

Tilburg University

De continuïteit tussen pre- en postnatale ontwikkeling

Van den Bergh, B.R.H.

Published in:
Handboek Klinische Ontwikkelingspsychologie

Publication date:
2008

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

Citation for published version (APA):
Van den Bergh, B. R. H. (2008). De continuïteit tussen pre- en postnatale ontwikkeling. In C. Braet, & P. Prins (Eds.), *Handboek Klinische Ontwikkelingspsychologie* (pp. 85-111). Bohn Stafleu van Loghum.

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.

Handboek klinische ontwikkelingspsychologie

Over aanleg, omgeving en verandering

redactie:

prof. dr. Pier Prins

prof. dr. Caroline Braet



Bohn Stafleu van Loghum
Houten 2008

© 2008 Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van Springer Uitgeverij

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën of opnamen, hetzij op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet 1912 j^o het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3051, 2130 KB Hoofddorp). Voor het overnemen van (een) gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Samensteller(s) en uitgever zijn zich volledig bewust van hun taak een betrouwbare uitgave te verzorgen. Niettemin kunnen zij geen aansprakelijkheid aanvaarden voor drukfouten en andere onjuistheden die eventueel in deze uitgave voorkomen.

ISBN 978 90 313 5206 7

NUR 847

Ontwerp omslag en binnenwerk: TEFF (www.teff.nl)

Foto omslag: Pier Prins

Automatische opmaak: PrePress, Zeist

Bohn Stafleu van Loghum

Het Spoor 2

Postbus 246

3990 GA Houten

www.bsl.nl

3 De continuïteit tussen pre- en postnatale ontwikkeling

Bea R.H. Van den Bergh

3.1 Inleiding

De ontwikkeling van een menselijk individu vangt aan bij de conceptie (bevruchting). Uit één cel – de zygote of bevruchte eicel – zal een complex organisme groeien. Deze ontogenese (de ontwikkelingsgeschiedenis van een levend wezen van eicel tot volwassen toestand) gebeurt onder invloed van genetische en niet-genetische factoren. ‘Niet-genetische’ factoren is een ruime term en verwijst naar alle niet-genetische invloeden, zowel de invloeden die zich in het lichaam afspelen (bijv. op niveau van cellen) als alle mogelijke externe omgevingsinvloeden (bijv. de hartslag van de moeder die de foetus in de baarmoeder hoort, interactie die een baby met zijn of haar vader heeft, tv-kijken, therapie volgen). Sommige auteurs gebruiken ook de term ‘ervaring’ om het geheel van deze niet-genetische factoren aan te duiden (Grossman e.a., 2003).

Op het vlak van de ontwikkeling betekent de geboorte geen keerpunt. Bij de geboorte is een aantal ontwikkelingsprocessen niet voltooid; dit is bijvoorbeeld overduidelijk het geval voor de hersenen, het gebit en de secundaire geslachtskenmerken. Deze zullen zich verder ontwikkelen. Net als voor de geboorte gebeurt dit onder invloed van genetische factoren en niet-genetische factoren. De geboorte wordt daarom eerder beschouwd als een bijzondere gebeurtenis die gepaard gaat met belangrijke fysiologische aanpassingen aan het extra-uteriene leven, de ademhaling bij uitstek (Ten Donkelaar & Lohman, 2001). Aangezien er een continuïteit is tussen de pre- en postnatale ontwikkeling, kan het geen verwondering wekken dat verstoringen in de hersenontwikkeling die prenataal optraden, gevolgen kunnen hebben voor postnataal functioneren en mede aan de basis kunnen liggen van het ontstaan van psychopathologie. De overgang van pre- naar postnataal leven kan op zich wel een risico inhouden en op die manier eveneens tot psychopathologie aanleiding geven: bij de geboorte kan bijvoorbeeld hersenbeschadiging optreden ten gevolge van hypoxie (zuurstoftekort).

In dit hoofdstuk komen vooral bevindingen van de ontwikkelingsneurowetenschappen aan bod, een interdisciplinaire wetenschap die methoden en

concepten uit onder meer de ontwikkelingsneurologie, -biologie en -psychologie integreert. Hierbij zal duidelijk worden dat de interindividuele variabiliteit (dus de verscheidenheid tussen individuen) op diverse niveaus van gedrag en de interindividuele variabiliteit op diverse niveaus van functioneren van het zenuwstelsel een wederzijdse samenhang vertonen. In wat volgt betekent de term 'gedrag' niet enkel uiterlijk waarneembaar gedrag maar eveneens niet uiterlijk waarneembaar gedrag, zoals cognities en emoties.

Er wordt in dit hoofdstuk in hoofdzaak ingegaan op een aantal belangrijke aspecten van de continuïteit tussen pre- en postnatale ontwikkeling en gedrag. In samenhang daarmee wordt een aantal principes en hypothesen beschreven aangaande de wijze waarop prenatale omgevingsfactoren het ontstaan van psychopathologie in het postnatale leven kunnen beïnvloeden. Het is niet de bedoeling een volledig overzicht te geven van de prenatale ontwikkeling en alle factoren die daarop een invloed uitoefenen, noch van alle mogelijke prenatale antecedenten van psychopathologie in het postnatale leven (zie Ten Donkelaar & Lohman, 2001; Wolpert e.a., 2005 voor informatie over de prenatale ontwikkeling).

3.2 Kennis van ontwikkelingsprocessen en inzicht in kwetsbaarheid

Inzicht in 'kwetsbaarheid' in de prenatale levensperiode neemt toe naarmate de kennis van ontwikkelingsprocessen – van het moleculaire niveau tot op niveau van het gedrag – toeneemt.

Ontwikkelingsprocessen op moleculair en cellulair niveau, kritische en sensitieve perioden

Tijdens de prenatale ontwikkeling wordt een stortvloed van specifieke genen tot expressie gebracht. Deze leiden het ontwikkelingsproces. Dit is echter geen automatisch verlopend proces. Genen bevinden zich in de kern van de cellen en het tot expressie komen van deze specifieke genen vereist transcriptiefactoren en 'signalling molecules' (signalerende moleculen). Deze laatste zijn diverse moleculen, waarin door andere cellen wordt voorzien. Wanneer deze moleculen zich binden aan receptoren van een cel, beïnvloeden ze de transcriptiefactoren die het tot expressie komen van genen reguleren. Deze 'ontwikkelingssignalen' zijn dus onontbeerlijk voor opeenvolgende, precies getimede en door genen geleide ontwikkelingsprocessen in de organen (Davies & Morris, 2004; Van Ooyen, 2003).

Voor elk biologisch systeem (bijv. hersenen, het endocriene, immuun- of cardiovasculair systeem) is er een in de tijd afgebakende periode waarin ontwikkelingsprocessen (bijv. opeenvolgende celdelingen) zich in een zeer hoog tempo voltrekken en waarbij een optimale interactie met de omgeving cruciaal is: dit zijn de kritische perioden. Wat de ontwikkeling van het zenuwstelsel betreft dient minstens de prenatale én de perinatale periode

(periode tot ongeveer tien weken na de geboorte) als kritische periode beschouwd te worden. Belangrijke ontwikkelingsprocessen van neuronen en gliacellen, die vanaf de zesde week na de conceptie plaatsvinden, zijn de proliferatie (geboren worden), migratie (het zich verplaatsen naar een definitieve plaats) en differentiatie (ontwikkelen tot een specifiek type neuron of gliacel) en de ontwikkeling van uitlopers waarmee cellen onderlinge contacten maken. In ontwikkelingspsychologische handboeken spreekt men daarnaast ook over 'sensitieve perioden': deze zijn ruimer dan de kritische perioden. (Volgens de meeste auteurs omvat die minstens de periode tot drie jaar en volgens anderen zelfs de periode tot zes jaar). Indien men sensitieve periode definieert als een periode waarin het zenuwstelsel gevoelig is voor externe invloeden en bepaalde omgevingsinvloeden noodzakelijk zijn zodat de hersenen zich op optimale wijze ontwikkelen, zoals de meeste auteurs doen, dan dient men volgens recente gegevens de periode tot na de adolescentie als sensitieve periode te beschouwen (Andersen, 2003). Hoewel vanaf de achttiende week na de conceptie in vele corticale zones de aanvang van de periode van versnelde synaptogenese (het maken van contacten tussen uitlopers van zenuwcellen) al plaatsvindt (Bourgeois, 1997), zal dit belangrijke proces van hersenontwikkeling in bepaalde delen van de hersenen pas eindigen na de adolescentie (Andersen, 2003). In de aanvankelijk overvloedig aangemaakte verbindingen wordt onder invloed van ervaringen gesnoeid – een proces dat wordt aangeduid als 'pruning' – zodat uiteindelijk efficiënte hersencircuits overblijven. Verstoring tijdens kritische perioden van ontwikkeling heeft blijvende gevolgen en leidt tot psychopathologie en leerstoornissen.

Voorbeelden

Op cellulair niveau zijn dus voor de normale prenatale ontwikkeling van organen, naast het kunnen beschikken over intact genetisch materiaal, adequate ontwikkelingssignalen vanuit omgevende cellen nodig. Deze dubbele afhankelijkheid maakt een organisme bijzonder kwetsbaar in de fase waarin organen worden aangelegd en in snel tempo ontwikkelen. Tijdens deze kritische perioden kan een uitgesproken genetisch defect of een grondige verstoring in de ontwikkelingssignalen leiden tot wijzigingen van het normale ontwikkelingspatroon die niet levensvatbaar zijn en die een spontane abortus tot gevolg hebben. Daarnaast kunnen meer subtiele genetische defecten of verstoringen in het tot expressie komen van bepaalde genen, die door wijzigingen in de ontwikkelingssignalen tot stand worden gebracht, leiden tot wijzigingen in de structuur, fysiologie en metabolisme van de biologische systemen. Wijzigingen of verstoringen in ontwikkelingssignalen zijn veelal het gevolg van schadelijk inwerkende omgevingsfactoren of (gedrags)teratogene factoren (zie par. 3.3).

Men twijfelt er niet langer aan dat dergelijke prenatale wijzigingen in de ontwikkeling van de hersenen mede aan de basis liggen van het ontstaan van

psychopathologische aandoeningen als ADHD, autisme, schizofrenie of specifieke leerstoornissen als dyslexie. Ter verduidelijking:

- In onderzoek bij schizofrene patiënten werd na de dood van de patiënten weefselonderzoek op hun hersenen uitgevoerd. Men stelde vast dat de verhouding van bepaalde typen neuronen in de zes lagen van de hersenschors anders was bij personen zonder deze aandoening (Benes e.a., 2001). Deze wijzigingen kunnen per definitie alleen prenataal opgetreden zijn: rond de 24e week na de conceptie zijn de processen van proliferatie, migratie en differentiatie van neuronen in de hersenschors beëindigd.
- Recent werd in twee studies over dyslexie waarin ook DNA-onderzoek werd uitgevoerd, een link gelegd tussen een bepaalde variant van het DCDC2-gen en dyslexie. In ander onderzoek, uitgevoerd op hersenen van overleden personen, stelde men vast dat dit gen wordt aangetroffen in hersenzones waarvan men weet dat ze gebruikt worden tijdens leesprocessen. In dier-experimenteel onderzoek werd daarnaast ook vastgesteld dat dit gen een rol speelt bij de migratie van neuronen naar hun definitieve positie in de cerebrale cortex (hersenschors). Onderzoekers die deze link vaststelden, vermoeden dat mensen die over deze variant van het DCDC2-gen beschikken minder efficiënt gebruikmaken van de hersencircuits die normaal gebruikt worden voor het lezen of compensatoire hersencircuits gebruiken wanneer ze lezen. Dit dus omwille van migratiestoornissen die zich bij de neuronale ontwikkeling, die per definitie plaatsvindt in de prenatale levensperiode, voordeed (Miller, 2005).

Er is nog heel wat onderzoek op moleculair en cellulair niveau nodig om na te gaan op welke wijze specifieke genetische defecten en verstoring van de voor de embryonale en foetale ontwikkeling onontbeerlijke ontwikkelingssignalen, leiden tot wijzigingen in het hersenweefsel en geassocieerde wijzigingen in fysiologie en metabolisme en ten slotte tot de symptomen die op gedragsniveau worden vastgesteld. Dit onderzoek, dat het kader van dit handboek verte buiten gaat, is internationaal in volle ontplooiing.

Inzicht in 'kwetsbaarheid' neemt toe met toenemende kennis over ontwikkelingsprocessen

Lang voor er inzicht kwam in ontwikkelingsprocessen op moleculair en cellulair niveau, was er al heel wat kennis verworven over factoren die de embryonale en foetale ontwikkeling beïnvloeden. Zo beschikte men al in 1832 (zie Auroux, 1997) over systematische studies naar congenitale malformaties (aangeboren misvormingen; zie ook par. 3.3). Naarmate het inzicht in de ontwikkelingsprocessen die zich op verschillende niveaus afspelen toeneemt, werd de lijst van 'schadelijk inwerkende factoren' voortdurend aangevuld. Wat bijvoorbeeld de prenatale hersenontwikkeling betreft is onder-tussen duidelijk dat inzicht nodig is in minstens de wederzijdse interacties op niveau van:

- 1 moleculaire en cellulaire mechanismen in neuronen en gliacellen
- 2 netwerken van neuronen en gliacellen
- 3 biologische systemen (bijv. endocrien systeem, immuunsysteem)
- 4 gedrag
- 5 externe omgeving (Gottlieb, 1997).

De betekenis van 'kwetsbaarheid' ligt dus niet vast, maar evolueert naarmate deze kennis toeneemt. Tijdens kritische en sensitieve fasen is aanpassing aan de omgeving richtinggevend voor de ontwikkeling; aanpassing aan negatief inwerkende omgevingsinvloeden verhoogt de kwetsbaarheid.

Een belangrijke vaststelling is het feit dat de prenatale ontwikkeling niet louter door genetische factoren tot stand komt, maar dat bijvoorbeeld op moleculair en cellulair niveau omgevingsignalen daarbij ook een belangrijke rol spelen. Op zijn minst wijzen deze processen erop dat informatie uit de omgeving 'benut' wordt: een organisme in ontwikkeling gebruikt deze informatie om zich te ontwikkelen.

Voorbeeld

De geluidsprikkels die in de baarmoeder aanwezig zijn – hartslag, stem van de moeder – maken geluidsgewaarwordingen mogelijk en dragen daardoor essentieel bij aan de normale ontwikkeling van het auditieve systeem (of het gehoor) van de foetus.

Maar het gaat om meer dan benutten: de informatie is tevens richtinggevend; ze stuurt de ontwikkeling in een bepaalde richting. De mate waarin bepaalde signalen in de omgeving van cellen aanwezig zijn en de wijze waarop cellen daarop reageren, bepalen bijvoorbeeld telkens voor een stuk op welke wijze een orgaan – en zo uiteindelijk het hele organisme – zich zal ontwikkelen (Grossman e.a., 2003). Naarmate een orgaan in ontwikkeling door opeenvolgende ontwikkelingsprocessen een bepaald 'ontwikkelingspad' inslaat, neemt het aantal 'vrijheidsgraden' in de ontwikkeling af. Dit wil zeggen dat niet meer alle aanvankelijke mogelijkheden openliggen; er zal een weg gevolgd worden die in het verlengde ligt van het al ingeslagen pad. Er blijven vanaf dat punt uiteraard nog heel wat mogelijkheden open; een individu kan nog uiteenlopende paden volgen.

Voorbeeld

Er zijn personen met dyslexie die een bepaalde variant van het DCDC2-gen hebben en waarbij ten gevolge daarvan vroeg in de ontwikkeling een neuronale migratiestoornis zou zijn opgetreden. Via genetisch onderzoek kan de aanwezigheid van de bepaalde variant van het DCDC2-gen vastgesteld wor-

den en leiden tot identificatie van personen die kwetsbaar zijn om later dyslexie te ontwikkelen lang voor de symptomen van dyslexie vastgesteld kunnen worden. Het op jonge leeftijd aanbieden van een gerichte interventie die erin zou slagen een zo efficiënt mogelijk hersencircuit voor lezen te ontwikkelen – met eventuele activering van de zone waarin prenataal een stoornis optrad – zal er hoogstwaarschijnlijk toe leiden dat de ingeslagen ontwikkeling langs een meer optimaal pad wordt vervolgd dan wanneer een gerichte interventie op latere leeftijd, of helemaal niet plaatsvindt.

De ontwikkeling van het zenuwstelsel moet dus gezien worden als een plastisch proces waarbij, onder invloed van genetische informatie en allerhande interne en externe omgevingsinvloeden, de aanvankelijk ongedifferentieerde stamcellen migreren en uitgroeien tot zenuwcellen die uitlopers vormen en contacten maken met andere cellen. Op deze wijze komt de complexe structuur van het volwassen zenuwstelsel tot stand. In tegenstelling tot wat men vroeger dacht weet men nu dat er ook in het volwassen zenuwstelsel plastische processen plaatsvinden, bijvoorbeeld bij het leren van nieuwe informatie of vaardigheden of bij herstel na hersenbloedingen of andere vormen van hersenbeschadiging (D'Hooge, 2006). Hoe dan ook zijn tijdens kritische en sensitieve perioden de invloed van zowel positieve als negatieve omgevingsinvloeden ingrijpender dan op volwassen leeftijd (Andersen, 2003). Dit heeft te maken met het feit dat een immatuur (onrijp) organisme omgevingsinformatie incorporeert; dit leidt tot permanente wijzigingen in de structuur en functies van organen, wat dus voor heel het verdere leven gevolgen zal hebben. Een matuur organisme past zich ook aan zijn omgeving aan, maar doet dit door compensatie (Andersen, 2003). In paragraaf 3.5 wordt dit verschil verder uitgelegd, bij de beschrijving van mechanismen.

Hoewel het voor een zich ontwikkelend organisme nodig is informatie uit de omgeving te kunnen opnemen en hoewel aanpassing aan de omgeving het voordeel biedt dat de overlevingskansen verhogen, houdt de plasticiteit die aan deze processen ten grondslag ligt ook bepaalde risico's in. Dit heeft te maken met het feit dat organismen in ontwikkeling zich niet alleen aanpassen aan omgevingsinvloeden die hun ontwikkeling optimaliseren – denk aan bovengenoemde geluidsprikkels die in de baarmoeder aanwezig zijn – maar ook aan schadelijk inwerkende omgevingsfactoren of aan omgevingen waarin bepaalde tekorten aanwezig zijn (bij voedingstekorten past het metabolisme van de foetus zich aan en ontstaat intra-uteriene groeivertraging). Zij zullen ook deze informatie incorporeren in de zich ontwikkelende structuurfunctierelaties. Recent integreert de 'international society for developmental origins of health and disease' (DOHaD: <http://www.dohadsoc.org>), een internationale interdisciplinaire organisatie, alle onderzoek dat hierover wordt uitgevoerd (zie box 3.1). Plasticiteit kan dus zowel 'kansen bieden' als 'kwetsbaarheid verhogen' (Andersen, 2003).

Box 3.1 Foetale programmering

De foetale programmeringshypothese (Welberg & Seckl, 2001), die recent ook werd aangeduid als de 'developmental origins of health and disease' (DOHaD)-hypothese (Gluckman & Hanson, 2004; Visser, 2006), stelt dat omgevingsfactoren die inwerken tijdens kritische of sensitieve perioden van de ontwikkeling een organiserend of programmerend effect kunnen hebben op een aantal biologische systemen (cardiovasculair, neuro-endocrien, immunologisch systeem en diverse neurotransmittersystemen) en zo kunnen leiden tot het ontstaan van zowel somatische ziekten als psychopathologie.

Gebaseerd op resultaten van humaan epidemiologisch onderzoek formuleerde Barker (1998) de foetale oorsprong van ziekten op volwassen leeftijd-hypothese, ook Barker-hypothese genoemd. De vaststelling die aanleiding gaf tot deze hypothese was dat baby's die bij de geboorte een verlaagd geboortegewicht hebben (dat zich evenwel binnen het normale bereik kan situeren) een verhoogde kans hebben op het zich voordoen van cardiovasculaire en metabole aandoeningen (hoge bloeddruk, coronaire ziektes, diabetes, zwaarlijvigheid) later in het leven (Barker, 1998). Deze bevinding werd in onafhankelijke studies door verschillende groepen gerepliceerd (zie Hanson & Gluckman, 2004). In feite werden reeds tijdens de hongerwinter 1944-1945 in Nederland de negatieve gevolgen van een laag geboortegewicht vastgesteld. Er wordt nog steeds een geboortecohort van 2412 mensen gevolgd die toen geboren werden. Vooral hongersnood in het eerste trimester van de zwangerschap blijkt geassocieerd te zijn met ziekten als obesitas, coronaire hartpathologie, borstkanker, stresssensitiviteit, glucose-intolerantie (Roseboom, de Rooij, & Painter, 2006).

Tot op zekere hoogte zijn bevindingen van de Barker-hypothese gelijk aan die van dierexperimenteel prenataal stressonderzoek: ze bieden evidentie voor de 'foetale programmeringshypothese' en 'DOHaD'-hypothese (zie Huizink e.a., 2004; Welberg & Seckl, 2001). Uitgebreid dierexperimenteel onderzoek van de laatste vijftig jaar toonde aan dat toediening van stress of injectie van stresshormonen aan een drachtig dier, leidden tot wijzigingen in de regulatie van gedrag (bijv. aanpassingsmoeilijkheden in nieuwe situaties), emoties (verhoogde angst) en cognitieve functies (bijv. aandachts- en geheugenstoornissen) later in het leven. Deze wijzigingen gingen gepaard met wijzigingen in de secretie van stresshormonen en neurotransmitters, welke op hun beurt samenhangen met wijzigingen in moleculaire en cellulaire processen in de hypothalamus-hypofyse-adrenocorticale (HPA)-as, en in structuren die met de HPA-as in verband staan, zoals mygdala, hippocampus en prefrontale cortex (zie Huizink e.a., 2004; Welberg & Seckl, 2001).

Daar waar deze laatste vaststellingen, die voornamelijk bij knaagdieren werden gedaan maar ook bij niet-humane primaten en bij nog andere diersoorten, rechtstreekse evidentie brengen voor de foetale programmerings- en DOHaD-hypothese, zal onderzoek uitgevoerd bij mensen slechts indirecte

evidentie kunnen brengen. Dit onderzoek is daarom echter niet minder belangrijk.

Zo is onderzoek naar de gevolgen van negatieve emoties (hoge mate van angst, stress of depressie) bij de zwangere vrouw voor het gedrag en functioneren van het kind na de geboorte, in volle ontwikkeling. Van den Bergh, Mulder, Mennes en Glover (2005b) gaven in een recent overzichtsartikel een kritische bespreking van de methode en resultaten van deze studies en komen tot de conclusie dat stoornis in de (zelf)regulatie de algemene noemer lijkt te zijn waaronder de kenmerken geplaatst kunnen worden waarop kinderen van moeders die veel negatieve emoties meemaakten tijdens de zwangerschap zich onderscheiden van kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap weinig negatieve emoties meemaakten. Onderzoek naar mechanismen van 'foetale programmering' en 'DOHaD' is in volle gang en betreft epigenetische wijzigingen in DNA, wijzigingen in differentiatie van cellen en weefsels en wijzigingen in homeostatische controlemechanismen (zie Hanson & Gluckman, 2004; van den Bergh, 2007).

3.3 Teratogene en gedragsteratogene factoren

Traditioneel staat de teratologie bekend als 'de kennis van aangeboren misvormingen'. Deze term werd afgeleid van het Griekse woord 'teratos' dat 'monster' betekent. In klinisch en dierexperimenteel onderzoek gaat deze discipline na welke prenatale factoren tot misvormingen leiden. Deze factoren noemt men teratogene factoren of kortweg teratogenen. Aanvankelijk was de teratologie enkel gericht op de studie van morfologische abnormaliteiten: waarneembare afwijkingen van vorm of structuur (van bijv. schedel, hersenen en ruggenmerg, ledematen, gezicht, gehemelte) die bij de geboorte aanwezig zijn. In een latere fase bestudeerden teratologen ook fysiologische en biochemische tekorten of abnormaliteiten bij de zuigeling en baby. Deze tekorten zijn niet uitwendig zichtbaar, maar hebben wel waarneembare gevolgen voor het functioneren van het individu. Gericht onderzoek met specifieke tests kan deze tekorten eventueel wel aan het licht brengen. Dit is het domein van de 'functionele teratologie' (Coyle, Wayne & Singer, 1976). Hierin gaat men na welke prenatale factoren leiden tot veranderingen in het gedrag van de nakomeling en probeert men de functionele gevolgen van schade opgelopen in de prenatale levensperiode te meten (Jacobson & Jacobson, 2000, p. 63). Deze functionele, gedragsmatige gevolgen – waaraan een verstoring van prenatale hersenontwikkelingsprocessen ten grondslag ligt – hebben niet alleen betrekking op het waarneembare gedrag, maar ook op het cognitief en emotioneel functioneren van de nakomeling. Het is gedrag dat niet steeds uiterlijk waarneembaar is.

In box 3.2 staat een schematisch overzicht van bekende teratogene factoren. Een bepaalde teratogene factor heeft niet steeds dezelfde effecten. In wat volgt wordt een aantal algemene principes geschetst aan de hand waar-

van nagegaan kan worden wat het effect van een bepaalde teratogene factor op een organisme zal zijn. Deze principes leggen op zich geen specifieke pathogenetische mechanismen bloot.

Box 3.2 Schematisch overzicht van (gedrags)teratogene factoren

Heel wat factoren kunnen de ontwikkeling van embryo en foetus negatief beïnvloeden. We baseren de indeling van ons beknopt schematisch overzicht op een document van de Commissie van de Europese Gemeenschappen (richtlijn 92/85/EEG van de Raad; over de richtsnoeren voor de evaluatie van chemische, fysische en biologische agentia, alsmede van de industriële procedés die geacht worden een risico te vormen voor de veiligheid of de gezondheid op het werk van de werkneemsters tijdens de zwangerschap, na de bevalling en tijdens de lactatie).

- 1 *Chemische agentia*. Chemische agentia kunnen het menselijk lichaam binnendringen langs vele wegen: inademing, ingestie, penetratie via de huid en absorptie via de huid. Naar de aard en de omvang van de teratologische effecten van heel wat chemische agentia is onderzoek nog volop aan de gang. Er worden vaak voorkomende agentia opgesomd; de lijst is echter ver van volledig:
 - drugs: *psychoanaleptica* (opwekkende drugs; stimulerend, meer energie): koffie, tabak, antidepressiva (o.a. 'selective serotonin reuptake inhibitors' (SSRI's), ecstasy (xtc), amfetaminen (o.a. speed), efedrine, cocaïne, crack; *psycholeptica* (verdovende drugs; kalmerend, minder energie): alcohol, slaap- en kalmeringspillen, lijm, opiaten (opium, codeïne, morfine, heroïne/methadon), barbituraten, ethylalcohol, benzodiazepine, anxiolytica, pijnstillers; *psychodysleptica* of hallucinogenen (bewustzijnsveranderende drugs; andere energie, veranderde kijk op de realiteit): cannabis (marihuana of hasj), lysergeenzuurdiethylamide (lsd), mescaline, psilocybine
 - persistente organische verbindingen (kunnen hormoonhuishouding verstoren): *onkruid- en insectenverdelgers* (o.a. DDT, aldrin, chlordane, dieldrin, endrin, heptachlor); *polychloorbifenyyl* (pcb's) (o.m. gebruikt om elektrische leidingen te isoleren, als koelvloeistof); *dioxineachtige stoffen* (o.a. uitgestoten door verbrandingsovens); *polybroomdifenylethers* (PBDE's; gebromeerde vlamvertragers); *ftalaten* (weekmakers waarmee lotions dikker en plastic soepel worden gemaakt); *perfluorverbindingen* (worden verwerkt in coatings); *bisfenol A* (synthetische stof, komt voor in de binnenkant van hardplastische flessen en de binnenbekleding van blikjes)
 - zware metalen (o.a. lood, kwik en kwikderivaten als methylkwik, cadmium, selenium)
 - heel wat geneesmiddelen; aspirine, thalidomide, di-ethylstilbestrol (des), anti-epileptica

- hormonen; glucocorticoïde (cortisol), geslachtshormonen (o.a. anti-conceptiva).
- 2 *Biologische agentia*. Infectie door virus, bacterie of parasiet:
 - intra-uteriene infecties: treponema pallidum (verwekker van syfilis), toxoplasma gondii, rubella, cytomegalovirus
 - intra-uteriene besmetting of besmetting tijdens bevalling en borstvoeding: hepatitis B, hepatitis C, hiv (aidsvirus), herpes simplex 2, tuberculose, syfilis, waterpokken en tyfus.
- 3 *Fysische agentia*. Sommige fysische agentia kunnen foetaal letsel veroorzaken en/of de aanhechting van de placenta verbreken:
 - schokken; trilling (vooral laagfrequente): extreme koude of hitte; lawaai; overdruk
 - ioniserende straling: door moeder ingeademde of ingeslikte radioactieve stoffen
 - niet-ioniserende elektromagnetische straling: kortegolftherapie, het lassen van kunststoffen en het uitharden van lijmen.
- 4 *Arbeidsomstandigheden*:
 - zware lasten dragen; staand werk, zittend werk
 - geestelijke en lichamelijke vermoeidheid; ongunstige werktijden; stress op het werk.
- 5 *Hypoxie (zuurstoftekort optredend tijdens zwangerschap of bevalling)*.
- 6 *Conditie van de ouders*:
 - genetische aandoeningen bij ouders
 - onaangepaste voeding (algemeen tekort of tekort aan bepaalde essentiële voedingsstoffen (bijv. proteïnen, ijzer, zink, vitaminen) bij moeder
 - ziekte: diabetes, toxemie (zwangerschapstoxicose), hyperemesis gravidarum
 - Rh-incompatibiliteit bij moeder
 - leeftijd van de moeder
 - angst, depressie, stress bij moeder.

Algemeen wordt gesteld dat de aard en omvang van de dysmorfogenetische afwijking van een (gedrags)teratogeen waaraan embryo en foetus worden blootgesteld bepaald wordt door:

- 1 *Ontwikkelingsfase van het orgaan op het tijdstip van inwerking*: de gevoeligheid voor ernstige structurele afwijkingen is bij de mens het grootst tussen drie en twaalf weken na de conceptie, omdat in die periode de organen worden aangelegd en een groeispurt doormaken; gevoeligheid voor kleinere structurele en functionele afwijkingen loopt van acht tot 38 weken na de conceptie en betreft dan vooral hersenen, ogen, tanden en externe genitalia.
- 2 *Dosis*: duur en de mate van blootstelling en de nauwkeurigheid waarmee men deze kan meten, of het een onderbroken of een chronische blootstelling betreft.

- 3 *Erfelijke factoren*: species (soort) en individuele verschillen bij moeder en nakomeling in gevoeligheid voor een specifieke teratogene factor.
- 4 *Synergisme en antagonisme*: het gelijktijdig inwerken van meerdere factoren (bijv. alcohol- en nicotinegebruik, gebrekkige voeding, meerdere drugs) kan het effect van een factor versterken (d.i. synergisme, bijv. alcohol- en nicotinegebruik, gebrekkige voeding, meerdere drugs) of tegengaan (d.i. antagonisme).
- 5 *Pathologische toestand van moeder en nakomeling*: de aanwezigheid van pathologie (bijv. diabetes bij de moeder) kan bepaalde effecten versterken of het trekken van eenduidige conclusies over het teratogene effect bemoeilijken.

Twee bijkomende variabelen bepalen de conclusies die men op een bepaald tijdstip trekt over de aard en uitgebreidheid van de gedragsteratogeniteit van een bepaalde factor:

- 6 *Tijdstip of tijdstippen in het postnatale leven waarop men de gedragsteratogene effecten vaststelt*: effecten komen tot uiting op het moment dat de betreffende structuur-functierelaties worden aangewend, of bij reorganisatie ervan in kindertijd en puberteit, of bij het wegvallen ervan op hoge leeftijd. Hoewel sommige gevolgen dus al bij de geboorte vaststelbaar zijn, komen andere aspecten maar geleidelijk aan het licht naarmate een bepaald niveau van functionele maturiteit bereikt wordt. De prefrontale cortex ontwikkelt zich bijvoorbeeld relatief laat: stoornissen in executief functioneren – waarbij de prefrontale cortex een belangrijke rol speelt – kunnen daarom pas vanaf vier- tot vijfjarige leeftijd worden vastgesteld.
- 7 *Precisie of gevoeligheid van gehanteerde instrumenten om gedragsteratogene effecten te meten*: met algemene ontwikkelingsschalen en IQ-tests kan men specifieke cognitieve tekorten (bijv. in aandacht, inhibitie, expliciet of impliciet geheugen, leermoeilijkheden) onvoldoende vaststellen. Wanneer tijdens kritische perioden van hersenontwikkeling aberraties zijn opgetreden, kan in principe van alle aspecten van gedrag (bijv. sociaal gedrag, motoriek, cognitief en emotioneel functioneren) de efficiëntie verlaagd zijn, of kan er sprake zijn van min of meer ernstige stoornissen. Door in gedrags-teratologisch onderzoek een batterij van aan de leeftijd aangepaste testen voor cognitief, emotioneel en sociaal en motorisch functioneren af te nemen kan men specifieke tekorten vaststellen.

(Andersen, 2003; Auroux, 1997; Fried, 2002; Huizink & Mulder, 2006; Jacobson & Jacobson, 2000; Rice & Barone, 2000; Sampson, Streissguth, Bookstein & Barr, 2000).

Dit algemeen overzicht maakt duidelijk dat een bepaalde (gedrags)teratogene factor meerdere effecten kan teweegbrengen en dat deze niet voor elke soort en zelfs niet voor elk mens hetzelfde zijn. Het vaststellen van potentiële (gedrags)teratogene effecten vergt dus uitgebreid onderzoek.

3.4 Ontwikkeling en prognose: enkele voorbeelden

In deze paragraaf staat bij wijze van voorbeeld een overzicht van mogelijke gevolgen van drugverslaving tijdens de zwangerschap voor de nakomeling en een prospectieve studie naar de gevolgen voor de nakomeling van angst bij de moeder tijdens de zwangerschap.

Drugverslaving tijdens zwangerschap: complexe problematiek met uiteenlopende gevolgen

Er bestaan verschillende manieren om drugs in te delen. De indeling die in box 3.2 wordt weergegeven gaat uit van de invloed die deze drugs op ons lichaam, onze gedachten en gevoelens kunnen hebben en onderscheidt de groepen: psychoanaleptica (opwekkende drugs), psycholeptica (verdovende drugs) en psychodysleptica of hallucinogenen (bewustzijnsveranderende drugs). In veel Europese landen is de laatste tien jaar het problematisch druggebruik toegenomen. Net als in de Verenigde Staten is cannabis in Europa de meest gebruikte illegale drug; 10,8 procent van de personen tussen vijftien en 64 jaar heeft ooit cannabis gebruikt (zie Smets, 2005) (NB: in Nederland kan men cannabis legaal gebruiken, maar verkoop, handel en productie ervan zijn illegaal en strafbaar). Druggebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot rechtstreekse toxische of teratogene effecten op de foetus of tot ontwenningssverschijnselen bij de pasgeborene. Voor sommige drugs zijn echter nog heel weinig gegevens beschikbaar over hun effect tijdens de zwangerschap. De verslaving aan meerdere drugs gelijktijdig bemoeilijkt het vaststellen van effecten. De effecten van drugs, waarvan deze bij de geboorte en op langere termijn duidelijk zijn vastgesteld, komen hieronder aan bod.

Neonataal abstinentiesyndroom en foetaal alcoholyndroom

Het geheel van symptomen dat zich bij de geboorte voordoet bij een baby die gewend is geraakt aan de drugs die zijn drugverslaafde moeder tijdens de zwangerschap innam, wordt aangeduid als 'neonataal abstinentiesyndroom (NAS)' (Smets, 2005). Deze term werd vroeger voorbehouden voor ontwenningssverschijnselen bij pasgeborenen van vrouwen die aan opiaten verslaafd waren. Nu omvat NAS echter ook ontwenningssverschijnselen bij andere drugs, zoals cannabis, antidepressiva, alcohol en nicotine. Het NAS bestaat uit een combinatie van volgende symptomen:

- *Neurovegetatieve symptomen*: schril huilen, rusteloosheid met slaapduur minder dan een tot drie uur na voeding, tremor (bevingen), verhoogde spiertonus, schokkende trekkingen, veralgemeend stuipen.
- *Metabole, vasomotorische en respiratoire symptomen*: zweten, koorts, frequent geeuwen, verstopte neus, niezen, neusvleugelademen (sperringen van de neusvleugels bij de inademing), snelle ademhaling (meer dan zestig/minuut).

- *Gastro-intestinale symptomen*: overdreven zuigen, slecht zuigen, regurgitatie (terugvloeien van voeding), projectielbraken, ongebonden ontlasting, waterige ontlasting.

De Finnegan-score wordt vaak gebruikt om de frequentie van voorkomen van deze symptomen te scoren en geeft de ernst van het NAS weer (Smets, 2005). De ernst staat in verband met het soort drug en de dosis waaraan de foetus werd blootgesteld. De beslissing tot medicamenteuze therapie moet genomen worden op basis van de ernst van het NAS. Wanneer bijvoorbeeld ook ademhalingsmoeilijkheden en een zwakke zuigreflex aanwezig zijn – wat onder andere bij heroïne en methadonontwenning het geval is – is medicamenteuze behandeling zeker aangewezen. Deze therapie is als een vervangmiddel voor drugs en zal in afbouwende doseringen gegeven worden tot de baby is afgekickt en de symptomen zijn verdwenen.

Alcoholverslaving tijdens de zwangerschap kan leiden tot het foetaal alcoholyndroom (FAS) (Jacobson & Jacobson, 2000). Dit syndroom wordt gekenmerkt door:

- 1 groeiachterstand
- 2 typische afwijkende gelaatstreken (o.a. aan ogen (oogspleetvernauwing, ver uit elkaar staande ogen), neus (weinig of geen filtrum (groeve tussen neus en bovenlip)), mond (weinig gevormde bovenlip))
- 3 stoornissen van het centraal zenuwstelsel die samengaan met mentale retardatie, neurologische afwijkingen en gedragsstoornissen.

Alcoholconsumptie tijdens de zwangerschap leidt echter tot een breed spectrum van afwijkingen. Sinds 1978 beschouwt men het FAS – met de typische afwijkingen in gezicht, groei en hersen(functie) – als het meest extreme uiteinde van een spectrum. Minder ernstige gevolgen, of partiële expressies, werden aanvankelijk aangeduid als ‘fetal alcohol effects’ (FAE) en sinds 1996 als ‘alcohol related neurodevelopmental disorder’ (ARND) (Jacobson & Jacobson, 2000; Sampson, Streissguth, Bookstein & Barr, 2000). FAS gaat gepaard met zeer ingrijpende gevolgen voor het individu, ARND gaat gepaard met de subtielere problemen maar hebben in de populatie een groter voorkomen. Deze variabiliteit van fenotypes is het gevolg van interindividuele verschillen in dosis, tijdstip en duur van prenatale alcoholinwerking en van verschillen in genotype die onder meer de gevoeligheid voor alcohol bepalen.

NAS en FAS kunnen de moeder-kindbinding ernstig verstoren (zie ook verder). Onnodig scheiden van moeder en kind dient vermeden te worden. Hoewel de meeste drugs in de moedermelk zijn terug te vinden, vormen niet alle drugs een probleem voor de zogende baby (zie box 3.3), zodat in sommige gevallen de moeder borstvoeding kan blijven geven als ze na de bevalling nog steeds drugs gebruikt. Het geven van borstvoeding kan immers de band tussen moeder en kind versterken (Smets, 2005).

Box 3.3 Ontwenningssverschijnselen bij de pasgeborenen van drugverslaafde vrouwen

Opiaten

Bij *heroïne* vertoont tot tachtig procent van de baby's een NAS. Dat begint in de eerste levensweek, zelden nog na zeven à veertien dagen. Sommige symptomen kunnen vier tot zes maanden aanhouden. De kans op wiegendood is vier- tot vijfmaal verhoogd. Borstvoeding wordt afgeraden omdat opiaten in grote hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen. Medicamenteuze behandeling: morfine.

Methadon wordt gebruikt om heroïneverslaving te behandelen en de effecten zijn gelijkaardig aan die van heroïne. Symptomen treden in de eerste 72 levensuren op, maar soms pas na vier weken. De kans op wiegendood is verhoogd. Borstvoeding is toegelaten, ook bij hogere doses methadon. Medicamenteuze behandeling: morfine (fenobarbital bestrijdt de gastro-intestinale symptomen (braken en/of diarree gepaard met dehydratie ((uitdroging)) en slechte gewichtsevolutie) niet; deze symptomen zijn een indicatie tot behandeling, ongeacht de Finnegan-score.

Cocaïne

De pasgeborene die is blootgesteld aan cocaïne kan abnormaal gedrag vertonen zoals: tremor, prikkelbaarheid, abnormaal slaappatroon, slecht drinken (soms langdurige sondevoeding nodig), braken, diarree, koorts, niezen, hard krijsen, extreme zuigreflex, tachypneu (versnelde ademhaling), hypertonie, zelden convulsies (stuipen). Volgens de meeste auteurs gaat het hierbij om een direct neuro-excitatorisch effect en minder om ontwenningssverschijnselen. De symptomen beginnen meestal op dag een tot twee, soms op dag drie. Er is een verhoogde kans op wiegendood. Borstvoeding wordt afgeraden. Acute intoxicatie met braken, diarree, prikkelbaarheid en hypertensie kan voorkomen. Medicamenteuze behandeling: fenobarbital.

Cannabis (marihuana, hasj)

Na antenatale blootstelling aan cannabis en aanverwante producten kan het NAS tot dertig dagen duren en uit zich in volgende symptomen: beven, vlug opschrikken, slaapstoornissen, hard krijsen, overdreven zuigreflex. Er is een licht verhoogd risico op wiegendood wanneer er tijdens de zwangerschap veelvuldig gebruik van cannabis (minstens eenmaal per week) was. Borstvoeding is toegelaten. Bij een hoge Finnegan-score stelt men een behandeling met fenobarbital in.

Nicotine

Baby's van vrouwen die veel rookten tijdens de zwangerschap hebben een lager geboortegewicht en kunnen ontwenningssverschijnselen vertonen; de ernst ervan wordt bepaald door de frequentie van roken.

Alcohol

Ontwenningverschijnselen kunnen bij de baby optreden tot achttien maanden na de geboorte.

Antidepressiva

(Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI's); fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram)

Bij gebruik van SSRI's in het laatste trimester kan NAS optreden bij de baby. Symptomen verdwijnen meestal na twee weken. Ze worden vaker gerapporteerd na gebruik van fluoxetine en paroxetine. Het verlagen van de dosis SSRI's moet dus afgewogen worden tegenover de negatieve effecten van depressie.

Drugverslaving bij zwangeren en gevolgen voor nakomeling op langere termijn

Kinderen van zwangere vrouwen die drugverslaafd zijn worden veelal te vroeg geboren en hebben een verlaagd geboortegewicht. Bij longitudinaal onderzoek strekt het tot aanbeveling om niet alleen het druggebruik, prematuriteit en geboortegewicht, maar eveneens eventuele, al prenataal vastgestelde pathologie als variabele in het onderzoek te betrekken. Zo bleek uit onderzoek (Patra e.a., 2006) bij prematuur geboren baby's die allen voor de 26e week van de zwangerschap waren geboren en allen een geboortegewicht van minder dan duizend gram hadden, dat baby's bij wie in ultrasound-onderzoek aan het licht kwam dat zich een intraventriculaire bloeding van lichte graad (graad I-II) had voorgedaan, in vergelijking met baby's zonder vastgestelde hersenpathologie, op de postnatale leeftijd van twintig maanden:

- 1 een lagere mentale ontwikkelingsindex haalden op de Bayley-ontwikkelingstest
- 2 meer neurologische afwijkingen (e.g. hersenverlamming) hadden
- 3 meer aan doofheid leden.

Dit resultaat werd verkregen na statistische controle voor variabelen als opleiding, ras, burgerlijke staat, chronische longpathologie (Patra e.a., 2006). In ander follow-uponderzoek werd vastgesteld dat baby's met deze graad van hersenbloeding, op de leeftijd van zes jaar moeilijkheden hadden met taalbegrip, kortetermijngeheugen en werkgeheugen. Het onderliggende pathogenetisch mechanisme zou een verstoring zijn van de migratie van gliacellen; bij de geboorte van deze veel te vroeg geboren baby's waren deze migratieprocessen nog volop aan de gang. Deze verstoring kan het myelinisatieproces en andere aspecten van ontwikkeling van de hersenschors verstoren.

Verslavingsproblematiek in combinatie met lage socio-economische situatie leidt vaak tot bijkomende complicaties tijdens zwangerschap (zoals hiv, aids,

anemie, hepatitis, infectieuze toestanden, zwangerschapstoxicose) en bevalling (bijv. loslaten van de placenta). Deze complicaties zullen een bijkomend risico vormen (Sampson, Streissguth, Bookstein & Barr, 2000).

In heel wat prospectief, longitudinaal onderzoek werd vastgesteld dat druggebruik tijdens de zwangerschap leidt tot problemen in het gedragsmatig, cognitief en emotioneel functioneren in de kindertijd en de adolescentie, zoals visuele problemen, geheugenstoornissen, hyperactiviteit, aandachtstekort en impulsiviteit. De aard van het verband dat men vaststelt tussen een bepaalde teratogene factor en latere problemen, hangt samen met onder meer het tijdstip van vaststellen (principe 6, zie par. 3.3) en ook met de specificiteit van de meetinstrumenten die men gebruikt (principe 7, zie par. 3.3) in de postnatale periode.

Voorbeelden

Doordat in follow-uponderzoek vaak alleen gebruikgemaakt werd van intelligentietesten, werd een laag IQ lang als het belangrijkste gevolg op langere termijn van prenatale inwerking van alcohol beschouwd. Meer specifieke tests wezen uit dat de ontwikkeling van sociaal gedrag, receptief en expressief taalgebruik en abstract redeneren vertraagd verlopen, dat ze specifieke leerproblemen (o.a. met getallenleer) en stoornissen in het executief functioneren vertonen (Jacobson & Jacobson, 2000; Sampson e.a. 2000).

Zelfs bij eerder matig gebruik van nicotine en marihuana tijdens de zwangerschap loopt de nakomeling een verhoogd risico: niet alleen een lager IQ werd vastgesteld, maar ook leerproblemen en geheugenstoornissen, ADHD en externaliserend gedrag. Verder zouden de leerproblemen en geheugenstoornissen die optreden ten gevolge van nicotinegebruik tijdens de zwangerschap, vooral samenhangen met auditieve stoornissen; bij marihuana-gebruik zouden ze eerder samenhangen met stoornissen in de visueel-integratieve functies (Fried, 2002; Huizink & Mulder, 2006).

Cocaïne vernauwt de bloedvaten en kan leiden tot verminderde zuurstoftoevoer naar embryo en foetus; dit kan structurele afwijkingen in heel wat organen teweegbrengen en leiden tot visuele, motorische, geheugen- en taalstoornissen. Prenatale inwerking van cocaïne zou de drempelwaarde in monoamine neurotransmittersystemen kunnen wijzigen en op deze wijze leiden tot aandachtsstoornissen en arousal-regulatiestoornissen in de kindertijd; in de adolescentie werd bij deze kinderen een verhoogde tolerantie voor drugs vastgesteld (Mayes, 2002; Stanwood & Levitt, 2004).

Gevolgen van angst bij de moeder tijdens de zwangerschap

In box 3.4 staat een prospectieve studie waarin wordt nagegaan wat de gevolgen zijn van angst bij de moeder tijdens de zwangerschap voor de nakomeling. Het belang van de principes genoemd in paragraaf 3.3 van tijdstip van inwerking tijdens de zwangerschap (principe 1), dosis (principe 2), tijdstip van vaststellen (principe 6) en specificiteit van de meetinstrumenten (principe 7) in de postnatale periode, komen hierin aan bod. Voor drie tijdstippen in de zwangerschap worden de gevolgen van hoge angst versus lange angst bij de zwangere vrouw nagegaan voor gedragstoestanden van foetus en pasgeborene, temperament van de baby, psychopathologie in de kindertijd en cognitieve ontwikkeling, gemeten met neuropsychologische taken, in de adolescentie.

Box 3.4 Prospectieve studie naar gevolgen voor nakomeling van angst bij zwangere vrouw

In 1986-1987 werd aan de KU te Leuven een prospectief longitudinaal onderzoek gestart bij 86 zwangere vrouwen en hun partners (achttien tot dertig jaar oud) en hun eerstgeboren kind. Er werd tegemoetgekomen aan drie onderzoekseisen:

- 1 de emotionele toestand van de (zwangere) vrouw werd op adequate wijze bestudeerd
- 2 het foetaal gedrag werd rechtstreeks en voor een voldoende lange periode geobserveerd
- 3 er vond een systematisch follow-uponderzoek van zowel moeder, kind als de moeder-kindinteractie plaats.

In de eerste golf van het onderzoek werd aan de hand van een groot aantal gestandaardiseerde vragenlijsten – waaronder de 'State-trait anxiety inventory' (STAI), een vragenlijst voor het meten van specifieke zwangerschapsangsten en vragenlijsten voor het meten van persoonlijkheid, stress, coping en sociale steun – de emotionele toestand van de vrouwen bestudeerd tussen twaalf en 22 weken, 23 en 31 weken en 32 en 40 weken van de zwangerschap, in de eerste en tiende week en op zeven maanden na de geboorte. De gedragstoestanden en bewegingspatronen van de foetus – twee maten van foetaal gedrag – werden op een postmenstruele leeftijd van 36 à 37 weken gedurende twee uren ononderbroken geobserveerd en geregistreerd met behulp van twee ultrasound units, twee videorecorders en een cardiograaf. In de eerste en tiende week na de geboorte en op zeven maanden na de geboorte werden de baby's geobserveerd aan de hand van gestandaardiseerde observatie- en ontwikkelingsschalen en via vragenlijsten ingevuld door de moeder. Daarnaast werden er ook gestandaardiseerde observaties uitgevoerd waarmee de moeder-kindinteractie tijdens de voeding bestudeerd werd.

Uni- en multivariate analyse van de gegevens leidden tot de conclusie dat angst bij de moeder in de zwangerschap een effect heeft op foetaal en postnataal gedrag. Kinderen van hoogangstige zwangere vrouwen gedroegen zich als foetus en als neonatus duidelijk actiever dan kinderen van laagangstige zwangere vrouwen. In de eerste zeven levensmaanden bleken ook de volgende gedragskenmerken bij die kinderen meer voor te komen: huilen, prikkelbaarheid, onregelmatigheid van biologische functies, last hebben van krampjes en een moeilijk (waargenomen) temperament. Er werden geen verschillen tussen beide groepen kinderen geobserveerd voor wat betreft de neurologische conditie bij de geboorte, voor het voedingsgedrag en de voedingsscore in de eerste weken en voor de motorische en mentale ontwikkeling op zeven maanden na de geboorte.

De tweede golf van deze follow-upstudie werd uitgevoerd in 1996-1997. De kinderen waren toen acht en negen jaar oud. Uit de resultaten bleek dat de kinderen van hoogangstige zwangere moeders ADHD-symptomen en agressief gedrag en stemmingsstoornissen (angst) vertoonden. Ze gedroegen zich nog steeds actiever en impulsiever, hadden aandachtsstoornissen en problemen met inhibitie van storend gedrag. Of, om het in statistische termen uit te drukken: 22 procent van de variantie in ADHD-symptomen en respectievelijk vijftien en negen procent van vastgestelde verschillen in externaliserende problemen en zelfgerapporteerde angst in deze groep kinderen, werden verklaard door angst van de moeder in de zwangerschap. Deze verbanden werden vastgesteld op basis van beoordelingen van het kind door zowel de moeder, de leerkracht, een onafhankelijke onderzoeker en het kind zelf.

Er werd onder meer gebruikgemaakt van de 'child behavior checklist' (CBCL), een internationaal veel gebruikte lijst om gedragsproblemen bij kinderen vast te stellen (Van den Bergh & Marcoen, 2004).

Het is belangrijk te vermelden dat in deze studie de resultaten verkregen werden na statistische controle voor variabelen die eveneens de vastgestelde gedragsproblemen van de kinderen zouden kunnen beïnvloeden, zoals: roken tijdens de zwangerschap, laag geboortegewicht, opleidingsniveau van de ouders en angst van de moeder in de postnatale periode waarin de gedragsproblemen bij het kind werden vastgesteld.

In de derde golf werden in een eerste fase bij 64 van deze kinderen, op veertien- en vijftienjarige leeftijd, drie gecomputeriseerde cognitieve taken afgenomen: een stoptaak (waarbij inhibitie van een dominante respons wordt gemeten), een verdeelde aandachtstaak en een volgehouden aandachtstaak. De resultaten toonden aan dat adolescenten van moeders die tussen twaalf en 22 weken in de zwangerschap hoogangstig waren, over een voldoende sterke exogene response-inhibitie maar over een te zwakke endogene response-inhibitie beschikken. Zij ondervonden namelijk geen moeilijkheden in de stoptaak, waar een extern inhibitiesignaal - in dit geval een toontje -

aangaf dat een respons onderdrukt moet worden. Ze vielen echter uit op de verdeelde en de 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 (Van den Bergh e.a., 2005a, 2006).

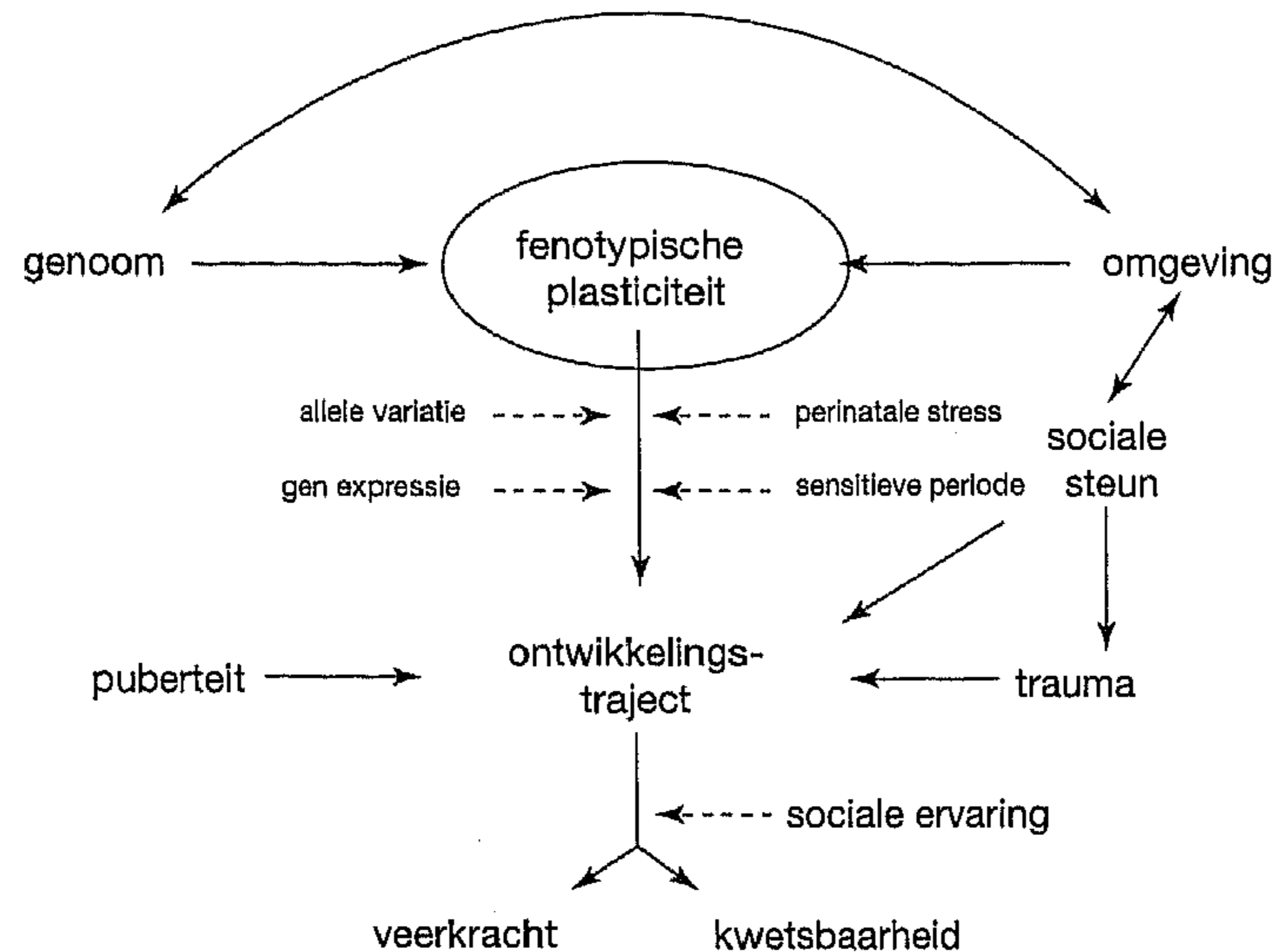
In een tweede fase, op zeventienjarige leeftijd, werd bij 49 adolescenten een uitgebreidere batterij cognitieve taken afgenomen. Adolescenten van moeders die hoogangstig waren in de periode twaalf tot 22 weken in de zwangerschap, presteerden significant lager in taken waarbij integratie en controle van verschillende parameters vereist werd (bij een dual-task en een response-shifting task), terwijl werkgeheugen, exogene inhibitie en visuele oriëntatie en aandacht intact bleken te zijn. Op basis van een literatuuroverzicht van studies met fMRI-metingen wordt vermoed dat deze specifieke uitval te maken kan hebben met het optreden van subtiele wijzigingen of verstoringen in een deel van de orbitofrontale cortex of in corticale en subcorticale zones, die functioneel verbonden zijn met dat deel van de prefrontale cortex, en dat in de periode twaalf tot 22 weken van de zwangerschap (Mennes e.a., 2006).

3.5 Mechanismen en aanzet tot een algemeen model

Pathogenetische mechanismen die verklaren hoe prenataal inwerkende factoren leiden tot psychopathologie, situeren zich op verschillende niveaus. In wat volgt wordt, om een aantal aspecten van deze onderliggende mechanismen te beschrijven, aangesloten bij wat in elk van de voorgaande paragrafen aan bod kwam. Deze aspecten kunnen alle ondergebracht worden in figuur 3.1, die een algemeen model van ontwikkeling schetst, met veerkracht of kwetsbaarheid als voorlopig eindpunt van het ontwikkelingspad.

Figuur 3.1 toont dat omgevingskenmerken (zoals het meemaken van stress in de periode voor en na de geboorte (perinataal) en in het bijzonder tijdens sensitieve ontwikkelingsperioden) in interactie met het genoom (specifieke allelen en het al dan niet tot expressie komen van bepaalde genen) het ontwikkelingstraject zal beïnvloeden dat een individu vroeg in het leven zal volgen. Of al dan niet adequate steun geboden wordt aan de moeder tijdens de zwangerschap, of aan de nakomeling zelf in de periode na de geboorte, is een van de belangrijke omgevingskenmerken die mede de aard van het ontwikkelingstraject zal bepalen. De puberteit betekent opnieuw een belangrijke uitdaging voor de wijze waarop de interactie tussen genoom en omgeving eerder tot veerkracht dan wel tot kwetsbaarheid zal bijdragen.

Onderzoek naar de verstoring van ontwikkelingssignalen (die onontbeerlijk zijn opdat genen die de ontwikkeling leiden tot expressie kunnen komen) dienen zich op moleculaire en cellulaire processen te richten (zie par. 3.2). Tijdens kritische en sensitieve perioden is de invloed van omgevingsinvloeden ingrijpender dan op volwassen leeftijd en dit heeft te maken met



Figuur 3.1

Een model van het ontwikkelingsverloop, met veerkracht of kwetsbaarheid als voorlopig eindpunt van het ontwikkelingspad (Levine, 2005, p. 941).

het feit dat een onrijp (immatuur) organisme omgevingsinformatie incorporeert, wat leidt tot permanente wijziging in structuur en functie tot op volwassen leeftijd. Een matuur organisme past zich ook aan zijn omgeving aan, maar doet dit door compensatie (Andersen, 2003).

Voorbeeld

Bij een volwassene zorgt de homeostase (instandhouding van de inwendige biologische toestand) ervoor dat we kunnen leven en overleven, ondanks het feit dat we blootstaan aan voortdurend wisselende omstandigheden. Het stresssysteem, dat heel complex in elkaar zit, draagt hiertoe in belangrijke mate bij. Enerzijds zal bij reële of vermeende bedreiging het lichaam reageren met een stressrespons. Onder invloed van stresshormonen (noradrenaline, cortisol) treedt een versnelde ademhaling, verhoging van de hartslag, bloeddruk en ademhaling op, is er een toename van bloedtoevoer naar de hersenen en naar bedreigde lichaamsdelen, en wordt er brandstof gemobiliseerd in de vorm van glucose (Van Houdenhove, 2005). Anderzijds zal, wanneer de dreiging niet langer aanwezig is (wanneer het gevaar geweken is of de belasting is afgenomen), de stressrespons tijdig weer in de 'off'-positie gezet worden. Zo zal onder meer cortisol, via negatieve feedback, zijn eigen productie afremmen. Dit wil zeggen dat zodra de cortisolwaarde in het bloed een bepaalde drempelwaarde heeft bereikt, de productie ervan verminderd wordt;

dit is enigszins vergelijkbaar met een thermostaat die bij te hoge temperatuur de stookketel tot kalmte maant. De vitale organen worden weer tot relatieve rust gebracht en de focus ligt weer meer op de opbouwprogramma's die op langere termijn werken, zoals voeding, slaap en seks (Van Houdenhove, 2005).

Wanneer echter een immatuur organisme, zoals de foetus, aanhoudende stress ondervindt (die bijv. optreedt ten gevolge van ondervoeding), of een teveel van het stresshormoon cortisol van moederlijke oorsprong hem/haar bereikt, dan zal dit het instellen van de drempelwaarden zelf beïnvloeden. Wanneer de drempelwaarde te hoog wordt ingesteld zal telkens wanneer zich later in het leven een bedreiging voordoet, de productie van het hormoon cortisol steeds relatief langer blijven doorgaan dan bij een normaal ingestelde drempelwaarde. Dergelijke sterke activering van het stresssysteem kan op langere termijn de gezondheid schaden en is geassocieerd met onder meer cardiovasculaire pathologie en depressie, en bij kinderen met gedragsstoornissen (O'Connor e.a., 2005).

Heel wat milieuvervuilende stoffen blijken gedragsteratogenen zijn (zie par. 3.3, box 3.2). Het is duidelijk dat het nagaan van de gevolgen van deze verontreinigende stoffen voor de ontwikkeling van het kind om interdisciplinair onderzoek vraagt. Verontreinigende stoffen in het milieu zijn het gevolg van lucht-, water- en bodemverontreiniging. Het gaat om zware metalen (o.a. lood, kwik en cadmium), pesticiden (o.a. organische fosfaten), dioxine, PCB's, solventen en nicotine. Verontreinigende stoffen kunnen worden ingeademd of via drinkwater en voeding worden opgenomen, namelijk door besmette groenten, fruit, pluimvee, vee of vis (met bijv. hoge concentratie aan methyalkwik) te eten (Duncan, 2005; Ribas-Fito, Sala, Kogevinas & Sunyer, 2001; Rice & Barone, 2000). Prenatale blootstelling aan verontreinigende stoffen gebeurt via placentaire transmissie en mogelijk via moedermelk bij baby's die borstvoeding krijgen. Deze stoffen hebben een negatief effect op de neuropsychologische en -motorische ontwikkeling en leiden tot onder andere aandachtsproblemen, leermoeilijkheden, gedragsproblemen en evenwichts- en coördinatiestoornissen (Rice & Barone, 2000).

Voor een groot deel van de chemische agentia is er, vanwege de verschillende routes waarlangs deze in het lichaam opgenomen kunnen worden, geen adequate externe meetmethode. Men kan bijvoorbeeld nagaan hoe vervuild de lucht en het drinkwater is in de regio waar iemand woont, maar via het voedsel dat hij/zij opneemt kan er een grotere blootstelling zijn. De meest consumenten kopen hun voedsel in de supermarkt of plaatselijke winkel. Het is duidelijk dat de plaats van herkomst van dit voedsel zeer uiteenlopend is. Vaststelling van de aanwezigheid van verontreinigende stoffen gebeurt daarom aan de hand van biomerkers van blootstelling en effect. Biomerkers zijn metingen die gebeuren bij de mens zelf, bijvoorbeeld in urine of bloedstalen (Duncan, 2005). Tussen 2001 en 2006 was er in Vlaanderen in opdracht van de Vlaamse Gemeenschap een meetnetwerk gebaseerd op het meten van biomerkers (zie <http://www.milieu-en-gezondheid.be>).

In heel wat prospectief, longitudinaal onderzoek werd vastgesteld dat druggebruik tijdens de zwangerschap leidt tot problemen in uiterlijk waarneembaar gedrag, cognitief en emotioneel functioneren in kindertijd en adolescentie (zie par. 3.4). Een verstoring van bepaalde prenatale hersenontwikkelingsprocessen ligt vaak ten grondslag aan vastgestelde problemen, maar de uiteindelijke gedragsproblemen ontstaan door de interactie van een veelheid aan factoren. Door de opgelopen hersenbeschadiging zal de baby waarvan de moeder stevig dronk of drugs innam tijdens de zwangerschap, minder goed in staat zijn om de omgeving op een rustige manier te verkennen, alert te reageren, zichzelf te troosten. De kans bestaat dat de baby door verhoogde prikkelbaarheid en frequent huilen, weinig positieve reacties ontlokt bij zijn of haar verzorgers, moedeloosheid induceert. Wanneer de moeder alcohol en drugs blijft gebruiken na de geboorte van de baby zal ze, wanneer ze onder invloed is, minder sensitief en responsief reageren (en zo haar kind emotioneel verwaarlozen) of minder in staat zijn voeding en verzorging van de baby op zich te nemen (en zo de baby ook op lichamelijk vlak tekortdoen).

De mechanismen die leiden tot de vastgestelde gevolgen van hoge moederlijke angst in de zwangerschap (zie par. 3.4; box 3.4) zijn bij de mens niet rechtstreeks te onderzoeken. Dierexperimenteel onderzoek leverde wel rechtstreeks evidentie op voor de 'foetale programmeringshypothese'. Stresshormonen van moeder en foetus spelen daarbij een belangrijke rol (zie box 3.1).

Bij de mens bestaat voor de rol van moederlijke en foetale stresshormonen ondertussen ook enige evidentie:

- Verhoging van het cortisolbloedspiegelpeil van de moeder, ten gevolge van stress, kan leiden tot een toename in cortisol bij de foetus. Gitau, Cameron, Fisk en Glover (1998) vonden dat de cortisolconcentraties in het plasma bij moeder en foetus lineair gecorreleerd zijn.
- Bij angst en stress is er een verhoogde afscheiding van de catecholamines noradrenaline en adrenaline; dit kan tot gevolg hebben dat er een verminderde bloedtoevoer is naar de uteriene bloedvaten. In onderzoek werd inderdaad vastgesteld dat bij hoogangstige zwangere vrouwen de bloedtoevoer naar de baarmoeder lager is dan bij laagangstige vrouwen (Teixeira, Fiske & Glover, 1999). Het resulterende zuurstofgebrek kan ook een directe bron van stress zijn voor de foetus.
- Bij stress en angst kunnen de hormonen in een belangrijke as van het moederlijk stresssysteem (hypothalamus-hypofyse-adrenocorticale as of HPA-as) de placenta stimuleren om corticotrop releasing hormoon (CRH) te produceren. Placentaire CRH kan op zijn beurt in de foetale circulatie terechtkomen en de hypothalamus-hypofyse-adrenocorticale as van de foetus stimuleren, wat tot een verhoogde afscheiding van foetale cortisol kan leiden (Wadhwa, 2005).

3.6 Implicaties voor diagnostiek en interventie

Uit onderzoek blijkt dat in het kader van primaire preventie van latere gedragsproblematiek bij de nakomelingen, meer aandacht gericht dient te worden op het verbeteren van de fysieke en mentale gezondheid van adolescente en volwassen vrouwen tijdens én ook voor de zwangerschap. Het positief trachten te beïnvloeden van het gezondheidsgedrag is één spoor, maar het spreekt voor zich dat deze preventie een zorg dient te zijn die het niveau van het individu, het koppel en het gezin overstijgt en die dient gedragen te worden door de gezondheids- en medische sector, het welzijns-, volksgezondheids- en milieubeleid en de hele maatschappij. Indien men daarin slaagt zal dit bijdragen aan de optimalisering van de prenatale omgeving en zal alvast één risicofactor minder zwaar wegen voor de gedragsproblemen (en de gezondheidsproblemen) van de volgende generatie.

Naast medische zorg wordt reeds veel psychosociale zorg verstrekt tijdens de zwangerschap. Er zijn ook wettelijke bepalingen, zoals in België de wet op de moederschapbescherming die de moeder toelaten om vroeg in de zwangerschap te stoppen met werken als omstandigheden waarin gewerkt wordt –bijvoorbeeld contact met toxische stoffen, zwaar hef- en tilwerk – een risico betekenen voor embryo en foetus. Hoewel zwangere vrouwen in heel wat ziekenhuizen al cursussen kunnen volgen om zich voor te bereiden op zwangerschap, bevalling en moederschap, zou nog meer aandacht kunnen gaan naar psycho-educatie, stressmanagement en het aanleren van relaxatieoefeningen in een groep of individueel. Het is daarnaast nuttig om op basis van een algemene screening de zwangere vrouwen die een hoog en specifiek risico lopen – bijvoorbeeld voor een angststoornis, depressie – zo vroeg mogelijk in de zwangerschap te detecteren zodat een aangepaste begeleiding aangeboden kan worden. Bij het voorschrijven van medicatie dient uiteraard steeds rekening te worden gehouden met het mogelijk teratogeen effect.

3.7 Conclusie en toekomstperspectief

Uit dit hoofdstuk moge gebleken zijn dat toename van inzicht in de wijze waarop een organisme in de prenatale levensperiode wordt beïnvloed door schadelijk inwerkende factoren en de wijze waarop dit leidt tot wijzigingen of afwijkingen in het latere functioneren, in wisselwerking staat met toename van inzicht in fundamentele (hersenen)ontwikkelingsprocessen en hersenen-gedragverbanden. Kennis van hersenontwikkelingsprocessen is noodzakelijk om tot een juist begrip van het ontstaan van psychopathologie (en leerstoornissen) te komen en te kunnen inschatten op welke wijze functieverlies door opgetreden schade eventueel gecompenseerd kan worden. Anderzijds kan ook gesteld worden dat de aard van de functionele stoornis en het tijdstip in de postnatale ontwikkeling waarop deze tot uiting komt, een aanwijzing kan geven over onderliggende structuren waarop en de

tijdperiode waarin een negatieve omgevingsfactor vermoedelijk inwerkte (Van den Bergh & Marcoen, 2004).

In de toekomst zal het uitgebreider gebruik van moderne, niet-invasieve beeldvormingstechnieken (bijv. Garel, 2004), de verdere ontwikkeling van wiskundige en simulatiemodellen (bijv. Clarke, 2003) van onderzoek met transgene muizen (bijv. Jockush & Schmitt-John, 2004) en van geavanceerde gegevensverwerkingsmethoden (bijv. om expressie van genen vast te stellen) in belangrijke mate blijven bijdragen tot het vergroten van deze inzichten. Deze kennis zal op haar beurt de integratie van alle disciplines in de ontwikkelingsneurowetenschappen versterken.

Door toenemend inzicht en integratie wijzen de ontwikkelingsneurowetenschappen steeds duidelijker op de kwetsbaarheid van een organisme in de prenatale levensperiode. Zij bieden ook cruciale informatie om problemen in de regulatie van cognities, emoties en gedrag in een zeer vroeg stadium, dit wil zeggen in de zwangerschap of nog vroeger, preventief aan te pakken. Het feit dat dergelijk vroegtijdig preventief onderzoek (o.a. het onderzoek van Olds en collega's in de VS, 2002, 2007) al heeft aangetoond dat interventies gericht op het verminderen van angst en stress bij de zwangere vrouw leiden tot afname van psychopathologie bij hun nakomelingen, betekent hiertoe ongetwijfeld een stimulans.

Literatuur

- Andersen, S.L. (2003). Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 3-18.
- Auroux, M. (1997). Behavioral teratogenesis: an extension to the teratogenesis of functions. *Biology of the Neonate*, 71, 137-147.
- Barker, D. J. P. (1998). In utero programming of chronic disease. *Clinical Science*, 95, 115-128.
- Benes, F. M., Vincent, S. L., & Todtenkopf, M. (2001). The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biological Psychiatry*, 50, 395-406.
- Bergh, B. van den (2004). De prenatale levensperiode en het eerste levensjaar. In F.J. Mönks & A.M.P. Knoers (Eds.) *Ontwikkelingspsychologie. Inleiding tot de verschillende deelgebieden*. Assen: Koninklijke Van Gorcum.
- Bergh, B.R.H. van den, & Marcoen, A. (2004). High maternal anxiety during pregnancy is related to ADHD symptoms, externalizing problems and self reported anxiety in 8/9-year-olds. *Child Development*, 75, 1085-1097.
- Bergh, B.R.H. van den, Mennes, M., Oosterlaan, J., Stevens, V., Stiers, P., Marcoen A., & Lagae, L. (2005a). High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14- and 15-year-olds. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29, 259-69.
- Bergh, B.R.H. van den, Mulder E.J.H., Mennes, M., & Glover, V. (2005b). Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioral development of fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 29, 237-58.
- Bergh, B.R.H. van den, Mennes, M., Stevens, V., Meere, J. van der, Börger, N., Stiers, P., Marcoen, A., & Lagae, L. (2006). ADHD deficit as measured in adolescent boys with a

- continuous performance task is related to antenatal maternal anxiety. *Pediatric Research*, 59, 78-82.
- Bergh, B.R.H. van den (2007). De prenatale oorsprong van 'welvaartsziekten' en gedragsproblemen. In B. van Houdenhove (Red.) *Stress, het lijf, en het brein. Ziekten op de grens tussen psyche en soma* (pp. 95-122). Leuven: Lannoo Campus.
- Bourgeois, J. P. (1997). Synaptogenesis, heterochrony and epigenesis in the mammalian cortex. *Acta Paediatrica, Suppl.* 422, 27-33.
- Clarke, P.G.H. (2003). Models of neuronal death in vertebrate development: from trophic interactions to network roles. In A. van Ooyen (Ed.), *Modeling neural development* (pp. 167-182). Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Coyle, I., Wayner, M. J., & Singer, A. G. (1976). Behavioral teratogenesis: a critical evaluation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 4, 191-200.
- Davies, R.W., & Morris, B.J. (2004). *Molecular biology of the neuron* (2nd ed.). Oxford: University Press.
- D'Hooge, R. (2006). *De zenuwcel. Zakboek neurofysiologie*. Leuven: Acco.
- Donkelaar, H.J. ten, & Lohman, A.H.M. (Red.) (2001). *Klinische anatomie en embryologie, deel I en II*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg.
- Duncan, D.E. (2006). Het gif in ons lichaam. *National Geographic*, oktober 2006, 120-147.
- Fried, P.A. (2002). Conceptual issues in behavioral teratology and their application in determining long-term sequelae of prenatal marijuana exposure. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43, 81-102.
- Garel, C. (2004). *MRI of the fetal brain. Normal development and cerebral pathologies*. Berlin: Springer Verlag.
- Gitau, R., Cameron, A., Fisk, N.M., & Glover, V. (1998). Fetal exposure to maternal cortisol. *Lancet*, 352, 707-709.
- Gluckman, P.D., & Hanson, M.A. (2004). Living with the past: evolution, development and patterns of disease. *Science*, 305, 1733-1736.
- Gottlieb, G. (1997). *Synthesizing nature-nurture. Prenatal roots of instinctive behavior*. Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Grossman, A., Churchill, J.D., McKinney, B.C., Kodish, I.M., Otte, S.L., & Greenough, W.T. (2003). Experience effects on brain development: possible contributions to psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44, 33-63.
- Houdenhove, B. van (2006). *In wankel evenwicht. Over stress, levensstijl en welvaartsziekten*. Tiel: Lannoo.
- Huizink, A.C., Mulder, E.J.H., & Buitelaar, J.K. (2004). Prenatal risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? *Psychological Bulletin*, 130, 115-142.
- Huizink, A.C., & Mulder, E.J.H. (2006). Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 24-41.
- Jacobson, S.W., & Jacobson, J.L. (2000). Teratogenic insult and neurobehavioral function in infancy and childhood. In C.A. Nelson (Ed.), *The effects of early adversity on neurobehavioral development. The Minnesota symposia on child psychology*, 31 (pp. 61-112). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Jockush, H., & Schmitt-John, T. (2004). Using mouse genetics to study neuronal development and function. In R.W. Davies & B.J. Morris, (Eds.). *Molecular biology of the neuron* (2nd ed., pp. 15-28). Oxford: University Press.

- Levine, S. (2005). Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 939-946.
- Mayes, L.C. (2002). A behavioral teratogenic model of the impact of prenatal cocaine exposure on arousal regulatory systems. *Neurotoxicology and Teratology*, 24, 385-395.
- Mennes, M., Stiers, P., Lagae, L., & Bergh, B. van den (2006). Long-term cognitive sequelae of antenatal maternal anxiety: involvement of the orbitofrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 1078-1086.
- Miller, G. (2005). Genes that guide brain development linked to dyslexia. *Science*, 310, 759.
- O'Connor, T.G., Ben-Shlomo, Y., Heron, J., Golding, H., Adams, D. & Glover, V. (2005). Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biological Psychiatry*, 58, 211-17.
- Olds, D.L. (2002). Prenatal and infancy home visiting by nurses: from randomized trials to community replication. *Prevention Science*, 3, 1153-1172.
- Olds, D.L., Kitzman, H., Hanks, C., Cole, R., Anson, E., Sidora-Arcoleo, K., Luckey, D.W., Henderson, C.R., Holmberg, J., Tutt, R.A., Stevenson, A.J., & Bondy, J. (2007). Effects of nurse home visiting on maternal and child functioning: Age-9 follow-up of a randomized trial. *Pediatrics*, 120, e832-845
- Ooyen, A. van (2003). *Modeling neural development*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Patra, K., Wilson-Costello, D., Gerry Taylor, H., Mercuri-Minch, N. & Hack, M. (2006). Grades-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *Journal of Pediatrics*, 149, 169-173.
- Ribas-Fito, N., Sala, M., Kogevinas, M., & Sunyer, J. (2001). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 55, 537-546
- Rice, D., & Barone, S. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*, 108, 511-533.
- Roseboom, T., Rooij, S. de, & Painter, R. (2006). The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Human Development*, 82, 485-491.
- Sampson, P.D., Streissguth, A.P., Bookstein, F.L., & Barr, H.M. (2000). On categorizations in analyses of alcohol teratogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 108, 421-428.
- Smets, K. (2005). Zwangerschap en drugs: beleid bij de pasgeborene. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 61, 1219-1225.
- Stanwood, G.D., & Levitt, P. (2003). Drug exposure early in life: functional repercussions of changing neuropharmacology during sensitive periods of brain development. *Current Opinion in Pharmacology*, 4, 1-7.
- Teixeira, J.M.A., Fiske, N.M., & Glover, V. (1999). Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *British Medical Journal*, 318, 153-157.
- Visser, G.H.A. (2006). Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). Editorial. *Early Human Development*, 82, iii-iv.
- Wadhwa, P.D. (2005). Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 724-743.
- Welberg, L.A., & Seckl, J.R. (2001). Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *Journal of Neuroendocrinology*, 13, 113-128.

Wolpert, L., Beddington, R., Jessell, T., Lawrence, P., Meyerowitz, E., & Smith, J. (2005). *Principles of Development* (2nd Ed). Oxford: University Press.

Aanbevolen literatuur

Andersen, S.L. (2003). Trajectories of brain development; point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 3-18.

Bergh, B. van den (2004). De prenatale levensperiode en het eerste levensjaar. In F.J. Mönks & A.M.P. Knoers (Eds.), *Ontwikkelingspsychologie. Inleiding tot de verschillende deelgebieden*. Assen: Koninklijke Van Gorcum.

Grossman, A., Churchill, J.D., McKinney, B.C., Kodish, I.M., Otte, S.L. & Greenough, W.T. (2003). Experience effects on brain development: possible contributions to psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44, 33-63.