

Relevantie van het metabolisme van homocysteïne voor de behandeling van schizofrenie

L. DE HAAN, Y. GÜZELCAN

ACHTERGROND Afwijkingen van de homocysteïnestofwisseling zijn in verband gebracht met schizofrenie. Mogelijk is dit van betekenis voor de behandeling.

DOEL Kritische bespreking van de literatuur.

METHODE Publicaties uit de periode 1970-2002 werden met behulp van Medline verzameld met de zoekwoorden homocysteïne en schizofrenia.

RESULTATEN Afwijkingen van het metabolisme van homocysteïne zijn zeker niet specifiek voor schizofrenie. Er zijn wel aanwijzingen dat hyperhomocysteïnemie bij patiënten met schizofrenie vaker voorkomt. Het zou kunnen dat genetische afwijkingen in samenhang met verminderde beschikbaarheid van voedingsstoffen zoals foliumzuur gerelateerd zijn aan schizofrenie. Misschien is er een samenhang tussen het voorkomen van een mutatie van het gen dat codeert voor een enzym dat betrokken is bij de homocysteïnestofwisseling, en een goede respons op antipsychotica. Mogelijk draagt subklinische deficiëntie van foliumzuur en vitamine B₁₂ van de moeder gedurende de zwangerschap bij aan de kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van schizofrenie.

CONCLUSIE De bevindingen ondersteunen het belang van foliumzuursuppletie gedurende de zwangerschap. Gezien het frequent voorkomen van hyperhomocysteïnemie en andere cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met schizofrenie is het te overwegen om het serumgehalte van homocysteïne bij patiënten met schizofrenie eenmalig te bepalen en bij aanwezigheid van hyperhomocysteïnemie te starten met behandeling met foliumzuur en vitamine B₁₂.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)2, 93-99]

TREFWOORDEN homocysteïne, schizofrenie

Een verhoogde serumwaarde van het aminozuur homocysteïne is een risicofactor van vasculaire aandoeningen (Eikelboom e.a. 1999; Refsum e.a. 1998; Willems e.a. 1999). Misschien heeft zelfs een geringe hyperhomocysteïnemie een ongunstige invloed. De therapeutische verwachtingen van het beïnvloeden van de homocysteïnestofwisseling door onder meer toediening van foliumzuur en vitamine B₁₂ zijn hooggespannen. Zo'n behandeling is goedkoop en er zijn geen bijwerkingen bij therapeutisch gebruik.

Ook bij patiënten met schizofrenie, dementie of depressie is hyperhomocysteïnemie gevonden (Abbott e.a. 1987; Bottiglieri e.a. 2000; Clarke e.a. 1998; Fava e.a. 1997; Regland e.a. 1995; Selhub e.a. 2000; Seshadri e.a. 2002). In dit artikel wordt de samenhang van de homocysteïnestofwisseling en schizofrenie en de betekenis daarvan voor de praktijk besproken aan de hand van een kritisch overzicht van de beschikbare literatuur.

METHODE

De literatuur werd verzameld met behulp van Medline. Publicaties uit de periode 1970 tot en met december 2002 werden gezocht met als zoekwoorden *homocysteïne* en *schizophrenia*. Er werden ook publicaties gezocht in de referenties. Artikelen werden geselecteerd op basis van de relevantie voor de te bespreken onderwerpen: *metabolisme van homocysteïne*, *homocysteïnestofwisseling* en *schizofrenie*. Via de vermelde zoekwoorden werden 14 artikelen in de periode 1970 tot 2002 gevonden. Via referenties werden 29 artikelen gevonden.

RESULTATEN

Metabolisme van homocysteïne: een beknopte achtergrond

Welke factoren beïnvloeden het homocysteïnegehalte in het serum? Homocysteïne (HC) is een intermediair stofwisselingsproduct bij de synthese van het aminozuur cysteïne. Deficiëntie van foliumzuur, vitamine B₆ en vitamine B₁₂ kan aanleiding geven tot een verhoogde homocysteïnespiegel in het serum (Snow 1999). Daarnaast kan hyperhomocysteïnemie (HHC) optreden door een verminderde activiteit van methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR). MTHFR is betrokken bij de omzetting van homocysteïne in andere aminozuren. Een mutatie in het gen dat codeert voor MTHFR (T i.p.v. C), veroorzaakt een verminderde activiteit van MTHFR. Ongeveer 10% van de bevolking heeft bovengenoemde mutatie in homozygote vorm (TT), wat aanleiding geeft tot een MTHFR-activiteit die slechts 30% van de normale activiteit bedraagt. Hierdoor kan een lichte HHC ontstaan (15-30 µmol/l) en samen met een onvoldoende foliumzuurinname kan een matige HHC ontstaan (30-100 µmol/l) (Harmon e.a. 1996; Kang e.a. 1988; Selhub 1999). Bovenstaande is slechts een zeer beknopte schets van het HC metabolisme. Het metabolisme van HC foliumzuur, cobalamine en pyridoxine is ui-

termate gecompliceerd. Zo is van ten minste 30 genetische loci bekend dat zij betrokken zijn bij het foliumzuurmetabolisme.

Welke hypothesen zijn er over de pathologische invloed van HHC? HHC zou via een aantal mechanismen beschadigen in de hersenen kunnen veroorzaken. HHC kan bijdragen aan het ontstaan van vasculaire aandoeningen doordat het onder meer aanleiding geeft tot disfunctie van endotheelcellen, proliferatie van gladde spiercellen in de vaatwand en vergroting van de stollingsneiging. Bij HHC ontstaat een toename van excitatoire neurotransmitters ten koste van inhibitoire neurotransmitters en een toename van oxidatieve stress waardoor celschade optreedt (Bottiglieri e.a. 1992; Fassbender e.a. 1999; Fonlupt e.a. 1982; Van Guldener & Stehouwer 2000; Lipton e.a. 1997; Santhosh-Kumar e.a. 1994). Recent is aangetoond dat derivaten van homocysteïne specifieke en krachtige agonisten zijn van glutamaatreceptoren in ratten (Shi e.a. 2003). In de pathofysiologie van schizofrenie spelen verstoringen van de glutaminerge neurotransmissie waarschijnlijk een rol; mogelijk beïnvloedt HHC de glutaminerge neurotransmissie in ongunstige zin.

Hoe kan HHC behandeld worden? Behandeling met 0,5 tot 5 mg foliumzuur per dag, samen met 0,5 mg vitamine B₁₂, geeft een verlaging van 25% van de serumwaarde van homocysteïne (Brouwer e.a. 1999; Homocysteïne Lowering Trialists' Collaboration 1998).

Hyperhomocysteïnemie en schizofrenie

Komt HHC frequenter voor bij patiënten met schizofrenie dan bij gezonde controles? Tot 1995 zijn een aantal gevalbeschrijvingen beschreven waarbij HHC met schizofrenie gepaard ging (Bracken & Coll 1985; Regland e.a. 1994). Zo beschreven Freeman e.a. in 1975 een patiënt bij wie psychotische symptomatologie samenhang met HHC en een verminderde activiteit van MTHFR.

Verbetering trad op tijdens behandeling met foliumzuur. Deze casuïstiek heeft tot nu toe, voor zover we konden nagaan, geen aanleiding gegeven tot groots opgezet epidemiologisch onderzoek. Wel zijn er de laatste jaren publicaties verschenen over case-control-onderzoek. Regland e.a. (1995) vonden een significant hogere gemiddelde serumwaarde van homocysteïne (19,2 $\mu\text{mol/l}$, standaarddeviatie (SD) = 12,2) bij 20 patiënten met schizofrene stoornissen, vergeleken met de gemiddelde waarde van een controlegroep (12,0 $\mu\text{mol/l}$, SD = 4,2). Variatie in het foliumzuurgehalte van het serum hing niet samen met de homocysteïnewaarde.

In een pilot study (Susser e.a. 1998) werden alleen hogere homocysteïnewaarden bij patiënten met schizofrenie gevonden als zij ook een lage serumwaarde van foliumzuur hadden. Controlepersonen met een laag foliumzuurgehalte bleken normale homocysteïnewaarden te hebben.

Levine e.a. (2002) vonden bij 193 patiënten met schizofrenie een gemiddelde serumwaarde van homocysteïne van 16,3 $\mu\text{mol/l}$ (SD = 11,8) terwijl de gemiddelde waarde van 762 gezonde controlepersonen 10,6 $\mu\text{mol/l}$ (SD = 3,6) was. In de groep mannen onder de 50 jaar was het verschil in homocysteïnewaarde tussen patiënten en controlepersonen het grootst.

Is er een verband tussen variatie van genen die bij de HC-stofwisseling betrokken zijn en schizofrenie? Diverse onderzoeken hebben zich gericht op een homozygote mutatie van het MTHFR-gen. In een klein onderzoek met 11 patiënten met schizofrenie bleken 7 van hen die mutatie te hebben (Regland e.a. 1997). In een onderzoek bij 788 personen bleek 21% van de patiënten met schizofrenie, 28% van de patiënten met een depressieve stoornis, 13% van de patiënten met een bipolaire stoornis, en 12% van de controlepersonen homozygoot drager van de mutatie van het MTHFR-gen (Arinami e.a. 1997).

Jooper e.a. (2000) vonden een verhoogde frequentie (62%) van het gemuteerde T-allel in het MTHFR-gen bij 43 patiënten met schizofrenie

met een goede therapeutische respons op antipsychotica. Van de 62 patiënten met een slechte respons op behandeling met antipsychotica had 36% dit, en dat was vergelijkbaar met de frequentie van 35% bij 90 gezonde controlepersonen. De patiënten met een goede respons op antipsychotica bleken vaker homozygoot (TT) te zijn (35%) voor het MTHFR-gen dan de non-responders (13%) en de controlepersonen (14%).

In een familieonderzoek bleek transmissie van het MTHFR-gen samen te hangen met schizofrenie, echter niet het T-allel, maar een ander allel bleek geassocieerd met schizofrenie (Wei & Hemmings 1999).

Virgos e.a. (1999) vonden geen verschil in HC-gehalte en/of in het voorkomen van mutaties van het MR-gen tussen 210 gehospitaliseerde patiënten met schizofrenie en 210 controles. De gemiddelde leeftijd van patiënten en controlepersonen was 58 jaar. Ook Kunugi e.a. (1998) vonden geen verschil in het voorkomen van de homozygote mutatie van het MTHFR-gen in een onderzoek waarin zij 343 patiënten met schizofrenie vergeleken met 214 patiënten met affectieve stoornissen en 258 gezonden.

BESPREKING

Afwijkingen van het metabolisme van homocysteïne zijn zeker niet specifiek voor schizofrenie of andere psychiatrische aandoeningen. Variatie van het homocysteïnemetabolisme komt frequent voor in de bevolking. Of afwijkingen van dit metabolisme vaker voorkomen bij patiënten met schizofrenie dan bij controlepersonen is niet duidelijk. Er zijn wel aanwijzingen dat hyperhomocysteïnemie (HHC) bij patiënten met schizofrenie vaker voorkomt dan bij controlepersonen. HHC kan veroorzaakt worden door deficiëntie van foliumzuur, vitamine B₆ en/of vitamine B₁₂ (Selhub 1999). Dit zou kunnen samenhangen met de ongezondere levenswijze van veel patiënten met schizofrenie (Herran e.a. 1999; Silver 2000). Het zou ook kunnen dat genetische afwijkingen in samenhang met verminderde beschik-

baarheid van specifieke voedingsstoffen, zoals foliumzuur, gerelateerd zijn aan schizofrenie (Johnson 1999; Koren e.a. 2002; Tremolizzo e.a. 2002).

Bij patiënten met een goede respons op anti-psychotica komt de mutatie van het gen dat codeert voor een enzym dat betrokken is bij de homocysteïnestofwisseling vaker voor. Dit zou kunnen wijzen op verschillen in pathogenese tussen responders en non-responders (Arinami e.a. 1997). Maar het is ook mogelijk dat deze mutatie geassocieerd is met de therapeutische respons op antipsychotica en niet zozeer met de pathogenese. Mogelijk hebben dragers van de mutatie een betere prognose. Deze hypothese zou getest kunnen worden in prospectief onderzoek. Het verband tussen mutatie en goede therapierespons kan de negatieve bevinding van Virgos e.a. (1999) verklaren. De populatie die zij onderzochten, was namelijk relatief oud en gehospitaliseerd. Non-respons op antipsychotica zal in deze populatie zeer frequent voorkomen en dit verklaart het ontbreken van verschil in mutatiefrequentie en/of homocysteïnegehalte. De bevinding van Levine e.a. (2002) dat HHC voornamelijk optreedt bij mannen jonger dan 50 jaar zou kunnen samenhangen met een overrepresentatie van patiënten met non-respons op antipsychotica in de leeftijdsgroep boven 50 jaar (De Haan e.a. in druk). Het is ook mogelijk dat HHC de aanvangsleeftijd voor schizofrenie verlaagt en dat dit het frequente voorkomen van HHC in de jongere groep verklaart.

Een associatieonderzoek in een populatie zou aanleiding kunnen geven tot fout-positieve bevindingen ten gevolge van populatiestratificatie. Om deze bias te vermijden is genotypering in families onderzocht. Dat wel een verband met het MTHFR-gen wordt gevonden, maar dat mutatie van het T-allel niet geassocieerd is met schizofrenie, maakt duidelijk dat de relatie gecompliceerd is. Het zou kunnen dat de mutatie van het MTHFR-gen niet betrokken is bij het veroorzaken van de kwetsbaarheid voor schizofrenie, maar slechts een marker is van een plaats op het ge-

noom die wel oorzakelijk samenhangt met de kwetsbaarheid voor schizofrenie. Genetisch onderzoek betreffende schizofrenie is moeilijk om drie redenen: er zijn meerdere genen betrokken bij de kwetsbaarheid voor schizofrenie; mutaties van deze genen komen mogelijk frequent voor; en ten slotte is de juistheid van het genetische model onbekend (Harrison & Owen 2003). Daarbij komt dat genetisch bepaalde afwijkingen in het metabolisme van de moeder een schadelijke invloed kunnen hebben op de zich ontwikkelende foetus, zonder dat deze genetische afwijkingen worden doorgegeven aan die foetus. Foliumzuur, vitamine B₆ en vitamine B₁₂ zijn betrokken bij de synthese van nucleïnezuur en dus bij de celdeling (Santhosh-Kumar e.a. 1994). Kinderen die in de winter of in het vroege voorjaar geboren worden, hebben een grotere kans om later schizofrenie te ontwikkelen (Kendell e.a. 2002). Deze kinderen maakten gedurende de late herfst en de vroege winter hun tweede trimester in utero door. In deze periode is de beschikbaarheid van foliumzuurrijk voedsel verminderd. Subklinische deficiëntie van foliumzuur en vitamine B₁₂ komt frequent voor in de bevolking en gedurende de zwangerschap neemt de behoefte aan deze voedingsstoffen toe (Johnson 1999; Czeizel & Dudás 1992).

Wat is de relevantie van de bevindingen voor de behandeling van schizofrenie? De bevindingen ondersteunen het belang van foliumzuursuppletie gedurende de zwangerschap.

Gezien de aanwijzingen voor het frequent voorkomen van hyperhomocysteinemie bij patiënten met schizofrenie en gezien het veelvuldig voorkomen van andere cardiovasculaire risicofactoren (adipositas, roken) (Davidson 2002), is het te overwegen om het serumgehalte van homocysteïne bij patiënten met schizofrenie eenmalig te bepalen en bij aanwezigheid van hyperhomocysteinemie te starten met behandeling met 0,5 tot 5 mg foliumzuur en 0,5 mg vitamine B₁₂ per dag.

Nader onderzoek naar het homocysteïnemetabolisme kan mogelijk bijdragen tot de identifi-

catie van patiënten met een verhoogd risico van therapieresistentie. Mogelijk is er een verband tussen hyperhomocysteinemie, goede respons op dopamineantagonisten en hyperdopaminerge neurotransmissie. Maar dit is toekomstmuziek, eerst is gericht onderzoek nodig.

LITERATUUR

- Abbott, M.H., Folstein, S.E., Abbey, H., e.a. (1987). Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B₆-responsiveness. *American Journal of Medical Genetics*, 26, 959-969.
- Abou-Saleh, M.T., & Coppen, A. (1986). The biology of folate in depression: implications for nutritional hypotheses of the psychoses. *Journal of Psychiatric Research*, 20, 91-101.
- Arinami, T., Yamada, N., Yamakawa-Kobayashi, K., e.a. (1997). Methylentetrahydrofolate reductase variant and schizophrenia/depression. *American Journal of Medical Genetics*, 74, 526-528.
- Bottiglieri, T., Hyland, K., Laundry, M., e.a. (1992). Folate deficiency, bipterin and monoamine metabolism in depression. *Psychological Medicine*, 22, 871-876.
- Bottiglieri, T., Laundry, M., Crellin, R., e.a. (2000). Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 69, 228-232.
- Bracken, P., & Coll, P. (1985). Homocystinuria and schizophrenia. Literature review and case report. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 173, 51-55.
- Brouwer, I.A., van Dusseldorp, M., Thomas, C.M., e.a. (1999). Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69, 99-104.
- Clarke, R., Smith, A.D., Jobst, K.A., e.a. (1998). Folate, vitamin B₁₂, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 55, 1449-1455.
- Czeizel, A.E., & Dudás, I. (1992). Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *New England Journal of Medicine*, 327, 1832-1835.
- Davidson, M. (2002). Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(Suppl. 9), 5-11.
- Eikelboom, J.W., Lonn, E., Genest, J., Jr., e.a. (1999). Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Annals of Internal Medicine*, 131, 363-375.
- Fassbender, K., Mielke, O., Bertsch, T., e.a. (1999). Homocysteine in cerebral macroangiography and microangiopathy. *Lancet*, 353, 1586-1587.
- Fava, M., Borus, J.S., Alpert, J.E., e.a. (1997). Folate, vitamine B₁₂, and homocysteine in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 154, 426-428.
- Fonlupt, P., Rey, C., & Pacheco, H. (1982). Phospholipid methylation and noradrenaline exchanges in a synaptosomal preparation from the rat brain. *Journal of Neurochemistry*, 38, 1615-1620.
- Freeman, J.M., Finkelstein, J.D., & Mudd, S.H. (1975). Folate-responsive homocystinuria and 'schizophrenia'. A defect in methylation due to deficient 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase activity. *New England Journal of Medicine*, 292, 491-496.
- Guldener, C. van, & Stehouwer, C.D. (2000). Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction. *Seminars of Thrombosis, Hemostasis*, 26, 281-289.
- Haan, L. de, van Amelsvoort, T., & Linszen, D. (in druk). Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*.
- Harmon, D.L., Woodside, J.V., Yarnell, J.W., e.a. (1996). The common 'thermolabile' variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinemia. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 89, 571-577.
- Harrison, P.J., & Owen, M.J. (2003). Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*, 361, 417-419.
- Herran, A., Garcia-Unzueta, M.T., Amado, J.A., e.a. (1999). Folate levels in psychiatric outpatients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53, 531-533.
- Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. (1998). Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *British Medical Journal*, 316, 894-898.
- Johnson, W.G. (1999). DNA polymorphism-diet-cofactor-development hypothesis and the gene-teratogen model for schizophrenia and other developmental disorders. *American Journal of Medical Genetics*, 88, 311-323.
- Joober, R., Benkelfat, C., Lal, S., e.a. (2000). Association between the methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T missense mutation and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 5, 323-326.
- Kang, S.S., Zhou, J., Wong, P.W., e.a. (1988). Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *American Journal of Human Genetics*, 43,

- 414-421.
- Kendell, R.E., Boyd, J.H., Grossmith, V.L., e.a. (2002). Seasonal fluctuation in birthweight in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 57, 157-164.
- Kunugi, H., Fukuda, R., Hattori, M., e.a. (1998). C677T polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase gene and psychoses. *Molecular Psychiatry*, 3, 435-437.
- Levine, J., Stahl, Z., Sela, B.A., e.a. (2002). Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1790-1792.
- Lipton, S.A., Kim, W.K., Choi, Y.B., e.a. (1997). Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 5923-5928.
- Refsum, H., Ueland, P.M., Nygard, O., e.a. (1998). Homocysteine and cardiovascular disease. *Annual Reviews Medicine*, 49, 31-62.
- Regland, B., Germgård, T., Gottfries, C.G., e.a. (1997). Homozygous thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in schizophrenia-like psychosis. *Journal of Neural Transmission*, 104, 931-941.
- Regland, B., Johansson, B.V., & Gottfries, C.G. (1994). Homocysteinemia and schizophrenia as a case methylation deficiency. *Journal of Neural Transmission. General Section*, 98, 143-152.
- Regland, B., Johansson, B.V., Grenfeldt, B., e.a. (1995). Homocysteinemia is a common feature of schizophrenia. *Journal of Neural Transmission. General Section*, 100, 165-169.
- Santhosh-Kumar, C.R., Hassell, K.L., Deutsch, J.C., e.a. (1994). Are neuropsychiatric manifestations of folate, cobalamin and pyridoxine deficiency mediated through imbalances in excitatory sulfur amino acids? *Medical Hypotheses*, 43, 239-244.
- Selhub, J. (1999). Homocysteine metabolism. *Annual Reviews Nutrition*, 19, 217-246.
- Selhub, J., Bagley, L.C., Miller, J., e.a. (2000). B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71, 614S-620S.
- Seshadri, S., Beiser, A., Selhub, J., e.a. (2002). Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 346, 476-483.
- Shi, Q., Savage, J.E., Hufeisen, S.J., e.a. (2003). L-homocysteine sulfinic acid and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective metabotropic glutamate receptor agonists. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305, 131-142.
- Silver, H. (2000). Vitamin B12 levels are low in hospitalized psychiatric patients. *Israel Journal of Psychiatry Related Sciences*, 37, 41-45.
- Snow, C.F. (1999). Laboratory diagnosis of vitamin B₁₂ and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Archives of Internal Medicine*, 159, 1289-1298.
- Susser, E., Brown, A.S., Klonowski, E., e.a. (1998). Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism: a possible association. *Biological Psychiatry*, 44, 141-143.
- Tremolizzo, L., Carboni, G., Ruzicka, W.B., e.a. (2002). An epigenetic mouse model for molecular and behavioral neuropathologies related to schizophrenia vulnerability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 17095-17100.
- Virgos, C., Martorell, L., Simo, J.M., e.a. (1999). Plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene variant: lack of association with schizophrenia. *Neuroreport*, 10, 2035-2038.
- Wei, J., & Hemmings, G.P. (1999). Allelic association of the MTHFR gene with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 4, 115-116.
- Willems, H.P., den Heijer, M., Blom, H.J., e.a. (1999). Hyperhomocysteinemie als risicofactor voor veneuze trombose. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 143, 552-556.

AUTEURS

L. DE HAAN is psychiater en is als universitair hoofddocent verbonden aan het Academisch Medisch Centrum/de Meren, Adolescentenkliniek, Amsterdam.

Y. GÜZELCAN is psychiater in opleiding en verbonden aan het Academisch Medisch Centrum/de Meren, Amsterdam.

Correspondentieadres: L. de Haan, Psychiatrisch centrum, Adolescentenkliniek, Tafelbergweg 25, 1105 BC Amsterdam.

E-mail: l.dehaan@amc.uva.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-7-2003.

SUMMARY

Relevance of homocysteine metabolism for the treatment of schizophrenia – L. de Haan, Y. Güzelcan –

BACKGROUND Studies have shown links between homocysteine metabolism and schizophrenia. This may have implications for treatment.

AIM To investigate the problem by means of a critical discussion of the literature.

METHOD Publications from 1970 – 2002 were located via PubMed using the search words homocysteine and schizophrenia.

RESULTS Impaired homocysteine metabolism is not specific to schizophrenia. However, there are indications that hyperhomocysteinemia occurs more frequently in patients with schizophrenia than in controls. There may well be a link between schizophrenia and genetic variation (combined with folic acid deficiency). There may be a connection between a mutation of a gene coding for an enzyme involved in the metabolism of homocysteine and a positive response to antipsychotics. It is possible that a sub-clinical lack of folic acid and vitamin B₁₂ during pregnancy renders the foetus vulnerable to schizophrenia.

CONCLUSION These findings argue in favour of folic acid supplementation in pregnancy. Because of the frequent occurrence of hyperhomocysteinemia and other cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia it may be advisable to assess their homocysteine serum level and to start prescribing folic acid and vitamin B₁₂ if hyperhomocysteinemia is present.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)2, 33-99]

KEY WORDS homocysteine, schizophrenia