

Etiological issues of depression post myocardial infarction : linking heart and mind

Citation for published version (APA):

Schins, A. M. (2004). *Etiological issues of depression post myocardial infarction : linking heart and mind*. Wetenschapskring. <https://doi.org/10.26481/dis.20040527as>

Document status and date:

Published: 01/01/2004

DOI:

[10.26481/dis.20040527as](https://doi.org/10.26481/dis.20040527as)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

There is mounting evidence from literature that patients with a myocardial infarction (MI) have an increased risk to develop depression and depression has been identified as a significant independent risk factor for recurrent cardiac events in patients with established cardiovascular disease. Both cross-sectional and prospective analyses, have demonstrated that depression is not only an important cardiovascular risk factor for cardiac patients, but also for medically healthy individuals. Specific neurobiological abnormalities observed in depressed patients (such as sympathoadrenal dysregulation, decreased variability in heart rate, dysfunctional blood platelets, dysfunctional endothelial function, dysfunctional fibrinolytic system, serotonergic dysfunction, immune system dysfunction and decreased omega-3 polyunsaturated fatty acids) have been proposed as mechanisms that may play a role in the relation between depression and cardiovascular illness.

It is the object of the present thesis, to contribute in the unravelling of possible neurobiological mechanisms *linking heart and mind*, more specifically MI and depression. In addition, possible mechanisms linking post-MI depression and increased cardiac morbidity and mortality are also discussed, although they were not a direct object of investigation.

The present thesis addresses four topics that are possibly involved in the pathophysiology of depression and MI: omega-3 polyunsaturated fatty acids (Part 1), platelets and serotonin (Part 2), brain 5-HT_{2A} receptor status (Part 3) and the immune system (Part 4).

The dissertation is therefore divided in four parts (chapter 1 to 6). It is preceded by an introduction (Prologue) and closed by a general discussion (Epilogue).

The **prologue** provides a background regarding data from literature about the postulated pathophysiological mechanisms linking depression and MI and gives a short introduction in the four main topics investigated in this thesis.

Chapter 1 is a review article regarding long chain omega-3 polyunsaturated fatty acid (n-3 LCPUFA) status as possible link between MI and depression on the one hand and depression post-MI and increased risk of cardiac events on the other hand. Literature on PUFA status in depressive disorder and in patients with cardiovascular disease is reviewed. The influence of n-3 PUFAs on the structure and function of membrane domains, their involvement in eicosanoid synthesis, inflammatory responses and their influence on intra-cellular signalling pathways and gene expression is explored. Limited data concerning effects of antidepressant treatment on PUFA status

have been published. Regarding n-3 PUFA supplementation studies, reduction of sudden cardiac death in MI patients and symptom reduction in bipolar disorder has been reported.

In **chapter 2** long chain omega-3 PUFA (n-3 LCPUFA) status as measured by arachidonic acid (n-6 LCPUFA) / eicosapentanoic acid (n-3 LCPUFA) ratio (AA/EPA ratio) is investigated in depressed post-MI patients as compared to non-depressed post-MI patients. Lower n-3 LCPUFAs have been associated with depressive disorder and at the same time, lower n-3 PUFAs have been associated with increased prevalence of coronary artery disease. Higher AA/EPA ratios are found in depressed post-MI patients as compared to non-depressed post-MI patients. If depression after MI is associated with higher AA/EPA ratios, it may be hypothesized that PUFA status is one of the possible pathophysiological mechanisms linking depression and MI. Mechanisms by which low n-3 LCPUFAs may influence mood are described. Because a relative n-3 LCPUFA depletion is associated with a shift towards increased production of prothrombotic and proatherogenic eicosanoids and increased inflammatory markers, it is also hypothesized that PUFAs may play a role in the link between depressed post-MI patients and increased cardiovascular events.

Chapter 3 is a review article on platelet activation and platelet aggregation measures in depressed patients with or without concomitant cardiovascular disease. Data on the influence of antidepressants on parameters of platelet activation are summarized. There is an indication of enhanced platelet activation and aggregation in depressed patients. Patients with a depressive disorder show signs of a hyperactive platelet 5-HT_{2A} receptor signal transduction system as measured by increased platelet calcium mobilization after stimulation of platelets with serotonin. Depression appears to be associated with an increased susceptibility for serotonin-mediated platelet activation. Increased platelet activation based on a hyperreactive 5-HT_{2A} receptor signalling system, may be influenced by antidepressant medication which antagonizes platelet 5-HT_{2A} receptors.

In **chapter 4** whole blood serotonin levels and platelet activation are subject of investigation in depressed versus non-depressed post-MI patients. It has been postulated that increased serotonin-mediated platelet activation in depression may be one of the mechanisms that underlie the increased vulnerability of depressed post-MI patients to cardiac events and increased levels of blood serotonin have been associated with increased thrombo-embolic events in MI patients. Whole blood serotonin levels are significantly higher in depressed post-MI patients as compared to non-depressed post-MI patients, but plasma levels of β TG, PF4 and sCD40L are not statistically different between the

groups. Regarding whole blood serotonin levels, the data support the hypothesis that depression in post-MI patients may be associated with increased peripheral serotonin levels but regarding platelet activation, data do not support the hypothesis that increased platelet activation may be present in depressed post-MI patients as compared to non-depressed post-MI patients. Treatment with mirtazapine results in a non-significant decrease in β TG and PF4 and an increase in whole blood serotonin levels.

In **chapter 5** results from a brain imaging study on central 5-HT_{2A} receptor binding in depressed and non-depressed post-MI patients is given. It is well documented that serotonergic pathways are implicated in the pathophysiology of depression. In platelets both number and sensitivity of 5-HT_{2A} receptors have been found to be increased in depression and in the brain, depression has been associated in some studies with increased number of 5-HT_{2A} receptors. Data show increased frontal 5-HT_{2A} receptor ligand binding in the brain of depressed post-MI patients as compared to non-depressed post-MI patients. Upregulation or increased sensitivity of the 5-HT_{2A} receptor may be a result of decreased serotonin availability in the synaptic cleft, or a failure to downregulate 5-HT_{2A} receptors.

In **chapter 6** inflammatory status as assessed by measurement of cytokines IL-6 and TNF- α ; the soluble cytokine receptors sIL-6R, sTNF-RI and sTNF-RII; neopterin; and the inflammation-sensitive plasma proteins (ISPs) CRP and haptoglobin is reported in a group of 57 patients with a diagnosis of depression post-MI and in a control group of 46 non-depressed post-MI. Data from literature have shown that both MI and depression are associated with inflammation. Results show no increased inflammatory status in depressed post-MI patients as compared to non-depressed post-MI patients. Possible confounding factors such as high percentage of patients receiving statins are discussed. The conclusion is that there is no indication of increased inflammation in depressed post-MI patients as compared to non-depressed post-MI patients.

In the **epilogue** the main conclusions of the thesis are summarized and an attempt is made to integrate findings with respect to their possible role in the relation between depression and MI, resulting in a final model as presented in figure 2.

Samenvatting

Er zijn steeds meer aanwijzingen uit de literatuur dat patiënten met een myocard infarct (MI) een verhoogd risico hebben om een depressieve stoornis te ontwikkelen. Daarbij blijkt het hebben van een depressieve stoornis een significante onafhankelijke risicofactor te zijn voor het krijgen van een recidief cardiovasculaire gebeurtenis bij patiënten met reeds aanwezig hart- en vaatlijden. Zowel cross-sectionele als prospectieve studies, hebben aangetoond dat depressie niet alleen een belangrijke cardiovasculaire risicofactor voor cardiaal belaste patiënten maar ook voor gezonde individuen is. Specifieke neurobiologische afwijkingen die bij depressiviteit zijn geobserveerd (zoals sympatisch-adrenerge dysregulering, afgenomen variabiliteit in het hartritme, dysfunctionele bloedplaatjes, afwijkende endotheelfunctie, afwijkingen in het fibrinolytisch systeem, serotonerge dysfunctie, afwijkingen in het immuunsysteem, en afgenomen omega-3 meervoudig verzadigde vetzuren) zijn voorgesteld als mechanismen die mogelijk een rol spelen in de relatie tussen het voorkomen van depressieve klachten en cardiovasculaire ziektes.

Het is de opzet van dit proefschrift om bij te dragen aan het ontrafelen van mogelijke neurobiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan de relatie tussen het hart en de psychische gesteltenis (*linking heart and mind: titel proefschrift*), in het bijzonder tussen MI en depressie. Daarnaast wordt ook ingegaan op de mogelijke factoren die een rol zouden kunnen spelen in de relatie tussen post-MI depressie en verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Dit laatste is echter niet direct onderzocht in dit proefschrift.

Het proefschrift omvat vier onderwerpen die mogelijk betrokken zijn in de pathofysiologie van depressie en MI: omega-3 meervoudig verzadigde vetzuren (Deel 1), plaatjes en serotonine (Deel 2), 5-HT_{2A} receptor binding in de hersenen (Deel 3), en het immuun systeem (Deel 4). Het proefschrift is opgesplitst in vier delen (hoofdstuk 1 tot en met 7). Het wordt voorafgegaan door een inleiding (Proloog) en wordt afgesloten met een algemene beschouwing (Epiloog).

De **proloog** geeft een overzicht van de literatuur ten aanzien van voorgestelde pathofysiologische mechanismen tussen het optreden van depressieve klachten en MI en het geeft een korte inleiding op de vier onderwerpen die in dit proefschrift onderwerp van onderzoek zijn.

Hoofdstuk 1 is een overzichtsartikel over de rol van lange keten omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren (n-3LCPUFA) in de relatie tussen MI en depressie aan de ene kant en in de relatie tussen post-MI depressie en toegenomen risico op cardiovasculaire gebeurtenissen aan de andere kant. Literatuur ten aanzien van PUFA status in depressieve patiënten en patiënten met hart- en vaatziekten is samengevat. De invloed van n-3PUFA's op structuur en functie van membranen, hun rol bij eicosanoid synthese, inflammatoire reacties en hun invloed op intra-cellulaire signaaltransductie en gen expressie wordt uiteengezet. Weinig is bekend over het effect van antidepressiva op PUFA status. Ten aanzien van PUFA supplementatie studies is

een afname van cardiale dood in MI patiënten en een reductie in symptomen van bipolaire stoornis gerapporteerd.

Hoofdstuk 2 rapporteert de bevindingen van lange keten omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren (n-3 LCPUFA) in depressieve en niet depressieve post-MI patiënten, uitgedrukt als arachidonzuur/timnodonzuur ratio (AA/EPA ratio). Een vermindering van n-3 LCPUFAs is waargenomen bij depressieve patiënten en tevens is een vermindering van n-3 LCPUFAs in verband gebracht met verhoogde prevalentie van hart- en vaatziekten. Vergeleken met niet-depressieve post-MI patiënten, hebben de depressieve post-MI patiënten hogere AA/EPA ratio's. Als depressie na MI geassocieerd is met hogere AA/EPA ratio's, dan zou PUFA status één van de pathofysiologische mechanismen kunnen zijn die ten grondslag liggen aan de relatie tussen MI en depressie. De wijze waarop PUFAs stemming kunnen beïnvloeden wordt beschreven. Omdat een relatieve n-3 LCPUFA depletie geassocieerd is met toename van prothrombotische en proatherogene eicosanoiden en een toename van inflammatoire parameters, kan men veronderstellen dat PUFAs tevens een rol spelen in de relatie tussen depressie post-MI en toename van cardiovasculaire gebeurtenissen.

Hoofdstuk 3 is een overzichtartikel over plaatjesactivatie en plaatjesaggregatie in depressieve patiënten met of zonder coronairlijden. Data over het effect van antidepressieve medicatie op plaatjesactivatie wordt uiteengezet. Er zijn aanwijzingen dat plaatjesactivatie is toegenomen in depressieve patiënten. Plaatjes van patiënten met een depressieve stoornis vertonen een hyperactief 5-HT_{2A} signaal transductie systeem, gemeten door toename van het vrijkomen van calcium na stimulatie van plaatjes met serotonine. Depressie lijkt samen te gaan met een toegenomen gevoeligheid voor serotonine-gemedieerde plaatjesactivatie. Toegenomen plaatjesactivatie gebaseerd op een hyperactief 5-HT_{2A} signaal transductie systeem, zou beïnvloed kunnen worden door antidepressieve medicatie die de 5-HT_{2A} receptor antageeert.

In hoofdstuk 4 worden serotonine bloedspiegels en plaatjesactivatie onderzocht in depressieve en niet-depressieve post-MI patiënten. Toegenomen serotonine-gemedieerde plaatjesactivatie in depressieve patiënten is naar voren gebracht als een van de mechanismen die ten grondslag kunnen liggen aan de toegenomen gevoeligheid van depressieve post-MI patiënten voor cardiovasculaire gebeurtenissen en verhoogde serotonine bloedspiegels zijn in verband gebracht met toegenomen thrombo-embolische gebeurtenissen in MI patiënten. In de depressieve post-MI patiënten bleken de serotonine bloedspiegels significant hoger te zijn dan bij de niet-depressieve post-MI patiënten. Bloedspiegels van β TG, PGF₄ en sCD40L waren echter niet verschillend tussen beide groepen. De uitkomst ten aanzien van de serotonine spiegels ondersteunt de hypothese dat depressie in post-MI patiënten geassocieerd is met verhoogde serotonine spiegels, maar ten aanzien van de plaatjesactivatie is er geen ondersteuning voor de hypothese dat depressie post-MI gepaard gaat met verhoogde plaatjesactivatie. Behandeling met mirtazapine gaf een

niet-significante daling in bloedspiegels van β TG en PF4 en een niet-significante toename in serotonine bloedspiegels.

De data over 5-HT_{2A} receptor binding in de hersenen in depressieve en niet-depressieve post-MI patiënten zijn in **hoofdstuk 5** beschreven. Literatuurgegevens wijzen op de betrokkenheid van het serotonerge systeem in de pathofysiologie van depressie. Studies hebben laten zien dat depressie samen gaat met zowel een toegenomen aantal als een toegenomen gevoeligheid van 5-HT_{2A} receptoren op plaatjes en in de hersenen hebben sommige studies uitgewezen dat depressie samen gaat met een toename van aantal 5-HT_{2A} receptoren. De gegevens laten een toename zien van 5-HT_{2A} receptor binding in de frontale hersenkwab in de depressieve post-MI patiënten vergeleken met de niet-depressieve post-MI patiënten. Opregulering of toegenomen gevoeligheid van de 5-HT_{2A} receptor zou een resultaat kunnen zijn van verminderde beschikbaarheid van serotonine in de synaptische spleet of door een onvermogen om 5-HT_{2A} receptoren te downreguleren.

In **hoofdstuk 6** zijn inflammatoire parameters zoals cytokine IL-6, TNF- α , de oplosbare cytokine receptoren sIL-6R, sTNF-RI en sTNF-RII, neopterine, en de acuut fase eiwitten CRP en haptoglobine bepaald in een groep van 57 patiënten met een depressie na een MI en in een controle groep van 46 niet-depressieve patiënten na MI. Gegevens uit de literatuur hebben een toegenomen inflammatoire status beschreven bij zowel depressieve als MI patiënten. De resultaten wijzen op de afwezigheid van een toegenomen inflammatoire status bij depressieve post-MI patiënten ten opzichte van de niet-depressieve post-MI patiënten. Het effect van mogelijke confounders zoals de inname van statines op de resultaten, wordt aan de orde gebracht. De conclusie is dat er geen aanwijzingen zijn van een toegenomen inflammatoire status bij depressieve post-MI patiënten ten opzichte van de niet-depressieve post-MI patiënten.

In de **epiloog** worden de belangrijkste conclusies samengevat en wordt een voorstel gedaan om de verschillende bevindingen te integreren ten aanzien van hun mogelijke betrokkenheid in de relatie tussen depressie en MI. Dit leidt tot een integraal model dat in figuur 2 is weergegeven.