

Perifere benzodiazepinereceptoren

Spelen perifere benzodiazepinereceptoren een rol bij menselijke stressreacties?

H.A. DROOGLEEVER FORTUYN, F.G. ZITMAN

SAMENVATTING De perifere benzodiazepinereceptoren (PBR) komen behalve in tal van lichaamsorganen ook in gliaweefsel van het centraal zenuwstelsel voor. Ze hebben een belangrijke functie bij het produceren van steroïdhormonen en spelen een rol bij stressresponsen. In dit artikel bespreken wij aan de hand van de voor de psychiatrie relevante literatuur of deze receptor een nieuwe biologische parameter voor stress zou kunnen zijn. Onderzoek bij zowel dieren als mensen toont verbanden aan tussen de dichtheid van de PBR in verschillende organen en stress. Bij mensen zijn verbanden aangetoond tussen de PBR-dichtheid op trombocyten en een aantal angststoornissen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 6, 367-371]

TREFWOORDEN angststoornissen, perifere benzodiazepinereceptoren, stress

Benzodiazepines hebben eigen receptoren in het centrale zenuwstelsel: de centrale benzodiazepinereceptoren (CBR). Ze versterken daar de remmende werking van gamma-aminoboterzuur (GABA). Minder bekend is dat ook buiten het centrale zenuwstelsel receptoren bestaan voor benzodiazepines: de perifere benzodiazepinereceptoren (PBR). Deze receptoren zijn anders dan de CBR: GABA bindt zich er niet aan, de affiniteit van benzodiazepines komt niet overeen en de structuur is verschillend (Fujita & Matsuo 1988). In dit artikel zullen wij na het bespreken van de relevante literatuur ingaan op de mogelijke betekenis van de PBR voor de psychiatrie.

LOKALISATIE VAN DE PBR

Toen met behulp van radioactief tritium gelabeld [^3H]-diazepam werd gezocht naar bindingsplaatsen voor benzodiazepines, werden deze niet alleen in, maar ook buiten het centrale

zenuwstelsel aangetroffen (Braestrup & Squires 1978), vooral in een aantal endocriene organen: de bijnierschors, de gonaden en de placenta, en in mindere mate in hart, nieren, longen en glad spierweefsel. Ook leukocyten, lymfocyten, macrofagen, monocyten en trombocyten bevatten bindingsplaatsen voor [^3H]-diazepam (Anholt, De Souza, Oster Granite e.a. 1985). De PBR-bindingsplaatsen zitten niet, zoals de CBR, óp de celmembraan, maar binnen in de cel, op de membraan van mitochondrieën. Later werd dit type BR ook in het centrale zenuwstelsel en wel op de membraan van mitochondrieën in gliacellen aangetroffen. Het is dus strikt genomen niet juist om te spreken van perifere receptoren.

BOUW VAN DE PBR

De bouw van de PBR verschilt sterk van die van de CBR. De PBR is geen onderdeel van de GABA_A -receptor, maar van een heterotrimeer,

een complex van drie eiwitten. Benzodiazepines hechten zich aan een combinatie van twee ervan, het 'Isoquinolinecarboxamide Binding Protein' (IBP) en een 'Voltage Dependent Anion Channel' (VDAC). De affiniteit van de benzodiazepines voor de PBR is anders dan die voor de CBR. Voor diazepam bijvoorbeeld is die vijftien maal zo groot voor de CBR als voor de PBR.

FUNCTIE VAN DE PBR

De PBR heeft – zo blijkt uit dierexperimenteel onderzoek – een functie bij celgroei en -differentiatie, immunomodulatie, bescherming van hemopoëtische cellen tegen zuurstofradicaalbeschadiging, herstel na beschadiging van zenuwcellen, gladde spieractiviteit, cardiovasculaire activiteit, bloeddrukregulatie, en de reactie op stress (Zisterer & Williams 1997). Waarschijnlijk beïnvloedt de PBR deze processen via de productie van steroïdhormonen in bijnieren, gonaden en in gliacellen (Weizman, Laor, Karp e.a. 1994). De mitochondrieën van de cellen die steroïden maken, hebben namelijk als grondstof cholesterol nodig. De PBR speelt een rol bij het transport van cholesterol door de mitochondriale membraan (Mukhin 1989).

Bij een verhoging van de PBR-dichtheid wordt er meer cholesterol over de membraan getransporteerd, waardoor de steroïdhormoon-synthese, waaronder die van cortisol, wordt gestimuleerd.

STRESS EN PBR BIJ PROEFDIEREN

Uit proefdieronderzoek blijkt dat stressoren de dichtheid van PBR kunnen beïnvloeden. De effecten hangen af van de duur en de aard van de stressor, van het orgaan waarin de dichtheid wordt onderzocht en van erfelijke factoren (Drugan, Holmes, Scher e.a. 1995). Over het algemeen geldt dat onder invloed van kortdurende (acute) stressoren de PBR-dichtheid omhoog gaat, terwijl bij langer durende stress de PBR-dichtheid weer vermindert. Na hoeveel tijd deze

omslag plaatsvindt, hangt af van de aard van de stressor. Bij elektrische 'footschoks' bij ratten treedt deze verandering bijvoorbeeld in nierweefsel in tien minuten op. De organen waarin veranderingen in de PBR-dichtheid optreden, verschillen ook per type stressor. Acute lawaai-stress bijvoorbeeld geeft een verhoging van PBR-dichtheid in de bijnierschors en de hippocampus, terwijl acute maximale elektroshock dat doet in de cerebrale cortex en het hart. De verhoging van de PBR-dichtheid in de bijnieren onder invloed van lawaai-stress gaat gepaard met een verhoogde synthese van corticosteroiden (Ferrarese, Mennini, Pecora e.a. 1991). Niet alle veranderingen in PBR-dichtheid bij stress zijn gerelateerd aan mechanismen van de hypofyse-bijnieras. Zo heeft een toename van de PBR-dichtheid in de nier bij zwemstress naar alle waarschijnlijkheid te maken met de inductie van een ander enzymstelsel, dat van de 'renale eicosanoïden' (Drugan 1996). Via beïnvloeding van de renale eicosanoïden tijdens de zwemproef wordt de plasmarenineconcentratie verhoogd, waardoor de bloeddruk stijgt.

De aard van de stressor stelt specifieke eisen aan het proefdier. Het hangt af van de specifieke eisen die de stressor aan het organisme stelt, welke orgaansystemen in deze stressreactie worden betrokken.

STRESS, PSYCHIATRISCHE ZIEKTEBEELDEN EN PBR BIJ DE MENS

Ook bij mensen is onderzocht welke effecten stress heeft op de dichtheid van de PBR.

Tijdens de Perzische-Golfoorlog werd bij elf Israëliëse burgers de PBR-dichtheid op de bloedplaatjes gemeten vlak voor en tijdens raket-aanvallen en na afloop van de oorlog. Op de eerste twee meetmomenten was de dichtheid respectievelijk 22% en 15% lager dan die na afloop van de oorlog (Weizman, Laor, Karp e.a. 1994). De eerste twee meetmomenten (oorlogsdreiging en de raketaanvallen) werden opgevat als vallend in een periode van chronische stress. Uit ander

Israëliisch onderzoek blijkt dat in oorlogstijd de PBR-dichtheid bij mensen met een posttraumatische stress-stoornis 62% lager is dan die bij mensen zonder deze stoornis (Gavish, Laor, Bidder e.a. 1996). De PBR-dichtheid wordt ook beïnvloed door minder ernstige stress. Bij Israëliische arts-assistenten in opleiding tot psychiater werd de PBR-dichtheid op trombocyten onmiddellijk na hun 'board examination' en tien dagen later onderzocht (Karp, Weizman, Tyano e.a. 1989). Vergeleken met een controlegroep van arts-assistenten die geen examen deden, bleek deze onmiddellijk na het examen 52% hoger te zijn en tien dagen later nog 29%. Ook is het effect onderzocht van vier parachutesprongen in acht dagen op de PBR-dichtheid in bloedplaatjes. Deze was na de vierde sprong op de achtste dag significant lager dan vlak voor het begin van de sprongen op de eerste dag. Het bij de ratten gevonden patroon van verhoogde PBR-dichtheid bij acute stress is vergelijkbaar met de verhoogde PBR-dichtheid bij examenstress. Het bij de rat gevonden patroon van verlaagde PBR-dichtheid bij herhaalde of chronische stress kan worden teruggevonden bij de bevindingen bij oorlogstress en herhaalde parachutesprongen. Dit zou kunnen betekenen dat ook bij de mens de PBR-dichtheid een gevoelige bidirectionele indicator is voor de beide typen stress.

Overigens is bij mensen niet onderzocht of de veranderingen in PBR-dichtheid gerelateerd zijn aan veranderingen in cortisolconcentratie in het bloed.

De PBR-dichtheid is ook gemeten bij patiënten met uiteenlopende psychiatrische stoornissen. Bij patiënten met een gegeneraliseerde angststoornis werd een verlaagde PBR-dichtheid in leukocyten gevonden vergeleken met een controlegroep. Toediening van diazepam normaliseerde de PBR-dichtheid in de patiëntengroep (Rocca, Ferrero, Gualerzi e.a. 1991). Uit ander onderzoek bleek dat bij patiënten met deze stoornis het messenger-RNA voor PBR in de leukocyten verlaagd is (Rocca, Beoni, Eva e.a. 1998). Bij

patiënten met een sociale fobie bleek de PBR-dichtheid op bloedplaatjes ook significant lager te zijn dan die bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met een paniekstoornis bleek de PBR-dichtheid op trombocyten eveneens verlaagd (Johnson, Marazziti, Brawman e.a. 1998).

Bij patiënten met een obsessieve-compulsieve stoornis werd geen verandering in dichtheid van de PBR gevonden op trombocyten (Marazziti, Rotondo, Martini e.a. 1994). Was er sprake van een depressie, dan verschilde de PBR-dichtheid niet van die bij gezonde proefpersonen (Weizman, Burgin, Harel e.a. 1995). Elektroconvulsie therapie had bij deze patiëntengroep een significante verlaging van de PBR-dichtheid op de trombocyten ten gevolge (Weizman, Karp, Dar e.a. 1996). Bij patiënten met schizofrenie werd geen verschil in PBR-dichtheid gevonden ten opzichte van gezonde controles (Tanne, Weizman, Karp e.a. 1987).

Het is nog niet duidelijk waarom bij langdurige stress en de meeste angststoornissen (dwangstoornissen uitgezonderd) wél een verlaging van de PBR-dichtheid wordt gevonden, en bij depressies, dwangstoornissen en schizofrenie niet. Mogelijk liggen er verschillen in pathofysiologie aan ten grondslag. Bij de meeste angststoornissen speelt stimulering van de amygdala een belangrijke rol bij het ontstaan van de symptomen, bij depressies en dwangstoornissen niet. Wellicht leidt juist stimulering van de amygdala tot verlaging van de PBR-dichtheid op bloedcellen (Marazziti, Rotondo, Martini e.a. 1994). Overigens dienen de bovenstaande onderzoeken nog te worden gerepliceerd alvorens er vergaande gevolgtrekkingen worden getrokken.

CONCLUSIE

Uit proefdieronderzoek en uit onderzoek bij gezonde proefpersonen is gebleken dat de variatie in PBR-dichtheid in verband gebracht kan worden met diverse vormen van stress. Bij psychiatrische patiënten is er een correlatie gevon-

den tussen een verlaging van de PBR-dichtheid in bloedcellen en een aantal angststoornissen zoals gegeneraliseerde angststoornis, sociale fobie, paniekstoornis en posttraumatische stressstoornis. Meer onderzoek zal moeten uitwijzen of de PBR een nieuwe bruikbare parameter is voor het meten van stress of bijvoorbeeld voor het onderbouwen van therapieresultaten bij patiënten die lijden aan een angststoornis. In ieder geval is het de moeite waard na te gaan of via de 'state of the body' een indruk te krijgen is van de 'state of the mind'.

LITERATUUR

- Anholt, R.R., De Souza, E.B., Oster Granite, M.L., e.a. (1985). Peripheral-type benzodiazepine receptors: Autoradiographic localization in whole-body sections of neonatal rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 233, 517-526.
- Braestrup, C., & Squires, R.F. (1978). Brain specific benzodiazepine receptors. *British Journal of Psychiatry*, 133, 138-151.
- Drugan, R.C., Holmes, P.V., Scher, D.M., e.a. (1995). Environmentally induced changes in peripheral benzodiazepine receptors are stressor and tissue specific. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 50, 551-562.
- Drugan, R.C. (1996). Peripheral benzodiazepine receptors: Molecular pharmacology to possible physiological significance in stress-induced hypertension. *Clinical Neuropharmacology*, 19, 475-496.
- Ferrarese, C., Mennini, T., Pecora, N. (1991). Diazepam Binding Inhibitor (DBI) increases after acute stress in rat. *Neuropharmacology* vol 20 no. 12b (pp. 1445-1452).
- Fujita, H., & Matsuo, I. (1988). UV-A induced DNA nicking activities of skin photosensitive drugs. *Chemico-biological Interactions*, 66, 27-36.
- Gavish, M., Laor, N., Bidder, M., e.a. (1996). Altered platelet peripheral-type benzodiazepine receptor in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 14, 181-186.
- Johnson, M.R., Marazziti, D., Brawman Mintzer, O., e.a. (1998). Abnormal peripheral benzodiazepine receptor density associated with generalized social phobia. *Biological Psychiatry*, 43, 306-309.
- Karp, L., Weizman, A., Tyano, S., e.a. (1989). Examination stress, platelet peripheral benzodiazepine binding sites, and plasma hormone levels. *Life Sciences*, 44, 1077-1082.
- Marazziti, D., Rotondo, A., Martini, C., e.a. (1994). Changes in peripheral benzodiazepine receptors in patients with panic disorder and obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, 29, 8-11.
- Mukhin, A.G., Papadopoulos, V., Costa, E., e.a. (1989). Mitochondrial benzodiazepine receptors regulate steroid biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 86, 9813-9816.
- Rocca, P., Ferrero, P., Gualerzi, A., e.a. (1991). Peripheral-type benzodiazepine receptors in anxiety disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84, 537-544.
- Rocca, P., Beoni, A.M., Eva, C., e.a. (1998). Peripheral benzodiazepine receptor messenger RNA is decreased in lymphocytes of generalized anxiety disorder patients. *Biological Psychiatry*, 43, 767-773.
- Tanne, Z., Weizman, R., Karp, L., e.a. (1987). Lack of effect of 28 days of neuroleptic treatment on platelet benzodiazepine binding sites in schizophrenics. *Neuropsychobiology*, 17, 121-123.
- Weizman, A., Burgin, R., Harel, Y., e.a. (1995). Platelet peripheral-type benzodiazepine receptor in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 33, 257-261.
- Weizman, R., Laor, N., Karp, L., e.a. (1994). Alteration of platelet benzodiazepine receptors by stress of war. *American Journal of Psychiatry*, 151, 766-767.
- Weizman, R., Karp, L., Dar, D.E., e.a. (1996). Electroconvulsive therapy down-regulates platelet peripheral-type benzodiazepine receptors in medication-resistant major depressed patients. *Biological Psychiatry*, 40, 221-224.
- Zisterer, D.M., & Williams, D.C. (1997). Peripheral benzodiazepine receptors. *General Pharmacology*, 29 (3), 305-314.

AUTEURS

H.A. DROOGLEEVER FORTUYN is psychiater, tevens universitair docent aan de Katholieke Universiteit Nijmegen.
F.G. ZITMAN is hoogleraar biologische psychiatrie aan de Katholieke Universiteit Nijmegen.
Correspondentieadres: H.A. Droogleever Fortuyn, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, afdeling psychiatrie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-12-1998.

SUMMARY The peripheral benzodiazepine receptors. Do they play a role in stress reactions in the body? – The peripheral benzodiazepine receptors (PBR) are present in many organs outside the brain and in glia tissue of the central nervous system. They have an essential function in steroid production and are involved in stress responses. In this paper we discuss whether the PBR could be a new biological parameter for stress, reviewing the literature that is specifically related to psychiatry. Research in various animal models as well as in humans points to correlations between PBR-density in various organs and various forms of stress. In humans correlations have been demonstrated between PBR-density on blood platelets and a number of anxiety disorders. [TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 6, 367-371]

KEYWORDS anxiety disorders, peripheral benzodiazepine receptors, stress