

Een wetenschappelijk onderzoek

## Vetzuren (Omega 3, 6 en 9) in dyslexie, dyspraxie, ADHD en het autistische spectrum.

Dr. Alexandra Richardson  
Oxford University  
U.K.

### Dyslexie, dyspraxie, ADHD en het autistische spectrum

Het is de gewoonte binnen ons opvoedings- en gezondheidszorgsysteem om verschillende diagnosecriteria te gebruiken voor dyslexie, dyspraxie, hyperactief gedrag met aandachtsstoornissen (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD) en autismespectrumstoornissen (autistic spectrum disorders, ASD). Elk van hen verwijst naar een specifiek gedragspatroon en leermoeilijkheden waarbij de centrale definitiecriteria vrij verschillend zijn. Voor dyslexie gaat het om specifieke leermoeilijkheden bij lezen en schrijven. Dyspraxie verwijst naar specifieke moeilijkheden in het plannen en coördineren van bewegingen. Bij ADHD zijn er blijvende en niet bij de leeftijd passende aandachtsproblemen, hyperactief en impulsief gedrag, of beide. In geval van ASD zijn er uitgesproken sociale en communicatiestoornissen en bestaat er een restrictief en stereotiep gedragspatroon. Deze ontwikkelingsstoornissen zijn vrij frequent, en treffen in meer of mindere mate tot 20% van de kinderen op schoolleeftijd. Ze vertegenwoordigen de grote meerderheid van de kinderen met bijzondere onderwijsbehoeften. De geassocieerde moeilijkheden blijven doorgaans bestaan op volwassen leeftijd, met enorme gevolgen voor de getroffen individuen, hun familie en de samenleving in haar geheel.

Gezien de uiteenlopende manieren waarop de aandoeningen gedefinieerd zijn, gebeurt de diagnose en de aanpak van elk van hen gewoonlijk door verschillende specialismen. Dyslexie valt ongetwijfeld binnen het bestek van de opvoedkundige psycholoog, en de interventies spitsen zich doorgaans toe op speciaal onderwijs rond lezen, spellen en aanverwante vaardigheden. Dyspraxie wordt doorgaans aangepakt via een gedragsmatige benadering met het doel de fysieke coördinatie te verbeteren, zoals fysiotherapie en ergotherapie. De diagnose van ADHD valt in het domein van de psychiatrie, met toediening van stimulantia als standaardbehandeling. De diagnose van autismespectrumstoornissen heeft eveneens een medische oriëntatie, hoewel de aanpak een combinatie van farmacologische, gedragsmatige en psychologische behandelingen kan omvatten.

In geen enkele van deze aandoeningen wordt de mogelijke rol van de voeding beschouwd als een onderdeel van de standaardbeoordeling en -aanpak, niettegenstaande haar evident en fundamenteel belang voor de optimale werking van de hersenen. Een hele waaier van micronutriënten is in dit verband essentieel. In het bijzonder zijn er toenemende bewijzen – die hierna worden samengevat – dat gebreken of wanverhoudingen aan bepaalde hoogonverzadigde vetzuren of HOVZ (highly unsaturated fatty acids, HUFA) van de reeksen omega-3 en omega-6 kunnen bijdragen tot zowel predispositie als tot uiting komen van dyslexie, dyspraxie, ADHD en autisme tijdens de ontwikkeling (1).

Indien dit het geval is, zou de toevoeging van de relevante HOVZ aan de voeding kunnen helpen in zowel de preventie als de behandeling van deze vormen van gedragsgebonden leermoeilijkheden. Verder onderzoek in dit gebied blijft noodzakelijk, en het thema preventie is duidelijk niet erg bevorderlijk voor rechtstreeks onderzoek. In verband met de behandeling zijn er heel weinig goed opgezette gecontroleerde studies rond behandeling met vetzuren. Voorlopige resultaten hiervan worden hierna beoordeeld, gevolgd door overwegingen over de gevolgen voor de klinische praktijk.

### **Overlappend spectrum van neurale ontwikkelingsstoornissen**

Niettegenstaande hun verschillende diagnosecriteria is de klinische overlapping tussen dyslexie, dyspraxie, ADHD en ASD heel hoog. "Zuivere" gevallen zijn de uitzondering, niet de regel. Zo heeft ongeveer de helft van elke populatie met dyslexie de neiging tot dyspraxie en omgekeerd. De wederzijdse overlapping tussen ADHD en dyspraxie bedraagt eveneens ongeveer 50%. Dyslexie en ADHD komen in 30-50% van de gevallen samen voor, hoewel de associatie sterker is voor aandachtstekort dan voor hyperactief en impulsief gedrag. Al deze stoornissen overlappen met het autistische spectrum, hoewel de diagnose van autisme in de ernstige gevallen altijd overweegt.

Het probleem is dat deze "diagnoses" louter beschrijvende criteria zijn voor specifieke constellaties van gedrags- en leermoeilijkheden. Voorts zijn de kenmerken die elk van hen bepalen duidelijk dimensionaal bepaald, aangezien minder uitgesproken moeilijkheden in het leren lezen en/of spellen, in motorische coördinatie, aandacht en impulsbeheersing, sociale en taalvaardigheden niet uitzonderlijk zijn in de algemene bevolking. Deze aandoeningen beschouwen als categorische ziekte-entiteiten is dus eerder misleidend, omdat ze alle in hun mildere vormen bestaan als perfect normale interindividuele verschillen in gedrag en cognitief vermogen.

Dyslexie, dyspraxie, ADHD en autisme zijn alle complexe ontwikkelingssyndromen met een biologische basis. Ze kunnen bij individuen gelijktijdig optreden, maar vormen ook familiale clusters die wijzen op gemeenschappelijk elementen in genetische voorbeschiktheid. Ook een familiale anamnese van andere ontwikkelings- of psychiatrische stoornissen komt veel voor. Bij ADHD omvatten ze depressie, bipolaire (manisch-depressieve) stoornissen, misbruik van substanties en antisociale persoonlijkheidsstoornissen. Dyslexie en dyspraxie vertonen enige familiale associatie met het schizofrene spectrum, waarbij anomalieën in de vetzuren duidelijk beschreven werden. De term "fosfolipidenspectrumstoornissen" werd recent naar voren geschoven om naar een waaier van ontwikkelings- en psychiatrische stoornissen te verwijzen, inbegrepen de hier besproken aandoeningen(2). Dit is een erkenning van tegelijk hun onderlinge correlatie en het groeiende bewijs dat ze alle in verband zouden kunnen staan met onderliggende anomalieën in het metabolisme van fosfolipiden en vetzuren.

### **Mogelijke rol van vetzuren in de biologische predispositie voor deze aandoeningen**

De genetische component van deze aandoeningen lijdt geen twijfel. In elk geval wijzen de feiten naar meerdere, zo niet talrijke genen die samenwerken om het risico te verhogen. Totnogtoe werden geen specifieke genen geïdentificeerd, hoewel heel wat chromosoomgebieden die door linkage studies bepaald werden, bekende genen bevatten die coderen voor enzymen betrokken in het metabolisme van vetzuren en fosfolipiden (3). Enkel omgevingsgebonden factoren echter kunnen de schijnbare toename van de incidentie en de ernst van dergelijke aandoeningen in de laatste jaren helpen verklaren. De toename is merkbaar voor ADHD en bijzonder treffend voor autismespectrumstoornissen. De toenemende blootstelling aan toxines in het milieu is vermoedelijk een bijdragende factor (4), maar wijzigingen in de voeding zijn waarschijnlijk even belangrijk.

Studies in verband met gemoedsstoornissen geven een goed voorbeeld van het potentiële belang van de voeding voor de werking van de hersenen. In verschillende landen varieert het percentage klinische depressie aanzienlijk en is het heel sterk omgekeerd evenredig met het verbruik van zeeproducten – een vervangende meting voor de inname van omega-3-vetzuren (5). Percentages postnatale depressies en bipolaire stoornissen vertonen exact hetzelfde patroon. Voorts blijven gelijkaardige relaties mettertijd bestaan. De dramatische toename van het percentage depressies in de afgelopen eeuw is sterk gecorreleerd met de relatieve verdwijning van omega-3-vetzuren uit de voeding. Deze gegevens vormen nog geen oorzakelijk bewijs, maar ze stroken volkomen met de vaststellingen dat tekorten aan omega-3-vetzuren kenmerkend zijn voor depressies (6, 7, 8, 9), en dat de omega-3-vetzuren doeltreffend kunnen zijn om gemoedsstoornissen te behandelen (10, 11). Soortgelijke veranderingen in onze voedselinname en eetgewoonten kunnen een rol spelen in de stijgende prevalentie van gedrags- en leermoeilijkheden, zoals dyslexie, dyspraxie, ADHD en autisme.

Genetische en omgevingsgebonden invloeden zijn uiteraard wezenlijk verweven. De tegenstelling tussen natuur en opvoeding is gewoon geen geldige vraag. Onze omgeving bepaalt de expressie van onze genen en omgekeerd leidt onze genetische aanleg ons tot keuzes in bepaalde aspecten van ons leefmilieu. Het metabolisme van vetzuren en fosfolipiden staat op de scheidingslijn van de interacties tussen genen en milieu. De expressie van individuele verschillen in genetische aanleg zal in hoge mate afhangen van de inname van vetzuren, zowel tijdens de ontwikkeling als doorheen het leven. Voor een verdere bespreking van dit onderwerp verwijzen we de geïnteresseerde lezer naar een recent werk met een schat aan toegankelijke informatie over het belang van lipiden in de evolutie van de hedendaagse menselijke hersenen, en over het belang ervan in neurale ontwikkelingsstoornissen en psychiatrische stoornissen (12). De centrale stelling luidt dat de individuele verschillen die aan de basis liggen van deze aandoeningen eigenlijk zo oud zijn als de mensheid, maar dat hun expressie tijdens de ontwikkeling hoofdzakelijk afhangt van de vetzuurinname via de voeding.

Een aantal feiten geassocieerd met dyslexie, dyspraxie, ADHD en het autistische spectrum zijn potentieel verklaarbaar als matige anomalieën van het vetzuurmetabolisme. Ze omvatten de overmaat aan mannelijke patiënten, de lichte neiging tot complicaties tijdens de zwangerschap en bij de geboorte en tot beperkte fysieke anomalieën, en een verhoogde frequentie van atopische of andere auto-immuunstoornissen bij de getroffen individuen en hun verwanten. Zoals elders in detail besproken (13), zouden anomalieën in de vetzuren deze feiten (en sommige van de belangrijkste cognitieve en gedragsgebonden kenmerken van die aandoeningen, zoals visuele, motorische, aandachts- of taalverwerkingsstoornissen) niet enkel helpen verklaren. Ze kunnen bovendien een rol spelen in sommige gerelateerde moeilijkheden in verband met gemoed, eetlust of vertering, temperatuurregeling en slaap.

## Omega-3- en omega-6-vetzuren en de hersenen

Hoogonverzadigde vetzuren (HOVZ) van de omega-3- en omega-6reeksen zijn cruciaal voor de normale structuur en functie van de hersenen. Twee zogenaamde essentiële vetzuren (EVZ), linolzuur (omega-6) en alfa-linoleenzuur (omega-3), kunnen enkel via de voeding aangevoerd worden. In theorie kunnen ze omgezet worden in de meer complexe HOVZ nodig voor optimale hersenwerking (DGLA en AA van de omega-6-reeks en EPA en DHA van de omega-3-reeks, zoals aangegeven in Tabel 1).

AA en DHA zijn structurele sleutelcomponenten van de neuronale membraan, die 15 tot 20% van de droge massa van de hersenen uitmaken en meer dan 30% van het netvlies. Adequate aanvoer van deze HOVZ is tijdens de prenatale ontwikkeling dermate essentieel dat de placenta tussenbeide komt om de spiegel in het plasma van de moeder te verdubbelen (14). Ernstige tekorten kunnen permanente gevolgen hebben indien ze tijdens kritieke periodes van neurale ontwikkeling optreden. AA is cruciaal voor de groei van de hersenen, en lichte tekorten worden geassocieerd met laag geboortegewicht en kleine hoofdomtrek. DHA is in bijzonder hoge concentratie aanwezig in hoogactieve sites zoals synapsen en fotoreceptoren. Het is essentieel voor de normale ontwikkeling van cognitief en visueel vermogen.

Het hele leven lang is adequate aanvoer van HOVZ cruciaal voor het behoud van de vervormbaarheid van neuronale membranen (terwijl verzadigde vetzuren en cholesterol deze verminderen). Deze soepelheid is essentieel voor het optimaal functioneren van membraangebonden en membraangeassocieerde eiwitten, die onder meer receptoren voor de neurotransmitters en ionenkanalen omvatten. Bepaalde HOVZ spelen bovendien een sleutelrol als "second messenger" in neurotransmittersystemen en dragen bij tot heel wat andere aspecten van de cellulaire signaaloverdracht (15).

Op het functionele vlak verdienen de omega-6-vetzuren DGLA en AA en het omega-3-vetzuur EPA bijzondere aandacht. Deze HOVZ met 20 koolstofatomen zijn substraten voor de eicosanoiden, een uiterst biologisch actieve groep hormoonachtige substanties, die de prostaglandines, de leukotriënen en de tromboxanen omvatten. Door hun regulerende invloed op endocriene, cardiovasculaire en immunitaire stelsels, kunnen deze HOVZ-derivaten de ontwikkeling en de werking van de hersenen grondig beïnvloeden. Zoals eerder vermeld, speelt AA ook structureel een sleutelrol in de hersenen. Het cruciale belang echter van DGLA en EPA in de regulering van talrijke processen met betrekking tot de neurale werking wordt soms over het hoofd gezien omwille van hun relatief bescheiden bijdrage tot de eigenlijke samenstelling van de neuronale membraan.

## **Mogelijke oorzaken van functionele tekorten aan HOVZ**

Er werd aangetoond dat het omzettingsproces van EVZ naar HOVZ bij de mens jammer genoeg opmerkelijk traag en inefficiënt verloopt (16, 17). Voorts kunnen een aantal voedings- en levensstijlgebonden factoren de synthese van HOVZ in vivo hinderen. Dit geldt voor een hoge inname van verzadigde gehydrogeneerde of "trans"vetzuren (aanwezig in de meeste bereide voedingswaren), gebrek aan vitamines en minerale cofactoren (in het bijzonder zink, magnesium en de vitamines B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub> en C), roken, hoog alcohol- en coffeïneverbruik, virale infecties, hoge spiegels aan hormonen die bij reactie op stress worden vrijgesteld.

Ook constitutionele redenen kunnen de oorzaak zijn van de moeilijkheid om HOVZ te synthetiseren of op te slaan. Diabetes en atopische aandoeningen zoals eczeem worden geassocieerd met gebrekkige EPA-HOVZ-conversie. Mannen lijken bijzonder kwetsbaar te zijn voor gebrek aan HOVZ, aangezien oestrogenen helpen om HOVZ te bewaren in omstandigheden van voedingstekorten, terwijl testosteron de HOVZ-synthese kan inhiberen (18, 19). Bepaalde personen hebben dus door hun constitutie of levensstijl een verhoogde behoefte aan voorgevormde HOVZ via de voeding.

Functioneel tekort aan HOVZ kan ook het gevolg zijn van een ondoelmatige recycling van deze vetzuren. HOVZ worden voortdurend vervangen en gerecycled, zowel tijdens de normale turnover en de remodelering van de fosfolipiden in de membranen als in de cascades uitgelokt door normale signaalprocessen in de cellen. Vooral de fosfolipase-A<sub>2</sub>enzymen (PLA<sub>2</sub>) verwijderen de HOVZ uit de fosfolipiden van de membraan, vormen zo potentieel schadelijke tussenproducten zoals in hoge mate oxidatiegevoelige vrije vetzuren die gerecycled moeten worden in ten minste twee verdere enzymstappen. De doelmatigheid van deze processen vertoont eveneens aanzienlijke individuele verschillen.

## **Anomalieën in de vetzuren bij dyslexie, dyspraxie, ADHD en autisme**

Bij dieren leidt gebrek aan EVZ - en dus aan hun afgeleide HOVZ - tot fysieke symptomen met onder meer overmatige dorst, frequent urineren, erg droge, schubbigheid en tot gedragsafwijkingen. Twintig jaar geleden stelden Vicky Colquhoun en Sally Bunday vast dat deze tekens frequent voorkwamen bij hyperactieve kinderen. Ze schoven voor het eerst de theorie naar voren als zou HOVZ-tekort aan de basis kunnen liggen van gedragsproblemen bij ADHD (20). Ze wezen erop dat dit een verklaring zou kunnen zijn voor de schijnbare intolerantie voor voeding die salicylaten bevat bij veel kinderen met ADHD. Salicylaten remmen de baan van het cyclo-oxygenase voor de conversie van HOVZ in prostaglandines. Ze zouden dus elk probleem als gevolg van lage spiegels aan deze uiterst belangrijke HOVZ-derivaten verergeren. De onderzoeksters noteerden de frequentie van atopische aandoeningen en van zinktekort bij ADHD, en het feit dat niet-getroffen broers gelijkaardige voeding kregen. Daarom schoven ze naar voren dat de primaire moeilijkheid wel eens zou kunnen liggen bij slechte conversie van EVZ naar HOVZ.

Los van de vaststellingen van Colquhoun en Bunday documenteerde een zorgvuldig casusverslag enkele jaren later de resultaten van een biochemische en voedingsgebonden benadering bij een jongen met de diagnose van dyslexie (21). Bij dit kind bleken de klinische tekens van tekort aan vetzuren duidelijk uit wat de auteur de "spiegeltest" noemde (namelijk louter observatie). Ze werden zo duidelijk beschreven dat ze het citeren waard zijn: "Michael had een erg droge, gevlekte, matte huid. Zoals een matte afwerking van een foto weerspiegelden zijn huid en haar het licht niet met een normale glans. Zijn haar raakte gemakkelijk verward, en had een stroachtige textuur wanneer men het tussen de vingers liet glijden eerder dan een zijdeachtig gevoel. Hij leed aan hoofdroos. De huid op de rug van zijn armen was opgezet met kleine gesloten knobbeltjes, zoals kippenvel. Zijn vingernagels waren zacht en rafelden aan de uiteinden uit. Al deze vaststellingen wijzen in de zin van een gebrekkig evenwicht aan vetzuren." Biochemische tests bevestigden het klinische beeld, voedingsaanpak om de wanverhoudingen te corrigeren leidde tot aanzienlijke verbetering van de schoolprestaties.

Latere studies toonden dat deze klinische tekens van gebrek aan vetzuren frequent voorkwamen, zowel bij kinderen met ADHD (22, 23) als bij volwassenen met dyslexie (24) vergeleken met adequaat gekozen controlegroepen. Ze waren ook gecorreleerd met visuele symptomen bij volwassenen al dan niet met dyslexie, en met de ernst van tekorten in lezen, schrijven en werkgeheugen bij kinderen met dyslexie (25).

De studies in verband met ADHD omvatten biochemische bloedbepalingen, die bevestigden dat de concentraties aan HOVZ in plasma en de membranen van erythrocyten verlaagd waren bij jongens met ADHD. Er werd geen tekort aan EVZ aangetroffen, wat de veronderstelling van gehinderde conversie van EVZ naar HOVZ onderbouwt. Deze metingen valideerden bovendien de eenvoudige checklistschaal die gebruikt werd om de klinische tekens van vetzuurdeficiëntie vast te stellen. Hoge scores waren inderdaad geassocieerd met lage plasmaspiegels aan AA en DHA, en aan totale omega-3-vetzuren. Bij grondiger analyses, onafhankelijk van de klinische diagnose (23), bleek dat tekorten aan HOVZ vastgesteld door welke methode dan ook in verband stonden met een waaier van problemen rond gedrag, leren en gezondheid. Lage spiegels aan omega-6-vetzuren in plasma waren enkel gecorreleerd met fysieke gezondheidsparameters, terwijl lage omega-3-vetzuren geassocieerd waren met zowel gedrags- als leermoeilijkheden.

Bij patiënten met autismespectrumstoornissen hebben recente studies gewezen op een zelfs aanzienlijker verhoging van deze fysieke tekens van vetzuurdeficiëntie evenals verlaagde spiegels aan omega-3-HOVZ in de membranen van de erythrocyten (26, 27). Deze studies hebben ook aangetoond dat HOVZ in de membranen bij patiënten met autisme ongewoon kwetsbaar zijn voor snellere afbraak tijdens de bewaring van de afnamemonsters, tenzij deze bij extreem lage temperaturen bewaard worden. Preliminair vaststellingen wijzen uit dat dit de weerspiegeling kan zijn van een overmaat aan het enzym PLA2, dat HOVZ uit de membraanfosfolipiden verwijdert. Hoge spiegels aan dit enzym werden vroeger gemeld bij schizofrenie en dyslexie (28), en bij volwassenen met dyslexie. Een abnormale turnover werd eveneens naar voren geschoven door de resultaten van beeldvorming in de hersenen aan de hand van magnetische resonantiespectroscopie met fosfor 31 (29).

### **Kan supplementaire aanvoer van vetzuren helpen?**

In al deze aandoeningen zijn er voldoende anekdotische vaststellingen van uitgesproken verbetering voor bepaalde individuen na aanvulling van de voeding met vetzuren. Zorgvuldig en systematisch onderzoek is echter vereist om definitief te bewijzen dat deze behandelingsvorm werkelijk kan helpen. Dit kan onder verschillende vormen gebeuren. Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerde studies worden beschouwd als de gouden standaard in de beoordeling van een behandeling. Jammer genoeg zijn er een aantal belangrijke moeilijkheden om dergelijke adequate studies op te zetten, alleen al de aanzienlijke hinderpalen om ze in de praktijk uit te voeren. Zoals hierboven gezegd, steunt de diagnose van deze ontwikkelingsstoornissen louter op gedragscriteria, en de heterogeniteit van de aldus gedefinieerde populaties maakt het onwaarschijnlijk dat tekort aan vetzuren duidelijke gevolgen zou hebben voor meer dan één subpopulatie. Tenzij de patiënten vooraf geselecteerd kunnen worden dankzij betrouwbare objectieve metingen van hun vetzuurstatus, is het bovendien moeilijk te beslissen welke behandeling met HOVZ de beste zou zijn. Door hun aard zelf maken gerandomiseerde gecontroleerde studies (randomised controlled trial, RCT) het niet mogelijk dat behandelingen individueel aangepast worden. In de beoordeling van behandelingen voor mentale aandoeningen bevatten ze nog andere beperkingen (30). Er werden tot dusver slechts enkele studies van toediening van supplementen van vetzuren bij dergelijke ontwikkelingsstoornissen gerapporteerd.



Voor ADHD leidden twee vroege RCT's met teunisbloemolie (die het omega-6-vetzuur GLA aanvoert) tot dubbelzinnige resultaten (31, 32). De patiënten werden echter niet vooraf op enige manier geselecteerd voor hun lage vetzuurstatus. Bovendien omvatte één van deze studies drie verschillende behandelingen die in wisselende volgorde gedurende slechts één maand toegediend werden (32). Dit is een vrij onaangepaste opzet wegens de trage turnover van HOVZ in de hersenen (33). Meer fundamenteel suggereren de sindsdien vergaarde vaststellingen dat omega-3-vetzuren vermoedelijk belangrijker zijn dan de omega-6-vetzuren in de etiologie en de aanpak van gedragsafwijkingen en leermoeilijkheden.

In een andere RCT, die hoofdzakelijk een beroep deed op omega-3-vetzuren maar ook op sommige omega-6-vetzuren, werden kinderen met ADHD vooraf geselecteerd voor tekens van vetzuurdeficiëntie. Een preliminair rapport gaf aan dat wijzigingen in de vetzuren in het bloed gecorreleerd waren met verminderde symptomen van ADHD (34). Meer recentelijk heeft een goed uitgevoerde RCT aangetoond dat louter supplementaire aanvoer van DHA totaal ondoeltreffend was in ADHD (35). Deze resultaten stemmen overeen met andere bewijzen dat EPA veeleer dan DHA het belangrijke omega-3vetzuur is voor deze doeleinden, zoals hieronder uiteengezet wordt.

De eerste RCT met dyslectische kinderen toonde aan dat toediening van supplementen visolie en teunisbloemolie (die hoofdzakelijk omega-3-vetzuren aanvoert, maar ook in enige mate omega-6-HOVZ) gedragsstoornissen en leerproblemen kan verminderen bij kinderen met neiging tot ADHD (36, 37). Bijzondere verbetering werd vastgesteld voor aandacht, concentratie en werkgeheugen, maar storend gedrag en hyperactiviteit bij deze kinderen reageerden ook op de behandeling met HOVZ. Er werd een uitgesproken verbetering vastgesteld in angst en terughoudendheid. De bestudeerde populatie was klein en deze eerste vaststellingen moeten nog bevestiging krijgen, maar de effecten van behandeling waargenomen doorheen een ruime waaier van symptomen in verband met ADHD waren tastbaar. In een andere, grotere studie van klinisch doorverwezen dyslectische kinderen suggereren de preliminaire resultaten dat behandeling met HOVZ ook de vooruitgang in het lezen kan verbeteren. Uitvoerige analyse is nog aan de gang maar de effecten van de behandeling lijken bijzonder uitgesproken bij kinderen met ofwel fysieke tekens van vetzuurdeficiëntie ofwel visuele symptomen vóór de behandeling.

Tot dusver werden geen gecontroleerde studies met vetzuursupplementen gerapporteerd in geval van dyspraxie of bij het autistische spectrum. In beide gebieden zijn nu wel studies aan de gang. Momenteel blijven vaststaande bewijzen dat HOVZ een doeltreffende behandeling zouden zijn voor elk van deze ontwikkelingsstoornissen erg schaars. Er zijn meer klinische tests nodig. Door de problemen rond heterogeniteit en comorbiditeit echter is zich uitsluitend toespitsen op de huidige diagnosecriteria misschien niet de beste benadering. Binnen ADHD bijvoorbeeld kunnen gedragsproblemen de weerspiegeling zijn van onderliggende gemoedsstoornissen. Toediening van stimulantia is minder doeltreffend wanneer ADHD gepaard gaat met angst of depressie, en zou de problemen kunnen verergeren indien de echte stoornis eigenlijk van bipolaire aard is (38). Behandeling met HOVZ is misschien in deze subpopulaties van kinderen met ADHD het meest doeltreffend, in het licht van de toenemende vaststellingen van gebrek aan omega-3-vetzuren in gemoedstoornissen.

### **Richtlijnen voor practici**

We hebben al benadrukt dat men niet mag verwachten dat supplementaire toediening van HOVZ alle patiënten met dyslexie, dyspraxie, ADHD en autisme zullen helpen. Reden hiervoor is de verscheidenheid binnen deze aandoeningen en hun multifactoriële aard, en het is mogelijk dat tal van deze patiënten al de nodige HOVZ via de voeding toegediend krijgen. Interventie op het vlak van de voeding moet dus een aanvulling zijn van andere benaderingen, en indien mogelijk uitgevoerd worden in uitvoerig overleg met de andere professionele beoefenaars, in het bijzonder indien enige vorm van medische behandeling of toezicht gaande is.

Een hoge opname van HOVZ via de voeding gaat gepaard met heel wat positieve gezondheidsvoordelen. Er is dus nauwelijks iets te verliezen bij het uitproberen van dergelijke supplementaire toediening in de context van een adequaat uitgebalanceerd dieet, in ideale omstandigheden onder begeleiding en toezicht van een practicus in voedingsleer. De enige bekende negatieve effecten van HOVZsupplementen omvatten goedaardige verteringsstoornissen, die echter vrij zelden optreden en doorgaans tot een minimum beperkt blijven mits men aandacht schenkt aan andere aspecten van de voeding.

### *Mogelijke indicatoren voor gunstige respons op HOVZsupplementen*

De redenering achter de toediening van HOVZ-supplementen berust duidelijk op het bestaan van voorafgaande functionele tekorten. Momenteel echter leveren zelfs de beste beschikbare biochemische bloedbepalingen in dit verband slechts beperkte informatie op. Voorlopige richtlijnen om te bepalen wie met de hoogste waarschijnlijkheid voordeel zal halen uit supplementen van vetzuren omvatten tot nader order:

Fysieke tekens van vetzuurdeficiëntie (overdreven dorst, frequent urineren, ruwe of droge huid en bros haar, hoofdroos, zachte en broze nagels);

Neiging tot atopie (in het bijzonder eczeem);

Visuele symptomen (slecht nachtzicht, gevoeligheid voor hevig licht, visusstoornissen bij het lezen, bijvoorbeeld letters en woorden bewegen, zweven en worden troebel over de bladzijde);

Aandachtsproblemen (onder meer gemakkelijk afgeleid worden, moeilijkheden om langdurig geconcentreerd te blijven, problemen met het werkgeheugen en gevoelens die dikwijls beschreven worden als "mist in de hersenen");

Emotionele gevoeligheid of labiliteit (in het bijzonder ongewettigde angst en spanning, overmatige gemoedsschommelingen, woedeaanvallen door lage frustratietolerantie);

Slaapproblemen (in het bijzonder met moeilijk inslapen 's avonds en ontwaken 's morgens).

### *Omega-3- of omega-6-vetzuren?*

De omega-3-HOVZ blijken meer relevant dan de omega-6 in deze ontwikkelingsstoornissen, en er is een grotere waarschijnlijkheid dat ze in een moderne voeding ontbreken. Loofgroenten en bepaalde noten en zaden kunnen de omega-3EVZ, alfa-linoleenzuur, aanvoeren. De hersenen hebben echter de omega-3-HOVZ (EPA en DHA) nodig. Aangezien de conversie van EVZ naar HOVZ misschien moeizaam verloopt, is een rechtstreekse aanvoer te verkiezen. Vette vis en zeeproducten zijn de enige belangrijke voedingsbronnen van EPA en DHA. Daarom zijn supplementen dikwijls de enige realistische optie. Hoewel omega-3-vetzuren vermoedelijk de voorkeur moeten krijgen, is een adequate toevoer van omega-6-vetzuren ook onmisbaar. Teunisbloemolie (evening primrose oil, EPO) is de bron van supplementen waarover het meeste onderzoek verricht werd. Ze kan nuttig zijn bij de allergieën die deze aandoeningen dikwijls vergezellen. Vroegere studies van EPO alleen toonden slechts geringe voordelen in de centrale problemen rond leren en gedrag.

### *Omega-3: EPA of DHA?*

EPA en DHA zijn beide essentieel voor een optimale werking van de hersenen, zij het om verschillende redenen. DHA is belangrijk in de structuur van de neuronale membraan. Adequate hoeveelheden zijn dus nodig tijdens de vroege ontwikkeling als steun voor de groei van de hersenen, en heel het leven lang om de vervormbaarheid van de membranen in stand te houden. EPA speelt geen of nauwelijks een structurele rol in de hersenen, maar is niettemin essentieel voor de voortdurende regulatie van de hersenfunctie via zijn afgeleide eicosanoïden zoals prostaglandines, leukotriënen en tromboxanen.

Alle vaststellingen wijzen nu in de richting van EPA en niet van DHA als het omega-3-vetzuur dat het meest doeltreffend is in de verbetering van aandacht, perceptie, geheugen, gemoed in gevallen van dyslexie, dyspraxie, ADHD of ASD. Gecontroleerde studies ter vergelijking van EPA, DHA en placebo toonden aan dat EPA doeltreffend was in de beperking van deze soort symptomen in schizofrenie en depressie, DHA niet (39, 40). In ADHD werd gewag gemaakt van bepaalde voordelen van visolie (34). Zuiver DHA bleek echter volkomen ondoeltreffend (35). Vermoedelijke redenen voor de superioriteit van EPA op DHA omvatten:

DHA kan zo nodig gemakkelijk gesynthetiseerd worden uit EPA (17, 41), terwijl het omgekeerde moeizamer kan verlopen.

EPA kan de werking van PLA2-enzymen inhiberen en daarom bijdragen tot de bescherming van alle HOVZ tegen snelle afbraak en verlies (41).

EPA geeft aanleiding tot de prostaglandines van de reeks 3 die een krachtige anti-inflammatoire werking hebben, en in de meeste van deze stoornissen is overmatige activering van het immunitaire stelsel betrokken.

Andere eicosanoïden afgeleid van EPA hebben vermoedelijk belangrijke regulerende effecten op de neuronale signaaloverdracht (bijvoorbeeld via andere aspecten van de immunitaire functie, hersendoorbloeding, endotheelsecreties van de bloedvaten).

De snelheid van de respons op de behandeling met visolie wijst ook in de richting van EPA en niet van DHA als het actieve ingrediënt. De voordelen worden doorgaans na 1-2 weken zichtbaar, wat strookt met de rol van EPA als substraat voor de eicosanoïden. Indien DHA verantwoordelijk was, zou men een tijdspanne tot drie maanden verwachten, omwille van de trage turnover van de vetzuren in de hersencelmembranen.

Gebruikelijke soorten visolie bevatten alle EPA en DHA in een verhouding van ongeveer 2:1, hoewel hun totale concentratie kan variëren. Gespecialiseerde supplementen met een hogere verhouding van EPA tot DHA zijn vermoedelijk uiterst doeltreffend, en visolie met hoog DHA-gehalte is vermoedelijk het minst geschikt voor dit doel.

### *Optimale dosering en meting van de respons*

De behoefte aan HOVZ uit de voeding kan interindividueel en met de tijd bij éénzelfde individu verschillen. De dosering wordt dus best bepaald aan de hand van zorgvuldig toezicht met aandacht voor elke wijziging van andere factoren die mogelijk relevant zijn. Voor dyslexie en dyspraxie wordt in onze lopende studies een visolie met hoog EPA-gehalte toegediend, die dagelijks 500 mg EPA aanvoert. Deze dosis kan ook geschikt zijn voor de meeste personen met lichte vormen van ADHD en ASD. Indien de gedragsstoornissen en gemoedsveranderingen ernstig zijn, kan 1 g EPA per dag of meer aangewezen zijn. In stoornissen zoals schizofrenie en depressie werden dosissen van 2 tot 4 g zuiver EPA met succes gebruikt (11, 39, 40). Indien teunisbloem toegevoegd wordt (wat het geval is in onze ontwikkelingsstudies), zou een dosis die 50-100 mg GLA aanvoert volstaan, hoewel een hogere dosis nuttig kan zijn voor personen die bovendien lijden aan atopische aandoeningen zoals eczeem.

Na enkele maanden is het soms mogelijk om de initiële dosis te beperken tot ongeveer de helft of zelfs één derde van deze waarden zonder aan voordelen in te boeten. Sommige mensen echter zouden behoefte hebben aan een hogere dosis op langere termijn om te voorkomen dat de symptomen opnieuw verschijnen. Elke wijziging in de dosis gebeurt best zo systematisch mogelijk, en de gevolgen moeten gedurende ten minste 1-2 weken gevolgd worden alvorens andere veranderingen in te voeren.

### *Andere overwegingen*

Levertraan is voor deze doeleinden niet geschikt omwille van het hoge gehalte aan vitamine A. Elke aanvullende toediening van HOVZ waarbij topkwaliteit niet gewaarborgd kan worden is eveneens te vermijden. Ze kan ofwel ondoeltreffend zijn, ofwel schadelijke residu's bevatten (door milieuvervuiling of door de extractie en fabricageprocédés). Aangezien de HOVZ bijzonder gevoelig zijn voor oxidatie, is bijkomende toediening van vitamine E aan te bevelen.

Tot slot dient benadrukt dat factoren andere dan HOVZ altijd overwogen moeten worden in de voedingsaanpak van gedragsmoeilijkheden en leerstoornissen. Adequate aanvoer van andere essentiële micronutriënten is cruciaal en vele zoals zink – hebben vermoedelijk een interactief effect op het vetzuurmetabolisme (42). In het hierboven vermelde vroege casusverslag van een kind met dyslexie (21) werd vetzuurdeficiëntie vermeld als de belangrijkste alleenstaande factor. Verschillende andere vitamine- en mineraaltekorten werden echter vastgesteld en gecorrigeerd, en verdere verbeteringen volgden uit een beperking van het verbruik van zuivelproducten door het kind.

Jammer genoeg, en niettegenstaande het succes van een biochemische/voedingsgebonden benadering in dit geval, waren andere "specialisten" schijnbaar kritisch, en vertelden ze de ouders van het kind met nadruk dat "voeding niets te maken heeft met dyslexie". De auteur merkt echter op: "De verbetering in de schoolprestaties van Michael vielen samen met de terugkeer van een normale glans en textuur van zijn huid en haar. Indien hij een cockerspaniël geweest was, zou zijn familie het verband tussen zijn stralende vacht en beter humeur meteen hebben aanvaard. De timing was overtuigend. Hoewel dit nooit volstaat om een "bewijs" vast te leggen bij een gegeven persoon, was Michael wel overtuigd. Hij zag en voelde de veranderingen tegelijk en hij begreep het idee achter het werk dat wij met hem deden. Met glimmende oogjes vertelde hij zijn grootmoeder dat hoofdroos de reden van zijn dyslexie geweest was."

## Referenties

### Tabel 1: Omega-6- en omega-3-vetzuren

De echte essentiële vetzuren (EVZ) die door het lichaam niet gesynthetiseerd kunnen worden, zijn linolzuur (omega-6-greeks) en alfa-linoleenzuur (omega-3-reeks). De hoogonverzadigde vetzuren (HOVZ) waaraan de hersenen behoefte hebben, kunnen in theorie vanuit deze EVZ-precursoren gesynthetiseerd worden via desaturatieprocessen (invoering van een dubbele binding) en verlenging van de koolstofketen (toevoeging van twee koolstofatomen aan de vetzuurketen). Maar: bij de mens gebeurt de conversie van EVZ naar HOVZ relatief traag en inefficiënt. Voorgevormde HOVZ uit de voeding kunnen dus noodzakelijk zijn om een adequate aanvoer van deze levensnoodzakelijke nutriënten te waarborgen.

<b>OMEGA-6-reeks</b>	<b>Enzymen betrokken bij de HOVZsynthese</b>	<b>OMEGA-3-reeks</b>
Linolzuur (LA) 18:2		Alfalinoleenzuur (ALA) 18:3
	<i>Delta-6desaturase</i>	
Gammalinoleenzuur (GLA) 18:3		Octadecatetraeenzuur 18:4
	<i>Elongase</i>	
Dihomogammalinoleenzuur (DGLA) 20:3		Eicosatetraeenzuur 20:4
	<i>Delta-5desaturase</i>	
Arachidonzuur (AA) 20:4		Eicosapentaeenzuur (EPA) 20:5
	<i>Elongase</i>	
Adrinezuur 22:4		Docosapentaeenzuur (DPA) 22:5
	<i>Elongase, delta-6-desaturase, bètaoxidatie</i>	
Docosapentaeenzuur (DPA) 22:5		Docosahexaeenzuur (DHA) 22:6

Vier HOVZ zijn bijzonder belangrijk voor de ontwikkeling en de werking van de hersenen: DGLA en AA uit de omega-6-reeks en EPA en DHA uit de omega-3-reeks.

AA en DHA zijn de belangrijkste structurele componenten van neuronale membranen (ze vormen tot 20% van de droge massa van de hersenen en meer dan 30% van het netvlies).

EPA en DGLA zijn ook belangrijk, maar spelen een functionele veeleer dan structurele rol.

EPA, DGLA en AA (niet DHA) zijn nodig voor de aanmaak van eicosanoiden – hormoonachtige substanties die prostaglandines, leukotriënen en tromboxanen omvatten – en die een doorslaggevende rol spelen in de gelijktijdige regulatie van een brede waaier van hersenmechanismen en lichaamsfuncties.

Vetzuren uit de ene reeks kunnen in het lichaam niet in de andere omgezet worden. Beide zijn echter essentieel en het evenwicht van omega-3- en omega-6 vetzuren is erg belangrijk. Ze spelen immers een complementaire rol in tal van biologische functies. Derivaten van de AA omvatten bijvoorbeeld "pro-inflammatoire" prostaglandines van groep 2, terwijl DGLA en EPA aanleiding geven tot "anti-inflammatoire" prostaglandines (respectievelijk reeks 1 en 3). Tromboxanen afgeleid van AA werken vernauwend op de bloedvaten terwijl deze afgeleid van EPA de bloedvaten ontspannen en de bloedstroom verbeteren.

## References

1. Richardson AJ, Ross MA (2000). Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between ADHD, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins Leukotr. Essent. Fatty Acids* 63: 1-9
2. Peet M, Glen I, Horrobin DF (eds.) (1999). *Phospholipid spectrum disorder in psychiatry*. Carnforth: Marius Press.
3. Bennett CN, Horrobin DF (2000) Gene targets related to phospholipid and fatty acid metabolism in schizophrenia and other psychiatric disorders: an update. *Prostaglandins Leukotr. Essent. Fatty Acids* 63: 47-59.
4. Ward NI (2000). Toxins in our environment. *Nutrition Practitioner* 2(2) 43-45.
5. Hibbeln JR (1998). Fish consumption and major depression. *Lancet* 351: 1213.
6. Maes M, Smith R, Christophe A, Cosyns P, Desnyder R, Meltzer H. (1996). Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20:4 omega 6/C20:5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J Affect Disord* 1996; 38: 35-46.
7. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ (1996). Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 31: S157-S161.
8. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D (1998). Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 43: 315-319.
9. Edwards R, Peet M, Shay-J, Horrobin D (1998) Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *Journal of Affective-Disorders*. 48 (2-3): 149-155.
10. Stoll AL, Severus E, Freeman MP, Rueter S Zboyan HA, Diamond E, Cress KK, Marangell LB (1999). Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 56: 407-412.
11. Puri BK, Counsell SJ, Hamilton G, Richardson AJ, Horrobin DF (2001). Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phospholipid turnover. *Int J Clin Pract* 55(8): 560-3.
12. Horrobin DF (2001). *The Madness of Adam and Eve*. London: Bantam Press.



13. Richardson AJ, Puri BK (2000). The potential role of fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 63(1-2):7987
14. Crawford MA (2000). The placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of the preterm infant. *Am. J. Clin. Nutr.* 71:275S-284S.
15. Nunez EA, ed. (1993). Fatty acids and cell signalling. *Prostaglandins Leukotr Essent Fatty Acids* 48: 1-122.
16. Salem N Jr, Pawlosky R, Wegher B, Hibbeln J (1999). In vivo conversion of linoleic acid to arachidonic acid in human adults. *Prostaglandins Leukotr Essent Fatty Acids* 60: 407-410.
17. Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem N Jr (2001). Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J. Lipid Res.* 42: 1257-65.
18. Huang YS, Horrobin DF (1987). Sex differences in n-3 and n-6 fatty acid metabolism in EFA-depleted rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 185: 291-296.
19. Marra CA, de Alaniz MJT (1989). Influence of testosterone administration on the biosynthesis of unsaturated fatty acids in male and female rats. *Lipids* 24(12): 1014-1019.
20. Colquhoun, I. and Bunday, S (1981). A lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children. *Medical Hypotheses* 7: 673-9.
21. Baker SM (1985). A biochemical approach to the problem of dyslexia. *Journal of Learning Disabilities* 18(10): 581-584.
22. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR, Burgess JR (1995). Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Clin. Nutr.* 62: 761-8.
23. Stevens LJ, Zentall SS, Abate ML, Kuczek T, Burgess JR (1996). Omega-3 fatty acids in boys with behaviour, learning, and health problems. *Physiol. Behav.* 59(4/5): 915-920.
24. Taylor KE, Higgins CJ, Calvin CM, Hall JA, Easton T, McDaid AM, Richardson AJ (2000). Dyslexia in adults is associated with clinical signs of fatty acid deficiency. *Prostaglandins Leukotr Essent Fatty Acids*, 63: 75-78.
25. Richardson AJ, Calvin CM, Clisby C, Schoenheimer DR, Montgomery P, Hall JA, Hebb G, Westwood E, Talcott JB, Stein JF (2000). Fatty acid deficiency signs predict the severity of reading and related difficulties in dyslexic children. *Prostaglandins Leukotr. Essent. Fatty Acids* 63: 69-74.
26. Bell JG, Sargent JR, Tocher DR, Dick JR (2000) Red blood cell fatty acid compositions in a patient with autistic spectrum disorder: a characteristic abnormality in neurodevelopmental disorders? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 63(12):21-5
27. Bell G (2001). Fatty acid deficiency and phospholipase A<sub>2</sub> in autistic spectrum disorders. Research workshop on Fatty Acids in Neurodevelopmental Disorders, St Anne's College, Oxford, Sept 20-21.
28. MacDonell, LEF, Skinner FK, Ward PE, Glen AIM, Glen ACA, Macdonald DJ, Boyle RM, Horrobin DF (2000). *Prostaglandins Leukotr. Essent. Fatty Acids* 63: 3739.
29. Richardson AJ, Cox IJ, Sargentoni J, Puri BK (1997). Abnormal cerebral

phospholipid metabolism in dyslexia indicated by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed*; 10: 309-314.

30. Slade M, Priebe, S. (2001) Are randomised controlled trials the only gold that glitters? *British Journal of Psychiatry* 179 286-287.
31. Aman MG, Mitchell EA, Turbott SH (1987). The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* 15: 7590.
32. Arnold LE, Kleykamp D, Votolato NA, Taylor WA, Kontras SB, Tobin K (1989). Gamma-linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-amphetamine. *Biol Psychiatry* 25: 222-228.
33. Bourre J-M, Durand G, Pascal G, Youyou A (1988). Brain cell and tissue recovery in rats made deficient in n-3 fatty acids by alteration of dietary fat. *J Nutr*; 119: 15-22.
34. Burgess JR (1998) Attention deficit hyperactivity disorder; observational and interventional studies. NIH workshop on omega-3 essential fatty acids in psychiatric disorder; National Institutes of Health, Bethesda, USA, Sept 2-3.
35. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC (2001). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 139: 189-96.
36. Richardson AJ, McDaid AM, Calvin CM, Higgins CJ, Puri BK. (2000) Reduced behavioural and learning problems in children with specific learning difficulties after supplementation with highly unsaturated fatty acids. *European Journal of Neuroscience*, 2000 12: Suppl 11, 296.
37. Richardson AJ, Puri BK. (2001) A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharm Biol Psychiat*, in press.
38. Papolos D, Papolos J. (1999) *The Bipolar Child*. New York: Broadway Books.
39. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 49(3): 243-251.
40. Peet M (2001). Eicosapentaenoic acid (EPA) in the treatment of depression and schizophrenia. Research workshop on Fatty Acids in Neurodevelopmental Disorders, St Anne's College, Oxford, Sept 20-21.
41. Richardson AJ, Easton T, Puri BK (2000). Red cell and plasma fatty acid changes accompanying symptom remission in a patient with schizophrenia treated with eicosapentaenoic acid. *European Neuropsychopharmacology*, 2000; 10:189-193.
42. Arnold LE, Pinkham SM, Votolato N: Does zinc moderate essential fatty acid and amphetamine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10(2):111-7