

De invloed van maternale choline-suppletie op foetale hersenontwikkeling en het risico op psychose*

S.K. Spoelstra, J.J.H. Eijsink, H.J.R. Hoenders, H. Knegtering

- Achtergrond** Choline is een essentieel micronutriënt dat belangrijk is voor de foetale hersenontwikkeling. Onderzoek suggereert dat maternale cholinesuppletie tijdens de zwangerschap de kans op het ontstaan van neuropsychiatrische aandoeningen zoals psychosen bij het nageslacht kan verminderen.
- Doel** Een overzicht geven van aanwijzingen uit de literatuur voor de mogelijke preventie van neuropsychiatrische problemen zoals psychosen door maternale cholinesuppletie.
- Methode** Een narratief overzicht van de literatuur verkregen na zoekopdrachten in PubMed, Embase en PsycINFO.
- Resultaten** Uit voedingsstudies blijkt dat de meeste zwangere vrouwen onvoldoende choline binnenkrijgen via de voeding met mogelijk ongunstige effecten op de foetale hersenontwikkeling. In totaal werden 8 studies geïdentificeerd; 4 dier- en 4 klinische studies. Er werden gunstige effecten van maternale cholinesuppletie gevonden op indicatoren van foetale hersenontwikkeling, inclusief cognitief en psychosociaal functioneren van kinderen. Er werden geen aanwijzingen voor (ernstige) bijwerkingen gevonden. Door de relatief korte duur en beperkte grootte van de studies kunnen nog geen uitspraken worden gedaan over de rol van maternale cholinesuppletie in de preventie van neuropsychiatrische problemen zoals psychosen.
- Conclusie** Maternale cholinesuppletie en/of een cholinierijk dieet tijdens de zwangerschap dient nader onderzocht te worden vanwege aanwijzingen voor gunstige effecten op het mentaal functioneren van het kind, lage kosten en weinig bijwerkingen. Er is nog geen bewijs dat maternale cholinesuppletie psychotische klachten bij nakomelingen kan voorkomen.

Schizofreniespectrumstoornissen kunnen worden beschouwd als neuropsychiatrische ontwikkelingsstoornissen. Hierbij is er een complexe en dynamische bidirectionele interactie tussen genetische expressie en een opeenstapeling van prenatale en postnatale omgevingsfactoren. Prenatale risicofactoren die geassocieerd zijn met een psychose zijn o.a. maternale en paternale psychische stoornissen, infecties en voedingstekorten tijdens de zwangerschap.¹

Ondervoeding is een risicofactor voor een cascade van (subtiele) verstoringen van de foetale hersenontwikkeling, vroegkinderlijke ontwikkeling en de ontwikkeling van psychische klachten later in het leven. Illustratief zijn gegevens van de Nederlandse Hongerwinter (1944-1945) en Chinese hongersnoden in 1959-1961, die erop wijzen dat mensen die tijdens hongersnoden zijn verwekt, een twee keer grotere kans hebben om op volwassen leeftijd schizofrenie te krijgen.²

Tijdens verschillende fasen van de foetus- en de vroege kindertijd ontwikkelen zich neurale circuits die ten grondslag liggen aan sociale, cognitieve en emotionele domeinen.³ Psychotische stoornissen presenteren zich zelden vóór de leeftijd van 14 jaar; de incidentie bereikt een piek in de leeftijdsgroep van 15-35 jaar en neemt af na de leeftijd van 35 jaar.³ Verstoringen in de psychosociale en motorische ontwikkeling treden vaak echter al lang op voordat de eerste psychotische klachten zich manifesteren. Zo zagen Walker e.a. vaker afwijkende bewegingspatronen op de kinderleeftijd in filmpjes gemaakt op verjaardagsfeestjes van mensen die later voldeden aan de diagnose schizofrenie.⁴ Neurocognitieve stress en aanwijzingen voor verbale en motorische retardatie in de vroege kinderjaren zijn factoren die gevonden worden bij oudere adolescenten en jongvolwassenen met een hoog risico op een diagnose in het psychosespectrum.⁵

AUTEURS

Kor Spoelstra, psychiater, waarnemend geneesheer-directeur en plaatsvervangend opleider, Verslavingszorg Noord Nederland, Groningen en associate lector Verslaving en Leefstijl, NHL Stenden Hogeschool.

Jasper Eijsink, gynaecoloog, arts in opleiding tot psychiater, Lentis, Groningen.

Rogier Hoenders, psychiater, hoofd onderzoek en behandelzaken Centrum Integrale Psychiatrie (CIP), Lentis, Groningen.

Rikus Knegtering, psychiater, senior onderzoeker, Lentis Research, Rob Giel Onderzoekscentrum en UMC Groningen.

Correspondentie

Dr. S.K. Spoelstra (k.spoelstra@vnn.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-1-2023.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(5):323-328

Er zijn verschillende redenen om de prenatale periode als mogelijke eerste ontwikkelingsstap naar een psychose te beschouwen.

Ten eerste zijn er studies die erop wijzen dat maternale stress, inclusief prenatale ondervoeding en infectie, risicofactoren voor het later ontstaan van een psychose zijn.¹

Ten tweede zijn er aanwijzingen dat genen die met psychose zijn geassocieerd in de foetale periode veel meer tot expressie komen dan in de periode direct na de geboorte (bijv. het *CHRNA7*-gen: cholinerge receptor nicotine α -7-gen). *CHRNA7*-polymorfismen zijn geassocieerd met het optreden van schizofrenie, en ook microdeleties die *CHRNA7* omvatten, worden beschouwd als een genetische risicofactor.⁶

Ten derde blijkt uit post-mortemonderzoek bij mensen met psychosen dat er een onvolledige rijping van excitatoire en inhibitorische neurotransmissie is die normaliter tijdens de zwangerschap plaatsvindt.⁷ Het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn kritiek voor transitie van excitatoire naar inhibitorische neuronen, met een centrale rol voor nicotinereceptoren. Bij veel mensen met psychosespectrumstoornissen lijkt deze transitie niet goed te zijn verlopen, waardoor inadequate cerebrale inhibitie na de geboorte kan optreden.^{6,8}

De interesse voor choline, een essentiële micronutriënt, als mogelijke factor in de ontwikkeling van schizofrenie komt voort uit onderzoek naar de neurobiologische basis van cerebrale inhibitie.⁶ Cerebrale inhibitie ontwikkelt zich tijdens het foetale en vroege postnatale leven, en wordt beïnvloed door genetisch en in-utero factoren. Activering van foetale nicotinereceptoren (α -7nAChR's) door amniotische choline faciliteert de ontwikkeling van cerebrale inhibitie.⁶ In de hippocampus en frontale cortex is de expressie van het *CHRNA7*-gen en de α -7 nicotinereceptor ongeveer 10 keer zo hoog tijdens de foetale ontwikkeling als direct na de geboorte

en de rest van het leven. Activering van de α -7nAChR's faciliteert de omzetting van de foetale chloride-iontransporter in een rijpere vorm, waardoor GABA-gevoelige chloridekanalen worden geremd en foetale excitatoire GABA-neuronen converteren naar volwassen inhibitorische GABA-neuronen.⁹

Met andere woorden: de onrijpe embryonale vorm is niet in staat voldoende chloride te transporteren om neuronen te hyperpolariseren, zodat GABA aanvankelijk excitatoir in foetale neuronen is, maar GABA-erge neuronen vlak na de geboorte overwegend inhibitorisch worden. Een foetale tekort aan choline zou dus de ontwikkeling van cerebrale inhibitie kunnen verstoren. Verbetering van cerebrale inhibitie bij zuigelingen (o.a. meetbaar met het P50-sigitaal in een eeg) wordt gezien als surrogaatmarker voor verbetering van de psychomotorische ontwikkeling. Verbetering van cerebrale inhibitie in de kindertijd bewijst uiteraard nog niet een verminderde kans op de ontwikkeling van psychotische symptomen later in het leven.

De identificatie van innovatieve behandelingsstrategieën gericht op het normaliseren van de vroege hersenontwikkeling en het hiermee voorkomen van psychische aandoeningen is een belangrijk therapeutisch doel. Hoewel sommigen primaire preventie van psychiatrische aandoeningen als een utopie beschouwen, kan het aangrijpen op potentiële prenatale oorzakelijke factoren, zoals voeding, bijdragen aan een verbeterde psychosociale gezondheid van het nageslacht. Aangezien de foetale hersenontwikkeling wordt beïnvloed door voedingsstoffen van de moeder, kan het optimaliseren van de prenatale voeding van de moeder mogelijk bijdragen aan de preventie van psychische klachten.

In deze bijdrage onderzoeken we aan de hand van de literatuur de hypothese of maternale choline-suppletie tijdens de zwangerschap de psychosociale ontwikkeling op de kinderleeftijd kan verbeteren en daarmee de kans

op het ontstaan van neuropsychiatrische problemen zoals psychotische klachten op de volwassen leeftijd kan verminderen.

Choline

Choline is nauw verwant met de B-vitaminefamilie. Het is aanwezig in voedingsmiddelen zoals vlees, sojabonen, melk en eieren en is ook verkrijgbaar als voedingssupplement. Er is ook endogene productie van choline, maar deze is onvoldoende voor de dagelijkse behoefte. Met als kanttekening dat sommigen de onderbouwing voor de aanbevolen dagelijkse inname van choline zwak vinden (Gezondheidsraad), is de aanbevolen choline-inname voor volwassen mannen en vrouwen respectievelijk 550 mg en 425 mg choline per dag.^{10,11} Tijdens de zwangerschap en borstvoeding is de dagelijks geadviseerde inname van choline in Europa en de VS 450-550 mg/dag.¹² Negentig procent van de zwangere vrouwen krijgt (veel) minder dan de aanbevolen hoeveelheid choline via de voeding binnen, met mogelijk ongunstige effecten op de foetale hersenontwikkeling.¹³

Choline is van bijzonder belang voor de hersenontwikkeling:

1. Als een voorloper van acetylcholine.
2. Voor de synthese van fosfatidylcholine en svingomyeline, twee fosfolipiden die van vitaal belang zijn voor het behoud van de structurele integriteit van celmembranen en cellulaire signalering.
3. Voor methylgroepdonatie en genexpressie tijdens epigenetische processen.¹⁴ Choline kan bijdragen aan het veranderen van neuronale activiteit door de methylering en daarmee de expressie van genen te wijzigen.

Activatie van nicotinereceptoren door choline bevordert de maturatie van excitatoire en inhibitoire neurotransmissie.⁸ Nicotinereceptoren bevinden zich in hersengebieden die een rol spelen bij geheugen en cognitie. Vooral verlaagde aantallen α -7-nicotinereceptoren (α -7nAChR's) en polymorfismen zouden betrokken zijn bij de symptomen van patiënten met schizofrenie.¹⁴ Choline functioneert als een agonist van de α 7nAChR, wordt geacetyleerd (met acetyltransferase) tot acetylcholine en kan direct acetylcholine vervangen teneinde nicotinereceptoren te activeren.¹⁵ Acetylcholine zorgt voor een cholinerge neurotransmissie in het centrale en perifere zenuwstelsel.

Het belang van adequate choline-inname tijdens de zwangerschap wordt steeds meer erkend.¹³ Choline wordt actief getransporteerd door de placenta en vervolgens naar de hersenen, wat leidt tot cholineconcentraties in de hersenen van de foetus die vele malen hoger zijn dan de serumniveaus van de moeder. Hoewel tijdens de zwangerschap meer matернаal choline kan worden gesynthetiseerd om aan de toegenomen vraag van de foetus te voldoen, consumeert 90-95% van de zwangere vrouwen tijdens de zwangerschap en borstvoeding minder dan de dagelijks aanbevolen hoeveelheid choline.^{12,16,17} Tijdens de zwangerschap is de cholinebehoefte hoger vanwege o.a. membraanbiosynthese, koolstof-

metabolisme en cholinerge neurotransmissie.⁶ Tijdens perioden van stress houdt de vrouw bij voorkeur choline in haar eigen lever, waardoor er minder beschikbaar is voor de foetus.⁶ Onvoldoende inname van choline kan mogelijk de migratie, proliferatie, apoptose en differentiatie van foetale progenitorcellen verstoren en daarmee uiteindelijk de ontwikkeling van de foetale hersenen negatief beïnvloeden.¹⁸

De maximale dosering choline is gebaseerd op de dosis waarbij het eerste nadelige effect optrad (hypotensie) bij mensen, en is 3,5 g/dag voor een volwassene.¹⁹ Inname van meer dan 3500 mg per dag bij volwassenen wordt in verband gebracht met een visachtige lichaamsgeur, braken, overmatig zweten en speekselvloed, hypotensie, en levertoxiciteit.¹⁹ Met het oog op deze mogelijke gezondheidsrisico's is de bovengrens van de dagelijkse inname voor zowel mannen als vrouwen van 14 tot 18 jaar 3000 mg per dag, en voor 19 jaar of ouder 3500 mg per dag.¹¹ Tijdens de zwangerschap en de lactatie worden dezelfde maximale dagelijkse doseringen geadviseerd.¹⁷ Gezien het belang van choline voor de foetale ontwikkeling, de mogelijk te geringe maternale intake van choline bij de meerderheid van de zwangeren en de theoretische mogelijkheden voor primaire preventie van neuropsychiatrische problemen zoals psychosen door cholinesuppletie, voerden we een nadere literatuurstudie uit naar interventiestudies met choline in de zwangerschap.

METHODE

We voerden een narratieve review uit door in PubMed, Embase en PsycINFO de volgende zoektermen in te voeren: ('cholin'[All Fields] OR 'choline'[MeSH Terms] OR 'choline'[All Fields] OR 'cholines'[All Fields] OR 'choline s'[All Fields]) AND ('supplemental'[All Fields] OR 'supplementating'[All Fields] OR 'supplementation'[All Fields] OR 'supplementation s'[All Fields] OR 'supplementations'[All Fields] OR 'supplementation'[All Fields]) AND ('pregnancy'[MeSH Terms] OR 'pregnancy'[All Fields] OR 'pregnancies'[All Fields] OR 'pregnancy s'[All Fields]) AND ('schizophrenia'[MeSH Terms] OR 'schizophrenia'[All Fields] OR 'schizophrenias'[All Fields] OR 'schizophrenia s'[All Fields]). Zowel dier- als klinische studies, gepubliceerd tot 1 juli 2022, werden geïncludeerd. Artikelen gevonden in referenties en kruisreferenties uit de gevonden studies vormden mede de basis van dit overzichtsartikel. Voor de achtergrondinformatie zochten wij relevante literatuur over choline.

RESULTATEN

In totaal vonden we 8 studies: 4 preklinische en 4 klinische studies; 2 gerandomiseerde gecontroleerde trials, 2 observatiestudies en 4 experimentele studies.

Dieronderzoek

Uit dieronderzoek komt naar voren dat toename van α -7-nicotinereceptoren in de hippocampus, onder invloed van cholinesuppletie, kan leiden tot een verbeterde cerebrale inhibitie.²⁰ Ook wordt gesuggereerd dat bij ratmodellen met ijzertekort cholinesuppletie de functie van neuronale netwerken kan verbeteren. Het gaat om neuronale netwerken die bij mensen aan schizofrenie zouden zijn gerelateerd.²¹ Prenatale cholinesuppletie (in een range van 5 g/kg/dag cholinechloride) bleek een neuroprotectieve werking te hebben op MK-801-geïnduceerde cognitieve stoornissen: cholinesuppletie leidde tot een verbeterde consolidatie van het geheugen, en verbetering van de door MK-801 geïnduceerde abnormale motorische respons (bijv. motoriek en ataxie).²² Verder werd in dieronderzoek gevonden dat perinatale cholinesuppletie (sekspecifieke) effecten van prenatale stress vermindert.²³

Klinische studies

In een gerandomiseerd dubbelblind gecontroleerd onderzoek van Ross e.a. uit 2013 werd 6300 mg fosfatidylcholine per dag (equivalent van ongeveer 900 mg choline) of een placebo aan 100 gezonde zwangere vrouwen gesuppleerd vanaf het tweede trimester (amenorroe duur 17 weken) tot aan de bevalling.²⁴ Doel was om te analyseren of cholinesuppletie de ontwikkeling van cerebrale inhibitie gunstig beïnvloedt. Een maand na de geboorte blijkt dat 76% van de zuigelingen van moeders in de cholinegroep adequate cerebrale inhibitie vertoonden (gemeten met eeg, P50), terwijl dit bij 43% van de placebogroep het geval was.²⁴ Tijdens een follow-uponderzoek, 40 maanden na de geboorte, rapporteerden ouders in de cholinegroep (n = 23) in vergelijking met die in de placebogroep (n = 26) minder aandachtsproblemen en minder sociaal terugtrekgedrag bij hun kinderen.⁸

Afro-Amerikanen hebben, in vergelijking met blanke Amerikanen, een verhoogd risico op schizofreniespectrumstoornissen. Daarnaast halen de meeste vrouwen de inname van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid choline niet. Hunter e.a. (2021) vonden bij Afro-Amerikaanse zwangere vrouwen na 16 weken zwangerschap lagere plasmacholineconcentraties in vergelijking met blanke Amerikaanse vrouwen (n = 183, 25 Afro-Amerikaanse vrouwen).²⁵ Lagere cholinespiegels werden geassocieerd met een kortere zwangerschapsduur van de nakomelingen bij de geboorte en met verminderde auditieve P50-inhibitie, een marker voor de ontwikkeling van inhiberende neuronen. De auteurs concludeerden dat inhiberende en gedragsproblemen bij nakomelingen van Afro-Amerikaanse vrouwen geassocieerd zijn met lagere prenatale cholinespiegels. Dit wijst volgens de auteurs op een mogelijke aanleg voor latere mentale stoornissen zoals schizofrenie, die verbeterd zou kunnen worden door prenatale choline- of fosfatidylcholine-suppletie.²⁵

Dezelfde onderzoeksgroep evalueerde ook de effecten van hogere maternale plasmacholineconcentraties op aandacht en sociale problemen bij kinderen.²⁶ Maternaal plasmacholine werd in week 16 en 28 bepaald. Van 183 gezonde moeders die deelnamen aan hun studie werden 162 pasgeborenen 1 maand na de geboorte gevolgd, en bij 83 ging dit door tot de leeftijd van 4 jaar. Aandachtsproblemen- en terugtrekgedragschalen op de *Child Behavior Checklist 1½-5* waren de primaire uitkomstmaten. Hoger maternaal plasmacholine was geassocieerd met minder aandachtsproblemen bij kinderen, en bij mannelijke kinderen ook met minder sociaal terugtrekgedrag. De onderzoekers concludeerden dat prenatale cholinesuppletie positieve associaties heeft met vroegkinderlijk gedrag. Zowel aandachtsproblemen als sociaal terugtrekgedrag op de kinderleeftijd zijn in verband gebracht met psychische aandoeningen op latere leeftijd, waaronder schizofreniespectrumstoornissen.²⁶

DISCUSSIE

De unieke periode van foetale hersenontwikkeling heeft nog weinig aandacht gekregen als periode voor specifieke preventieve interventies om het toekomstige risico op psychiatrische aandoeningen te verminderen. Het onderzoek naar choline en de specifieke relatie met psychotische klachten staat nog in de kinderschoenen.²⁷ Er is een beperkt aantal studies naar de relatie tussen maternale cholinesuppletie tijdens de zwangerschap en de kans op psychotische symptomen. Deze studies tonen aan dat maternale cholinesuppletie cerebrale inhibitie bevordert, een neuroprotectieve werking op cognitieve (o.a. aandacht) en motorische problemen heeft, en angst/stress en sociaal terugtrekgedrag vermindert. Deze uitkomsten zijn in overeenstemming met een studie uit 2013 waarin maternale cholinesuppletie in verband is gebracht met verbetering van cognitief functioneren, aandacht en sociaal gedrag bij kinderen tot 7 jaar oud.²⁸

Uitdagingen voor onderzoek

Het onderzoeken van de hypothese dat prenatale cholinesuppletie uiteindelijk kan helpen om het risico op het ontstaan van psychische stoornissen zoals psychosen te verminderen, kent grote uitdagingen.

Ten eerste dient de eerste episode van een psychose zich gewoonlijk pas aan op een gemiddelde leeftijd van 25 jaar; daarom moeten klinische studies een zeer lange follow-upperiode hebben om een verband aan te kunnen tonen.⁷

Ten tweede zullen weinig baby's in prenatale interventiestudies schizofrenie krijgen; daarom zal het resultaat voor de meeste baby's een meer algemene verbetering van hun gedrag en cognitief functioneren betreffen. Geen enkele test in de vroege kinderjaren identificeert

baby's die schizofrenie zouden hebben gekregen als de interventie niet had plaatsgevonden.⁷

Ten derde is het ontwikkelingstraject naar psychosespectrumstoornissen multifactorieel: andere genetische en omgevingsfactoren in de kindertijd, adolescentie en vroege volwassenheid dragen bij aan psychische gezondheid en/of beïnvloeden de kans op het ontstaan van schizofrenie.²⁶ Vanwege de vele andere risicofactoren (*confounders*) die tussen conceptie en psychose optreden, zijn er grote groepen proefpersonen nodig om mogelijke gunstige effecten van maternale choline-suppletie op de ontwikkeling van psychosespectrumstoornissen te kunnen aantonen.

Ten vierde worden P50-markers van hersenrijping en cerebrale inhibitie weliswaar in verband gebracht met ernstige psychiatrische problemen zoals schizofrenie, maar kunnen ze niet op betrouwbare wijze individuen identificeren die meer risico lopen op psychosespectrumstoornissen.

Beperkingen

De gevonden studies hebben methodologische beperkingen. In alle studies onderzoekt men niet direct, maar indirect een relatie tussen maternale choline-suppletie en symptomen (bijv. cognitief en sociaal functioneren) die bij psychose kunnen voorkomen. Er is geen onderzoek gedaan naar maternale choline-suppletie en effecten op wanen of hallucinaties. Daarnaast zijn de onderzoekspopulaties relatief klein, is de follow-upperiode kort en hebben niet alle studies controlegroepen. Ook is niet in elke studie het dieet van de moeder in kaart gebracht en is het onbekend of moeders borst- of flesvoeding gaven (aan flesvoeding wordt namelijk choline toegevoegd).

Enkele pragmatische vragen blijven grotendeels onbeantwoord: in welk trimester moet choline worden toegediend (*timing*), tot wanneer (*duur*), en in welke doses (*dosis*)? Het is redelijk om aan te nemen dat prenatale choline-suppletie geassocieerd zou kunnen worden met een verbeterde ontwikkeling van hersenstructuren of -circuits die afhankelijk zijn van choline. In de gevonden studies wordt zowel choline als fosfatidylcholine gebruikt. Fosfatidylcholine is echter het voedingssupplement van voorkeur omdat het ongevoelig is voor de meeste darmbacteriën en in het bloed wordt omgezet in choline.

De vier klinische studies zijn terug te leiden tot twee cohorten (dezelfde steekproeven), en in beide vervolgstudies is er een relatief groot verlies bij follow-up. Het voedingsonderzoek van Hunter e.a. heeft door het naturalistische en observationele karakter een groot risico op selectiebias, waardoor deze studie met de nodige voorzichtigheid moet worden geïnterpreteerd.²⁶ In de studie van Ross e.a. wordt 4 weken postnataal wel verschil, maar na 7 weken geen verschil tussen interventie- en controlegroep gevonden.²⁴ In alle klinische studies werd prenatale choline of fosfatidylcholine goed verdragen.

Afwegingen

Op basis van de huidige wetenschappelijk literatuur kunnen we niet stellen dat maternale choline-suppletie de kans op het op termijn ontstaan van psychotische klachten voorkomt. Verbetering van aandacht en sociaal functioneren is geen preventie van psychotische of andere psychische aandoeningen. Dit laat onverlet dat kinderen gebaat zijn bij goede cognitieve en sociale vaardigheden in hun leven op allerlei gebieden, ongeacht of ze wel al dan niet kwetsbaar zijn om psychotische stoornissen te krijgen.⁷ Schizofrenie zou geconceptualiseerd kunnen worden als een algemene verandering van neuro-ontwikkelingsprocessen, in plaats van het resultaat van een psychospecifieke pathogenese. Deze herconceptualisering is in overeenstemming met een gemeenschappelijk kenmerk van primaire preventie op populatieniveau: de gunstige effecten (zo ook van maternale choline) reiken verder dan een beperkt ziektedoel (vermindering psychotische symptomen). Beter cognitief en psychosociaal functioneren kan bijvoorbeeld ook implicaties hebben voor schoolprestaties, relaties en sociale contacten.³

Met de juiste hoeveelheid en variatie in het voedingspatroon zou een adequate choline-inname mogelijk moeten zijn. In de praktijk haalt echter slechts een kleine minderheid van de zwangeren de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid choline. Maternale choline-suppletie is veilig, relatief goedkoop en op populatieniveau goed te implementeren. Op de Nederlandse markt kost een supplement choline 400 mg ongeveer 20 eurocent per tablet (juli 2022).

Op basis van het beperkte aantal studies kunnen we maternale choline-suppletie niet routinematig aanbevelen ter preventie van psychotische klachten. Vaststellen of en hoe choline-suppletie afzonderlijk of in combinatie met andere voedingsstoffen (o.a. vitamine D en foliumzuur) voor en tijdens de zwangerschap het risico op ongunstige zwangerschapsuitkomsten kan veranderen, zou echter wel belangrijke implicaties kunnen hebben voor het bevorderen van de vroegkinderlijke psychosociale ontwikkeling en de mogelijke preventie van de ontwikkeling van psychische klachten. In de toekomst zijn meer grootschalige klinische, prospectieve en methodologisch hoogwaardige (cohort)studies met een lange follow-upperiode gewenst om de effecten van prenatale choline-suppletie verder te onderzoeken.

CONCLUSIE

Er zijn aanwijzingen dat maternale choline-suppletie de foetale hersenontwikkeling en cognitief en sociaal functioneren van kinderen kan bevorderen. Theoretisch zou de kans op het ontstaan van psychotische symptomen bij nakomelingen van moeders na prenatale choline-suppletie verlaagd kunnen worden, maar hier is geen sluitend wetenschappelijk bewijs voor. Meer onderzoek

is noodzakelijk naar maternale cholinesuppletie en/of een cholinerijk dieet tijdens de zwangerschap ter bevordering van de psychosociale ontwikkeling van kinderen en mogelijk ook het verminderen van de kans op het ontstaan van psychosespectrumstoornissen.

NOOT

* Dit artikel is gedeeltelijk gebaseerd op een eerder gepubliceerd artikel (Spoelstra SK, Eijnsink JJH, Hoenders HJR, Knegeting H. Maternal choline supplementation during pregnancy to promote mental health in offspring. *Early Interv Psychiatry* 2023; doi: 10.1111/eip.13426), waarin wij een bredere review over de effecten van maternale cholinesuppletie op verschillende stoornissen bij het nageslacht beschreven.

LITERATUUR

- 1 Davies C, Segre G, Estradé A, e.a. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 399-410.
- 2 Xu MQ, Sun WS, Liu BX, e.a. Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophr Bull* 2009; 35: 568-76.
- 3 Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C, e.a. Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. *World Psychiatry* 2021; 20: 200-21.
- 4 Walker EF, Savoie T, Davis D. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20: 441-51.
- 5 Barnes GL, Stewart C, Browning S, e.a. Distressing psychotic-like experiences, cognitive functioning and early developmental markers in clinically referred young people aged 8-18 years. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2022; 57: 461-72.
- 6 Freedman R, Ross RG. Prenatal choline and the development of schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry* 2015; 27: 90-102.
- 7 Freedman R, Hunter SK, Law AJ, e.a. Prenatal prevention of psychiatric illness and childhood development population-wide. *World Psychiatry* 2021; 20: 226-7.
- 8 Ross RG, Hunter SK, Hoffman MC, e.a. Perinatal phosphatidylcholine supplementation and early childhood behavior problems: evidence for CHRNA7 moderation. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 509-16.
- 9 Hyde TM, Lipska BK, Ali T, e.a. Expression of GABA signaling molecules KCC2, NKCC1, and GAD1 in cortical development and schizophrenia. *J Neurosci* 2011; 31: 11088-95.
- 10 Gezondheidsraad. Voedingsnormen voor vitamines en mineralen voor volwassenen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2018.
- 11 Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes: thiamin, riboflavin, niacin, vitamin b6, folate, vitamin b12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington: National Academy Press; 1998.
- 12 Caudill MA. Pre- and postnatal health: evidence of increased choline needs. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 1198-206.
- 16 Derbyshire E, Obeid R. Choline, neurological development and brain function: A systematic review focusing on the first 1000 days. *Nutrients* 2020; 12: 1731.
- 13 Korsmo HW, Jiang X, Caudill MA. Choline: Exploring the growing science on its benefits for moms and babies. *Nutrients* 2019; 11: 1823.
- 14 Koola MM. Alpha7 nicotinic-N-methyl-D-aspartate hypothesis in the treatment of schizophrenia and beyond. *Hum Psychopharmacol* 2021; 36: 1-16.
- 15 Freedman R, Hunter SK, Law AJ, e.a. Choline, folic acid, vitamin D, and fetal brain development in the psychosis spectrum. *Schizophr Res* 2021; 50920-9964(21)00128-6.
- 17 NIH 2021: Choline, fact sheets for professionals. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Choline-HealthProfessional/> maart 2021.
- 18 Zeisel SH. The supply of choline is important for fetal progenitor cells. *Semin Cell Dev Biol* 2011; 22: 624-8.
- 19 Zeisel SH, Corbin KD. Choline. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, red. *Present knowledge in nutrition*. 10de ed. Washington: Wiley-Blackwell; 2012. P. 405-18.
- 20 Stevens KE, Adams CE, Yonchek J, e.a. Permanent improvement in deficient sensory inhibition in DBA/2 mice with increased perinatal choline. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 198: 413-20.
- 21 Tran PV, Kennedy BC, Pisansky MT, e.a. Prenatal choline supplementation diminishes early-life iron deficiency-induced reprogramming of molecular networks associated with behavioral abnormalities in the adult rat hippocampus. *J Nutr* 2016; 146: 484-93.
- 22 Nickerson CA, Brown AL, Yu W, e.a. Prenatal choline supplementation attenuates MK-801-induced deficits in memory, motor function, and hippocampal plasticity in adult male rats. *Neurosci* 2017; 361: 116-28.
- 23 Schulz KM, Pearson JN, Gasparrini ME, e.a. Dietary choline supplementation to dams during pregnancy and lactation mitigates the effects of in utero stress exposure on adult anxiety-related behaviors. *Behav Brain Res* 2014; 268: 104-10.
- 24 Ross RG, Hunter SK, McCarthy L, e.a. Perinatal choline effects on neonatal pathophysiology related to later schizophrenia risk. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 290-8.
- 25 Hunter SK, Hoffman MC, McCarthy L, e.a. Black American maternal prenatal choline, offspring gestational age at birth, and developmental predisposition to mental illness. *Schizophr Bull* 2021; 47: 896-905.
- 26 Hunter SK, Hoffman MC, D'Alessandro A, e.a. Prenatal choline, cannabis, and infection, and their association with offspring development of attention and social problems through 4 years of age. *Psychol Med* 2021; 25: 1-10.
- 27 Spoelstra SK, Eijnsink JJH, Hoenders HJR, e.a. Maternal choline supplementation during pregnancy to promote mental health in offspring. *Early Interv Psychiatry* 2023; doi: 10.1111/eip.13426.
- 28 Boeke CE, Gillman MW, Hughes MD, e.a. Choline intake during pregnancy and child cognition at age 7 years. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1338-47.