

Onderzoek naar de invloed van vitaminesuppletie op het gedrag van psychiatrische patienten

door *W. J. H. Dries, W. H. P. Schreurs, G. Buyze en A. J. Schakelaar*

Inleiding

In 1968 introduceerde Linus Pauling de hypothese van de moleculaire psychiatrie (Pauling 1968). Fundamenteel in deze hypothese is, dat verschillende psychiatrische symptomen mede veroorzaakt kunnen worden door cerebrale tekorten van essentiële metaboliëten op moleculair niveau. Het cerebrum wordt gezien als een complex biochemisch systeem, waarbij psychiatrische symptomen zoals depressie, hallucinaties enz. gekoppeld worden aan biochemische veranderingen of stoornissen. Psychische of sociale stress, gepaard gaande met een dergelijke biochemische stoornis, of aanleg daartoe, kunnen eerder tot decompensatie met psychiatrische symptomen leiden, dan wanneer er een uitgebalanceerd metabool evenwicht bestaat. Volgens deze gedachtengang zal een optimale voorziening van o.a. coenzymen en mineralen, om de enzymatische reacties in het metabole proces zo goed mogelijk te laten verlopen, bij de behandeling van psychiatrische symptomen een deel van de te kiezen therapie zijn, hetgeen op de overige therapieën van positieve invloed kan zijn.

Uit de literatuur is bekend (Albers 1972) dat een aantal vitamines als coenzym essentieel zijn voor het functioneren van bepaalde enzymsystemen in de hersenen. Deze enzymsystemen zijn onder andere nodig voor de opbouw en omzetting van metabool belangrijke verbindingen. Ook mineralen en sporelementen spelen bij dit proces een belangrijke rol.

Reeds enkele jaren wordt onderzoek gedaan naar het effect van vitamines bij psychiatrische stoornissen. Er zijn aanwijzingen dat frequenter sprake is van multiple vitaminedeficienties, en niet van een tekort van één bepaalde vitamine. (Hoffen en Osmond 1973; Pfeiffer 1969; Hawkins, Bortin and Runyon 1970). Gebrek aan

Schrijvers zijn respectievelijk werkzaam als arts-assistent psychiatrie in het Psychiatrisch Ziekenhuis Zon en Schild, Amersfoort; als Hoofd afdeling klinische biochemie bij het Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek TNO, Zeist; als klinisch chemicus in het Willem Arntszhuis, Utrecht; als statisticus bij de Unilever Research, Duiven.

vitamines kan optreden door een inadequaat dieet, resorptiestoornissen, interrelatie met farmaca en een verhoogde behoefte (Wynn 1975). Ook is het mogelijk dat een vitamine op cellulair niveau zijn functie niet effectief vervult als gevolg van transportstoornissen, competitieve effecten of aangeboren metabole stoornissen (Albers 1972; Scriver 1973). Subklinische vitaminedeficienties worden vaak benoemd als neurasthenie, nerveusiteit en slechte eetlust. Bij tekorten van de B-groep worden een aantal meer specifieke neurologische en psychiatrische stoornissen waargenomen. Bekend zijn o.a. polyneuritis, ziekte van Wernicke, neuropathiën, psychotische desintegratie, hallucinaties en depressies (Kanig 1969; Rümke 1971; Boyd 1965).

Naar aanleiding van de reeds gedane onderzoeken op dit gebied werd in het Willem Arntszhuis een onderzoek uitgevoerd bij 73 patiënten, waarbij de vitaminestatus werd nagegaan en de invloed van een multivitaminepreparaat op het gedrag werd bestudeerd.

Methoden

Uit het Willem Arntszhuis te Utrecht werden 73 patiënten geselecteerd met behulp van de volgende criteria:

- bereidheid tot deelname;
- ontbreken van vitaminetherapie;
- prognose betreffende verblijfsduur in het ziekenhuis;
- mogelijkheid tot een redelijk constante medicamenteuze therapie;
- goede lichamelijke conditie.

De keuze was aselekt wat betreft het psychiatrische beeld, therapie, leeftijd, duur van opname, afdeling, behandeling, medicatie en diagnose. De diagnose werd bepaald volgens de International Classification of Diseases (zie tabel 1).

Het onderzoek duurde drie maanden. Aan het begin van deze periode werden de vitaminespiegels in bloed bepaald en met behulp van beoordelingsschalen de psychische conditie vastgesteld. Daarna kreeg de ene groep dagelijks een multivitaminepreparaat dat ongeveer 2 à 3 keer de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (Nederlandse Voedingsmiddelen Tabel 1973) van een aantal vitamines bevatte,* en de andere groep een placebo. Het onderzoek werd dubbelblind opgezet. Na de eerste, tweede en derde maand werden de beoordelingsschalen gescoord. De vitaminespiegels werden aan het einde van het onderzoek — i.e. na drie maanden — weer bepaald.

Vitamine C werd met de diphenylhydrazinemethode en de vitaminen B₁, B₆, B₁₂, foliumzuur en nicotinamide werden door middel

* Samenstelling dragee: vitamine A: 5000 IE; vitamine D₃: 400 IE; vitamine E: 50 mg; vitamine C: 100 mg; vitamine B₁: 6 mg; vitamine B₂: 8 mg; vitamine B₆: 10 mg; nicotinamide (B₃): 30 mg; Ca-pantothenaat: 20 mg; foliumzuur: 0,8 mg; biotine: 0,5 mg; vitamine B₁₂: 0,01 mg; ferrofumaraat: 27 mg.

van microbiologische methoden bepaald (György en Pearson 1967, 1968).

Tabel 1: Samenstelling van de groepen

	vitaminegroep	placebogroep
aantal patiënten	36	37
geslacht mannen	16	18
vrouwen	20	19
leeftijd in jaren (gemiddelde/spreiding)	47,1(21-81)	49,1(20-79)
duur van opname in maanden (gemiddelde/spreiding)	123,1(3-480)	102,3(2-475)
aantal afdelingen	6	6
schizofrenie	13	15
diagnose psychose	7	10
(I.C.D. depressie	3	3
1965) persoonlijkheidsstoornis	8	5
neurose	2	2
intellectuele stoornis	3	2
aard v. pharmacotherapie +		
behandeling groepstherapie	7	7
pharmacotherapie +		
bezigheidstherapie	27	32
pharmacotherapie	8	2
medicatie sedativa, hypnotica	16	16
(Delay, neuroleptica + anti-		
1957) Parkinson preparaten	28	30
tranquillizers	9	7
anti-depressiva	2	6

Voor het vaststellen van eventuele psychische veranderingen werden twee beoordelingsschalen gebruikt, te weten de PUK-schalen en de Barron-test. Met de *PUK-schalen*, een gedragsbeoordeling vastgesteld door Beyart (1966), worden 21 aspecten van het normale gedrag door het verplegend personeel geobserveerd en gescoord. Ieder gedragsaspect is ingedeeld in 5 tot 7 nuances waaruit bij de beoordeling gekozen wordt. Van deze 21 gedragsbeschrijvingen is door van Altena (1968) een factoranalyse gemaakt waaruit bleek dat er 3 belangrijke clusters zijn:

- een serie gedragsbeschrijvingen heeft betrekking op het sociale-rol-gedrag: dit heeft betrekking op het weet hebben van, en de mate van participatie met de sociale omgeving;
- een tweede cluster kan gevangen worden onder de term communicatiemogelijkheden, welke omvatten het in staat zijn om contact te maken met anderen en het door anderen geïnitieerde contact te handhaven;
- de derde cluster betreft routine-aangelegenheden, die de graad aangeven van onafhankelijkheid in de dagelijkse routinehandelingen, zoals wassen, kleden, eten enz.

De *Barron-test* (Welch en Dahlstrom 1956) is samengesteld uit de

MMPI en bestaat uit 68 vragen die door de patiënt met ja of nee moeten worden beantwoord. Voor deze test, waarmee het begrip 'ik-sterkte' wordt gemeten, is een zekere mate van intelligentie en concentratievermogen noodzakelijk. Hiervoor kwamen 33 patiënten in aanmerking.

Resultaten

De spiegels van de vitaminen C, B₁, B₆, B₁₂, foliumzuur en nicotinezuur werden in het bloed van 73 patiënten bepaald (zie tabel 2). Bij 30 à 40 % van deze patiënten werden marginale of subnormale waarden van de vitaminen C, B₁, B₆ of foliumzuur gevonden.

Tabel 2: Gemiddelde Vitaminespiegels en hun spreiding in bloed van 73 gehospitaliseerde psychiatrische patiënten in vergelijking met de referentiewaarden (CIVO-TNO 1974).

vitamine		gemiddelde	spreiding	referentie- waarden	gemiddelde	borderline/ deficiënt %
vit. C	μmol/l	45	11- 92	25- 85	48	33
vit. B ₁	nmol/l	80	41-197	70-225	96	36
vit. B ₆	nmol/l	87	43-135	70-180	90	23
foliumz.	nmol/l	11	3- 27	7- 45	15	60
nicoti- zuur	μmol/l	65	40- 98	25- 88	60	4

Veelvuldig komen tekorten van twee of meer vitaminen tegelijk voor. De gebruikte referentiewaarden werden met behulp van controlegroepen vastgesteld op het Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek TNO, Zeist, en correleerden goed met de internationaal gangbare waarden. Aan het begin van het onderzoek bestond in de vitaminespiegels van de beide groepen nauwelijks verschil. De groep die het vitaminesupplement ontvangt, vertoont voor de

Tabel 3: Gemiddelde Vitaminespiegels in bloed en de optredende spreiding bij de psychiatrische patiënten voor en na gedurende 3 maanden behandeling met het multivitaminereparaat of placebo

Vitamine		Vitamine- groep (36)		Placebo- groep ³ (37)	
		voor supplement	na 3 maanden	voor placebo	na 3 maanden
vit. C	μmol/l	44 (16- 89)	74 ¹ (47-109)	45 (11- 92)	44 (18- 97)
vit. B ₁	nmol/l	80 (45-197)	124 ¹ (82-173)	80 (41-137)	86 (54-150)
vit. B ₆	nmol/l	90 (56-135)	132 ¹ (60-222)	88 (42-125)	67 (35-108)
vit. B ₁₂	pmol/l ²	—	507 (252-742)	—	414 (163-662)
foliumz.	nmol/l	11 (5- 27)	57 ¹ (7-103)	11 (3- 23)	12 (3- 33)
nicotinez.	μmol/l ²	65 (40- 98)	64 (35-100)	67 (40- 89)	65 (45-100)

1 Toename significant $p < 0,01$

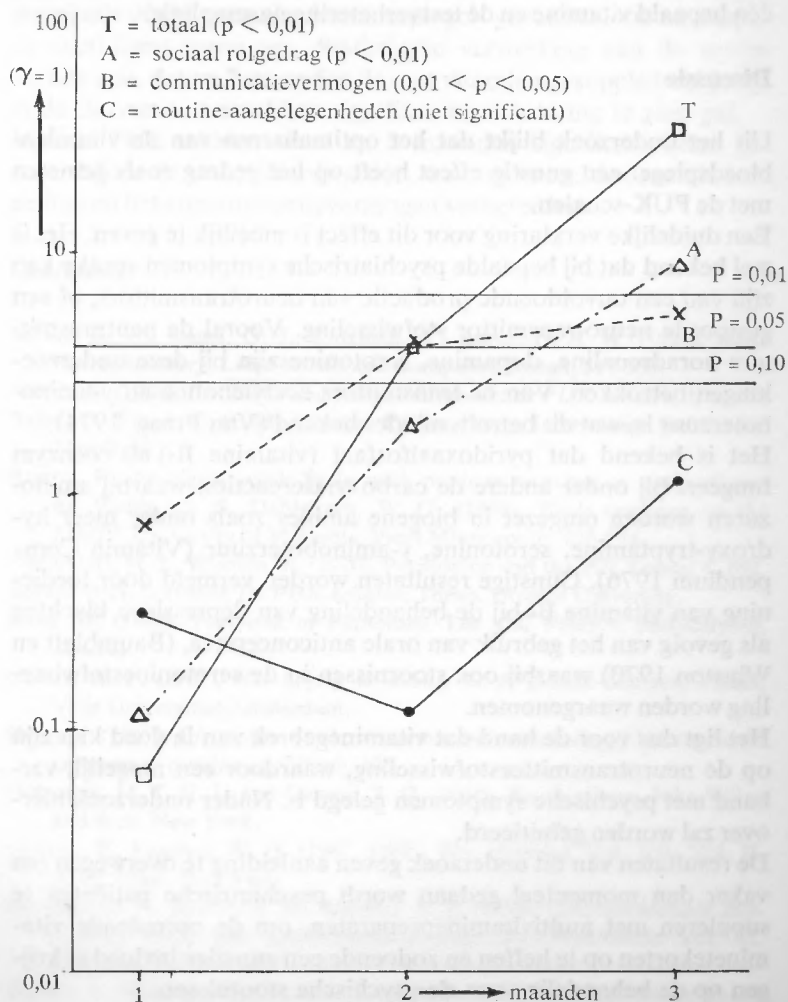
2 Toename niet significant

3 Geen significante verschillen traden op in de placebogroep

vitamines C, B₁, B₆ en foliumzuur een significante toename in de bloedspiegel ($p < 0,01$), terwijl bij de placebogroep geen veranderingen optraden (zie tabel 3). Ondanks een supplement van 30 mg nicotinamide gedurende drie maanden steeg de bloedspiegel niet. Voor dit verschijnsel kan geen verklaring worden gevonden.

De Barron-test werd door 33 patiënten gescoord, namelijk 16 van de vitaminegroep en 17 van de placebogroep. Statistische verwerking van de scores toonden aan dat de vitaminegroep na drie maanden bijna significant beter scoorde dan de placebogroep ($0,01 < p < 0,05$). Na een en twee maanden was in de vitaminegroep een verbetering waar te nemen, die echter niet significant was. Aangezien slechts 33 van de 73 patiënten aan de Barron-test mee konden doen, kunnen deze resultaten niet geheel als representatief voor dit onderzoek beschouwd worden.

Figuur 1: Statistische evaluatie van de invloed van het multivitaminepreparaat op de scores bij de PUK-schalen



De resultaten van 73 patiënten, die verkregen werden met de PUK-schalen zijn weer gegeven in figuur I. De totaalscore vertoont na drie maanden ($p < 0,01$) bij de gesuppleerde groep duidelijk een significante verbetering ten opzichte van de placebogroep. Cluster A die het sociaal-rolgedrag weergeeft, bereikt na drie maanden een significante verbetering ($p < 0,01$), cluster B, die het communicatievermogen aangeeft vertoont na drie maanden bijna een significante verbetering ($0,01 < p < 0,05$).

Het gedragsaspect dat cluster C aangeeft, namelijk de routinegedragingen, verbetert na 3 maanden in lichte mate.

Hoewel er dus een correlatie bestaat tussen de toename van de vitamineconcentratie in bloed en de verbetering van de testresultaten van de gesuppleerde groep, liet de opzet van het onderzoek niet toe dat er correlaties werden gezocht tussen de toename van de vitaminebloedwaarden en de testverbetering van de individuele patiënt.

Ook werd geen relatie gevonden tussen de testresultaten en de diagnose, medicatie, sexe of leeftijd en evenmin tussen het tekort van één bepaald vitamine en de testverbetering na suppletie.

Discussie

Uit het onderzoek blijkt dat het optimaliseren van de vitaminebloedspiegel een gunstig effect heeft op het gedrag zoals gemeten met de PUK-schalen.

Een duidelijke verklaring voor dit effect is moeilijk te geven. Het is wel bekend dat bij bepaalde psychiatrische symptomen sprake kan zijn van een onvoldoende productie van neurotransmitters, of een gestoorde neurotransmitter stofwisseling. Vooral de neurotransmitters noradrenaline, dopamine, serotonine zijn bij deze onderzoekingen betrokken. Van de transmitters acetylcholine en γ -aminoboterzuur is, wat dit betreft, minder bekend (Van Praag, 1974).

Het is bekend dat pyridoxaalfosfaat (vitamine B₆) als coenzym fungeert bij onder andere de carboxylasereacties, waarbij aminozuren worden omgezet in biogene amines zoals onder meer hydroxy-tryptamine, serotonine, γ -aminoboterzuur (Vitamin Compendium 1976). Gunstige resultaten worden vermeld door toediening van vitamine B₆ bij de behandeling van depressieve klachten als gevolg van het gebruik van orale anticonceptiva, (Baumblatt en Winston 1970) waarbij ook stoornissen in de serotoninestofwisseling worden waargenomen.

Het ligt dus voor de hand dat vitaminegebrek van invloed kan zijn op de neurotransmitterstofwisseling, waardoor een mogelijk verband met psychische symptomen gelegd is. Nader onderzoek hierover zal worden geïnitieerd.

De resultaten van dit onderzoek geven aanleiding te overwegen om vaker dan momenteel gedaan wordt psychiatrische patiënten te suppleren met multivitaminenpreparaten, om de optredende vitaminetekorten op te heffen en zodoende een gunstige invloed te krijgen op de behandeling van de psychische stoornissen.

Samenvatting

Een dubbelblind onderzoek naar de invloed van vitaminesuppletie op het gedrag werd uitgevoerd bij 73 psychiatrische patiënten van het Willem Arntszhuis te Utrecht. De patiënten werden verdeeld in zoveel mogelijk gelijke groepen met betrekking op leeftijd, sexe, diagnose, behandeling en duur van opname. Tijdens het onderzoek – een periode van 3 maanden – werd de behandeling en medicatie (met uitzondering van mogadon) constant gehouden. De ene groep kreeg dagelijks een multiële vitaminesupplement van ongeveer 2 à 3 maal de dagelijkse aanbevolen hoeveelheid. (Nederlandse Voedingsmiddelentabel 1973). De andere groep ontving gedurende diezelfde tijd een placebo. De bloedspiegels van de vitaminen B₁, B₆, B₁₂, foliumzuur, niacine en C werden aan het begin en aan het eind van de proefperiode bepaald. Voor het vaststellen van eventuele psychische veranderingen werden de PUK-schalen (een gedragsbeoordeling) en de Barron-test ('ik sterkte test') gebruikt. Bij 30 à 40 % van de onderzochte patiënten werden aan het begin marginale of subnormale vitaminespiegels gevonden, die na suppletie significant toenamen. Statistische verwerking van de scores toonde aan, dat na 3 maanden de met vitamine gesuppleerde groep in de Barron-test een bijna-significante verbetering te zien gaf. Met de PUK-schalen werd na 3 maanden significant beter gescoord door de gesuppleerde groep, waarbij vooral het sociale-rolgedrag en het communicatievermogen verbeterden.

Literatuur

- Albers, R. W., Siegel, G. J., Katzman, R., Agranoff, B. W. (1972), *Basic neurochemistry*, Little Brown and Company, Boston, 517-535.
- Altena, K. (1968), *Een factoranalytisch onderzoek: de PUK-schalen*, Utrecht.
- Baker, H., Frank, O. (1968), *Clinical Vitaminology*, Interscience Publishers, New York.
- Barron, F., An Egostrength Scale wich predicts response to psychotherapy. Welsh, G. S. Dahlstrom, W. G. (1956), *Basic readings on the MMPI*. University of Minesota, Press Minneapolis, 226-234.
- Baumblatt, M. J., Winston, F. (1970), Pyridoxine and the Pill, *Lancet* 1, 802.
- Beyart, F. H. L. (1966), *De PUK-schalen*, Thesis, Utrecht University.
- Boyd, W. (1965), *Textbook of Pathology*. Lea and Febiger, Philadelphia, 386-391.
- Cassee, A. P. (1967), *Het begrip ik sterkte in de psycho-analyse*, Thesis, Vrije Universiteit Amsterdam.
- Delay, J. (1967), *Discussion of classification and terminology*, International congress of psychiatry, Zürich, 426.
- Goldstein, M. T. H. J., and Garvey, T. Q. (1968), *Biochemistry*, John Wiley and Sons, New York.
- György, P., Pearson, W. H. (1967, 1968), *The vitamins*, Vol. VII, Vol. II, Acad. Press, New York.
- Hawkins, D. R., Bortin, A. W., Runyon, R. P. (1970), Orthomoleculair Psychiatri, Niacin and Megavitamin Therapy, *Psychosomatics*, Vol. XI, 517-521.
- Hoffer, A., Mechanism of action of nicotinic acid and nicotinamide in the

- treatment of schizophrenia. David Hawkins, D., Pauling, L. (1973), *Orthomolecular Psychiatry*, W. H. Freeman and Co., San Francisco, 202-262.
- Kanig, K. (1969), Vitamins in neurology, *Bibl. Psych. Neurol.* 139, 60-87.
- Leevy, C. M. (1965), Incidence and Significance of hypovitaminemia in a randomly selected municipal hospital population, *Am. J. Clin. Nutr.* 17, 259-271.
- Mendels, J. (1973), *Biological Psychiatry*, John Wiley and Sons, New York
- Nederlandse Voedingsmiddelen tabel*, (1973), Uitgave Voorlichtingsbureau voor de Voeding, Den Haag, 28e druk.
- Pauling, L. (1968), Orthomolecular Psychiatry, *Science* 260, 265-271.
- Pfeiffer, C. C. (1969), *The Histopenic and Histodelic Schizophrenic Patient*, Bur. Res. in Neur. and Psychiat., Princeton.
- Praag, H. M. van (1974), *Psyche aan banden*, De Erven Bohn B.V., Amsterdam, 101-156.
- Rümke, H. C. (1971), *Psychiatrie*, deel II, Scheltema en Holkema NV, Amsterdam/Haarlem, 147-153.
- Scriver, C. R. (1973), Vitamin-responsiv Inborn Errors of Metabolism, *Metabolism* 22, 1319.
- Smythies, J. R. (1970), *Biological psychiatry*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Wynn, V. (1975), Vitamins and Oral Contraceptive Use, *The Lancet* 1, 561.
- Vitamin Compendium* (1976), F. Hoffmann-La Roche & Co., Basle, Switzerland.