

Tilburg University

De prenatale oorsprong van 'welvaartsziekten' en gedragsproblemen

Van den Bergh, B.R.H.

Published in:

Stress, het lijf, en het brein. Ziekten op de grens tussen psyche en soma

Publication date:

2007

[Link to publication in Tilburg University Research Portal](#)

Citation for published version (APA):

Van den Bergh, B. R. H. (2007). De prenatale oorsprong van 'welvaartsziekten' en gedragsproblemen. In B. Van Houdenhove (Ed.), *Stress, het lijf, en het brein. Ziekten op de grens tussen psyche en soma* (pp. 95-122). Lannoo Campus.

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

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Stress, het lijf, en het brein

Ziekten op de grens tussen psyche en soma

Boudewijn Van Houdenhove (Red.)

lannoo**campus**

Inhoud

Voorwoord	<u>7</u>
Inleiding · Van <i>pain-proneness</i> tot inflammatie	<u>9</u>
Hoofdstuk 1 · Op de grens tussen psyche en soma: termen, concepten en classificatie. <i>Boudewijn Van Houdenhove</i>	<u>15</u>
Hoofdstuk 2 · Neurobiologie van stress: hormonen en genetica <i>Stephan Claes</i>	<u>35</u>
Hoofdstuk 3 · Stress, emoties en pijn: een vicieus samenspel <i>Lukas Van Oudenhove</i>	<u>51</u>
Hoofdstuk 4 · 'Slechte start in het leven': kwetsbaarder voor stressgebonden ziekten? <i>Boudewijn Van Houdenhove</i>	<u>75</u>
Hoofdstuk 5 · De prenatale oorsprong van welvaartsziekten en gedragsproblemen <i>Bea Van den Bergh</i>	<u>95</u>
Hoofdstuk 6 · Het brein en de buik: stress, emoties en maagdarmklachten <i>Lukas Van Oudenhove</i>	<u>123</u>

Hoofdstuk 5 · De prenatale oorsprong van welvaartsziekten en gedragsproblemen

Bea Van den Bergh

Inleiding

DE EPIDEMIE VAN WELVAARTSZIEKTEN

Alle westerse landen lijken ten prooi te vallen aan zogeheten welvaartsziekten. Vooral hart- en vaatziekten nemen op alarmerende wijze toe. Hetzelfde kunnen we zeggen van metabole ziekten als type 2-diabetes en obesitas, waarvan is aangetoond dat ze de kans op hart- en vaatziekten verhogen.¹ In de Verenigde Staten lijdt nu al 35% van de bevolking aan obesitas en naar verwachting zal dat tegen 2010 zijn opgelopen tot 46%.² Verscheidene andere westerse en Latijns-Amerikaanse landen volgen deze evolutie met een vertraging van vijf tot tien jaar.²

In België zou momenteel 13% van de volwassen bevolking obees zijn en in Nederland zo'n 10%. In België vertoont nagenoeg 50% van de mannen overgewicht en 28% van de vrouwen; voor Nederland liggen deze cijfers op 44 en 29%. Obesitas wordt gedefinieerd als een *Body Mass Index* (BMI) hoger dan 30; overgewicht als een BMI hoger dan 25. (BMI is het gewicht gedeeld door het kwadraat van de lengte in meters.) Al bij kinderen en adolescenten zijn obesitas en type 2-diabetes manifest aanwezig.^{3,4} In Vlaanderen bedraagt volgens de gegevens van Kind en Gezin het percentage 2- tot 12-jarigen met overgewicht 11,2% (jongens) en 15,2% (meisjes), terwijl 2,5% (jongens en meisjes) aan obesitas lijdt.⁵ De cijfers voor Nederland zijn vergelijkbaar.

In de introductie van een speciaal nummer van *Nature Medicine* dat in januari 2006 verscheen, is te lezen dat het haast een cliché is te stellen dat deze twee metabole ziekten zich wereldwijd als epidemieën verspreiden.⁶ De auteurs voegen er echter aan toe dat het verkeerd zou zijn deze ziekten gewoon te aanvaarden als 'bijproducten' van de moderne levensstijl: we mogen niet blind zijn voor de vermindering van levenskwaliteit, de sociale en financiële, en zelfs levensbedreigende gevolgen die ze meebrengen.⁶

ADHD: EEN TOENEMEND GEDRAGSPROBLEEM

De prevalentie van *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) is de laatste decennia ook opzienbarend gestegen. Naar schatting zou 8 tot 12% van de schoolgaande kinderen aan ADHD lijden.⁷ Bij gebruik van ruimere criteria kunnen deze percentages tot 17% oplopen.⁸ ADHD blijkt in 50 tot 80% van de gevallen voort te duren tot in de adolescentie, 30 tot 50% van de betrokkenen zou bovendien tot in de volwassenheid te kampen hebben met ADHD.⁹

Ook deze aandoening gaat met heel wat negatieve gevolgen gepaard. Uit onderzoek blijkt dat ADHD-lijdende personen moeite hebben met het behouden van hun baan en dat ze minder hoog opklimmen op de sociaaleconomische ladder dan personen met een vergelijkbaar IQ en vergelijkbare scholingsgraad maar zonder ADHD-symptomen.⁹

MEER DAN GENEN EN ONGEZOND LEVEN...

Gewoonlijk wordt aangenomen dat welvaartsziekten hoofdzakelijk het gevolg zijn van een ongezonde of 'gestreste' levensstijl. Deze hypothese kan echter niet afdoende verklaren waarom zo'n levensstijl bij sommigen een verhoogde kans op ziek worden inhoudt, terwijl dat bij anderen veel minder het geval is.^{10,11} Bovendien blijkt dat het aanpassen van de levensstijl op volwassen leeftijd – gezonder eten, meer bewegen, stoppen met roken, minder stress – niet bij iedereen in gelijke mate de kans op ziekte vermindert.^{2,3}

Verder is het al langer bekend dat genetische factoren het risico voor diverse stress- en levensstijlgerelateerde ziekten kunnen verhogen.¹² Dit is ook voor ADHD het geval.⁷

Echter, ook de combinatie van genetische en levensstijlfactoren kan onvoldoende de stijgende prevalentie verklaren van dit type van aandoeningen die de westerse welvaartsmaatschappij teisteren.¹³⁻¹⁵ Naast de genoemde aandoeningen, kunnen we in dit verband denken aan diverse immuungerelateerde ziekten (astma, allergieën...), aan depressie en suïcide, en aan functionele somatische syndromen (chronische vermoeidheidssyndroom, fibromyalgie, prikkelbaredarmsyndroom...)¹⁶

In dit hoofdstuk focussen we vooral op cardiovasculaire en metabole ziekten, en ADHD. We gaan ervan uit dat, om te begrijpen waarom deze ziekten en gedragsproblemen zich voordoen, ook inzicht nodig is in de wijze waarop organismen zich ontwikkelen in de allereerste levensperioden – wanneer ze nog bijzonder plastisch zijn. We gaan, met andere woorden, op zoek naar de 'developmental origins' van latere gezondheids- en gedragsproblemen. We beperken ons tot de beïnvloeding vanuit de *prenatale* levensperiode (de determinanten uit de vroege *postnatale* periode kwamen in hoofdstuk 4 al aan bod).

DEVELOPMENTAL ORIGINS OF HEALTH AND DISEASE (DOHAD)

Verschillende disciplines die actief zijn in het onderzoek naar de langetermijnevolgen van vroege levensomstandigheden zoeken steeds meer toenadering tot elkaar. Dit gebeurt in het bijzonder in de schoot van de organisatie *Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)*.¹⁷ Deze internationale organisatie werd in 2001 opgericht met als doel wereldwijd onderzoek op dit gebied te integreren – met inbegrip van preklinisch onderzoek naar pathogenetische mechanismen – en de inspanningen op het vlak van preventie en interventie beter te coördineren.¹⁸

Hoewel dit bijzonder boeiende uitdagingen zijn, valt niet te ontkennen dat de DOHaD-vlag verschillende ladingen dekt. Gezien de diversiteit van disciplines en conceptuele kaders is dit niet zo verwonderlijk. Het verband tussen blootstelling aan ongunstige prenatale – en perinatale – levensomstandigheden en latere gezondheids- en gedragsproblemen is weliswaar veelvuldig empirisch vastgesteld (zoals we verderop zullen zien), maar er zijn verschillende interpretaties mogelijk. Zolang de onderliggende pathogenetische mechanismen niet voldoende zijn verhelderd, zal dit zeker zo blijven.

En zelfs daarna nog zullen interpretatieproblemen wellicht niet van de baan zijn. Epidemiologen, gynaecologen, endocrinologen, fysiologen, ontwikkelingsbiologen, -neurologen, -fysiologen en -psychologen betrekken bij het DOHaD-onderzoek spreken immers (nog) niet dezelfde taal. Bovendien biedt het gebruik van dezelfde termen (nog) geen garantie dat ze in alle disciplines ook dezelfde betekenis en inhoud hebben.

Inmiddels gebeurt ook veel preklinisch onderzoek met de bedoeling, door middel van experimentele manipulaties, de onderliggende cellulaire en moleculaire mechanismen bloot te leggen die kunnen verklaren *waardoor* vroege levensomstandigheden een verhoogde kwetsbaarheid meebrengen. Het klinisch onderzoek met mensen heeft uiteraard maar beperkte mogelijkheden om deze mechanismen op directe wijze vast te stellen. Wel kunnen we nagaan welke triggers in de postnatale periode tot een bepaalde disfunctie of ziekte hebben geleid en aan de hand daarvan proberen te bepalen wat de onderliggende pathogenetische mechanismen zijn en in welke levensperiode deze tot ontwikkeling zijn gekomen.

We geven twee voorbeelden van DOHaD-onderzoekscentra waar zowel preklinisch als klinisch onderzoek wordt uitgevoerd en waar boeiende wisselwerkingen tussen beide ontstaan.¹⁹ Aan de universiteit van Southampton (Verenigd Koninkrijk) is een uniek DOHaD-onderzoekscentrum gevestigd dat de volgende onderzoeksgebieden bestrijkt: endocrinologie; maternale, foetale en neonatale fysiologie; populatieonderzoek; onderzoek naar voedingsfactoren; onderzoek van beenderen en gewrichten.²⁰ Aan de andere kant van de aardbol doet het *Liggins Institute* in Auckland (Nieuw-Zeeland) multidisciplinair onderzoek op de volgende gebieden: moleculaire biologie, proteomics, peptidomics, bio-informatica, celbiologie, (neuro)farmacologie, (neuro)endocrinologie, metabolisme, voeding, systeembio- en bio-engineering, foetale fysiologie, epidemiologie en klinisch onderzoek.²¹

In dit hoofdstuk behandelen we drie thema's. In een *eerste deel* geven we een bondig overzicht van de actuele stand van het onderzoek over de prenatale oorsprong van gezondheids- en gedragsproblemen. In een *tweede deel* bespreken we het concept 'programmering' dat centraal staat in DOHaD-onderzoek. In een *derde deel* ten slotte geven we een schematische voorstelling van de onderliggende mechanismen die bij 'prenatale programmering' werkzaam zijn.

Prenatale omgeving, gezondheid en gedrag

HEBBEN WELVAARTSZIEKTEN HUN WORTELS IN HET PRENATALE LEVEN?

Heel wat epidemiologische en klinische studies hebben aangetoond dat ongunstige vroege omgevingsfactoren – collectief aangeduid als fysieke en psychische 'stressoren' – een rol kunnen spelen in het ontstaan van hypertensie, diabetes, obesitas, metabool syndroom, cardiovasculaire ziekten en ook, meer algemeen, in een verhoogde stressgevoeligheid. Het gaat hierbij voornamelijk over ondervoeding, overvoeding of onevenwichtige voeding van de moeder, evenals over zuurstofgebrek en een teveel aan stresshormonen tijdens de prenatale periode. De belangstelling voor de prenatale oorsprong van deze ziekten werd voor het eerst gewekt door retrospectief epidemiologisch onderzoek, uitgevoerd in het laatste kwart van de vorige eeuw. *Laag geboortegewicht* werd hierbij als belangrijke voorspellende factor opgenomen.

Eerste studies over laag geboortegewicht

Het genoemde onderzoek leidde tot de formulering van de 'foetale oorsprong van ziekten op volwassen leeftijd'-hypothese.²²⁻²⁴ De regio's in Groot-Brittannië waar coronaire hartziekten rond 1960-1980 relatief vaak voorkwamen – namelijk de industriesteden en de arme landelijke gebieden in het noorden en het westen – waren ook die regio's die in het begin van de twintigste eeuw hoge neonatale sterftcijfers kenden. Dit deed het vermoeden rijzen dat vertraagde of verstoorde foetale groeiprocessen, die wellicht bij heel wat baby's tot sterfte hadden geleid, bij de 'overlevenden' aanleiding konden geven tot hartpathologie op latere leeftijd.

De eerste empirische bewijzen hiervoor werden verkregen door 25.000 mensen, geboren tussen 1910 en 1930, te volgen.²⁵ Bij personen die een laag geboortegewicht hadden of disproportioneel klein of mager waren, werd een verhoogde kans op een cardiovasculaire aandoening, verhoogde bloeddruk, verhoogd cholesterolgehalte en een stoornis in de glucosetolerantie gevonden. Deze verbanden waren zowel aanwezig bij à terme (= rond de uitgerkende datum) geboren, als bij prematuur geboren kinderen. Geboortegewicht werd in deze studies beschouwd als een maat van foetale groei, en

verlaagd geboortegewicht als een indicator van verstoorde foetale groei (een 'small for gestational age'-foetus bijvoorbeeld is een foetus die kleiner is dan we op basis van zijn of haar leeftijd zouden verwachten).

Hoewel deze hypothese – vanwege de verdiensten van de Britse medicus David Barker op dit onderzoeksgebied – vaak wordt aangeduid als de 'Barker-hypothese'²²⁻²⁴, blijkt dat negatieve gevolgen van voedingstekorten ook daarvoor al werden vastgesteld, bijvoorbeeld naar aanleiding van de Hongerwinter in Nederland in 1944-1945²⁶⁻²⁷ (zie verderop). In dezelfde lijn had preklinisch onderzoek aan de K.U.Leuven ook al aangetoond dat het experimenteel induceren van diabetes tijdens de zwangerschap effecten had op het postnatale metabolisme.²⁸

Kritieken

Op deze eerste studies kwam veel methodologische kritiek.^{29,30} Gesteld werd dat er geen rekening was gehouden met covariaten zoals socio-economische status (beroep, inkomen) en levensstijlfactoren (roken, alcoholgebruik, dieet, sportbeoefening...), noch met genetische factoren. Intussen hebben methodisch beter opgezette populatiestudies in verschillende landen het verband tussen een laag geboortegewicht en verhoogde kans op metabole en cardiovasculaire ziekten bevestigd.^{15,31} De effecten blijken elkaar te versterken: personen met een laag geboortegewicht én zwaarlijvigheid tussen 2 en 12 jaar¹⁵ of op volwassen leeftijd³² lopen de grootste kans op coronaire hartpathologie.

Geboortegewicht is een variabele die in epidemiologische studies vaak wordt gebruikt, omdat dit gegeven beschikbaar is op populatieniveau en dus gemakkelijk in onderzoek kan worden opgenomen. Maar laag geboortegewicht speelt niet noodzakelijk op zich een oorzakelijke rol in het tot stand komen van ziekte op latere leeftijd.^{11,33} Geboortegewicht kan terecht worden beschouwd als een maat voor foetale groei, maar die foetale groei wordt op zijn beurt beïnvloed door moederlijke, placentaire en foetale factoren. Laag geboortegewicht wordt in deze studies eigenlijk gebruikt als indicator van blootstelling aan een niet-optimale – door moederlijke, placentaire en foetale functies bepaalde – prenatale omgeving.¹⁹

Overigens kunnen prenatale omgevingsinvloeden, bijvoorbeeld magerte maar ook zwaarlijvigheid van de zwangere vrouw, effecten uitoefenen *buiten het geboortegewicht om*. Studies in Europa en India toonden aan dat vrouwen met een lage BMI of weinig vet (gemeten aan de hand van de dikte van huidplooien), volwassen nakomelingen hadden met een verhoogde kans op insulineresistentie en hoge bloeddruk. Omgekeerd werd gevonden dat vetzucht bij de moeder samenhangt met een verminderde gevoeligheid voor insuline en een toegenomen kans op type 2-diabetes bij de nakomelingen. In dezelfde lijn leidde het toedienen van calciumsupplementen aan zwangere vrouwen, zonder dat dit een invloed had gehad op het geboortegewicht, tot een verlaging van de bloeddruk bij de nakomelingen in de kindertijd.³¹

Kortom: het geboortegewicht is slechts een 'proxy'-maat (surrogaat, afgeleide, indirecte maat) van de variabelen waarin we werkelijk geïnteresseerd zijn. Het is daarom beter zo veel mogelijk directe metingen van omgevingsfactoren in het onderzoek te betrekken of, indien we daarover kunnen beschikken, metingen van de respons van de foetus op deze omgevingsfactoren. 'Retire birth weight!' was dan ook een vaak weerkerende uitspraak op het DOHaD-congres van 2006 – een uitspraak die boekdelen spreekt.³⁴

Klinische maten van ziekterisico (zoals dyslipidemie, verstoorde glucosetolerantie en disfunctie van het vasculair endotheel) zijn hoe dan ook interessanter dan 'proxy'-maten (zoals systolische bloeddruk of insuline/glucose-ratio's).³⁵ 'Proxy'-maten laten vaak *geen* omgekeerde relatie zien met geboortegewicht, terwijl dit wel het geval is voor klinische maten. Verder valt nog op te merken dat er vaak geen verbanden werden gevonden met bloeddruk in rust, maar wel bij bloeddrukmeting na inspanning – wat te maken kan hebben met een fenomeen dat 'silent programming' wordt genoemd³⁶ (dit wordt later toegelicht).

Kritische ontwikkelingsperioden

Ook kennis over het tijdstip tijdens de zwangerschap waarop een bepaalde factor van invloed was is van belang, omdat een kritische ontwikkelingsperiode niet voor alle organen hetzelfde is.³⁷ In epidemiologische studies waarin enkel het geboortegewicht als voorspellende variabele wordt gebruikt, missen we dus per definitie belangrijke gegevens om specifieke verbanden op het spoor te kunnen komen.

Bij een cohort van 2414 subjecten die in Nederland tijdens de Hongerwinter van 1944-1945 werden geboren, kon de periode waarin de grootste voedingstekorten voor de foetus plaatsvonden wel worden afgebakend. De langetermijneffecten op de gezondheid bleken duidelijk afhankelijk te zijn van dit tijdstip. Voedingstekorten in het *eerste trimester* van de zwangerschap bleken samen te hangen met ziekten als coronaire hartpathologie en borstkanker, maar ook met verhoogde stressgevoeligheid, glucose-intolerantie en gewijzigde bloedstolling.⁵ Glucose-intolerantie trad eveneens op als gevolg van voedingstekorten in het *tweede én derde trimester*, terwijl microalbuminurie, obstructieve luchtwegpathologie en voedselallergie voorkwamen wanneer voedingstekorten uitsluitend in het *tweede trimester* hadden plaatsgevonden.³⁶

Het 'zuinige fenotype'

Om de foetale oorsprong van ziekten tijdens de volwassenheid²²⁻²⁴ te interpreteren, werden verschillende hypothesen geformuleerd. De voornaamste zijn de 'zuinige fenotype'-hypothese ('thrifty phenotype')^{37,38} en de 'predictive adaptive response and subsequent mismatch between early and later environment'-hypothese (te vertalen als: 'voorspellende aanpassingsrespons en vervolgens "mismatch" tussen vroege en latere omgeving').^{19,35}

Het zou ons te ver leiden om in te gaan op kleine nuanceverschillen of relatief grote wijzigingen die sommige auteurs in de oorspronkelijke hypothesen aanbren- gen. Evenmin blijven we stilstaan bij kritieken³⁹ die soms uitmondten in alternatieve hypothesen, bijvoorbeeld de 'foetale insuline'-hypothese⁴⁰ en de 'groeiversnelling'- hypothese.³⁰ Belangrijk is dat de gevonden verbanden het verdere onderzoek naar onderliggende mechanismen van prenatale invloeden hebben gestimuleerd.

In het hierna volgende gaan we wat dieper in op 'het zuinige fenotype'. Deze hypothese was aanvankelijk bedoeld om het verband tussen laag geboortegewicht en het ontstaan van type 2-diabetes in de volwassenheid te verklaren, en dit op efficiëntere wijze dan de vroegere 'thrifty genotype'-hypothese^{35,39} (deze laatste stelde dat via een genetisch selectieproces, populaties die over allelen beschikken die insulineresistentie verhogen evolutionair bevoordeeld zijn in omstandigheden van beperkte calorie-inna- me én hoog energieverbruik, omdat ze een 'zuinige energiehouding' hebben, zie in dit verband ook refs.^{2,15}).

Bij type 2-diabetes is er een ongevoeligheid voor de effecten van insuline (in- sulineresistentie) veeleer dan een tekort aan insuline, zoals bij type 1-diabetes.² In vereenvoudigde vorm stelt de 'zuinige fenotype'-hypothese dat wanneer er intra-ute- riene voedingstekorten zijn – omdat de zwangere vrouw ondervoed is en/of door placentaire insufficiëntie – de foetus zich daaraan aanpast. De foetus zal in dat geval zijn insulinetabolisme 'zuinig' of 'spaarzaam' ('thrifty') programmeren, wat leidt tot een 'zuinig fenotype'. Deze aanpassing lijkt via insulineresistentie eerder dan via insulinesecretie te verlopen.³⁹ Er kan bijvoorbeeld insulineresistentie zijn in perifere organen zoals nieren en pancreas⁴³ en lever²⁵ terwijl er wel voldoende glucosetoevoer is naar de hersenen.

Bij postnatale blootstelling aan *overvoeding* zal het 'op zuinigheid geprogram- meerde' metabolisme – dat de foetus toeliet te overleven ondanks voedingstekorten – niet in staat zijn adequaat te reageren. Op die manier treedt er een verhoogde neiging op om diabetes, obesitas, metabool syndroom en hart- en vaatziekten te ontwikkelen.

Deze hypothese heeft echter ook beperkingen. Ze kan moeilijk de verbanden verklaren tussen *normaal* geboortegewicht en een verhoogde kans op pathologie als volwassene.³⁵ Ook moeilijk verklaarbaar is waarom kinderen met een *verhoogd* geboor- tegewicht later stoornissen vertonen in insulinesecretie en insulinegevoeligheid, met een toegenomen kans op diabetes. Bijvoorbeeld, uit een onderzoek bij 20- tot 39-jarige Pima-indianen bleek de prevalentie van type 2-diabetes 32% te bedragen onder die- genen met een geboortegewicht hoger dan 4500 gram.¹⁵ Verder hebben kinderen die intra-uterien zijn blootgesteld aan hoge concentraties glucose (bijvoorbeeld als gevolg van diabetes van hun moeder) vaak een *verhoogd* geboortegewicht en vertonen ze later stoornissen die de kans op type 2-diabetes vergroten.²

Bovendien werd vastgesteld dat een toegenomen vatbaarheid voor pathologie in de volwassenheid niet beperkt is tot de foetale periode, maar mede afhankelijk is van

gewichtstoename tijdens de *kindertijd*. Kinderen, bijvoorbeeld, die in een eerste periode na de geboorte een veeleer laag gewicht hadden en vervolgens ernstig in gewicht toenamen, liepen een sterk verhoogde kans op latere metabole stoornissen en cardiovasculaire pathologie.¹⁵ Hoewel de 'zuinige fenotype'-hypothese later aan deze empirische bevindingen werd aangepast, stuitte deze kunstgreep op heel wat kritiek van andere onderzoekers.^{14,29}

Laag geboortegewicht: huidige stand van zaken

Ondanks de boven geformuleerde kritieken hebben volgens de Finse onderzoeker Eero Kajantie nu al meer dan honderd studies, wereldwijd, een relatie vastgesteld tussen *laag* geboortegewicht (bij à terme geboorte) en een verhoogde kans op cardiovasculaire aandoeningen.³² Wat type 2-diabetes betreft zijn er eveneens sterke empirische bewijzen voor een toenemend risico naarmate het geboortegewicht lager is.³¹ Concreet wil dit bijvoorbeeld zeggen dat jongens die bij de geboorte tot de groep met het laatste geboortegewicht – 2,5 kg – behoorden tot zeven keer meer kans hebben op verstoorde glucosetolerantie en ontwikkeling van type 2-diabetes dan jongens die tot de groep met het hoogste geboortegewicht behoorden.^{15,31} De associatie tussen laag geboortegewicht en hoge bloeddruk is er al vanaf de kindertijd. De sterkte van dit verband blijkt toe te nemen met stijgende leeftijd.⁴¹

Ook voor een breed spectrum van andere aandoeningen zijn er studies die een omgekeerde relatie met geboortegewicht suggereren: dit is bijvoorbeeld het geval voor osteoporose, polycystisch ovarieel syndroom, depressie en schizofrenie.^{32,35}

Ten slotte: op het terrein van de functionele somatische syndromen (chronische vermoeidheidssyndroom, fibromyalgie, prikkelbaredarmsyndroom...) werd tot nu toe maar weinig onderzoek gedaan naar een mogelijk verband met laag geboortegewicht.^{32,42,43} Maar enige indirect bewijs is wel aanwezig: de endocriene mechanismen die bij deze syndromen worden verondersteld – in het bijzonder hypocortisolisme, zie hoofdstuk 8 – zouden in verband kunnen staan met minder gunstige condities in het prenatale leven.³² In deze context verwijzen we naar een studie van de Duitse psychobioloog Dirk Hellhammer, die in 2006 op een internationaal neuro-endocrinologiecongres een studie voorstelde waarbij vrouwelijke fibromyalgiepatiënten, meer dan gezonde controlepersonen, rapporteerden dat hun moeders, toen ze zwanger waren van hen, ernstige levensgebeurtenissen hadden meegemaakt.⁴³

Besluit

De verbanden tussen welvaartsziekten en laag geboortegewicht die in de eerste epidemiologische studies werden ontdekt, worden door methodologisch beter opgezet onderzoek in grote mate bevestigd. Anderzijds blijkt uit klinisch onderzoek dat prenatale omgevingsfactoren geassocieerd kunnen zijn met een verhoogde vatbaar-

heid voor cardiovasculaire en metabole pathologie, ook *zonder* dat het geboortegewicht beïnvloed wordt.

In veel overzichtsartikelen of introducties van themanummers wordt benadrukt dat de onderliggende mechanismen nog onvoldoende bekend zijn.^{41,49} Hoewel ervan wordt uitgegaan dat het verband te verklaren is door 'programmering', wordt dit concept niet eenduidig gedefinieerd en gebruikt. Verheldering is dus nodig (zie verderop in dit hoofdstuk).

DE PRENATALE OORSPRONG VAN ADHD EN ANDERE GEDRAGSSTOORNISSEN

Prenatale stress en zelfregulatie

Onderzoek naar de gevolgen van negatieve emoties bij de zwangere vrouw – zoals een hoge mate van angst, stress of depressie – voor het gedrag en functioneren van het kind, is in volle ontwikkeling. Wanneer de moeder erg angstig, gestrest of depressief is, komen stresshormonen als cortisol en (nor)adrenaline vrij in haar bloedbaan. Vanuit dierexperimenteel onderzoek wordt verondersteld dat dit zowel bij de moeder als bij de foetus en in de placenta processen in gang zet die de ontwikkeling van embryo/foetus beïnvloeden. Op die manier zou op een aantal biologische systemen een 'programmerend' of 'organiserend' effect worden uitgeoefend.

Hoewel in dit verband heel vaak gesproken wordt over 'foetale programmering van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as)', is dit zeker niet het enige onderliggende mechanisme. De glucocorticoiden van de moeder kunnen bijvoorbeeld ook een programmerend effect hebben op *andere* organen of systemen van de foetus – onder meer de prefrontale cortex en diverse neurotransmittersystemen. Bovendien moeten we ervan uitgaan dat zowel omgevingsfactoren, als genetische factoren, als gen-omgeving-interacties bij dit alles een rol spelen.^{33,49-52}

In een overzichtsartikel hebben we een kritische bespreking gewijd aan de prospectieve, methodologisch goed onderbouwde studies die actueel op dit terrein beschikbaar zijn.⁵² We kwamen tot het besluit dat een 'stoornis in de (zelf)regulatie' de algemene noemer lijkt te zijn waaronder de kenmerken kunnen worden geplaatst van kinderen van wie de moeder tijdens de zwangerschap ernstige negatieve emoties meemaakte. Deze zelfregulatiestoornis lijkt aan de basis te liggen van diverse problemen die we zowel bij baby's, peuters en kleuters als bij adolescenten kunnen vaststellen. Meer bepaald gaat het om: onregelmatigheid van biologische functies, prikkelbaarheid, moeilijk temperament; ADHD-symptomen; internaliserende problematiek (bijvoorbeeld depressie); en externaliserende problematiek (bijvoorbeeld agressief gedrag).

Effect van traumatische omstandigheden

Onlangs vond de Amerikaanse stressonderzoekster Rachel Yehuda dat baby's van vrouwen die zwanger waren toen op 9 september de aanslag op het *World Trade Cen-*

ter plaatsvond én een posttraumatische stressstoornis (PTSS) ontwikkelden, op de leeftijd van 9 maanden lagere ochtend- en avondcortisolwaarden hadden dan baby's van zwangere vrouwen zonder PTSS. Ook de PTSS-moeders zelf hadden lagere ochtend- en avondcortisolwaarden. De ochtendwaarden van cortisol vertoonden bovendien een omgekeerde relatie met de scores die de PTSS-moeders gaven aan de mate van stress die hun baby's vertoonden wanneer zij aan nieuwe prikkels (geluid, nieuw voedsel, onbekende mensen) werden blootgesteld.^{53,54}

Andere studies, in dezelfde context, lieten zien dat het geboortegewicht van zuigelingen van vrouwen die in de buurt van het *World Trade Center* woonden, lager lag (*odds ratio* (relatief risico) = 1,90).⁵⁵ Zelfs bij in Nederland wonende vrouwen die zwanger waren toen de aanslag op het *World Trade Center* plaatsvond, was het gemiddelde geboortegewicht van de zuigelingen lager (meer bepaald 50 gram lager dan het geboortegewicht van baby's die een jaar later werden geboren).⁵⁶

Langlopend prospectief onderzoek

Een Nederlandse onderzoeksgroep kwam tot de vaststelling dat moeders die met 15-17 weken en 27-28 weken van hun zwangerschap veel stress meemaakten en een hoge mate van specifieke zwangerschapsangsten hadden, een verhoogde kans liepen dat hun kind zich tijdens de eerste maanden na de geboorte minder goed aan een nieuwe omgeving kon aanpassen, een moeilijk temperament had en lager scoorde op de mentale en motorische ontwikkelingsschaal van Bayley.^{57,58} Verder vertoonden peuters van moeders die tijdens hun zwangerschap hoog scoorden op een stressvragenlijst, op de gemiddelde leeftijd van 27 maanden meer gedragsproblemen, terwijl zwangerschapsgerelateerde angsten geassocieerd waren met een moeilijk temperament op die leeftijd.⁵⁹

Bij een beperkte groep van deze Nederlandse studie konden tussen de leeftijd van 3 en 6 jaar cortisolmetingen worden uitgevoerd. Kleuters van moeders die in de zestiende zwangerschapsweek hogere cortisolwaarden hadden, bleken zelf ook hogere cortisolwaarden te hebben. Subjectieve stress van de moeder en zwangerschapsgerelateerde angsten vertoonden eveneens een positieve correlatie met cortisolwaarden bij de kleuters.⁶⁰ Deze endocrinologische en psychologische variabelen bleken bovendien geassocieerd te zijn met de cortisolwaarden die bij de kinderen werden vastgesteld op de eerste schooldag (op een gemiddelde leeftijd van 5,3 jaar).⁶¹

Canadese onderzoekers vonden een positief verband tussen objectieve stress die zwangere vrouwen tijdens een zware ijsstorm meemaakten en de taalontwikkeling van de kinderen op 2-jarige leeftijd, evenals de algemene cognitieve ontwikkeling tot op 5½-jarige leeftijd.^{62,63}

Zweedse onderzoekers vonden een verband tussen zowel stress als roken tijdens de zwangerschap en het voorkomen van ADHD op 7-jarige leeftijd, gediagnosticeerd aan de hand van de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition*.⁶⁴

In een grootschalig prospectief Engels cohortonderzoek kwamen de onderzoekers tot de bevinding dat prenatale angst bij de moeder leidde tot slaapproblemen op de leeftijd van 18 en 30 maanden.⁶⁵ Moederlijke angst, gemeten tijdens de 32ste zwangerschapsweek, betekende een verhoogde kans op hyperactief gedrag en aandachtsstoornissen bij jongens op 4- en 7-jarige leeftijd, op emotionele problemen bij zowel jongens als meisjes, en gedragsproblemen bij meisjes.^{66,67} Angst tijdens de zwangerschap was ook gerelateerd aan een gewijzigd cortisoldagprofiel bij de kinderen op 10-jarige leeftijd.⁶⁸

In een Deense studie ten slotte werd een verband gevonden tussen hoge stress bij de moeder tijdens de zwangerschap en ADHD, gemeten met de *Child Behavior Checklist*, op de leeftijd van 9 tot 11 jaar.⁶⁹

Eigen prospectieve studie

Onze eigen prospectieve studie is internationaal de langstlopende. In de *eerste golf* stelden we vast dat antenatale moederlijke angst tot 25% van de variantie verklaarde in foetale en neonatale bewegingen en gedragstoestanden. Een foetus van een hoogangstige moeder bewoog meer en de perioden waarin hij in diepe slaap verkeerde waren korter. Ook de eerste week na de geboorte was de baby van een hoogangstige moeder actiever. In de eerste zeven levensmaanden huilde deze baby meer, was hij prikkelbaarder, vertoonde meer voedings- en slaapmoeilijkheden en had een moeilijker temperament.^{70,71}

In de *tweede golf* werd, bij de 8- tot 9-jarigen, 22% van de variantie in ADHD-symptomen en respectievelijk 15% en 9% van de verschillen in externaliserende problemen en zelfgerapporteerde angst verklaard door angst van de moeder gedurende de zwangerschap. De symptomen werden vastgesteld aan de hand van de *Child Behavior Checklist* (CBCL) en andere klinische schalen, ingevuld door moeder, leerkracht, externe observator en het kind zelf.⁷²

In de *derde golf* namen in een eerste fase 64 kinderen van 14 en 15 jaar deel. Hoge angst bij de moeder in de 12de tot 22ste week van de zwangerschap bleek gerelateerd te zijn aan een vlakker cortisoldagprofiel, waarbij vooral 's avonds hogere dan normale waarden werden vastgesteld. Bij meisjes van moeders die hoogangstig waren in deze periode werden meer depressieve symptomen gevonden.⁷³

Bij de 14- tot 15-jarigen werden ook drie gecomputeriseerde cognitieve taken afgenomen: een stoptaak (waarbij inhibitie van een dominante respons werd gemeten), een verdeelde aandachtstaak en een volgehouden aandachtstaak. De resultaten toonden aan dat adolescenten van moeders die tussen 12 en 22 weken in de zwangerschap hoogangstig waren, over een voldoende sterke exogene, maar een te zwakke endogene responsinhibitie beschikten. Zij ondervonden namelijk geen moeilijkheden in de stoptaak, waarbij een extern inhibitiesignaal – in dit geval een toontje – aangaf dat een respons onderdrukt moest worden. Ze presteerden echter wel slechter op de ver-

deelde én volgehouden aandachtstaken, waarbij geen extern inhibitiesignaal gegeven werd en zij volledig op zichzelf waren aangewezen om externe en interne stimuli die hun aandacht afleidden te onderdrukken.^{74,75}

In een tweede fase werd bij 49 adolescenten op de leeftijd van 17 jaar een uitgebreidere batterij van cognitieve taken afgenomen. Adolescenten van moeders die hoogangstig waren in de periode 12–22 weken van de zwangerschap presteerden significant slechter in taken waarbij integratie en controle van verschillende parameters werden vereist (zoals bij een ‘dual-task’ en ‘reponse shifting task’). Maar werkgeheugen, exogene inhibitie en visuele oriëntatie en aandacht bleken intact te zijn. Op basis van een literatuuroverzicht van studies met fMRI-metingen vermoeden we dat deze specifieke uitval te maken kan hebben met het optreden van subtiele verstoringen in een deel van de orbitofrontale cortex of in corticale/subcorticale zones die hier functioneel mee verbonden zijn – door blootstelling aan verhoogde cortisolwaarden als gevolg van hoge angst bij de moeder tussen 12 en 22 weken van de zwangerschap.⁷⁶

Besluit

Van de gepubliceerde studies vindt de overgrote meerheid significant positieve verbanden tussen ernstig negatieve moederlijke emoties tijdens de zwangerschap en latere moeilijkheden met de emotionele, cognitieve, motorische en gedragsmatige regulatie bij het kind. Soms wordt ook een ontwikkelingsachterstand vastgesteld. De laatste jaren is er een duidelijke toename van prospectieve studies bij baby’s, peuters en kleuters (zie bijvoorbeeld refs.^{77,78}) en de meeste hiervan bevestigen de eerder verkregen resultaten.

De Amerikaanse onderzoekster Janet DiPietro vond echter in haar studie dat een matige vorm van angst en stress bij de moeder gerelateerd was aan een *betere* mentale en motorische ontwikkeling op de leeftijd van 2 jaar. Zij stelt een omgekeerd U-vormig of curvilineair verband voor om bestaande onderzoeksresultaten samen te vatten: toename in prenatale moederlijke stress is tot op zekere hoogte gunstig voor de ontwikkeling van de nakomeling, maar vanaf een zeker niveau zijn de effecten ongunstig.⁷⁹ Er is voorlopig echter weinig onderzoek dat deze laatste interpretatie kan staven.

Voor een aantal gedragsproblemen – ADHD-symptomen en externaliserend gedrag – zijn de vastgestelde verbanden sterker bij jongens.^{52,72} Voor depressie lijken de verbanden echter sterker bij meisjes.⁷³ In heel wat studies werden vooral verbanden opgemerkt met negatieve emoties tijdens de *eerste* zwangerschapshelft. Uit andere studies blijkt echter dat ook de *laatste* zwangerschapshelft in dit verband belangrijk kan zijn.⁵²

In de toekomst is er vooral behoefte aan prospectief onderzoek waarin gebruik wordt gemaakt van fysiologische maten en fijngevoelige instrumenten om de emotionele, cognitieve en gedragsmatige, en geslachtsspecifieke effecten bij de nakomeling vast te stellen. Tegelijk dient men in dit onderzoek ook genetische factoren in kaart te brengen, evenals aandacht te hebben voor de ernst en de timing van de negatieve

emoties van de zwangere vrouw en de mate waarin ze over adequaat copinggedrag beschikt om die het hoofd te bieden.

'Prenatale programmering': een concept met vele gezichten

PLASTICITEIT TIJDENS DE ONTWIKKELING

De periode van de conceptie tot de geboorte is een periode van proliferatie (vermenigvuldiging), migratie (verplaatsing naar een definitieve plaats) en differentiatie (specifieke uitgroei) van cellen, en functionele rijping van organen en systemen.⁸⁰ Deze processen zijn, zoals we al aangaven, gevoelig voor allerlei invloeden van het intra-uterien milieu. Plasticiteit tijdens de ontwikkeling, en vooral tijdens kritische ontwikkelingsfasen, maakt het immers mogelijk dat het individu zich aan de specifieke kenmerken van zijn omgeving kan aanpassen. Normaal gezien is dit een voordeel, want de overlevingskansen van het organisme worden erdoor vergroot.

Organismen in ontwikkeling nemen dus informatie op uit de omgeving en passen zich daaraan aan.⁸¹ DOHaD-onderzoek maakt echter duidelijk dat deze plasticiteit ook een zeker risico inhoudt.^{41,44-48} Wanneer, door een samenspel van moederlijke en placentaire factoren, de prenatale omgeving minder gunstig is en tijdens kritische ontwikkelingsfasen een blootstelling plaatsvindt aan negatieve omgevingsfactoren, leidt de ontwikkelingsplasticiteit ertoe dat een embryo of foetus zich aan die minder optimale omstandigheden zal aanpassen en deze als het ware zal 'incorporeren'. Als gevolg daarvan worden (micro)structuren niet optimaal 'aangelegd' en kunnen wijzigingen optreden in de verdere groei, structuur, fysiologie en het metabolisme van organen en systemen.

Hoewel in de humane 'programming'-literatuur meestal de beïnvloeding van de HPA-as, het locus-coeruleus-sympatho-adrenomedullairsysteem (LC-SAM) en bepaalde neurotransmittersystemen centraal staan, kan in principe elk orgaan en elk biologisch systeem worden getroffen.¹³ Deze processen én de gevolgen ervan kunnen met een gezamenlijke term worden aangeduid als 'vroeg levensprogramming' ('early life programming'), sommige auteurs spreken ook van 'slechte programming' ('malprogramming').⁸²

Zelf opteren we in deze context voor de term 'vroeg levensherprogramming' ('early life re-programming') ('EL(R)P') (zie refs.^{15,83}). Dit is een meer correcte term die aanduidt dat er in bepaalde omstandigheden een herprogramming optreedt. De term 'early life programming' moet in feite worden voorbehouden aan een *normale of optimale* prenatale omgeving die een programmerende invloed heeft op het latere functioneren. Elk organisme in ontwikkeling is immers, op diverse niveaus,

afhankelijk van signalen uit de omgeving om zijn ontwikkeling vorm te geven – dit laatste wordt vaak over het hoofd gezien.⁸⁴ Bovendien vertonen zowel normale als abnormale processen heel wat variabiliteit. Voor een aantal aspecten van gedrag kan geen scherp onderscheid worden gemaakt tussen ‘normaal’ en ‘abnormaal’; het gaat eerder over een geleidelijke overgang. *Early life (re)programming* draagt dus bij aan de variabiliteit in gedrag tussen mensen, vermoedelijk zowel aan wat (nog) als ‘normaal’ gedrag wordt beschouwd als aan abnormaal gedrag.

GEEN EENDUIDIGE BETEKENIS

Het concept ‘programming’ werd aanvankelijk door de Franse biologen Jacob en Monod⁸⁵ gebruikt om de genetische basis van de ontwikkeling (genetische programmering) te beschrijven naar analogie van computersystemen.⁸⁶ In het DOHaD-onderzoeksveld werd het begrip voor het eerst in 1991 gehanteerd door Allan Lucas en omschreven als ‘either the induction, deletion or impaired development of a permanent somatic structure or the “setting” of a physiological system by an early stimulus or insult operating at a sensitive period, resulting in long-term consequences for function’.¹⁰ Deze programmering heeft dus, zoals eerder gesteld, betrekking op alle biologische systemen, onder meer de HPA-as en het sympathisch (LC-SAM) systeem, het zenuwstelsel en neurotransmittersystemen, het cardiovasculair, immuun-, gastro-intestinaal, renaal, voortplantings- en musculoskeletaal systeem.

De laatste jaren verschijnen er in fysiologische, endocrinologische, metabolisme- en ontwikkelingsbiologische tijdschriften (zoals *Journal of Physiology*, *Physiology & Behavior*, *The American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, *Circulation Research*, *Seminaries in Fetal and Neonatal Medicine*, *Early Human Development*) veel artikelen die betrekking hebben op de DOHaD-problematiek en regelmatig zijn er ook aparte themanummers.^{41,44-48}

Een probleem is dat ‘programming’ in deze artikelen vaak in wisselende, samengestelde termen wordt gebruikt, wat zeer verwarrend is. Zo kan het gaan om de veronderstelde mediator van programmering (bijvoorbeeld glucocorticoïdprogrammering), de tijdsperiode waarin programmering optreedt (bijvoorbeeld intra-uteriene of vroeger postnatale programmering), het niveau of mechanisme waarop/waardoor programmering plaatsvindt (bijvoorbeeld epigenetische programmering).

Soms duidt men ook aan ‘wat’ geprogrammeerd wordt, bijvoorbeeld een (sub)orgaan, toestand, systeem, functie, ziekte of groep van ziekten. Zo wordt gesproken van programmering van de HPA-as, hypothalamus, het cardiovasculair systeem, neurotransmittersystemen, nieren, hersenen, placenta en structuur van de aorta, maar ook van programmering van lichaamsgewicht, gedrag, cognitie, eetlust, endotheelfunctie en bloeddruk, en ten slotte nog van programmering van metabole ziekten, hart- en vaatziekten, type 2-diabetes, metabool syndroom...

MEER DAN EMBRYONALE EN FOETALE BEÏNVLOEDING

Voor elk biologisch systeem zijn er in de tijd afgebakende perioden tijdens welke het systeem zeer gevoelig is voor externe omgevingsfactoren. Dit geldt zeker voor perioden waarin ontwikkelingsprocessen zich in een zeer hoog tempo voltrekken. Het is zelfs zo dat binnen één systeem (bijvoorbeeld het zenuwstelsel en de hersenen) de verschillende onderdelen een apart ontwikkelingsverloop kennen: zo is de timing van de kritische fase van proliferatie, migratie en differentiatie van cellen verschillend in de onderscheiden corticale en subcorticale zones.^{87,88}

Tijdens de embryonale en foetale periode grijpen in het zenuwstelsel en de hersenen zeer specifieke ontwikkelingsprocessen plaats. Echter, ook nog *na* de geboorte gaan deze processen door. Minstens de prenatale én perinatale periode tot ongeveer 10 weken na de geboorte dienen als kritische perioden voor de neuronale ontwikkeling te worden beschouwd. Vanaf de 6de week na de conceptie is een proliferatie en migratie van cellen, die zich verder differentiëren tot een specifiek type van neuron of gliacel. Ook worden uitlopers gevormd waarmee cellen onderlinge contacten maken. In de neocortex hebben de gedifferentieerde neuronen hun definitieve plaats bereikt rond de 24ste week na de conceptie. De verhoudingen van de verschillende soorten neuronen in een van de zes lagen van de cortex ligt op dat moment dus grotendeels vast. De aanleg en toename van synaptische verbindingen, de integratie van deze verbindingen in functionele systemen (en het afsterven van verbindingen die daarin niet worden opgenomen) is een proces dat nog heel lang voortduurt.⁸⁸⁻⁹⁰

In ontwikkelingspsychologische handboeken wordt in dit verband ook gesproken over 'sensitieve perioden'. Deze omvatten, volgens de meeste auteurs, de kritische periode en daarnaast minstens de periode tot 3 jaar of zelfs tot 6 jaar. Als we echter 'sensitieve periode' breder definiëren als 'een periode waarin het zenuwstel gevoelig is voor uitwendige invloeden en bepaalde omgevingsinvloeden noodzakelijk zijn opdat de hersenen zich op een optimale wijze ontwikkelen', dan strekt deze periode zich volgens recente gegevens uit tot na de adolescentie.^{84,89,90}

Vandaar ook dat de oorspronkelijke 'foetale oorsprong van ziekten tijdens de volwassenheid'-hypothese al vrij vlug werd bijgesteld tot de 'foetale én vroegkindelijke oorsprong van ziekten tijdens de volwassenheid'. Dit op basis van de vaststelling dat de kritische periode voor type 2-diabetes en cardiovasculaire pathologie op latere leeftijd niet alleen de foetale periode maar ook de periode na de geboorte ('*infancy*') betreft.^{34,39} De geboorte betekent immers op het vlak van ontwikkeling geen keerpunt, want een aantal ontwikkelingsprocessen is niet voltooid. Dit is overduidelijk het geval voor de hersenen, het gebit en de secundaire geslachtskenmerken. De verdere ontwikkeling gebeurt, net als vóór de geboorte, onder invloed van genetische en niet-genetische factoren. De geboorte wordt daarom beter beschouwd als een bijzondere gebeurtenis die gepaard gaat met belangrijke fysiologische aanpassingen aan het extra-uteriene leven, de ademhaling bij uitsteking.⁸⁸

Dit alles sluit niet uit dat er tijdens embryonale en foetale perioden specifieke invloeden kunnen worden uitgeoefend die alleen in die periode tot stand kunnen komen, en dus niet het gevolg zijn van omgevingsfactoren tijdens latere 'sensitieve' perioden. Zo werd in een hersenonderzoek bij overleden schizofrene patiënten vastgesteld dat de verhouding van bepaalde typen van neuronen in de zes lagen van de hersenschors anders was dan bij personen zonder deze aandoening.⁹¹ Deze wijzigingen kunnen per definitie alleen *prenataal* zijn opgetreden: rond de 24ste week na de conceptie zijn de processen van proliferatie, migratie en differentiatie van neuronen in de hersenschors immers beëindigd.

In dezelfde zin is er ook een kritische periode voor de terminale differentiatie van hartspiercellen (cardiomyocyten), die kort na de geboorte zou plaatsvinden¹⁴, evenals voor de ontwikkeling van niercellen (nefronen) die rond de 36ste week na de conceptie wordt beëindigd.¹⁴

MANIFESTE EN SLUIMERENDE EFFECTEN

Early life (re)programming kan aanleiding geven tot afwijkingen die zichtbaar – of op zijn minst vaststelbaar – zijn bij de geboorte. Deze programmeringseffecten kunnen echter ook leiden tot wijzigingen die jarenlang 'onmerkbaar' of 'sluimerend' aanwezig zijn. In dit geval spreken we over 'silent programming'. Echter, zowel bij sluimerende als manifeste effecten is de kwetsbaarheid van het individu verhoogd. Wanneer een orgaan of een systeem door een later optredende prenatale of postnatale prikkel (of omgeving) op toereikende wijze wordt uitgedaagd, zullen de door *early life (re)programming* geïnduceerde afwijkingen en functionele beperkingen aan het licht komen. Het boven vermelde feit dat in heel wat studies geen verband tussen geboortegewicht en bloeddruk in rust werd vastgesteld, maar wel tussen geboortegewicht en bloeddruk na het leveren van een inspanning, wijst hierop.¹¹³²

NIET DETERMINISTISCH MAAR PROBABILISTISCH

De term 'programming' is volgens de Nieuw-Zeelandse onderzoeker Peter Gluckman ongelukkig gekozen.⁸⁶ Immers, de analogie met computerprogrammering lijkt te impliceren dat het ontwikkelingspad van het individu al volledig vastligt door prenatale en/of vroege postnatale invloeden: dit pad lijkt als het ware ingekapseld, epigenetische of andere omgevingsvariabelen tijdens het latere leven zouden er geen invloed op uitoefenen. Het gebruik van de adjectieven 'irreversibel' en 'permanent' bij het bespreken van programmeringseffecten, draagt bij tot deze deterministische interpretatie van invloeden die prenataal of vroegpostnataal inwerken.

Zelf sluiten we ons niet aan bij een dergelijke enge betekenis van programmering. Aantonen dat een prenataal inwerkende factor leidt tot gevolgen die vaststelbaar zijn

tot in de adolescentie of volwassenheid, laat op zich geen uitspraken toe over eventuele veranderbaarheid. Dierexperimenteel onderzoek heeft trouwens al aangetoond dat bepaalde epigenetische processen (DNA-methylering van glucocorticoïdreceptoren bijvoorbeeld) teweeggebracht door moederlijke programmering, omkeerbaar zijn door een dieet met methylsupplementen (zie ook verderop).⁹²

Prenatale omgevingsfactoren die inwerken tijdens kritische ontwikkelingsperiodes beïnvloeden de ontwikkeling van het individu en dit heeft tot gevolg dat een bepaalde weg wordt ingeslagen. Hoe dit 'ontwikkelingspad' verder verloopt, ligt niet helemaal vast: het hangt af van de interactie met omgevingsinvloeden die door het hele leven heen plaatsvinden en probabilistisch van aard zijn.⁸⁴ Hooguit kan men zeggen dat deze interactie in elke ontwikkelingsfase wordt beïnvloed – en dus *in zekere mate* gedetermineerd is – door vroegere kritische ontwikkelingsfasen.³⁹

Kajantie geeft een schematisch overzicht van de verschillende paden waarlangs foetale programmering *kan* leiden tot diverse stressgerelateerde aandoeningen.³² De auteur stelt echter dat het vooralsnog niet duidelijk is welke paden daadwerkelijk betrokken zijn bij het ontstaan van een bepaald ziektebeeld (zie figuur 5-1).

ONDERLIGGENDE MECHANISMEN: ONDERZOEKSTERREIN IN VOLLE ONTWIKKELING

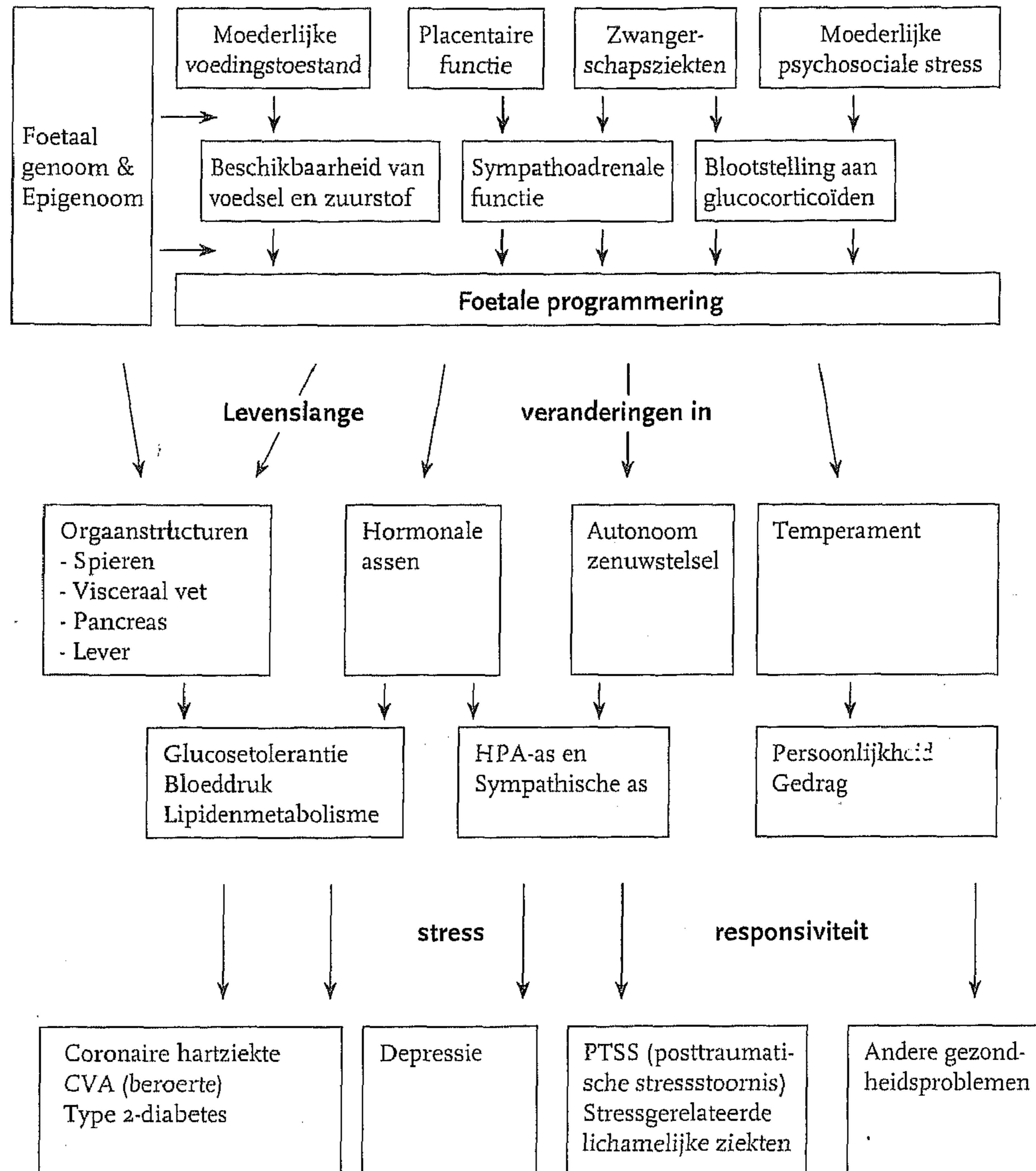
'One of many difficulties with clearly defining a pathogenetic mechanism relates to the multitude of systems (metabolic-endocrine, renal, cardiovascular, neuroendocrine) that appear to be related to IUGR-related programming.'⁴¹

De oprichting van de DOHaD-organisatie en het verschijnen van recente *special issues* over vroege (her)programmering van gezondheids- en gedragsproblemen getuigen van de actualiteit van deze problematiek.^{41,44-48} De onderliggende mechanismen vormen als dusdanig niet het onderwerp van dit hoofdstuk. Het rechtstreeks bestuderen van deze mechanismen gebeurt immers overwegend in het kader van dieronderzoek, via experimentele manipulatie – bij het zwangere wijfje of de nakomeling – van dieetfactoren (onder- of overvoeding, beperking van eiwitten of vetten), foetale zuurstof, of hormonen (veelal synthetische of natuurlijke glucocorticoïden); of via het verwekken van uteroplacentaire insufficiëntie. We volstaan hier met een verwijzing naar reviewartikelen^{11,13,15,31-33,41,44-48,82,83}

De onderliggende (sub)organen die volgens het mechanisme van prenatale programmering werkzaam zouden zijn, worden in tabel 5-1 weergegeven, naar het voorbeeld van Godfrey en medewerkers³¹. Epigenetische beïnvloeding en veranderingen in de functie van mitochondriën kunnen tot uiting komen als wijzigingen in organen, weefsels en homeostatische controlesystemen.³¹

Epigenetische mechanismen kunnen het al dan niet tot expressie komen van genen permanent wijzigen. Deze wijzigingen blijven bij opeenvolgende celdelingen

FIGUUR 5-1: (ref.³²). Mogelijke paden van foetale programmering van stressgerelateerde ziekten in de volwassenheid: een conceptueel model



behouden, ook als het een abnormaal genexpressiepatroon betreft. Op die manier kunnen fenotypische veranderingen ontstaan. Epigenetica gaat dus over mechanismen van overerving zonder dat er een verandering in de DNA-sequentie van het gen plaatsvindt. Recente studies met zwangere laboratoriummuizen laten bijvoorbeeld zien hoe aanpassingen in het dieet van invloed kunnen zijn op de nakomelingen. De vacht kan bruin, gelig of gevlekt worden, afhankelijk van hoe het 'agouti'-gen tijdens de embryonale ontwikkeling gemethyleerd wordt. Wanneer zwangere muizen worden gevoed met methyl dragende supplementen zoals foliumzuur en vitamine B12, dan ontwikkelen hun jongen voornamelijk een bruine vacht. De meeste jongen van controlemuizen (die geen voedingssupplementen krijgen) hebben een gelige vacht.⁹³ Prenataal kan de wijziging van DNA-methylatiepatronen al vanaf de conceptie en gedurende de hele prenatale periode optreden.

TABEL 5-1: Overzicht van 'programming' op diverse niveaus tijdens de prenatale ontwikkeling

Niveau	Mechanisme/werking
Gen	Epigenetische processen: DNA-methylatie en modificatie van histonen kunnen genexpressie wijzigen in pluripotente cellen en in terminaal gedifferentieerde cellen; dit kan optreden in alle fasen van de embryonale en foetale ontwikkeling.
Cel	Wijziging in functie van mitochondriën Wijziging in apoptose (bijvoorbeeld bij ontwikkeling nefronen, lever)
Orgaan	Door wijziging in de balans tussen neogenese, proliferatie, differentiatie en apoptose treden veranderingen op in het aantal en de verhouding van onderscheiden celsoorten: in hart (o.a. aantal cardiomyocyten), bloedvaten (vasculair endotheel), nieren (o.a. aantal nefronen); pancreas ('pancreatic islands'), lever, spieren en bot.
Systeem	Cardiovasculair systeem, renine-angiotensine-systeem (RAS), immuunsysteem, voortplantingssysteem, spier- en beenderstelsel, neurotransmittersystemen Wijzigen van 'setpoints' in homeostatische controlesystemen (HPA-as en LC-SAM)

Terwijl volgens de meeste auteurs *verschillende* onderliggende mechanismen werkzaam zijn bij programmering (zie tabel 5-1), proberen sommige toch uitspraken te doen over *hét ene* programmeringsmechanisme. Het gaat dan vooral, enerzijds om programmering van het stressresponsysteem (HPA-as en LC-SAM-systeem) (zie figuur 1)³² of ruimer gezien het endocriene systeem (zie figuur 5-2)⁸³, anderzijds om de rol van oxidatieve stress (zie figuur 5-3).⁹³

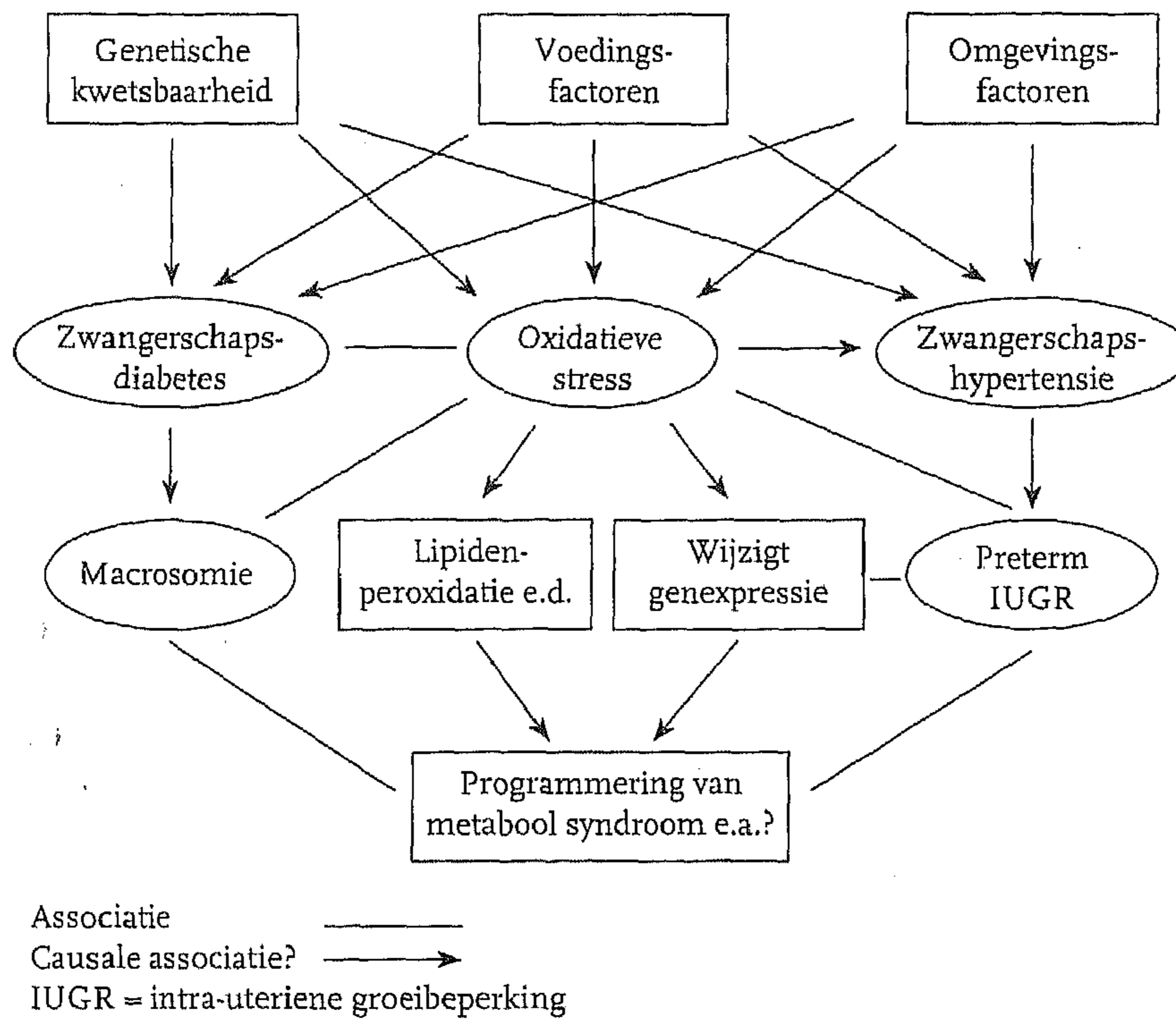
De drie figuren wijzen op de grote complexiteit van de systemen van de foetus – met inbegrip van de onderlinge interacties tussen deze systemen – die beïnvloed kunnen worden door programmering. Toekomstige studies zullen hopelijk de werking van mechanismen in meer dan één systeem in hun onderzoek betrekken.

Een laatste opmerking. Het humaan onderzoek dat in dit hoofdstuk aan bod kwam, focuste vooral op effecten van veronderstelde voedingstekorten en negatieve emoties. Dit mag niet doen vergeten dat ook andere omgevingsfactoren – zoals infecties, zuurstofgebrek, roken en teratogene substanties^{31,35} – programmerende effecten kunnen hebben. De hierdoor teweeggebrachte verstoring van prenatale, kritische ontwikkelingsprocessen interageert met genetische factoren, levensstijlfactoren en eventuele andere factoren zoals persoonlijkheid⁹⁵ om uiteindelijk te leiden tot gezondheids- en gedragsproblemen.

Besluit

Onderzoek over diverse verbanden tussen pre- en perinatale omstandigheden en latere gezondheids- en/of gedragsproblemen is in volle ontwikkeling. Epidemiologische en klinische studies tonen aan dat een ongunstige prenatale omgeving een risicofactor vormt voor de ontwikkeling van onder meer hypertensie, diabetes en obesitas, het metabool syndroom en cardiovasculaire ziekten. Een toenemend aantal prospectieve, quasi-experimentele follow-upstudies stelt bovendien een verband vast tussen ernstige negatieve emoties bij moeder (angst, stress, depressie) tijdens de zwangerschap en problemen bij de nakomeling met het reguleren van emoties, cognities en gedrag – problemen die zich uiten in ADHD-symptomatologie, externaliserende en internaliserende gedragsproblematiek – en met ontwikkelingsachterstand.

Onderliggende pathofysiologische mechanismen kunnen bij de mens uiteraard slechts indirect getoetst worden. Bij het maken van veronderstellingen over deze mechanismen baseren onderzoekers zich daarom noodgedwongen op bevindingen uit dierexperimenteel onderzoek. Omdat deze laatste niet zonder meer naar de mens getransponeerd kunnen worden, dient bij de interpretatie de nodige voorzichtigheid aan de dag te worden gelegd. Deze voorzichtigheid in acht nemend, menen DOHaD-onderzoekers te kunnen besluiten dat het aanwezige empirische bewijs – ook al is dat voornamelijk indirect van aard – voldoende groot is om humaan onderzoek met betrekking tot de prenatale levensperiode aanzienlijk uit te breiden. Daarnaast kunnen bestaande preklinische onderzoeksinspanningen naar prenatale beïnvloeding van neuro-endocriene, metabole, endocriene, renale, cardiovasculaire en neurotransmittersystemen en de prefrontale cortex, eveneens worden uitgebreid en kan de samenhang tussen deze systemen worden bestudeerd.

FIGUUR 5-3: (ref.⁹³). De mogelijk programmerende rol van oxidatieve stress.

Oxidatieve stress zou de 'draaischijf' kunnen zijn tussen negatieve factoren geassocieerd met vroeggeboorte of foetale groeiproblemen, en de foetale of ontwikkelingsprogrammering van het metabool syndroom, type 2-diabetes of cardiovasculaire ziekten door direct modulerende genexpressie en/of de indirecte effecten van geoxideerde lipiden of andere moleculen.

In kritische fasen van de ontwikkeling blijken organismen informatie uit de omgeving te incorporeren, onder meer via epigenetische mechanismen. Het verder ophelderen hiervan zal ons inzicht vergroten in het ontstaan van neurobiologische kwetsbaarheid en de toegenomen kans op gezondheids- en gedragsproblemen. Vele ziekten hebben een ondertussen bekende genetische component, en de hoop bestaat dat deze met behulp van epigenetica kan worden veranderd. Hoewel epigenetische processen meer haalbare doelen zijn voor een medische behandeling – omdat het bijvoorbeeld gemakkelijker is om de methylering van DNA te veranderen dan de onderliggende DNA-reeks – zijn deze toepassingen voorlopig beperkt.

Vooruitlopend op het toekomstige onderzoek kan de primaire preventie nu al worden gericht op het verbeteren van de fysieke en mentale gezondheid van meisjes en volwassen vrouwen – en dit zowel voor als tijdens de zwangerschap. Het positief proberen te beïnvloeden van gezondheidsgedrag is hierbij een belangrijk denkspoor. Het spreekt echter voor zich dat preventie het niveau van het individu, het koppel en het gezin moet overstijgen. Preventie dient gedragen te worden door de gezondheids- en medische sector, het welzijns-, volksgezondheids- en milieubeleid, en uiteindelijk de hele maatschappij. Als we hierin slagen, zal dit bijdragen tot het optimaliseren van de prenatale omgeving van het individu en zal alvast één risicofactor minder zwaar wegen op de gezondheids- en gedragsproblemen van de komende generaties.

Referenties

1. Horvath TL, Bruning JC. Developmental programming of the hypothalamus: a matter of fat. *Nature Med* 2006; 12: 52-53.
2. Verhoeven G. Het metabool syndroom gewikt en gewogen. *Karakter* 2007; 17: 25-27.
3. Sukalich S, Mingione MJ, Clantz JC. Obstetric outcome in overweight and obese adolescents. *Am J Obstet Gynaeco* 2006; 195: 851-855.
4. Hussain A, Claussen B, Ramachandaran A, Williams R. Prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 300-305.
5. *Het kind in Vlaanderen 2005*. Brussel: Kind en Gezin, 2006.
6. Introduction. Metabolic syndrome. *Nature Med* 2006; 12: 26.
7. Biederman J, Faraone SV. Attention deficit disorder. *Lancet* 2005; 366: 237-248.
8. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Rev Neurosci* 2002; 3: 617.
9. Wodushak TR, Neumann CS. Inhibitory capacity in adults with symptoms of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Archiv Clin Neuropsychol* 2003; 18: 317-330.
10. Demmelmair H, van Rosen J, Koletzko B. Long-term consequences of early nutrition. *Early Hum Dev* 2006; 82: 567-574.
11. Louey S, Thornburg KL. The prenatal environment and later cardiovascular disease. *Early Hum Dev* 2005; 81: 745-751.
12. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature Gen* 2004; 36: 1319-1325.
13. Dodic M, Peers A, Coghlan JP, Wintour M. Can excess glucocorticoid, in utero predispose to cardiovascular and metabolic disease in middle age. *Trends Endocrinol Metabol* 1999; 10: 86-91.
14. Neu J, Hauser N, Douglas-Escobar M. Postnatal nutrition and adult health programming. *Semin Fetal Neonat Med* 2007; 12: 78-86.
15. Simmons R. Developmental origins of adult metabolic disease: concepts and controversies. *Trends Endocrinol Metabol* 2005; 16: 391-394.
16. Van Houdenhove B. In wankel evenwicht. Over stress, levensstijl en welvaartsziekten. Tiel: Lannoo, 2006.
17. Zie: <http://www.dohadsoc.org>.
18. Visser GHA. Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) –Editorial. *Early Hum Dev* 2006; 82: iii-iv.
19. Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA. The fetal, neonatal and infant environments – the long term consequences for disease risk. *Early Hum Dev* 2005; 81: 51-59.
20. Zie: <http://www.som.soton.ac.uk/research/dohad/>
21. Zie: <http://www.liggins.auckland.ac.nz>.
22. Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577-580.
23. Barker DJP. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* 1998; 95: 115-128.
24. Barker DJP. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 364-368.
25. Nathanielsz, PW. *Life in the Womb: the Origin of Health and Disease*. Ithaca (NY): Promethean Press, 1999.

26. Smith C. The effects of wartime starvation in Holland on pregnancy and its product. *Am J Obstet Gynaecol* 1947; 53: 599-608.
27. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Eng J Med* 1976; 295: 349-353.
28. Aerts L, Van Assche FA. Is gestational diabetes an acquired condition? *J Dev Physiol* 1979; 1: 219-225.
29. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* 2002; 360: 659-665.
30. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004; 363: 1642-1645.
31. Godfrey K, Cameron I, Hanson M. Long-term consequences of foetal restriction. *Curr Obstet Gynaecol* 2006; 16: 267-272.
32. Kajantie E. Fetal origins of stress-related adult disease. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1083: 11-27.
33. Moritz KM, Boon WM, Wintour EM. Glucocorticoid programming of adult disease. *Cell Tissue Res* 2005; 322: 81-88.
34. Zie: www.dohad2006.org.
35. Gluckman PD, Hanson MD. Living with the past: evolution, development and patterns of disease. *Science* 2004; 305: 1733-1736.
36. Rooseboom T, De Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006; 82: 485-491.
37. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
38. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; 60: 5-20.
39. Wells JCK. The thrifty phenotype hypothesis: Thrifty offspring or thrifty mother? *J Theor Biol* 2003; 221: 143-161.
40. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1789-1792.
41. Magness RR, Poston L. Molecular, cellular and endocrine signalling in the perinatal cardiovascular system: interplay programming. *J Physiol* 2005; 565: 1.
42. Bengtson MB, Ronning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006; 55: 1754-1759.
43. Hellhammer D. Stress during pregnancy may put baby girls at later risk for fibromyalgia. Presented at the 6th International Congress of Neuroendocrinology, Pittsburgh, 2006.
44. Hoher B. Fetal programming of cardiovascular diseases in later life –mechanisms beyond maternal undernutrition. *J Physiol* 2007; 579: 287-288.
45. Neu J. Elucidating molecular mechanisms of the developmental origins hypothesis: p53 phosphorylation, apoptosis and nephrogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291: R410-R411.
46. Nuyt AM, Szyf M. Developmental programming through epigenetic changes. *Circulation Res* 2007; 100: 452-455.
47. Nathanielz PW, Padmanabhan V. Developmental origin of health and disease. *J Physiol* 2006; 572: 3-4.
48. De Weerth C, Buitelaar J, Mulder EJH. Prenatal programming of behavior, physiology and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 207-208.
49. Huizink AC, Mulder EJH, Buitelaar JK. Prenatal risk for psychopathology: Specific effects or induction of general susceptibility? *Psychol Bull* 2004; 130: 115-142.

50. Egliston K-A, McMahon C, Austin M-P. Stress in pregnancy and infant HPA axis function: conceptual and methodological issues relating to the use of salivary cortisol as an outcome measure. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 1-13.
51. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, et al. Maternal life style factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 160: 1028-1040.
52. Van den Bergh BRH, Mulder EJHJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioral development of fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 237-258.
53. Yehuda R, Mulherin Engel S, Brand SR, Seckl J, Marcus SM, Berkowitz GS. Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90: 4115-4118.
54. Brand SR, Engel SM, Canfield RL, Yehuda R. The effect of maternal PTSD following in utero trauma exposure on behavior and temperament in 9-month-old infant. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1071: 454-458.
55. Berkowitz GD, Wolff MS, Janevic TM, Holzman IR, Yehuda R, Landigran PJ. The World Trade Center disaster and uterine growth restriction. *J Am Med Assoc* 2003; 290, 595-596.
56. Smits L, Krabbendam L, De Bie R, Essed G, Van Os J. Lower birthweight of Dutch neonates who where in utero at the time of the 9/11 attack. *J Psychosom Res* 2006; 61: 715-717.
57. Huizink AC, De Medina PR, Mulder EJH, Visser GHA, Buitelaar JK. Prenatal maternal stress, HPA axis activity and postnatal infant development. *International Congress Series* 2002; 1241: 65-71.
58. Huizink AC, Robles de Medina PG, Mulder EJH, Visser GHA, Buitelaar JK. Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44: 810-818.
59. Gutteling BM, Weerth Cd, Willemsen-Swinkels SHN, et al. The effect of prenatal stress on temperament and problem behavior of 27-month-old toddlers. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005; 41-51.
60. Gutteling BM, Weerth Cd, Buitelaar JK. Maternal prenatal stress and 4-6 year old children's salivary cortisol concentrations pre- and post-vaccination. *Stress* 2004; 7: 257-260.
61. Gutteling BM, Weerth Cd, Buitelaar JK. Prenatal stress and children's cortisol reaction to the first day of school. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 541-549.
62. Laplante DP, Barr RG, Brunet A, et al. Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatr Res* 2004; 56: 400-410.
63. King S, Laplante DP, Brunet A, et al. Project ice storm: a prospective study of the effects of prenatal maternal stress – continued effects through age 5½ years. *Schizophr Res* 2006; 86: S73.
64. Rodriguez A, Bohlin G. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *J Child Psychol Psychiat Allied Discipl* 2005; 46: 246-254.
65. O'Connor TG, Caprariello P, Blackmore ER, Gregory AM, Glover V, Fleming P. Prenatal mood disturbance predicts sleep problems in infancy and toddlerhood. *Early Hum Devel* 2007; 83: 451-458.
66. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioral/emotional problems at 4 years. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 502-508.
67. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Glover V, the ALSPAC Study Team. Maternal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiat* 2003; 44: 1025-1036.

68. O'Connor TG, Ben-Shlomo Y, Heron J, Golding H, Adams D, Glover V. Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 211-17.
69. Obel C. Epidemiological studies of stress during pregnancy and fetal brain development. Faculty of Health Sciences. Doctoral thesis, University of Aarhus, Denmark, 2003.
70. Van den Bergh BRH. The influence of maternal emotions during pregnancy on fetal and neonatal behavior. *Prenat Perinat Psychol J* 1990; 5: 119-130.
71. Van den Bergh BRH. Maternal emotions during pregnancy and fetal and neonatal behavior. In: Nijhuis JG (ed.) *Fetal behavior: Developmental and Perinatal Aspects*. Oxford: Oxford University Press, 1992, pp 157-178.
72. Van den Bergh BRH, Marcoen A. High maternal anxiety during pregnancy is related to ADHD symptoms, externalizing problems and self reported anxiety in 8/9-year-olds. *Child Dev* 2004; 75: 1085-1097.
73. Van den Bergh B, Van Calster B, Smits T, Van Huffel S, Lagae L. Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self-reported depression symptoms in adolescence: A prospective study on fetal origins of depressed mood. *Neuropsychopharmacology* 2007, 32 (in press).
74. Van den Bergh BRH, Mennes M, Oosterlaan J, et al. High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14- and 15- year-olds. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 259-269.
75. Van den Bergh BRH, Mennes M, Stevens V, et al. ADHD deficit as measured in adolescent boys with a continuous performance task is related to antenatal maternal anxiety. *Pediatr Res* 2006; 59: 78-82.
76. Mennes M, Stiers P, Lagae L, Van den Bergh B. Long-term cognitive sequelae of antenatal maternal anxiety: involvement of the orbitofrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 1078-1086.
77. Austin M-P, Hadzi-Pavlovic D, Leader L, Saint K, Parker G. Maternal trait anxiety, depression and life event stress in pregnancy: relationships with infant temperament. *Early Hum Dev* 2005; 81: 183-190.
78. Davis EP, Glynn LM, Dunkel Schetter C, Hobel C, Chicz-Demet A, Sandma CA. Corticotropin-releasing hormone during pregnancy is associated with infant temperament. *Dev Neurosci* 2005; 27: 299-305.
79. DiPietro JA, Novak MFSX, Costigan KA, Atella MD, Reusing SP. Maternal psychological stress during pregnancy in relation to child development at age two. *Child Dev* 2006; 77: 573-587.
80. Wolpert L, Beddington R, Jessell T, Lawrence P, Meyerowitz E, Smith J. *Principles of Development*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.
81. Andersen SL. Trajectories of brain development; point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 3-18.
82. Plagemann A. Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity. *Physiol Behav* 2005; 86: 661-668.
83. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development. *Early Hum Dev* 2005; 81: 723-724.
84. Van den Bergh, B. De continuïteit tussen pre- en postnatale ontwikkeling. In: Braet C, Prins P (red.) *Klinische ontwikkelingspsychologie*. Bohn Stafleu van Loghum (in druk).
85. Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol* 1961; 318-356.
86. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG. Predictive adaptive responses and human evolution. *Trends Ecol Evolut* 2005; 20: 527-553.