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology*, 85(1), 1-74.
doi:10.1016/j.pneurobio.2008.01.004; 10.1016/j.pneurobio.2008.01.004
- Apa - dsm 5. (2012). Retrieved july, 2013, from
<http://www.dsm5.org/about/Pages/Default.aspx>
- Bao, A. M., Meynen, G., & Swaab, D. F. (2008). The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. *Brain Research Reviews*, 57(2), 531-553. doi:10.1016/j.brainresrev.2007.04.005
- Benarroch, E. E. (2005). Paraventricular nucleus, stress response, and cardiovascular disease. *Clinical Autonomic Research : Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 15(4), 254-263. doi:10.1007/s10286-005-0290-7
- Benarroch, E. E. (2013). Oxytocin and vasopressin: Social neuropeptides with complex neuromodulatory functions. *Neurology*, 80(16), 1521-1528.
doi:10.1212/WNL.0b013e31828cfb15; 10.1212/WNL.0b013e31828cfb15
- Brown, A. D., Barton, D. A., & Lambert, G. W. (2009). Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: Autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs*, 23(7), 583-602. doi:10.2165/00023210-200923070-00004

- Carlson, N. R. (2010). In Frail S. (Ed.), *Physiology of behavior* (10th edition ed.). Boston: Pearson Education Inc.
- Churchland, P. S., & Winkielman, P. (2012). Modulating social behavior with oxytocin: How does it work? what does it mean? *Hormones and Behavior*, *61*(3), 392-399.
doi:10.1016/j.yhbeh.2011.12.003; 10.1016/j.yhbeh.2011.12.003
- Clarke, C., Flores-Munoz, M., McKinney, C. A., Milligan, G., & Nicklin, S. A. (2013). Regulation of cardiovascular remodeling by the counter-regulatory axis of the renin-angiotensin system. *Future Cardiology*, *9*(1), 23-38. doi:10.2217/fca.12.75; 10.2217/fca.12.75
- Empana, J. P., Sykes, D. H., Luc, G., Juhan-Vague, I., Arveiler, D., Ferrieres, J., . . . PRIME Study Group. (2005). Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy european men: The prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME). *Circulation*, *111*(18), 2299-2305.
doi:10.1161/01.CIR.0000164203.54111.AE
- Frangogiannis, N. G. (2012). Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circulation Research*, *110*(1), 159-173. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.243162;
10.1161/CIRCRESAHA.111.243162
- Gard, P. R. (2004). Angiotensin as a target for the treatment of Alzheimer's disease, anxiety and depression. *Expert Opin Ther Targets*, *8*(1), 7-14.
- Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiological Reviews*, *81*(2), 629-683.
- Grippe, A. J., & Johnson, A. K. (2002). Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *26*(8), 941-962.
- Grippe, A. J., & Johnson, A. K. (2009). Stress, depression and cardiovascular dysregulation: A review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical

disease models. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 12(1), 1-21.

doi:10.1080/10253890802046281; 10.1080/10253890802046281

Häfner, S., Baumert, J., Emeny, R. T., Lacruz, M. E., Bidlingmaier, M., Reincke, M., & Ladwig, K. H. (2013). Hypertension and depressed symptomatology: A cluster related to the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). findings from population based KORA F4 study. *Psychoneuroendocrinology*, doi:10.1016/j.psyneuen.2013.03.015; 10.1016/j.psyneuen.2013.03.015

Halaris, A. (2009). Comorbidity between depression and cardiovascular disease. *International Angiology : A Journal of the International Union of Angiology*, 28(2), 92-99.

Holmes, C. L., Landry, D. W., & Granton, J. T. (2003). Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology. *Critical Care (London, England)*, 7(6), 427-434. doi:10.1186/cc2337

Johnson, A. K., & Grippo, A. J. (2006). Sadness and broken hearts: Neurohumoral mechanisms and co-morbidity of ischemic heart disease and psychological depression. *Journal of Physiology and Pharmacology : An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 57 Suppl 11, 5-29.

Kang, Y. M., Zhang, Z. H., Xue, B., Weiss, R. M., & Felder, R. B. (2008). Inhibition of brain proinflammatory cytokine synthesis reduces hypothalamic excitation in rats with ischemia-induced heart failure. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 295(1), H227-36. doi:10.1152/ajpheart.01157.2007; 10.1152/ajpheart.01157.2007

Keck, M. E. (2006). Corticotropin-releasing factor, vasopressin and receptor systems in depression and anxiety. *Amino Acids*, 31(3), 241-250. doi:10.1007/s00726-006-0333-y

Mendis, S., Puska, P., & Norrving, B. (2011). In Mendis S, Puska P, Norrving B (Ed.), *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Geneva: WHO.

- Nemeroff, C. B., & Goldschmidt-Clermont, P. J. (2012). Heartache and heartbreak--the link between depression and cardiovascular disease. *Nature Reviews.Cardiology*, 9(9), 526-539. doi:10.1038/nrcardio.2012.91; 10.1038/nrcardio.2012.91
- Neumann, I. D., & Landgraf, R. (2012). Balance of brain oxytocin and vasopressin: Implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends in Neurosciences*, 35(11), 649-659. doi:10.1016/j.tins.2012.08.004; 10.1016/j.tins.2012.08.004
- Parker, K. J., Kenna, H. A., Zeitzer, J. M., Keller, J., Blasey, C. M., Amico, J. A., & Schatzberg, A. F. (2010). Preliminary evidence that plasma oxytocin levels are elevated in major depression. *Psychiatry Research*, 178(2), 359-362. doi:10.1016/j.psychres.2009.09.017; 10.1016/j.psychres.2009.09.017
- Patel, K. P. (2000). Role of paraventricular nucleus in mediating sympathetic outflow in heart failure. *Heart Failure Reviews*, 5(1), 73-86. doi:10.1023/A:1009850224802
- Pereira, V. H., Cerqueira, J. J., Palha, J. A., & Sousa, N. (2013). Stressed brain, diseased heart: A review on the pathophysiologic mechanisms of neurocardiology. *International Journal of Cardiology*, 166(1), 30-37. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.165; 10.1016/j.ijcard.2012.03.165
- Petersen, O. H. (2007). In Petersen O. H. (Ed.), *Human physiology* (5th edition ed.) Blackwell Publishing Ltd.
- Pyner, S. (2009). Neurochemistry of the paraventricular nucleus of the hypothalamus: Implications for cardiovascular regulation. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 38(3), 197-208. doi:10.1016/j.jchemneu.2009.03.005; 10.1016/j.jchemneu.2009.03.005
- Rotzinger, S., Lovejoy, D. A., & Tan, L. A. (2010). Behavioral effects of neuropeptides in rodent models of depression and anxiety. *Peptides*, 31(4), 736-756. doi:10.1016/j.peptides.2009.12.015; 10.1016/j.peptides.2009.12.015

- Rugulies, R. (2002). Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 23(1), 51-61.
- Saavedra, J. M. (2012). Angiotensin II AT(1) receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 123(10), 567-590.
doi:10.1042/CS20120078; 10.1042/CS20120078
- Saavedra, J. M., Ando, H., Armando, I., Baiardi, G., Bregonzio, C., Jezova, M., & Zhou, J. (2004). Brain angiotensin II, an important stress hormone: Regulatory sites and therapeutic opportunities. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1018, 76-84.
doi:10.1196/annals.1296.009
- Santos, M., Xekardaki, A., Kovari, E., Gold, G., Bouras, C., & Giannakopoulos, P. (2012). Microvascular pathology in late-life depression. *Journal of the Neurological Sciences*, 322(1-2), 46-49. doi:10.1016/j.jns.2012.05.048; 10.1016/j.jns.2012.05.048
- Scantamburlo, G., Hansenne, M., Fuchs, S., Pitchot, W., Marechal, P., Pequeux, C., . . . Legros, J. J. (2007). Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 32(4), 407-410.
doi:10.1016/j.psyneuen.2007.01.009
- Silverthorn, D. U. (2010). In Espinoza D. (Ed.), *Human physiology* (5th edition ed.). San Fransisco: Pearson Education Inc.
- Swaab, D. F., Bao, A. M., & Lucassen, P. J. (2005). The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Research Reviews*, 4(2), 141-194.
doi:10.1016/j.arr.2005.03.003
- van den Akker, F., Deddens, J. C., Doevendans, P. A., & Sluijter, J. P. (2013). Cardiac stem cell therapy to modulate inflammation upon myocardial infarction. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1830(2), 2449-2458. doi:10.1016/j.bbagen.2012.08.026;
10.1016/j.bbagen.2012.08.026

Weber, K. T., Sun, Y., Bhattacharya, S. K., Ahokas, R. A., & Gerling, I. C. (2013).

Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart. *Nature*

Reviews.Cardiology, 10(1), 15-26. doi:10.1038/nrcardio.2012.158;

10.1038/nrcardio.2012.158

WHO fact sheet; depression. (2012). Retrieved july, 2013, from

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>