

Afwijkingen in de membraanvetzuursamenstelling bij patiënten met schizofrenie

A.M. VOS, E. HOENCAMP, P.M.J. HAFFMANS

SAMENVATTING Afwijkingen in de vetzuursamenstelling van neuronale celmembranen van schizofreniepatiënten en suppletie met visolie als behandeling of zelfs preventie van schizofrenie zijn (weer) actuele onderwerpen van onderzoek. De basis van dit onderzoek wordt gevormd door de membraanhypothese van Horrobin, die veronderstelt dat de symptomatologie bij schizofrenie veroorzaakt wordt door afwijkingen in de vetzuursamenstelling van neuronale celmembranen bij schizofreniepatiënten. Vetzuren hebben in de hersenen invloed op de membraanfunctie, de receptorfunctie, de neuronale signaaldoorgifte en de neurotransmitterafgifte van onder andere dopamine. Tot nu toe zijn de resultaten van vergelijkend onderzoek veelbelovend, maar zijn er nauwelijks goede onderzoeken die visoliesuppletie als behandeling rechtvaardigen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 2, 115-120]

TREFWOORDEN membraanvetzuur, schizofrenie, visolie

Alle neuronale membranen zijn opgebouwd uit vetten waarvan fosfolipiden, cholesterol en cholesterolesters de belangrijkste zijn. De vetzuursamenstelling van de celmembraan beïnvloedt het functioneren van de celmembraan en van de daarin gelegen structuren, zoals ionenkanalen en -receptoren, de aan de membraan verbonden delen van second-messenger-systemen en van de neurotransmitterafgifte van onder meer dopamine en glutamaat (Brenner 1984; Mead 1984; Bourre e.a. 1992; Horrobin e.a. 1991; Peet e.a. 1994; Mahadik e.a. 1996). Vooral n-3-vetzuren spelen een belangrijke rol in de celmembranen van het centraal zenuwstelsel (Bourre e.a. 1992). In figuur 1a is de normale vetzuursamenstelling van de celmembranen weer-

Meervoudig onverzadigde langeketenvetzuren (PUFA's) kunnen door onder meer fosfoli-

pase-A-2 worden vrijgemaakt uit de celmembraan (zie figuur 1b). Deze vrije PUFA's zijn precursors van vele stoffen die belangrijk zijn voor het goed functioneren van zenuwweefsel, zoals glycolipiden, cholesterolesters, sfingolipiden, tromboxanen, leukotriënen en prostaglandines (Brenner 1984; Mead 1984; Bourre e.a. 1992; Doris e.a. 1998; Walker e.a. 1999).

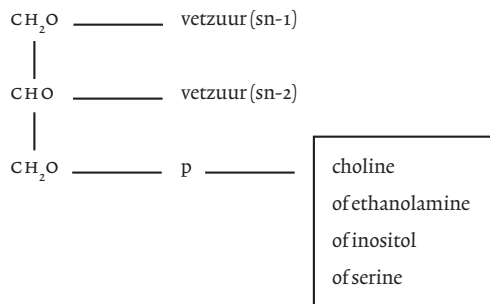
Het interessante van de hypothese van Horrobin e.a. (1994) is, dat het fosfolipidenconcept een uitbreiding geeft aan de rol van neurotransmitters en een brug slaat tussen de genetische determinanten van schizofrenie (de enzymen die de fosfolipiden reguleren) en de omgevingsfactoren (de aard van de vetzuren in de voeding).

Een in-vivo-methode om het membraanvetzuurmetabolisme te onderzoeken, is meting in perifere cellen, zoals erythrocyten en fibro-

FIGUUR 1 Structuur en metabolisme van membraanvetzuren

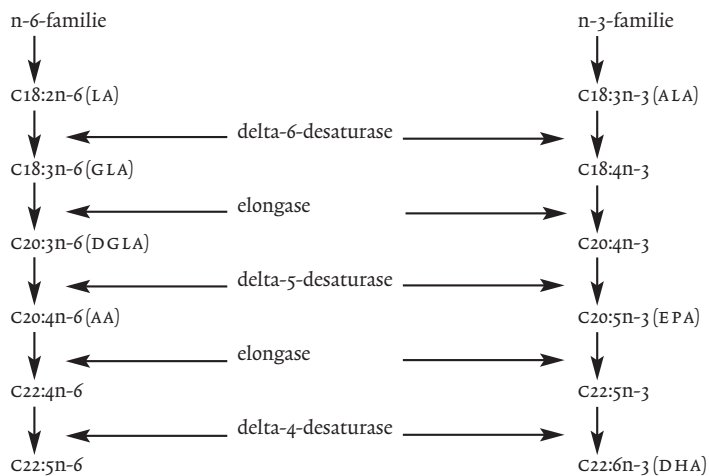
1a De fundamentele structuur van fosfolipiden

Celmembranen zijn opgebouwd uit een dubbele laag fosfolipiden. Er kunnen twintig tot dertig verschillende soorten vetzuren gebonden zijn aan de twee acetyl(vetzuur)locaties van de fosfolipiden.



1b Metabolisme van essentiële vetzuren

Er zijn twaalf essentiële vetzuren in twee series: de n-6-(omega-6) en de n-3-(omega-3) vetzuren. Het nummer verwijst naar de plaats van de eerste dubbele binding ten opzichte van het methyl(omega)einde van het vetzuurmolecuul. Binnen beide series kunnen meervoudig onverzadigde langeketenvetzuren worden gevormd door alternerende enzymatische verlenging (toevoeging van koolstofatomen) en desaturatie (introductie nieuwe dubbele binding).



LA: linoleenzuur

GLA: gammalinoleenzuur

DGLA: dihomogammalinoleenzuur

AA: arachidonzuur

ALA: alfa linoleenzuur

EPA: eicosapentanoëenzuur

DHA: docosahexaëenzuur

blasten (Mahadik e.a. 1994; Mahadik e.a. 1996; Yao e.a. 1994a).

In dit artikel zal beknopt ingegaan worden op deze theorie en de eventueel daaruit voortvloeiende (behandel)consequenties.

AFWIJKINGEN IN DE MEMBRAANVETZUURSAMENSTELLING BIJ PATIËNTEN MET SCHIZOFRENIE

Gestimuleerd door de nieuwe beeldvormende technieken zijn de mogelijkheden om bij schizofreniepatiënten onderzoek te doen naar hersenstructuren en hersenfuncties enorm toegenomen. Ondanks dat er nog veel controversen zijn over de aard, de specificiteit en het beloop van de afwijkingen bij schizofrenie, is het in ieder geval duidelijk dat er anatomische en functionele afwijkingen zijn (Laugharne e.a. 1996; Woods 1998).

Men kan ook vanuit een andere optiek, de membraanhypothese van Horrobin, naar het biochemische substraat van schizofrenie kijken (Horrobin e.a. 1994; Horrobin 1996, 1998). Deze hypothese veronderstelt dat de psychopathologie bij schizofrenie veroorzaakt wordt door afwijkingen in de vetzuursamenstelling van diverse celmembranen bij patiënten met schizofrenie, ongeacht het gebruik van antipsychotica. Dit concept past binnen het *neurodevelopmental model* als pathogenetisch mechanisme bij schizofrenie, zoals dat door Woods gepostuleerd wordt (Woods 1997).

Horrobins membraanhypothese houdt in dat de vetzuursamenstelling in diverse soorten neuronale celmembranen van schizofreniepatiënten significant afwijkend is van die van controlepersonen. De hoeveelheden van met name linoleenzuur (LA; C18:2n-6), arachidonzuur (AA; C20:4n-6), eicosapentanoëenzuur (EPA; C20:5n-3) en docosahexaenzuur (DHA; C22:6n-3) bleken in diverse onderzoeken verlaagd te zijn, in het bijzonder bij negatieve symptomen (Horrobin e.a. 1991; Glen e.a. 1994; Yao e.a. 1994b; Peet e.a. 1994; Peet e.a. 1995; Peet e.a. 1996; Mahadik e.a. 1996; Vaddadi e.a. 1996).

Bij een literatuuronderzoek met behulp van Medline betreffende de periode 1994 tot augustus 1999 werden tien methodologisch sterk verschillende onderzoeken gevonden over afwijkingen in de vetzuursamenstelling van celmembranen bij schizofrene patiënten. Daarbij viel op dat de meeste auteurs onderling verbonden zijn door gezamenlijke publicaties (Sheffield-groep): alleen Assies (1998) en Doris e.a. (1998) zijn aparte onderzoekers. Daardoor bestaat de kans dat de auteurs elkaars methoden en/of bevindingen beïnvloed hebben. Bij verschillende onderzoeken werd ook hetzelfde laboratorium gebruikt, waardoor het risico van bias is toegenomen.

Ondanks de methodologische verschillen en de vaak kleine aantallen patiënten worden in alle artikelen significante afwijkingen in de vetzuursamenstelling van de onderzochte celmembranen beschreven. Deze afwijkingen zijn gemeten in de hersenen, in plasma en in de membranen van erythrocyten en fibroblasten.

Alle onderzoeken beschrijven een verlaging van vetzuren van de n-6-reeks in de celmembranen van schizofrene patiënten. Daarvan is de verlaging van linoleenzuur en arachidonzuur (AA) consistent. Er wordt ook een verlaging van linoleenzuur (LA) gevonden bij gezonde eerste-gradsfamilieleden van patiënten met schizofrenie. De bevindingen ten aanzien van dihomogammalinoleenzuur (DGLA) en docosahexaenzuur (DHA) zijn minder consistent.

Eerste-episode-schizofreniepatiënten en chronische schizofreniepatiënten en patiënten met en zonder terugval verschillen niet van elkaar in vetzuurstatus. De afwijkingen in de vetzuurniveaus worden niet veroorzaakt door dieetverschillen of door de soort, dosis of duur van de gebruikte antipsychotica. Dit lijkt te wijzen op een specifieke afwijking van het vetzuurmetabolisme bij schizofreniepatiënten.

Er zijn ook afwijkingen gevonden in de fosfolipiden- en cholesterolamenstelling van gekweekte huidfibroblasten van medicatievrije patiënten bij een eerste psychose (Mahadik e.a. 1994). Op grond van deze bevindingen wordt ver-

ondersteld dat afwijkingen in het lipidenmetabolisme voorafgaan aan een eerste psychose. Dit zou een reden kunnen zijn om meer aandacht aan vroegdiagnostiek te geven of zelfs om pre-symptomatische behandeling te overwegen.

VISOLIESUPPLETIE BIJ PATIËNTEN MET SCHIZOFRENIE

Tot nu toe heeft slechts een beperkt aantal onderzoeken met beperkte aantallen patiënten effectiviteit aangetoond van suppletie met visoliederivaten (Joy e.a. 2000). De resultaten geven een indicatie dat n-3- (EPA) en n-6-vetzuren effectief zijn vergeleken met een placebo. De meest gebruikte dosis is ongeveer 2 gram per dag, wat ruim boven de hoeveelheid is die een natuurlijk dieet in zich heeft (behalve bij eskimo's!).

Een recent placebogecontroleerd onderzoek in India (Shah e.a. 2000) bij 30 niet eerder behandelde schizofreniepatiënten liet zien dat EPA (omega-3) effectiever was dan de placebo in het verlagen van de PANNS-score (Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia) en dat het de noodzaak tot het gebruik van antipsychotica verminderde.

In de diverse onderzoeken wordt gebruikgemaakt van visolie naast de gewone antipsychotica. In een beperkt aantal onderzoeken wordt visolie als enige behandeling gebruikt.

Peet & Horrobin (2000) rapporteren over een placebogecontroleerd onderzoek bij 120 patiënten in 8 centra. Hiervan zijn de resultaten nog niet beschikbaar.

CONCLUSIE

De fosfolipidenhypothese van schizofrenie gaat ervan uit dat er een probleem is om hoge ongesatureerde vetzuren (in het bijzonder omega-3) op de sn-2-positie van de neuronale fosfolipidenmembraan gebonden te houden. Dit veroorzaakt een cascade, die leidt tot een situatie waarin de neurotransmissie van onder andere dopamine gedisreguleerd raakt.

De onderbouwing voor deze hypothese wordt vooral gevormd door een Engelse groep onder leiding van Horrobin en Peet. De resultaten zijn, hoewel niet consistent, interessant en nodigen uit tot verder onderzoek, wat op dit moment ook gebeurt in niet-gerelateerde onderzoekcentra.

Het interessante van de hypothese is dat zij qua etiologie van schizofrenie een verbinding maakt tussen genetische predispositie (de genetisch bepaalde enzymopbouw) en omgevingsfactoren, namelijk het dieet en in het bijzonder de rol van vetzuren daarin. De groep van Peet (Peet e.a. 1999) gaat verder en legt relaties tussen deze hypothese en andere ziektebeelden, zoals depressie, dyslexia, dyspraxia, aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD), autisme, ziekte van Alzheimer, tardieve dyskinesie.

Op basis van schaarse literatuur zijn er aanwijzingen dat behandeling met visolie bij schizofrenie effect kan hebben als aanvulling op de reguliere behandeling met antipsychotica en mogelijk zelfs als monotherapie.

Concluderend: de hypothese heeft nog nadere onderbouwing nodig. Zij is nog speculatief, maar uitdagend. De behandelconsequenties met visolie zijn veelbelovend, maar missen nog een wetenschappelijk onderbouwd fundament.

LITERATUUR

- Assies, H. (1998). Schizofrenie, vetzuren en hormonen. *Kwartaalblad MFO Volwassenen Oost-Zuidoost*, 1, 16-18.
- Bourre, J.M., Bonneil, M., Chaudiere, J., e.a. (1992). Structural and functional importance of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. In N.G. Bazan e.a., *Neurobiology of essential fatty acids* (pp. 211-229). New York: Plenum Press.
- Brenner, R., (1984). Effect of unsaturated acids on membrane structure and enzyme kinetics. *Progress in Lipid Research*, 23, 69-96.
- Doris, A.B., Wahle, K., MacDonald, A., e.a. (1998). Red cell membrane fatty acids, cytosolic phospholipase-A2 and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 31, 185-196.
- Glen, A.I.M., Glen, E.M.T., Horrobin, D.F., e.a. (1994). A red cell membrane abnormality in a subgroup of schizophrenic patients: Evidence for two diseases. *Schizophrenia Research*, 12, 53-61.
- Horrobin, D.F., Manku, M.S., Hillman, H., e.a. (1991). Fatty acid

- levels in the brains of schizophrenics and normal controls. *Biological Psychiatry*, 30, 795-805.
- Horrobin, D.F., Glen, A.I.M., & Vaddadi, K. (1994). The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 13, 195-207.
- Horrobin, D.F. (1996). Schizophrenia as a membrane lipid disorder which is expressed throughout the body. *Prostaglandin's Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 55, 3-7.
- Horrobin, D.F. (1998). The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 30, 193-208.
- Joy, C.B., Mumby Croft, R., & Joy, L.A. (2000). Polyunsaturated fatty acid supplementation (fish or evening primrose oil) for schizophrenia. *Schizophrenia Research (abstract)*, 41, 27.
- Laugharne, J.D., Mellor, J.E., & Peet, M. (1996). Fatty acids and schizophrenia. *Lipids*, 31, 5163-5165.
- Mahadik, S.P., Mukherjee, S., Correnti, E.E., e.a. (1994). Plasma membrane phospholipid and cholesterol distribution of skin fibroblasts from drug-naïve patients at the onset of psychosis. *Schizophrenia Research*, 13, 239-247.
- Mahadik, S.P., Mukherjee, S., Horrobin, D.F., e.a. (1996). Plasma membrane phospholipid fatty acid composition of cultured skin fibroblasts from schizophrenic patients: Comparison with bipolar patients and normal subjects. *Psychiatric Research*, 63, 133-142.
- Mead, J. F. (1984). The non-eicosanoid functions of the essential fatty acids. *Journal of Lipid Research*, 25, 1517-1521.
- Peet, M., Laugharne, J.D., Horrobin, D.F., e.a. (1994). Arachidonic acid: A common link in the biology of schizophrenia? *Archives of General Psychiatry*, 51, 665-666.
- Peet, M., Laugharne, J., Rangarajan, N., e.a. (1995). Depleted red cell membrane essential fatty acids in drug-treated schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research*, 29, 227-232.
- Peet, M., Laugharne, J.D., Mellor, J., e.a. (1996). Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients, and the clinical effects of dietary supplementation. *Prostaglandin's Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 55, 71-75.
- Peet, M., Glen, J., Horrobin, D.F., e.a. (1999). *Phospholipid spectrum disorder in psychiatry*. Carnforth, Lancaster: Marius Press.
- Peet, M., & Horrobin, D.F. (2000). A multiple centre trial of ethyleicosapentaenoate in schizophrenia. *Schizophrenia Research (abstract)*, 41, 225.
- Shah, S., Ramckand, C.N., Peet, M. (2000). Double blind study of eicosapentaenoic (EPA) as the sole treatment of schizophrenic. *Schizophrenia Research (abstract)*, 41, 27.
- Vaddadi, K.S., Gilleard, C.J., Soosai, E., e.a. (1996). Schizophrenia, tardive dyskinesia and essential fatty acids. *Schizophrenia Research*, 20, 287-294.
- Walker, N.P., Fox, H.C., & Whalley, L.J. (1999). Lipids and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 174, 101-104.
- Woods, B.T. (1998). Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Towards an unitary pathogenic mechanism. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1661-1670.
- Yao, J.K., van Kammen, D.P., & Welker, J.A. (1994a). Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. II. Fatty acid composition. *Schizophrenia Research*, 13, 217-226.
- Yao, J.K., van Kammen, D.P., & Gurklis, J. (1994b). Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. III. Correlation of fatty acid abnormalities with clinical measures. *Schizophrenia Research*, 13, 227-232.

AUTEURS

A.M. VOS is als assistent-geneeskundige verbonden aan Parnassia, psycho-medisch centrum.

E. HOENCAMP is als psychiater en A-opleider verbonden aan Parnassia, psycho-medisch centrum.

P.M.J. HAFFMANS is farmacoloog en hoofd van het Parnassia Research Centre.

Correspondentieadres: Dr. E. Hoencamp, Parnassia, psycho-medisch centrum, Monsterseweg 83, 2553 RJ Den Haag.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-6-2000.

SUMMARY

Aberrations in the cell membrane phospholipid structure of patients with schizophrenia – A.M. Vos, E. Hoencamp, P.M.J. Haffmans –

Aberrations in the phospholipid structure of neuronal cell membranes of schizophrenic patients and suppletion with fish oil as form of treatment or even prevention of schizophrenia are currently actual (again) in schizophrenia research. This research is based on the phospholipid membrane concept of Horrobin, who postulates that schizophrenic symptoms are caused by aberration of the neuronal cell membranes of schizophrenic patients. Fatty acids in the brain influence the membrane function, the receptor function, the neuronal signal distribution and the neurotransmitter release of for example dopamine. Until now the results of comparative studies are promising, although there is a scarcity of well-controlled trials that justify the use of fish oil suppletion as a treatment for schizophrenic patients.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 2, 115-120]

KEYWORDS fish oil, membrane fatty acid, schizophrenia