

Leven met lipiden

Colofon

Onslagillustratie: Len Munnik

Basisontwerp en realisatie: Unigraphic, Universiteit Maastricht

ISBN 5681-175-4

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.

Leven met lipiden

Afscheidscollege

Op 25 april 2003
in verkorte vorm uitgesproken

door

Gerard Hornstra

Hoogleraar Experimentele Voedingkunde
Universiteit Maastricht



Universiteit Maastricht

Voor Netty

Leven met lipiden

Mijnheer de Rector, dames en heren,

Ons leven wordt bepaald door lipiden.
Zonder lipiden zouden wij niet zien, niet voelen.
Zonder lipiden zouden wij niet denken
en dus: zonder lipiden zouden wij niet *zijn* (1).
Zonder lipiden hebben wij geen leven.
Wij leven dus niet alleen *met*,
maar ook *door* en *dankzij* lipiden.

Lipiden

Lipiden zijn vetachtige stoffen die in twee hoofdgroepen zijn in te delen: één groep bevat vetzuren, de andere niet. Tot deze laatste categorie behoort het cholesterol, u ongetwijfeld bekend omdat het een hartinfarct kan veroorzaken. Minder bekend is echter dat menselijk leven zonder cholesterol niet mogelijk is. Cholesterol is namelijk een onvervangbare bouwstof van de wanden van alle lichaamscellen en met name de hersenen zijn bijzonder rijk aan cholesterol. Bovendien is cholesterol de grondstof voor de productie van verschillende hormonen die het voortbestaan van de mens bepalen en een groot aantal lichaamsfuncties reguleren. Echter, hoe belangrijk ook, ik wil het vanmiddag niet over cholesterol hebben.

Nee, ik wil met u spreken over de lipiden die vetzuren bevatten. Of eigenlijk wil ik het vooral over die vetzuren *zélf* hebben en dan met name over een heel bijzondere groep vetzuren: de lange-keten, meervoudig-onverzadigde vetzuren die veelal worden aangeduid met LCPUFA's, de afkorting van hun engelse benaming: 'Long-Chain, Poly-Unsaturated Fatty Acids'. Ik sprak al eerder over deze vetzuren, nu ruim 6 jaar geleden, bij mijn aantreden als hoogleraar experimentele voedingskunde (2). Maar er hebben zich sindsdien zo veel interessante ontwikkelingen voorgedaan, dat ik het er vandaag, bij mijn officiële universitaire afscheid, opnieuw over wil hebben.

Experimentele voedingskunde

Experimentele voedingskunde heb ik destijds gedefinieerd als het vakgebied dat zich onder meer bezig houdt met 'het onderzoeken van voedingseffecten op gezondheid en ziekte' (2). De laatste jaren ben ik de voedingskunde -en dus ook de experimentele voedingskunde- echter steeds meer gaan zien als het vakgebied dat tot doel heeft om de voeding van de mens zodanig te optimaliseren dat de genetische mogelijkheden van ieder individu volledig tot hun recht kunnen komen. Het onderzoek waaraan ik de afgelopen jaren leiding heb mogen geven moet in dat licht worden gezien. In dit afscheidscollege wil ik u kennis laten maken met de dagelijkse praktijk van de experimentele voedingskunde en met enkele conclusies die daaruit te trekken zijn.

Controlegroep *móet*!

Het zal u duidelijk zijn dat betrouwbaar voedingsonderzoek valt of staat met de toepassing van de juiste onderzoeksmethoden. Het gebruik van een controlegroep is daarbij een eerste vereiste, zoals ik u nu met een voorbeeld wil illustreren.

Op grond van epidemiologische studies, ondermeer bij Inuit uit Groenland en Noord Canada, bij vissers en boeren in Japan, maar ook bij oudere inwoners van Zutphen, is het aannemelijk geworden dat vis- en met name de lipiden uit vis- een preventieve werking hebben bij ontstaan en complicaties van hart- en vaatziekten (3). Deze gunstige invloed wordt ondermeer toegeschreven aan de vermindering van de trombosegevoeligheid van bloedplaatjes. Bloedplaatjes zijn kleine, in het bloed voorkomende cellen -eigenlijk zijn het celfragmenten- die de eigenschap hebben bij activering aan elkaar te kleven. Dit vermogen, aggregatie genoemd, maakt hen van primair belang voor het stelpen van bloedingen na een verwonding. Over-ijverige bloedplaatjes kunnen echter ook op min of meer eigen initiatief gaan samenklonteren waardoor een bloedprop (of trombus) ontstaat die een slagader kan afsluiten. Het achterliggende weefsel kan dan niet meer van zuurstof en voedingsstoffen kan worden voorzien, met als gevolg een hartaanval of een herseninfarct. De aggregatieneiging van bloedplaatjes moet dus binnen de perken worden gehouden en meting van die tromboseneiging voor en na een voedingsverandering kan een goed inzicht geven in de invloed van de voeding daarop.

Wij onderzochten dit bij proefpersonen die we vroegen om gedurende 6 weken ca 100 gram vis per dag te eten. Eerlijk gezegd waren we niet de eersten die dit idee hadden: vlak voordat wij onze studie startten verscheen in het gezaghebbend tijdschrift 'The Lancet' een artikel waarin werd gerapporteerd dat door het eten van zalm de tromboseneiging van bloedplaatjes sterk verminderde (4). Dit gunstige effect bleef zelfs bestaan toen de extra zalm weer uit de voeding werd weggelaten, zoals bleek uit controlemetingen bij dezelfde proefpersonen tot 11 weken daarna.

Wij bevestigden de antitrombotische werking van vis voor de dagelijkse consumptie van 100 gram makreel en toonden tevens aan dat bijna een jaar na het stoppen van het makreelsupplement de tromboseneiging bij deze proefpersonen nog steeds verlaagd was ten opzichte van de uitgangssituatie (5). Ook deze studie leek dus een langdurige anti-trombotische werking van een visrijke voeding aan te tonen.

Inderdaad, *leek*, want parallel aan deze studie hadden wij een vergelijkbare groep proefpersonen 100 gram vlees per dag laten eten en in deze controlegroep veranderde de tromboseneiging op precies dezelfde wijze. Wat ook de oorzaak van die dalende tromboseneiging tijdens de eerste 6 weken van deze studie mag zijn geweest, het was in ieder geval *niet* de visrijke voeding, want het effect trad ook op in de controlegroep.

Dit voorval illustreert dat het bij voedingsonderzoek onvoldoende is om proefpersonen hun eigen controle te laten zijn, zoals bij het onder (4) gerefereerde onderzoek het geval was. In plaats daarvan is een aparte controlegroep noodzakelijk om te kunnen corrigeren voor veranderende studieomstandigheden die niets met de voedingsinterventie te maken hebben maar kennelijk wél de meetresultaten kunnen beïnvloeden. Hierdoor kunnen onderzoeksresultaten ernstig vertekend worden en voor een betrouwbaar studieresultaat is een aparte controlegroep dan ook een absolute noodzaak.

Voeding en genen

De moderne mens is het product van een continue wisselwerking tussen zijn genen en zijn omgeving. 'Voeding' is één van de omgevingsfactoren die bepalen hoe bij een ieder die genetische potentie tot uitdrukking komt. Voeding beïnvloedt echter niet alleen de genetische expressie op korte termijn maar is ook in staat om de genetische constitutie op

de langere duur te veranderen. Dit evolutionaire proces verloopt echter zeer langzaam en algemeen wordt aangenomen dat de genetische aanpassing op omgevingsveranderingen tenminste 25 duizend jaar op die veranderingen achterloopt (6). Na de introductie van landbouw en vee-teelt -zo'n 10 duizend jaar geleden- en vooral na de industriële revolutie die nog geen 300 jaar achter ons ligt, is de samenstelling van onze voeding sterk veranderd. Onze genen zijn daar momenteel echter nog lang niet op ingesteld, zodat spijsvertering en metabolisme het moeten doen met enzymen en biochemische processen van zo'n 25 duizend jaar geleden. In feite leeft de moderne mens *metabool beschouwd* nog in het ste-nen tijdperk. Steeds meer stemmen worden gehoord dat dit anachro-nisme één van de oorzaken zou kunnen zijn van de huidige voedings-gerelateerde welvaartsziekten zoals hart- en vaatziekten, suikerziekte, overgewicht, kanker, enz. (7-9). Een consequentie van deze opvatting zou kunnen zijn dat voor een optimale ziektepreventie de samenstelling van onze voeding meer zou moeten lijken op die van de mens tijdens het paleolithische tijdperk, dus van de zogenaamde 'jager-verzamelaar'.

Paleolithische voeding

Waarin verschilt die paleolithische voeding dan van de huidige, zult u zich afvragen. De literatuur is op dit punt niet eenduidig, want de beschikbare gegevens zijn slechts fragmentarisch en een hierop geba-seerde reconstructie van het paleolithische dieet vereist nogal wat ver-onderstellingen (en als je het minder vriendelijk wilt formuleren: fanta-sie). Niettemin blijkt uit onderzoek bij bevolkingsgroepen die tot voor kort nog als jager-verzamelaar leefden dat de voeding van de vroege mens voor ca. 50% van dierlijke oorsprong was, relatief rijk aan eiwit en arm aan koolhydraten en een vetgehalte had dat vergelijkbaar was met de huidige 37 energie % (6,10). Koolstof-13 en stikstof-15 analyses van col-lageenresten aanwezig op de botten van de prehistorische mens bevestigen een eiwitrijke, koolhydraatarme en dus voornamelijk dierlijke voeding (11). Toch wijst niets er op dat de paleolithische mens leed aan de voedingsgerelateerde chronische ziekten zoals wij die momenteel kennen, zoals hart- en vaatziekten, hoge bloeddruk, diabetes, vetzucht, kanker, enz. Dit wordt ten dele verklaard door de veel hogere fysieke acti-viteit van de prehistorische mens, nodig om de dagelijks benodigde hoeveelheid calorieën bijeen te scharrelen (12,13). Daarnaast zal de kor-tere levensduur ten gevolge van (infectie)ziekten en (jacht)ongelukken een rol hebben gespeeld, evenals het feit dat er destijds niet gerookt

werd (14). Ook mag worden aangenomen dat hierbij tevens van belang was de relatief hoge inname van voedingsvezel, antioxidanten, B-vitaminen, ijzer en kalium, in combinatie met een betrekkelijk lage natriumconsumptie (7,15).

Prehistorische gezondheidslessen

Nu hoort u mij niet zeggen dat we voor een gezonde voeding meer producten van dierlijke oorsprong zouden moeten eten. Zowel ethische als economische motieven verzetten zich tegen een dergelijke opvatting. Niettemin denk ik dat er gezondheidslessen te trekken zijn uit de voeding van de prehistorische mens, met name óók ten aanzien van de vetconsumptie. Want hoewel de *hoeveelheid* vet in de prehistorische voeding nauwelijks verschilde van die in de moderne voeding, is er wel sprake van een beduidend verschil in de *samenstelling* van dat vet. Het vlees van in het wild levende dieren (zowel zoogdieren als vogels en vissen) bevat namelijk beduidend meer lange-keten, meervoudig onverzadigde vetzuren, LCPUFA's dus, dan het vlees van gekweekte varkens, koeien, kippen en vissen (16-19). Daardoor is de inname van deze vetzuren vandaag de dag dan ook beduidend geringer dan de hoeveelheid waarvoor we genetisch nog steeds zijn geprogrammeerd.

Weliswaar is, vooral door de teelt van gewassen met oliehoudende zaden, de huidige voeding rijk aan de essentiële vetzuren alfa-linoleenzuur en linolzuur waaruit in het lichaam LCPUFA's kunnen worden gemaakt, maar onze enzymsystemen hebben zich op deze situatie nog niet ingesteld en we zijn daarom niet in staat om essentiële vetzuren uit de voeding in voldoende mate om te zetten in functionele LCPUFA's. Ten gevolge daarvan is de huidige beschikbaarheid van LCPUFA's voor een optimale gezondheid wellicht te laag. Zoals ik u straks zal uitleggen heeft dat belangrijke consequenties.

Twee LCPUFA families

LCPUFA's behoren, biochemisch gezien, tot twee verschillende families: de omega-3 en de omega-6 familie. De 'stamvetzuren' van deze twee families zijn respectievelijk alfa-linoleenzuur uit onder andere raapzaadolie en linolzuur uit bijvoorbeeld zonnebloemolie. Deze twee essentiële vetzuren *kunnen* in het lichaam worden omgezet in functionele LCPUFA's, maar zoals reeds eerder opgemerkt, lukt dat bij mens erg slecht. Daarom moeten we die LCPUFA's ook rechtstreeks met de voe-

ding innemen. De bekendste LCPUFA's uit de omega-3 familie zijn eicosapentaenzuur (afgekort als EPA) en docosahexaenzuur (beter bekend als DHA). Deze vetzuren komen vooral voor in vette vis en worden daarom vaak 'visvetzuren' genoemd. De bekendste vertegenwoordiger van de omega-6 LCPUFA's is arachidonzuur, vaak afgekort als ARA, dat vooral in eidooiers, maar ook in vlees te vinden is. EPA, DHA en ARA zijn ook als voedingssupplementen verkrijgbaar. LCPUFA's vervullen een groot aantal voor het leven essentiële functies die voornamelijk berusten op hun aanwezigheid in de wanden van de cellen waaruit ons lichaam is opgebouwd.

De twee LCPUFA families worden vaak als elkaars tegenpolen gezien, waarbij ARA meestal als de 'bad guy' wordt afgeschilderd. Deze opvatting berust ondermeer op het feit dat in het lichaam uit ARA een stof kan worden gevormd, het thromboxaan A₂, die bloedplaatjes doet aggregeren en daardoor trombose kan veroorzaken (20). Door de inname van de visvetzuren EPA en DHA verdringen deze een deel van het ARA in de celmembranen en mede als gevolg daarvan neemt de productie van het protrombotische thromboxaan A₂ af (21). Het lag dus voor de hand de hierboven beschreven antitrombotische werking van vis aan deze verdringingsreactie toe te schrijven. Het is echter de vraag of dit terecht is, want er is nog geen studie gedaan naar de antitrombotische werking van EPA en DHA onder condities waarbij de ARA status door middel van suppletie constant gehouden wordt. Zolang de resultaten van een dergelijke studie niet bekend zijn zit ARA ten onrechte in de beklagdenbank en wordt bovendien voorbijgegaan aan de mogelijkheid dat de visvetzuren EPA en DHA een 'eigen' antitrombotisch effect hebben. Het is dan ook van belang dat een dergelijke studie alsnog wordt uitgevoerd.

LCPUFA's voor communicatie tussen cel en omgeving

Zoals reeds gezegd, berusten de functies van LCPUFA's voornamelijk op hun aanwezigheid in de lipiden van de celmembranen. Als onvervangbare bouwstenen van die membranen beïnvloeden zij de functie daarvan en als 'wachters aan de poort' (22) bepalen zij de communicatie van de cellen onderling en van de cellen met de buitenwereld. Dit geldt in bijzondere mate voor de *hersencellen* die relatief veel LCPUFA's bevatten. Op grond van voornamelijk dier-experimenteel onderzoek is het duidelijk geworden dat een adequate beschikbaarheid van LCPUFA's van groot

belang is voor een optimale ontwikkeling en functie van het centrale zenuwstelsel (23-25). Hersencellen met een afwijkend LCPUFA profiel functioneren niet goed, met het gevolg dat ook de hersenen zelf niet optimaal functioneren. Aangezien vanuit de hersenen nagenoeg alle lichaamsfuncties worden aangestuurd, zowel vóór als na de geboorte, kan dit gevolgen hebben voor de foetale ontwikkeling en het latere neuromentaal functioneren.

LCPUFA's en de evolutie van het menselijk brein

Het belang van LCPUFA's voor ontwikkeling en functie van het centrale zenuwstelsel wordt ook geïllustreerd door de opvatting dat hun beschikbaarheid in de voeding van doorslaggevende betekenis is geweest voor de evolutie van het humane brein en daarmee van de moderne mens als soort (26,27). Het veronderstelde belang van de LCPUFA beschikbaarheid voor de evolutie van het humane brein geldt met name voor die lange-keten, hoog-onverzadigde vetzuren die het meest in de hersenen voorkomen: arachidonzuur (ARA) en docosahexaeenzuur (DHA). Deze vetzuren kunnen in het lichaam worden opgebouwd uit respectievelijk linolzuur en alfa-linoleenzuur, de twee essentiële vetzuren van plantaardige oorsprong, maar dit proces verliep bij de voorlopers van de moderne mens, de voornamelijk plantaardig gevoede hominiden, nogal moeizaam, met als gevolg dat hun ARA en DHA beschikbaarheid laag was en hun hersenmassa klein bleef in relatie tot hun lichaamsgewicht.

Hominiden die op hun zwerftochten in het Oost-Afrikaanse Rift Valley gebied terecht kwamen, troffen daar echter een uniek ecosysteem aan dat rijk was aan eenvoudig te verkrijgen ARA en DHA uit dierlijke bron. Hierdoor nam hun consumptie van deze LCPUFA's toe, kon hun hersenmassa groeien en hun intelligentie toenemen. Op deze wijze ontwikkelde zich daar over een periode van ca 1.5 miljoen jaar het geslacht *homo* dat dankzij z'n toenemende intelligentie in staat bleek werktuigen en wapens te ontwikkelen. Hiermee kon met succes op dieren worden gejaagd, zodat de beschikbaarheid van voedings ARA en DHA niet langer tot het Rift Valley gebied beperkt bleef. Door deze voedingsgestuurde evolutionaire ontwikkeling was er geen noodzaak voor *homo sapiens* om betere enzymsystemen te ontwikkelen voor de productie van LCPUFA's uit essentiële vetzuren. Daarom is de moderne mens voor een optimale gezondheid afhankelijk gebleven van de beschikbaarheid van LCPUFA's

in de voeding. Er zijn aanwijzingen dat die afhankelijkheid groter is voor DHA dan voor ARA, zeer waarschijnlijk omdat de huidige voeding veel minder alfa-linoleenzuur dan linolzuur bevat en de onderlinge competitie voor de benodigde omzetting enzymen dus door alfa-linoleenzuur wordt verloren (28).

LCPUFA's, hersenfunctie en neuromentale stoornissen

Het belang van LCPUFA's voor een optimale hersenfunctie wordt ook geïllustreerd door de waarneming dat veel neuromentale stoornissen samen gaan met een abnormaal LCPUFA profiel. Pionier op dit onderzoeksgebied is de onlangs overleden David Horrobin die ik mij zal blijven herinneren als een eminente wetenschapper, een boeiend spreker, een inspirerende leraar en bovendien als een beminnelijk mens. Mede door het werk van Horrobin beschikken we over sterke aanwijzingen dat de LCPUFA status van mensen van invloed is op hun geestelijk welbevinden en neuro-mentaal functioneren (29). Zo blijken bijvoorbeeld manische depressiviteit (30-33) en schizofrenie (34-36) samen te gaan met verlaagde hoeveelheden LCPUFA's in het bloed. Ook voor ADHD (37,38) en autisme (39) is dit enkele malen beschreven. Of de afwijkende LCPUFA status (mede) oorzaak dan wel een gevolg van deze ziekten is, kan op grond van deze observationele studies niet worden vastgesteld. Daarvoor zijn interventiestudies nodig, waarin wordt nagegaan of normalisering van de LCPUFA status door toediening van deze vetzuren ook een afname van de klachten tot gevolg heeft.

De groep van Peet in Sheffield heeft, in samenwerking met Horrobin, baanbrekend onderzoek verricht naar de mogelijke betekenis van LCPUFA's voor de behandeling van depressiviteit en schizofrenie. Toediening van eicosapentaeenzuur (EPA), een vetzuur waaruit DHA gevormd kan worden en dat ook in visolie voorkomt, blijkt namelijk een duidelijke verbetering te geven bij depressieve patiënten die resistent bleken tegen de standaard therapie (40). Vergelijkbare resultaten werden gerapporteerd door Nemets en collega's (41). Peet en medewerkers vonden ook een gunstig effect van EPA bij schizofrene proefpersonen die behandeld werden met clozapine, een atypisch antipsychoticum (42). Deze verbetering was niet gecorreleerd met een hogere EPA of DHA status in het bloed, maar met hogere concentraties arachidonzuur (ARA). Dit wijst op het functionele belang van ARA voor een optimale hersenfunctie. Deze suggestie wordt ondersteund door bevindingen van Yao en medewerkers (43) dat hersenen van schizofrene patiënten minder

ARA bevatten dan hersenen van controlepersonen. De resultaten van andere studies naar de invloed van LCPUFA's bij schizofrenie zijn weliswaar inconsistent, maar niettemin bemoedigend (44-46). Ook bij ADHD zijn de resultaten van de twee interventiestudies die tot nu toe beschreven zijn niet gelijklopend: één studie vond een positief effect van LCPUFA suppletie (47), de andere niet (48).

DHA en postpartum depressie

Zoals reeds vermeld, hebben depressieve patiënten vaak een verminderde LCPUFA status. Met name de concentratie van omega-3 LCPUFA's in het bloed blijkt bij hen verlaagd te zijn (30-33). Deze vetzuren komen veel in vis en visolie voor en deze waarnemingen zijn dan ook in overeenstemming met de bevinding van Hibbeln dat mentale depressies minder vaak voorkomen in landen waar relatief veel vis wordt gegeten (49). Recentelijk publiceerde dezelfde auteur dat het voorkomen van postpartum depressie in een land negatief gecorreleerd is met het gemiddelde DHA gehalte van moedermelk in dat land (50). Dit suggereert dat een lage DHA status van moeders een risicofactor is voor het ontstaan van postpartum depressie.

Wij waren bijzonder in dit resultaat geïnteresseerd, want wij hadden bij een grote groep zwangere vrouwen waargenomen dat hun biochemisch vastgestelde 'functionele DHA status' in het bloed tijdens de zwangerschap daalt en na de bevalling slechts langzaam weer normaliseert (51). Wij vroegen ons dan ook af of de DHA status bij bevalling, dan wel de snelheid waarmee de DHA status na de bevalling weer normaliseert, van invloed zou kunnen zijn op het risico voor postpartum depressie. Recent onderzoek van onze groep lijkt deze vraag bevestigend te beantwoorden. Bij moeders die met behulp van een gevalideerde vragenlijst ca 8 maanden na de bevalling als 'depressief' werden gekarakteriseerd bleek namelijk dat de DHA status bij bevalling lager was (hoewel statistisch niet significant) en dat de postpartum stijging van hun DHA status significant minder snel was verlopen dan bij moeders die als 'niet-depressief' werden geclassificeerd (52). Het is te hopen dat deze bevindingen snel zullen leiden tot een interventiestudie bij zwangere en lacterende vrouwen naar de eventuele waarde van het visvetzuur DHA bij de preventie van postpartum depressie.

Zwangerschap, cognitie en LCPUFA's

DHA suppletie zou ook om een andere reden van belang kunnen zijn voor zwangeren. Iedereen kent wel -uit eigen ervaring dan wel uit verhalen van anderen- treffende voorbeelden van vergeetachtigheid en onhandigheid waarmee zwangerschap vaak gepaard gaat en indachtig het belang van LCPUFA's voor een optimale hersenfunctie (23-25,53) en het feit dat de biochemische LCPUFA status tijdens de zwangerschap beduidend terugloopt (51), ligt de suggestie voor de hand dat een afnemende LCPUFA status de oorzaak zou kunnen zijn van een verminderde cognitie tijdens de zwangerschap.

Nu zijn persoonlijke ervaringen bepaald geen garantie voor een betrouwbare weergave van de werkelijkheid en wij besloten daarom eerst op een objectieve wijze vast te stellen of zwangerschap wel écht samengaat met een afnemende cognitie, alvorens een mogelijk preventief effect van LCPUFA's daarop te onderzoeken. In samenwerking met de capaciteitsgroep Neuropsychologie en Psychiatrie werd inderdaad een cognitieve afname tijdens de zwangerschap vastgesteld: een woorden-leertaak werd door een groep zwangeren significant slechter uitgevoerd dan door een vergelijkbare groep niet-zwangeren en ook konden de zwangeren minder goed eerder opgeslagen informatie uit hun geheugen opdiepen (54).

Een slechtere cognitie tijdens de zwangerschap bleek ook uit de resultaten van een reactietijdstudie die we uitvoerden in samenwerking met de capaciteitsgroep Bewegingswetenschappen. Indien proefpersonen een dergelijke taak bij herhaling uitvoeren dan treedt een leereffect op waardoor de reactietijd steeds korter wordt. Wordt het tijdsinterval te groot, dan verleren de proefpersonen de taak en neemt de reactietijd weer toe. Zwangeren vertonen aanvankelijk eenzelfde leergedrag als niet-zwangeren, maar naarmate de zwangerschap vordert, wordt het leereffect minder en verdwijnt het zelfs helemaal, om na de bevalling weer terug te keren, ook al is het tijdsinterval relatief lang (55). Interventieonderzoek bij zwangeren zal moeten uitwijzen of LCPUFA's in staat zijn deze tijdelijke cognitieve afname te verminderen of te voorkomen. Indien dit het geval blijkt te zijn, dan mag worden verwacht dat zwangeren dank zij suppletie met LCPUFA minder betrokken zullen zijn bij vaak onbenullige, soms ook ernstige, maar altijd vervelende ongevallen in en om het huis.

Hebben chronische ziekten een foetale oorzaak?

Dankzij het pionierswerk van de groep van Barker in Southampton (56,57) en het hongerwinteronderzoek dat momenteel door Roseboom in Amsterdam wordt gecoördineerd (58,59) komen er steeds sterkere aanwijzingen dat het risico voor chronische ziekten zoals hart- en vaatziekten, diabetes en hoge bloeddruk ondermeer samenhangt met een suboptimale voeding tijdens de foetale ontwikkeling. Gezien het brede scala zeer fundamentele functies van EFA en LCPUFA's, is het aannemelijk dat de foetale beschikbaarheid van LCPUFA's (en dus de EFA en LCPUFA consumptie van de moeder tijdens de zwangerschap) één van de factoren is die hierbij een belangrijke rol speelt.

Het Maastrichtse LCPUFA geboortecohort

Bij onze studies naar de betekenis van essentiële vetzuren en hun LCPUFA's voor zwangerschap en foetale ontwikkeling (51,60) hebben wij in de loop der jaren gegevens verzameld over de essentiële vetzuur- en LCPUFA status van meer dan 1100 vrouwen tijdens de zwangerschap en van hun kinderen bij de geboorte. Dit cohort schept in principe de mogelijkheid om na te gaan of en zo ja op welke wijze de perinatale LCPUFA status -en dus de EFA en LCPUFA consumptie van de moeder tijdens de zwangerschap- samenhangt met de ontwikkeling van kinderen en met hun latere gezondheidstoestand. Indien significante verbanden worden gevonden, dan opent dit de mogelijkheid om via een aanpassing van de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap een bijdrage te leveren aan een optimale ontwikkeling, gezondheidsbevordering en ziektepreventie van hun kinderen.

Het wetenschappelijk belang van een dergelijke benadering wordt geïllustreerd door het Zutphen cohort, dat indertijd in het kader van de klas-sieke 7-landen studie (61) door Van Buchem, den Hartog en Dalderup is opgestart en dat vanaf 1978 door Kromhout wordt geleid. Studies op basis van dit cohort hebben veel nieuwe inzichten opgeleverd over de betekenis van de voeding voor de ontwikkeling van chronische ziekten tijdens het latere leven. Deze inzichten zijn gedurende de laatste 2 decennia beschreven in meer dan 90 publicaties in toonaangevende tijdschriften als *The Lancet* en *The New England Journal of Medicine*. Het belang van het 'Maastricht LCPUFA Birth Cohort' heeft zich reeds nu bewezen, zoals mag blijken uit het volgende voorbeelden uit de praktijk van de experimentele voedingskunde.

Gamma-linoleenzuur, overgewicht en suikerziekte

Overgewicht is een gezondheidsprobleem van de eerste orde, omdat het samen gaat met een verhoogd risico op bijvoorbeeld Diabetes Mellitus Type 2, de zogenaamde ouderdomsdiabetes, en hart en vaatziekten.

Van essentiële vetzuren en hun LCPUFA's is bekend dat zij heel fundamentele invloeden hebben op processen en condities die bij het ontstaan van deze ziekten een rol spelen, zoals de insuline resistentie en het lipidenmetabolisme. Wij hebben daarom onderzocht of de essentiële vetzuur en LCPUFA status van kinderen bij geboorte samenhangt met het risico voor overgewicht, diabetes type 2, en hart- en vaatziekten van 7-jarigen. Zoals door Rump uitvoerig werd gedocumenteerd, is een dergelijk onderzoek op jonge leeftijd reeds zinvol omdat kinderen met een voor hun leeftijd ongunstig risicoprofiel voor chronische ziekten een grote kans hebben om ook als volwassenen tot de hoog-risicogroepen te gaan behoren. Ook spelen versturende variabelen zoals rook- en drinkgedrag nog geen rol bij kinderen (62). Bovendien mag worden verwacht dat preventieve maatregelen effectiever zullen zijn naarmate er op jongere leeftijd mee wordt begonnen.

In totaal werd bij ruim 250 zevenjarige kinderen van wie de EFA en LCPUFA status bij geboorte bekend was bloed afgenomen voor meting van een aantal risico-indicatoren voor hart- en vaatziekten, diabetes mellitus en overgewicht. Bovendien werden huidplooiemetingen verricht voor het schatten van de hoeveelheid lichaamsvet van de kinderen. Verbanden met de perinatale vetzuurstatus werden onderzocht na correctie voor relevante versturende variabelen zoals zwangerschapsduur, geslacht, leeftijd en vetzuurstatus tijdens de vervolgmetingen. Uit de resultaten van deze studie bleek dat de berekende insulineresistentie op 7-jarige leeftijd -en dus het risico op type-2 diabetes later- significant lager was, naarmate de hoeveelheid gamma linoleenzuur in het bloed bij geboorte hoger was. Dit gold met name voor de wat lichtere kinderen (63). Vergelijkbare verbanden werden gevonden voor de hoeveelheid lichaamsvet van de kinderen (63) en de triglyceridenconcentratie in hun bloed (62). Triglyceriden zijn lipiden die, naast cholesterol, het ontstaan van hart- en vaatziekten bevorderen.

Gamma-linoleenzuur is een derivaat van linolzuur en het komt o.a. voor in de olie uit zaden van de teunisbloem en de bernagie plant. Tezamen suggereren deze bevindingen dat een betere foetale beschikbaarheid

van gamma-linoleenzuur -en dus een hogere inname van dit vetzuur door de moeder tijdens de zwangerschap- van belang kan zijn voor een betere preventie van diabetes mellitus type-2, overgewicht en bepaalde vormen van hart- en vaatziekten. Interventieonderzoek is echter nodig om deze suggestie te toetsen.

Foetale DHA beschikbaarheid en latere hersenfuncties

Tijdens de foetale ontwikkeling heeft hersengroei absolute voorrang en de relatieve groeisnelheid van de hersenen is bij de mens het grootst rondom de geboorte. Een adequate aanvoer van hersenbouwstenen, waaronder de LCPUFA's, is in deze periode dan ook van groot belang. Bij de kinderen van ons cohort bleek de LCPUFA status bij geboorte zeer variabel te zijn en de vraag doet zich dan ook voor of dat mogelijk gevolgen heeft voor de ontwikkeling van die kinderen. Tijdens de foetale ontwikkeling wordt schedelgroei bepaald door groei van de hersenen en afgezien van notoire pathologie is de schedelomtrek van kinderen dan ook een zeer betrouwbare maat voor hun hersenmassa gebleken (64). In ons cohort werden sterke aanwijzingen gevonden dat een hogere DHA status bij geboorte samen gaat met een grotere hoofdomtrek (65) en dus met een grotere hersenmassa en Lundgren en medewerkers toonden onlangs aan dat de schedelomtrek bij geboorte positief geassocieerd is met het intellectueel vermogen op volwassen leeftijd (66). We besloten daarop te onderzoeken of de DHA status bij geboorte van invloed is op een aantal hersenfuncties op 7-jarige leeftijd, zoals die blijken uit intelligentie, gezichtsscherpte en bewegingskwaliteit.

Bij meer dan driehonderd 7-jarige kinderen van ons geboortecohort voerden we, in samenwerking met de capaciteitsgroepen medische psychologie, kindergeneeskunde, neurologie, en klinische neuro-fysiologie, een aantal cognitieve en bewegingstests uit en bij een deel van deze populatie werd bovendien een omvangrijk elektrofysiologisch onderzoek verricht. Verbanden met de perinatale DHA beschikbaarheid werden onderzocht na correctie voor relevante versturende variabelen zoals sociaal economische status, intelligentie van de moeder, vetzuurstatus op 7-jarige leeftijd en opvoedingsstijl van de ouders. Voor dit laatste hadden we samenwerking gezocht met het Onderzoeksinstituut voor Gezins- en Jeugdzorg van de Katholieke Universiteit Nijmegen. De belangrijkste resultaten van deze studie kunnen als volgt worden samengevat:

De perinatale DHA beschikbaarheid bleek niet geassocieerd te zijn met de cognitieve uitkomsten op 7 jaar. Ongeacht de hoeveelheid DHA in het navelstrengbloed was de score op de gebruikte intelligentietesten nagevoeg gelijk (67). Bij een kleiner cohort van 3,5 jarige kinderen bleek ook geen significante relatie te bestaan tussen deze variabelen (68).

De gezichtsscherpte, op 7-8 jarige leeftijd gemeten bij ca. 60 kinderen, was positief geassocieerd met de DHA status bij geboorte (69). Dit duidt er op dat het netvlies -in feite een onderdeel van de hersenen- bij kinderen beter functioneert naarmate hun DHA status bij geboorte hoger is. Bovendien bleek uit electroneurofysiologische metingen bij een deel van deze kinderen dat de tijd die visuele prikkels nodig hebben om de hersenschors te bereiken korter is, naarmate de DHA beschikbaarheid bij geboorte hoger is (69). Tenslotte werd in het onderzochte cohort ook een positief significant verband gevonden tussen de kwaliteit van bewegen op 7-jarige leeftijd en de DHA status bij geboorte (69). Onlangs werd door de groep van kinderneuroloog Vles gepubliceerd dat de kwaliteit van bewegen, gemeten met de door hen ontwikkelde en door ons toegepaste testmethode, een significant voorspellende waarde heeft voor het latere risico op ADHD (70). Dit wijst er op dat een adequate DHA voorziening tijdens de foetale hersenontwikkeling wellicht van invloed is op het latere gedrag van kinderen.

Foetaal DHA en gedrag tijdens de kinderleeftijd

Van een deel van de door ons onderzochte kinderen beschikken we over een door de ouders ingevulde, gevalideerde gedragsvragenlijst. Deze lijsten zijn onlangs uitgewerkt door Dr. Krabbendam van de groep Sociale Psychiatrie en uit haar analyse blijkt dat het internaliserend gedrag van kinderen op 7-8 jarige leeftijd problematischer is, naarmate hun DHA status bij geboorte lager was. Als deze relatie inderdaad causaal blijkt te zijn dan betekent dit ondermeer dat de kans die kinderen lopen om later depressief gedrag te gaan vertonen groter is, naarmate de DHA beschikbaarheid tijdens hun foetale ontwikkeling geringer is.

Samenvattend suggereren deze resultaten dat een hogere DHA status bij geboorte -en dus een hogere consumptie van het visvetzuur DHA door de moeder tijdens de zwangerschap- een positieve invloed kan hebben op bepaalde aspecten van hersenfunctie en gedrag op 7 tot 8-jarige leeftijd. Gezien het potentiële belang van deze verbanden dient prioriteit gegeven te worden aan interventiestudies om deze suggestie

te toetsen. Bovendien lijkt het zinvol de hierboven beschreven studies uit te breiden tot de andere kinderen van het geboortecohort en deze kinderen in hun ontwikkeling te blijven volgen.

Meting van compliantie is essentieel

Zoals blijkt uit de zojuist beschreven studies is experimenteel voedingskundig onderzoek sterk multidisciplinair van karakter en strekt het zich uit tot over de grenzen van de eigen capaciteitsgroep, faculteit en universiteit. Ons onderzoek heeft bijzonder geprofiteerd van deze multidisciplinaire samenwerking.

Daarnaast moet vooral óók worden genoemd de medewerking van honderden proefpersonen die een onmisbare rol in ons onderzoek hebben vervuld. Hun inzet om zich aan de soms lastige regels van een voedingsstudie te houden, de zogenaamde compliantie, zijn van eminente betekenis voor de nauwkeurigheid en betrouwbaarheid van de onderzoeksresultaten. Ik illustreer met een andere ervaring uit de makreelstudie waarover ik u in het begin vertelde en het is met dit voorbeeld dat ik deze caleidoscopische bespreking van de experimentele voedingskunde afsluit.

De makreelstudie vereiste dat de proefpersonen van de experimentele groep 100 gram makreelpasta per dag aten, terwijl de controlepersonen 100 gram vleespasta moesten eten. Omdat de persoonlijke omstandigheden waaronder een dergelijke 'opdracht' moet worden uitgevoerd beduidend kunnen verschillen, is het waarschijnlijk dat de dieetrouw niet van alle proefpersonen precies gelijk zal zijn. Dit aspect van de compliantie moet daarom met zorg worden vastgesteld. Voor makreel is dat niet zo moeilijk, want deze vissoort bevat de bekende LCPUFA's EPA en DHA en de concentraties van deze vetzuren in het bloed weerspiegelen de makreelconsumptie redelijk betrouwbaar (71). In vlees komen echter géén stoffen voor die op een eenvoudige manier voor het meten van de dieetrouw gebruikt kunnen worden en daarom hadden we aan de vleespasta een bepaalde hoeveelheid van een merkstof toegevoegd die in de urine goed gemeten kan worden. Op deze wijze konden we toch nagaan of iedereen wel netjes z'n 100 gram per dag opat. Uiteraard hadden we dezelfde hoeveelheid van die stof ook aan de makreelpasta toegevoegd om de dieetrouw in beide groepen goed met elkaar te kunnen vergelijken.

Uit onze metingen bleek dat ondanks alle goede bedoelingen en grote inzet van de vrijwilligers, hun dieetrouw maar matig was. In plaats van de beoogde 100 gram hadden ze maar ongeveer 80 gram per dag van de voedings-supplementen gegeten (72). Bovendien was er binnen beide groepen sprake van een behoorlijke spreiding. Het resultaat van dit alles was dat het effect van de makreelpasta op de tromboseneiging van de proefpersonen niet wezenlijk verschilde van dat in de controlegroep wanneer alle proefpersonen, ongeacht hun compliantie, in de vergelijking werden betrokken. Weliswaar was er een tendens voor een verlaging van de tromboseneiging door de makreelpasta, maar dit effect was niet van toeval te onderscheiden. Wanneer proefpersonen met een relatief slechte compliantie met elkaar werden vergeleken bleek er *helemaal* geen verschil tussen beide groepen te zijn. Alleen bij proefpersonen met een goede compliantie was er een statistisch significant verschil tussen beide groepen en het effect was sterker naarmate de compliantie hoger was. (5). Voor een optimale betrouwbaarheid van voedings-onderzoek moeten de resultaten ervan dan ook worden gecorrigeerd voor verschillen in compliantie.

Metten is weten

Dat bij het vaststellen van die compliantie niet kan worden afgegaan op de reactie van proefpersonen blijkt wel uit het volgende.

Aan het eind van de studie ontvingen we een brief waarin een deelnemer informeerde of er nog blikjes makreel over waren. In dat geval hield hij zich daarvoor 'warm aanbevolen'. Kennelijk vond hij de makreelpasta erg smakelijk. Dat bleek ook uit het hoge gehalte visvetzuren in zijn bloed. Tot onze stomme verbazing bleek zijn urine echter nagenoeg vrij van de toegevoegde merkstof. In tegenstelling tot een gemiddelde compliantie van zo'n 80%, werd bij deze proefpersoon een dieetrouw gemeten die varieerde tussen 3 en 7%! Toen we hem met dit feit confronteerden viel hij door de mand: hij vond de door ons verstrekte makreelpasta niet om te eten en had in plaats daarvan zelf makreel gekocht en daarvan dagelijks zo'n 100 gram gegeten.

Het is niet moeilijk te raden wat er met zijn blikjes makreel is gebeurd en waarom hij de overgebleven blikjes wel wilde hebben.....

Nawoord

Mijnheer de Rector, dames en heren,

De periode van bijna 23 jaar die ik, met een korte onderbreking, aan de Universiteit Maastricht heb mogen doorbrengen heeft mij veel voldoening geschonken, mede dank zij een gedegen 20-jarige opleiding aan de 'Universiteit van Vlaardingen', zoals in vroeger jaren het Unilever Research Laboratorium wel werd genoemd.

De dagelijkse studie, het dóórploegen van ontelbare meetgegevens en het dóórdenken van de mogelijke betekenis ervan, de gouden momenten van zien en *inzien* en de resultaten van dat alles in publicaties en presentaties –op de omslag van dit boekje weergegeven door mijn vriend Len Munnik- hebben mijn leven dusdanig verrijkt, dat ik vermoedelijk een lange periode nodig zal hebben om af te kicken.

Ik dank alle collega's, zowel in Maastricht als destijds in Vlaardingen, alle promovendi, medewerkers en studenten die aan deze verrijking hebben bijgedragen. In het bijzonder wil ik hier noemen die collega's die niet meer onder ons zijn: Rob Kalafusz, Foppe ten Hoor, Ed Beckers en Jo Wierds.

Tenslotte wat dat afbouwen betreft: ik stel mij voor in de komende periode nog een bijdrage te leveren aan de opzet van een actieve beheersstructuur van het Maastrichtse LCPUFA geboortecohort en aan de verdere wetenschappelijke exploitatie ervan. Ik hoop dat het cohort spoedig een structurele plaats binnen het universitaire voedingsonderzoek krijgt toebedeeld, zodat het ook na mijn volledige terugtrekken kan blijven bijdragen aan de verwezenlijking van het doel van wetenschappelijk voedingsonderzoek, zoals ik dat aan het begin van dit college heb verwoord: de voeding van de mens zodanig te optimaliseren dat de genetische mogelijkheden van ieder individu volledig tot uitdrukking kunnen komen.

Mijn laatste woorden zijn voor Netty, Marco en Janneke en Silvio.

Na het gereed komen van mijn proefschrift, nu al weer 22 jaar geleden, schreef ik: 'we hebben veel in te halen'. Ik ben bang dat er te weinig van terecht gekomen is. Met hernieuwde inzet zal ik proberen er voor jullie te zijn, zoals jullie er voor mij steeds waren. Dank jullie wel!

Ik heb gezegd.

Referenties

1. 'Cogito ergo sum', R. Descartes (1596-1650).
2. Hornstra G. Vetzuren, essentieel van de wieg tot het graf. Oratie Universiteit Maastricht, 15 november 1996.
3. Hornstra G. The significance of fish and fish-oil enriched food for prevention and therapy of ischaemic cardiovascular disease. In: A.J. Vergroesen and M.A. Crawford (Eds): The role of fats in human nutrition II. Academic Press 1989; 151-235.
4. Thorngren M, Gustafson A. Effects of 11-week increases in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids, and platelet aggregation. *Lancet* 1981; 2: 1190-93.
5. Houwelingen ACvan, Kester ADM, Hornstra G. Effect of moderate fish intake on platelet aggregation and ATP release in human blood. *Nutr Res* 1989; 9: 1187-96.
6. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *New Engl J Med* 1985; 312: 283-290.
7. Eaton SB, Eaton SB 3rd. Paleolithic vs modern diets -- selected pathophysiological implications. *Eur J Nutr* 2000; 39: 67-70.
8. Milton K. Back to basics: why foods of wild primates have relevance for modern human health. *Nutrition* 2000; 16: 480-83.
9. Eaton SB, Cordain L, Eaton SB. An evolutionary foundation for health promotion. *World Rev Nutr Diet* 2001; 90: 5-12.
10. Cordain L, Brand Miller J, Eaton SB, Mann N, Holt SHA, Speth JD. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 682-92.
11. Richards MP, Pettitt PB, Stiner MC, Trinkaus E. Stable isotope evidence for increasing dietary breadth in the European mid-upper paleolithic. *PNAS* 2001; 98: 6528-32.
12. Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB, Eaton SB III. Physical activity, energy expenditure and fitness: an evolutionary perspective. *Int J Sports Med* 1998; 19: 328-35.
13. Milton K. Protein and carbohydrate resources of the Maku Indians of northwestern Amazonia. *Am Anthropol* 1984; 86: 163-66.
14. Walker ARP. Are health and ill-health lessons from hunter gatherers currently relevant? *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 353-56.
15. Eaton SB, Eaton SB III, Konner MJ. Paleolithic nutrition revisited: A twelve-year retrospective on its nature and implications. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 207-16.

16. Cordain L, Watkins BA, Florant GL, Kelher M, Rogers L, Li Y. Fatty acid analysis of wild ruminant tissues: evolutionary implications for reducing diet-related chronic disease. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 181-91.
17. Crawford MA, Casperd NM, Sinclair AJ. The long chain metabolites of linoleic and linolenic acids in liver and brains of herbivores and carnivores. *Comp Biochem Physiol* 1976; 54B: 395-401.
18. Broadhurst CL, Wang Y, Crawford MA, Cunnane SC, Parkington JE, Schmidt WF. Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early Homo sapiens. *Comp Biochem Physiol* 2002; B131: 653-73.
19. Eaton SB, Eaton SV III, Sinclair AJ, Cordain L, Mann NJ. Dietary intake of long-chain polyunsaturated fatty acids during the paleolithic. *World Rev Nutr Diet* 1998; 83: 12-23.
20. Hornstra G. Thromboxanes and ischaemic vascular disease. *Neth J Med* 1982; 25: 6-14.
21. Hornstra G, Haddeman E. Effect of dietary fatty acid composition on platelet and vascular prostanoid formation. in: Woolf N (Ed): *Biology and Pathology of the Vessel Wall*. Praeger Scientific 1983; 119-28.
22. Boldingh J. Lipiden, wachters aan de poort. Inaugurele rede Rijksuniversiteit Utrecht, 1966.
23. Bourre JM, Bonneil M, Chaudiere J, Clement M, Dumont O, Durand G, Lafont H, Nalbone G, Pascal G, Piciotti M. Structural and functional importance of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. *Adv Exp Med Biol*. 1992; 318 :211-29.
24. Uauy R, Mena P, Rojas C. Essential fatty acids in early life: structural and functional role. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 3-15.
25. Wainwright PE. Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 61-69.
26. Broadhurst CL, Cunnane SC, Crawford MA. Rift valley lake fish and shellfish provided brain-specific nutrition for early Homo. *Brit J Nutr* 1998; 79: 3-21.
27. Crawford M. Cerebral evolution. *Nutr Health* 2002; 16: 29-34.
28. Hornstra G. Importance of polyunsaturated fatty acids of the n-6 and n-3 families for early human development. *Eur J Lipid Sci Technol* 2001; 102: 379-89.
29. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophre-

- nia. *Schizophr Res* 1998; 30: 193-208.
30. Stoll AL, Locke CA, Marangell LB, Severus WE. Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 329-37.
 31. Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord* 1998; 48: 149-55.
 32. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res*. 1999; 85: 275-91.
 33. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 1996; 31: S157-61.
 34. Khan MM, Evans DR, Gunna V, Scheffer RE, Parikh VV, Mahadik SP. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res* 2002; 58:1-10.
 35. Assies J, Lieveise R, Vreken P, Wanders RJ, Dingemans PM, Linszen DH. Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 510-22.
 36. Peet M, Laugharne JD, Mellor J, Ramchand CN. Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients, and the clinical effects of dietary supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 55: 71-75.
 37. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR, Burgess JR. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 761-8
 38. Richardson AJ, Puri BK. The potential role of fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 79-87.
 39. Bell JG, Sargent JR, Tocher DR, Dick JR. Red blood cell fatty acid compositions in a patient with autistic spectrum disorder: a characteristic abnormality in neurodevelopmental disorders? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 21-5.
 40. Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite

- apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59 :913-19.
41. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 477-79.
 42. Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 7-18.
 43. Yao JK, Leonard S, Reddy RD. Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2000; 42: 7-17.
 44. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acids (fish or evening primrose oil) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001257.
 45. Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1596-98.
 46. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2071-74.
 47. Richardson AJ, Puri BK. 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 233-39.
 48. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001; 139: 189-96.
 49. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998; 351: 1213.
 50. Hibbeln JR. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J Affect Disord* 2002; 69: 15-29.
 51. Al MDM, Houwelingen ACvan, Hornstra G. Long chain polyenes, pregnancy and pregnancy outcome *Am J Clin Nutr* 2000; 7: 285S-91S.
 52. Otto SJ, Groot RHMde, Hornstra G. Increased risk of postpartum

- depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, in druk.
53. Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chem Phys Lipids*. 2000; 106: 1-29.
 54. Groot RHMde, Hornstra G, Roozendaal N, Jolles J. Memory performance but not information processing speed is compromised during early pregnancy. *J. Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25: 482-88.
 55. Groot RHMde, Adam JJ, Hornstra G. Selective attention deficits during human pregnancy. *Neuroscience Lett* 2003; 340: 21-24.
 56. Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life. London: BMJ books, 1994.
 57. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1235-39.
 58. Lumey LH, Stein AD, Ravelli ACJ. Timing of prenatal starvation in women and birth weight in their first and second born offspring: the Dutch famine birth cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol* 1995; 61: 23-30.
 59. Roseboom TJ, Meulen JHvander, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin Res* 2001; 4: 293-98.
 60. Hornstra G. Essential fatty acids in mothers and their neonates. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1262S-69S.
 61. Kromhout D, Menotti A, Bkackburn H (Eds) Prevention of coronary heart disease. Diet, lifestyle and risk factors in the Seven Countries Study. Kluwer Academic Publishers, Norwell USA and Dordrecht, The Netherlands, 2002.
 62. Rump P. Polyunsaturated fatty acids & the fetal origins hypothesis. A study on cardiovascular risk indicators in children. Thesis, Universiteit Maastricht, 2002.
 63. Rump P, Popp-Snijders C., Heine RJ, Hornstra G. Components of the insulin resistance syndrome in 7-year-old children: relations with birth weight and the polyunsaturated fatty acid content of umbilical cord plasma phospholipids. *Diabetologia* 2002; 45: 349-55.
 64. Cooke RWI, Lucas A, Yudkin PLN, Pryse-Davies J. Head circumference as an index of brain weight in the fetus and newborn. *Early Hum Dev* 1977; 1: 145-49.

65. Hornstra G. Importance of polyunsaturated fatty acids of the n-6 and n-3 families for early human development. *Eur J Lipid Sci Technol* 2001; 102: 379-89.
66. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res* 2001; 50: 91-96.
67. Bakker EC, Ghys AJ, Kester AD, Vles JS, Dubas JS, Blanco CE, Hornstra G. Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and cognitive function at 7 y of age. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 89-95.
68. Ghys A, Bakker E, Hornstra G, Van den Hout M. EFA status at birth and cognitive development at 4 years of age. *Early Human Dev* 2002; 69: 83-90.
69. Bakker EC. Long-chain polyunsaturated fatty acids and child development. Thesis, Unibersiteit Maastricht, 2002.
70. Kroes M, Kessels AG, Kalff AC, Feron FJ, Vissers YL, Jolles J, Vles JS. Quality of movement as predictor of ADHD: results from a prospective population study in 5- and 6-year-old children. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 753-60.
71. Houwelingen ACvan, Kester ADM, Kromhout D, Hornstra G. Comparison between the habitual fish intake of polyunsaturated fatty acids and their concentrations in serum lipid fractions. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43: 11-20.
72. Houwelingen ACvan, Nordøy A, Beek Evd, Houtsmuller UMT, Metz Mde, Hornstra G. Effect of a moderate fish intake on blood pressure, bleeding time, hematology and clinical chemistry in healthy males. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 424-36.