

Het effect van vitamine B₃ op kinderen met gedragsstoornissen

door J. ter Maat-Wytsma, G.B. van den Berg en
P.C.M. Molenaar

Samenvatting

In het hier beschreven onderzoek wordt nagegaan in hoeverre er sprake is van therapeutische bruikbaarheid van vitamine B₃ bij kinderen met gedragsstoornissen. Gedragsafwijkingen kunnen het gevolg zijn van een verminderde aanmaak van de neurotransmitter serotonine. Het aminozuur tryptofaan is de precursor voor serotonine. Vitamine B₃ bevordert, hoewel het ook zelf gemaakt wordt uit tryptofaan, de opname van tryptofaan door het lichaam. Op grond hiervan wordt waarschijnlijk gedacht dat vitamine B₃ een positief effect op bepaalde gedragsstoornissen kan hebben. In dit (dubbelblinde) onderzoek worden twee proefpersonen en twee 'controlekinderen', die vanwege algemene retardatie en gedragsproblematiek in het observatiecentrum van een pedologisch instituut waren geplaatst, gedurende een periode van 8 weken geobserveerd. De observaties hebben betrekking op agressie, automutilatie, contact en hyperactiviteit. De twee proefpersonen kregen in die 8 weken 3 weken vitamine B₃ toegediend en in de overige 5 weken een placebo. Hoewel verwacht werd dat het geven van vitamine B₃ een gunstig effect op het gedrag zou hebben, bleek dit niet het geval te zijn.

Inleiding

Tryptofaan is een essentieel aminozuur, dat wil zeggen dat het lichaam niet in staat is dit zelf te maken – het moet uit het voedsel worden opgenomen. Het grootste gedeelte van het tryptofaan dat met het voedsel naar binnenkomt wordt gebruikt voor de opbouw van eiwitten. Een klein deel wordt omgezet in serotonine (DeLisi, Neckers, Weinberger en Wyatt 1981) en in nicotinamide (vitamine B₃, ook wel niacin).

Serotonine is een neurotransmitter, die veel voorkomt in de amygdala en in de basale kernen – delen van de voorhersenen die te maken hebben met onder andere emotie (Wesemann 1978). Het lijkt waarschijnlijk dat er verband bestaat tussen de opname van tryptofaan uit voedsel en de beschikbaarheid van serotonine voor het functioneren van het zenuwstelsel (Fernstrom en Lytle 1976).

Nicotinamide is grondstof voor belangrijke stoffen die in alle li-

chaamscellen werkzaam zijn. Hoewel nicotinamide gevormd wordt uit tryptofaan, is bij onderzoek aan de rat aangetoond dat het ook een terugkoppel-effect heeft op de opname van tryptofaan zelf (De Laey, Hooft, Timmermans, Snoeck 1964; Yokomine, Fujimoto, Takeuchi, Otsuka en Shibata 1983). Wanneer er sprake is van een slechte opname van tryptofaan door het lichaam, ontstaat er een tekort aan serotonine en aan nicotinamide. Biochemisch kan worden bepaald of men te maken heeft met een tryptofaan-malabsorptie. Het lichaam reageert op het tekort aan tryptofaan op verschillende manieren. Het bekendst is de huidafwijking pellagra, veroorzaakt door een eenzijdig dieet (mais). Behalve huidafwijkingen komen bij pellagra onder andere diarree en depressies voor; de mentale afwijkingen lopen nogal uiteen, van lethargisch tot hyperactief gedrag. Lichte vormen van pellagra kunnen zich uiten door niet-specifieke psychiatrische verschijnselen zonder dat er sprake is van lichamelijke tekenen, vandaar de term 'pellagra sine pellagra' (Lipton, Mailman en Nemeroff 1979). Braverman en Pfeiffer (1987): 'Forms of subclinical pellagra exist today, and doubtless can be found in the psychiatric hospital population'. In één adem met pellagra wordt vaak de ziekte van Hartnup genoemd. Hartnup's disease, genoemd naar de eerste drager ervan, is meestal erfelijk en wordt onder andere gekenmerkt door huidafwijkingen, verstoord aminozuurtransport in de darmen (tryptofaan-malabsorptie) en in de nieren (amino-aciduria), en soms mentale retardatie (Jepson 1978; Milne, Crawford, Girao en Loughridge 1960). Het verschil met pellagra ligt in het feit dat Hartnup niet wordt veroorzaakt door een verkeerd dieet, maar doordat het lichaam niet in staat is de benodigde stoffen uit het voedsel op te nemen. Door de verstoorde tryptofaanopname ontstaat er een tekort aan nicotinamide in de cellen (Asatoor en Milne, in: De Laey e.a. 1964). Toediening van nicotinamide zou een verbetering van de tryptofaanstofwisseling tot gevolg hebben en leiden tot vermindering of verdwijning van de genoemde symptomen (Goldsmith 1964; Krehl 1981; Navab en Asatoor 1970). Innemen van serotonine leidt tot slijmafscheiding in de darmen en vervolgens tot diarree en is dus niet aan te raden; nicotinamide is wel zonder problemen in te nemen. Onderzoek gedaan in de Psychiatrische Kliniek van een kinderziekenhuis wijst erop dat het innemen van nicotinamide ook *gedragsverbeteringen* tot gevolg kan hebben. Vooral hyperactief gedrag, zelfverwonding en agressie zouden afnemen (zie ook: G.L. Brown, Goodwin en Bunney jr. 1982). Blom, Van den Berg, Huijman, Przyrembel, Fernandes, Scholte en Sanders-Woudstra (1985, 1986) beschrijven een aantal families met een autosomaal dominante psychiatrische gedragsafwijking, waarvan een aantal gezinsleden een gestoorde tryptofaanstofwisseling heeft. De onderzoekers besloten in dat geval tot het toedienen van nicotinamide (20 mg per kg lichaamsgewicht, 6 x per dag) en beschrijven een opmerkelijke gedragsverbetering binnen een maand. Ook de tryp-

tofaan-malabsorptie was verdwenen na de behandeling. Mede naar aanleiding van dit onderzoek, is sindsdien in *open* behandeling aan ongeveer 25 kinderpsychiatrische patiëntjes vitamine B₃ verstrekt. Bij deze kinderen was meestal sprake van een algehele ontwikkelingsstoornis (infantiel of atypisch autisme). Ook werd bij deze kinderen biochemisch tryptofaan-malabsorptie vastgesteld. Van de 25 kinderen gingen er wat hun gedrag betreft 15 vooruit, beoordeeld door arts en ouders (pers. comm., R. Minderaa).

Het hier beschreven onderzoek richt zich op gedragsstoornissen die mogelijk het gevolg zijn van een slechte opname van tryptofaan door het lichaam. De verwachting was dat vitamine B₃, via een verbeterde tryptofaanopname, een verbetering van het gedrag tot gevolg zou hebben (Blom e.a. 1985, 1986; Wurtman 1983; Brown e.a. 1982).

Materiaal en methode

De proefpersonen die aan dit onderzoek deelnamen verbleven alle vier in een Observatiecentrum/Pedologisch Instituut. Bij twee kinderen, afkomstig uit verschillende leefgroepen, was tryptofaan-malabsorptie aangetoond. Aan deze kinderen zou daarom toch al vitamine B₃ worden verstrekt. Uit beide groepen werd aan deze kinderen een ander kind toegevoegd, dat als controle voor het groepseffect diende. Deze 'controlekinderen' hadden een gedragspatroon dat zoveel mogelijk overeenkwam met dat van de proefpersonen, maar bij hen was geen tryptofaan-malabsorptie vastgesteld. Voor het effect van vitamine B₃ waren de proefpersonen hun eigen controles.

De proefpersonen.

H.: meisje: 5 jaar oud. Opname in Observatiecentrum vanwege storend gedrag (o.a. driftbuien) in het kindertehuis waar zij eerst verbleef (B₃).

K.: jongen: 4.6 jaar oud. Opname vanwege contactgestoordheid, retardatie, onhandelbaar gedrag (controle).

E.: jongen: 6.2 jaar oud. Opname in verband met onhandelbaar gedrag en retardatie (B₃).

D.: meisje: 5.6 jaar oud. Opname vanwege spraakachterstand, algemene retardatie en onvermogen moeder om met D. om te gaan (controle).

De afhankelijke variabelen. Van ieder tweetal (H. en K. en E. en D.) werden gedurende acht aaneengesloten weken, herhaalde observaties verzameld. Deze observaties werden gedaan door de groepsleiding; ze hadden betrekking op vier gedragsvariabelen: agressie, automutilatie, hyperactiviteit en contact zoeken met anderen. Voor deze variabelen was gekozen op grond van de gegevens uit het kinderziekenhuis, en na overleg met de staf van het Observatiecentrum.

Scoring vond plaats met behulp van aan de beide uiteinden geanker-

de schaaltes met aan het ene uiteinde 'helemaal niet' en aan het andere uiteinde 'zeer veel'. Er waren 4 verschillende formulieren met 4 verschillende volgordes van de gedragsvariabelen, deze formulieren werden at random aan de groepsleiding aangeboden. De formulieren werden twee keer per dag ingevuld en ingeleverd.

Het experiment duurde 8 weken. Na een periode van 2 (E.) respectievelijk 5 weken (H.) placebo, die diende om een baseline te verkrijgen, werd gedurende 3 weken vitamine B₃ toegediend. In de resterende weken (3 voor E.) werd opnieuw een placebo verstrekt. De controlekinderen werden gedurende de gehele periode alleen geobserveerd. Beide experimentele kinderen kregen 3x per dag een tablet (20 mg/kg). De smaak, het uiterlijk en de consistentie van de placebotabletten was precies hetzelfde als van de vitamine B₃. Noch de proefpersonen, noch degenen die de tabletten uitdeelden, wisten wanneer er wat werd verstrekt – het gaat hier dus om een dubbelblind onderzoek.

Analyse van de observaties. Op de door de groepsleiding ingevulde formulieren werden de afstanden op de schaaltes van de 4 gedragsvariabelen gemeten. De gegevens van ieder kind werden met behulp van een multivariaat tijdseriemodel geanalyseerd, waarbij voor de vertekende effecten van auto- en kruiscorrelatie werd gecorrigeerd (Kashyap en Rao 1976). Tijdserieanalyse beschrijft een veranderingsproces, gebaseerd op opeenvolgende waarnemingen/observaties van afhankelijke en onafhankelijke variabelen. Een soortgelijke analyse wordt ook toegepast op gegevens die verkregen zijn door 'Experience Sampling' (De Vries, Dijkman-Caes en Delespaul 1988). Systematische trends die de variabelen vertonen komen met tijdserieanalyse aan het licht (zie ook: Molenaar 1985, 1987).

Resultaten en discussie

Aan het eind van de gehele periode werd bij H. (0 weken na laatste vit. B₃-tablet) geen tryptofaan-malabsorptie meer aangetoond, bij E. wel (3 weken na de laatste vit. B₃-verstrekking). Hieruit zou geconcludeerd kunnen worden dat toediening van vitamine B₃ leidt tot een verbeterde tryptofaanopname.

Beide proefpersonen vertoonden tijdens de vitamine B₃-behandeling significant meer hyperactiviteit ($p < 0.01$). Ook was er in beide gevallen sprake van verhoogde agressie en automutilatie (niet significant). Beide proefpersonen zochten meer contact tijdens behandeling met vitamine B₃ (bij E. significant, $p < 0.05$). De significante veranderingen in beide experimentele kinderen gingen niet gepaard met gelijktijdige veranderingen in de bijbehorende controlekinderen. Dit betekent dat er geen veranderingen optraden die het directe gevolg zijn van een gelijktijdige invloed van eenzelfde factor in desbetreffende groep. Bovendien vertoonden de experimentele kinderen *wel* beiden overeen-

komstige veranderingen in de periodes dat ze (niet gelijktijdig) vitamine B₃ toegediend kregen. Dit maakt het waarschijnlijk dat de gemeten effecten aan de behandeling met vitamine B₃ kunnen worden toegeschreven. Omdat deze beide proefpersonen gedurende de periode dat ze vitamine B₃ kregen meer hyperactiviteit vertoonden, lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat het belangrijkste effect van vitamine B₃ bestond uit het verhogen van de mate van hyperactiviteit. Dit resultaat is in tegenspraak met de verwachting dat vitamine B₃ hyperactiviteit zou verminderen. Hetzelfde geldt voor de variabelen agressie en automutilatie die weliswaar niet significant verhoogd, maar zeker niet *verlaagd* waren.

Gedragsveranderingen treden om allerlei redenen van dag tot dag op. Daarom is het van belang de kinderen gedurende *een lange periode* te observeren, zoals hier is gebeurd, om een indruk te krijgen van de grootte van deze veranderingen. Het bezwaar van een bijna-case study als deze is, dat je niet kunt vaststellen of de gevonden resultaten te generaliseren zijn. We kunnen dan ook niet concluderen dat vitamine B₃ altijd tot meer hyperactiviteit zal leiden. Van belang is wel dat de geobserveerde gedragsveranderingen aan vitamine B₃ moeten worden toegeschreven. Uit het hier beschreven onderzoek blijkt dat het toedienen van vitamine B₃ zeker niet altijd tot gedragsverbeteringen leidt, maar soms zelfs een verslechtering van gedrag tot gevolg heeft.

Literatuur

- Blom, W., G.B. van den Berg, J.G.M. Huijmans, H. Przyrembel, J. Fernandes, H.R. Scholte en J.A.R. Sanders-Woudstra (1985), Successful nicotinamide treatment in an autosomal dominant behavioral and psychiatric disorder. *J. Inter. Metab. Dis.* 8, Suppl. 2, 107-108.
- Blom, W. G.B. van den Berg en J.G.M. Huijmans (1986), Neurologic action of megadoses of vitamins. *Biblhca Nuthr. Dieta* 38, 120-135.
- Braverman, E.R., en C.C. Pfeiffer (1987), *The Healing Nutrients Within - Facts, Findings and New Research on Amino Acids*. Keats Publ., New Canaan, Conn., USA.
- Brown, G.L., F.K. Goodwin en W.E. Bunney Jr. (1982), Human aggression and suicide: Their relationship to neuropsychiatric diagnosis and serotonin metabolism. In: B.T. Ho e.a. (red.), *Serotonin in Biological Psychiatry*. Raven Press, New York.
- De Laey, P., C. Hooft, J. Timmermans en J. Snoeck (1964), Biochemical aspects of Hartnup disease. Part I & II. *Ann. Paediat.* 202, 145-160 en 253-262.
- DeLisi, L.E., L.M. Neckers, D.R. Weinberger en R.J. Wyatt (1981), Increased whole blood serotonin concentrations in chronic schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 38, 647-650.
- Fernstrom, J.D., en L.D. Lytle (1976), Corn malnutrition, brain serotonin and behavior. *Nutrition Reviews*, vol. 34, 9, 257-262.
- Goldsmith, G.A. (1964), The B vitamins. In: Beaton en McHenry (red.), *Nutrition*,

- vol. II: *Vitamins, nutrient requirements, and food selection*. Academic Press, New York.
- Jepson, J. B. (1978), Hartnup Disease. In: J. B. Stanbury e.a., *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill Book Comp., 4e ed., New York.
- Kashyap, R. L., en R. A. Rao (1976), *Dynamic stochastic models from empirical data*. Academic Press, New York.
- Krehl, W. A. (1981), Discovery of the effect of tryptophan on niacin deficiency. *Federation Proc.* 40, 5, 1527-1530.
- Lipton, M. A., R. B. Mailman en C. B. Nemeroff (1979), Vitamins, megavitamin therapy and the nervous system. In: Wurtman en Wurtman (red.), *Nutrition and the Brain*, vol. III. Raven Press, New York.
- Milne, M. D., M. A. Crawford, C. B. Girao en L. W. Loughridge (1960), The metabolic disorder in Hartnup disease. *Qua J. of Med.*, new series XXIX, 115, 407-421.
- Molenaar, P. C. M. (1985), A dynamic factor model for the analysis of multivariate time series. *Psychometrika* 50, 181-202.
- Molenaar, P. C. M. (1987), Dynamic Assessment and Adaptive Optimization of the Psychotherapeutic Process. *Behavioral Assessment* 9, 398-416.
- Navab, F., en A. M. Asatoor (1970), Studies on intestinal absorption of aminoacids and a dipeptide in a case of Hartnup disease. *Gut*, 11, 373-379.
- De Vries, M. W., C. Dijkman-Caes en Ph. Delespaul (1988), De ontbrekende schakel in de natuurlijke omgeving. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 30, 2, 94-113.
- Wesemann, W. (1978), On the possible mode of action of serotonin neurotransmission and brain dysfunction. *Journ. of Neural. Transm.*, Suppl. 14, 1-8.
- Wurtman, R. J. (1983), Nutrition: The Changing Scene/Behavioral effects of nutrients. *The Lancet*, May 21, 1145-1147.
- Yokomine, R., H. Fujimoto, A. Takeuchi, H. Otsuka en Y. Shibata (1983), Effect of nicotinic acid on tryptophan metabolism. *Aichi Ika Daigaku Igakkai Zasshi* 11 (4), 347-352 (abstract).

Summary: The effect of vitamin B3 on children with behavioural deficits

The amino acid tryptophan is a precursor for serotonin, a neurotransmitter involved in various behaviours. Malabsorption of tryptophan may thus lead to deficits in serotonin-related behavior. Vitamin B3 is thought to have a beneficial effect on tryptophan mal-absorption, resulting in improved behaviour. The aim of this study is to test this hypothesis. In a double blind time series experiment two subjects and two controls were monitored for 8 weeks. After initial periods of various lengths to establish a baseline of the behavioural parameters, the experimentals received vitamin B3 for 3 weeks. In the remaining 5 weeks they received a placebo. The controls did not receive either placebo or vitamin B3. Four behavioural parameters (aggression, automutilation, contact and hyperactivity) were scored twice a day by members of the institution. The results do not support the hypothesis that vitamin B3 has a beneficial effect on behavioural deficits.

J. ter Maat-Wytsma is werkzaam als psycholoog in eigen praktijk in Almere.

G.B. van den Berg is biochemicus/hoofd van het biochemisch laboratorium van De Hondsborg te Oisterwijk.

P.C.M. Molenaar is universitair hoofddocent bij de vakgroep Ontwikkelingspsychologie van de Universiteit van Amsterdam.

De auteurs bedanken de volgende personen/instellingen voor het mogelijk maken van dit onderzoek: staf, medewerkers en ouders van de kinderen van De Hondsborg te Oisterwijk; apotheker J.M.P. Derissen te Oisterwijk.

Correspondentie s.v.p. richten aan dr. P.C.M. Molenaar, vakgroep Ontwikkelingspsychologie, subfaculteit Psychologie, Weesperplein 8, 1000 HE Amsterdam.

Het artikel werd geaccepteerd voor publikatie op 29-5-1990.