

## Overzichten

---

### Vormelementen in bloed als modellen voor onderzoek bij enkele psychiatrische stoornissen

G.M.J.van KEMPEN

#### Redactioneel voorwoord

Het hierna volgende overzichtsartikel van G.M.J. van Kempen, emeritus hoogleraar in de biochemische aspecten van de psychiatrie, is geschreven vanuit het uitgangspunt dat diverse bloedcellen goede modellen kunnen zijn voor neuronen en aldus "een venster op de hersenen kunnen bieden". Bloedcellen, met name trombocyten, zouden in de toekomst meer gebruikt kunnen worden voor diagnostische testen van psychiatrische ziektebeelden en het bestuderen van eventuele therapeutische mogelijkheden. Besproken worden o.a. de mogelijkheden die studies aan en met vormelementen uit het bloed kunnen bieden.

*Leukocyten* zijn relevant in verband met hun immuun-modulerende functie welke gestuurd wordt door de hypothalamus/hypofyse bijnierschors-as. Catecholamines en cortisol zijn hierbij de mediators die de activiteit van de leukocyten beïnvloeden.

*Erythrocyten* worden in het onderzoek van de biologische psychiatrie met name gebruikt voor bestudering van specifieke membraanfuncties o.a. die gemedieerd door NaK ATP-ase. Dit membraangebonden transportsysteem is betrokken bij de opname van het in de psychiatrie therapeutisch gebruikte lithium. Van Kempen beschrijft een aantal eenvoudige testen die pogen inzicht te geven in dit systeem. Voor het vaststellen van acute veranderingen zijn ze informatief, maar nog niet voor het aantonen van chronische veranderingen.

*Trombocyten* worden als modelsystemen in het biologische psychiatrisch onderzoek het meest toegepast. Ze hebben duidelijk overeenkomende structurele en metabole overeenkomsten met serotonerge neuronen, dendriten hebben ze echter niet. Trombocyten bevatten bijna alle serotonine (een neuron-actieve stof) dat in volbloed voorkomt. Bij het isoleren van trombocyten kunnen ze artificiële serotonine gaan lekken, de mate van activatie van de cellen ten gevolge van de

isolatiemethode is hierbij beslissend en dit kan de waarnemingen beïnvloeden. In hoeverre hier bij de isolatie activatieremmers noodzakelijk zijn blijft buiten beschouwing evenzo in hoeverre gebruik van activatieremmers de signaalfunctie kan beïnvloeden. Hoewel er in trombocyten verschillende serotonine modulerende enzymsystemen zijn, zijn deze systemen niet gen-induceerbaar door het ontbreken van DNA in de trombocyten. Op grond hiervan concludeert men, dat het trombocytenserotoninegehalte vooral door opname wordt bepaald. Vanwege de toekomstige toepassingsmogelijkheden besteedt van Kempen hieraan de meeste aandacht.

Het overzicht schetst het werk dat de afgelopen 10- tot 15 jaar op dit gebied is geschied. Helaas bemoeilijken tegenstrijdige resultaten het trekken van conclusies. Van Kempen neemt de moeite voor ons de mogelijkheden en moeilijkheden uit te tekenen in de hoop enthousiasme te kweken voor verdergaand onderzoek op dit gebied. Vanwege het zeer specialistische karakter zal deze bijdrage door velen als pittig worden beschouwd, een inleidend commentaar leek daarom noodzakelijk.

De auteur is zich wel bewust van het feit dat hij in dit overzichtsartikel niet is ingegaan op de aanzienlijke methodologische problemen. Dat was bij een zekere beperktheid van de lengte van dit artikel ook niet mogelijk en in het bijzondere kader ervan zelfs niet gewenst. Natuurlijk is er veel aandacht besteed aan interacties en interferenties, aan de wijze van isolatie van de cellen en hun integriteit, aan invloeden van (genees)middelen, diurnale en andere ritmen, geslachtsverschillen etcetera. Ook bij onderzoek in de psychiatrie wordt aan de methoden en zeker aan het gebruik van controlegroepen, grote aandacht gegeven. Onderzoekers en de auteur van dit overzicht hebben daarmee rekening gehouden.

---

Dit artikel is een geactualiseerde bewerking van de tekst (1) van een voordracht door de auteur gehouden tijdens de Boerhaave cursus "De Pathogenese van Stoornissen in de Affectregulatie", bij gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar in de biochemische aspecten van de psychiatrie aan de Universiteit Leiden.

Correspondentie: Prof. dr G.M.J.van Kempen, Waldeck Pyrmontlaan 16, 2341 VB Oegstgeest

In de psychiatrie zijn hersenen object van onderzoek; met name het concept van de zogenaamde biologische psychiatrie is gebaseerd op de relatie tussen enerzijds gedrag en anderzijds structuur en functie van de hersenen. Voor wat betreft het biochemisch onderzoek moet echter, zeker ook vanwege de ontogankelijkheid van de hersenen, een antwoord worden gevonden op de vraag hoe men het neurochemisch functioneren tijdens het leven kan benaderen. Dat is zeker mogelijk, maar in ieder geval nu nog op zeer beperkte schaal, met behulp van de moderne beeldvormende technieken. Onderzoekers in de psychiatrie benaderen daarom nog steeds het probleem door het bestuderen van analoge processen buiten het centrale zenuwstelsel van de mens. In essentie zijn daarbij de volgende drie mogelijkheden beschikbaar (2). Men kan dierlijk materiaal gebruiken, of menselijk materiaal verkregen door neurochirurgie of bij autopsie, of men kan metingen doen in perifere weefsels of in lichaamsvloeistoffen. Dit laatste berust dan uiteraard op de aanwezigheid van zekere overeenkomsten tussen de te onderzoeken processen in het studiemateriaal en die in het humane centrale zenuwstelsel. Om dat gebruik te rechtvaardigen moet dus allereerst worden aangetoond dat het te onderzoeken proces in dat perifere weefsel identiek is aan het in hersenen optredende. Of tenminste daarmee verband houdt. Zo worden in bloed, urine of cerebrospinale liquor stoffen onderzocht die afkomstig zouden kunnen zijn uit het centrale zenuwstelsel. Voorbeelden daarvan zijn afbraakproducten van neurotransmitters. Ook is het mogelijk sommige hormonale of immunologische processen die direct of indirect via de hersenen worden gereguleerd te onderzoeken met behulp van bepalingen in bloed of urine. Bij dit laatstgenoemde type onderzoek kan men het systeem onderwerpen aan een externe prikkel om daarvan de gevolgen op biochemisch of ander niveau te bestuderen. Het bekendste voorbeeld is de dexamethason-suppressietest, maar meer recent is zeker ook onderzoek met behulp van serotonerge agentia veel toegepast.

Hier ter sprake komt een ander voorbeeld van neurochemisch onderzoek met perifere materiaal, namelijk vormelementen uit bloed. De auteur is zich er overigens van bewust dat het gebruik van de term "bloedcellen" niet adequaat is, maar omwille van de eenvoud zal hij die toch in het volgende gebruiken. Het meest gebruikt zijn de trombocyten, maar ook zijn er belangwekkende resultaten geboekt met behulp van onderzoek van erythrocyten en leukocyten. Er bestaat een aantal redenen voor die voorkeur voor trombocyten. De belangrijkste daarvan is wel dat de bloedplaatjes, meer dan leukocyten en erythrocyten, wat betreft metabole en moleculaire eigenschappen overeenkomsten vertonen met sommige centrale neuronen. Ook zouden neuronen en trombocyten misschien een gemeenschappelijke embryologische oorsprong hebben omdat de bloedplaatjes wel worden beschouwd als een component van een diffuus neuroendocrien deel van het zenuwstelsel (3,4). In het volgende worden daarom in het kort de mogelijkheden van onderzoek met behulp van rode en witte bloed-

cellen besproken en wordt uitgebreider ingegaan op de mogelijkheden van het gebruik van bloedplaatjes.

### **Leukocyten**

In het onderstaande geef ik slechts enkele voorbeelden van een verband tussen lymfocyten en het functioneren van het centrale zenuwstelsel. Het meest bekend is wel de rol van dat laatste bij het moduleren van de immuun functie. Zo kan de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as tijdens stress worden geactiveerd door cytokinen en kunnen glucocorticoiden deze stimulering onderdrukken en deze zouden daardoor een belangrijke rol spelen in de door stress opgewekte onderdrukking van immuun/ontstekingsreacties. Dat er een verband bestaat tussen corticosteroiden en affectieve stoornissen is welbekend. Er is bovendien een groot aantal studies gedaan naar de relaties tussen het neuroendocriene en immunologische functioneren en stress en depressie, zoals tamelijk recent samengevat (5,6,7). De meeste van die studies betreffen metingen van aantallen circulerende witte bloedcellen, of van subgroepen daarvan, maar ook is gezocht naar correlaten met *in vitro* te meten effecten. Zo concludeert Irvin (6) uit een meta-analyse dat bij depressieve patiënten duidelijk sprake is van een verminderde natural killer cell activiteit, maar dat wordt in een ander, recenter, overzicht (8) weersproken. Wel wordt daarin vermeld dat een relatief geringe belasting zoals een klinisch interview het aantal circulerende NK cellen zowel bij depressieven als bij controlepersonen doet toenemen.

Een ander voorbeeld betreft het onderzoek naar de dichtheid en de gevoeligheid van de  $\beta$ -adrenerge receptor op lymfocyten (o.a. 9,10), waaruit de conclusie werd getrokken dat chronische sterke stress samenhangt met veranderingen in de adrenerge fysiologie en dat op grond daarvan een mechanisme kan bestaan waardoor die chronische stress de cellulaire immuniteit beïnvloedt.

Ook van belang is het gebruik van lymfocyten als perifere model om de bindingsparameters van glucocorticoiden te onderzoeken. Zo kan men het functioneren van de glucocorticoidereceptor onderzoeken in samenhang met andere biologische kenmerken (o.a. 11) en zouden in dat opzicht lymfocyten inderdaad kunnen worden gebruikt als een afspiegeling van overeenkomstige reguleringsmechanismen in de hersenen (12). In zijn algemeenheid heb ik de indruk dat het onderzoek met behulp van leukocyten meer gaat om een gevolg van dan om een analogie met identieke processen in de hersenen. Mede daarom, en zeker ook omdat wij zelf geen onderzoek met behulp van leukocyten hebben gedaan, maar vooral omdat het grote gebied van de psychoneuroimmunologie een grotere specifieke deskundigheid vereist, ga ik niet verder op het gebruik van deze bloedcellen in.

Wat de betekenis is van de recente bevinding (13) dat bij depressie in engere zin (major depression) sprake zou zijn van een verhoogde leukocyten aggregatie, die zelfs wordt voorgesteld als mogelijk bruikbaar laboratoriumkenmerk, ontgaat mij.

## Erythrocyten

Al lange tijd hebben mogelijke afwijkingen in membraanfuncties een plaats in hypothesen over de biologie van psychiatrische stoornissen. En voor het onderzoek van die functies biedt de erythrocytenmembraan een bruikbaar en toegankelijk model. In 1973 stelden Mendels en Frazer (14) voor de ratio tussen de lithiumconcentratie in de erythrocyt en die in plasma te gebruiken als een biologisch kenmerk voor het therapeutisch effect van lithium bij affectieve stoornissen. Deze benadering berust op de suggestie door dezelfde onderzoekers (15) dat het kationtransport in erythrocyten en in zenuwcellen in kwalitatieve zin identiek is en wordt ondersteund door de bevinding (16) dat deze lithiumratio een genetische basis heeft. Bovendien zou de activiteit van het van  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase afhankelijke transport over de erythrocytenmembraan zijn afgenomen bij depressie (17). Op grond van het hier genoemde maar ook van veel ander onderzoek ontstond de veronderstelling dat membraanfuncties van belang zijn voor de etiologie van affectieve stoornissen. En dus niet als een secundair verschijnsel maar van pathofysiologisch belang. Het gevolg was dat de erythrocyt een belangrijk object van onderzoek werd voor psychiatrische stoornissen.

Een ander uitgangspunt werd gekozen door Goekoop et al. (18,19,20). Zij baseerden zich namelijk op de waargenomen en aan veranderd watertransport toegeschreven veranderingen in lichaamsgewicht bij affectieve stoornissen. Met behulp van elektronenmicroscopisch onderzoek vonden zij een reversibele, toestandsafhankelijke, afname van het aantal erythrocytenmembraan vesikels in een aantal patiënten tijdens een depressieve periode. Deze veranderingen zijn een gevolg van osmotische krimp en dus waarschijnlijk gerelateerd aan het watertransport. Het eveneens waargenomen verband met toegenomen genetische kwetsbaarheid lijkt in dit opzicht van belang. Meltzer (21) gaf in 1991 een overzicht van de literatuur over het voorkomen van specifieke membraanafwijkingen bij patiënten met een bipolaire stoornis. Zijn conclusie was het hier in het bijzonder zou gaan om een macromoleculair complex dat transporteiwitten voor natrium, calcium en water bevat en dat onderzoek hiernaar de kennis over en de behandel-mogelijkheden van bipolaire stoornissen zeer zou doen toenemen. Een en ander wordt ondersteund door de recentere bevindingen van El-Mallakh en Wyatt (22) over afwijkingen van iontransport berustend op een primaire of secundaire dysfunctie van  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase bij deze stoornissen.

In ons laboratorium werd, als voortzetting van het eerder genoemde elektronenmicroscopisch onderzoek, door Hoeksema et al. (23) een eenvoudige methode toegepast waarmee kon worden aangetoond dat er sprake is van een verminderde hypertone hemolyse van erythrocyten van patiënten met een genetisch bepaalde kwetsbaarheid voor depressie.

Voor de psychiatrie belangwekkende mogelijkheden zijn ook het onderzoek naar veranderingen in methyleringsprocessen met behulp van de activiteit van methionine adenosyltransferase (24) en de recent beschreven methode om de opname van L-tryptofaan in

de erythrocyt te bestuderen (25). Daarnaast werd onlangs een onderzoek gepubliceerd waarin de invloed van stress op verschillende hematologische maten bij gezonde vrijwilligers werd nagegaan (26). Opvallend is dat een veelheid van hematologische veranderingen optrad. Dat betrof bijvoorbeeld het hemoglobinegehalte, de Ht, MCV en MCH.

In de nabije toekomst kan het erythrocytenmodel van belang blijken voor moleculair biologisch onderzoek naar de mechanismen van membraantransport, enzymactiviteiten en second-messenger systemen bij psychiatrische stoornissen.

## Trombocyten

Trombocyten hebben een aantal structurele en metabole overeenkomsten met serotonerge neuronen. Op grond daarvan en natuurlijk ook omdat ze eenvoudig zijn te verkrijgen is er zoveel onderzoek in de psychiatrie gedaan met behulp van het trombocytenmodel. In het volgende zal ik mij beperken tot het verband met corticosteroiden, depressie en persoonlijkheid. Vanwege de veelheid aan materiaal moest ik ook daaruit een selectie maken.

### *Trombocytenfunctie*

Er is al lang bekend dat catecholaminen krachtige activators zijn van bloedplaatjes en dat een verhoging van het gehalte van deze aminen optreedt als reactie op psychologische stressoren. In overeenstemming daarmee bleek dat indicators van de functie van trombocyten zoals aantal, grootte en neiging tot aggregatie inderdaad wezen op activering van de trombocyten tijdens psychische stress. Hoewel er sterke aanwijzingen bestaan dat adrenaline een klinisch belangrijke activator is van trombocyten (27) zijn er ook gegevens die er op duiden dat de reactie van trombocyten op mentale stress niet uitsluitend kan worden toegeschreven aan de verhoging van het plasma adrenaline (28). In dit verband zijn de bevindingen van Naesh en medewerkers (29) van belang, die aantoonde dat bloedplaatjes inderdaad worden geactiveerd door stress, maar ook dat vasoactieve stoffen, onder andere serotonine, uit de trombocyten vrijkwamen na, of als gevolg van, stress. Genoemde voorbeelden hebben overigens betrekking op acute experimentele stress. Ik heb geen gegevens gevonden over het effect op trombocytenfunctie van chronische stress.

Tegenstrijdige resultaten zijn gepubliceerd over plaatjesreactiviteit bij patiënten met een depressie. Dit is onder andere van belang vanwege de mogelijk hogere incidentie van depressie bij lijdende aan ischemische hartziekten. Zo werd de aanwezigheid van een factor die plaatjesaggregatie remt aangetoond in bloedplasma van medicatievrije depressieve patiënten en niet in dat van controles (30). Meer recent werd echter het tegengestelde, namelijk een verhoogde plaatjesactivering, beschreven in depressieve patiënten (31). Hierbij zou het gaan om een interactie tussen een verhoogde dichtheid van  $5\text{HT}_2$ -bindingsplaatsen en een verminderde dichtheid van 5-HT transporter-moleculen, waardoor opname en opslag van 5-HT worden verlaagd en bovendien grotere aantallen receptoren daaraan worden blootgesteld. Deze

bevindingen worden ondersteund door ander onderzoek (32), waarin is aangetoond dat in patiënten met ischemische hartziekten en depressie de mate van plaatjesactivering groter was dan in die zonder depressie.

In dit verband is wellicht de bevinding van Palmar et al. (33) van belang, die vonden dat de zogenaamde 5-HT-granula bij ernstige depressie afwezig zijn, waardoor de opslag van serotonine wordt verlaagd.

#### *Serotonine*

Er bestaat bij mensen een groot aantal verbanden tussen dysfunctionering op het niveau van gedrag en op dat van het serotonerge systeem. Men moet daarbij denken aan suïcidaliteit, impulsieve agressiviteit, misbruik van alcohol en drugs, en persoonlijkheidsstoornissen (voor een recent overzicht zie 34). Vooral het zogenaamde "laag-serotonine syndroom" lijkt van belang voor de kwetsbaarheid voor en het verband tussen depressie en persoonlijkheidsstoornis (overzicht in 34). Om die redenen zal ik mij hier wat betreft de monoaminen beperken tot serotonine.

Van het in het lichaam aanwezige serotonine komt omstreeks 8 tot 10% voor in het bloed, en dan bijna geheel opgeslagen in de trombocyten. Tot voor kort werd aangenomen dat 5-HT waar aanwezig werd gesynthetiseerd met als opvallende uitzondering de bloedplaatjes, waarin het slechts zou worden opgenomen. Onlangs werd echter ook in trombocyten de aanwezigheid van mRNA dat kan coderen voor tryptofaanhydroxylase aangetoond (35), waardoor de hypothese dat ook daar 5-HT kan worden aangemaakt wordt ondersteund.

Al in 1968 werd door Page (36) de idee naar voren gebracht dat het bloedplaatjes een goed en veelgebruikt model zou kunnen zijn voor onderzoek van het serotonerge neuron. Veel overeenkomsten tussen trombocyten en centrale serotonerge neuronen werden daarna aangetoond (37,38,39) met name wat betreft de bruikbaarheid van het model voor onderzoek van metabolisme, opname, opslag en beschikbaar komen van 5-HT. De validiteit ervan als "venster op de hersenen" is onlangs versterkt toen bleek dat de primaire structuur van sommige voor serotonine specifieke macromoleculaire structuren in hersenen en trombocyten identiek is. Het gaat dan bijvoorbeeld om het 5-HT transporter molecuul (40), het monoamine oxidase-B enzym (41) en de 5-HT<sub>2A</sub> receptor (42).

#### *Serotonine in volbloed, bloedplaatjes en plasma*

Zoals al eerder opgemerkt bevatten de trombocyten bijna al (tenminste 95%) het in bloed aanwezige serotonine. Daarop berust het gebruik in veel onderzoek van volbloed-serotonine als maat voor het gehalte in de bloedplaatjes. Bovendien is het bloedplasma als afzonderlijk compartiment veel moeilijker te onderzoeken. Dit uiteraard vanwege de benodigde lagere detectiegrens, maar vooral omdat het buitengewoon moeilijk is plaatjesvrij plasma te bereiden zonder uit de trombocyten ook maar de geringste hoeveelheid serotonine te laten vrijkomen (43).

In het algemeen beschouwt men het 5-HT gehalte van trombocyten als een maat voor de opname ervan en als een index van presynaptische opname (38). In een aantal, maar niet in alle, oudere onderzoeken werd een afname in trombocyten serotonine beschreven bij depressieve patiënten. De discrepantie zou kunnen berusten op het effect van antidepressiva op het serotonine transportsysteem dat natuurlijk het gehalte in trombocyten beïnvloedt. In 1992 vonden Mann en medewerkers (44) een verband tussen een laag gehalte aan serotonine in trombocyten en depressie en suïcidaal gedrag, terwijl ze ook een positieve correlatie aantoonde tussen dat 5-HT gehalte en persoonlijkheidsstoornis, vijandigheid en agressiviteit bij een groep depressieve opgenomen patiënten. Dit is in zekere mate in overeenstemming met onze bevinding (45) dat een toename in volbloed serotonine samenhangt met een verbetering in depressieve stemming in een groep van negen suïcidale chronisch depressieve vrouwen. Onlangs toonden Verkes et al. (46,47) aan dat, in overeenstemming met de eerder genoemde resultaten van Mann et al. (44), 5-HT in trombocyten hoger was in niet-depressieve patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis dan in patiënten zonder die stoornis en in controles. Zij (48) kwamen ook tot de conclusie dat de intra-individuele gehalten van 5-HT in trombocyten redelijk stabiel zijn gedurende het jaar en dat dat gehalte kan worden beschouwd als een premorbide kenmerk. Hun waarneming (48) bij follow-up van de patiënten dat een hoog gehalte samenhangt met een hoger risico op herhaling van een suïcide poging en met hogere gemiddelde scores voor suïcide ideatie lijkt belangrijk. Pfeffer et al. (49) kwamen zelfs tot de conclusie dat serotonine in trombocyten een predictieve waarde heeft als risicofactor voor suïcidaal gedrag bij jeugdigen. Hoewel zowel het serotoninegehalte van bloedplaatjes als het plasma cortisol verlaagd waren bij patiënten met suïcidaal gedrag (50) kon geen significante correlatie tussen beide parameters worden aangetoond en moeten ze voorlopig als onafhankelijke biologische kenmerken worden gezien.

Dysregulatie van serotonerge functies, geconstateerd op grond van metingen in trombocyten, bleek duidelijk aanwezig bij adolescenten met gedragsstoornissen, en het 5-HT gehalte correleerde positief met de mate van gewelddadigheid en agressief en sociaal gedrag (51). Ook bij aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) werd een verhoogd 5-HT gehalte in bloed aangetoond (52) en kinderen met zulk een verhoogd 5-HT niveau waren meer hyperactief, hadden slechtere sociale vaardigheden en toonden meer tegendraads gedrag. Het is daarbij interessant dat er significante correlatie werd waargenomen tussen de bloedspiegels van 5-HT van de kinderen en die van hun biologische moeders, op grond waarvan verder onderzoek naar het verband tussen familiale belasting en perifere serotonerge parameters noodzakelijk lijkt.

Hoewel het meeste onderzoek naar veranderingen in serotonerge maten bij verslaafden is gedaan met behulp van metingen van monoamine oxidase, dat later

aan de orde komt, is onlangs ook aangetoond (53) dat bij groepen van alcoholici veranderingen in het trombocyt-5-HT optraden.

#### *5-HT-opname, imipramine- en paroxetinebindingsplaatsen*

Imipramine was een van de eerste succesvolle geneesmiddelen bij de behandeling van depressie. Het is een niet-selectieve remmer van de opname van de monoaminen noradrenaline en serotonine. Meer recent werden selectieve serotonine opnameremmers (SSRI's) zoals citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline geïntroduceerd. Serotonine wordt met behulp van een actief transportsysteem opgenomen in zowel serotonerge neuronen als in trombocytten. Dat opnamesysteem, het serotonine transporter molecuul, speelt dus een cruciale rol bij de regulering van serotonerge neurotransmissie via de van Na<sup>+</sup> afhankelijke opname van serotonine in het presynaptische neuron. Al eerder werd vermeld dat de primaire structuur van de transporter in het centrale serotonerge neuron en in de trombocyt identiek is.

Men neemt aan dat zowel de tricyclische antidepressiva, met als voorbeeld imipramine, en de SSRI's bindingsplaatsen bezetten die de bindingsplaats van het natuurlijke substraat overlappen. De plaatsen die worden gelabelled door imipramine en paroxetine zijn overigens niet identiek, imipramine is minder specifiek en bindt aan zeker twee verschillende plaatsen. Er is bovendien geen correlatie tussen de bindingsparameters voor deze beide liganden (54). In het onderzoek in de psychiatrie is veel werk gedaan over imipramine- en paroxetinebinding en de opname van serotonine. In 1991 werd een kritisch overzicht gepubliceerd over het tot dan gedane onderzoek (55), waaruit toen werd geconcludeerd dat er geen definitief antwoord mogelijk was over de aan- of afwezigheid van serotonerge afwijkingen in trombocytten bij depressieve stoornissen, maar dat er voldoende gegevens waren om te beslissen dat verder onderzoek absoluut zinvol was. Meer recent onderzoek heeft significante verschillen in bindingsparameters voor imipramine aangetoond tussen patiënten met een depressie in engere zin en controlepersonen, maar niet voor paroxetine (55,56). Een discussie over mogelijke verklaringen voor discrepanties wordt gegeven door Stain-Malmgren et al. (57) die een verlaagde dichtheid van serotonine transporters vonden bij seizoensgebonden depressie. In een ander onderzoek (58) werd noch bij posttraumatische stressstoornis noch bij depressie enig verband met de bindingsparameters voor paroxetine gevonden. Ook het effect van leeftijd en geslacht op deze parameters als mogelijke verklaring voor tegenstrijdige resultaten werd onlangs nog gepubliceerd (59).

Dat mede naar aanleiding van het bovenstaande het gen voor de 5-HT-transporter een object van onderzoek werd voor moleculair-genetisch onderzoek in de psychiatrie is niet verbazingwekkend. Er zijn echter geen aanwijzingen gevonden dat bij affectieve stoornissen sprake zou zijn van verschillen in de primaire structuur (60). Ook bij bipolaire stoornissen werd geen verband gevonden met het 5-HT-transporter gen

(61). Door een andere groep onderzoekers (62,63) werd echter onlangs geconcludeerd dat er een relatie zou bestaan tussen variaties op het niveau van het gen en kwetsbaarheid voor affectieve stoornissen. Dat zou een rechtstreeks verband kunnen zijn, maar ook kunnen optreden als gevolg van een effect op de persoonlijkheid.

Een in dit verband belangwekkende waarneming werd gedaan door Iny en medewerkers (54). Zij toonden aan dat tijdens examenstress bij gezonde vrijwilligers de capaciteit van zowel de imipramine- als de paroxetinebinding significant was gedaald, terwijl tegelijkertijd het plasma cortisol toenam. Tussen die beide veranderingen bestond echter geen significante correlatie. Dat zou kunnen betekenen dat er een remmend effect bestaat van glucocorticoiden op de synthese of de beschikbaarheid van de bindingsplaatsen voor antidepressiva. Het betekent bovendien dat een enkele meting van cortisol geen gevoelige maat is voor het vastleggen van dat verband tussen beide waarnemingen. Bij al dit onderzoek moet men zich natuurlijk blijven afvragen of en welke de relatie is met het gebeuren in het centrale zenuwstelsel. Zo kwamen Slotkin et al. (64,65) met behulp van dierexperimenteel onderzoek tot de conclusie dat er geen overeenkomst bestaat tussen de regulering door glucocorticoiden van de serotonine transporter in hersenen en in bloedplaatjes. Zij vonden in de trombocytten noch de toegenomen expressie tijdens veroudering die ze waarnamen in de hersenen, noch de downregulering door glucocorticoiden. Het is overigens de vraag of deze bevindingen echt in strijd zijn met die van Iny et al. (54), omdat de blootstelling aan corticosteroiden verschilde en juist in dit verband het verschil in levensduur tussen neuronen en trombocytten essentieel kan zijn.

Een ander mogelijk belangrijk reguleringsmechanisme van het 5-HT transport, en een verklaring voor veranderingen in transport, zou kunnen worden gevormd door endogene stoffen (66). Zo werd gemeld (67) dat de concentratie van  $\alpha_1$ -acid glycoproteïne, een mogelijke endogene remmer, zou zijn verhoogd in depressieve patiënten. Maar Stoff et al. (68) konden geen verband aantonen tussen imipramine-binding, 5-HT-opname parameters en  $\alpha_1$ -acid glycoproteïne activiteit bij patiënten met ernstige gedragsstoornissen.

Een voorlopige conclusie uit het bovenstaande zou kunnen zijn dat opnameplaatsen aspecten van de biochemische staat van het individu weerspiegelen, en geen premorbide of genetische kenmerken. Dat is in overeenstemming met onze eigen bevindingen (48) waarin wij in een longitudinaal onderzoek een toestandafhankelijk verband vonden tussen de  $K_D$  van de trombocytten [<sup>3</sup>H]paroxetine binding en een verhoogd risico op een recidief van een suïcidepoging bij patiënten met recidiverend suïcidaal gedrag.

#### *De 5-HT<sub>2A</sub> receptor*

Zoals al eerder werd opgemerkt is de 5-HT<sub>2A</sub> receptor op de trombocyt een valide model voor die receptor in hersenen, onder andere vanwege de overeenkomstige primaire structuur (42). Zo werd een significante omgekeerde correlatie gevonden tussen scores

van "harm avoidance" en het aantal 5-HT<sub>2A</sub> receptoren op trombocyten (69), terwijl onlangs eveneens een positief verband tussen het aantal receptoren en impulsieve agressie bij mensen met een persoonlijkheidsstoornis werd aangetoond (70). Onderzoek (71) naar een mogelijk verband tussen de aanwezigheid van een 5-HT<sub>2A</sub> receptor DNA variant en het optreden van een bipolaire affectieve stoornis leidde niet tot een significant resultaat. Maar uit ander onderzoek (72) kan worden geconcludeerd dat de primaire aminozuurvolgorde van het C-terminale, intracellulaire, domein van belang is voor het functioneren van de receptor en dat op die wijze de functie kan verschillen in een natuurlijk optredende variant.

#### *Monoamine oxidase*

Monoamine oxidase (MAO) katalyseert de deaminering van catecholaminen en indolaminen. Het enzym is gelokaliseerd in de buitenmembraan van het mitochondrion. Er bestaan twee isoenzymen, MAO-A en MAO-B. MAO komt voor in bijna alle weefsels, maar in trombocyten is dat alleen het MAO-B. Serotonine, 5-HT, is geen substraat voor MAO-B, wordt dus niet in de trombocyten gedeamineerd, evenmin overigens als in de serotonerge neuronen van het centrale zenuwstelsel. In 1976 werd door Buchsbaum en medewerkers (73) het concept van het "biochemical high-risk paradigm" in de psychiatrie geformuleerd, gebaseerd op het premorbide kenmerk (state marker) MAO in trombocyten.

Uit het werk van Orelan et al. (74) kwam de suggestie naar voren dat de activiteit van MAO in trombocyten positief is gecorreleerd aan de concentratie van de belangrijkste metabooliet van 5-HT, 5-HIAA, 5-hydroxy indolazijnzuur, in de cerebrospinale liquor. Uit dezelfde groep (75) werd ook de idee naar voren gebracht dat deze MAO-activiteit aspecten zou weerspiegelen, met name grootte, dichtheid of capaciteit, van het centrale serotonerge systeem en dat die activiteit waarschijnlijk niet wordt beïnvloed door verschillende ziekte toestanden, en dus inderdaad van waarde zou zijn als een premorbide kenmerk.

Er bestaat een uitgebreide, vroege literatuur over de relatie tussen de MAO-activiteit in bloedplaatjes en dimensies van persoonlijkheidsstructuur (76). Zo werd de MAO-activiteit beschouwd als een veelbelovende indicator voor het risico van algemene psychopathologie. In het algemeen bestaat er een sterk verband tussen lage MAO-activiteit en persoonlijkheidsvariabelen als agressief en/of sensatie-zoekend gedrag, extraversie, impulsiviteit en monotonie vermijdend gedrag, waarvan wordt verondersteld dat zij verband houden met een lage serotonerge activiteit. Interessante voorbeelden zijn de, ten opzichte van niet-psychiatrische controles, significant lagere MAO-activiteit in trombocyten van niet-psychotische, niet organisch-zieke, geen geneesmiddelen gebruikende, opgenomen mannelijke patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis (77,78) en van vrouwen met dysthymie (79). Binnen deze patiëntengroep hadden diegenen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis bovendien nog de laagste enzymactiviteit. Soloff c.s. (80) vermeldde een samenhang tussen een lage

MAO-activiteit en zelf-gerapporteerde impulsiviteit en gebrekkige impulscontrole bij vrouwen. De verlaagde MAO-activiteit in trombocyten van patiënten met bulimia nervosa (81) is in overeenstemming met een mogelijk verband tussen deze stoornis en impulsiviteit, extraversie, emotionele stoornissen en de neiging tot depressie. Daarbij passen ook de bevindingen van Verkes et al. (46), die een invers verband beschreven tussen de enzymactiviteit en impulsiviteit, maar geen bijzonder verband tussen MAO-activiteit en bulimia nervosa zelf. Lage MAO-activiteit is ook in verband gebracht met, onder andere, pathologisch gokken (82), type-A persoonlijkheid (83) en criminaliteit (84,85,86).

In de biologische psychiatrie is men het er al lang over eens dat een verband bestaat tussen een verlaagd serotonerg functioneren en suïcidaal gedrag, zoals onlangs samengevat door Verkes (34). En ook in suïcidale patiënten bleek de MAO-activiteit in bloedplaatjes negatief gecorreleerd met persoonlijkheidstrekken als multi-impulsief gedrag en disinhbitie (47), maar er werd geen samenhang gevonden tussen suïcidaliteit *per se* en de MAO-activiteit (48).

Er is veel tegenstrijdigheid in de beschreven mogelijke relaties tussen laag MAO in trombocyten en het veelvuldig gebruik of misbruik van sigaretten en alcohol (87); de meeste bevindingen en argumenten zijn te vinden in recente overzichtsartikelen (88,89), overigens zonder duidelijke conclusies (90).

Een hoge activiteit van MAO in trombocyten hangt blijkbaar samen met hogere angstniveaus en met somatisatie (87) en ook met sociale introversie en/of een neurotische persoonlijkheid (91). In de literatuur bestaat geen overeenstemming over het verband tussen een hoge MAO-activiteit en depressie. Zowel normale (92) als verhoogde (93) activiteiten zijn gerapporteerd. Wij (94) en anderen (95) bevestigden de door Schatzberg et al. gevonden (96) positieve correlatie tussen de activiteit van MAO in bloedplaatjes en de cortisolspiegel na toediening van dexamethason bij depressieve patiënten. Laatstgenoemde auteurs (97) opperden twee mogelijkheden als verklaring voor deze bijzondere correlatie. De eerste was de mogelijkheid dat een hoge MAO-activiteit een genetisch bepaalde risicofactor zou zijn voor een non-suppressie in de dexamethason-suppressietest wanneer patiënten aan een depressie lijden. De andere verklaring berustte op de veronderstelling dat een hoge MAO-activiteit lage niveaus van serotonine zou veroorzaken met als resultaat een overgevoeligheid van de serotonine-receptor activiteit, die dan weer een rol zou spelen bij de toegenomen glucocorticoid activiteit. Op grond van de substraatspecificiteit van MAO-B lijkt mij de laatste verklaring niet valide.

Persoonlijkheidsfactoren kunnen van belang zijn voor suïcidaal gedrag, zoals dat ook het geval is voor afwijkingen in glucocorticoid secretie. In dat opzicht is het interessant dat bij mensen die een suïcidopoging hadden gedaan zowel het cortisol in urine als de MAO-activiteit in trombocyten een positief verband vertoonden met "solidity" (een factor waarmee impulsiviteit correleert) en "stability" (die de emotionele afstand ten opzichte van anderen weergeeft)

(98). Maar bij dezelfde patiënten werd geen verband gevonden tussen de MAO-activiteit in trombocyten en de post-dexamethason cortisol (99). Al eerder (100) werd bij patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis, al dan niet met een depressie, geen relatie gevonden tussen lage trombocyten MAO-activiteit en de resultaten van een dexamethason-suppressietest. Wat in dit verband de betekenis is van de waargenomen (101) directe invloed van dexamethason op de expressie van MAO-B in astrocyten, en of een analoog effect kan worden gevonden in bloedplaatjes, die immers niet zijn uitgerust voor eiwitsynthese, moet nog worden opgehelderd.

Uit tweelingonderzoek werd aangetoond dat de erfelijkheid van de MAO-activiteit ongeveer 76% is, en dat een gemeenschappelijke omgeving van opvoeding of gelijke latere levenservaringen geen invloed hadden op familiale overeenkomsten in die enzymactiviteit (102).

De conclusie moet zijn dat het voorgestelde "high-risk" paradigma nog steeds waardevol blijkt te zijn. Echter, omdat lage MAO-activiteit verband blijkt te hebben met een veelheid aan aandoeningen, moet die eerder worden gezien als een kenmerk voor kwetsbaarheid dan voor strak omschreven klinische ziekten.

#### *Invloed van geneesmiddelen*

Na gebruik van de tamelijk recent als antidepressiva ontwikkelde specifieke serotonine heropname remmers (zogenaamde SSRI's) blijkt de concentratie van 5-HT in trombocyten sterk verlaagd (37,103, 104), en vertoont zelfs een significante negatieve correlatie met duur en dosering van de behandeling (105). Op het eerste gezicht lijkt dit een paradoxaal effect, maar het is snel duidelijk als men zich realiseert dat dit het gevolg is van remming van de opname in de belangrijkste opslagplaats in bloed, de trombocyten. Na behandeling met een specifieke MAO-remmer (dus met een effect op zowel MAO-A als MAO-B), neemt, ongetwijfeld door remming van de afbraak, het serotonine-gehalte in volbloed toe.

De hier vermelde bevindingen kunnen leiden tot het gebruik van de bepaling van volbloed serotonine als een maat voor therapietrouw en zijn dus een voorbeeld van zogenaamde "biological effect monitoring" en kunnen ook een uitgangspunt vormen voor optimalisering van de dosering (103). Of, zoals onlangs (106) werd gerapporteerd, een hoog trombocyten 5-HT gehalte een risicofactor is voor een verminderde of uitgestelde respons op antidepressieve therapieën moet ongetwijfeld nader worden onderzocht.

Belangwekkend lijkt de bevinding (107) dat tijdens chronische behandeling met lithium de dichtheid van de serotonine transportermoleculen in membranen van de cerebrale cortex van de rat toeneemt. Dit effect past namelijk bij de resultaten van onderzoek bij de mens waarbij werd gevonden (108) dat door behandeling met lithium een verminderde 5-HT opname in trombocyten werd verhoogd.

#### *Andere transmittersystemen*

Er bestaat een veelheid aan mogelijkheden voor onderzoek over trombocyten in de psychiatrie. Ik noem

daarvan enkele omdat die op korte termijn wellicht van belang zullen blijken als biochemische correlaten van persoonlijkheidsstoornissen of depressie. Ook zouden ze gebruikt kunnen worden in het onderzoek naar de interactie tussen mogelijke biologische parameters op verschillende niveaus, zoals neuroendocriene, metabole, gedragsmatige of psychofarmacologische maten. Ik noem enkele mogelijkheden.

Trombocyten kunnen catecholaminen opslaan, maar in tegenstelling tot serotonine zijn de niveaus daarvan overeenkomstig die in het plasma. Ook zou het gehalte aan catecholamine in bloedplaatjes niet afhankelijk zijn van acute kortdurende stress (109).

Andere, voor dit type onderzoek mogelijk relevante, enzymen die van belang zijn voor het metabolisme van monoaminen komen voor in bloedplaatjes. Te noemen is fenolsulfotransferase dat door sommigen wordt beschouwd als een perifere dopaminerg kenmerk. Ook GABA-transaminase komt voor in trombocyten evenals neuron-specifiek enolase en stikstofoxide synthase (110). De activiteit van adenylyl cyclase kan in bloedplaatjes worden gemeten. Dat is mogelijk van belang vanwege de betrokkenheid van glucocorticoiden bij de regulatie ervan. Volgens sommigen bestaan er verschillen in activiteit van dit enzym bij mensen met een depressie in de anamnese ten opzichte van controles, maar dit blijkt geen algemene bevinding (111). Zeer onlangs (112) werd gemeld dat bij onbehandelde patiënten met een bipolaire stoornis componenten van het cAMP-afhankelijke fosforyleringssysteem verhoogd zijn ten opzichte van gezonde controlepersonen. Het lijkt van belang te onderzoeken of bij behandeling met lithium bij deze patiënten een normalisering van dat systeem optreedt.

De zogenaamde "peripheral type" benzodiazepine receptor die vooral is gelocaliseerd op de buitenmembraan van het mitochondrion en gevoelig is voor hormonen en stress kan ook in bloedplaatjes worden onderzocht. Daarbij zijn overigens geen verschillen gevonden bij depressieven en kon evenmin een verband worden aangetoond met ernst van de symptomen (113). De recent aangetoonde imidazoline receptoren zouden een remmende werking kunnen uitoefenen op het vrijkomen van noradrenaline. Ze komen tot expressie in zowel hersenen als trombocyten en kunnen zeker van belang worden bij het onderzoek naar stemmingsstoornissen (114, 115).

#### **Slotopmerkingen**

Vormelementen in bloed zijn bruikbaar als modellen voor een aantal biochemische processen in het centrale zenuwstelsel. In hoeverre deze perifere maten een weergave zijn van de activiteit van hun analoga in cerebro is echter in de meeste gevallen onvoldoende onderzocht. Structurele analogie is immers niet hetzelfde als identieke activiteit en zeker niet als identieke regulering op het moleculaire niveau. In het bijzonder kan men niet stellen dat gelijke primaire structuur van eiwitten (receptoren, transportmoleculen, enzymen) die tot expressie zijn gekomen in bloedplaatjes en in hersenen een overeenkomstige functie garanderen.

Er bestaat onvoldoende kennis over gelijktijdige ver-

anderingen in dezelfde functies in hersenen en in perifere structuren, en omdat de vormelementen in bloed maar een korte levensduur hebben moeten de validiteit en de betekenis van extrapolering naar processen in hersenen in longitudinaal onderzoek worden bestudeerd. Dit type studies zijn absoluut noodzakelijk om veranderingen in en interacties tussen verschillende functies (bijvoorbeeld serotonerge en neuroendocriene, op gedrags- en biochemisch niveau) en tussen verschillende perifere modellen (bijvoorbeeld trombocyten en erythrocyten) te onderzoeken.

De mogelijke invloed van psychotherapeutische behandeling of van andere niet-farmacologische interventies op serotonerge en/of neuroendocriene en andere perifere parameters moet nader worden bestudeerd. Dat betreft ook de vraag of gemeten veranderingen misschien correleren met het behandelingsresultaat of dit zelfs kunnen voorspellen.

Nieuwe moleculair-biologische technieken moeten worden gebruikt om veranderingen en verschillen in perifere functies, zoals bijvoorbeeld het serotonine transport, te onderzoeken.

Een aantal overeenkomsten tussen neuronale cellen en de vormelementen in bloed is opvallend, maar men moet de verschillen niet uit de weg gaan. Zo hebben erythrocyten en trombocyten geen celkern en kunnen zij dus hun fenotypische expressie niet aanpassen als reactie op veranderingen in hun omgeving. Ook verschillen zij sterk in levensduur, terwijl, misschien wel het belangrijkste, zij geen synaptische verbindingen hebben en ook het vermogen missen om tenminste enkele neurotransmitters te synthetiseren.

Desondanks blijft onderzoek naar de relatie tussen psychopathologie en moleculaire structuur en functie belangrijk en veelbelovend. De gedachte om bloedcellen te gebruiken als venster op de hersenen is nog steeds valide en kan nog veel verder worden uitgewerkt. Een en ander past bovendien in de traditie van de klinische chemie, waarin immers de toepassing van parameters op afstand van het doelorgaan, maar gelegitimeerd op theoretische gronden, als gebruikelijk wordt beschouwd.

## Literatuur

1. Van Kempen GMJ. Formed elements of blood as models for genetic and stress dependent changes in relation to personality and affective disorders. In: Goekoop JG: "De Pathogenese van Stoornissen in de Affectregulatie", Boerhaave Commissie, Leiden 1997; 107-127.
2. Dodd PR, Hambley JW, Cowburn RF, Hardy JA. A comparison in methodologies for the study of functional transmitter neurochemistry in human brain. *J Neurochem* 1988; 50: 1333-1345.
3. Pearce AGE. The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept: related 'endocrine' peptides in brain, intestine, pituitary, placenta, and anuran cutaneous glands. *Med Biol* 1977; 55: 115-125.
4. Marangos PJ, Campbell IC, Schmechel DE, Murphy DL, Goodwin FK. Blood platelets contain a neuron-specific enolase subunit. *J Neurochem* 1980; 34: 1254-1258.
5. Dunn AJ. Interactions between the nervous system and the immune system. Implications for psychopharmacology. In Bloom FE, Kupfer DJ: "Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress", 1995; Raven Press Ltd, 719-731.

6. Irwin M. Psychoneuroimmunology of depression. In Bloom FE, Kupfer DJ: "Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress", 1995; Raven Press Ltd, 983-998.
7. Stratakis CA, Chrousos GP. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. In Chrousos GP et al: "Stress. Basic Mechanisms and Clinical Implications, 1995"; New York Academy of Sciences, 1-18.
8. Griffith J, Ravindran AV, Merali Z, Anisman H. Neuroendocrine measures and lymphocyte subsets in depressive illness: influence of a clinical interview concerning life experiences. *Psychoneuroendocrinol* 1997; 22: 225-236.
9. Dimsdale JE, Mills P, Patterson T, Ziegler M, Dillon E. Effects of chronic stress on beta adrenergic receptors in the homeless. *Psychosom Med* 1994; 56: 290-295.
10. Mills PJ, Ziegler MG, Patterson T, Dimsdale JE, Hauger R, Irwin M, Grant I. Plasma catecholamine and lymphocyte  $\beta_2$ -adrenergic receptor alterations in elderly Alzheimer caregivers under stress. *Psychosom Med* 1997; 59: 251-256.
11. Maguire TM, Thakore J, Dinan TG, Hopwood S, Breen KG. Plasma sialyltransferase levels in psychiatric disorders as a possible indicator of HPA axis function. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 1131-1136.
12. Pariante CM, Nemeroff CB, Miller AH. Glucocorticoid receptors in depression. *Isr J Med Sci* 1995; 31: 705-712.
13. Zemishlany Z, Aizenberg D, Klein C, Modai C, Aronson M, Weizman A. Elevated adhesiveness/aggregation of peripheral blood leukocytes in patients with a major depression. *J Affect Disord* 1998; 50: 3-9.
14. Mendels J, Frazer A. Intracellular lithium concentration and clinical response: toward a membrane theory for depression. *J Psychiatr Res* 1973; 10: 9-18.
15. Mendels J, Frazer A. Alterations in cell membrane activity in depression. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 1240-1246.
16. Dorus E, Pandey GN, Shaughnessy R, Davis JM. Lithium transport across the RBC membrane. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 80-81.
17. Naylor GJ, Dick DAT, Dick EG, Le Poidevin D, Whyte SF. Erythrocyte membrane cation carrier in depressive illness. *Psychosom Med* 1973; 3: 502-508.
18. Goekoop JG, Wisse DM, Van Brussel JL, Van Kempen GMJ, Spies F. Decreased erythrocyte membrane elevations in patients with a major depressive episode. *J Affect Disord* 1984; 7: 273-280.
19. Goekoop JG. Elevaties op de erythrocytemembraan. Proefschrift, Leiden 1986.
20. Goekoop JG, Hoeksema T, Van Kempen GMJ, Van der Velde EA, Spies F. Osmotic behavior of erythrocytes from patients with a major affective disorder. *J Affect Disord* 1990; 19: 139-147.
21. Meltzer HL. Is there a specific membrane defect in bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1071-1074.
22. El-Mallakh RS, Wyatt RJ. The Na,K-ATPase hypothesis for bipolar illness. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 235-244.
23. Hoeksema T, Goekoop JG, Van Kempen GMJ. Hypertonic hemolysis in patients with a mood disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 11-15.
24. Gomes Trolin C, Regland B, Oreland L. Decreased methionine adenosyltransferase activity in erythrocytes of patients with dementia disorders. *Europ Neuropsychopharmacol* 1995; 5: 107-114.
25. Serres F, Dassa D, Azorin J-M, Jeanningros R. Red blood cell L-tryptophan uptake in depression. II. Effect of an antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 1997; 66: 87-96.
26. Maes M, Van der Planken M, Van Gastel A, Bruyland K, Van Hunsel F, Neels H, Hendriks D, Wauters A, Demedts P, Janca A, Scharpé S. Influence of academic stress on hematological measurements in subjectively healthy volunteers. *Psychiatry Res* 1998; 80: 201-212.
27. Markovitz JH, Matthews KA. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiological mechanisms. *Psychosom Med* 1991; 53: 643-668.



28. Hjerdahl P, Larsson PT, Wallén NH. Effects of stress and  $\beta$ -blockade on platelet function. *Circulation* 1991; 84[suppl VI]: VI-44-VI-61.
29. Naesh O, Haedersdal C, Hindberg I, Trap-Jensen J. Platelet activation and in metal stress. *Clin Physiol* 1993; 13: 299-307
30. Nugent DF, Dinan TG, Leonard BE. Alteration by a plasma factor(s) of platelet aggregation in unmedicated unipolar depressed patients. *J Affect Disord* 1994; 31: 61-66.
31. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, Marzec U, Harker LA, Nemeroff CB. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1313-1317.
32. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BC, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and  $\beta$ -tromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 290-295.
33. Palmar M, Marcano A, Castejon O. Fine structural alterations of blood platelets in depression. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 965-968.
34. Verkes RJ. The low serotonin syndrome in recurrent suicidal behavior. Proefschrift, Leiden 1998.
35. Champier J, Claustrat B, Besançon R, Eymin C, Killer C, Jouvet A, Chamba G, Fèvre-Montagne M. Evidence for tryptophan hydroxylase and hydroxy-indol-O-methyltransferase mRNAs in human blood platelets. *Life Sci* 1997; 60: 2191-2197.
36. Page IH. Serotonin. Year Book Medical Publishers, 1968.
37. Lingjaerde O. The platelet model. In Burrows et al.: *Anti-depressants*, 1983, Elsevier, p.43-53.
38. Stahl SM. Platelets as pharmacologic models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons. In Longenecker GL: *The Platelets: Physiology and Pharmacology*, 1985, Academic Press, p. 307-340.
39. Da Prada M, Cesura AM, Launay JM, Richards JG. Platelets as a model for neurons? *Experientia* 1988; 44: 115-126.
40. Lesch K-P, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem* 1993; 60: 2319-2322.
41. Chen K, Wu HF, Shih JC. The deduced amino acid sequences of human platelet and frontal cortex monoamine oxidase B are identical. *J Neurochem* 1993; 61: 187-190.
42. Cook EH, Fletcher KE, Wainwright M, Marks N, Yan S, Leventhal BL. Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor: identity with frontal cortex serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor. *J Neurochem* 1994; 63: 465-469.
43. Ortiz J, Artigas F, Gelpi E. Serotonergic status in human blood. *Life Sci* 1988; 43: 983-990.
44. Mann JJ, McBride PA, Anderson GM, Mieczkowski TA. Platelet and whole blood serotonin content in depressed inpatients: correlations with acute and life-time psychopathology. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 243-257.
45. Van Kempen GMJ, Notten P, Hengeveld MW. Repeated measures of platelet MAO activity and 5-HT in a group of suicidal women. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 529-530.
46. Verkes RJ, Pijl H, Meinders AE, Van Kempen GMJ. Borderline personality, impulsiveness, monoamine measures in bulimia nervosa and recurrent suicidal behavior. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 173-180.
47. Verkes RJ, Van der Mast RC, Kerkhof AJFM, Fekkes D, Hengeveld MW, Tuyl JP, Van Kempen GMJ. Platelet serotonin, monoamine oxidase activity, and [<sup>3H</sup>]paroxetine binding related to impulsive suicide attempts and borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 740-746.
48. Verkes RJ, Fekkes D, Zwiderman AH, Hengeveld MW, Van der Mast RC, Tuyl JP, Kerkhof AJFM, Van Kempen GMJ. Platelet serotonin and [<sup>3H</sup>]paroxetine correlate with recurrence of suicidal behavior. *Psychopharmacology* 1997; 132: 89-94.
49. Pfeffer CR, McBride PA, Anderson GM, Kakuma T, Fensterheim L, Khait V. Peripheral serotonin measures in prepubertal psychiatric inpatients and normal children: associations with suicidal behavior and its risk factors. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 568-577.
50. Pivac N, Jakovljević, Mück-Šeler D, Brzovi? Z. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and platelet serotonin concentrations in depressed patient. *Psychiatry Res* 1997; 73: 123-132.
51. Unis AS, Cook EH, Vincent JG, Gjerde DK, Perry BD, Mason C, Mitchell J. Platelet serotonin measures in adolescents with conduct disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 553-559.
52. Cook EH, Stein MA, Ellison T, Unis AS, Leventhal BL. Attention deficit hyperactivity disorder and whole-blood serotonin levels: effects of comorbidity. *Psychiatry Res* 1995; 57: 13-20.
53. Schmidt LG, Dufeu P, Heinz A, Kuhn S, Rommelspacher H. *Psychiatry Res* 1997; 72: 177-185.
54. Iny LJ, Pecknold J, Suranyi-Cadotte BE, Bernier B, Luthe L, Nair NPV, Meany MJ. Studies of a neurochemical link between depression, anxiety, and stress from [<sup>3H</sup>]imipramine and [<sup>3H</sup>]paroxetine binding in human platelets. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 281-291.
55. Meltzer HY, Arora RC. In Sandler M et al.: *5-Hydroxytryptamine in Psychiatry. A Spectrum of Ideas*, 1991, Oxford University Press, p. 50-89.
56. Rosel P, Menchón JM, Vallejo J, Arranz B, Navarro MA, Lirón F, Alvarez P. Platelet [<sup>3H</sup>]imipramine and [<sup>3H</sup>]paroxetine binding in depressed patients. *J Affect Disord* 1997; 44: 79-85.
57. Stain-Malmgren R, Kjellman BF, Åberg-Wistedt A. Platelet serotonergic functions and light therapy in seasonal affective disorders. *Psychiatry Res* 1998; 78: 163-172.
58. Maguire K, Norman T, Burrows G, Hopwood M, Morris P. *Psychiatry Res* 1998; 77: 1-7.
59. Marazziti D, Rossi A, Palego L, Barsanti A, Carrai M, Giannaccini G, Serra P, Lucacchini A, Cassano GB. Effect of aging and sex on the [<sup>3H</sup>]paroxetine binding to human platelets. *J Aff Disorders* 1998; 50: 11-15.
60. Lesch K-P, Gross J, Franzek E, Wolozin BL, Riederer P, Murphy DL. Primary structure of the serotonin transporter in unipolar depression and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 215-233.
61. Bellivier F, Laplanche J-L, Leboyer M, Feingold J, Bottos C, Allilaire J-F, Launay J-M. Serotonin transporter gene and manic depressive illness: an association study. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 750-752.
62. Harmar AJ, Ogilvie AD, Battersby S, Smith CAD, Blackwood DHR, Muir WJ, Fink G, Goodwin GM. The serotonin transporter gene and affective disorder. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1996; LXI: 791-795.
63. Ogilvie AD, Harmar AJ. Association between the serotonin transporter gene and affective disorder: the evidence so far. *Mol Med* 1997; 3: 90-92.
64. Slotkin TA, McCook EC, Ritchie JC, Seidler FJ. Do glucocorticoids contribute to the abnormalities in serotonin transporter expression and function seen in depression? An animal model. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 576-584.
65. Slotkin TA, McCook EC, Ritchie JC, Carroll BJ, Seidler FJ. Serotonin transporter expression in rat brain regions and blood platelets: aging and glucocorticoid effects. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 172-183.
66. McAdams C, Leonard BE. Changes in platelet aggregatory responses to collagen and 5-hydroxytryptamine in depressed, schizophrenic and manic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7: 81-85.
67. Nemeroff CB, DL, Krishnan KRR, Blazer DG, Knight DL, Benjamin D, Meyerson LR. Elevated plasma concentrations of  $\alpha_1$ -acid glycoprotein, a putative endogenous inhibitor of the tritiated imipramine binding site, in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 337-340.

68. Stoff DM, Ieni J, Friedman E, Bridger WH, Pollock L, Vittello B. Platelet <sup>3</sup>H-imipramine binding, serotonin uptake, and plasma a<sub>1</sub> acid glycoprotein in disruptive behavior disorders. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 494-498.
69. Nelson EC, Cloninger CR, Prybeck TR, Csernansky JG. Platelet serotonergic markers and tridimensional personality questionnaire measures in a clinical sample. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 271-278.
70. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Sheline YI, Berman ME, Csernansky JG. Impulsive aggression in personality disorder correlates with platelet 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding. *Neuropsychopharmacol* 1997; 16: 211-216.
71. Mahieu B, Souery D, Lipp O, Mendelbaum K, Verheyen G, De Maertelaer V, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J. No association between affective disorder and a serotonin receptor (5-HT<sub>2A</sub>) polymorphism. *Psychiatry Res* 1997; 70: 65-69.
72. Ozaki N, Manji H, Lubierman V, Lu SJ, Lappalainen J, Rosenthal NE, Goldman D. A naturally occurring amino acid substitution of the human serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor influences amolitude and timing of intracellular calcium mobilization. *J Neurochem* 1997; 68: 2186-2193.
73. Buchsbaum MS, Coursey RD, Murphy DL. The biochemical high-risk paradigm: behavioural and familial correlates of low platelet monoamine oxidase activity. *Science* 1976; 194: 339-341.
74. Oreland L, Wiberg A, Asberg A, Träskman L, Sjöstrand L, Thorén P, Bertilsson L, Tybring G. Platelet MAO activity and monoamine metabolites in cerebrospinal fluid in depressed and suicidal patients and in healthy controls. *Psychiatry Res* 1981; 4: 21-29.
75. Oreland L, Shaskan EG. Some rationale behind the use of monoamine oxidase as a biological marker. *Trends Pharmacol Sci* 1983; 4: 339-341.
76. Gurrera R. Some biological and behavioral features associated with clinical personality types. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 556-566.
77. Yehuda R, Southwick SM, Edell WS, Giller jr EL. Low platelet monoamine oxidase activity in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 1989; 30: 265-273.
78. Reist C, Haier RJ, DeMet E, Chicz-DeMet A. Platelet MAO activity in personality disorders and normal controls. *Psychiatry Res* 1990; 33: 221-227.
79. Tripodianakis J, Markianos M, Sarantidis D, Spyropoulou G, Taktikou V, Bistolaki E. Platelet MAO activity in patients with dysthymic disorder. *Psychiatry Res* 1998; 78: 173-178.
80. Soloff PH, Cornelius J, Foglia J, George A, Perel JM. Platelet MAO in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 499-502.
81. Hallman J, Sakurai E, Oreland L. Blood platelet monoamine oxidase activity, serotonin uptake and release rates in anorexia and bulimia patients and in healthy controls. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81: 73-77.
82. Carrasco JL, Sáiz-Ruiz J, Hollander E, César J, López-Ibor jr JJ. Low platelet monoamine oxidase activity in pathological gambling. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 427-431.
83. Ravindran AV, Bialik RJ, Lapierre YD. Primary early onset dysthymia, biochemical correlates of the therapeutic response to fluoxetine: I. Platelet monoamine oxidase and the dexamethasone suppression test. *J Affect Disord* 1994; 31: 111-117.
84. Alm PO, Alm M, Humble K, Leppert J, Sörensen S, Lidberg L, Oreland L. Criminality and platelet monoamine oxidase activity in former juvenile delinquents as adults. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 41-45.
85. Af Klinteberg B. Biology, norms, and personality: a developmental perspective. *Neuropsychobiol* 1996; 34: 146-154.
86. Stålenheim EG, Von Knorring L, Oreland L. Platelet monoamine oxidase activity as a biological marker in a Swedish forensic psychiatric population. *Psychiatry Res* 1997; 69: 79-87.
87. Irving JB, Coursey RD, Buchsbaum MS, Murphy DL. Platelet monoamine oxidase activity and life stress as predictors of psychopathology and coping in a community sample. *Psychol Med* 1989; 19: 79-90.
88. Von Knorring L, Oreland L. Platelet MAO activity in type 1/type 2 alcoholics. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1996; 20: 224A-230A.
89. Farren CK. Platelet monoamine oxidase (MAO) activity and alcoholism: is there a genuine association? *Addict Biol* 1997; 2: 171-180.
90. Farren CK, Clare AW, Tipton KF, Dinan TG. Platelet MAO activity in subtypes of alcoholics and controls in a homogenous population. *J Psychiatr Res* 1998; 32: 49-54.
91. Yamada S, Hirano M, Nishi S, Inokuchi T, Uchimura H. Temperament traits associated with platelet monoamine oxidase activity and plasma 2-phenylethylamine in healthy volunteers. *Biogenic Amines* 1994; 10: 295-302.
92. Sofuoglu S, Dogan P, Besim T, Bastürk M, Tanrikulu G. MAO-B activity in depression and anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 634-638.
93. Davidson JRT, McLeod MN, Turnbull CD, White HL, Feuer EJ. Platelet monoamine oxidase activity and classification of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 771-773.
94. Hartong EGThM, Goekoop JG, Pennings EJM, Van Kempen GMJ. DST results and platelet MAO activity. *Brit J Psychiatry* 1985; 147: 730-731.
95. Pandey GN, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM. Monoamine oxidase and cortisol response in depression and schizophrenia. *Psychiatry Res* 1992; 44: 1-8.
96. Schatzberg AF, Rothschild AJ, Gerson B, Lerbinger JE, Schildkraut JJ. Toward a biochemical classification of depressive disorders IX. DST results and platelet MAO activity. *Brit J Psychiatry* 1985; 146: 633-637.
97. Schatzberg AF, Schildkraut JJ. Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. In Bloom FE, Kupfer DJ: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, 1995, Raven Press Ltd, p. 911-920.
98. Engström G, Alling C, Oreland L, Träskman-Bendz L. The Mark-Nyman temperament (MNT) scale in relationship with monoamine metabolism and corticosteroid measures in suicide attempters. *Arch Suicide Res* 1996; 2: 145-159.
99. Engström G, Alling C, Gustavsson P, Oreland L, Träskman-Bendz L. Clinical characteristics and biological parameters in temperamental clusters of suicide attempters. *J Affect Disord* 1997; 44: 45-55.
100. Lahmeyer HW, Val E, Gaviria FM, Prasad RB, Pandey GN, Rodgers P, Weiler MA, Altman EG. EEG sleep, lithium transport, dexamethasone suppression, and monoamine oxidase activity in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 1988; 25: 19-30.
101. Carlo P, Violani E, Del Rio M, Olasmaa M, Santagati S, Maggi A, Picotti GB. Monoamine oxidase B expression is selectively regulated by dexamethasone in cultured rat astrocytes. *Brain Res* 1996; 711: 175-183.
102. Pedersen NL, Oreland L, Reynolds C, McCleam GE. Importance of genetic effects for monoamine oxidase activity in trombocytes in twins reared apart and twins reared together. *Psychiatry Res* 1993; 46: 239-251.
103. Kremer HPH, Goekoop JG, Van Kempen GMJ. Clinical use of the determination of serotonin in whole blood. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 83-87.
104. Narayan M, Anderson G, Cellar J, Mallison RT, Price LH, Nelson JC. Serotonin transporter-blocking properties of nefazodone assessed by measurement of platelet serotonin. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 67-71.
105. Hoeksema T, Goekoop JG, Van Kempen GMJ. Effects of fluvoxamine on whole-blood serotonin and platelet number. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 75-76.
106. Lestra C, d'Amato T, Ghaemmaghani C, Perret-Liaudet A, Broyer M, Renaud B, Dalery J, Chamba G. Biological

- parameters in major depression: effects of paroxetine, viloxazine, moclobemide, and electroconvulsive therapy. Relation to early clinical outcome. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 274-280.
107. Carli M, Afkhami-Dastjerdian S, Reader TA. Effects of a chronic lithium treatment on cortical serotonin uptake sites and 5HT<sub>1A</sub> receptors. *Neurochem Res* 1997; 22: 427-435.
  108. Thies-Flechtner K, Weigel I, Müller-Oerlinghausen B. 5-HT uptake in platelets of lithium-treated patients with affective disorders and of healthy controls. *Pharmacopsychiat* 1997; 27(suppl): 4-6.
  109. Carstensen E, Yudkin JS. Platelet catecholamine concentrations after short-term stress in normal subjects. *Clin Sci* 1994; 86: 35-41.
  110. Berkels R, Stockklauser K, Rösen P, Rösen R. Current status of platelet NO synthases. *Thromb Res* 1997; 87: 51-55.
  111. Menninger JA, Tabakoff B. Forskolin-stimulated platelet adenylyl cyclase activity is lower in persons with major depression. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 30-38.
  112. Perez J, Tardito D, Mori S, Racagni G, Smeraldi E, Zanardi R. Abnormalities of cyclic adenosine monophosphate signaling in platelets from untreated patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 248-253.
  113. Weizman A, Burgin R, Harel Y, Karp L, Gavish M. Platelet peripheral-type benzodiazepine receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995; 33: 257-261.
  114. García-Sevilla JA, Escribá PV, Sastre M, Walzer C, Busquets X, Jaquet G, Reis DJ, Guimón J. Immunodetection and quantitation of imidazoline receptor proteins in platelets of patients with major depression and in brains of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 803-810.
  115. Pilets JE, Halaris A, Nelson J, Qu Y, Bari M. Platelet I<sub>1</sub>-imidazoline binding sites are elevated in depression but not generalized anxiety disorder. *J Psychiat Res* 1996; 30: 147-168.

---

### Summary

*Formed elements of blood as models in research in some psychiatric disorders. Kempen GMJ van. Ned Tijdschr Klin Chem 2000; 25: 322-332.*

In this review the validity and the possibilities are considered of the use of erythrocytes, leukocytes and especially thrombocytes as tentative "windows into the brain" in the study of biochemical aspects and correlates of affective disorders and disorders of personality.

The accent is on the use of erythrocytes as models for generalized membrane disturbances, and of leucocytes in relation to the involvement of glucocorticoids. Because thrombocytes appear to reflect a number of central serotonergic functions this is considered the main issue. Platelet function, serotonin in whole blood, blood plasma and thrombocytes, as well as aspects of 5-HT uptake, storage and receptor binding and the meaning of monoamine oxidase are discussed. Also the influence of drugs and the possible use in therapeutic drug monitoring are reviewed, as is the possible utility in selection of treatment and in prediction of outcome. Finally some remarks are made on the possible use of the thrombocyte model in the study of other transmitter systems.

The author reaches the conclusion that formed elements in blood may be regarded as valid and useful models for a number of biochemical processes in the central nervous system. In each case, however, this use must be critically regarded especially in view of the self-evident differences.