



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Mineralocorticoid receptor in human brain : a key player in resilience**

Klok, M.D.

### **Citation**

Klok, M. D. (2011, December 15). *Mineralocorticoid receptor in human brain : a key player in resilience*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18250>

Version: Corrected Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18250>

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

## Samenvatting

Tijdens een stressvolle situatie treden allerlei reacties op in het lichaam en in de hersenen. De niveaus van adrenaline in het bloed worden verhoogd, energie in de vorm van glucose wordt vrijgemaakt en de hartslag en de bloeddruk nemen toe. Kort daarna wordt de hoeveelheid van het stress-hormoon cortisol in het bloed verhoogd. Cortisol zorgt voor mobilisatie van glucose en helpt bij het verwerken van relevante informatie van de stressvolle situatie, inclusief de bevordering van geheugenprocessen. Daarnaast wordt ook de keuze van het juiste gedrag passend bij de stressvolle situatie bevorderd. Deze verschillende reacties zorgen ervoor dat iemand de juiste emoties en het juiste gedrag vertoont, dat lichaam en geest in balans blijven en dat diegene de stressvolle situatie onthoudt en weet hoe te reageren als een soortgelijke situatie zich later opnieuw voordoet. Het meest stressvol zijn situaties waarbij men geen informatie heeft over wat er te gebeuren staat en er ook geen invloed op kan uitoefenen, maar wel een angstig gevoel heeft dat het niet goed zal gaan; bijvoorbeeld wanneer ontslag dreigt. Dat is werkstress van de ergste soort.

Cortisol wordt geproduceerd en uitgescheiden door de nier, komt in het bloed terecht en uiteindelijk in het gehele lichaam, inclusief de hersenen. Het hormoon cortisol heeft sterke effecten op het lichaam en de hersenen. Deze effecten in de hersenen komen tot stand door twee eiwitten waar cortisol aan kan binden; de zogenaamde glucocorticoïd receptor (GR) en de mineralocorticoïd receptor (MR). Deze twee receptor typen komen in verschillende mate voor in de hersenregio's die een belangrijke rol spelen bij emoties en gedrag (het limbische systeem). De MR en GR vervullen hun functie door na het binden van het hormoon cortisol de expressie van andere genen te beïnvloeden; dat zijn genen die coderen voor eiwitten die invloed hebben op de psychologische en fysiologische reacties op stress en het aanpassingsvermogen. Deze genetische effecten verlopen langzaam; het duurt gemiddeld een uur voordat een meetbare verandering in de eiwitexpressie tot stand komt. Recentelijk zijn er varianten (celmembraan-gebonden) van de receptoren aangetoond die zorgen voor snellere effecten van de steroïden op (neuronale) activiteit in de hersenen.

De MR en de GR vullen elkaar aan wat betreft het tot stand brengen van de effecten van cortisol; de MR is vooral betrokken bij de initiële reacties op stress, terwijl de GR ervoor zorgt dat de stress reacties niet te ver doorschieten. Cortisol zorgt er via de GR ook voor dat er energie vrijkomt die nodig is voor herstel. Dit proefschrift is gericht op de MR en dan met name op veel voorkomende genetische varianten van de *MR*, die mogelijk betrokken zijn bij individuele verschillen in de reactie op stress.

Onderzoek heeft aangetoond dat de MR een belangrijke rol speelt in de mate van flexibiliteit waarmee een dier of een mens reageert op lastige (stressvolle) situaties. Daarom wordt verondersteld dat genetische varianten van de *MR* mogelijk de vatbaarheid van mensen voor stress beïnvloedt, wat gevolgen kan hebben voor het ontwikkelen van een stress-gerelateerde stoornis zoals depressie. Vandaar dat medicijnen die gericht zijn op de MR wellicht kunnen leiden tot verlichting van klinische symptomen. Recent onderzoek heeft aangetoond dat wanneer de MR gestimuleerd wordt in combinatie met het gebruik van een

vaak voorgeschreven antidepressivum (SSRI), dit de effecten van het medicijn versterkt. Toch zijn er tot nu toe geen publicaties verschenen waarin een duidelijke relatie tussen *MR* genvarianten en de vatbaarheid voor stress en depressie wordt beschreven.

Het **doel** van dit proefschrift was dan ook om de invloed van *MR* genvarianten op neuro-hormonale regulatie (cortisol) en psychologisch functioneren te bepalen. Om dit doel te bereiken hebben we getracht genetische varianten van de *MR* die vaak voorkomen in de algemene populatie te identificeren en te karakteriseren. Vervolgens hebben we met behulp van zogenaamde genetische associatie studies bepaald of deze *MR* genvarianten van betekenis zijn. We hebben onderzocht of de *MR* genvarianten invloed hebben op cortisol regulatie bij patiënten met depressie. Daarnaast hebben we bepaald of de *MR* genvarianten relateren aan verschillen in persoonlijkheidskenmerken die het risico op depressie voorspellen. Tot slot hebben we bepaald of de *MR* genvarianten in verband gebracht kunnen worden met het risico op een depressieve stoornis zelf.

De studies beschreven in dit proefschrift zijn gebaseerd op de hypothese dat verschillen in *MR* versus *GR* expressie in de hersenen invloed hebben op de vatbaarheid van iemand voor stress-gerelateerde stoornissen zoals depressie. Tot nu toe zijn er maar enkele publicaties verschenen waarin vergelijkingen werden gemaakt tussen receptor expressie in *postmortem* hersenen van depressieve patiënten en niet-depressieve controles. Wij hebben *MR* transcript expressie (waaronder de twee zogenaamde 'splice varianten'  $MR\alpha$  en  $MR\beta$ ) bepaald in vijf limbische hersenstructuren, waarbij gebruik gemaakt werd van *postmortem* hersenweefsel van zes personen zonder depressie en van zes personen die gediagnostiseerd waren met een ernstige depressieve stoornis (**Hoofdstuk 2**). De hoogste *MR* expressie werd gedetecteerd in de hippocampus (waar de expressie hoger was dan de transcript expressie van de *GR*), terwijl veel lagere *MR* expressie niveaus werden gemeten in de amygdala, de cingulate gyrus, de inferior frontale gyrus en de nucleus accumbens (dat is 20–100 maal lager). In alle regio's was de expressie van de  $MR\beta$  variant lager dan de  $MR\alpha$  expressie. Opvallend genoeg was de *MR* expressie significant lager in het hersenweefsel van de patiënten met depressie, met name in de hippocampus, de inferior frontale gyrus en de cingulate gyrus. Ook was de *GR* expressie enigszins verlaagd in de hersenen van de depressieve patiënten. De verlaagde expressie van *MR* in de hersenen van patiënten met depressie zou een verklaring kunnen zijn voor de verstoringen in de hormonale regulatie, emoties en cognitieve flexibiliteit, die vaak waargenomen worden bij patiënten met depressie.

Voorheen zijn er twee genetische variaties in de DNA sequentie van het *MR*-gen (zogenaamde single nucleotide polymorphisms, SNPs; de *MR* -2G/C en I180V SNPs in exon 2) geïdentificeerd die invloed hebben op het functioneren van de *MR*. In het hier beschreven onderzoek hebben we bepaald of er meer van deze *MR* genvarianten voorkomen, met name in de DNA sequentie die codeert voor de zogenaamde promotor regio van het *MR*-gen. De promotorsequentie van een gen is belangrijk voor context-afhankelijke (dat is weefsel-, tijd- en situatie-afhankelijke) expressie van het gen en dus kunnen genetische variaties in deze sequentie resulteren in verschillen in expressie (**Hoofdstuk 3**). In totaal werden acht SNPs geïdentificeerd in een sequentie van de *MR*

promotor regio van bijna 4000 DNA basenparen (nucleotiden). De promotor SNPs waren sterk gekoppeld aan de twee al eerder beschreven SNPs (in exon 2). Tezamen resulteren de SNPs in drie SNP combinaties, zogenaamde haplotypes, die vaak voorkomen in de algemene populatie. Met behulp van een test in cellen kon worden aangetoond dat de SNPs in de *MR* promotor inderdaad invloed hadden op de activiteit van de promotor; haplotype 2 (freq. ~0.38) resulteerde in een hoger afschrijven (transcriptie) van het gen en dus in meer genexpressie vergeleken met de haplotypes 1 en 3. In combinatie met de eerder gevonden gegevens aangaande de *MR* genvarianten in exon 2 betekent dit dat haplotype 2 resulteert in een (1) hogere gentranscriptie (meer mRNA), (2) verhoogde translatie (meer eiwit) en (3) toegenomen transactivatie (expressie) van de genen die via de *MR* door cortisol beïnvloed worden. Vervolgstudies zijn nodig om te bepalen of haplotype 2 ook resulteert in hogere *MR* expressie in de hersenen. Desalniettemin, duiden de resultaten erop dat deze veelvoorkomende *MR* genvarianten het functioneren van de *MR* beïnvloeden. Daarom kunnen we deze *MR* SNPs en haplotypes goed gebruiken om de relatie tussen genetische varianten van de *MR*, verschillen in hormonaal en psychologisch functioneren en het risico op depressie te onderzoeken.

**Hoofdstuk 4** beschrijft de resultaten van een eerste genetische studie naar de rol van de *MR* in het psychologisch functioneren van individuen die geselecteerd waren uit de algemene populatie. De *MR* haplotypes 1 tot 3 werden getest op hun relatie met verschillen in dispositioneel optimisme. Dispositioneel optimisme geeft aan in welke mate mensen in het algemeen positieve verwachtingen hebben betreffende hun toekomst. Het is aangetoond dat optimisme invloed heeft op succesvol gedrag in stressvolle situaties, die dan overigens ook als minder stressvol ervaren worden. Voorts leidt optimisme tot een hogere levensverwachting en een lager risico op depressie. Wij vonden in deze eerste studie onder een groep ouderen dat specifiek *MR* haplotype 2 gekoppeld was aan een verhoogd dispositioneel optimisme, maar alleen bij vrouwen en niet bij mannen.

**Hoofdstuk 5** beschrijft de resultaten van een tweede studie onder een groep studenten, die uitgevoerd werd als vervolgstudie op die beschreven in **Hoofdstuk 4**. De *MR* haplotypes 1 tot 3 werden getest op hun relatie met verschillen in de psychologische (cognitieve) reactie op een sombere stemming. Wij waren met name geïnteresseerd in de relatie met gedachten van hopeloosheid, die namelijk per definitie in vers gekoppeld zijn aan optimisme (pessimisme) en een hoger risico op depressie kunnen voorspellen. We vonden dat *MR* haplotype 2 gekoppeld was aan minder gedachten van hopeloosheid en weer alleen bij vrouwen en niet bij mannen. Dit is overeenkomstig de resultaten zoals beschreven in **Hoofdstuk 4**. Daarnaast werd een eerste indicatie gevonden voor een relatie tussen haplotype 2 en een lager risico op depressie.

Eerdere studies uitgevoerd door onze groep en door anderen hebben laten zien dat de veelvoorkomende *MR* SNPs en haplotypes relateren aan verschillen in cortisolspiegels bij gezonde individuen. In **Hoofdstuk 6** beschrijven we de resultaten van een studie naar de relatie tussen de *MR* genvarianten en cortisolspiegels bij patiënten met depressie. We vonden echter geen relatie tussen de *MR* genvarianten en de cortisol ochtendcurve (cortisol awakening rise, CAR) in de totale groep van patiënten. Er werd echter wel een duidelijke

relatie gevonden tussen de -2G/C SNP en de CAR bij de patiënten die regelmatig 'selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)' gebruiken, waarbij sommige patiënten (met het -2G/G genotype) een verhoogde CAR hadden, terwijl andere (dragers van het -2 C-allel) een lage of zelfs een vlakke CAR lieten zien. De *MR* I180V SNP had geen beduidende invloed op het verloop van de cortisol ochtend curve. Met betrekking tot de haplotypes was met name *MR* haplotype 2 gerelateerd aan een lagere CAR. Ook haplotype 3 was gerelateerd aan een lagere CAR, maar dit effect was wel kleiner. De resultaten suggereren dat de *MR* deel uitmaakt van het werkingsmechanisme van antidepressiva. Nu is de vraag of de *MR* genvarianten ook relateren aan verschillen in klinische reacties van de patiënten op de SSRIs. Om deze vraag te beantwoorden zijn langdurige studies nodig waarin de vermindering van klinische symptomen van de patiënten gedurende een aantal jaren wordt gevolgd.

De studie beschreven in **Hoofdstuk 7** werd uitgevoerd om te onderzoeken of de resultaten aangaande de relatie van de *MR* genvarianten met het risico op depressie, beschreven in **Hoofdstuk 5**, konden worden herhaald bij een grote groep van patiënten met depressie en gezonde controles. Weer was *MR* haplotype 2 gerelateerd aan een lager risico op depressie en weer alleen bij vrouwen en niet bij mannen. Belangrijk om te noemen is dat de relatie alleen gevonden werd bij de vrouwen die 51 jaar of jonger waren en dan voornamelijk in de vrouwen die 41 jaar of jonger waren. Bij de vrouwen boven de 51 jaar werd geen relatie gevonden tussen de *MR* genvarianten en het risico op depressie. Het is mogelijk dat geslachtshormonen een rol spelen in de relatie tussen de *MR* genvarianten en het risico op depressie. Om dit te achterhalen zijn vervolgstudies nodig.

### **Concept van de relatie tussen de *MR* in de hersenen en depressie**

De gegevens laten zien dat de *MR* expressie in het limbische hersensysteem van depressieve patiënten lager was, terwijl veelvoorkomende *MR* genvarianten gekoppeld waren aan verschillen in ochtend-cortisol en persoonlijkheid, dusdanig dat ze invloed uitoefenden op het risico op depressie. En inderdaad, de *MR* genvarianten waren gerelateerd aan verschillen in het risico op depressie onder een grote groep depressieve patiënten en controles. Tezamen blijkt uit de gegevens dat *MR* haplotype 2 (freq. ~0.38) als een beschermende factor tegen depressie functioneert, terwijl de haplotypes 1 en 3 het risico op depressie verhogen. De resultaten gelden met name voor vrouwen en niet voor mannen. Dit is hoogst interessant, gezien het feit dat depressie bij vrouwen twee keer zo vaak voorkomt als bij mannen. Belangrijk is ook dat de *MR* genvarianten invloed kunnen hebben op de effecten van antidepressiva (in ieder geval SSRIs) op cortisolspiegels.

Wij stellen dat de *MR* in het limbische hersensysteem een belangrijke functie vervult bij de centrale rol die het hormoon cortisol speelt in het bepalen van de snelle hormonale en psychologische reacties van een persoon op uitdagende (stressvolle) situaties. Het is aannemelijk dat het functioneren van de *MR*, welke deels bepaald wordt door genetische varianten, betrokken is bij de vatbaarheid van een persoon voor stress en stress-gerelateerde aandoeningen. Daarom stellen wij voor dat de *MR* mogelijk een nieuw farmacologisch aangrijpingspunt kan zijn bij de behandeling van depressie en andere stress-gerelateerde aandoeningen. De variatie in het *MR*-gen biedt wellicht een

## Samenvatting

---

mogelijkheid voor “personalised medicine”. Dit betreft een persoonsgerichte behandeling en de preventie van depressie en andere stress-gerelateerde stoornissen bij individuele patiënten.

## References

- Abbott A (2008). Psychiatric genetics: The brains of the family. *Nature*; 454: 154-157.
- Alt SR, Turner JD, Klok MD, Meijer OC, Lakke EA, Derijk RH, Muller CP (2010). Differential expression of glucocorticoid receptor transcripts in major depressive disorder is not epigenetically programmed. *Psychoneuroendocrinology*; 35: 544-556.
- Ambroggi F, Turiault M, Milet A, Deroche-Gamonet V, Parnaudeau S, Balado E, Barik J, van der Veen R, Maroteaux G, Lemberger T, et al. (2009). Stress and addiction: glucocorticoid receptor in dopaminergic neurons facilitates cocaine seeking. *Nat Neurosci*; 12: 247-249.
- Antypa N, Van der Does AJ, Penninx BW (2010a). Cognitive reactivity: investigation of a potentially treatable marker of suicide risk in depression. *J Affect Disord*; 122: 46-52.
- Antypa N, Van der Does AJ (2010b). Serotonin transporter gene, childhood emotional abuse and cognitive vulnerability to depression. *Genes Brain Behav*; 9: 615-620.
- Appelhof BC, Huyser J, Verweij M, Brouwer JP, van Dyck R, Fliers E, Hoogendijk WJ, Tijssen JG, Wiersinga WM, Schene AH (2006). Glucocorticoids and relapse of major depression (dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in relation to relapse of major depression). *Biol Psychiatry*; 59: 696-701.
- Arai K, Nakagomi Y, Iketani M, Shimura Y, Amemiya S, Ohyama K, Shibasaki T (2003). Functional polymorphisms in the mineralocorticoid receptor and amiloride-sensitive sodium channel genes in a patient with sporadic pseudohypoaldosteronism. *Hum Genet*; 112: 91-97.
- Atkinson HC, Wood SA, Castrique ES, Kershaw YM, Wiles CC, Lightman SL (2008). Corticosteroids mediate fast feedback of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis via the mineralocorticoid receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 294: E1011-1022.
- Barden N, Reul JM, Holsboer F (1995). Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci*; 18: 6-11.
- Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ (2005). Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*; 21: 263-265.
- Beck AT (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry*; 165: 969-977.
- Belsky J, Jonassaint C, Pluess M, Stanton M, Brummett B, Williams R (2009). Vulnerability genes or plasticity genes? *Mol Psychiatry*; 14: 746-754.
- Berger S, Wolfer DP, Selbach O, Alter H, Erdmann G, Reichardt HM, Chepkova AN, Welzl H, Haas HL, Lipp HP, et al. (2006). Loss of the limbic mineralocorticoid receptor impairs behavioral plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 103: 195-200.
- Bernstein DP, Fink L (1998). *Childhood trauma questionnaire manual*. Harcourt, The Psychological Corporation, USA.
- Bet PM, Penninx BW, Bochdanovits Z, Uitterlinden AG, Beekman AT, van Schoor NM, Deeg DJ, Hoogendijk WJ (2009). Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and childhood adversity are associated with depression: New evidence for a gene-environment interaction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*; 150B: 660-669.

## References

---

- Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G (1998). Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*; 33: 587-595.
- Bjartmar L, Johansson IM, Marcusson J, Ross SB, Seckl JR, Olsson T (2000). Selective effects on NGFI-A, MR, GR and NGFI-B hippocampal mRNA expression after chronic treatment with different subclasses of antidepressants in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*; 151: 7-12.
- Bogdan R, Perlis RH, Fagerness J, Pizzagalli DA (2010). The impact of mineralocorticoid receptor ISO/VAL genotype (rs5522) and stress on reward learning. *Genes Brain Behav*; 9: 658-667.
- Bohn MC, Dean D, Hussain S, Giuliano R (1994). Development of mRNAs for glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in rat hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res*; 77: 157-162.
- Boomsma DI, de Geus EJ, Vink JM, Stubbe JH, Distel MA, Hottenga JJ, Posthuma D, van Beijsterveldt TC, Hudziak JJ, Bartels M, et al. (2006). Netherlands Twin Register: from twins to twin families. *Twin Res Hum Genet*; 9: 849-857.
- Boomsma DI, Willemsen G, Sullivan PF, Heutink P, Meijer P, Sondervan D, Kluff C, Smit G, Nolen WA, Zitman FG, et al. (2008). Genome-wide association of major depression: description of samples for the GAIN Major Depressive Disorder Study: NTR and NESDA biobank projects. *Eur J Hum Genet*; 16: 335-342.
- Bremner MA, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW, Lips P, Hoogendijk WJ (2007). Major depression in late life is associated with both hypo- and hypercortisolemia. *Biol Psychiatry*; 62: 479-486.
- Brinks V, van der Mark M, de Kloet R, Oitzl M (2007a). Emotion and cognition in high and low stress sensitive mouse strains: a combined neuroendocrine and behavioral study in BALB/c and C57BL/6J mice. *Front Behav Neurosci*; 1: 8.
- Brinks V, van der Mark MH, de Kloet ER, Oitzl M (2007b). Differential MR/GR activation in mice results in emotional states beneficial or impairing for cognition. *Neural Plast*; 2007: 90163.
- Buchanan TW, Kern S, Allen JS, Tranel D, Kirschbaum C (2004). Circadian regulation of cortisol after hippocampal damage in humans. *Biol Psychiatry*; 56: 651-656.
- Cahill L (2006). Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci*; 7: 477-484.
- Carey MP, Deterd CH, de Koning J, Helmerhorst F, de Kloet ER (1995). The influence of ovarian steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal regulation in the female rat. *J Endocrinol*; 144: 311-321.
- Carver CS, Pozo C, Harris SD, Noriega V, Scheier MF, Robinson DS, Ketcham AS, Moffat FL, Jr., Clark KC (1993). How coping mediates the effect of optimism on distress: a study of women with early stage breast cancer. *J Pers Soc Psychol*; 65: 375-390.
- Carver CS, Connor-Smith J (2010a). Personality and Coping. *Annu Rev Psychol*; 61: 679-704
- Carver CS, Scheier MF, Segerstrom SC (2010b). Optimism. *Clin Psychol Rev*; 30: 879-898.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, et al. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*; 301: 386-389.



- Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE (2010). Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry*; 167: 509-527.
- Castren M, Patchev VK, Almeida OF, Holsboer F, Trapp T, Castren E (1995). Regulation of rat mineralocorticoid receptor expression in neurons by progesterone. *Endocrinology*; 136: 3800-3806.
- Champagne DL, Bagot RC, van Hasselt F, Ramakers G, Meaney MJ, de Kloet ER, Joels M, Krugers H (2008). Maternal care and hippocampal plasticity: evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. *J Neurosci*; 28: 6037-6045.
- Chang YT, Chen YC, Wu CW, Yu L, Chen HI, Jen CJ, Kuo YM (2008). Glucocorticoid signaling and exercise-induced downregulation of the mineralocorticoid receptor in the induction of adult mouse dentate neurogenesis by treadmill running. *Psychoneuroendocrinology*; 33: 1173-1182.
- Chapman DP, Whitfield CL, Felitti VJ, Dube SR, Edwards VJ, Anda RF (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *J Affect Disord*; 82: 217-225.
- Chrousos GP, Gold PW (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*; 267: 1244-1252.
- Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F (2004). The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress*; 7: 29-37.
- Conrad CD, Lupien SJ, Thanasoulis LC, McEwen BS (1997). The effects of type I and type II corticosteroid receptor agonists on exploratory behavior and spatial memory in the Y-maze. *Brain Res*; 759: 76-83.
- Datson NA, van der Perk J, de Kloet ER, Vreugdenhil E (2001). Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression. *Eur J Neurosci*; 14: 675-689.
- de Beurs E, Comijs H, Twisk JW, Sonnenberg C, Beekman AT, Deeg D (2005). Stability and change of emotional functioning in late life: modelling of vulnerability profiles. *J Affect Disord*; 84: 53-62.
- de Graaf R, Bijl RV, Smit F, Vollebergh WA, Spijker J (2002). Risk factors for 12-month comorbidity of mood, anxiety, and substance use disorders: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Am J Psychiatry*; 159: 620-629.
- de Graaf R, Bijl RV, Ten Have M, Beekman AT, Vollebergh WA (2004). Pathways to comorbidity: the transition of pure mood, anxiety and substance use disorders into comorbid conditions in a longitudinal population-based study. *J Affect Disord*; 82: 461-467.
- de Jong IE, de Kloet ER (2004). Glucocorticoids and vulnerability to psychostimulant drugs: toward substrate and mechanism. *Ann N Y Acad Sci*; 1018: 192-198.
- de Kloet ER, van der Vies J, de Wied D (1974). The site of the suppressive action of dexamethasone on pituitary-adrenal activity. *Endocrinology*; 94: 61-73.
- de Kloet ER, Reul JM (1987). Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. *Psychoneuroendocrinology*; 12: 83-105.

## References

---

- de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*; 19: 269-301.
- de Kloet ER, Oitzl MS, Joels M (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci*; 22: 422-426.
- de Kloet ER, Van Acker SA, Sibug RM, Oitzl MS, Meijer OC, Rahmouni K, de Jong W (2000). Brain mineralocorticoid receptors and centrally regulated functions. *Kidney Int*; 57: 1329-1336.
- de Kloet ER, Joels M, Holsboer F (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*; 6: 463-475.
- de Kloet ER, Sarabdjitsingh RA (2008). Everything has rhythm: focus on glucocorticoid pulsatility. *Endocrinology*; 149: 3241-3243.
- Derijk RH, Schaaf MJ, Turner G, Datson NA, Vreugdenhil E, Cidlowski J, de Kloet ER, Emery P, Sternberg EM, Detera-Wadleigh SD (2001). A human glucocorticoid receptor gene variant that increases the stability of the glucocorticoid receptor beta-isoform mRNA is associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*; 28: 2383-2388.
- DeRijk RH, Schaaf M, de Kloet ER (2002). Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 81: 103-122.
- DeRijk RH, Wust S, Meijer OC, Zennaro MC, Federenko IS, Hellhammer DH, Giacchetti G, Vreugdenhil E, Zitman FG, de Kloet ER (2006). A common polymorphism in the mineralocorticoid receptor modulates stress responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab*; 91: 5083-5089.
- Derijk RH, van Leeuwen N, Klok MD, Zitman FG (2008). Corticosteroid receptor-gene variants: modulators of the stress-response and implications for mental health. *Eur J Pharmacol*; 585: 492-501.
- Derijk RH (2009). Single nucleotide polymorphisms related to HPA axis reactivity. *Neuroimmunomodulation*; 16: 340-352.
- DeRijk RH, de Kloet ER, Zitman FG, van Leeuwen N (2011). Mineralocorticoid Receptor Gene Variants as Determinants of HPA Axis Regulation and Behavior. *Endocr Dev*; 20: 137-148.
- Di S, Maxson MM, Franco A, Tasker JG (2009). Glucocorticoids regulate glutamate and GABA synapse-specific retrograde transmission via divergent nongenomic signaling pathways. *J Neurosci*; 29: 393-401.
- Duma D, Collins JB, Chou JW, Cidlowski JA (2010). Sexually dimorphic actions of glucocorticoids provide a link to inflammatory diseases with gender differences in prevalence. *Sci Signal*; 3: ra74.
- Edwards CR, Stewart PM, Burt D, Brett L, McIntyre MA, Sutanto WS, de Kloet ER, Monder C (1988). Localisation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase--tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. *Lancet*; 2: 986-989.
- Fiancette JF, Balado E, Piazza PV, Deroche-Gamonet V (2010). Mifepristone and spironolactone differently alter cocaine intravenous self-administration and cocaine-induced locomotion in C57BL/6J mice. *Addict Biol*; 15: 81-87.
- Fink G (2011). Stress controversies: post-traumatic stress disorder, hippocampal volume, gastroduodenal ulceration\*. *J Neuroendocrinol*; 23: 107-117.

- Fosnaugh J, Geers AL, Wellman JA (2009). Giving off a rosy glow: the manipulation of an optimistic orientation. *J Soc Psychol*; 149: 349-364.
- Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C (2009). The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiol*; 72: 67-73.
- Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI (1988). Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science*; 242: 583-585.
- Funder JW (2005). Mineralocorticoid receptors: distribution and activation. *Heart Fail Rev*; 10: 15-22.
- Gass P, Reichardt HM, Strelakova T, Henn F, Tronche F (2001). Mice with targeted mutations of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: models for depression and anxiety? *Physiol Behav*; 73: 811-825.
- Geers AL, Wellman JA, Lassiter GD (2009). Dispositional optimism and engagement: the moderating influence of goal prioritization. *J Pers Soc Psychol*; 96: 913-932.
- Gesing A, Bilang-Bleuel A, Droste SK, Linthorst AC, Holsboer F, Reul JM (2001). Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: involvement of corticotropin-releasing hormone. *J Neurosci*; 21: 4822-4829.
- Giltay EJ, Geleijnse JM, Zitman FG, Hoekstra T, Schouten EG (2004). Dispositional optimism and all-cause and cardiovascular mortality in a prospective cohort of elderly dutch men and women. *Arch Gen Psychiatry*; 61: 1126-1135.
- Giltay EJ, Zitman FG, Kromhout D (2006a). Dispositional optimism and the risk of depressive symptoms during 15 years of follow-up: the Zutphen Elderly Study. *J Affect Disord*; 91: 45-52.
- Giltay EJ, Kamphuis MH, Kalmijn S, Zitman FG, Kromhout D (2006b). Dispositional optimism and the risk of cardiovascular death: the Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med*; 166: 431-436.
- Gottesman, II, Gould TD (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*; 160: 636-645.
- Gueorguieva R, Krystal JH (2004). Move over ANOVA: progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*; 61: 310-317.
- Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ (2009). Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Br J Psychiatry*; 195: 102-108.
- Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*; 33: 693-710.
- Heinonen K, Raikkonen K, Matthews KA, Scheier MF, Raitakari OT, Pulkki L, Keltikangas-Jarvinen L (2006). Socioeconomic status in childhood and adulthood: associations with dispositional optimism and pessimism over a 21-year follow-up. *J Pers*; 74: 1111-1126.
- Hellhammer J, Fries E, Schweisthal OW, Schlotz W, Stone AA, Hagemann D (2007). Several daily measurements are necessary to reliably assess the cortisol rise after awakening: state- and trait components. *Psychoneuroendocrinology*; 32: 80-86.

## References

---

- Henkel V, Bussfeld P, Moller HJ, Hegerl U (2002). Cognitive-behavioural theories of helplessness/hopelessness: valid models of depression? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*; 252: 240-249.
- Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol*; 24: 151-180.
- Heuser I, Deuschle M, Weber B, Stalla GK, Holsboer F (2000). Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. *Psychoneuroendocrinology*; 25: 513-518.
- Hummelshoj T, Ryder LP, Madsen HO, Odum N, Svejgaard A (2006). A functional polymorphism in the *Eta-1* promoter is associated with allele specific binding to the transcription factor Sp1 and elevated gene expression. *Mol Immunol*; 43: 980-986.
- Hoekstra HA, Ormel J, de Fruyt F (2007). NEO-PI-R handleiding. Hogrefe Uitgevers BV, Amsterdam, NL
- Holsboer F, Barden N (1996). Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev*; 17: 187-205.
- Holsboer F (1999). The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res*; 33: 181-214.
- Holsboer F (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*; 23: 477-501.
- Holsboer F (2001). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *Journal of Affective Disorders*; 62: 77-91.
- Hovens JG, Wiersma JE, Giltay EJ, van Oppen P, Spinhoven P, Penninx BW, Zitman FG (2010). Childhood life events and childhood trauma in adult patients with depressive, anxiety and comorbid disorders vs. controls. *Acta Psychiatr Scand*; 122: 66-74.
- Igarashi P, Shao X, McNally BT, Hiesberger T (2005). Roles of HNF-1beta in kidney development and congenital cystic diseases. *Kidney Int*; 68: 1944-1947.
- Isaacowitz DM (2005). The gaze of the optimist. *Pers Soc Psychol Bull*; 31: 407-415.
- Ising M, Depping AM, Siebertz A, Lucae S, Unschuld PG, Kloiber S, Horstmann S, Uhr M, Muller-Myhsok B, Holsboer F (2008). Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *Eur J Neurosci*; 28: 389-398.
- Jacobs S, Bruce M, Kim K (1997). Adrenal function predicts demoralization after losses. *Psychosomatics*; 38: 529-534.
- Jang KL, Livesley WJ, Vernon PA (1996). Heritability of the big five personality dimensions and their facets: a twin study. *J Pers*; 64: 577-591.
- Jazin E, Cahill L (2010). Sex differences in molecular neuroscience: from fruit flies to humans. *Nat Rev Neurosci*; 11: 9-17.
- Joels M, Van Riel E (2004). Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor-mediated effects on serotonergic transmission in health and disease. *Ann N Y Acad Sci*; 1032: 301-303.

- Joels M (2006). Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends Pharmacol Sci*; 27: 244-250.
- Joels M, Karst H, DeRijk R, de Kloet ER (2008). The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends Neurosci*; 31: 1-7.
- Joels M, Baram TZ (2009). The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci*; 10: 459-466.
- Johnson LR, Farb C, Morrison JH, McEwen BS, LeDoux JE (2005). Localization of glucocorticoid receptors at postsynaptic membranes in the lateral amygdala. *Neuroscience*; 136: 289-299.
- Kademian SM, Bignante AE, Lardone P, McEwen BS, Volosin M (2005). Biphasic effects of adrenal steroids on learned helplessness behavior induced by inescapable shock. *Neuropsychopharmacology*; 30: 58-66.
- Kamphuis W, Schneemann A, van Beek LM, Smit AB, Hoyng PF, Koya E (2001). Prostanoid receptor gene expression profile in human trabecular meshwork: a quantitative real-time PCR approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 42: 3209-3215.
- Kang P, Rogalska J, Walker CA, Burke M, Seckl JR, Macleod MR, Lai M (2009). Injury-induced mineralocorticoid receptor expression involves differential promoter usage: a novel role for the rat MRbeta variant. *Mol Cell Endocrinol*; 305: 56-62.
- Karst H, Berger S, Turiault M, Tronche F, Schutz G, Joels M (2005). Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 102: 19204-19207.
- Karst H, Berger S, Erdmann G, Schutz G, Joels M (2010). Metaplasticity of amygdalar responses to the stress hormone corticosterone. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 107: 14449-14454.
- Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*; 156: 837-841.
- Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL (2006). Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry*; 63: 1113-1120.
- Kendler KS, Fiske A, Gardner CO, Gatz M (2009). Delineation of two genetic pathways to major depression. *Biol Psychiatry*; 65: 808-811.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*; 19: 313-333.
- Knable MB, Barci BM, Webster MJ, Meador-Woodruff J, Torrey EF (2004). Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium. *Mol Psychiatry*; 9: 609-620, 544.
- Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C (2004). HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*; 29: 83-98.
- Kudielka BM, Kirschbaum C (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol*; 69: 113-132.
- Kuehner C, Holzhauser S, Huffziger S (2007). Decreased cortisol response to awakening is associated with cognitive vulnerability to depression in a nonclinical sample of young adults. *Psychoneuroendocrinology*; 32: 199-209.

## References

---

- Kumsta R, Entringer S, Koper JW, van Rossum EF, Hellhammer DH, Wust S (2007). Sex specific associations between common glucocorticoid receptor gene variants and hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*; 62: 863-869.
- Kumsta R, Moser D, Streit F, Koper JW, Meyer J, Wust S (2009). Characterization of a glucocorticoid receptor gene (GR, NR3C1) promoter polymorphism reveals functionality and extends a haplotype with putative clinical relevance. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*; 150B: 476-482.
- Kuningas M, de Rijk RH, Westendorp RG, Jolles J, Slagboom PE, van Heemst D (2007). Mental performance in old age dependent on cortisol and genetic variance in the mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Neuropsychopharmacology*; 32: 1295-1301.
- Kwak SP, Patel PD, Thompson RC, Akil H, Watson SJ (1993). 5'-Heterogeneity of the mineralocorticoid receptor messenger ribonucleic acid: differential expression and regulation of splice variants within the rat hippocampus. *Endocrinology*; 133: 2344-2350.
- Lai JC, Evans PD, Ng SH, Chong AM, Siu OT, Chan CL, Ho SM, Ho RT, Chan P, Chan CC (2005). Optimism, positive affectivity, and salivary cortisol. *Br J Health Psychol*; 10: 467-484.
- Lai M, Bae SE, Bell JE, Seckl JR, Macleod MR (2009). Mineralocorticoid receptor mRNA expression is increased in human hippocampus following brief cerebral ischaemia. *Neuropath Appl Neurobiol*; 35: 156-164.
- Lakdawalla Z, Hankin BL, Mermelstein R (2007). Cognitive theories of depression in children and adolescents: a conceptual and quantitative review. *Clin Child Fam Psychol Rev*; 10: 1-24.
- Lasky-Su JA, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT (2005). Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*; 133B: 110-115.
- Lightman SL, Wiles CC, Atkinson HC, Henley DE, Russell GM, Leendertz JA, McKenna MA, Spiga F, Wood SA, Conway-Campbell BL (2008). The significance of glucocorticoid pulsatility. *Eur J Pharmacol*; 583: 255-262.
- Lightman SL, Conway-Campbell BL (2010). The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration. *Nat Rev Neurosci*; 11: 710-718.
- Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ (1998). A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry*; 43: 547-573.
- Lotrich FE, Pollock BG (2004). Meta-analysis of serotonin transporter polymorphisms and affective disorders. *Psychiatr Genet*; 14: 121-129.
- Lupien S, Lecours AR, Schwartz G, Sharma S, Hauger RL, Meaney MJ, Nair NP (1996). Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiol Aging*; 17: 95-105.
- Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, Thakur M, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*; 1: 69-73.
- Lupien SJ, Wilkinson CW, Briere S, Menard C, Ng Ying Kin NM, Nair NP (2002). The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology*; 27: 401-416.

- Lupien SJ, Fiocco A, Wan N, Maheu F, Lord C, Schramek T, Tu MT (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology*; 30: 225-242.
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*; 10: 434-445.
- Maciejewski PK, Prigerson HG, Mazure CM (2001). Sex differences in event-related risk for major depression. *Psychol Med*; 31: 593-604.
- Macleod MR, Johansson IM, Soderstrom I, Lai M, Gido G, Wieloch T, Seckl JR, Olsson T (2003). Mineralocorticoid receptor expression and increased survival following neuronal injury. *Eur J Neurosci*; 17: 1549-1555.
- Maher B (2008). Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature*; 456: 18-21.
- Marinelli M, Piazza PV (2002). Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *Eur J Neurosci*; 16: 387-394.
- Martinez F, Mansego ML, Escudero JC, Redon J, Chaves FJ (2009). Association of a mineralocorticoid receptor gene polymorphism with hypertension in a Spanish population. *Am J Hypertens*; 22: 649-655.
- Matys V, Fricke E, Geffers R, Gossling E, Haubrock M, Hehl R, Hornischer K, Karas D, Kel AE, Kel-Margoulis OV, et al. (2003). TRANSFAC: transcriptional regulation, from patterns to profiles. *Nucleic Acids Res*; 31: 374-378.
- McClellan J, King MC (2010). Genetic heterogeneity in human disease. *Cell*; 141: 210-217.
- McEwen BS, Wingfield JC (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav*; 43: 2-15.
- McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonte B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*; 12: 342-348.
- Meyer U, Kruhoffer M, Flugge G, Fuchs E (1998). Cloning of glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor cDNA and gene expression in the central nervous system of the tree shrew (*Tupaia belangeri*). *Brain Res Mol Brain Res*; 55: 243-253.
- Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB, Mayberg HS, North CS, Stein MB (2006). Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review. *J Psychiatr Res*; 40: 1-21.
- Nes LS, Segerstrom SC (2006). Dispositional optimism and coping: a meta-analytic review. *Pers Soc Psychol Rev*; 10: 235-251.
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*; 34: 13-25.
- Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunbauer A, Murck H, Ising M, Yassouridis A, Steiger A, et al. (2003). Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *J Clin Psychopharmacol*; 23: 155-168.
- Nolen-Hoeksema S (2000). The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *J Abnorm Psychol*; 109: 504-511.

## References

---

- Oitzl MS, de Kloet ER (1992). Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behav Neurosci*; 106: 62-71.
- Oitzl MS, Flutterm M, de Kloet ER (1994). The effect of corticosterone on reactivity to spatial novelty is mediated by central mineralocorticosteroid receptors. *Eur J Neurosci*; 6: 1072-1079.
- Oitzl MS, van Haarst AD, de Kloet ER (1997). Behavioral and neuroendocrine responses controlled by the concerted action of central mineralocorticoid (MRS) and glucocorticoid receptors (GRS). *Psychoneuroendocrinology*; 22 Suppl 1: S87-93.
- Oitzl MS, Champagne DL, van der Veen R, de Kloet ER (2010). Brain development under stress: hypotheses of glucocorticoid actions revisited. *Neurosci Biobehav Rev*; 34: 853-866.
- Otte C, Moritz S, Yassouridis A, Koop M, Madrischewski AM, Wiedemann K, Kellner M (2007). Blockade of the mineralocorticoid receptor in healthy men: effects on experimentally induced panic symptoms, stress hormones, and cognition. *Neuropsychopharmacology*; 32: 232-238.
- Otte C, Hinkelmann K, Moritz S, Yassouridis A, Jahn H, Wiedemann K, Kellner M (2010). Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. *J Psychiatr Res*; 44: 339-346.
- Patel PD, Lopez JF, Lyons DM, Burke S, Wallace M, Schatzberg AF (2000). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *J Psychiatr Res*; 34: 383-392.
- Penley JA, Tomaka J, Wiebe JS (2002). The association of coping to physical and psychological health outcomes: a meta-analytic review. *J Behav Med*; 25: 551-603.
- Penninx BW, Beekman AT, Smit JH, Zitman FG, Nolen WA, Spinhoven P, Cuijpers P, De Jong PJ, Van Marwijk HW, Assendelft WJ, et al. (2008). The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA): rationale, objectives and methods. *Int J Methods Psychiatr Res*; 17: 121-140.
- Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*; 54: 504-514.
- Pilia G, Chen WM, Scuteri A, Orru M, Albai G, Dei M, Lai S, Usala G, Lai M, Loi P, et al. (2006). Heritability of cardiovascular and personality traits in 6,148 Sardinians. *PLoS Genet*; 2: e132.
- Plomin R, Scheier MF, Bergeman CS, Pedersen NL, Nesselroade JR, McClearn GE (1992). Optimism, pessimism and mental health: a twin/adoption analysis. *Person Individ Diff*; 13: 921-930.
- Presul E, Schmidt S, Kofler R, Helmberg A (2007). Identification, tissue expression, and glucocorticoid responsiveness of alternative first exons of the human glucocorticoid receptor. *J Mol Endocrinol*; 38: 79-90.
- Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C (1997). Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci*; 61: 2539-2549.
- Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*; 28: 916-931.
- Pryce CR, Feldon J, Fuchs E, Knuesel I, Oertle T, Sengstag C, Spengler M, Weber E, Weston A, Jongen-Relo A (2005). Postnatal ontogeny of hippocampal expression of the



- mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the common marmoset monkey. *Eur J Neurosci*; 21: 1521-1535.
- Pryce CR (2008). Postnatal ontogeny of expression of the corticosteroid receptor genes in mammalian brains: inter-species and intra-species differences. *Brain Res Rev*; 57: 596-605.
- Quinkler M, Meyer B, Bumke-Vogt C, Grossmann C, Gruber U, Oelkers W, Diederich S, Bahr V (2002). Agonistic and antagonistic properties of progesterone metabolites at the human mineralocorticoid receptor. *Eur J Endocrinol*; 146: 789-799.
- Rao U, Hammen C, Ortiz LR, Chen LA, Poland RE (2008). Effects of early and recent adverse experiences on adrenal response to psychosocial stress in depressed adolescents. *Biol Psychiatry*; 64: 521-526.
- Reese MG, Eeckman FH, Kulp D, Haussler D (1997). Improved splice site detection in Genie. *J Comput Biol*; 4: 311-323.
- Reul JM, de Kloet ER (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*; 117: 2505-2511.
- Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, Griem A, Kovacs M, Ott J, Merikangas KR (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*; 301: 2462-2471.
- Robertson DA, Beattie JE, Reid IC, Balfour DJ (2005). Regulation of corticosteroid receptors in the rat brain: the role of serotonin and stress. *Eur J Neurosci*; 21: 1511-1520.
- Rozeboom AM, Akil H, Seasholtz AF (2007). Mineralocorticoid receptor overexpression in forebrain decreases anxiety-like behavior and alters the stress response in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 104: 4688-4693.
- Russcher H, Smit P, van den Akker EL, van Rossum EF, Brinkmann AO, de Jong FH, Lamberts SW, Koper JW (2005). Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J Clin Endocrinol Metab*; 90: 5804-5810.
- Sanchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR (2000). Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J Neurosci*; 20: 4657-4668.
- Sandelin A, Alkema W, Engstrom P, Wasserman WW, Lenhard B (2004). JASPAR: an open-access database for eukaryotic transcription factor binding profiles. *Nucleic Acids Res*; 32: D91-94.
- Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev*; 7: 284-301.
- Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU (2000a). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*; 21: 55-89.
- Sapolsky RM (2000b). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry*; 48: 755-765.
- Sarabdjitsingh RA, Conway-Campbell BL, Leggett JD, Waite EJ, Meijer OC, de Kloet ER, Lightman SL (2010a). Stress responsiveness varies over the ultradian glucocorticoid cycle in a brain-region-specific manner. *Endocrinology*; 151: 5369-5379.

## References

---

- Sarabdjitsingh RA, Isenia S, Polman A, Mijalkovic J, Lachize S, Datson N, de Kloet ER, Meijer OC (2010b). Disrupted corticosterone pulsatile patterns attenuate responsiveness to glucocorticoid signaling in rat brain. *Endocrinology*; 151: 1177-1186.
- Scheier MF, Carver CS (1985). Optimism, coping, and health: assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health Psychol*; 4: 219-247.
- Scheier MF, Weintraub JK, Carver CS (1986). Coping with stress: divergent strategies of optimists and pessimists. *J Pers Soc Psychol*; 51: 1257-1264.
- Scheier MF, Carver CS (1992). Effects of Optimism on Psychological and Physical Well-Being: Theoretical Overview and Empirical Update. *Cognit Therapy Res*; 16: 201-228.
- Scheier MF, Carver CS, Bridges MW (1994). Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a reevaluation of the Life Orientation Test. *J Pers Soc Psychol*; 67: 1063-1078.
- Scher CD, Ingram RE, Segal ZV (2005). Cognitive reactivity and vulnerability: empirical evaluation of construct activation and cognitive diatheses in unipolar depression. *Clin Psychol Rev*; 25: 487-510.
- Schmidt M, Enthoven L, van Woezik JH, Levine S, de Kloet ER, Oitzl MS (2004). The dynamics of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during maternal deprivation. *J Neuroendocrinol*; 16: 52-57.
- Schmitt DP, Realo A, Voracek M, Allik J (2008). Why can't a man be more like a woman? Sex differences in Big Five personality traits across 55 cultures. *J Pers Soc Psychol*; 94: 168-182.
- Schwabe L, Oitzl MS, Richter S, Schachinger H (2009). Modulation of spatial and stimulus-response learning strategies by exogenous cortisol in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*; 34: 358-366.
- Seckl JR, Fink G (1991). Use of in situ hybridization to investigate the regulation of hippocampal corticosteroid receptors by monoamines. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 40: 685-688.
- Seckl JR, Fink G (1992). Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo. *Neuroendocrinology*; 55: 621-626.
- Seckl JR (1997). 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase in the brain: a novel regulator of glucocorticoid action? *Front Neuroendocrinol*; 18: 49-99.
- Segal ZV, Gemar M, Williams S (1999). Differential cognitive response to a mood challenge following successful cognitive therapy or pharmacotherapy for unipolar depression. *J Abnorm Psychol*; 108: 3-10.
- Segal ZV, Kennedy S, Gemar M, Hood K, Pedersen R, Buis T (2006). Cognitive reactivity to sad mood provocation and the prediction of depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry*; 63: 749-755.
- Sharot T, Riccardi AM, Raio CM, Phelps EA (2007). Neural mechanisms mediating optimism bias. *Nature*; 450: 102-105.
- Smythe JW, Murphy D, Timothy C, Costall B (1997). Hippocampal mineralocorticoid, but not glucocorticoid, receptors modulate anxiety-like behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav*; 56: 507-513.

- Southwick SM, Vythilingam M, Charney DS (2005). The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. *Annu Rev Clin Psychol*; 1: 255-291.
- Spijker AT, van Rossum EF (2009). Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. Focus on glucocorticoid sensitivity and neurocognitive functioning. *Ann N Y Acad Sci*; 1179: 199-215.
- Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert AM (1997). A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med*; 27: 363-370.
- Spinhoven P, Elzinga BM, Hovens JG, Roelofs K, Zitman FG, van Oppen P, Penninx BW (2010). The specificity of childhood adversities and negative life events across the life span to anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord*; 126: 103-112.
- Stavreva DA, Wiench M, John S, Conway-Campbell BL, McKenna MA, Pooley JR, Johnson TA, Voss TC, Lightman SL, Hager GL (2009). Ultradian hormone stimulation induces glucocorticoid receptor-mediated pulses of gene transcription. *Nat Cell Biol*; 11: 1093-1102.
- Steptoe A, O'Donnell K, Badrick E, Kumari M, Marmot M (2008). Neuroendocrine and inflammatory factors associated with positive affect in healthy men and women: the Whitehall II study. *Am J Epidemiol*; 167: 96-102.
- Sterlemann V, Ganea K, Liebl C, Harbich D, Alam S, Holsboer F, Muller MB, Schmidt MV (2008). Long-term behavioral and neuroendocrine alterations following chronic social stress in mice: implications for stress-related disorders. *Horm Behav*; 53: 386-394.
- Stetler C, Miller GE (2005). Blunted cortisol response to awakening in mild to moderate depression: regulatory influences of sleep patterns and social contacts. *J Abnorm Psychol*; 114: 697-705.
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*; 157: 1552-1562.
- Sullivan PF, de Geus EJ, Willemsen G, James MR, Smit JH, Zandbelt T, Arolt V, Baune BT, Blackwood D, Cichon S, et al. (2009). Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol Psychiatry*; 14: 359-375.
- Suske G (1999). The Sp-family of transcription factors. *Gene*; 238: 291-300.
- Sutanto W, Rosenfeld P, de Kloet ER, Levine S (1996). Long-term effects of neonatal maternal deprivation and ACTH on hippocampal mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Brain Res Dev Brain Res*; 92: 156-163.
- Tempelman CJ (1987). Welbevinden bij ouderen: konstruktie van een meetinstrument (Well-being in the elderly: development of the Scale Subjective Well-being Older Persons). Doctoral dissertation. University of Groningen, Groningen, The Netherlands.
- Tennant C (2002). Life events, stress and depression: a review of recent findings. *Aust N Z J Psychiatry*; 36: 173-182.
- Tobin MD, Tomaszewski M, Braund PS, Hajat C, Raleigh SM, Palmer TM, Caulfield M, Burton PR, Samani NJ (2008). Common variants in genes underlying monogenic hypertension and hypotension and blood pressure in the general population. *Hypertension*; 51: 1658-1664.

## References

---

- Topic B, Oitzl MS, Meijer OC, Huston JP, de Souza Silva MA (2008). Differential susceptibility to extinction-induced despair and age-dependent alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and neurochemical parameters. *Neuropsychobiology*; 58: 138-153.
- Turner BB (1997). Influence of gonadal steroids on brain corticosteroid receptors: a minireview. *Neurochem Res*; 22: 1375-1385.
- Turner JD, Muller CP (2005). Structure of the glucocorticoid receptor (NR3C1) gene 5' untranslated region: identification, and tissue distribution of multiple new human exon 1. *J Mol Endocrinol*; 35: 283-292.
- Turner JD, Schote AB, Macedo JA, Pelascini LP, Muller CP (2006). Tissue specific glucocorticoid receptor expression, a role for alternative first exon usage? *Biochemical Pharmacology*; 72: 1529-1537.
- Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, Lucae S, Ising M, Dose T, Ebinger M, Rosenhagen M, Kohli M, et al. (2008). Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron*; 57: 203-209.
- Ulrich-Lai YM, Herman JP (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*; 10: 397-409.
- Vahtera J, Kivimaki M, Vaananen A, Linna A, Pentti J, Helenius H, Elovainio M (2006). Sex differences in health effects of family death or illness: are women more vulnerable than men? *Psychosom Med*; 68: 283-291.
- van den Akker EL, Nouwen JL, Melles DC, van Rossum EF, Koper JW, Uitterlinden AG, Hofman A, Verbrugh HA, Pols HA, Lamberts SW, et al. (2006). *Staphylococcus aureus* nasal carriage is associated with glucocorticoid receptor gene polymorphisms. *J Infect Dis*; 194: 814-818.
- van den Hombergh CE, Schouten EG, van Staveren WA, van Amelsvoort LG, Kok FJ (1995). Physical activities of noninstitutionalized Dutch elderly and characteristics of inactive elderly. *Med Sci Sports Exerc*; 27: 334-339.
- Van der Does W (2002). Cognitive reactivity to sad mood: structure and validity of a new measure. *Behav Res Ther*; 40: 105-120.
- Van der Does AJ, Barnhofer T, Williams JM (2003). The Major Depression Questionnaire (MDQ). [www.douanl/publications](http://www.douanl/publications).
- van Eekelen JA, Rots NY, Sutanto W, Oitzl MS, de Kloet ER (1991). Brain corticosteroid receptor gene expression and neuroendocrine dynamics during aging. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 40: 679-683.
- van Eekelen JA, Rots NY, Sutanto W, de Kloet ER (1992). The effect of aging on stress responsiveness and central corticosteroid receptors in the brown Norway rat. *Neurobiol Aging*; 13: 159-170.
- van Leeuwen N, Kumsta R, Entringer S, de Kloet ER, Zitman FG, DeRijk RH, Wust S (2010a). Functional mineralocorticoid receptor (MR) gene variation influences the cortisol awakening response after dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*; 35: 339-349.
- van Leeuwen N, Caprio M, Blaya C, Fumeron F, Sartorato P, Ronconi V, Giacchetti G, Mantero F, Fernandes-Rosa FL, Simian C, et al. (2010b). The functional c.-2G>C variant of the mineralocorticoid receptor modulates blood pressure, renin, and aldosterone levels. *Hypertension*; 56: 995-1002.

- van Leeuwen N, Bellingrath S, de Kloet ER, Zitman FG, Derijk RH, Kudielka BM, Wust S (2011). Human mineralocorticoid receptor (MR) gene haplotypes modulate MR expression and transactivation: Implication for the stress response. *Psychoneuroendocrinology*; 36: 699-709.
- van Rossum EF, Roks PH, de Jong FH, Brinkmann AO, Pols HA, Koper JW, Lamberts SW (2004). Characterization of a promoter polymorphism in the glucocorticoid receptor gene and its relationship to three other polymorphisms. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 61: 573-581.
- van Rossum EF, Binder EB, Majer M, Koper JW, Ising M, Modell S, Salyakina D, Lamberts SW, Holsboer F (2006). Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biol Psychiatry*; 59: 681-688.
- van Rossum EF, van den Akker EL (2011). Glucocorticoid resistance. *Endocr Dev*; 20: 127-136.
- Vazquez DM, Lopez JF, Morano MI, Kwak SP, Watson SJ, Akil H (1998). Alpha, beta, and gamma mineralocorticoid receptor messenger ribonucleic acid splice variants: differential expression and rapid regulation in the developing hippocampus. *Endocrinology*; 139: 3165-3177.
- Vickers KS, Vogeltanz ND (2000). Dispositional optimism as a predictor of depressive symptoms over time. *Person Individ Diff*; 28: 259-272.
- Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW (2009a). Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry*; 66: 617-626.
- Vreeburg SA, Kruijtzter BP, van Pelt J, van Dyck R, DeRijk RH, Hoogendijk WJ, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW (2009b). Associations between sociodemographic, sampling and health factors and various salivary cortisol indicators in a large sample without psychopathology. *Psychoneuroendocrinology*; 34: 1109-1120.
- Vreeburg SA, Hartman CA, Hoogendijk WJ, van Dyck R, Zitman FG, Ormel J, Penninx BW (2010a). Parental history of depression or anxiety and the cortisol awakening response. *Br J Psychiatry*; 197: 180-185.
- Vreeburg SA (2010b). Hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity in depressive and anxiety disorders. Doctoral dissertation. VU University, Amsterdam, The Netherlands.
- Wang SS, Kamphuis W, Huitinga I, Zhou JN, Swaab DF (2008). Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances. *Mol Psychiatry*; 13: 786-799, 741.
- Wardenaar KJ, Vreeburg SA, van Veen T, Giltay EJ, Veen G, Penninx BW, Zitman FG (2011). Dimensions of depression and anxiety and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychiatry*; 69: 366-373.
- Watzka M, Bidlingmaier F, Beyenburg S, Henke RT, Clusmann H, Elger CE, Schramm J, Klingmuller D, Stoffel-Wagner B (2000). Corticosteroid receptor mRNA expression in the brains of patients with epilepsy. *Steroids*; 65: 895-901.
- Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*; 7: 847-854.
- Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS (2002). Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry*; 7: 985-994, 924.

## References

---

- Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L (1971). Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*; 33: 14-22.
- Wilhelm I, Born J, Kudielka BM, Schlotz W, Wust S (2007). Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology*; 32: 358-366.
- Williams JMG, Van der Does AJW, Barnhofer T, Crane C, Segal ZV (2008). Cognitive Reactivity, Suicidal Ideation and Future Fluency: Preliminary Investigation of a Differential Activation Theory of Hopelessness/Suicidality. *Cogn Ther Res*; 32: 83-104.
- Wust S, Federenko I, Hellhammer DH, Kirschbaum C (2000a). Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*; 25: 707-720.
- Wust S, Wolf J, Hellhammer DH, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C (2000b). The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health*; 2: 79-88.
- Xing GQ, Russell S, Webster MJ, Post RM (2004). Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*; 7: 143-153.
- Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H (1998). The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*; 83: 3339-3345.
- Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H (2003). Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry*; 60: 24-28.
- Zakowski SG, Hall MH, Klein LC, Baum A (2001). Appraised control, coping, and stress in a community sample: a test of the goodness-of-fit hypothesis. *Ann Behav Med*; 23: 158-165.
- Zennaro MC, Keightley MC, Kotelevtsev Y, Conway GS, Soubrier F, Fuller PJ (1995). Human mineralocorticoid receptor genomic structure and identification of expressed isoforms. *J Biol Chem*; 270: 21016-21020.
- Zennaro MC, Le Menuet D, Lombes M (1996). Characterization of the human mineralocorticoid receptor gene 5'-regulatory region: evidence for differential hormonal regulation of two alternative promoters via nonclassical mechanisms. *Mol Endocrinol*; 10: 1549-1560.
- Zennaro MC, Farman N, Bonvalet JP, Lombes M (1997). Tissue-specific expression of alpha and beta messenger ribonucleic acid isoforms of the human mineralocorticoid receptor in normal and pathological states. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 1345-1352.
- Zhang JX, Feng CM, Fox PT, Gao JH, Tan LH (2004). Is left inferior frontal gyrus a general mechanism for selection? *Neuroimage*; 23: 596-603.
- Zhou M, Bakker EH, Velzing EH, Berger S, Oitzl M, Joels M, Krugers HJ (2010). Both mineralocorticoid and glucocorticoid receptors regulate emotional memory in mice. *Neurobiol Learn Mem*; 94: 530-537.
- Zobel AW, Schulze-Rauschenbach S, von Widdern OC, Metten M, Freymann N, Grasmader K, Pfeiffer U, Schnell S, Wagner M, Maier W (2004). Improvement of working but not declarative memory is correlated with HPA normalization during antidepressant treatment. *J Psychiatr Res*; 38: 377-383.

Zoccola PM, Dickerson SS, Zaldivar FP (2008). Rumination and cortisol responses to laboratory stressors. *Psychosom Med*; 70: 661-667.

Zondervan KT, Cardon LR (2004). The complex interplay among factors that influence allelic association. *Nat Rev Genet*; 5: 89-100.

## Curriculum vitae

Melanie Diane Klok, geboren op 1 april 1979 te Winschoten.

- 2011-heden Postdoc bij de afdeling Medische Farmacologie van het LACDR/  
Universiteit Leiden/LUMC, Leiden; supervisor: Dr. E. Vreugdenhil.
- 2006-2010 Promovendus bij de afdeling Medische Farmacologie van het LACDR/  
Universiteit Leiden/LUMC, Leiden; supervisors: Prof. Dr. E.R. de Kloet,  
Prof. Dr. F.G. Zitman, Dr. R.H. de Rijk.
- 2003–2005 Master Neurosciences, VU Universiteit, Amsterdam

### Onderzoeksstages:

- 2005 Nederlands Instituut voor Neurowetenschap (NIN),  
Amsterdam; supervisor: Prof. Dr. H.B.M. Uylings
- 2004 Afdeling Medische Genoomanalyse van het Center for  
Neurogenomics and Cognitive Research (CNCR), VU  
Universiteit, Amsterdam; supervisors: Prof. Dr. P. Heutink,  
Prof. Dr. W.J.G. Hoogendijk, Dr. M.J. van Belzen

### Scriptie:

- 2005 Afdeling Endocrinologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam;  
supervisors: Dr. M.L. Drent, Drs. S. Jakobsdottir
- 2001-2003 Research analist bij de afdeling Pathologie van het AMC/UvA,  
Amsterdam; supervisor: Dr. M. Spaargaren
- 1997–2001 Bachelor Biologie en Medisch Laboratorium Onderzoek (HLO):  
Biotechnologie, Hanzehogeschool, Groningen

### Onderzoeksstage:

- 2000-2001 Afdeling Virologie van ID-Lelystad, Instituut voor Dierhouderij  
en Diergezondheid, Lelystad; supervisor:  
Dr. G.J. Wellenberg
- 1991–1997 VWO, Gomarus College, Groningen



## Publications, oral presentations & prizes

### Publications

1. **Klok MD**, Giltay EJ, van der Does AJW, Geleijnse JM, Antypa N, Penninx BWJH, de Geus EJC, Willemsen G, Boomsma DI, van Leeuwen N, Zitman FG, de Kloet ER, DeRijk RH. A common and functional mineralocorticoid receptor haplotype enhances optimism and protects against depression in females. *Translational Psychiatry*, in press.
2. **Klok MD**, Alt SR, Turner JD, Iruzun Lafitte AJM, Lakke EAJF, Meijer OC, Huitinga I, Muller CP, Zitman FG, De Kloet ER, DeRijk RH (2011). Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA and its splice variants in postmortem brain regions of patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 45: 871-878.
3. **Klok MD**, Vreeburg SA, Penninx BWJH, Zitman FG, De Kloet RH, DeRijk RH (2011). Common functional mineralocorticoid receptor polymorphisms modulate the cortisol awakening rise in patients diagnosed with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 36: 484-494.
4. Alt SR, Turner JD, **Klok MD**, Meijer OC, Lakke EA, Derijk RH, Muller CP. Differential expression of glucocorticoid receptor transcripts in major depressive disorder is not epigenetically programmed (2010). *Psychoneuroendocrinology* 35: 544-556.
5. DeRijk RH, van Leeuwen N, **Klok MD**, Zitman FG. Corticosteroid receptor-gene variants: Modulators of the stress-response and implications for mental health (2008). *Eur J Pharmacol* 585: 492-501.
6. **Klok MD**, Jakobsdottir S, Drent ML (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* 8: 21-34.
7. Tjin EP, Groen RW, Vogelzang I, Derksen PW, **Klok MD**, Meijer HP, van Eeden S, Pals ST, Spaargaren M (2006). Functional analysis of HGF/MET-signaling and aberrant HGF activator expression in diffuse large B cell lymphoma. *Blood* 107: 760-768.
8. Derksen PW, Tjin E, Meijer HP, **Klok MD**, MacGillavry HD, van Oers MH, Lokhorst HM, Bloem AC, Clevers H, Nusse R, van der Neut R, Spaargaren M, Pals ST (2004). Illegitimate WNT signaling promotes proliferation of multiple myeloma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 6122-6127.
9. Spaargaren M, Beuling EA, Rurup ML, Meijer HP, **Klok MD**, Middendorp S, Hendriks RW, Pals ST (2003). The B cell antigen receptor controls integrin activity through Btk and PLCgamma2. *J Exp Med* 198: 1539-1550.

### Oral presentations

International Society for the Study of Individual Differences (ISSID) conference, London, 2011. Title: Female optimism is enhanced by a mineralocorticoid receptor gene variant.

LACDR Spring Symposium, Amsterdam, 2011. Title: A receptor for the stress hormone cortisol modulates resilience to major depressive disorder in females.

Jelgersmalezing, Leiden, 2011. Title: Mineralocorticoid receptor gene variants and their role in depression.

Spring congress of the Dutch psychiatry association (NVVP), Maastricht, 2010. Title: A functional haplotype in the mineralocorticoid receptor gene associates with dispositional optimism in elderly women but not in men.

World congress on Psychiatric Genetics (WCPG), Osaka, 2008. Title: Functionality of haplotypes in the human mineralocorticoid receptor gene.

International Research Training Group (IRTG) Summer School, Leiden, 2008. Title: Functionality of haplotypes in the human mineralocorticoid receptor gene.

### **Prizes**

**Poster prize** LACDR Spring Symposium, Amsterdam, 2008. Title: Functionality of genetic variants in the human mineralocorticoid receptor promoter region.

**Poster prize** LACDR Spring Symposium, Amsterdam, 2007. Title: Genetic variants in the human mineralocorticoid receptor promoter region and their role in stress response and psychopathology.

**Travel fair** Simonsfonds foundation, for attending the International Society for the Study of Individual Differences (ISSID) conference, London, 2011.

**Travel fair** Simonsfonds foundation, for attending the World congress on Psychiatric Genetics (WCPG), Osaka, 2008.

## Dankwoord

Rest mij (eindelijk) nog het dankwoord.

Allereerst wil ik natuurlijk mijn promotores Ron de Kloet en Frans Zitman en mijn co-promotor Roel de Rijk bedanken voor het feit dat ze mij de gelegenheid hebben gegeven om het onderzoek beschreven in dit proefschrift uit te voeren. Roel, bedankt dat je mij gekozen hebt om jouw onderzoeksvorstel (deels) te mogen uitvoeren. Ron, bedankt vooral voor je hulp bij het schrijven van mijn publicaties en proefschrift, ik vond het een erg leuk en leerzaam schrijfproces. Frans, bedankt dat je mij de gelegenheid hebt gegeven om samen te werken met de mensen bij Psychiatrie, ik heb veel geleerd van de werkbijeenkomsten.

Ik wil Erik Giltay, Brenda Penninx, Dorret Boomsma en Willem van der Does bedanken voor het feit dat ik de gegevens van respectievelijk de 'Arnhemse ouderen studie', het NESDA cohort, het NTR cohort en een studenten cohort mocht gebruiken voor mijn onderzoek. Erik Giltay en Sophie Vreeburg wil ik bedanken voor hun hulp bij de statistische data-analyse. Simone Alt en Jonathan Turner wil ik bedanken voor de samenwerking aangaande hoofdstuk 2 van mijn proefschrift.

Daarnaast wil ik natuurlijk al mijn collega's bij Medische Farmacologie bedanken voor de samenwerking. Zonder jullie was het natuurlijk lang niet zo leuk en leerzaam geweest. Dan heb ik het natuurlijk met name over mijn paranimfen Annelies (Analyze) en Niels (Schhpekschhhneider), maar ook mijn (andere) kamergenootjes Angela, Servane, Rixt, Judith, Peter, Yves, Siem en Inge. Ook wil ik natuurlijk Nienke bedanken. Wij hebben samen met Roel kunnen laten zien dat bij mensen het *MR*-gen wel degelijk een belangrijke rol speelt bij stress respons, persoonlijkheid, risico op depressie en de effecten van antidepressiva. Ook wil ik de studentes Sofia, Diana, Anna, Nicole en met name Alicia bedanken voor hun hulp bij mijn MR onderzoek. Verder wil ik ook Erno Vreugdenhil bedanken voor het feit dat hij samen met Frans Zitman en Nic van der Wee mij de gelegenheid heeft gegeven om met het MR werk verder te gaan.

Ook wil ik de Vissersvrienden bedanken voor alle lief en 'leed' in Amsterdam en daarbuiten.

Uiteraard wil ik ook mijn ouders, zussen, zwagers, neefjes en nichtjes, 'schoonouders' en 'schoon'broer en 'schoon'zus bedanken. Zonder jullie als 'basissteun' was ik natuurlijk nooit zo ver gekomen en bij familie kan je toch je werk even helemaal van je afzetten.

En tot slot wil ik mijn Daniel bedanken. Regelmatig ben ik gedurende de afgelopen jaren 'lastig' geweest, maar gelukkig heb je veel geduld. Liefje, bedankt voor alle steun en vooral voor alle leuke en mooie momenten die we samen hebben gehad en gaan hebben.

