

Reactie op 'Afwijkingen in de membraanvetzuur-samenstelling bij patiënten met schizofrenie'

Enkele beweringen uit het artikel over membraanvetzuursamenstelling bij schizofrenie (Vos e.a. 2001) behoeven enig commentaar.

Ten eerste stellen de auteurs de onafhankelijkheid van verschillende onderzoekers en hun resultaten ter discussie: 'De meeste auteurs zijn onderling verbonden door gezamenlijke publicaties (Sheffieldgroep). Daardoor bestaat de kans dat de auteurs elkaars methoden en/of bevindingen beïnvloed hebben'. Deze bewering is mijns inziens onjuist. Er werden immers 'tien methodologisch sterk verschillende onderzoeken gevonden' (Vos e.a. 2001). Met de beïnvloeding van elkaars methodologie valt het dus nogal mee. Verder werkte Horrobin, de motor achter deze onderzoekslijn, vanaf 1977 (Horrobin 1977) tot 1994 niet in Sheffield (Groot-Brittannië), maar in Canada. Ook bestaan er voldoende publicaties van onafhankelijke onderzoeksgroepen. Zo werd in een multivariate analyse van WHO-gegevens over de ernst van schizofrenie en van FAO-gegevens over het gemiddelde nationale dieet door Christensen & Christensen (1988) een ongunstige invloed aangetoond van verzadigde dierlijke vetten en een gunstige invloed van meervoudig onverzadigde plantaardige vetten op het beloop en de uitkomst van de ziekte schizofrenie. Ook de activiteit van het regulerende enzym fosfolipase-A₂ (PLA₂) werd in diverse onderzoeken bestudeerd (Gattaz, Köllisch & Thuren 1987; Gattaz, Hübner & Nevalainen 1990; Albers e.a. 1993; Noponen e.a. 1993; Ross e.a. 1997), evenals het metabole product lysofosfatidylcholine (Pangerl e.a. 1991). Dat deze publicaties buiten de literatuurzoekstrategie van de auteurs vielen, kan moeilijk de onderzoeksgroepen euvel worden geduid.

Ten tweede schrijven de auteurs: 'Bij verschillende onderzoeken werd ook hetzelfde laboratorium gebruikt, waardoor het risico van bias

is toegenomen'. In de beschrijving van de methode van onderzoek staat dat de monsters gecodeerd verstuurd werden naar het laboratorium en gecodeerd werden geanalyseerd. Pas na het afronden van de analyses werden de codes verbroken (Bates e.a. 1991; Horrobin e.a. 1991; Kaiya 1991). De getroffen maatregelen lijken me afdoende bescherming tegen bias. Tenzij de auteurs over concrete aanwijzingen beschikken over het tegendeel (bijvoorbeeld dat met het coderen en het verbreken van de code de hand werd gelicht, of dat het laboratorium niet lege artis werkte), begrijp ik niet op welke wijze het risico van bias toegenomen was door het feit dat met één gespecialiseerd laboratorium werd gewerkt.

Ten derde is het spijtig dat de auteurs een bespreking van mogelijke pathofysiologische mechanismen als verklaring van de epidemiologische onderzoeksgegevens achterwege laten. Met name de rol van het enzym PLA₂, cruciaal voor het regelmechanisme van het vrijmaken van meervoudig onverzadigde vetzuren uit fosfolipiden, blijft onderbelicht. Gattaz en medewerkers (Gattaz, Köllisch & Thuren 1987; Gattaz, Hübner & Nevalainen 1990) vonden bij onbehandelde schizofrenen een verhoogde plasma-PLA₂-activiteit, die daalde na behandeling met antipsychotica. Albers e.a. (1993) konden dit verband niet aantonen. Ross e.a. (1997) lieten met behulp van radiometrisch assay een normale calciumafhankelijke PLA₂-activiteit zien, terwijl met behulp van fluorometrisch assay bij dezelfde groep patiënten een verhoogde calciumafhankelijke PLA₂-activiteit werd gevonden. Niet alleen kunnen door deze bevindingen de tegenstrijdige onderzoeksresultaten van Gattaz en medewerkers (Gattaz, Köllisch & Thuren 1987; Gattaz, Hübner & Nevalainen 1990) en Albers e.a. (1993) verklaard worden, deze geven bovendien richting aan genetisch (Hudson e.a. 1996) en therapeutisch onderzoek (Puri & Richardson 1998; Mellor e.a. 1996) bij schizofrenie en de bipolaire stoornis (Stoll e.a. 1999).

D. COHEN

LITERATUUR

- Albers, M., Meurer, H., Märki, F., e.a. (1993). Phospholipase A2 activity in serum of neuroleptic-naive psychiatric inpatients. *Pharmacopsychiatry*, 26, 94-98.
- Bates, C., Horrobin, D.F., & Ells, K. (1991). Fatty acids in plasma phospholipids and cholesterol esters from identical twins concordant and discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 6, 1-7.
- Christensen, O., & Christensen, E. (1988). Fat consumption and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 78, 587-591.
- Gattaz, W.F., Köllisch, M., Thuren, T., e.a. (1987). Increased plasma phospholipase-A2 activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic therapy. *Biological Psychiatry*, 22, 421-426.
- Gattaz, W.F., Hübner C.V., Nevalainen, T.J., e.a. (1990). Increased serum phospholipase A2 activity in schizophrenia: a replication study. *Biological Psychiatry*, 28, 495-501.
- Horrobin, D.F. (1977). Schizophrenia as a prostaglandin deficiency disease. *Lancet*, 1, 936-937.
- 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.
- Hudson, C.J., Kennedy, J.L., Gotowiec, A., e.a. (1996). Genetic variant near cytosolic phospholipase A₂ associated with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 21, 11-116.
- Kaiya, H., Horrobin, D.F., Manku, M.S., e.a. (1991). Essential and other fatty acids in plasma in schizophrenics and normal individuals from Japan. *Biological Psychiatry*, 30, 357-362.
- Mellor, J.E., Laugharne, J.D.E., & Peet, M. (1996). Omega-3 fatty acid supplementation in schizophrenic patients. *Human Psychopharmacology*, 11, 39-46.
- Noponen, M., Sanfilipo, M., Samanich, K., e.a. (1993). Elevated PLA₂ activity in schizophrenics and other psychiatric patients. *Biological Psychiatry*, 34, 641-649.
- Pangerl, A.M., Steudle, A., Jaroni, H.W., e.a. (1991). Increased platelet membrane lysophosphatidylcholine in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 30, 837-840.
- Puri, B.K., & Richardson, A.J. (1998). Sustained remission of positive and negative symptoms of schizophrenia following treatment with eicosapentaenoic acid. *Archives of General Psychiatry*, 55, 188-189.
- Ross, B.M., Hudson, C., Erlich, J., e.a. (1997). Increased phospholipid breakdown in schizophrenia – Evidence for the involvement of a calcium-independent phospholipase A2. *Archives of General Psychiatry*, 54, 487-494.
- Stoll, A.L., Severus, W.E., Freeman, M.P., e.a. (1999). Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 56, 407-412.
- Vos, A.M., Hoencamp, E., & Haffmans, P.M.J. (2001). Afwijkingen in de membraanvet-zuursamenstelling bij patiënten met schizofrenie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 115-120.

ANTWOORD aan Cohen

De reactie van collega Cohen is een goede aanvulling op ons artikel, dat (terecht) op nadrukkelijk verzoek van de redactie ingekort moest worden. Het is een complexe materie waarvan nog veel onduidelijk of hypothetisch is, en waarover – naar onze mening – goed (gerepliceerd) onderzoek ontbreekt. In dat opzicht hopen wij dat ons artikel een bijdrage levert aan nader onderzoek.

Het risico van bias, doordat er één dominante onderzoeksgroep is, is naar onze mening een reëel punt. De bezielheid waarmee Horrobin over zijn onderzoek praat, heeft zijn uitwerking op hoe zijn groep over dit onderwerp denkt.

Kortom: hoe meer goed gecontroleerd onderzoek op dit terrein naar voren komt en gerepliceerd wordt, des te minder hoeft er een discussie over eventuele bias gevoerd te worden.

E. HOENCAMP, psychiater

Reactie op 'Vrouwen met schizofrenie: onderzoeksbevindingen en implicaties voor de behandeling'

De Teratologie Informatie Service is in de afgelopen periode door diverse psychiaters benaderd met vragen naar aanleiding van het artikel 'Vrouwen met schizofrenie: onderzoeksbevindingen en implicaties voor de behandeling' in het *Tijdschrift voor Psychiatrie* van september jl. (Peters & De Haan 2001). Daarin schrijven de auteurs dat sulpiride tijdens de zwangerschap eerste keus is, omdat dit middel bewezen veilig zou zijn bij mensen. Zij halen daarbij een publicatie van Tolino (Tolino e.a. 1982) aan. Dat onder-

zoek werd uitgevoerd bij twintig vrouwen die voor een legale abortus in aanmerking kwamen. Negen vrouwen kregen sulpiride toegediend van de zevende tot de negende zwangerschapsweek, de anderen dienden als controle; in die periode werd drie keer bloed afgenomen voor onderzoek en vervolgens werd de zwangerschap beëindigd. Doel van dit kleine onderzoek was om het effect van hyperprolactinemie op hormoonspiegels bij zwangere vrouwen te bepalen. Het moge duidelijk zijn dat dit onderzoek geenszins was bedoeld om de veiligheid van het gebruik van sulpiride tijdens de zwangerschap vast te stellen en dat conclusies hierover dus ook niet getrokken kunnen worden. Er zijn ook geen andere onderzoeken waaruit blijkt dat gebruik van sulpiride veilig is tijdens de zwangerschap (Schaefer 2001). Sulpiride moet daarom tijdens de zwangerschap niet gebruikt worden.

Voor de nieuwere antipsychotica clozapine, olanzapine en risperidon geldt eveneens dat zij in de zwangerschap niet gebruikt moeten worden zolang de veiligheid niet is vastgesteld. De literatuurgegevens voor deze nieuwere middelen zijn tot nu toe beperkt tot *case reports*.

In de zwangerschap is Haldol® nog steeds het aangewezen middel en zijn fenothiazinen tweede keus (Schaefer 2001). Aangeraden wordt om vrouwen die zwanger willen worden, al vóór de zwangerschap over te zetten op een veilig middel en daarmee niet te wachten tot een zwangerschap is vastgesteld.

Ook tijdens het geven van borstvoeding wordt het gebruik van sulpiride afgeraden, omdat de hoeveelheid die overgaat in de moedermelk, relatief groot is. Uit de literatuur is bekend dat de zuigeling omgerekend naar het lichaamsgewicht gemiddeld 8,7% en maximaal 17,7% van de maternale dosering binnenkrijgt (Bennett 1996). In het algemeen wordt borstvoeding afgeraden wanneer dit percentage <10 is.

Ylikorkala e.a. en ook andere onderzoekers hebben voornamelijk het effect van sulpiride op het op gang komen van de melkproductie en de samenstelling van de melk bestudeerd. Dit

waren kleine onderzoeken over een periode van vijf dagen tot enkele weken na de partus. Ylikorkala e.a. (1984) geven aan dat, hoewel geen nadelige effecten op de zuigelingen werden gezien in het vijfdaagse onderzoek, sulpiride bij inadequate lactatie niet moet worden gebruikt zolang hormonale en andere effecten op de zuigeling niet zijn bestudeerd. Een dergelijk onderzoek is voor zover ons bekend nooit uitgevoerd.

Er zijn eigenlijk niet veel gegevens over het gebruik van antipsychotica bij het geven van borstvoeding. Van Haldol® is bekend dat de hoeveelheid die de zuigeling via de moedermelk binnenkrijgt, gering is. Er is geen bezwaar tegen het geven van borstvoeding wanneer de moeder met Haldol® wordt behandeld, zeker niet wanneer het om lagere doseringen gaat.

J.M. GARBIS-BERKVENNS

W.R. REUVERS-LODEWIJKS

M.M. ROST VAN TONNINGEN-VAN DRIEL

Allen werkzaam bij Teratologie Informatie Service/RIVM/
Bilthoven

LITERATUUR

- Bennett, P.N. (1996). *Drugs and human lactation* (2e druk). Amsterdam: Elsevier.
- Peters, E., & de Haan, L. (2001). Vrouwen met schizofrenie: onderzoeksbevindingen en implicaties voor de behandeling. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 639-644.
- Schaefer, C. (2001). *Drugs during pregnancy and lactation*. Amsterdam: Elsevier.
- Tolino, A., Tedeschi, A., & Montemagno, U. (1982). Effects of sulpiride treatment on plasma prolactin & steroid hormones in early human pregnancy. *International Journal of Biological Research in Pregnancy*, 3, 173-177.
- Ylikorkala, O., Kauppila, A., Kivinen, S., e.a. (1984). Treatment of inadequate lactation with sulpiride and buccal oxytocin. *Obstetrics and gynecology*, 63, 57-60.

ANTWOORD aan Garbis-Berkvens,
Reuvers-Lodewijks en Rost van Tonningen-
van Driel

Wij willen de collega's Garbis-Berkvens, Reuvers-Lodewijks en Rost van Tonningen-van Driel danken voor hun gedetailleerde kritiek op onze opmerking betreffende de veiligheid van sulpiride tijdens zwangerschap en lactatie. We betreuren onze onjuiste beoordeling.

E. PETERS

L. DE HAAN

Reactie op 'Psychosen bij jeugdigen'

Met belangstelling las ik het artikel 'Psychosen bij jeugdigen' (Emck e.a. 2001) in het Tijdschrift voor Psychiatrie. Een aantal gedachten bij dit artikel wil ik graag met u delen. Allereerst ben ik benieuwd naar de verdeling van de leeftijden binnen de onderzochte groep van 12-18 jaar. Ook wordt een familiale belasting van 26% genoemd, wat mij vanuit mijn klinische ervaring laag lijkt. Ik begrijp dat per definitie slechts gekeken is naar psychiatrische aandoeningen bij de ouders, maar voor de klinische praktijk is dat naar mijn mening te smal. Ik merk geregeld dat een negatieve familieanamnese pas later – bijvoorbeeld wanneer de ouders erover hebben nagedacht of bij hun eigen ouders navraag zijn gaan doen – 'positief wordt'. Ik heb de indruk dat er nog vaker bij verder uitvragen door de ouders gerapporteerd wordt dat een familielid wel 'apart' was (teruggetrokken, gauw boos of anderszins stemmingslabiel, wantrouwig, e.d.).

Wat betreft de prodromale verschijnselen valt mij op dat niet genoemd wordt dat de meeste van die verschijnselen ook te vinden zijn bij de aan autisme verwante stoornissen. Een groot probleem blijft verder de geringe specificiteit van de bevindingen. Hoeveel niet-psychotici hadden soortgelijke prodromen? Slechts twee aanmeldingsdiagnoses worden als ontwikkelingsstoornis geïdentificeerd.

Ten slotte blijkt dat bij medicatie de antidepressiva niet apart vermeld worden. Werden die zo weinig voorgeschreven? Wat betreft – antipsychotische – medicatie is het ook de vraag of vroegere opsporing van psychiatrische aandoeningen gevolgd zou moeten worden door het eerder voorschrijven van medicatie. Het is nog de vraag of dat zou leiden tot een betere prognose.

M.C.H. PAM, vrijgevestigd kinder- en jeugdpsychiater,
Texel-Den Helder.

LITERATUUR

Emck, C., Schothorst, P.F., van Engeland, H. (2001). Psychosen bij jeugdigen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 757-765.

ANTWOORD aan Pam

Wij danken collega Pam voor zijn reactie op ons artikel.

De verdeling van de leeftijden bij aanmelding bij het Universitair Medisch Centrum Utrecht was 15% 12- tot 14-jarigen, 30% 15- tot 16-jarigen en 45% 17- tot 18-jarigen.

De familiale belasting werd destijds niet systematisch uitgevraagd. Het is dus goed mogelijk dat psychiatrische aandoeningen in de familie ondergerapporteerd zijn en dat dit des te meer geldt voor tweede- en derdegraadsfamilieleden. Ten behoeve van de betrouwbaarheid hebben we dan ook besloten alleen psychiatrische aandoeningen bij de ouders in de analyses mee te nemen.

Bij prodromale verschijnselen gaat het om veranderingen in gedrag en functioneren die voortekenen kunnen zijn van een psychose. Bij autistische stoornissen zijn er al van jongs af aan symptomen die overigens overeen kunnen komen met de prodromale symptomen van een psychose. Het geringe percentage pervasieve ontwikkelingsstoornissen heeft ons ook verrast. Een verklaring hiervoor is moeilijk te geven, mede omdat onderzoek naar de incidentie van psychose op latere leeftijd bij deze

stoornissen nog beperkt is.

Prodromale verschijnselen van een psychose zijn vrij aspecifiek. Op dit moment wordt er veel onderzoek gedaan naar predictoren van een psychose. Dit betreft niet alleen prodromale symptomen, maar ook biologische parameters (neurofysiologisch, neuropsychologisch, structurele en functionele hersenveranderingen). Hopelijk zal door deze onderzoeken de mogelijkheid tot predictie van psychosen worden vergroot.

Tot ongeveer vijf jaar geleden werden antidepressiva weinig voorgeschreven aan adolescenten, omdat uit (overigens beperkt verricht) onderzoek was gebleken dat de effectiviteit van

(tricyclische) antidepressiva bij deze leeftijdsgroep teleurstellend laag was.

Tot op heden is er inderdaad onvoldoende evidentie voor het geven van antipsychotica aan personen met prodromale/ prepsychotische verschijnselen.

P.F. SCHOHORST

C. EMCK

H. VAN ENGELAND

LITERATUUR

Emck, C., Schothorst, P.F., van Engeland, H. (2001). Psychosen bij jeugdigen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 757-765.