

Anjiyotensin II Reseptör Antagonisti Valsartan ile İlişkili Depresyon; Olgu Bildirimi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Numan Konuk¹, Mustafa Aydın², Ömer Akay¹

ÖZET:

Anjiyotensin II reseptör antagonisti valsartan ile ilişkili depresyon; olgu bildirimi ve literatürün gözden geçirilmesi

Bu yazıda anjiyotensin reseptör antagonisti valsartan kullanımıyla ilişkili, intihar düşüncelerinin de eşlik ettiği bir ağır depresyon olgusu bildirilmiştir. İki farklı gurup antidepressan ilaca olumlu yanıt vermeyen depresyon, çarpıcı bir şekilde valsartan kullanımının sonlandırılmasıyla gerilemiştir. Özellikle valsartan kullanımı ile olmak üzere, anjiyotensin reseptör antagonizmi sonucu ortaya çıkabilen duygudurum değişikliklerinin muhtemel mekanizmaları ve ilişkili durumlar tartışılmıştır. Klinisyenler nadir de olsa valsartan kullanımı ile ortaya çıkabilecek duygudurum değişiklikleri konusunda uyanık olmalıdır.

Anahtar sözcükler: valsartan, anjiyotensin reseptör antagonistleri, ilaca bağlı depresyon

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:187-191

ABSTRACT:

Depression associated with valsartan, angiotensin II receptor antagonist; case report and review of the literature

Severe depression with suicidal ideation associated with the use of the valsartan, an angiotensin receptor antagonist, is reported. The patient, who was unresponsive to antidepressant medication with two different groups, dramatically recovered following discontinuation of valsartan. Possible mechanisms and related issues of mood changes which caused by angiotensin II receptor antagonists, especially with valsartan are discussed. Clinicians should be aware that valsartan may cause mood changes.

Key words: valsartan, angiotensin receptor antagonists, drug induced depression

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:187-191

GİRİŞ

Depresyon pek çok ilacın yan etkisi olarak ortaya çıkabilmektedir. Bazı kardiyak ve antihipertansif ilaçlar da depresyona yol açabilir (1,2). Tartışmalı olmakla birlikte, 1950'li yıllardan beri gündemde olan reserpinin depresyona yol açtığı gözlemi, depresyonda monoaminerjik hipoteze temel oluşturmaktadır (3). Hipertansiyonun etkin tedavisi için yeni ilaçlar geliştirildikçe bu ilaçların güvenlik profili de araştırmaların ilgi alanına girmektedir. Özellikle ilaç kullanımının yoğunlaştığı geriatrik yaş grubunda, antihipertansif ilaçlara bağlı psikiyatrik tablolar göz önünde tutulmalıdır. Anjiyotensin reseptör antagonistleri ile depresyon ilişkisini bildiren yayın sayısı ise oldukça sınırlıdır (4-6).

Anjiyotensin II (AT II), renin-anjiyo-

tensin-aldosteron (RAA) sisteminin aktif bir hormonudur. AT II çeşitli dokuların hücre membranlarındaki spesifik reseptörlere bağlanır. Özellikle kan basıncının düzenlenmesi olmak üzere çeşitli fizyolojik etkilere sahip olan AT II güçlü bir vazopressör olmakla birlikte vücutta su tutulmasını ve aldosteron salgılanmasını da sağlar. Valsartan oral yoldan alınarak etki gösteren spesifik AT II reseptör blokörü olan bir antihipertansiftir (4).

Anjiyotensin II'nin, AT1 ve AT2 olmak üzere bilinen iki reseptör alt tipi mevcuttur. valsartan diğer AT II reseptör antagonistlerinden farklı olarak, selektif biçimde AT1 reseptör alt tipini bloke eder. Valsartan Anjiyotensin I (AT I)'i AT II'ye dönüştüren Anjiyotensin Dönüştürücü Enzimi (ADE) inhibe etmez, dolayısıyla bradikinin ve P maddesini artırıcı etkisi yoktur (4).

AT II reseptör antagonistleri, ADE in-

¹Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Zonguldak-Türkiye
²Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Zonguldak-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Yrd. Doç. Dr. Numan Konuk, ZKÜ Tıp Fakültesi
Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Psikiyatri AD, 67600 Zonguldak-Türkiye

Telefon / Phone: +90-372-261-0169/1589
Faks / Fax: +90-372-261-0155

Elektronik posta adresi / E-mail address:
geronto@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
5 Şubat 2005 / February 5, 2005

hibitörlerine göre kullanıma yeni girmiştir.

RAA sistemi ile çeşitli nörotransmitterler ilişkili gibi gözükmektedir. RAA sisteminin nöroendokrin etkilerini anlamak için bu sistem üzerinde etkili ilaçlarla ortaya çıkan nöropsikiyatrik tabloları ve RAA sisteminin fizyolojik işleyişini gözden geçirmek yararlı olacaktır. RAA sistemi ile hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) eksen birbiri ile yakından ilişkilidir. ACTH gerek kortizol gerekse aldosteron için ortak bir uyarıcıdır. Mineralokortikoidler kortizol salınımını baskılar ve anjiyotensin II hipotalamus düzeyinde kortikotropin salıcı hormon (CRH) ve vasopressin salınımını uyarır (7). Murck ve arkadaşları depresyonda hiperkortizolemi ile sonuçlanan HPA eksenindeki aktivite artışı ile RAA sisteminin ilişkilerini araştırmışlar ve depresif hastalarda gözlenen artmış aldosteron konsantrasyonunun güçlü bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Bu değişiklikten AT II transmisyonunun gerek hipotalamik gerek adrenal medulla üzerindeki etkinlik artışının sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (8).

Literatürde bildirilen anjiyotensin reseptör blokörleri ile ilişkili depresyon oldukça az sayıdadır (4-6). Kumbasar ve arkadaşları valsartan ile intihar girişiminde bulunan bir olgu dolayısıyla yüksek doz valsartanın güvenliğini bildirmişlerdir (9).

ADE inhibitörlerinin daha çok öksürük yan etkisi ile ilişkilendirilen P maddesini arttırıcı etkileri valsartanda bulunmamaktadır. Öte yandan antidepresan geliştirme çabalarına paralel olarak, P maddesi antagonistleri yeni bir hedef olarak değerlendirilmektedir (10). Bu durum P maddesi ile duygudurum değişikliklerinin muhtemel etyolojik ilişkinin göstergesi olarak ele alınabilir. Bu yazıda AT II reseptör antagonisti valsartan kullanımı ile ortaya çıkan bir depresyon olgusu sunulmuş ve Renin– Anjiyotensin–Aldosteron Sistemi ile depresyon etiyopatogenezi arasındaki ilişki gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

A., 69 yaşında, evli, erkek hasta, hipertansiyon ve kalp yetmezliği tanıları ile kardiyoloji polikliniğinin tabibinde olan hasta “dünyadan gönlünün geçmesi”, özellikle sabah saatlerinde belirginleşen iç sıkıntısı, evhamlanma, yavaşlama ve kendini balkondan atarak intihar etmeyi düşünme şikayetleri ile psikiyatri polikliniğinde konsülte edildi. Başvurusundan yaklaşık 3 ay

önce başlayan bu şikayetlere, uykuya dalma güçlüğü, sabah erkenden uyanma, iştahta azalma, kilo kaybı, bitkinlik ve cinsel ilgide azalma şikayetlerinin de eşlik ettiği öğrenildi. Alışkanlıklarından eskisi gibi haz almadığını bildiren hastanın aynı zamanda zihnini toplama güçlüğüne atfettiği ekonomik sorunları ile baş edeme kaygısı mevcuttu. Başvurusu sırasında yapılan psikiyatrik muayenesinde bilinci açık, oryantasyonu yerinde, amaca yönelik konuşan, kognitif yetileri normal olan hastada depresif duygudurum, anhedoni, anergi, suçluluk ve değersizlik fikirleri, suicidal fikirler, dikkat ve konsantrasyon güçlüğü, insomni, anoreksi ve libido azalması saptandı. Herhangi bir psikotik semptom saptanmadı. Entelektüel içgörüsü yerinde olan hasta yaşadıklarını anlamlandıramadığı için iki ay önce bir psikiyatriste gittiğini ve kendisine Major Depresyon tanısı ile 20 mg/gün sitalopram başlandığını bildirdi. Hasta bir ay kadar kullanmasının ardından, 30 mg/gün mianserin ile değiştirilen tedaviyi tolere edemediğini ve özellikle intihar etme niyeti olmak üzere şikayetlerinin daha da arttığını ifade etti. Hastanın alkol ve sigara alışkanlığı yoktu. Özgeçmişinde son iki ay dışında psikiyatrik hastalığı olmayan hastanın soygeçmişinde depresyon ya da diğer psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu. Tedavi görmediği benign prostat hipertrofisi mevcuttu. Tam kan sayımı ve tiroid fonksiyon testleri ile folat ve B12 düzeylerini içeren rutin biyokimya değerleri normal sınırlarda idi. Kardiyoloji kliniği tarafından yapılan muayenede, PA akciğer radyografisi, EKG ve ekokardiyografi tetkiki ile gösterilen sol ventrikül hipertrofisi ve çıkan aortada genişleme mevcuttu. Myokard sintigrafisi normaldi. Nörolojik muayenesinde özellik yoktu.

Anamnezinden depresyonla ilişkilendirilebilecek herhangi bir olumsuz yaşam olayına maruz kalmadığı öğrenildi. Hastanın şikayetlerinin başlamasından bir ay önce hipertansiyon için iki yıldır kullandığı 160 mg/gün verapamil'in 160 mg/gün oral valsartan ile değiştirildiği ve şikayetlerinin valsartan kullanmaya başladıktan sonra günbegün arttığı öğrenildi. Hastanın valsartan kullanımını hemen takiben duygudurum değişiklikleri yaşadığının öğrenilmesi üzerine kardiyoloji konsültasyonu ile valsartan ve mianserin kullanımı sonlandırıldı. Hipertansiyon kontrolü için 10 mg/gün amlodipin tedavisi başlandı. Bu tedavi ile hastanın kan basıncı kontrol altına alındı. Herhangi bir antidepresan tedavi başlanmayan hastanın haftalık psikiyatrik kontrollerinde val-

sartanın kesilmesini takiben üç gün içinde belirgin olarak kendisini eskisi gibi iyi hissettiği ve bir hafta sonra depresif duygudurumunun ve suicidal fikirlerinin kaybolduğu saptandı. Onbeş gün sonra anhedoni, iştah azalması, libido değişiklikleri ve insomninin de tamamen normale döndüğü gözlemlendi. Kardiyoloji kontrollerinde kan basıncının regüle olduğu izlendi. İlk vizitinde 28 olan Hamilton Depresyon Ölçeği puanı ikinci hafta sonunda 4'e geriledi.

TARTIŞMA

Bu olgu anjiyotensin reseptör antagonisti kullanımı-na ikincil gelişen bir major depresyon tablosunu göstermektedir. Hastada valsartan kullanmaya başlandıktan hemen sonra depresif yakınmaların ortaya çıkması ve valsartanın kesilmesiyle depresif belirtilerin çarpıcı biçimde gerilemesi zamansal ilişki bakımından valsartan kullanımına bağlı depresyon tanısını desteklemektedir. Hastanın psikiyatrik özgeçmişinde herhangi bir hastalık bulunmaması ve depresyonla ilişkilendirilebilecek psikososyal stres faktörlerinin olmaması da bu tanıyı destekleyen bir diğer özelliktir. Hastanın yaş grubunda görülebilecek demans dahil olmak üzere bu tabloyu açıklayacak bir başka psikiyatrik tanı da saptanmamıştır. Ayrıca olguda gözlenen depresyon, hipertansiyonun kendisiyle basitçe ilişkili, hastanın yaşam kalitesindeki düşüş veya hastalığa verilen olası bir tepki gibi durmamaktadır.

Patten, tıbbi amaçlı kullanılan ilaçlarla ortaya çıkan depresif tabloları gözden geçirdiği yazısında ilaca bağlı depresif tabloların major depresyon ile semptomlar bazında farklılaştığını bildirmiştir (11). Bildirdiğimiz olgunun da endojen nitelikli depresyonu andıran diurnal varyasyon göstermesi ve melankolik öğelerin varlığına rağmen içgörünün kısmen ve duygudurum reaktivitesinin tamamen korunması; semptom bazında diğer ağır major depresyon olgularından farkını ortaya koymaktadır. Olgunun iyileşme sürecinde öncelikle kognitif daha sonra emosyonel ve en son vejetatif bulgularının gerilemesi, ilaç kullanımı ile ilişkisiz diğer depresif hastaların tedaviye cevap biçimlerine benzememektedir.

Antihipertansif tedavi ile ortaya çıkan ve yaşam kalitesini önemli biçimde etkilediği gibi tedavi uyumunu bozan bir diğer konu cinsel işlev bozukluğudur. Olgu-

nun erektile fonksiyonu normal olmakla birlikte libido azalması şeklinde gözlenen cinsel işlev bozukluğu depresif sendromun bir parçası olarak yorumlanmıştır. Bu anlamda antihipertansif ilaçlar içinde en az cinsel işlev bozukluğu yapan grubun ADE inhibitörleri olduğu, valsartanın beta blokörlere göre daha düşük oranda cinsel işlev bozukluğu yaptığı gösterilmiştir (12).

Tedavide ilaç seçimini etkileyecek olan, antihipertansif ilaçların depresyon ortaya çıkarma riskini karşılaştıran çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Bu tutarsızlığa rağmen sonuçta ADE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörler ve diüretikler depresyonla daha az ilişkili gibi görünmektedir. Reserpin, alfa metil dopa ve beta blokörler depresyonla en güçlü ilişkiyi sergilerken guanetidin, klonidin, hidralazin ve prazosinin bu iki grubun arasında yer aldığı bu tip çalışmaların daha sık tekrarlayan bir bulgusudur (2,13).

Nadir de olsa kalsiyum kanal blokörleri duygudurum düzenleyici olarak kullanılmaktadır. Ancak olgunun psikiyatrik özgeçmişinde depresyon bulunmaması dolayısıyla, kardiyolog tarafından valsartan başlanmadan önce hastanın kullanmakta olduğu verapamilin ani sonlandırılmasının mevcut depresif tablonun gelişimine katkısı olmadığı düşünülmüştür.

AT II reseptör antagonistleri ile ilişkili depresyonun ortaya çıkış süresi ve ilaç kesilmesini takiben görülen düzelmeler açısından olgu literatürde bildirilen olgular ile benzer özellikler sergilemektedir. Literatürde bildirilen valsartan ile ilişkili depresyon olgularında da depresyonun günler içinde gelişip, ilacın kesilmesini takiben yine günler içinde gerilediği bildirilmiştir (4).

Anjiyotensin reseptör antagonisti olan losartanın, vasküler demans veya alzheimer demanslı hastalarda kognitif işlevler açısından olumlu etkilerinden bahsedilmiştir (14). AT II antagonistlerinin bu etkileri nedeniyle RAA sisteminin bellek işlevleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (15). Tedesco ve arkadaşları hipertansif hastalardaki kognitif kayıpların sıradan vasküler sebeplerle değil RAA sistemi ile ilgili olduğunu ve anjiyotensin reseptör antagonistlerinin bu hastalardaki kognitif kayıplar üzerinde olumlu rolü olabileceğini bildirmişlerdir (16).

RAA sistemi üzerinde etkili bir diğer antihipertansif ilaç grubu ADE inhibitörleridir. ADE inhibitörleri kullanımı ile ortaya çıkan depresyon (17), mani (18) ve psikoz (19) olguları bildirilmiştir. Bunun aksine ADE inhibi-

törlerinin depresyon, psikoz ve kognitif kayıplarda olumlu etkilerini bildiren çalışmalar da mevcuttur (20,21).

Merkezi sinir sisteminde eksprese olan ADE, AT II'nin anjiyotensin II'ye hidrolize olmasını sağlar. RAA sisteminin parçası olarak AT II vasopresör etkinin yanında aldosteron salgılanmasını uyaran bir peptittir. Başlıca etkisi kan basıncı regülasyonu olmakla birlikte rodentlerde gösterilen invitro çalışmalarda, ACTH gibi hipofiz hormonlarının salınımını arttırdığı ve CRH'nun uyarıcı etkilerini güçlendirdiği bildirilmiştir (22).

ADE'in merkezi sinir sisteminde bir diğer işlevi P maddesini de içeren nöropeptitlerin yıkımıdır (23). P maddesi antagonistlerinin muhtemel antidepresan etkilerinin gözlenmesi ve MAO inhibitörü kullanımından sonra beyinde P maddesinin azalması nedeniyle; P maddesinin gerek depresyonun patofizyolojisinde gerekse de tedavisinde rolü olduğu öne sürülmüştür (15,24,25). Valsartan'ın AT II'nin AT1 reseptör alt tipine selektivitesi dolayısıyla P maddesini artırıcı etkisi olmasının, duygudurum değişimine etkisi bakımından özel bir önemi olabilir.

Ayrıca ADE geni polimorfizminin antidepresan ilaçların etkisinin başlama süresi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (26).

Dopamin içeren substansia nigra ve striatumdaki hücrelerde AT II reseptörlerinin varlığı AT II'nin dopamin nörotransmisyonu ile de muhtemel bir ilişkisini

göstermektedir (27). Mendelsohn ve arkadaşları ratlarda anjiyotensin infüzyonunun striatumda dopamin salınımını artırmasının, AT II'nin AT 1 reseptör alt tipi tarafından kolaylaştırıldığını ileri sürmüşlerdir (28). ADE inhibitörlerinin insanda dopamin turnoveri üzerine ilişkisi olabileceğini gösteren bir çalışmada perindopril ile tedavi edilen Parkinson hastalarında motor fluktuasyonla ilgili olumlu sonuçlar bildirilmiştir (29).

Yetersiz verilere rağmen RAA sisteminin anksiyete ve depresyonun hayvan modellerinde ortaya konan etkileri mevcuttur. Gard ve arkadaşları yaptıkları araştırma ile değişen anjiyotensin işlevinin depresyon etyolojisinde yerinin olmadığını, fakat tedavisinde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (30).

Bu olguda gösterilen valsartan kullanımı ile ilişkili depresyon, AT II reseptör antagonizması ile nörotransmitterlerin etkileşime girme ihtimalini göstermesi bakımından önemlidir. Gelecekte depresyon etiyopatogenezi ve tedavisinde RAA sistemine yönelik psikonöroendokrin araştırmalar aydınlatıcı olacaktır.

Sonuç olarak; antihipertansif tedavi hastanın yaşam kalitesini ve tedavi uyumunu olumsuz etkileyecek depresyon gelişim riski içermektedir. Hipertansiyon tedavisi yapan hekimler muhtemel ilişkisi nedeniyle valsartan kullanırken depresif belirtiler açısından uyanık olmalıdır. Depresyon ortaya çıkmışsa, durumu daha da kötüleştiren tedaviye antidepresan eklemek yerine farklı gruptan bir antihipertansif ilaç kullanımına geçilmelidir.

Kaynaklar:

1. Keller S, Frishman WH. Neuropsychiatric effects of cardiovascular drug therapy. *Cardiol Rev* 2003; 11: 73-93
2. Prisant LM, Spruill WJ, Fincham JE, Wade WE, Carr AA, Adams MA. Depression associated with antihypertensive drugs. *J Fam Pract* 1991; 33: 481-485
3. Baumeister AA, Hawkins MF, Uzelac SM. The myth of reserpine-induced depression: role in the historical development of the monoamine hypothesis. *J Hist Neurosci* 2003; 12: 207-220
4. Ullrich H, Passenberg P, Agelink MW. Episodes of depression with attempted suicide after taking valsartan with hydrochlorothiazide. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2534-2535
5. Jensen JB. Losartan (Cozaar) and depression. *Ugeskr Laeger* 1997; 159: 2108
6. Ahmad S. Losartan and reversible psychosis. *Cardiology* 1996; 87: 569-570
7. Markham A, Goa KL. Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs* 1997; 54: 299-311
8. Murck H, Held K, Ziegenbein M, Kunzel H, Koch K, Steiger A. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared to controls-a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry* 2003; 29: 3-15
9. Kumbasar B, Atlibatur Akbas F, Serez K, Ger E, Uzunoglu S, Ergen K, Ayer M. High-dose exposure to valsartan with suicidal intention. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 328-329
10. Nutt D. Substance-P antagonists: a new treatment for depression? *Lancet* 1998; 352: 1644-1646
11. Patten SB, Barbui C. Drug-induced depression: a systematic review to inform clinical practice. *Psychother Psychosom* 2004; 73: 207-215

12. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, Marasi G, Mugellini A, Corradi L Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 27-31
13. Beers MH, Passman LJ. Antihypertensive medications and depression. *Drugs* 1990; 40: 792-799
14. Gard PR. Angiotensin as a target for the treatment of Alzheimer's disease, anxiety and depression. *Expert Opin Ther Targets* 2004; 8: 7-14
15. Shepherd J, Bill DJ, Dourish CT, Grewal SS, McLenachan A, Stanhope KJ. Effects of the selective angiotensin II receptor antagonists losartan and PD123177 in animal models of anxiety and memory. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 126: 206-218
16. Tedesco MA, Ratti G, Di Salvo G, Natale F. Does the angiotensin II receptor antagonist losartan improve cognitive function? *Drugs Aging* 2002; 19: 723-732
17. Patterson JF. Depression associated with enalapril. *South Med J* 1989; 82: 402-403
18. McMahon T. Bipolar affective symptoms associated with use of captopril and abrupt withdrawal of pargyline and propranolol. *Am J Psychiatry* 1985; 142:759-760
19. Gillman MA, Sandyk R. Reversal of captopril-induced psychosis with naloxone (letter). *Am J Psychiatry* 1985; 142:270
20. Barnes JM, Barnes NM, Costall B, Horowitz ZP, Ironside JW, Naylor RJ, Williams TJ. Angiotensin II inhibits cortical cholinergic function: implications for cognition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 234-238
21. Bulpitt CJ, Fletcher AE. Cognitive function and angiotensin converting enzyme inhibitors in comparison with other antihypertensive drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 100-104
22. Jezova D, Ochedalski T, Kiss A, Aguilera G. Brain angiotensin II modulates sympathoadrenal and hypothalamic pituitary adrenocortical activation during stress. *J Neuroendocrinol* 1998; 10: 67-72
23. Skidgel RA, Erdos EG. The broad substrate specificity of human angiotensin I converting enzyme. *Clin Exp Hypertens* 1987; A 9: 243-259
24. Shirayama Y, Mitsushio H, Takashima M, Ichikawa H, Takahashi K. Reduction of substance P after chronic antidepressant treatment in the striatum, substantia nigra and amygdala of the rat. *Brain Res* 1996; 739: 70-78
25. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snively D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Rupniak NM. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998; 281:1640-1645
26. Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Minov C, Schwarz MJ, De Jonge S, Rupprecht R, Bondy B. Possible influence of the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene on therapeutic outcome in affective disorders. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 258-259
27. Jenkins TJ, Allen AM, Chai SY, Mendelsohn AF. Interactions of angiotensin II with central catecholamines. *Clin Exp Hypertens* 1995; 17: 267-280
28. Mendelsohn FA, Jenkins TA, Berkovic SF. Effects of angiotensin II on dopamine and serotonin turnover in the striatum of conscious rats. *Brain Res* 1993; 613: 221-229
29. Reardon KA, Mendelsohn FA, Chai SY, Horne MK. The angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, perindopril, modifies the clinical features of Parkinson's disease. *Aust New Zealand J Med* 2000; 30: 48-53
30. Gard PR, Mandy A, Sutcliffe MA. Evidence of a possible role of altered angiotensin function in the treatment but not etiology of depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1030-1034