

Fatty acids, pregnancy and cognition

Citation for published version (APA):

de Groot, R. H. M. (2003). *Fatty acids, pregnancy and cognition*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Drukkerij Deurenberg Kerkrade B.V. <https://doi.org/10.26481/dis.20031106rg>

Document status and date:

Published: 01/01/2003

DOI:

[10.26481/dis.20031106rg](https://doi.org/10.26481/dis.20031106rg)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Fatty acids, Pregnancy, and Cognition



SUMMARY

Essential fatty acids (EFAs) and their longer-chain more-unsaturated derivatives, the LCPUFAs, are important for human development and health. This is especially true for the LCPUFAs docosahexaenoic acid (22:6n-3, DHA) and arachidonic acid (20:4n-6, AA), which are the predominant LCPUFAs in brain tissue. Previous studies have revealed a decrease of the biochemical EFA status during pregnancy, which could possibly have consequences for the cognitive development of the neonate. In addition, it has been shown that different neuropsychiatric disorders are associated with decreased plasma DHA concentrations. Since anecdotal evidence suggests that pregnant women are suffering from memory loss and concentration problems, we proposed that there could be an association with the decreasing DHA level during pregnancy.

In order to investigate a possible association between EFAs, cognition, and pregnancy, a group of 60 pregnant women was followed from week 14 of gestation until 32 weeks after delivery. Half of this group consumed a margarine enriched with the EFAs alpha-linolenic acid (ALA, 18:3n-3) and linoleic acid (LA, 18:2n-6), the precursor fatty acids of DHA and AA, respectively, whereas the other half of the group received a margarine enriched with LA only. Moreover, a group of 60 nonpregnant women, matched for age and education, was followed for a comparable time span. From both pregnant groups as well as from the non-pregnant group performances on a battery of neurocognitive tasks were recorded repeatedly and medical and demographic variables were collected. In addition, blood samples were drawn for fatty acid analyses. More information concerning the background and the purpose of this study are given in **Chapter 1**.

Previous studies have shown that the maternal EFA concentrations might become sub-optimal during pregnancy, while these fatty acids, and DHA especially, are very important for development of the fetus. In addition, it has been demonstrated that increment of the DHA status by fish oil supplementation results in a decrement of the AA status. Since hardly anything is known about the structural role of this fatty acid in the central nervous system, it seems prudent to prevent such a decrease. Therefore, in **Chapter 2** an experimental study is described in which it was tried to stabilize the maternal LCPUFA status - and thereby improve that of their neonates- by means of supplementation during pregnancy with the precursor fatty acids ALA and LA. Intake of the experimental margarine (enriched with ALA and LA) resulted in higher maternal plasma concentrations of ALA, eicosapentaenoic acid (20:5n-3, EPA), and docosapentaenoic acid (22:5n-3, DPA), and lower maternal plasma concentrations of adrenic acid (22:4n-6, AdrA), and Osbond acid (22:5n-6, ObA) compared to the pregnant women in the control group (LA only). However, the well known pregnancy-associated decreases of relative DHA and AA concentrations in maternal plasma phospholipids were not prevented by intake of the ALA+LA supplement. The lower ObA concentration in the experimental group nonetheless suggests that the *functional* DHA status might have been somewhat increased. This could imply that any additional DHA that may have been produced from the supplemented ALA was directly transferred to certain (fetal?) target tissues. With respect to the neonatal fatty acid concentrations it was found that maternal ALA+LA supplementation hardly increased the neonatal DHA status and did not prevent the reduction of AA. No significant differences between the two groups were found regarding the neonatal outcome parameters.

Because pregnancy is characterized by a decreased DHA and AA status and because these fatty acids could be important for optimal brain functioning, a possible association between pregnancy and cognitive functioning was investigated as described in **Chapter 3**.

Performances on a neurocognitive test battery of women during early pregnancy were compared to performances of nonpregnant women on this battery. Women during week 14 of pregnancy performed worse on cognitive tasks compared to nonpregnant women. This was especially the case for those tasks measuring aspects of memory, whereas performance on tasks, measuring speed of information processing, was not different between the two groups. These results suggest that various memory functions are affected differently by early pregnancy. However, because the study had a cross-sectional design it is not allowed to interpret the findings in terms of causality.

The difference in the course of cognitive functioning between pregnant and nonpregnant women is highlighted in **Chapter 4**. Cognitive performance of the two groups was compared at different moments in time during pregnancy as well as after delivery (or at comparable moments in time for the nonpregnant group). The reduced memory performances of the pregnant women in week 14 of gestation, as has been seen before in Chapter 3, persisted during pregnancy. In addition, some aspects of memory were still worse 32 weeks after delivery in the pregnant compared to the nonpregnant group. However, because of the cross-sectional design of the study it is still possible that this finding is the consequence of selection bias. Therefore, a longitudinal follow-up study, starting in advance of conception is necessary in order to investigate the causality of the association. The period of 'early motherhood' (32 weeks postpartum) appeared to be characterized by a decreased performance on tasks measuring speed of information processing, while these cognitive functions were not reduced during pregnancy as compared to the non-pregnant control group. Consequently, here a causal relationship might be true.

Chapter 5 focuses on selective attention, as measured by the 'finger precuing task' during and after pregnancy. By means of this finger precuing task performance differences between pregnant and non-pregnant women at weeks 14, 17, 29, and 36 of gestation as well as 32 weeks after delivery were studied. The results of this study show that selective attention decreases during the course of pregnancy and that the difference between pregnant and non-pregnant women is largest at week 36 of pregnancy. Interestingly, 32 weeks after delivery the difference between the groups were comparable to the situation during early pregnancy and no longer statistically significant. These results indicate that selective attention decreases during the course of pregnancy, but normalizes after delivery.

Since it has been shown in the previous chapters that pregnancy can be associated with differences in cognitive functioning, cognitive performance was also compared between the two groups of the supplementation study as described in Chapter 2. However, cognitive functioning of pregnant women in the experimental group (ALA+LA) was not significantly different from that of pregnant women in the control group (LA). This indicates that ALA supplementation during pregnancy has no significant effect on neurocognitive functioning during pregnancy and 32 weeks after delivery (**Chapter 6**). This could be ascribed to the fact that ALA+LA supplementation was not able to increase the plasma DHA concentrations. (See Chapter 2). To further explore the possible relationship between DHA status and cognition, partial correlation coefficients were calculated between plasma DHA concentrations and the performance on the various cognitive tests. It appeared that higher plasma DHA concentrations were associated with decreased performance on the finger precuing task in week 14 of gestation and 32 weeks postpartum. These last results suggest a negative, rather than a positive association between DHA and certain aspects of cognitive functioning. In Chapter 8 (general discussion) this is further discussed.

Recent literature points out the possible importance of DHA in preventing postpartum

depression. Therefore, as described in **Chapter 7**, we investigated the association between the DHA status of women and the presence of depressive symptoms after delivery. The Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) was used 32 weeks after delivery to evaluate retrospectively the possible presence of depressive symptoms. The DHA status itself did not correlate with the presence of depressive symptoms. However, a rapid postpartum recovery of the DHA availability was associated with a reduced risk on postpartum depressive symptoms, whilst a relatively slow postpartum increase was associated with a 10 percent higher chance on development of postpartum depressive complaints.

Finally, in **Chapter 8** the findings of the above-mentioned studies are discussed and further evaluated with additional analyses. Since ALA+LA supplementation during pregnancy could not avoid the usual decreasing DHA and AA concentrations in this period, it is proposed that supplementation during pregnancy with DHA and AA might lead to more promising results. However, additional analyses as described for pregnant women in Chapter 6, showed that also in a group of nonpregnant women some negative associations exist between plasma n-3 LCPUFA concentrations and cognitive performance. Since this is in contrast to findings by others, further studies are necessary before clear conclusions can be drawn about the possible role of fatty acids in cognitive functioning. Therefore, future studies in which subjects will be supplemented with DHA and AA need to be conducted with care.

SAMENVATTING

Vetzuren, zwangerschap en cognitie



SAMENVATTING

Essentiële vetzuren en hun langere-keten, hoger-onverzadigde derivaten, de LCPUFA's, zijn belangrijk voor de ontwikkeling en de gezondheid van de mens. Dit geldt met name voor de LCPUFA's docosahexaeenzuur (22:6n-3, DHA) en arachidonzuur (20:4n-6, AA), die in hoge concentraties in het hersenweefsel voorkomen. Eerdere studies hebben aangetoond dat de biochemisch gemeten essentiële vetzuurstatus van vrouwen daalt tijdens de zwangerschap en dat dit consequenties kan hebben voor de cognitieve ontwikkeling van het kind. Daarnaast is aangetoond dat bepaalde neuropsychologische functiestoornissen gepaard kunnen gaan met een verlaagde plasma DHA concentratie. Daar regelmatig gerapporteerd wordt dat zwangeren last kunnen hebben van geheugenverlies en concentratiestoornissen hebben wij geopperd dat dergelijke cognitieve problemen mogelijk verband houden met de dalende DHA status tijdens de zwangerschap.

Om het verband tussen essentiële vetzuren, cognitie en zwangerschap te onderzoeken werd een groep van 60 zwangere vrouwen gevolgd vanaf week 14 van hun zwangerschap tot en met 32 weken na de bevalling. De helft van deze groep consumeerde iedere dag een margarine die verrijkt was met de twee essentiële vetzuren alfa-linoleenzuur (18:3n-3, ALA) en linolzuur (18:2n-6, LA). Dit zijn de voorlopervetzuren van respectievelijk DHA en AA. De andere helft van de groep kreeg een margarine die alleen extra LA bevatte. Daarnaast werd een groep van 60 niet-zwangere vrouwen, die was gematched op leeftijd en opleiding, gedurende een vergelijkbare tijdspanne gevolgd. Van zowel de zwangere als de niet-zwangere vrouwen werden diverse gegevens verzameld, zoals prestatie op diverse neurocognitieve tests, maar ook informatie met betrekking tot medische en demografische gegevens. Daarnaast werden bloedmonsters verzameld voor vetzuuranalyse.

Meer informatie over de achtergrond van en de aanleiding tot dit onderzoek is gegeven in **Hoofdstuk 1**.

Uit eerdere studies is bekend geworden dat de LCPUFA status van de moeder gedurende de zwangerschap mogelijk suboptimaal wordt, terwijl deze vetzuren zeer belangrijk zijn voor de ontwikkeling van haar kind. Dit geldt met name voor DHA. Verhoging van de DHA status door suppletie met visolie heeft echter een daling van de AA status tot gevolg. Aangezien over de structurele functie van dit vetzuur in het centrale zenuwstelsel nauwelijks iets bekend is, lijkt het verstandig een dergelijke daling te voorkomen. Daarom is in **Hoofdstuk 2** een experimenteel onderzoek beschreven, waarin gepoogd werd de LCPUFA status van zwangeren te stabiliseren –en daarmee die van hun babies te verhogen– door middel van suppletie tijdens de zwangerschap met de voorlopervetzuren ALA en LA. Consumptie van de experimentele margarine (verrijkt met ALA en LA) leidde tot hogere maternale plasma concentraties van ALA, eicosapentaeenzuur (20:5n-3, EPA) en docosapentaeenzuur (22:5n-3, DPA) en lagere maternale plasma concentraties van adrinezuur (22:4n-6, AdrA) en Osbondzuur (22:5n-6, ObA) vergeleken met de zwangere vrouwen in de controle groep (alleen extra LA). De gewoonlijk waargenomen reductie in plasma DHA en AA concentraties van de moeder tijdens zwangerschap kon echter niet worden voorkomen door consumptie van het ALA+LA supplement, hoewel de lagere ObA concentratie in de experimentele groep aangaf dat de *functionele* DHA status mogelijk iets was gestegen. Dit suggereert dat additioneel gevormd DHA uit het gesuppleerde ALA onmiddellijk naar bepaalde (foetale?) doelweefsels is getransporteerd. Wat betreft de neonatale vetzuurconcentraties werd gevonden dat maternale suppletie met ALA+LA nauwelijks de neonatale DHA status verbeterde en de reductie in AA niet kon voorkomen. Geen significante verschillen werden gevonden in de zwangerschapsuitkomst tussen de twee groepen.

Omdat zwangerschap gepaard gaat met een afnemende DHA en AA status en deze vetzuren van belang worden geacht voor een optimale hersenfunctie is een onderzoek naar de mogelijke associatie tussen zwangerschap en cognitie beschreven in **Hoofdstuk 3**. Prestatie op een neurocognitieve testbatterij van vrouwen tijdens week 14 van hun zwangerschap werd vergeleken met de prestatie van niet-zwangere vrouwen. Vrouwen in de vroege zwangerschap (week 14) bleken slechter op cognitieve tests te presteren dan niet-zwangere vrouwen. Dit was met name het geval voor de cognitieve tests die diverse aspecten van het geheugen in kaart brachten, terwijl tests, die snelheid van informatieverwerking objectiveerden, geen verschillen tussen de twee groepen lieten zien. Gesuggereerd werd dat diverse geheugenfuncties kunnen zijn aangedaan door de vroege zwangerschap. Aangezien er sprake was van een cross-sectionele proefopzet, dient deze suggestie echter met voorzichtigheid te worden gehanteerd.

Het verschil in cognitief functioneren tussen zwangeren en niet-zwangeren tijdens het verdere verloop van de zwangerschap en na de bevalling is verder belicht in **Hoofdstuk 4**. Cognitieve prestaties van de twee groepen werden vergeleken op diverse tijdstippen, zowel tijdens de zwangerschap als ook daarna (of op vergelijkbare tijdstippen voor de niet-zwangere groep). De verminderde geheugenprestaties van de zwangeren in week 14, zoals eerder gezien in hoofdstuk 3, zetten zich voort tijdens de verdere zwangerschap, en enkele aspecten daarvan waren ook 32 weken na de bevalling nog slechter vergeleken met die van de groep niet-zwangere vrouwen. Door de cross-sectionele aard van de studie blijft het echter mogelijk dat dit het gevolg is van selectie-bias. Daarom is longitudinaal vervolgonderzoek, beginnend voor de conceptie, nodig om de causaliteit van de relatie nader te bestuderen. De periode van 'vroege moederschap' (32 weken postpartum) werd gekenmerkt door verminderde prestaties op taken die snelheid van informatieverwerking betroffen, terwijl deze cognitieve functies juist niet verminderd waren tijdens de zwangerschap. Hier is dus mogelijk wél sprake van een causaal verband.

In **Hoofdstuk 5** is ingegaan op het functioneren van selectieve aandacht tijdens en na de zwangerschap zoals gemeten met de 'finger precuing task'. Met behulp van deze test werden prestatieverschillen tussen zwangeren en niet-zwangeren op week 14, 17, 29 en 36 alsmede 32 weken na de bevalling in kaart gebracht. De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat selectieve aandacht daalt tijdens het vorderen van de zwangerschap en dat het verschil tussen zwangeren en niet-zwangeren het grootst is op week 36 van de zwangerschap. Echter, 32 weken na de bevalling was geen statistisch significant verschil meer aanwezig tussen de twee groepen. Dit betekent dat selectieve aandacht daalt met het vorderen van de zwangerschap, maar dat deze situatie 32 weken na de bevalling genormaliseerd is.

Nu in de voorafgaande hoofdstukken aangetoond was dat zwangerschap gepaard kan gaan met verschillen in cognitief functioneren, werden de cognitieve prestaties in de twee groepen van de supplementiestudie, zoals beschreven in Hoofdstuk 2, met elkaar vergeleken. Daarbij werd geen significant verschil geconstateerd tussen zwangere vrouwen in de experimentele groep (ALA+LA) en die in de controle groep (LA). ALA supplementie tijdens zwangerschap bleek dus geen significant effect te hebben op het cognitief functioneren tijdens en 32 weken na de zwangerschap (**Hoofdstuk 6**). Dit zou kunnen worden toegeschreven aan het feit dat het ALA+LA supplement niet in staat was de DHA status wezenlijk te verhogen (zie ook hoofdstuk 2). Daarom werd de mogelijke relatie tussen de DHA status en cognitief functioneren verder exploratief onderzocht door het berekenen van partiële correlatiecoëfficiënten tussen de plasma DHA concentraties en de prestatie op de diverse cognitieve tests. Hieruit bleek dat een hogere plasma DHA concentratie

gepaard ging met verminderde prestatie op de “finger precuing task” in week 14 van de zwangerschap en 32 weken na de bevalling. Deze laatste resultaten suggereren eerder een negatief, dan een positief verband tussen de DHA status en bepaalde aspecten van het cognitief functioneren. In de algemene discussie (hoofdstuk 8) wordt hierop verder ingegaan.

Recente literatuur wijst op het mogelijke belang van DHA voor het voorkomen van postpartum depressie. Daarom hebben wij, zoals in **Hoofdstuk 7** staat beschreven, de relatie tussen de DHA status van vrouwen en de aanwezigheid van depressieve symptomen na de bevalling onderzocht. De Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) werd 32 weken na de bevalling afgenomen om retrospectief de aanwezigheid van deze symptomen te meten. De DHA status op zich correleerde niet significant met de aanwezigheid van depressieve symptomen. Echter een sneller herstel van de DHA beschikbaarheid na de bevalling ging samen met een kleiner risico op symptomen van postpartum depressie, terwijl een relatief langzame postpartum stijging gepaard ging met een 10% verhoogde kans op de ontwikkeling van depressieve klachten na de bevalling.

Tenslotte worden in **Hoofdstuk 8** de bevindingen van bovengenoemde studies bediscussieerd en met behulp van additionele analyses geëvalueerd. Omdat door ALA+LA suppletie tijdens de zwangerschap de dalende DHA en AA concentraties tijdens de zwangerschap niet voorkomen konden worden werd gesuggereerd dat suppletie met DHA+AA tijdens de zwangerschap tot een beter resultaat zou kunnen leiden. Additionele analyses zoals in Hoofdstuk 6 bij zwangeren werden uitgevoerd lieten echter zien dat ook binnen een groep niet-zwangere vrouwen eveneens negatieve associaties bestaan tussen plasma n-3 LCPUFA concentraties en cognitieve prestaties, dit in tegenstelling tot andere studies. Deze inconsistentie toont aan dat verdere studies noodzakelijk zijn alvorens een eenduidige conclusie getrokken kan worden over de mogelijke rol van vetzuren in cognitief functioneren. Een vervolgstudie waarin gesuppleerd wordt met DHA+AA dient dan ook met de nodige voorzichtigheid te worden uitgevoerd.