

- 18 Joop K, Berckmans RJ, Nieuwland R, Berkhout J, Romijn FP, Hack CE, et al. Microparticles from patients with multiple organ dysfunction syndrome and sepsis support coagulation through multiple mechanisms. *Thromb Haemost* 2001;85:810-20.
- 19 Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:841-3.
- 20 Preston RA, Jy W, Jimenez JJ, Mauro LM, Horstman LL, Valle M, et al. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles. *Hypertension* 2003;41:211-7.
- 21 Ando M, Iwata A, Ozeki Y, Tsuchiya K, Akiba T, Nihei H. Circulating platelet-derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients. *Kidney Int* 2002;62:1757-63.
- 22 Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Leseche G, Freyssinet JM, Tedgui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation* 1999;99:348-53.
- 23 Sims PJ, Wiedmer T. Unraveling the mysteries of phospholipid scrambling. *Thromb Haemost* 2001;86:266-75.
- 24 Olas B, Lundell K, Holmsen H, Fukami MH. Biochemical properties of platelet microparticle membranes formed during exocytosis resemble organelles more than plasma membrane. *FEBS Lett* 2002;525:29-32.
- 25 Abid Hussein MN, Meesters EW, Osmanovic N, Romijn FP, Nieuwland R, Sturk A. Antigenic characterization of endothelial cell-derived microparticles and their detection ex vivo. *J Thromb Haemost* 2003;1:2434-43.
- 26 Berckmans RJ, Nieuwland R, Tak PP, Boing AN, Romijn FP, Kraan MC, et al. Cell-derived microparticles in synovial fluid from inflamed arthritic joints support coagulation exclusively via a factor VII-dependent mechanism. *Arthritis Rheum* 2002;46:2857-66.
- 27 Aupeix K, Hugel B, Martin T, Bischoff P, Lill H, Pasquali JL, et al. The significance of shed membrane particles during programmed cell death in vitro, and in vivo, in HIV-1 infection. *J Clin Invest* 1997;99:1546-54.
- 28 Miyamoto S, Marcinkiewicz C, Edmunds jr LH, Niewiarowski S. Measurement of platelet microparticles during cardiopulmonary bypass by means of captured ELISA for GPIIb/IIIa. *Thromb Haemost* 1998;80:225-30.
- 29 Shcherbina A, Remold-O'Donnell E. Role of caspase in a subset of human platelet activation responses. *Blood* 1999;93:4222-31.
- 30 Coleman ML, Sahai EA, Yeo M, Bosch M, Dewar A, Olson MF. Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I. *Nat Cell Biol* 2001;3:339-45.

Aanvaard op 30 januari 2004

Cellulaire micropartikels en vaatschade. II. Functionele eigenschappen en klinische betekenis

M. DIAMANT, M.E. TUSHUIZEN, A. STURK EN R. NIEUWLAND

In dit artikel gaan wij in op de klinische betekenis en de functionele eigenschappen van micropartikels, in vitro gegenereerde dan wel in vivo gevormde. Tabel 1 geeft een overzicht van het vóórkomen van micropartikels die afkomstig kunnen zijn van diverse celtypen en bij diverse ziektebeelden worden gezien, tabel 2 geeft een samenvatting van de functionele eigenschappen van micropartikels.

Verreweg het meeste onderzoek betreft micropartikels die afkomstig zijn van trombocyten. Sinds enkele jaren zijn ook micropartikels afkomstig van granulocyten, monocyten, endotheelcellen en lymfocyten aangetoond bij diverse patiëntenpopulaties, hetgeen wijst op de mogelijke betrokkenheid van deze micropartikels bij de ontstaanswijze van deze ziekten (zie tabel 1).

Micropartikels en stolling. De klinische relevantie van micropartikels werd aangetoond bij patiënten met het zeldzame, autosomaal recessief overervende, Scott-

Zie ook het artikel op bl. 1376.

SAMENVATTING

- Cellulaire micropartikels zijn stollingsbevorderend door expositie van negatief geladen fosfolipiden en soms weefsel-factor.
- Micropartikels zijn betrokken bij ontstekingsprocessen, bij overdracht van membraanantigenen en bioactieve signaal-moleculen en bij modulatie van endotheelcelfuncties.
- Een verminderd vermogen tot afsnoeren van micropartikels gaat gepaard met een toegenomen bloedingsneiging.
- Daarentegen worden verhoogde hoeveelheden circulerende micropartikels aangetroffen bij diverse aandoeningen waarbij sprake is van een verhoogde stollingsneiging en vaatschade.
- Daarnaast vormen micropartikels een belangrijke component van humane atherosclerotische plaques.
- Op grond van hun functionele eigenschappen vormen micropartikels mogelijk een ontbrekende schakel tussen cellulaire en plasmatische processen die ten grondslag liggen aan atherosclerotische vaatschade.

VU Medisch Centrum, afd. Endocrinologie/Diabetescentrum, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

Mw.dr.M.Diamant, internist-endocrinoloog, hr.M.E.Tushuizen, arts-onderzoeker (tevens: Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Laboratorium voor Experimentele Klinische Chemie, Amsterdam).

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Laboratorium voor Experimentele Klinische Chemie, Amsterdam.

Hr.prof.dr.A. Sturk, klinisch chemicus; hr.dr.R.Nieuwland, bioloog.

Correspondentieadres: mw.dr.M.Diamant (m.diamant@vumc.nl).

syndroom, dat is een aandoening die gekenmerkt wordt door verhoogde bloedingsneiging en verminderd vermogen van trombocyten om micropartikels af te snoeren.¹ Andere syndromen waarbij een verhoogde bloedingsneiging in verband staat met een verminderd vermogen tot vorming van deze trombocytenmicropartikels zijn de ziekte van Castaman en Glanzmann-trombasthenie.^{2,3}

TABEL 1. Circulerende micropartikels van andere cellen dan trombocyten, bij aandoeningen met vasculaire schade; bij alle genoemde aandoeningen, met uitzondering van micropartikels van endotheelcellen bij sepsis, zijn verhoogde aantallen aangetroffen van de betreffende micropartikels

cellulaire herkomst	ziektebeeld
granulocyten	sepsis/multiorgaanfalen diabetes mellitus type 2* preëclampsie
monocyten	atherosclerotische plaques diabetes mellitus type 2* longmaligniteit
endotheelcellen	lupus erythematosus disseminatus acuut coronair syndroom congestief hartfalen sepsis† trombotische trombocytopenische purpura multiple sclerose diabetes mellitus type 1 ernstige hypertensie
lymfocyten	HIV-infectie atherosclerotische plaques diabetes mellitus type 2* preëclampsie

*Hierbij gaat het om micropartikels afkomstig van granulocyten en lymfocyten die tevens weefselfactor exposeren.

†Hierbij is er een afname van micropartikels.

Verhoogde aantallen trombocytenmicropartikels worden gevonden bij patiënten met een toegenomen risico op trombo-embolische processen en vaatschade,⁴ zoals bij idiopathische trombocytopenische purpura, acute coronaire syndromen, acute cerebrovasculaire syndromen, heparine-geïnduceerde trombopenie, perifere arterieel vaatlijden, diabetes mellitus met vaatschade, ernstige hypertensie, terminale nierinsufficiëntie en maligniteit.

Inmiddels is deels duidelijk hoe micropartikels in staat zijn de stolling te beïnvloeden. Ze exposeren negatief geladen fosfolipiden (figuur a), waaraan stollingsfactoren binden via calciumionen, en waarbij tenase (factor IXa-VIIIa)- en protrombinase(Xa-Va)-complexen ontstaan: de trombocytenmicropartikels binden – gecorrigeerd voor de hoeveelheid membraanoppervlak – veel meer geactiveerde stollingsfactoren Va, VIIa en IXa dan trombocyten zelf.

De stollingsbevorderende eigenschappen van micropartikels kunnen in vitro worden onderzocht in een trombine-generatietest (zie figuur b).^{5 6} In deze test wordt de omzetting van een voor trombine specifiek chromogeen substraat gemeten. Aan gedefibrineerd en micropartikelvrij normaal plasma worden micropartikels en calciumionen toegevoegd. Vanaf dat moment kan trombine worden gevormd. In afwezigheid van micropartikels ontstaat geen trombine in dit systeem.

In een aantal klinische studies werden rechtstreeks stollingsbevorderende eigenschappen van in vivo circulerende micropartikels aangetoond. Echter, de door micropartikels gebruikte stollingsroute bleek sterk afhankelijk te zijn van de klinische condities. Zo remden antistoffen tegen weefselfactor of factor VIIa de trombine-generatie door zowel micropartikels afkomstig van een patiënt met meningokokkensepsis en diffuse intravasale

stolling als van micropartikels afkomstig uit wondveldbloed van patiënten die een coronaire bypassoperatie ondergingen.^{6 7} Niet deze antistoffen, maar antistoffen gericht tegen de stollingsfactoren XI en XII remden deels de trombinevorming, geïnitieerd door micropartikels van gezonde vrijwilligers.⁵

Een belangrijke vraag is of micropartikels ook in vivo stollingsbevorderend zijn. In klinische omstandigheden waarin micropartikels zijn aangetoond die sterk stollingsactieve weefselfactor exposeerden,⁶⁻⁹ werden tevens uitzonderlijk hoge concentraties stollingsactivatiemerkers als protrombinefragment F₁₊₂ en trombine-antitrombinecomplexen aangetroffen. Bovendien tonen dierproeven een direct verband aan tussen micropartikels en activatie van de stolling in vivo: infusie van artificiële fosfolipideblaasjes bij bavianen leidde tot ernsti-

TABEL 2. Functionele eigenschappen van in vitro en in vivo gevormde micropartikels

trombocytenmicropartikels

in vitro gevormd

- stimuleren CD11b-expositie op leukocyten, leukocyt-leukocyt-interacties, fagocytose
 - induceren CD11a/CD18- en CD11b/CD18-expositie op monocyten, waardoor adhesie aan endotheelcellen mogelijk wordt
 - induceren ICAM-1-expositie op endotheelcellen, waardoor monocyten kunnen adhereren
 - stimuleren COX2-expressie in monocyten en endotheelcellen
 - stimuleren expressie van weefselfactor in endotheelcellen
 - stimuleren trombocytenaggregatie, intracellulaire calciumflux, vorming van inositolfosfaat
 - stimuleren proteïnekinase C, mitogeengeactiveerde proteïne- en stresskinasen
 - dragen arachidonzuur over, met als gevolg amplificatie/modulatie van trombocytactivatie
 - dragen diverse cytokine-/chemokinereceptoren over op hematopoëtische en maligne cellen
 - dragen CXCR4-receptoren over op cellen
 - bevorderen uitgroei van getransplanteerde beenmergcellen
 - bevorderen APC-gekatalyseerde inactivatie van factor Va
- in vivo gevormd
- bevorderen stolling
 - exposeren P-selectine
 - dragen weefselfactor over op andere cellen en micropartikels

endotheliale micropartikels

in vitro gevormd

- induceren monocytadhesie aan endotheelcellen
- activeren neutrofiële granulocyten
- bevorderen stolling
- bevatten matrixmetalloproteïnase-2 en -9

in vivo gevormd

- remmen endotheelafhankelijke vasodilatatie
- bevorderen stolling

leukocytaire micropartikels

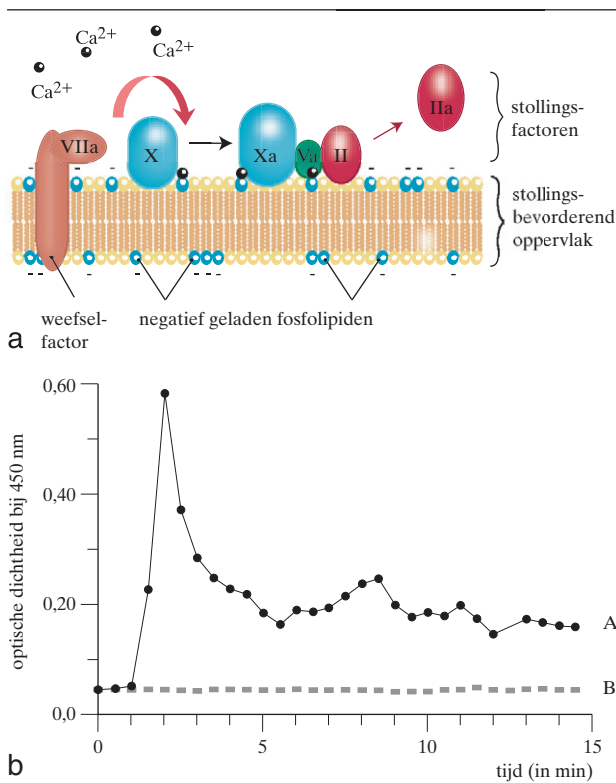
in vitro gevormd

- exposeren weefselfactor, dragen weefselfactor over aan trombocyten en hun micropartikels
- bevorderen activatie en interleukine-6-secretie van endotheelcellen via met stress samenhangende signaalroutes (JNK1)

in vivo gevormd

- zijn aanwezig in humane atherosclerotische plaques, in samenhang met weefselfactor

ICAM = intercellulair adhesiemolecuul; COX = cyclo-oxygenase; CXCR = α -chemokinereceptor; APC = geactiveerd proteïne C; JNK = c-jun-amino-terminaal kinase.



(a) Schematisch overzicht van plasmatische stolling in vivo: naast stollingsfactoren en calciumionen is ook een stollingsbevorderend (membraan)oppervlak nodig; op dit oppervlak zijn negatief geladen fosfolipiden geëxposeerd, waaraan de stollingsfactoren kunnen binden; (b) stollingsbevorderende eigenschappen van micropartikels kunnen in vitro worden gekwantificeerd met de trombinegeneratietest; in deze test wordt de trombineactiviteit gemeten aan de hoeveelheid chromogeen substraat die specifiek door trombine is omgezet; toevoegen van calciumionen aan micropartikelvrij gemaakt normaal plasma vertoont geen trombineactiviteit (curve A; controlewaarden), terwijl na toevoegen van calciumionen aan micropartikelbevattend normaal plasma wel trombine wordt aangemaakt (curve B).

ge diffuse intravasale stolling¹⁰ en het infunderen van micropartikels bij de rat leidde tot trombusvorming.¹¹

Micropartikels kunnen daarnaast ook indirect de stolling beïnvloeden door zich te binden aan bijvoorbeeld endothelcellen via celspecifieke adhesiereceptoren, waarbij bioactieve boodschappermoleculen zoals arachidonzuur worden overgedragen.¹² Hierdoor worden endothelcellen aangezet tot de productie van onder andere weefselfactor (zie tabel 2). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat micropartikels betrokken zijn bij de overdracht van weefselfactor.^{13, 14} Opvallend hierbij is dat de op micropartikels geëxposeerde weefselfactor niet altijd stollingsbevorderend hoeft te zijn.¹⁴ Omdat weefselfactor ook een rol speelt bij angiogenese, signaaltransductie en groei, moet men in verder onderzoek aantonen of met micropartikel samenhangende weefselfactor ook dergelijke eigenschappen bezit.

Micropartikels en ontsteking. Micropartikels kunnen

rechtstreeks het complementsysteem activeren door het binden van Clq¹⁵ en mogelijk door het binden van C-reactieve proteïne (CRP).¹⁶ De activatie van het complementsysteem leidt vervolgens tot vaatschade. In vitro kunnen micropartikels cellen stimuleren, hetgeen leidt tot productie van ontstekingsmediatoren zoals cytokinen.^{12, 13, 17} Daarnaast kunnen micropartikels ook de interactie tussen cellen bevorderen (zie tabel 2).¹⁷⁻²⁰

Direct bewijs dat micropartikels betrokken zijn bij ontstekingsprocessen in vivo ontbreekt. Dit komt mede doordat cytokinen en ontstekinginducerende agentia zelf micropartikelvorming stimuleren, terwijl de micropartikels op hun beurt de cellen kunnen aanzetten tot het produceren van cytokinen. In hoeverre de micropartikelvorming dan oorzaak of gevolg is van ontstekingsprocessen en de hiermee samenhangende (vaat-)schade, is dus nog onduidelijk.

Micropartikels en endothelcellfuncties. Zowel in vitro gemaakte als in vivo ontstane micropartikels beïnvloeden het functioneren van endothelcellen. Zoals eerder vermeld, kunnen micropartikels hechten aan endothelcellen en deze aanzetten tot het produceren van weefselfactor, celspecifieke adhesiemoleculen en cytokinen.²¹ Toediening van de trombocytenaggregatieremmer cilostazol (in Nederland niet geregistreerd) aan patiënten met gecompliceerde diabetes mellitus verlaagde niet alleen de aantallen circulerende trombocytenmicropartikels, maar ook de plasmaconcentraties van adhesiemoleculen.²² Endotheelafhankelijke vasodilatatie, gemeten in geïsoleerde aortaringen van ratten, werd geremd door zowel micropartikels geïsoleerd uit bloed van patiënten met een acuut coronair syndroom als van vrouwen met preëclampsie.^{23, 24}

Overige functies en voorkomen van micropartikels. Zoals eerder werd vermeld, kunnen micropartikels cellen beïnvloeden via de overdracht van bioactieve stoffen. Recent is aangetoond dat ook receptoren op cellen kunnen worden overgedragen. Een voorbeeld zijn trombocytenmicropartikels die de α -chemokine(CXCR4)-receptor op cellen overbrengen, waardoor het HIV-1 in staat is deze cellen te infecteren.²⁵ Ook het overbrengen van cytokine- en chemokinereceptoren door trombocytenmicropartikels op hematopoëtische cellen en op maligne cellen is beschreven. Hierdoor zouden de micropartikels activatie, proliferatie, overleving, apoptose en chemotaxie van deze cellen kunnen moduleren.²⁶ Micropartikels die afkomstig zijn van endothelcellen bevatten de matrixmetalloproteasen 2 en 9; deze enzymen zijn betrokken bij de afbraak van de extracellulaire matrix en bij angiogenese.²⁷

Recent is aangetoond dat micropartikels ook tal van andere stoffen, zoals groeifactoren en cytokinen, specifiek op cellen kunnen overdragen. Een andere bevinding is het verhoogde aantal micropartikels van CD4⁺ lymfocyten in de bloedbaan van patiënten met HIV-infectie, geduid als toename van apoptotische CD4⁺ lymfocyten.²⁸ Tenslotte werd de aanwezigheid van weefselfactor in humane atherosclerotische plaques, in samenhang met monocyttaire en lymfocyttaire micropartikels, beschreven (zie tabel 1).²⁹

BESCHOUWING

Momenteel is er een toenemende belangstelling voor micropartikels, getuige de sterke groei van het aantal wetenschappelijke publicaties over dit onderwerp. Op grond van hun functionele eigenschappen vormen micropartikels mogelijk een ontbrekende schakel tussen cellulaire en plasmatische processen die ten grondslag liggen aan atherosclerotische vaatschade.

Tot op heden is het onduidelijk of micropartikels oorzaak of gevolg zijn van aandoeningen, maar er komen steeds meer aanwijzingen dat micropartikels inderdaad een rol spelen bij bloedstolling en ontstekingsprocessen *in vivo*. Een plausibel concept is dat de vorming van diverse micropartikelfracties verband houdt met factoren die direct met de betreffende ziekte samenhangen, zoals een infectieus agens, cytokinen of metabole verstoringen. Vervolgens faciliteren micropartikels processen als stolling en ontsteking. Micropartikels moeten dan ook worden gezien als een onderdeel van een cascade van gebeurtenissen die volgt op een verstoring.

Anderzijds kan men micropartikelvorming beschouwen als een adaptatief proces, vergelijkbaar met bijvoorbeeld de klassieke ontstekingsreactie: ook hier is een overmaat, dat wil zeggen, een sterk verhoogde vorming van specifieke micropartikelpopulaties, schadelijk en dus ongewenst. Een interessant gegeven is dat een aantal momenteel beschikbare geneesmiddelen, zoals de glycoproteïne-IIb/IIIa-receptorantagonist abciximab³⁰ en de cyclisch-adenosinemonofosfaat (cAMP)-fosfodiësteraseremmer cilostazol,²² het ontstaan van trombocytenmicropartikels tegengaan. In hoeverre dit effect bijdraagt aan de therapeutische werking van deze middelen, is nog onvoldoende duidelijk. Ook een aantal antioxidantia, zoals vitamine C en flavonoiden, remt micropartikelvorming.^{31 32} Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de effectiviteit van cryoprecipitaten, die worden gegeven aan patiënten met verhoogde bloedingsneiging op basis van trombocytafwijkingen, mede kan worden verklaard door de aanwezigheid van hoge aantallen trombocytenmicropartikels in deze concentraten.³³

Toekomstig onderzoek zal inzicht moeten verschaffen in de cellulaire processen – celactivatie of apoptose – die ten grondslag liggen aan micropartikelvorming. De exacte functie van micropartikels bij het ontstaan van trombo-embolische aandoeningen en vaatschade bij patiënten zal dan tevens moeten worden vastgesteld.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële steun: geen gemeld met betrekking tot de vervaardiging van dit manuscript.

ABSTRACT

Cellular microparticles and blood-vessel damage. II. Functional characteristics and clinical significance

– Cellular microparticles support coagulation by exposure of negatively charged phospholipids and sometimes tissue factor. – They are involved in inflammatory processes, the transfer of membrane antigens and bioactive molecules, and in the modulation of endothelial functions. – Patients with disturbances in membrane vesiculation, leading to decreased numbers of circulating microparticles, present clinically with an increased bleeding tendency.

– In contrast, elevated numbers of microparticles are found in a great variety of diseases involving blood-vessel damage and hypercoagulability. – Microparticles are also a major component of human atherosclerotic plaques. – In view of their functional properties, cellular microparticles may be a missing link between cellular and plasmatic processes underlying atherosclerotic blood-vessel damage.

LITERATUUR

- Weiss HJ, Vivic WJ, Lages BA, Rogers J. Isolated deficiency of platelet procoagulant activity. *Am J Med* 1979;67:206-13.
- Castaman G, Ye-Feng L, Battistin E, Rodeghiero F. Characterization of a novel bleeding disorder with isolated prolonged bleeding time and deficiency of platelet microvesicle generation. *Br J Haematol* 1997;96:458-63.
- Gemmell CH, Sefton MV, Yeo EL. Platelet-derived microparticle formation involves glycoprotein IIb-IIIa. Inhibition by RGDS and a Glanzmann's thrombasthenia defect. *J Biol Chem* 1993;268:14586-9.
- Horstman LL, Ahn YS. Platelet microparticles: a wide-angle perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999;30:111-42.
- Berckmans RJ, Nieuwland R, Boing AN, et al. Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low rate thrombin generation. *Thromb Haemost* 2001;85:639-47.
- Nieuwland R, Berckmans RJ, Rotteveel-Eijkman RC, Maquelin KN, Roozendaal KJ, Jansen PG, et al. Cell-derived microparticles generated in patients during cardiopulmonary bypass are highly procoagulant. *Circulation* 1997;96:3534-41.
- Nieuwland R, Berckmans RJ, McGregor S, Boing AN, Romijn FP, Westendorp RG, et al. Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis. *Blood* 2000;95:930-5.
- Joop K, Berckmans RJ, Nieuwland R, Berkhout J, Romijn FP, et al. Microparticles in patients with multiple organ dysfunction syndrome and sepsis support coagulation through multiple mechanisms. *Thromb Haemost* 2001;85:810-20.
- Berckmans RJ, Nieuwland R, Boing AN, et al. Microparticles from synovial fluid support coagulation exclusively via a factor VII-dependent mechanism. *Arthritis Rheum* 2002;46:2857-66.
- Taylor jr FB, He SE, Chang AC, Box J, Ferrell G, Lee D, et al. Infusion of phospholipid vesicles amplifies the local thrombotic response to TNF and anti-protein C into a consumptive response. *Thromb Haemost* 1996;75:578-84.
- Biró E, Sturk-Maquelin K, Vogel GMT, Meuleman DG, Smit MJ, Hack CE, et al. Human cell-derived microparticles promote thrombus formation *in vivo* in a tissue factor-dependent manner. *J Thromb Haemost* 2003;1:2561-8.
- Barry OP, Pratico D, Lawson JA, FitzGerald GA. Transcellular activation of platelets and endothelial cells by bioactive lipids in platelet microparticles. *J Clin Invest* 1997;99:2118-27.
- Mesri M, Altieri DC. Leukocyte microparticles stimulate endothelial cell cytokine release and tissue factor induction in JNK1 signaling pathway. *J Biol Chem* 1999;274:23111-8.
- Diamant M, Nieuwland R, Berckmans RJ, Pablo RF, Smit JWA, Sturk A, et al. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes. *Circulation* 2002;106:2442-7.
- Nauta AJ, Trouw LA, Daha MR, Tijssma O, Nieuwland R, Schwaebler WJ, et al. Direct binding of Clq to apoptotic cells and cell blebs induces complement activation. *Eur J Immunol* 2002;32:1726-36.
- Volanakis JE, Wirtz KWA. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidyl-choline bilayers. *Nature* 1979;281:155-7.
- Barry OP, Pratico D, Savani RC, FitzGerald GA. Modulation of monocyte-endothelial cell interactions by platelet microparticles. *J Clin Invest* 1998;102:136-44.
- Forlow SB, McEver RP, Nollert NW. Leukocyte-leukocyte interactions mediated by platelet microparticles under flow. *Blood* 2000;95:1317-23.
- Huber J, Vales A, Mitulovic G, Blumer M, Schmid R, Witztum JL, et al. Oxidized membrane vesicles and blebs from apoptotic cells contain biologically activate oxidized phospholipids that induce monocyte-endothelial interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:101-7.

- 20 Nomura S, Tandon NN, Nakamura T, Cone J, Fukuhara S, Kambayashi J. High-shear stress-induced activation of platelets and microparticles enhances expression of cell adhesion molecules in THP-1 and endothelial cells. *Atherosclerosis* 2001;158:277-87.
- 21 Barry OP, FitzGerald GA. Mechanisms of cellular activation by platelet microparticles. *Thromb Haemost* 1999;82:794-800.
- 22 Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Hayakawa T, Kagawa H, Nishikawa M, et al. Effect of cilostazol on soluble adhesion molecules and platelet-derived microparticles in patients with diabetes. *Thromb Haemost* 1998;80:388-92.
- 23 Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A, et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:2649-52.
- 24 Wijk MJ van, Nieuwland R, Boer K, Post JAM van der, Bavel E van, Sturk M, et al. Platelet- and megakaryocyte-derived microparticles: possible involvement in vascular dysfunction. *Am J Obstet Gynaecol* 2002;187:450-6.
- 25 Rozmyslowicz T, Majka M, Kijowski J, Murphy SL, Conover DO, Poncz M, et al. Platelet- and megakaryocyte-derived microparticles transfer CXCR4 receptor to CXCR4-null cells and make them susceptible to infection by X4-HIV. *AIDS* 2003;17:33-42.
- 26 Baj-Krzyworzeka M, Majka M, Pratico D, Ratajczak J, Vilaire G, Kijowski J, et al. Platelet-derived microparticles stimulate proliferation, survival, adhesion, and chemotaxis of hematopoietic cells. *Exp Hematol* 2002;30:450-9.
- 27 Taraboletti G, d'Ascenzo S, Borsotti P, Giavazzi R, Pavan A, Dolo V. Shedding of the matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9, and MT1-MMP as membrane vesicle-associated components by endothelial cells. *Am J Pathol* 2002;160:673-80.
- 28 Aupeix K, Hugel B, Martin T, Bischoff P, Lill H, Pasquali JL, et al. The significance of shed membrane particles during programmed cell death in vitro, and in vivo, in HIV-1 infection. *J Clin Invest* 1997;99:1546-54.
- 29 Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Leseche G, Freyssinet JM, Tedgui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1999;99:348-53.
- 30 Goto S, Tamura N, Li M, Handa M, Ikeda Y, Handa S, et al. Different effects of various anti-GPIIb-IIIa agents on shear-induced platelet activation and expression of procoagulant activity. *J Thromb Haemost* 2003;1:2022-30.
- 31 Rössig L, Hoffmann J, Hugel B, Mallat Z, Haase A, Freyssinet JM, et al. Vitamin C inhibits endothelial cell apoptosis in congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2182-7.
- 32 Rein D, Paglieroni TG, Wun T, Pearson DA, Schmitz HH, Gosselin R, et al. Cocoa inhibits platelet activation and function. *Am J Clin Nutr* 2000;72:30-5.
- 33 George JN, Pickett EB, Heinz R. Platelet membrane microparticles in blood bank fresh frozen plasma and cryoprecipitate. *Blood* 1986;68:307-9.

Aanvaard op 30 januari 2004

Identificatie van stoffelijke overschotten

F.S.KROON, T.P.J.A.VAN DEN HEUVEL EN I.VAN DER WAAL

De afgelopen jaren is men in Nederland geregeld geconfronteerd met onbekende stoffelijke overschotten. Daarbij ging het behalve om individuele slachtoffers ook om meerdere mensen die tegelijkertijd om het leven waren gekomen. Denk bijvoorbeeld aan het neerstorten van een vliegtuig op een flat in de Bijlmer en aan de vuurwerkramp in Enschede. Door grote inwerkende krachten, hoge temperaturen, brand of langdurig verblijf in het water zijn de stoffelijke overschotten van de slachtoffers vaak onherkenbaar gemutileerd. Toch is het belangrijk om de identiteit van een dergelijk slachtoffer te achterhalen, zowel om humanitaire redenen als vanwege juridische en verzekeringstechnische belangen.

REDENEN VOOR IDENTIFICATIE

Rouwen. Indien voor de nabestaanden onomstotelijk vaststaat dat een voor hen dierbaar persoon is overleden, kunnen zij aan het rouwproces beginnen. Indien er geen stoffelijk overschot geïdentificeerd is, staat het overlijden van die persoon niet met zekerheid vast. Nabestaanden kunnen dan blijven verkeren in de fase van ontkenning. Een dergelijke stagnatie in het rouw-

SAMENVATTING

- Identificatie van lijken van onbekende personen is van belang uit humanitaire overwegingen, maar ook vanwege juridische en verzekeringstechnische belangen.
- Er bestaan vele identificatiemethoden, zoals het gebruik van vingerafdrukken, DNA-analyse en van gebitselementen.
- In de praktijk zijn niet alle identificatiemethoden even bruikbaar en komt een uiteindelijke identificatie veelal alleen door een combinatie van meerdere methoden tot stand. Soms kan de identificatieprocedure niet succesvol worden afgerond omdat men zelfs geen vermoeden heeft om wie het gaat en er derhalve geen vergelijkingsmateriaal beschikbaar is.
- In Nederland is identificatie in beginsel een taak van de politie. Bij massarampen in Nederland, of in het buitenland als er Nederlanders bij betrokken zijn, zoals het vliegtuigongeluk in Faro (1992; 56 slachtoffers), en die in Eindhoven (1996; 32 slachtoffers) en de vuurwerkramp in Enschede (2000; 21 slachtoffers), wordt de hulp ingeroepen van het Rampen Identificatie Team dat bestaat uit politiemensen aangevuld met externe deskundigen.

proces is onder meer gezien bij de nabestaanden van personen die in de Vietnam-oorlog werden vermist ('missing in action'); vermist is erger dan overleden.¹

Juridische afwikkeling. Naast emotionele aspecten spelen ook juridische consequenties een rol, omdat een bewijs van overlijden ontbreekt en alles doorgaat alsof de betreffende persoon nog in leven is. Vermogensrechtelijke kwesties kunnen niet worden afgehandeld, zoals onder meer het beëindigen van verzekeringen en

VU Medisch Centrum/Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam, afd. Mondziekten en Kaakchirurgie, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

Hr.F.S.Kroon en hr.prof.dr.I.van der Waal, kaakchirurgen.
Ruwaard van Putten Ziekenhuis, afd. Kaakchirurgie, Spijkenisse.
Mw.mr.T.P.J.A.van den Heuvel, jurist.

Correspondentieadres: hr.prof.dr.I.van der Waal
(i.vanderwaal@vumc.nl).