

Steunpunt Welzijn, Volksgezondheid en Gezin

**Onderzoek naar
de effecten van veerkracht in de perinatale periode**

Stijn Vos
Dr. Dries Martens
Dr. Esmee Bijmens
Prof. dr. Hanne Kindermans
Prof. dr. Ziv Shkedy
Prof. dr. Tim Nawrot



Steunpunt Welzijn, Volksgezondheid en Gezin
 Minderbroedersstraat 8 – B-3000 Leuven
 Tel: 0032 16 37 34 32
 E-mail: swvg@kuleuven.be
 Website: <http://www.steunpuntwvg.be>



Publicatie nr. 2021/11
 SWVG-Rapport 59
 Steunpunt Welzijn, Volksgezondheid en Gezin

Titel rapport: Onderzoek naar de effecten van veerkracht in de perinatale periode

Promotor: Prof. dr. Tim Nawrot¹

Copromotoren: Prof. dr. Hanne Kindermans², prof. dr. Ziv Shkedy³

Onderzoekers: Stijn Vos¹, dr. Dries Martens¹, Dr. Esmee Bijmens¹

Affiliaties:

¹ Centrum voor Milieukunde, Universiteit Hasselt

² Onderzoeksgroep Zorg & Ethiek, Universiteit Hasselt

³ Centrum voor Statistiek, Universiteit Hasselt

Dit rapport kwam tot stand met de steun van de Vlaamse Overheid. In deze tekst komen onderzoeksresultaten van de auteur(s) naar voor en niet die van de Vlaamse Overheid. De Vlaamse Overheid kan niet aansprakelijk gesteld worden voor het gebruik dat kan worden gemaakt van de meegedeelde gegevens.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt zonder uitdrukkelijk te verwijzen naar de bron.

No material may be made public without an explicit reference to the source.

Het consortium SWVG

<i>Deelnemende instellingen - Dagelijks bestuur</i>	
KU Leuven	
· LUCAS, Centrum voor zorgonderzoek en consultancy	Prof. dr. Chantal Van Audenhove
· Instituut voor Sociaal Recht	Prof. dr. Anja Declercq
· HIVA - Onderzoeksinstituut voor Arbeid en Samenleving	Prof. dr. Johan Put
· Leuvens Instituut voor Gezondheidsbeleid	Prof. dr. Tine Van Regenmortel
· Faculteit Economie en Bedrijfswetenschappen	Prof. dr. Erik Schokkaert
UGent	
· Vakgroep Marketing, Innovatie en Organisatie	Prof. dr. Paul Gemmel
· Vakgroep Publieke Governance, Management & Financiën	Prof. dr. Joris Voets
· Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg	Prof. dr. An De Sutter
Vrije Universiteit Brussel	
· Faculteit Psychologie en Educatiewetenschappen	Prof. dr. Dominique Verté
Universiteit Antwerpen	
· CRESC, UAntwerpen	Prof. dr. Peter Raeymaeckers
<i>Partnerinstellingen</i>	
Universiteit Hasselt	
· Centrum voor Statistiek	
Thomas More Hogeschool	
· Opleiding Toegepaste Psychologie	Dr. Peter De Graef
Arteveldehogeschool	
· Dienst onderzoek en dienstverlening	
Hogeschool Gent	
· Faculteit Mens en Welzijn	
UC Leuven-Limburg	
· Groep Gezondheid en Welzijn	
<i>Coördinatie en secretariaat</i>	
Coördinator SWVG	Dr. Kathleen De Cuyper
Administratieve ondersteuning	Manuela Schröder
	Lut Van Hoof

Rapport 59

September 2021

Onderzoek naar de effecten van veerkracht in de perinatale periode

Onderzoekers: Stijn Vos¹, dr. Dries Martens¹, dr. Esmee Bijmens¹

Promotor: Prof. dr. Tim Nawrot¹²

Copromotoren: Prof. dr. Hanne Kindermans², prof. dr. Ziv Shkedy³³

¹ Affiliatie: Centrum voor Milieukunde, Universiteit Hasselt

² Affiliatie: Onderzoeksgroep Zorg & Ethiek, Universiteit Hasselt

³ Affiliatie: Centrum voor Statistiek, Universiteit Hasselt

Samenvatting

De periode van conceptie tot en met de eerste twee levensjaren is een gevoelige periode voor de ontwikkeling en de gezondheid van het kind.

In dit rapport worden de bevindingen van een onderzoeksproject binnen het Steunpunt Welzijn Volksgezondheid en Gezin, gericht op het onderzoeken van deze verbanden (met een focus op onderliggende biologische mechanismen), gerapporteerd.

De studie omvat 2 delen: een literatuurstudie op basis van bestaande wetenschappelijke kennis, en een uitgebreide data-analyse op basis van gegevens van het BRAINAGE-cohort, een longitudinaal geboortecohort gestart in 1986 te Leuven (n = 86). Het welzijn van de moeders werd bevraagd op verschillende tijdstippen tijdens de zwangerschap en vroeg na de geboorte, en de nakomelingen werden opgevolgd tot op volwassen leeftijd (28-29 jaar). We observeerden dat bij de volwassen nakomelingen er op verschillende biologische niveaus effecten van de gemoedstoestand en veerkracht van de moeder tijdens de eerste 1000 dagen zichtbaar zijn. Ook zagen we een aantal verbanden met groene ruimte in de buurt van de woning van de moeder tijdens de zwangerschap.

Op basis van deze bevindingen en bestaande wetenschappelijke literatuur, worden er potentiële interventie strategieën aangehaald die veerkracht en welzijn tijdens de eerste 1000 dagen kunnen helpen ondersteunen. Op deze manier kan men op een kosteneffectieve wijze de volksgezondheid verbeteren, namelijk door preventief in te grijpen tijdens het vroege leven. Mogelijke interventies zoals psychologische ondersteuning, mindfulness-trainingen, en het aanleren van co-regulatie vaardigheden kunnen deel uitmaken van een multidisciplinair begeleidings- en zorgtraject als onderdeel van de perinatale gezondheidszorg, met specifieke aandacht voor de geestelijke gezondheid van de ouders tijdens de eerste 1000 dagen.

Inhoud

Hoofdstuk 1	Inleiding	9
1	Doel van het document	9
2	Sociale ongelijkheid en gezondheid in de perinatale periode	9
3	Onderliggende biologische mechanismen	10
3.1	Het autonoom zenuwstelsel en de HPA-as	10
3.2	Immunologische veranderingen	11
3.3	Telomeerlengte	12
3.4	Mitochondriale functie	13
3.5	Het microbioom	13
3.6	Epigenetische factoren	14
3.7	Metabolieten	14
3.8	Het centraal zenuwstelsel	14
3.9	Overzicht	15
4	Veerkracht als beschermende factor	17
5	Onderzoeksdoelstellingen	18
Hoofdstuk 2	Methoden	21
1	Studiepopulatie	21
2	Overzicht predictoren	22
3	Gedrags- en gezondheidsuitkomsten	24
4	Imputatie missende gegevens	26
5	Factoranalyse	27
6	Statistische analyses	27
Hoofdstuk 3	Resultaten	29
1	Studiepopulatie	29
2	Predictoren (na imputatie)	30
3	Factoranalyse	31
4	Correlaties tussen de factorscores en beschermende factoren	32
5	Mentale en motorische ontwikkeling	33
5.1	Mentale ontwikkeling	33
5.2	Motorische ontwikkeling	34
5.3	Conclusies mentale/motorische ontwikkeling	34
6	Gezondheids- en gedragsproblemen	35
6.1	Conclusies gezondheids- en gedragsproblemen	36
7	Temperament	37
7.1	Temperamentspatroon (categorisch)	37
7.2	Opvatting temperament	38
7.3	Conclusies temperament	42

8	Telomeerlengte op volwassen leeftijd (28-29 jaar).	43
8.1	Conclusies telomeerlengte	44
9	DNA methylatie op volwassen leeftijd (28-29 jaar)	45
9.1	Resultaten DNA Methylatie: algemene beschrijving	46
9.2	NR3C1 Amplicon #2	47
9.3	NR3C1 Amplicon #3	50
9.4	NR3C1 Amplicon #4	53
9.5	IGF2/H19 Gencluster	56
9.6	Conclusies DNA methylatie	56
10	Metaboliëten als downstream biologische actieve merkers	57
10.1	Steroïden	58
10.2	Acylcarnitines	59
10.3	Phosphatidylcholines	60
10.4	Lysophosphatidylcholines	60
10.5	Sphingomyelines	61
10.6	Conclusies metabolomics	61
Hoofdstuk 4 Samenvattende conclusies van het project		63
1	Overzicht belangrijkste resultaten	63
2	Slotanalyse	64
3	Belang van de eerste 1000 dagen	65
4	Mogelijke interventie strategieën	65
Referenties		69
Lijst Tabellen		
Tabel 1	Karakteristieken studiepoulatie bij de geboorte (n = 86)	29
Tabel 2	Karakteristieken van de studiepoulatie 28-29 jaar na de geboorte (n = 47*)	30
Tabel 3	Samenvattende statistieken betreffende de gebruikte indicatoren van maternale stress en angst, en beschermende factoren voor n=86 moeders (na imputatie).	30
Tabel 4	Distributie van de factorscores.	32
Tabel 5	Associatie tussen de prenatale predictoren en de mentale ontwikkelingsindex van het kind 7 maand na de geboorte (n=57).	33
Tabel 6	Associatie tussen de prenatale predictoren en de motorische ontwikkelingsindex van het kind 7 maand na de geboorte (n=57).	34
Tabel 7	Associatie tussen de predictoren en het aantal gezondheidsproblemen van het kind gerapporteerd door de moeder 7 maanden na de geboorte.	35
Tabel 8	Associatie tussen de predictoren en het aantal gedragsproblemen van het kind gerapporteerd door de moeder 7 maanden na de geboorte.	36

Tabel 9	Associatie tussen de predictoren en de “moeilijk temperament” score.	38
Tabel 10	Associatie tussen de predictoren en “nood aan knuffels” score.	39
Tabel 11	Associatie tussen de predictoren en “volhouden in lastig gedrag” score.	40
Tabel 12	Associatie tussen de maternale angst/stress, beschermende factoren en de gemiddelde telomeerlengte van de nakomelingen 28-29 jaar na de geboorte.	43
Tabel 13	Associatie tussen de “stress” factorscores en DNA methylatieniveaus in bloed op amplicon #2 van de glucocorticoïd receptor.	47
Tabel 14	Associatie tussen de “anxiety” factorscore en DNA methylatieniveaus in bloed op amplicon #2 van de glucocorticoïd receptor.	47
Tabel 15	Associatie tussen de “stress” factorscore en DNA methylatieniveaus in speeksel op amplicon #2 van de glucocorticoïd receptor.	48
Tabel 16	Associatie tussen de “anxiety” factorscore en DNA methylatieniveaus in speeksel op amplicon #2 van de glucocorticoïd receptor.	48
Tabel 17	Associatie tussen de “stress” factorscore en DNA methylatieniveaus in bloed op amplicon #3 van het glucocorticoïd receptor gen.	50
Tabel 18	Associatie tussen de “anxiety” factorscore en DNA methylatieniveaus in bloed op amplicon #3 van het glucocorticoïd receptor gen.	50
Tabel 19	Associatie tussen de “stress” factorscore en DNA methylatieniveaus in speeksel op amplicon #3 van het glucocorticoïd receptor gen.	51
Tabel 20	Associatie tussen de “anxiety” factorscore en DNA methylatieniveaus in speeksel op amplicon #3 van het glucocorticoïd receptor gen.	51
Tabel 21	Associatie tussen de “stress” factorscore en DNA methylatieniveaus in bloed op amplicon #4 van het glucocorticoïd receptor gen.	53
Tabel 22	Associatie tussen de “anxiety” factorscore en DNA methylatieniveaus in bloed op amplicon #4 van het glucocorticoïd receptor gen.	53
Tabel 23	Associatie tussen de “stress” factorscore en DNA methylatieniveaus in speeksel op amplicon #4 van het glucocorticoïd receptor gen.	54
Tabel 24	Associatie tussen de “anxiety” factorscore en DNA methylatieniveaus in speeksel op amplicon #4 van het glucocorticoïd receptor gen.	54

Lijst figuren

Figuur 1	Theoretisch model over de verbanden tussen maternale gemoedstoestand en socio-economische status enerzijds, en gezondheidsuitkomsten (voor zowel moeder als kind) anderzijds, met biologische mechanismen als een belangrijke verklarende factor.	16
Figuur 2	Schematische voorstelling van het concept van psychologische veerkracht (gebaseerd op de beschrijving van het concept door Stainton et al., 2019 (64))	17

Figuur 3	Overzicht van de onderzoeksdoelstellingen.	18
Figuur 4	Overzicht van de studieopzet van het Leuven BRAINAGE cohort.	21
Figuur 5	Overzicht van de workflow van de analyse.	26
Figuur 6	Factorladingen van de oorspronkelijke variabelen op de twee factoren.	31
Figuur 7	Pearson correlaties tussen de factorscores (“ <i>stress</i> ”, “ <i>anxiety</i> ”) en de onderzochte beschermende factoren (<i>frrtot</i> , <i>cos1</i> , <i>coping</i>) voor 86 moeders.	32
Figuur 8	Relatie tussen de “ <i>anxiety</i> ” factorscores en de kans (probability) op een bepaalde temperament categorie van het kind.	37
Figuur 9	Facilitator-regulator specifieke associatie tussen “ <i>anxiety</i> ” en de reactiviteit score (“ <i>treakt6</i> ”).	41
Figuur 10	<i>Coping</i> en <i>cos1</i> specifieke associatie tussen “ <i>stress</i> ”, “ <i>anxiety</i> ” en de adaptatiescore (“ <i>taanp6</i> ”).	42
Figuur 11	Relatie tussen “ <i>stress</i> ” en gemiddelde telomeerlengte (“ <i>TL_mean</i> ”) voor vrouwen met een gemiddelde score (groen) voor <i>frrtot</i> (linkse deelfiguur) en <i>coping</i> (rechtse deelfiguur) t.o.v. een hogere score (blauw) en een lagere score (oranje).	44
Figuur 12	Schematische voorstelling van de onderzochte DNA regio’s (“ <i>Amplicons</i> ”) en methylatie CpG sites.	45
Figuur 13	Schets van de CpG sites die beïnvloed werden door de maternale gemoedstoestand tijdens de zwangerschap (aangeduid in geel).	46
Figuur 14	Het verband tussen de “ <i>stress</i> ” (deelfiguren A en B) en “ <i>anxiety</i> ” (deelfiguren C en D) factor scores en DNA methylatieniveaus op de verschillende CpG sites van amplicon #2 van het glucocorticoïd receptor gen in speeksel (deelfiguren A en C) en in bloed (deelfiguren B en D).	49
Figuur 15	Het verband tussen de “ <i>stress</i> ” (deelfiguren A en B) en “ <i>anxiety</i> ” (deelfiguren C en D) factor scores en DNA methylatieniveaus op de verschillende CpG sites van amplicon #3 van het glucocorticoïd receptor gen in speeksel (deelfiguren A en C) en in bloed (deelfiguren B en D).	52
Figuur 16	Het verband tussen de “ <i>stress</i> ” (deelfiguren A en B) en “ <i>anxiety</i> ” (deelfiguren C en D) factor scores en DNA methylatieniveaus op de verschillende CpG sites van amplicon #4 van het glucocorticoïd receptor gen in speeksel (deelfiguren A en C) en in bloed (deelfiguren B en D).	55
Figuur 17	Classificatie van metaboliëten in 6 verschillende categorieën op basis van chemische eigenschappen.	58

Hoofdstuk 1

Inleiding

1 Doel van het document

De eerste 1000 dagen van het leven (van conceptie tot en met de eerste twee levensjaren) vormen een zeer belangrijke levensfase. Het is een gevoelige periode voor de ontwikkeling en de gezondheid van het kind, alsook voor het welzijn van de moeder. Deze tijdspanne omvat de perinatale periode, namelijk de periode van conceptie tot 1 jaar na de geboorte. In dit document worden de bevindingen van een onderzoeksproject gericht op het onderzoeken van deze verbanden (met een focus op onderliggende biologische mechanismen) gerapporteerd. Daarnaast wordt de wetenschappelijke kennis over de invloed van de gezondheid van de moeder op de gezondheid van het kind samengevat. Tenslotte worden op basis van de resultaten en bestaande wetenschappelijke kennis enkele beleidssuggesties gegeven die, door het ingrijpen tijdens de perinatale periode, zowel in de eerste 1000 dagen als later in het leven gunstige gezondheidseffecten kunnen hebben.

2 Sociale ongelijkheid en gezondheid in de perinatale periode

Verschillende studies uit Europese landen tonen aan dat **sociale ongelijkheid** geassocieerd is met diverse negatieve geboorte uitkomsten. In Rotterdam (Nederland) werd aangetoond dat een betere 'Sociale Index' score (een samenstelling van diverse sociale, economische, en omgevingsfactoren die een indicator is van de algemene 'sociale kwaliteit' van een bepaalde buurt van de stad) gelinkt is aan een afname van het risico op spontane en medisch geïnduceerde vroegtijdige bevallingen, het hebben van een kleine baby voor de zwangerschapsduur, en lagere Apgarscores (scores van een test die de gezondheidstoestand van pasgeborenen karakteriseert) (1). Ook in Amsterdam (Nederland) is een toename in buurt-gerelateerde socio-economische status en lagere werkloosheid geassocieerd met betere geboorte uitkomsten (2). Daarnaast zijn er in het Verenigd Koninkrijk (VK) gelijkaardige verbanden gevonden: uit een meta-analyse van 36 studies in het VK uitgevoerd blijkt dat sociale ongelijkheid gerelateerd is aan laag geboortegewicht, vroegtijdige geboorte, doodgeboorte, neo- en postnatale sterfte (3). Samengenomen tonen deze voorgaande studies aan dat er in verschillende Europese landen een significante sociale ongelijkheid bestaat op het vlak van geboorte uitkomsten voor de nakomeling. De aanwezigheid van een uitgebreide sociale zekerheid in deze voornoemde landen toont aan dat deze verbanden niet volledig verklaard kunnen worden door een gebrek aan toegang tot perinatale zorg.

De perinatale periode is niet alleen fysiek maar ook emotioneel een periode van grote veranderingen voor de moeder. Dit maakt het een gevoelige periode voor de geestelijke gezondheid. Zwangere vrouwen kampen vaak met psychologische stress, angst, en hebben een hoger risico om depressies te ontwikkelen, zowel pre- als postpartum (4). Ook op dit vlak speelt socio-economische status een belangrijke rol. Uit een studie in verschillende Europese landen blijkt dat er een verband bestaat tussen factoren zoals financiële moeilijkheden en beroepsstatus en symptomen van geestelijke gezondheidsproblemen (5). In België hebben voorgaande studies van het SWVG aangetoond dat in de algemene bevolking een groot percentage van personen die steun vragen van het OCMW of CAW kampen met psychische problemen zoals slecht welbevinden (72%) en depressiviteit (58%) (cijfers uit een analyse

van denktank Itinera Institute, 2013). Specifiek voor de perinatale periode blijkt dat de socio-economische status van de moeder sterk gelinkt is aan de kans op het ontwikkelen van een postpartum depressie (6,7).

De voornoemde ongelijkheden in geestelijke en lichamelijke gezondheid in de perinatale periode vormen mogelijk een drijfveer van ongelijkheid bij de nakomelingen. De eerste 1000 dagen van het leven vormen een periode van zeer snelle biologische ontwikkeling, en zijn van cruciaal belang voor de gezondheid van het kind op latere leeftijd. Zo zijn bijvoorbeeld negatieve geboorte uitkomsten in het vroege leven geassocieerd met gezondheidsproblemen op latere leeftijd (8). Ook de geestelijke gezondheid van de moeder (9,10) tijdens de eerste 1000 dagen is belangrijk voor de ontwikkeling van het kind: het is aangetoond dat de neurobiologische ontwikkeling afhankelijk is van de perinatale gemoedstoestand van de moeder, met mogelijk gevolgen voor de nakomeling later in het leven. De bevindingen liggen in de lijn van de Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothese; deze stelt dat wat zich tijdens de prenatale en vroeg postnatale ontwikkeling afspeelt aan de oorsprong kan liggen van latere gezondheidsproblemen en ziekten (11), een wetenschappelijk concept dat stelt dat ontwikkelingen in het vroege leven de oorzaak kunnen vormen voor ziektes later in het leven. Deze effecten kunnen gedeeltelijk verklaard worden door verschillen in de moeder-kind interactie: moeders met een negatievere gemoedstoestand (bijvoorbeeld meer angstig, of depressief) zullen anders interageren met hun kind (12), wat gevolgen heeft voor de ontwikkeling. Daarnaast spelen ook onderliggende biologische mechanismen een belangrijke rol.

3 Onderliggende biologische mechanismen

Er zijn interacties tussen de voorgaande lichamelijke en geestelijke gezondheidsuitkomsten, en beide zijn gelinkt aan belangrijke biologische processen en veranderingen, in het lichaam. Geestelijke gezondheid tijdens de zwangerschap is gerelateerd aan negatieve geboorte uitkomsten, zoals laag geboortegewicht, vroegtijdige geboorte en intra-uteriene groeivertraging (13). Ook maternale stress werd geassocieerd met deze voornoemde geboorte uitkomsten. De effecten van geestelijke gezondheid en stress bleken meer uitgesproken bij vrouwen uit bepaalde risicogroepen, zoals etnische minderheden (14). Onderliggend aan deze interactie is een complex netwerk van biologische mechanismen. Hieronder worden kort een aantal van deze belangrijke biologische processen beschreven. Daarnaast worden wetenschappelijke bewijzen aangehaald die verbanden aantonen tussen psychosociale stressoren, socio-economische status en deze biologische processen.

3.1 Het autonoom zenuwstelsel en de HPA-as

De fysieke respons van het lichaam op stress wordt grotendeels bepaald door twee belangrijke fysiologische systemen en hun processen: de werking van het autonoom zenuwstelsel enerzijds, en de hypothalamus-hypofyse-adrenocortex (bijnierschors)-as (HPA-as) anderzijds. Het autonoom zenuwstelsel wordt onderverdeeld in het (ortho)sympathisch (sympathetic nervous system, ofwel SNS) en het parasympathische (parasympathetic nervous system, ofwel PNS) zenuwstelsel. Wanneer het lichaam stress ervaart, draagt het SNS bij aan de 'vecht of vlucht' respons die optreedt: de hartslag verhoogt, de ademhaling versnelt, bloedvaten zetten uit, de spijsvertering vertraagt en er wordt meer glucose vrijgezet. Deze respons wordt niet alleen verklaard door de directe invloed van het SNS op verschillende weefsels, maar ook door het signaal dat het SNS stuurt naar de bijnierschors. Dit signaal

zet de HPA-as in werking. De HPA-as is een regulatiesysteem dat de werking van de hypothalamus, de hypofyse en de bijnier omvat. Onder dit systeem hoort de synthese van glucocorticoïd hormonen, signaalmoleculen die geproduceerd worden door de bijnierschors en terecht komen in de bloedbaan. Vervolgens binden deze hormonen aan glucocorticoïd receptoren die aanwezig zijn in perifere weefsels (bv. het maagdarmsstelsel, de nieren, vet- en spierweefsels, en bepaalde delen van de hersenen), met verschillende metabolische en immunologische veranderingen tot gevolg. Bij de mens is het meest bekende en bestudeerde glucocorticoïd hormoon cortisol.

- De natuurlijke werking van de HPA-as kan verstoord worden door chronische en overmatige hoeveelheden stress. In de perinatale periode heeft dit mogelijk gevolgen voor geboorte uitkomsten zoals laag geboortegewicht en vroegtijdige geboorte, onder andere door verhoogde hoeveelheden aan glucocorticoïd hormonen zoals cortisol (15,16).
- Over het algemeen zijn bevindingen over cortisol niveaus enerzijds en socio-economische status anderzijds inconsistent (17). Ook psychologische metingen van stress, angst en depressie correleren niet altijd met gemeten cortisol niveaus tijdens de zwangerschap (18–20). Dit is mogelijk toe te schrijven aan het feit dat de HPA-as anders functioneert tijdens de zwangerschap (er wordt meer cortisol geproduceerd, en het lichaam kent over het algemeen een lagere gevoeligheid voor het hormoon), alsook aan methodologische verschillen tussen studies.
- Cortisolniveaus gemeten in hoofdhaar is een meer stabiele indicator van lange termijn (of chronische) cortisol niveaus. Men heeft aangetoond dat deze niveaus hoger waren voor vrouwen met een lagere socio-economische status in vergelijking met vrouwen met een hogere socio-economische status (21,22). Daarnaast lijkt er ook een verband tussen haarcortisol niveaus en socio-economische factoren bij jonge kinderen (23).

3.2 Immunologische veranderingen

Het immuunsysteem is een complexe verzameling van biologische processen die ons beschermen tegen ziektes en infecties. De functie van het immuunsysteem is gerelateerd aan de werking van immuun cellen (waaronder **witte bloedcellen** zoals **T-cellen** en **Natural Killer (NK) cellen**) en metaboliëten (waaronder **interleukines** zoals IL-6 en IL-1 β). Naarmate men ouder wordt neemt de immuniteit tegen ziekte af. Ouder worden is ook geassocieerd met een toename aan ontstekingsprocessen zonder aanwezigheid van infecties. Deze immunologische veroudering, ook wel **immunosenescentie** genoemd, draagt bij aan gezondheidsproblemen zoals cardiovasculaire ziektes en de ontwikkeling van beperkingen op latere leeftijd.

- Depressie is gelinkt aan wijzigingen in immuun functie, onder andere veranderingen in het aantal witte bloedcellen (leukocytose en verhoogde CD4/CD8 verhoudingen), hoeveelheden aan haptoglobine (een eiwit dat betrokken is in de afbraak van rode bloedcellen), IL-6, en de werking van NK cellen (24). Deze veranderingen hebben een invloed op de ontwikkeling van ziektes.
- Het ervaren van psychologische stress is gelinkt aan verhoogde IL-6 en IL-1 β niveaus, alsook aan kleine effecten op CRP (een merker van ontsteking) (25). Daarnaast is stress ook geassocieerd met een stijging in immunosenescentie (26).
- De kans op infectie met het cytomegalovirus (CMV) is hoger voor mensen die in grotere mate psychologische stress ervaren (26). Dit is vooral relevant voor zwangere vrouwen aangezien CMV-infectie negatieve gevolgen heeft voor de ontwikkeling van de nakomeling. Daarnaast blijkt ook

dat stress een invloed heeft op het aanwakkeren van latente CMV infecties later in het leven, met mogelijk gevolgen voor immuun en ouderdom gerelateerde ziektes (26).

- Socio-economische factoren zijn gelinkt aan zowel de kans op CMV-infectie als aan verschillen in CD4/CD8 verhoudingen (27,28).
- Daarnaast blijkt dat prenatale maternale angst geassocieerd is met een afname van de adaptieve immuunrespons van het kind 6 maanden na de geboorte (29).
- Ontstekingsprocessen in het brein ('neuro inflammatie') tijdens ontwikkeling zijn gelinkt aan het ontstaan van neurologische ontwikkelings- en degeneratiestoornissen (30).

3.3 Telomeerlengte

Bij elke celdeling worden de uiteinden van de chromosomen (dragers van ons genetisch materiaal) korter. In theorie gaat telkens een gedeelte van dit genetisch materiaal verloren. Echter om dit te vermijden, bevinden zich op het uiteinden van de chromosomen DNA-structuren die **telomeren** genoemd worden. Telomeren zijn herhalende DNA-segmenten (die geen genetische informatie bevatten) die een **buffer vormen voor DNA-degradatie**. Telomeren worden aangemaakt en hersteld door het enzyme **telomerase**. Echter, dit enzyme is niet actief in de meeste cellen van het lichaam. Telomeren worden dus (in de meeste celtypes) alsnaar korter naarmate men ouder wordt. Daarom wordt telomeerlengte beschouwd als een belangrijke merker voor biologische veroudering. Een afname in telomeerlengte is gelinkt aan het ontwikkelen van ouderdoms-gerelateerde ziektes (31).

- De hoeveelheid aan stress die men ervaart is gelinkt met telomeerlengte: meer stress blijkt gelinkt te zijn aan kortere telomeren (32,33). Vooral traumatische stress tijdens de kindertijd blijken significante effecten te hebben op telomeerlengte(34). Daarnaast is aangetoond dat individuen die leiden aan depressie over het algemeen kortere telomeren vertonen, waarbij de ernst van de depressie ook van significant belang is (35). Hoewel de achterliggende moleculaire verklaring voor deze associaties nog niet volledig uitgeklaard zijn, suggereren deze verbanden een belangrijke link tussen psychologische risicofactoren enerzijds en biologische veroudering anderzijds.
- Over het algemeen zijn er verschillende studies die verbanden aantonen tussen socio-economische factoren en telomeerlengte (36,37), hoewel de bevindingen niet altijd consistent zijn (38). Dit is mogelijk te wijten aan verschillen in hoe socio-economische status gedefinieerd wordt. Ook methodologische verschillen tussen studies in hoe telomeerlengte gedefinieerd en gemeten wordt spelen mogelijk een rol. Desalniettemin lijkt vooral opleidingsniveau significant geassocieerd met telomeerlengte (38).
- Blootstelling aan stress tijdens de zwangerschap is gelinkt aan kortere telomeren bij de geboorte (39,40), een effect dat persistent blijkt te zijn bij nakomeling en op volwassen leeftijd (41). Dit betekent dat wanneer men *in utero* blootgesteld was aan stress, men mogelijk eerder ouderdoms- gerelateerde ziekten zou kunnen ontwikkelen.
- Verschillende vormen van tegenslag in het vroege leven (waaronder maternale depressie, mishandeling en lage socio-economische status tijdens de kindertijd) zijn geassocieerd met kortere telomeerlengte (42,43). Ook risicofactoren zoals stress en negatieve emoties vroeg in het leven (in de kindertijd) hebben een negatieve invloed op telomeerlengte (43,44).

3.4 Mitochondriale functie

Mitochondriën zijn onderdelen van de cel die energie voorzien in de vorm van adenosine trifosfaat (ATP), één van de belangrijkste energie-dragende moleculen. **Mitochondriale functie** is van groot belang voor verschillende biologische mechanismen, regulatiesystemen en het energie metabolisme. Ook mechanismen die de celcyclus reguleren (zoals celdood) zijn sterk gerelateerd aan de werking van de mitochondriën. Daarnaast is aangetoond dat mitochondriën, in interactie met andere factoren zoals telomeren, ook een cruciale rol spelen in veroudering (45).

- Mitochondriën zijn betrokken in de synthese van cortisol en catecholamines, belangrijke moleculen in de fysiologische respons van het lichaam op stress. Daarnaast worden verschillende mitochondriale functies ook beïnvloed door deze signaalmoleculen (46).
- Mitochondriale dysfunctie is mogelijk gerelateerd aan de ontwikkeling van depressie (46).
- De genoemde verbanden blijken voornamelijk uit studies die gebruik maken van diermodellen. Hoewel een aantal epidemiologische studies verbanden aantonen tussen stress en mitochondriale kenmerken, is nog meer onderzoek nodig om na te gaan hoe deze verbanden zich vertalen naar mensen. Desalniettemin impliceren de huidige bevindingen een sleutelrol voor mitochondriën in de interactie tussen psychologische stressoren en gezondheidsuitkomsten.

3.5 Het microbioom

Het menselijk lichaam draagt een groot aantal micro-organismen met zich mee. Een belangrijk aandeel van deze micro-organismen bevinden zich in het gastro-intestinaal stelsel, en deze verzameling wordt ook wel de darmflora ofwel het 'darm microbioom' genoemd. De laatste jaren gaat er meer aandacht naar het darm microbioom aangezien aangetoond is dat het niet alleen een rol speelt in de spijsvertering maar er ook een interactie (of wederzijdse beïnvloeding) is met zowel immunologische als neurologische processen.

- De samenstelling van het darm microbioom is significant verschillend voor mensen met psychiatrische aandoeningen (47), zoals depressie (48).
- Studies die gebruik maakten van diermodellen wijzen erop dat het darm microbioom een invloed heeft op de werking van het centraal zenuwstelsel, alsook op gedrag (47).
- Het darm microbioom speelt een rol in de ontwikkeling van de HPA-as in het vroege leven, en in de respons van het lichaam op stress tijdens het leven. Daarnaast heeft de samenstelling van het microbioom ook een invloed op verschillende genetische en epigenetische mechanismen (49).
- Socio-economische status is geassocieerd met de samenstelling van het microbioom (50,51), mogelijk omwille van verschillen in eetpatronen (50).
- Tijdens de geboorte, door de transit door het geboortekanaal, komt de pasgeborene in contact met het maternaal microbioom. Dit contact is bepalend is voor de samenstelling van het microbioom van het kind. Maternale prenatale stress is geassocieerd met potentieel negatieve wijzigingen in de samenstelling van het microbioom van de pasgeborene (10). Ook het microbioom van de moedermelk en het maternaal gastro-intestinaal systeem zijn mogelijk belangrijke aspecten die de gezondheid van het kind kunnen beïnvloeden (10).

3.6 Epigenetische factoren

Veranderingen die een invloed hebben op genetisch materiaal zonder direct de sequentie van het DNA te wijzigen worden epigenetische processen genoemd. De belangrijkste voorbeelden van epigenetische processen zijn chemische wijzigingen op het DNA (DNA methylatie) of structuren die het DNA bijeenhouden (histon modificaties). Zulke wijzigingen hebben een invloed op de expressie van genen, en dus ook op de gezondheidstoestand. Onderzoek heeft aangetoond dat epigenetische processen beïnvloed kunnen worden door blootstelling aan verschillende omgevingsfactoren. Epigenetische wijzigingen blijken daarnaast gedeeltelijk overdraagbaar te zijn van de ene generatie op de andere, waardoor omgevingsblootstellingen mogelijk transgenerationale effecten hebben.

- Socio-economische factoren zijn geassocieerd met veranderingen in DNA methylatie bij volwassenen, specifiek in genen die beschouwd kunnen worden als merkers van biologische veroudering (52). Daarnaast blijkt het opleidingsniveau van het individu onafhankelijk epigenetische veroudering te voorspellen (52).
- Het maternaal opleidingsniveau is gerelateerd aan methylatieniveaus bij verschillende genen van de nakomelingen. Dit zowel bij de geboorte als op adolescentie leeftijd (53).
- Methylatieniveaus in navelstrengbloed op verschillende genen (onder andere genen die relevant zijn in de werking van het centraal zenuwstelsel, de HPA-as en vroege hersenontwikkelingsprocessen) zijn geassocieerd met de maternale gemoedstoestand tijdens de zwangerschap (54–57).

3.7 Metabolieten

Metabolieten zijn biologische tussen- en eindproducten die betrokken zijn in een breedspectrum aan biologische functies. Deze lichaamseigen moleculen kunnen gerelateerd zijn aan biologische systemen, zoals het endocrien systeem, maar ook aan bijvoorbeeld het energie-metabolisme. De hoeveelheden aan bepaalde metabolieten weerspiegelen de werking van deze biologische systemen. Het kwantitatief meten van bepaalde metabolieten laat toe om biomerkers te ontdekken die moeilijk waarneembare ziektes, zoals bijvoorbeeld depressie, kunnen helpen identificeren.

- Vrouwen met een postpartum depressie vertonen veranderingen in de hoeveelheden aan bepaalde metabolieten in bloedserum en in urine, en een aantal van deze metabolieten zouden kunnen dienen als potentiële biomerkers voor postpartum depressie (58–60).
- Voor antepartum depressie zijn in bloedplasma ook verschillen in metabolische profielen geïdentificeerd. Echter, deze verschillen bleken seizoens-afhankelijk (61).
- Hoewel deze biomerkers potentieel veelbelovend zijn, is er nog veel meer validatiegericht onderzoek nodig voor de effectieve toepassing in de praktijk.

3.8 Het centraal zenuwstelsel

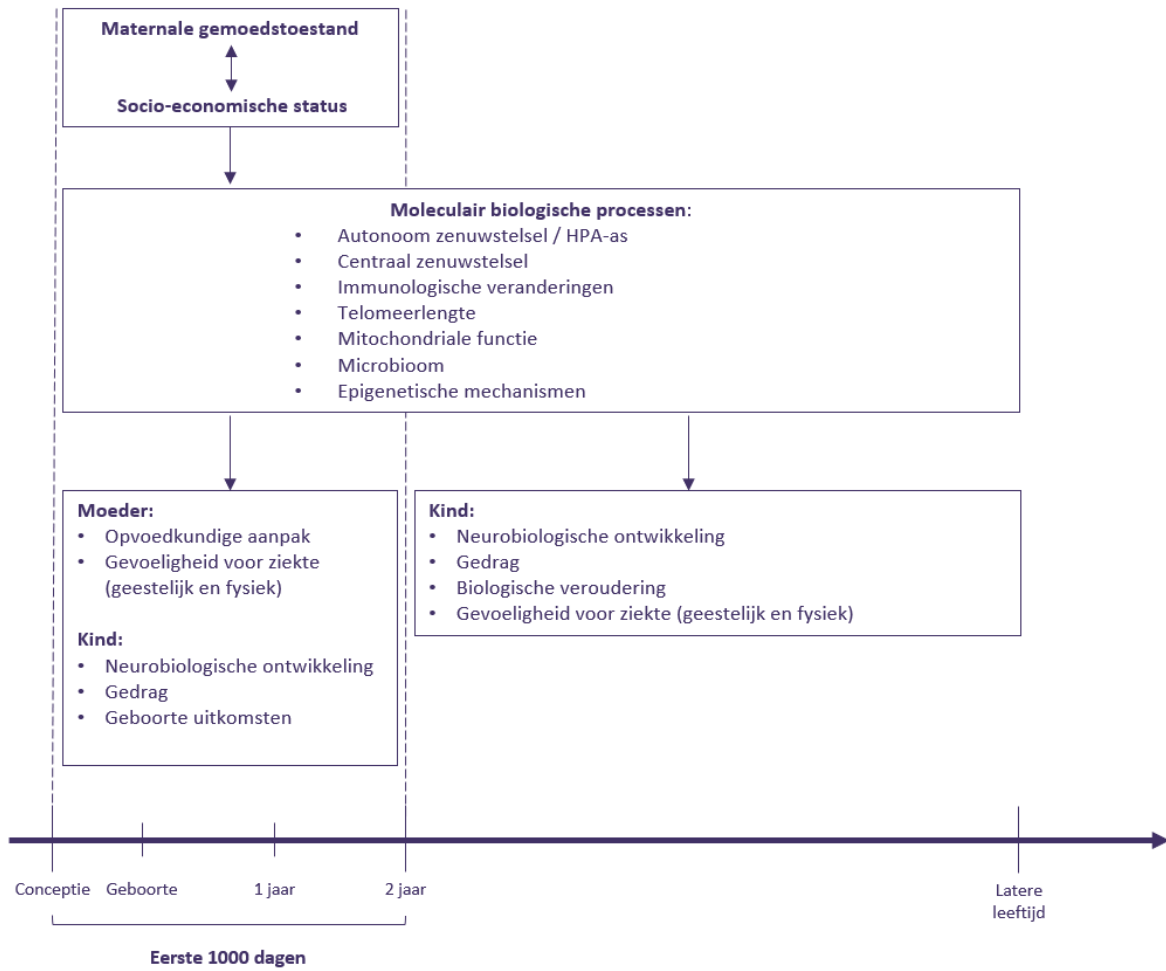
Het centraal zenuwstelsel is een orgaanstelsel dat het brein en het ruggenmerg omvat. Het brein bestaat uit een complex netwerk van gespecialiseerde cellen, genaamd neuronen, die geactiveerd kunnen worden om specifieke functies en/of acties uit te oefenen. Deze verbindingen worden ook wel neurale circuits genoemd. Bepaalde functies worden toegeschreven aan specifieke hersenregio's. Zo is de

prefrontale cortex betrokken in cognitieve functies zoals aandacht en in het orkestreren van executieve functies (zoals het nemen van beslissingen), en het limbisch systeem in emotionele responsprocessen en het geheugen. Recent onderzoek focust ook op het karakteriseren van de complexe structurele en functionele verbanden tussen verschillende hersenregio's en neurale circuits, zogenaamde breinnetwerken, om een nauwkeuriger beeld te schetsen van hoe de werking van het centraal zenuwstelsel zich vertaalt naar gedrag en gezondheid.

- Studies tonen aan dat de maternale gemoedstoestand tijdens de zwangerschap een significante invloed heeft op veranderingen in de breinstructuren, netwerken en functies bij de nakomeling, met zichtbare effecten op volwassen leeftijd (57).
- Socio-economische status lijkt gerelateerd aan de werking van breinnetwerken op volwassen leeftijd (62). Dezelfde studie suggereert dat een hogere socio-economische positie een beschermende factor is voor veroudering gerelateerde cognitieve achteruitgang.
- Buurt-gerelateerde socio-economische factoren (het percentage getrouwde bewoners, het percentage bewoners in armoede, het mediaan familie inkomen, het percentage bewoners met middelbaar diploma, de populatie dichtheid, het percentage van werkende inwoners) lijken geassocieerd met verschillen in de ontwikkeling van breinnetwerken bij jongeren, onder meer in hersenregio's die onderdeel zijn van het limbisch systeem (63).

3.9 Overzicht

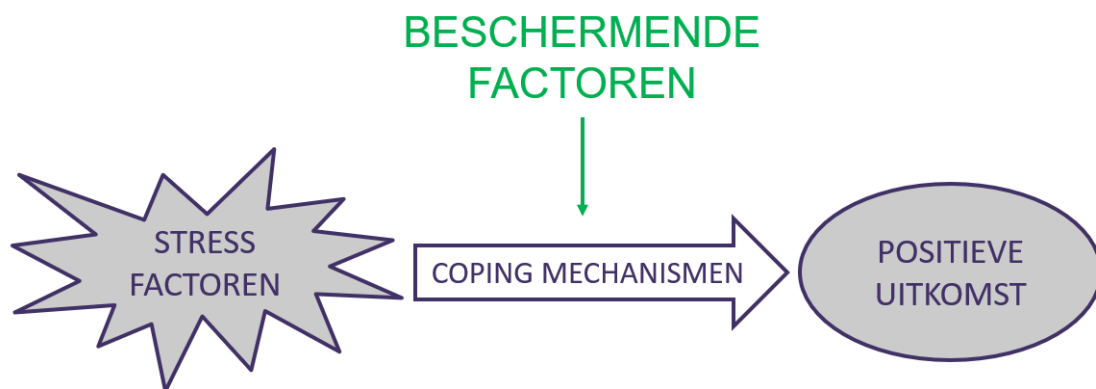
De bovenstaande wetenschappelijke bevindingen maken het duidelijk dat verschillende biologische mechanismen ten minste gedeeltelijk aan de basis liggen van de verbanden tussen maternale gemoedstoestand, socio-economische factoren en gezondheidsuitkomsten tijdens de eerste 1000 dagen, alsook op latere leeftijd. In Figuur 1 worden deze verbanden op een schematische manier weergegeven.



Figuur 1 Theoretisch model over de verbanden tussen maternale gemoedstoestand en socio-economische status enerzijds, en gezondheidsuitkomsten (voor zowel moeder als kind) anderzijds, met biologische mechanismen als een belangrijke verklarende factor.

4 Veerkracht als beschermende factor

De aanwezigheid van risicofactoren zoals angst of stress leidt niet noodzakelijk tot negatieve gezondheidsuitkomsten. Beschermende factoren spelen ook een rol. In deze context kan men spreken van veerkracht, een concept dat het ontbreken van negatieve uitkomsten ondanks de aanwezigheid van risicofactoren kan verklaren. De veerkracht van een individu wordt bepaald door zowel individuele (bv. zelfvertrouwen) als contextuele omgevingsfactoren (bv. sociale relaties). In de context van stress kan individuele, psychologische veerkracht beschouwd worden als de manier waarop individuen **omgaan met stress** door optimaal gebruik te maken van verschillende **coping mechanismen**, met als eindresultaat een positieve uitkomst of het ontbreken van een negatieve uitkomst (64). Figuur 2 geeft een schematische voorstelling weer van de mogelijke relaties tussen deze concepten.



Figuur 2 Schematische voorstelling van het concept van psychologische veerkracht (gebaseerd op de beschrijving van het concept door Stainton et al., 2019 (64))

Belangrijk hierbij is dat het **geen persoonlijkheidseigenschap** is, maar een **dynamisch proces** dat gestimuleerd kan worden door het versterken van **beschermende factoren** (bv. zelfvertrouwen, sociale relaties, positieve ingesteldheid). De veerkracht van een individu is **veranderlijk** doorheen de tijd, en het versterken van beschermende factoren kan een individu beter in staat stellen om een positieve uitkomst te bereiken (65).

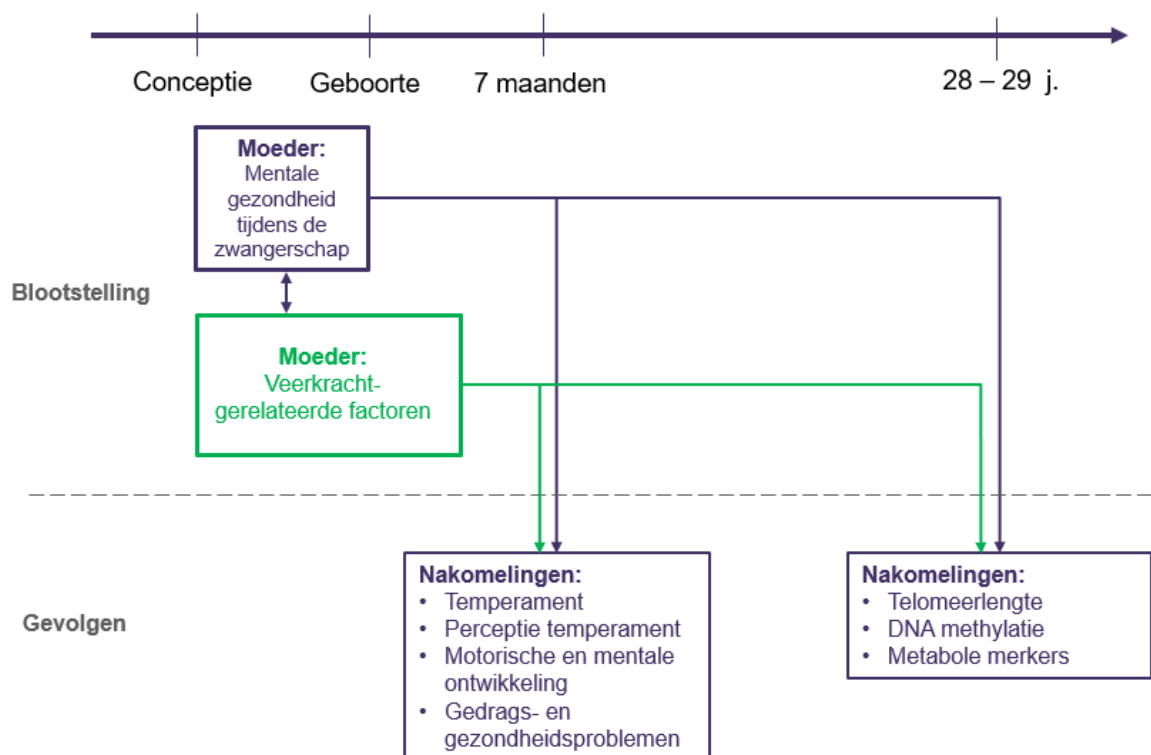
Onderzoek naar veerkracht in de perinatale periode is momenteel in ontwikkeling (66–68). Eerste resultaten geven een indicatie dat **veerkracht** bij moeders geassocieerd is met een **betere mentale gezondheid** tijdens de perinatale periode. Zo toonde een recente studie aan dat moeders met een hogere veerkracht minder cortisol in het haar vertonen en in mindere mate kampen met psychologische problemen (69). Het versterken van maternale psychologische veerkracht tijdens de eerste 1000 dagen is dus mogelijk een goede manier om via een positieve benadering betere gezondheidsuitkomsten te bekomen.

Veerkracht is een concept dat niet alleen op individueel niveau maar ook op het niveau van het gezin kan bekeken worden. **Beschermende gezinsfactoren** zijn bijvoorbeeld de samenhang van het gezin, een goede organisatie van gezinstaken en het gezamenlijk oplossen van problemen (70). De financiële draagkracht van een gezin kan ook gezien worden als een beschermende eigenschap op gezinsniveau (71). Dit wil zeggen dat wanneer men de psychologische veerkracht van gezinnen in de eerste 1000 dagen wil verhogen, het gepast is om naast individuele beschermende factoren ook rekening te houden met gezinsfactoren, alsook met de interacties en relaties tussen veerkracht op deze verschillende niveaus.

5 Onderzoeksdoelstellingen

In dit onderzoek wilden we inzicht verwerven in de relaties tussen de maternale stress ervaring tijdens de zwangerschap, en gedrags- en gezondheidsuitkomsten bij Vlaamse kinderen vroeg en laat in het leven (op 7 maanden na de geboorte, en 28-29 jaar later). Om na te gaan hoe beleidsmatig ingespeeld kan worden op de preventie van mogelijk negatieve effecten van stress werd ook gekeken naar bepaalde veerkracht-gerelateerde beschermende factoren die mogelijk een gunstige invloed hebben op deze verbanden. Voor deze doeleinden werd data gebruikt van het Leuven BRAINAGE cohort. Hieronder wordt een kort overzicht gegeven van de verschillende factoren die bestudeerd werden, met bijhorend een grafische voorstelling in Figuur 3.

- Maternale stress factoren: state (huidige toestand) en trait (stabielere trek) angst tijdens de zwangerschap, belastende gebeurtenissen tijdens de zwangerschap, het ervaren van moeilijkheden binnen bepaalde levensdomeinen, de beleving van de zwangerschap en neurotische persoonlijkheidskenmerken.
- Beschermende factoren: Actieve/probleemoplossende coping vaardigheden van de moeder tijdens de zwangerschap, de omgangswijze met de opvoeding van het kind (“facilitator” versus “regulator”) en observationele indrukken van de coping wijze met de nieuwe situatie na de bevalling.
- Gedrags- en gezondheidsuitkomsten:
 - 7 maanden na de geboorte: motorische/mentale ontwikkelingsindex, aantal gedrags-/gezondheidsproblemen gerapporteerd door de moeder en temperament van het kind.
 - 28-29 jaar na de geboorte: biomoleculaire merkers: telomeerlengte als maat voor biologische veroudering, DNA methylatie op genen betrokken in de fysiologische respons van het lichaam op stressvolle gebeurtenissen, en metabole merkers (stoffen in het bloed die gerelateerd zijn aan de werking van biologische mechanismen).



Figuur 3 Overzicht van de onderzoeksdoelstellingen.

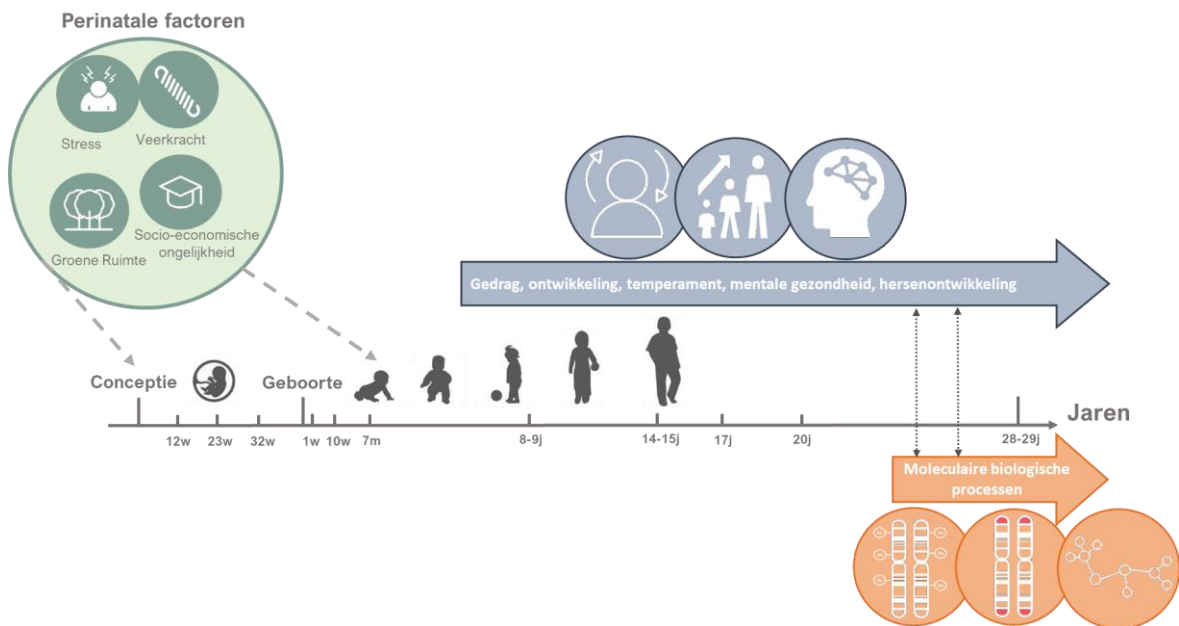
In dit onderzoek, gebruik makend van BRAINAGE-data, zullen de effecten van prenatale en postnatale blootstellingen aan maternale stress en beschermende factoren op gedrags- en gezondheidsuitkomsten van de nakomelingen vroeg in het leven worden bestudeerd (7 maand). Daarnaast worden deze blootstellingen bestudeerd in relatie tot biomoleculaire veranderingen (telomeerlengte, DNA methylatie, en metabole merkers) van de volwassen nakomelingen (leeftijd 28-29 jaar).

Hoofdstuk 2

Methoden

1 Studiepopulatie

Voor deze studie werd data van het Leuven BRAINAGE cohort geanalyseerd. Dit longitudinale geboortecohort werd gestart in 1986-1987 met als doel het bestuderen van de invloed van maternale gemoedstoestand tijdens de zwangerschap op foetaal gedrag, op zwangerschaps- en geboortecomPLICaties, geboorte uitkomsten, en op gedrag en gezondheid van moeder en baby tot 7 maanden na de geboorte (72). Zwangere vrouwen werden voor deelname aan de studie uitgenodigd tussen week 12 en 22 van hun zwangerschap (n= 186). De postnatale follow-up studie omvatte 86 moeder-kind paren. Uiteindelijk werden de nakomelingen tot de leeftijd van 28-29 jaar na de geboorte opgevolgd. Data werd verzameld op verschillende tijdstippen. Voor deze studie werd data gebruikt van de drie tijdstippen tijdens de zwangerschap (12-22 weken, 23-31 weken en 32-40 weken prenataal) en van twee tijdstippen in de periode na de geboorte (10 weken en 7 maanden postnataal). Tenslotte werden biomoleculaire merkers van het kind 29 jaar na de geboorte gebruikt als uitkomstvariabelen in de analyses (n = 42-47). Figuur 4 geeft een algemeen beeld van de studieopzet weer.



Figuur 4 Overzicht van de studieopzet van het Leuven BRAINAGE cohort.

2 Overzicht predictoren

Maternale stress factoren

Onderstaande variabelen werden gebruikt als indicatoren van de maternale gemoedstoestand tijdens de zwangerschap:

- STAI: “State-Trait Anxiety Inventory”

De State-Trait Anxiety Inventory (73) is een veelgebruikte vragenlijst om toestand en eigenschapsangst te karakteriseren. De vragenlijst bestaat uit 2 delen, elk deel bevatte 20 items. Op basis van het eerste deel werd de toestandsangst (“state anxiety”) gemeten. Aan de hand van het tweede deel werd de eigenschapsangst (“trait anxiety”) bepaald. Beide gegevens worden weergegeven als een totaalscore waarbij een hogere score overeenkomt met meer angst. De “state” en “trait” anxiety werd op 3 tijdstippen tijdens de zwangerschap bepaald. Voor elke moeder werd de gemiddelde “state” (“*avgstate*”) en “trait” (“*avgtrait*”) angst bepaald van deze drie tijdstippen als algemene indicator van de mate van “state” en “trait” anxiety tijdens de zwangerschap.

- Schaal “Meegemaakte Gebeurtenissen voor Zwangere Vrouwen” (72):

Op deze vragenlijst werden 33 levensgebeurtenissen (“life events”) die zich mogelijk voordoen (bv. verandering van werk, overlijden van een naaste, ...) opgesomd. De vragenlijst werd afgenomen tijdens de zwangerschap, gemiddeld rond week 20 (range: week 9 – 39). De moeders gaven voor elke gebeurtenis aan of deze zich hadden voorgedaan tijdens de zwangerschap of niet. Vervolgens gaven ze aan hoe prettig en hoe belastend ze de gebeurtenis vonden (beide werden beoordeeld aan de hand van een 5-punten Likert schaal). Voor deze studie werd gebruik gemaakt van de mate van belastende gebeurtenissen tijdens de zwangerschap, waarbij enkel gekeken werd naar niet-medische gebeurtenissen (“*bgzwnm*”). Een hogere score betekent een hogere maat van belasting omwille van meege- maakte (niet-medische) gebeurtenissen. Medische gebeurtenissen werden uitgesloten om de potentiële vast te stellen verbanden met zwangerschaps- en geboortecomplicaties niet te contamineren.

- Schaal “Levensdomeinen” (72)

Met behulp van deze vragenlijst werd de graad van belasting van dagdagelijkse gebeurtenissen bepaald. Ze werd afgenomen tijdens de zwangerschap, gemiddeld rond week 19 (range: week 9 – 34). Er werden 20 levensdomeinen opgesomd (relatie met partner, werk, huishouden, ...). Voor elk levensdomein beoordeelden de deelnemers in welke mate ze problemen ondervonden aan de hand van een 6-punten Likert schaal (0= helemaal geen problemen of zorgen mee tot 5= kan het niet meer aan). Vervolgens rangschikte men de domeinen van meest tot minst problematisch. In deze studie werd gebruik gemaakt van de totaalscore van alle levensdomeinen, uitgezonderd de algemene gezondheidstoestand (item 15) (vanaf hier vermeld als “*levtot15*”). Item 15 (“Algemene gezondheidstoestand”) werd niet betrokken in totaalscore om vast te stellen verbanden met zwangerschaps- en geboortecomplicaties niet te contamineren.

- Schaal “Beleving Zwangerschap” (72)

De ervaring en beleving van de zwangerschap en zwangerschapsperiode werd beoordeeld aan de hand van 10 vragen. Op elke vraag kon men antwoorden aan de hand van een 7-punten Likert schaal. Er werden 3 subschalen gebruikt voor de huidige studie: beleving van de zwangerschap (“*vcs1*”, prettig versus lastig, een hogere score betekent meer “lastig”), de ervaring van de zwangerschapsperiode

("vcs2", rustig versus druk, een hogere score betekent meer "druk") en de anticipatie van de bevalling ("vcs3", makkelijk versus moeilijk, een hogere score betekent meer "moeilijk").

- Amsterdamse Biografische Vragenlijst (ABV):

Een vragenlijst die 107 items bevat waar met "ja", "nee" of "?" op geantwoord kan worden (74). Op basis van de antwoorden kunnen verschillende persoonlijkheidskenmerken bepaald worden. Voor deze studie werd gebruikt gemaakt van de subschaal "neuroticisme zoals gemanifesteerd door psycho-neurotische klachten" (vanaf hier vermeld als "neur"). De vragenlijst werd tijdens de zwangerschap afgenomen, gemiddeld rond week 20 (range: week 9 – week 36).

Beschermende factoren:

Onderstaande variabelen werden gebruikt als indicatoren van veerkracht in de perinatale periode (zowel tijdens de zwangerschap als in de eerste weken na de bevalling):

- Facilitator/regulator score

Een interviewschaal waarbij gepeild werd naar de wijze van moederschap en manier van verzorging van het kind (75), dit 10 weken na de bevalling. Op basis van een aantal vragen werden de deelnemers een score toegewezen ("*frtot*"). Op basis van deze score kan men beoordelen waar op het spectrum tussen "facilitators" en "regulators" de vrouw zich bevindt. "Facilitators" zijn vrouwen die zich spontaan aanpassen aan de noden van het kind en minder gebruik maken van vaste routines. Regulators daarentegen trachten het kind af te stemmen aan zichzelf, bijvoorbeeld door het hanteren van een vast uur schema voor voeding en/of verzorging. Hoe lager de score zoveel te meer "facilitator", hoe hoger hoe meer "regulator".

- Observatieschaal "Moeder en Thuismilieu" (72)

Bij een huisbezoek aan de moeder tien weken na de bevalling beoordeelden waarnemers (onderzoekers BRAINAGE-cohort) die niet op de hoogte waren van de angst- of stressniveaus van de moeder tijdens de zwangerschap aan de hand van een aantal observaties hoe de moeder omging met de nieuwe situatie. Er werden voor deze studie gebruik gemaakt van scores op 3 observatieschalen: de indruk van de moeder (ontspannen versus vermoeid), de hoeveelheid bezorgdheden (weinig versus veel) en de ervaring van hulp van de partner (niet veel versus veel) om de totaalscore "*coping*" te verkrijgen. Deze totaalscore is een weergave van hoe goed de moeder zich lijkt aan te passen aan de nieuwe situatie, waarbij een hogere score duidt op een betere aanpassing.

- Utrechtse Coping Lijst (UCL)

De Utrechtse Copinglijst (UCL) (76) werd afgenomen tijdens de zwangerschap (gemiddeld rond de 23^{ste} week, range: week 10 – 37). Ze omvat 47 items, waarbij elk item een beschrijving geeft van een manier van omgaan met stressvolle situaties of gebeurtenissen. Moeders beoordelen aan de hand van een 4-punten Likert schaal hoe dikwijls zij die manier van omgaan hanteren (1- zelden of nooit tot 4- zeer vaak). De vragenlijst telt 7 subschalen die elk een andere manier van omgaan met stressvolle situaties beschrijven. Dit omvat zowel adaptieve als maladaptieve coping strategieën. Voor deze studie werd de eerste subschaal ("Actief aanpakken", vanaf hier vernoemd als "*cos1*") gebruikt, aangezien het actief aanpakken van problemen gezien wordt als een van de belangrijkste kenmerkende eigenschappen die veerkrachtige personen vertonen. Een hogere "*cos1*" score duidt het vaker aanpakken van stressvolle situaties/problemen op een -actieve/probleem-oplossende manier.

3 Gedrags- en gezondheidsuitkomsten

Volgende gedrags- en gezondheidstuitkomsten werden onderzocht:

- Mentale en motorische ontwikkeling:

Zeven maanden na de bevalling werd gepeild naar de mentale en motorische ontwikkeling van het kind. Dit werd gedaan aan de hand van de "Bayley Scales of Infant Development" (BSID) (77), een veelgebruikte methode om de ontwikkeling van jonge kinderen te karakteriseren. Aan de hand van de ruwe uitslagen werd een afgeleide uitslag bepaald; dit is een ontwikkelingsindex voor motorische ("baymoau") en voor mentale ontwikkeling ("baymeau") (een hogere index betekent een betere ontwikkeling).

- Gezondheidsproblemen:

Op basis van het voorkomen van een van de volgende gezondheidsproblemen - zoals reflux, pylorus-hypertrofie, bronchitis, neurologische problemen of gastro-enteritis - dat door de moeder en/ of door de huisarts en/of door de kinderarts werd aangegeven 0 tot 7 maanden na de geboorte ("healthprob_ntot_3periods") werd een binaire variabele aangemaakt. Deze variabele geeft het voorkomen of het niet voorkomen van gezondheidsproblemen 7 maanden na de geboorte weer.

- Gedragsproblemen:

Op basis van het voorkomen van een van de volgende gedragsproblemen - zoals te actief zijn, teveel aandacht vragen, verwend zijn, weinig of moeilijk (in)slapen, vaak honger hebben, veel huilen, en zich vervelen - dat door de moeder werd aangegeven 0 tot 7 maanden na de geboorte ("behprob_ntot_3periods") werd een binaire variabele aangemaakt. Deze variabele geeft het voorkomen of het niet voorkomen van gedragsproblemen 7 maanden na de geboorte weer.

- Temperamentspatroon (categorisch):

Op basis van een vragenlijst door Carey *et al.* (78) werd 7 maanden na de geboorte het temperament van het kind gecategoriseerd in geordende categorieën (van laagste naar hoogste: "moeilijk", "intermediair laag", "langzame starter", "intermediair hoog" en "gemakkelijk"). Omwille van het lage aantal kinderen in de "intermediair laag" en "langzame starter" categorieën, werd besloten de drie laagste categorieën samen te nemen en als 1 categorie te beschouwen voor de analyse. Hierdoor werd gewerkt met volgende categorieën: "moeilijk tot langzame starter", "intermediair gemakkelijk", "gemakkelijk".

- Opvatting temperament

Via een vragenlijst opgesteld door Bates *et al.* (79) werd 7 maanden na de geboorte gepeild naar hoe de ouders het temperament van het kind waarnemen, en voornamelijk naar de mate van "moeilijkheid" die de ouders ervaren in de omgang met het kind. Deze variabele verschilt met de vorige temperament opvatting aangezien het temperament hier niet rechtstreeks beschouwd wordt als een eigenschap van het kind, maar eerder als opvatting door de ouders.

Afhankelijk van de leeftijds categorie kunnen verschillende subschalen opgevat worden. Voor leeftijds categorie 7 tot 11 maanden: "Makkelijk/Moeilijk" (een hogere score betekent een "moeilijker" gedrag, "tmm7"), "Aanpassing," (een hogere score betekent minder adaptief gedrag bij onverwachte of onbekende gebeurtenissen, "taanp7"), "Knuffelen fijn vinden" (een hogere score betekent van knuffelen houden, graag opgepakt worden, "tknuf7"), "Persistentie in lastig gedrag" (een hogere score betekent het koppiger vasthouden aan gedrag dat als lastig wordt ervaren, "tpers7"). Voor 5 tot 6 maanden:

“Makkelijk/Moeilijk” (“*tmm6*”, een hoge score betekent vaak huilen, prikkelbaar, ‘moeilijk’ voor de ouders), “Aanpassing” (“*taanp6*” (hoge score betekent moeilijke aanpassing in nieuwe situatie of bij verstoring dagelijks ritme), en “Reactiviteit” (reactie van de baby; een hogere score betekent minder blij, opgewonden zijn bij het spelen met de ouder; het kind lijkt minder pret te hebben, “*treakt6*”). Omdat voor deze studiepopulatie de kinderen tussen de twee leeftijdscategorieën zaten werden de analyses uitgevoerd voor beide leeftijdscategorieën.

- Telomeerlengte

Telomeren zijn de uiteindes van onze chromosomen en bevatten herhalende sequenties DNA die verkorten naarmate een cel deelt en veroudert. De lengte van telomeren is een goede indicator voor het ontwikkelen van ouderdom gerelateerde ziektes zoals hart- en vaatziekten, longziekten en vroegtijdige sterfte. De telomeerlengte werd bepaald in bloedstalen (perifere lymfocyten) van de nakomelingen 28-29 jaar na de geboorte. De bepaling werd uitgevoerd door biotechnologiebedrijf *Life Length* (Madrid, Spanje) aan de hand van hun bedrijfseigen “Telomere Analysis Technology” techniek. Deze is gebaseerd op een kwantitatieve fluorescente in-situ hybridisatietechniek (“Q-FISH”) die toelaat met een hoge precisie en gevoeligheid informatie te verkrijgen over de distributie van telomeerlengte in biologische stalen. Voor deze studie werd de gemiddelde telomeerlengte (in basenparen) in het staal gebruikt als uitkomst (“*TL_mean*”).

- DNA methylatie

DNA-methylatie is een epigenetisch proces (een proces waar veranderingen zich voordoen op genetisch materiaal, maar niet in de genetische sequentie zelf) waarbij een methylgroep aan een cytosine is toegevoegd. Deze chemische DNA-wijzigingen hebben een invloed op de expressie van genen en bij gevolg op de biologische werking van celtypes, weefsels en het lichaam in het algemeen. Deze DNA-methylatie vindt voornamelijk plaats op “CpG-rijke” delen van het DNA (regio’s op het DNA waar relatief meer cytosine basen gevolgd door guanine basen voorkomen). DNA-methylatie speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van bepaalde ziekten en gezondheid gerelateerde aspecten. DNA methylatieniveaus op 4 specifieke DNA regio’s (genaamd “amplicons”) van het glucocorticoïd receptor gen (NR3C1) en op 1 DNA regio van de insuline-like groeifactor 2 (IGF2/H19 gencluster) werden bepaald a.d.h.v. een methode op basis van bisulfietbehandeling en Illumina DNA sequencing. De resulterende gegevens zijn DNA methylatieniveaus (verhoudingen tussen gemethyleerd en niet-gemethyleerd DNA) voor elke CpG site op deze amplicons (“*methylation.frequency*”).

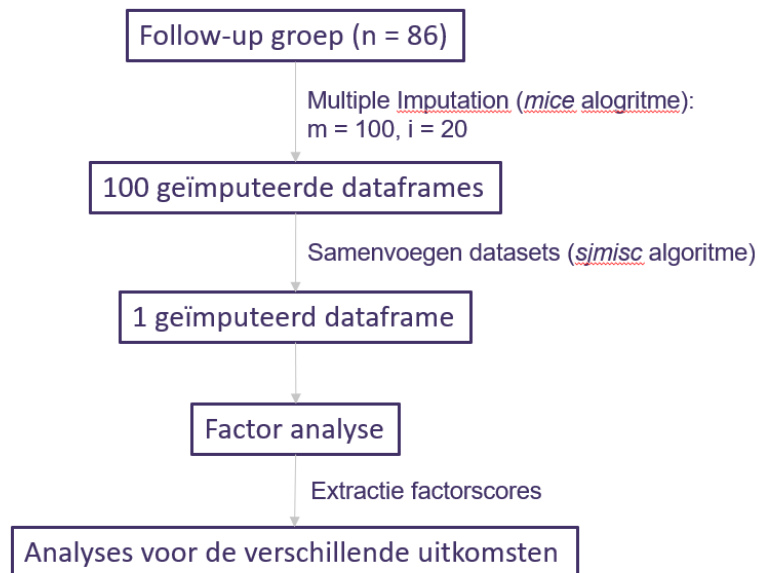
- Metabolomics merkers

Metabolieten zijn kleine organische moleculen die het eind- of bijproduct zijn van biologische pathways. Het meten van metabolieten kan dus meer inzicht geven over de biologische werking van het lichaam. Omwille van het grote aantal metabolieten dat gemeten werd in deze studie, werden de 186 verschillende metabolieten (gemeten in het bloed bij de nakomelingen op 28-29 jaar) onderverdeeld in 6 chemische klassen (steroiden, fosfatidylcholines, lysophosphatidylcholines, sphingomyelines, acylcarnitines, en aminozuren/biogene amines). De metingen werden uitgevoerd aan de hand van de AbsoluteIDQ p180 kit op basis van massa spectrometrie door *Biocrates Life Sciences* (Innsbruck, Oostenrijk).

4 Imputatie missende gegevens

Het aantal beschikbare moeder-kindparen in het BRAINAGE-cohort is relatief beperkt ($n = 86$ op leeftijd 0 tot 28 weken na de geboorte en $n = 47$ op de leeftijd van 28-29 jaar). Om de statistische analyses toch op het maximum aantal deelnemers te kunnen uitvoeren, ondanks de aanwezigheid van missende gegevens bij enkele individuen voor enkele predictoren of beschermende factoren, werd data geïmputeerd m.b.v. meervoudige imputatie. Hiervoor werd gebruik gemaakt van het “*mice*” package (versie 2.9.0) (80) voor de statistische software R (versie 3.6.1) (81). Alle predictoren en beschermende factoren alsook enkele kenmerken van de populatie (diploma en beroep moeder en vader, ...) werden gebruikt voor de imputatie. Gezondheids- en gedragsuitkomsten werden niet geïmputeerd.

In dit imputatie proces werden 100 datasets gegenereerd. Het maximaal aantal iteraties voor elke waarde werd vastgelegd op 20. Na imputatie werden de meest waarschijnlijke waardes bepaald aan de hand van de *merge_imputations* functie van het “*sjmisc*” pakket in R, en gebruikt voor het samenstellen van één finaal dataframe dat verder gebruikt werd voor de analyses (Figuur 3).



Figuur 5 Overzicht van de workflow van de analyse.

5 Factoranalyse

Na imputatie van de missende gegevens werd een factoranalyse uitgevoerd met als doel het samenvatten van de maternale mentale gezondheid tijdens de zwangerschap in minder variabelen dan de oorspronkelijke acht die we beschouwden als indicatoren van prenatale maternale stress en/of angst (Figuur 3). De drie beschermende factoren werden niet meegenomen in de factoranalyse om achteraf de interactie na te kunnen gaan tussen specifieke beschermende variabelen en de algemene stress/angst toestand van de moeder tijdens de zwangerschap.

De factoranalyse werd uitgevoerd m.b.v. het “*psych*” package (versie 1.9.12) (82) voor R (versie 3.6.1) (81). Er werd op basis van een Scree plot gekozen om twee factoren te bepalen. Er werd een varimax rotatie toegepast, en de factoren werden bepaald aan de hand van de minimum residuals. De bekomen factorscores werden vervolgens gebruikt voor verdere analyses.

6 Statistische analyses

Het verband tussen de bekomen factorscores, de drie beschermende factoren en de gezondheids- en gedragsuitkomsten werd op verschillende manieren getest, afhankelijk van de gezondheids- en gedragsuitkomst (verdeling, type data, categorisch/continu). Het type model dat gebruikt werd wordt bij elk resultaat vermeld in **Hoofdstuk 2: Resultaten**.

Naast univariate modellen voor de relatie tussen predictoren/beschermende factoren en de gedrag- en gezondheidsuitkomsten werd ook voor elke gedrag- en gezondheidsuitkomst de interactie tussen de predictoren en beschermende factoren getest. Om het overzicht te bewaren worden de resultaten van de interactietest enkel gerapporteerd wanneer deze significant waren.

De verbanden tussen predictoren/beschermende factoren en gedrags- en gezondheidsuitkomsten 7 maanden na de geboorte werden eveneens geanalyseerd met behulp van gecorrigeerde modellen (gecorrigeerd voor diploma van de moeder, geslacht van het kind, geboortegewicht gestandaardiseerd voor de zwangerschapsduur en de toestandsangst score van de moeder 7 maanden na de geboorte).

De verbanden tussen predictoren/beschermende factoren en de biologische merkers op 28-29 jaar (telomeerlengte en DNA-methylatie) werden geanalyseerd in zowel univariate (ongecorrigeerde) als in multivariabele gecorrigeerde modellen (gecorrigeerd voor diploma van de moeder, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, geslacht van het kind en de rookstatus van de moeder).

De metaboliëten werden onderverdeeld in 6 klassen, en vervolgens werd voor elke klasse apart een principal component analyse uitgevoerd. Van de bekomen factoren (die een samenvatting van de metaboliëtenconcentraties per klasse weergeven) werd de associatie met het matернаal welzijn tijdens de zwangerschap onderzocht aan de hand van lineaire modellen.

Omwille van de kleine studiepopulatie is de statistische power van de huidige studie beperkt. Om een hoog aantal vals-negatieve resultaten te vermijden (83), werd ervoor gekozen om een betrouwbaarheidsniveau van 90% ($\alpha = 0.10$) te hanteren. Bijgevolg beschouwen we p-waardes kleiner dan 0.10 als statistisch relevante verbanden.

Hoofdstuk 3

Resultaten

1 Studiepopulatie

De algemene karakteristieken van de moeder-kindparen bij de geboorte van de BRAINAGE-studie zijn weergegeven in Tabel 1. Daarnaast zijn de karakteristieken voor 42 nakomelingen met beschikbare data over telomeerlengte en DNA methylatie op 28-29-jarige leeftijd weergegeven in Tabel 2. De studie bevat meer pasgeboren jongens (52%) dan meisjes (48%) bij de geboorte. De gemiddelde zwangerschapsduur was 39 weken, en de pasgeborenen hadden een gemiddeld geboortegewicht van 3214 gram. De moeders waren gemiddeld 26 jaar oud bij de bevalling en de meeste (>55%) waren hoogopgeleid en waren niet-rokers (57%).

Tabel 1 Karakteristieken studiepopulatie bij de geboorte (n = 86*)

MOEDER	Gemiddelde (\pm SD; range)	Aantal (%)
<i>Opleidingsniveau**</i>		
• 1		1 (1.2 %)
• 2		15 (17.4%)
• 3		17 (19.8%)
• 4		5 (5.8%)
• 5		25 (29.1%)
• 6		23 (26.7%)
<i>Leeftijd (jaren)</i>	26 (20 – 34)	
<i>Rookstatus</i>		
• Niet-roker		49 (57.0%)
• Roker		17 (18%)
• Missende gegevens		20 (23.3%)
<i>Hoeveelheid roken (Aantal sigaretten/dag)</i>	1.6 (\pm 4.2)	
KIND	Gemiddeld (\pm SD; range)	Aantal (%)
<i>Geboortegewicht (g)</i>	3214 (\pm 626)	
<i>Zwangerschapsduur (weken)***</i>	39 (32 – 41)	
<i>Geslacht****</i>		
• Jongen		44 (51.8%)
• Meisje		41 (48.2%)

Afkortingen: SD: standaarddeviatie. *: 86 moeders, waarvan 2 met een tweeling. Van de tweelingen werd slechts 1 kind van het tweelingpaar verder opgevolgd, omwille van genetische gelijkenissen die het analyseren van biologische gegevens complex maken. **Volgende klassen voor opleidingsniveau werden gehanteerd: 1 = lager onderwijs/ beroepsonderwijs lagere cyclus, 2 = beroepsonderwijs hogere cyclus/ technisch onderwijs lagere cyclus, 3 = technisch onderwijs hogere cyclus of humaniora lagere cyclus, 4 = humaniora hogere cyclus, 5 = niet-universitair hoger onderwijs, 6 = universitair onderwijs. ***Eén bevalling (tweeling) was vroegtijdig (32 weken). **** Van één nakomeling is het geslacht niet gekend.

Tabel 2 Karakteristieken van de studiepopulatie 28-29 jaar na de geboorte (n = 47*)

<i>KIND</i>	<i>Gemiddelde (± SD; range)</i>	<i>Aantal (%)</i>
• <i>Geslacht</i>		
○ <i>Man</i>		24 (51.1%)
○ <i>Vrouw</i>		23 (48.9%)
• <i>Leeftijd (jaren)</i>	29.2 (± 0.29)	
• <i>Geboortegewicht (g)</i>	3152 (± 618.2)	
• <i>Zwangerschapsduur (weken)</i>	39 (32 – 41)	

*: Voor telomeerlengte en DNA methylatie waren gegevens beschikbaar van 42 individuen (karakteristieken weken niet significant af t.o.v. de volledige set). Afkortingen: SD: standaarddeviatie.

2 Predictoren (na imputatie)

In Tabel 3 worden de algemene karakteristieken van de prenatale maternale stress en beschermende factoren (zoals beschreven in **Hoofdstuk 2: Methoden**) weergegeven.

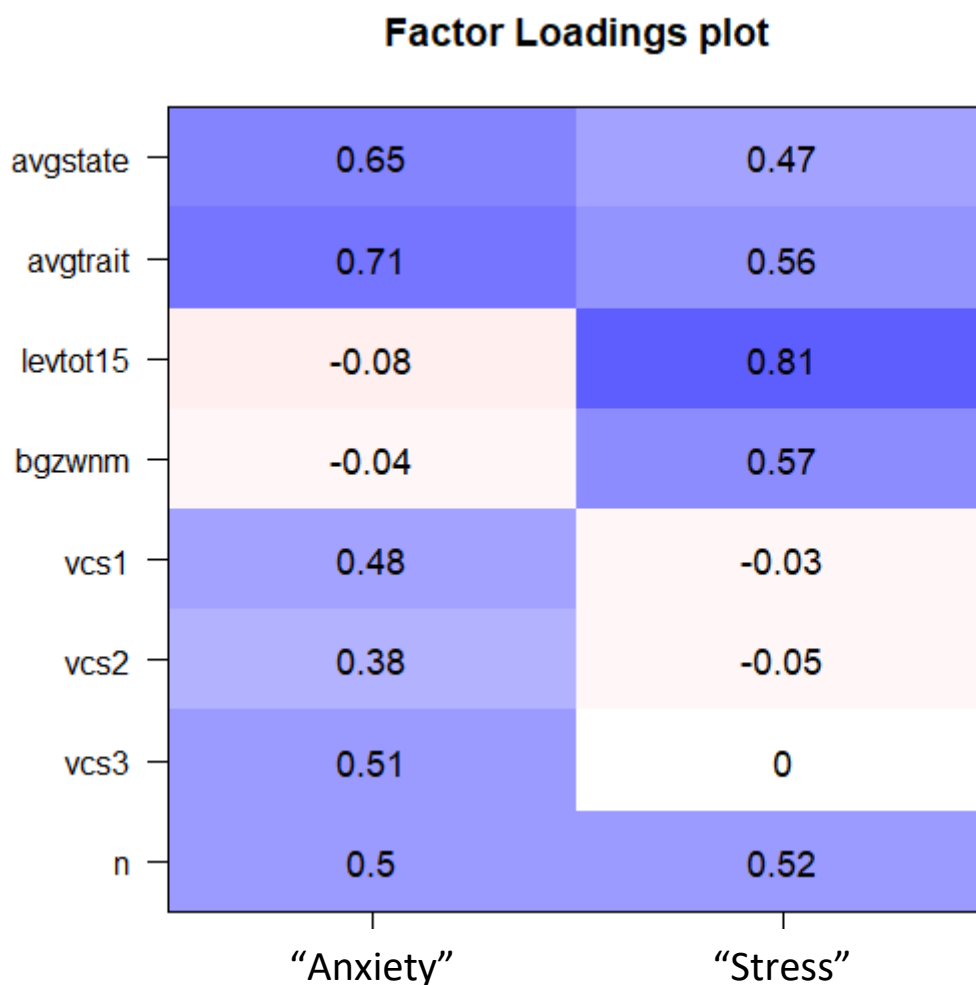
Tabel 3 Samenvattende statistieken betreffende de gebruikte indicatoren van maternale stress en angst, en beschermende factoren voor n=86 moeders (na imputatie).

	<i>Gemiddelde (± SD)</i>	<i>IQR</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
<i>Beschermende factoren</i>				
<i>Score "Actief aanpakken"</i>	18.33 (± 2.99)	3	12	28
<i>Facilitator/regulator score</i>	5.88 (± 1.72)	2	1	9
<i>Score "coping"</i>	10.12 (± 1.18)	1	7	12
<i>Indicatoren stress/angst</i>				
<i>Gem. toestandsangst</i>	37.09 (± 6.31)	8	21.33	55.33
<i>Gem. eigenschapsangst</i>	35.04 (± 6.16)	9.42	22	47.33
<i>Score levensdomeinen</i>	10.47 (± 7.4)	9	0	36
<i>Belastende gebeurtenissen</i>	5.05 (± 4.61)	7	5	14
<i>vcs1</i>	7.38 (± 2.35)	2.75	2	14
<i>vcs1</i>	8.52 (± 2.11)	2	2	14
<i>vcs3</i>	8.43 (± 1.42)	1	5	14
<i>Score "Neuroticisme"</i>	59.34 (± 23.05)	35.75	15	99

Afkortingen: SD: standaarddeviatie IQR = interquartile range (interkwartiel afstand), Min = Minimumwaarde, Max = Maximumwaarde. Afgekorte variabelen: vcs1 = beleving van de zwangerschap (prettig/lastig), vcs2 = ervaring van de zwangerschapsperiode (rustig/druk), vcs3 = anticipatie van de bevalling (makkelijk/moeilijk).

3 Factoranalyse

Een factoranalyse werd uitgevoerd met de 8 variabelen die we beschouwden als indicatoren van prenatale maternale stressoren. Op basis van een Scree-plot werden de eerste 2 factoren behouden die samen 45% van de variantie verklaarden. Vervolgens werd een loading-plot gemaakt die de factorladingen weergeeft van de initiële variabele en de nieuwe (samenvattende) factor variabele (Figuur 6). Op basis van de invloed van de verschillende variabelen op de twee factoren werd de eerste factor waar de “state” en “trait” angst gegevens alsook de variabelen m.b.t. de beleving van de zwangerschap het meeste invloed op hadden benoemd als de “anxiety” factor. De factor waar het aantal belastende gebeurtenissen en de moeilijkheden met de 15 meest problematische levensdomeinen het sterkste op laden werd benoemd als de “stress” factor. Van deze factoren werden factorscores bepaald en gebruikt voor volgende analyses. Tabel 4 geeft de algemene distributie kenmerken weer van de twee nieuw bekomen “Anxiety” en “Stress” factor variabelen.



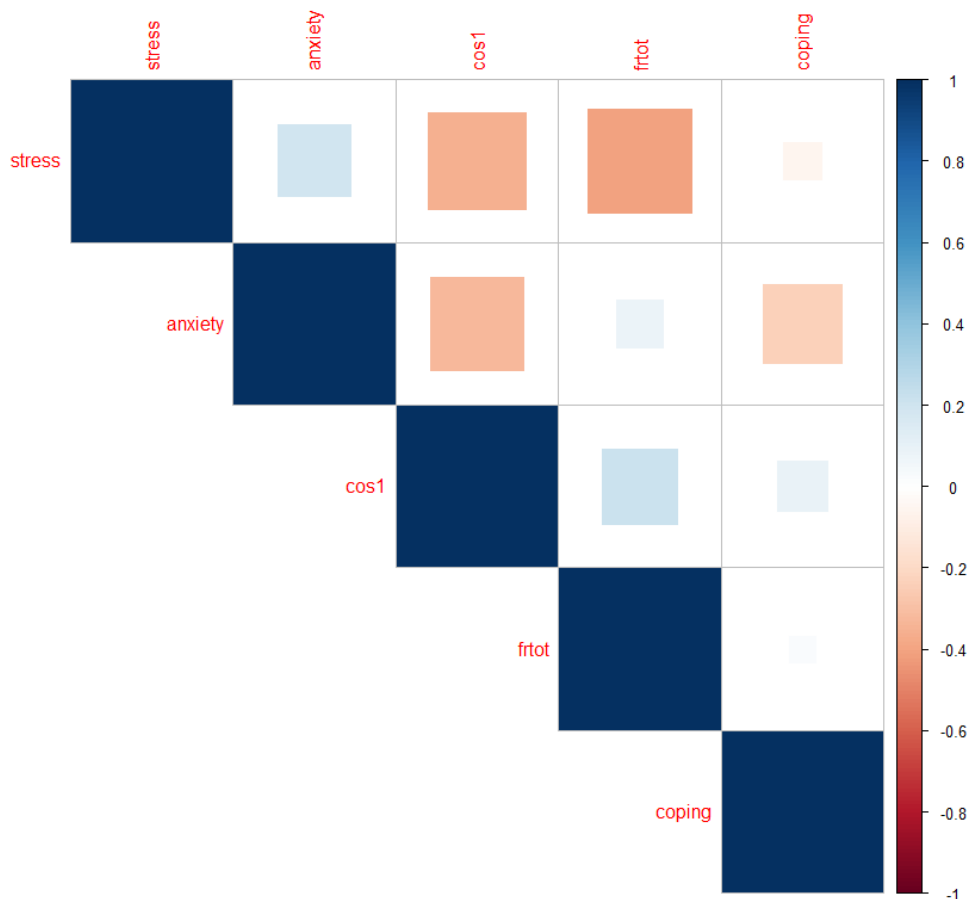
Figuur 6 Factorladingen van de oorspronkelijke variabelen op de twee factoren. Correlatiecoëfficiënten worden weergegeven voor elke initiële variabele en de nieuwe factor variabele “anxiety” en “stress”. Blauw geeft een positieve correlatie weer, terwijl rood een negatieve correlatie weergeeft. Afgekorte variabelen: avgstate = gemiddelde toestandsangst tijdens zwangerschap, avgtrait = gemiddelde eigenschapsangst tijdens de zwangerschap, levtot15 = totaalscore belasting van de verschillende levensdomeinen, bgzwnm = aantal belastende gebeurtenissen tijdens de zwangerschap, vcs1 = beleving van de zwangerschap (prettig/lastig), vcs2 = ervaring van de zwangerschapsperiode (rustig/druk), vcs3 = anticipatie van de bevalling (makkelijk/moeilijk), n = neuroticisme.

Tabel 4 Distributie van de factorscores.

	Gemiddelde (\pm SD)	IQR	Min	Max
"Anxiety"	0 (\pm 0.88)	1.09	-2.11	3.1
"Stress"	0 (\pm 0.89)	1.06	-1.55	2.59

4 Correlaties tussen de factorscores en beschermende factoren

Om de verschillende onderlinge en tussenliggende verbanden van de nieuwe stress en anxiety gerelateerde variabelen (bekomen uit de factoranalyse) met de beschermende factoren te bestuderen werd een correlatie heat map aangemaakt (Figuur 7). Er werden negatieve correlaties gevonden tussen de "stress" factorscores en beschermende factoren *cos1* ($r = -0.39$, $p = 0.02$) en *frtot* ($r = -0.41$, $p < 0.01$). Ook vonden we een negatieve correlatie tussen de "anxiety" factorscores en *cos1* ($r = -0.32$, $p = 0.03$). Verder werd een negatieve niet significante correlatie gevonden tussen de "anxiety" scores en *coping* ($r = -0.23$, $p = 0.28$).



Figuur 7 Pearson correlaties tussen de factorscores ("stress", "anxiety") en de onderzochte beschermende factoren (*frtot*, *cos1*, *coping*) voor 86 moeders. De grootte van het vierkant geeft de sterkte van de correlatie weer en de kleur geeft weer of de correlatie positief (blauw) of negatief (rood) is. Afkortingen: *frtot* = facilitator/regulator score, *cos1* = "actief aanpakken" score (UCL), *coping* = observatieschaal score postnatale coping uitkomsten.

5 Mentale en motorische ontwikkeling

5.1 Mentale ontwikkeling

De resultaten die het verband weergeven tussen maternale stress/angst, beschermende factoren tijdens de zwangerschap en de mentale ontwikkelingsindex van het kind op 7 maand na de geboorte worden getoond in Tabel 5. Er werden geen associaties gevonden voor deze predictoren en mentale ontwikkeling als uitkomst.

Tabel 5 Associatie tussen de prenatale predictoren en de mentale ontwikkelingsindex van het kind 7 maand na de geboorte (n=57).

<i>Predictor</i>	<i>Unadjusted</i>			<i>Adjusted*</i>		
	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>
<i>Stress</i>	-0.177	1.618	0.91	-1.618	1.809	0.38
<i>Anxiety</i>	-2.203	1.541	0.16	-2.667	1.965	0.18
<i>frtot</i>	-0.378	0.723	0.60	-0.511	0.761	0.51
<i>cos1</i>	-0.416	0.481	0.39	0.526	0.493	0.29
<i>coping</i>	0.725	1.036	0.49	-0.017	1.352	0.99

*Estimates (schattingen), standard errors (standaardfout) en p-waardes zoals bepaald m.b.v. univariate lineaire regressie-modellen. Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de predictor. (n = 57). *Modellen werden gecorrigeerd voor geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en de toestandangst van de moeder 7 maanden na de geboorte. Afkortingen: frtot = facilitator/regulator score, cos1 = "actief aanpakken" score (UCL), coping = observatieschaal postnatale coping uitkomsten.*

5.2 Motorische ontwikkeling

De resultaten die het verband weergeven tussen maternale stress/angst en beschermingsfactoren tijdens de zwangerschap en de motorische ontwikkeling van het kind op 7 maand worden getoond in tabel 6. In ongecorrigeerde modellen (unadjusted, linkerzijde tabel) werden geen significante associaties waargenomen. Na correctie voor geslacht, geboortegewicht, opleidingsniveau en toestandangst van de moeder, (adjusted, rechterzijde tabel) bleek de factor angst negatief geassocieerd met de motorische ontwikkeling. In ditzelfde model werd ook een positieve associatie met postnatale toestandangst waargenomen (estimate = 0.803, $p = 0.001$).

Tabel 6 Associatie tussen de prenatale predictoren en de motorische ontwikkelingsindex van het kind 7 maand na de geboorte (n=57).

Predictor	Unadjusted			Adjusted*		
	Estimate	Std. Error	P-waarde	Estimate	Std. Error	P-waarde
Stress	2.255	1.897	0.24	-1.687	2.219	0.45
Anxiety	-1.766	1.847	0.34	-5.954	2.283	0.01
f _{rtot}	-0.234	0.860	0.79	-0.299	0.934	0.75
cos1	-0.590	0.570	0.31	-0.205	0.610	0.74
coping	1.114	1.226	0.37	1.904	1.192	0.12

Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. univariate lineaire regressie modellen. Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele (n = 57). *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en de toestandangst van de moeder 7 maanden na de geboorte. Afkortingen: f_{rtot} = facilitator/regulator score, cos1 = "actief aanpakken" score (UCL), coping = observatieschaal postnatale coping uitkomsten.

5.3 Conclusies mentale/motorische ontwikkeling

Er werden geen significante verbanden gevonden tussen maternale prenatale stress, beschermingsfactoren en motorische en mentale ontwikkeling (gemeten met de Bayley ontwikkelingschalen) van kinderen vroeg in het leven. Uit vorige studies blijkt dat deze verbanden niet heel consistent zijn: in bepaalde studies worden significante associaties aangetoond, in andere ontbreken ze (6). Dat is niet zo verassend aangezien de resultaten van dergelijk onderzoek mede afhankelijk zijn van het soort meetinstrument dat gebruikt wordt. Ook heeft onze studie mogelijk te weinig statistische power, door de kleine studiepopulatie, om soortgelijke significante effecten vast te stellen.

6 Gezondheids- en gedragsproblemen

De resultaten die het verband weergeven tussen maternale stress/angst, beschermingsfactoren tijdens de zwangerschap en aanwezigheid van één of meerdere gezondheidsproblemen van het kind op 7 maand worden getoond in Tabel 7. Moeders met een hogere “stress” factorscore tijdens de zwangerschap rapporteerden significant vaker gezondheidsproblemen van hun kind dan moeders met een lagere “stress” factorscore. Iemand met een relatief lage “stress” factorscore van -0.66 (1ste kwartiel score) heeft 57.34% meer kans op het rapporteren van één of meerdere gezondheidsproblemen. Daarnaast had een moeder met een relatief hoge stress factorscore van 0.40 (3rde kwartiel) een kans van 74.87% op het rapporteren van gezondheidsproblemen. Daarnaast blijkt dat moeders die eerder regulator dan facilitator zijn een lagere kans hebben op het rapporteren van gezondheidsproblemen. Na correctie voor mogelijke confounders (geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, en het opleidingsniveau van de moeder) werden deze observaties niet bevestigd. Correctie voor de toestandsangst van de moeder 7 maanden na de geboorte beïnvloedt deze verbanden significant (voor “stress” model: estimate = 0.109, $p = 0.06$; voor “frtot” model: estimate = 0.106, $p = 0.04$).

Tabel 7 Associatie tussen de predictoren en het aantal gezondheidsproblemen van het kind gerapporteerd door de moeder 7 maanden na de geboorte.

Predictor	Unadjusted			Adjusted*		
	Estimate (LogOdds)	Std. Error	P-waarde	Estimate (LogOdds)	Std. Error	P-waarde
Stress	0.751	0.372	0.04	0.077	0.479	0.87
Anxiety	0.447	0.321	0.16	-0.483	0.545	0.38
Frtot	-0.262	0.160	0.10	-0.099	0.205	0.629
cos1	-0.031	0.081	0.70	0.113	0.104	0.279
Coping	-0.008	0.202	0.97	0.037	0.247	0.881

Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. binomiale logistische regressiemodellen. Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de predictor. $n = 64$. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en de toestandangst van de moeder 7 maanden na de geboorte. Afgekorte variabelen: frtot = facilitator/regulator score; cos1 = “actief aanpakken” score (UCL); coping = observatieschaal postnatale coping uitkomsten.

De resultaten die het verband weergeven tussen maternale stress/angst en beschermingsfactoren tijdens de zwangerschap en aanwezigheid van gedragsproblemen van het kind op 7 maand worden getoond in Tabel 8. Moeders met een hogere “stress” factorscore tijdens de zwangerschap rapporteerden significant vaker gedragsproblemen dan moeders met een lagere “stress” factorscore. Moeders met een relatief lage “stress” factorscore van -0.66 (1^{ste} kwartiel) hebben 24.17 % kans op het rapporteren van gedragsproblemen, terwijl moeders met een relatief hoge factorscore van 0.40 (3^{de} kwartiel) een 36.73% kans hebben. Hetzelfde geldt voor moeders met hogere “anxiety” factorscores. Moeders met een relatief lage “anxiety” factorscore van -0.53 (1^{ste} kwartiel) heeft een 21.90% kans op het rapporteren van gedragsproblemen, terwijl dit een 39.02% kans is voor moeders met een relatief hoge factorscore van 0.56 (3^{de} kwartiel). Ook deze verbanden bleven niet significant na correctie, opnieuw voornamelijk door de invloed van de toestandsangst van de moeder 7 maanden na de geboorte (voor “stress” model: estimate = 0.088, p = 0.06; voor “anxiety” model: estimate = 0.754, p = 0.18).

Tabel 8 Associatie tussen de predictoren en het aantal gedragsproblemen van het kind gerapporteerd door de moeder 7 maanden na de geboorte.

Predictor	Unadjusted			Adjusted*		
	Estimate (LogOdds)	Std. Error	P-waarde	Estimate (LogOdds)	Std. Error	P-waarde
Anxiety	0.757	0.342	0.03	0.755	0.568	0.18
Stress	0.566	0.321	0.08	0.013	0.459	0.98
Frtot	-0.063	0.143	0.66	-0.069	0.143	0.63
cos1	0.009	0.083	0.91	0.075	0.110	0.49
Coping	-0.101	0.205	0.62	0.044	0.270	0.87

Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. binomiale logistische regressiemodellen. Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de predictor. n = 64. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en de toestandangst van de moeder 7 maanden na de geboorte. Afgekorte variabelen: frtot = facilitator/regulator score; cos1 = “actief aanpakken” score (UCL); coping = observatieschaal postnatale coping uitkomsten.

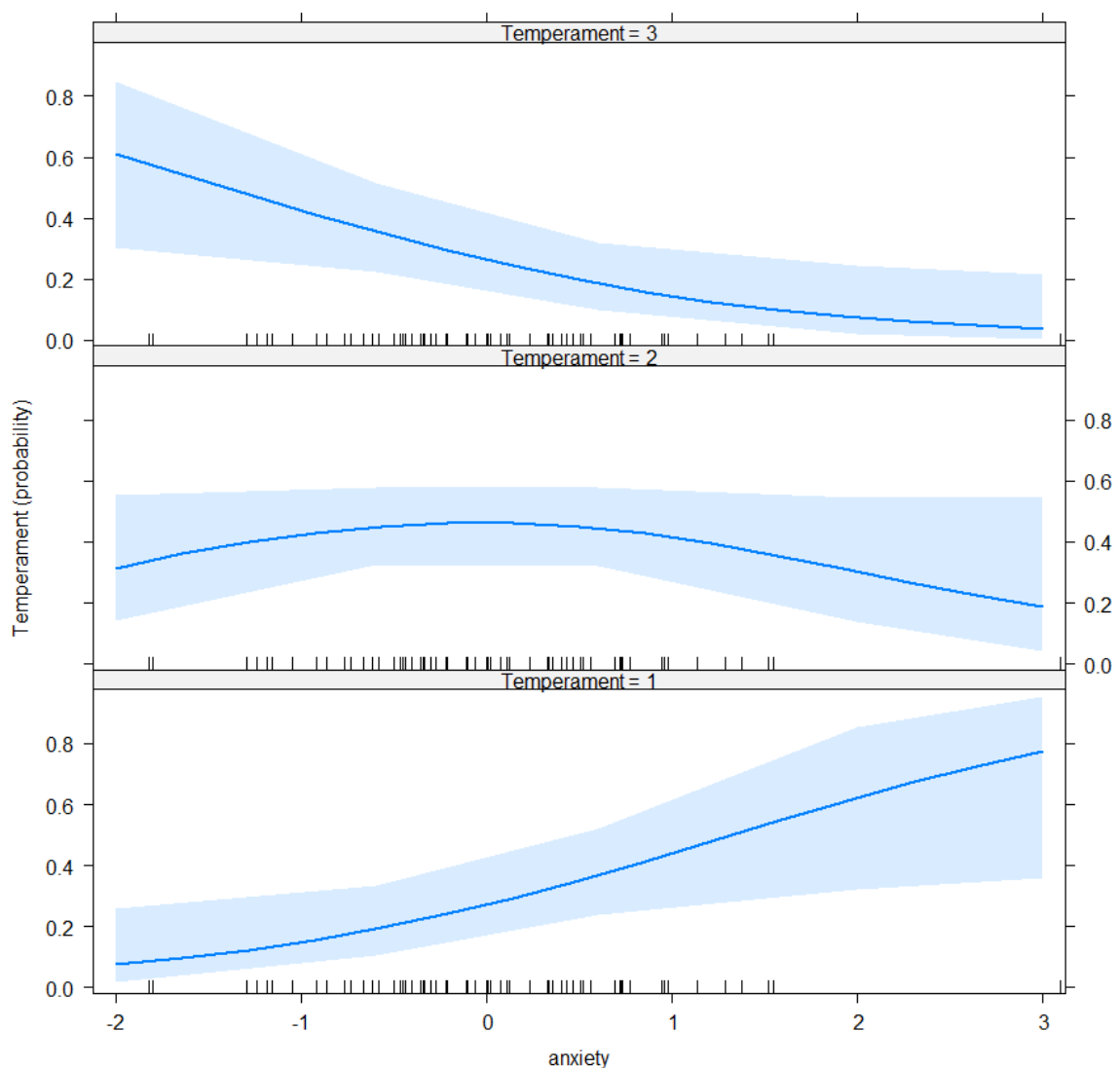
6.1 Conclusies gezondheids- en gedragsproblemen

Het ervaren van stress door de moeder tijdens de zwangerschap was gerelateerd aan het aantal gezondheids- en gedragsproblemen dat gerapporteerd werd 7 maanden na de geboorte. Het is belangrijk om hierbij te vermelden dat verschillende van deze verbanden werden beïnvloed door de maternale toestandsangst 7 maanden na geboorte. Dit toont aan dat zowel de prenatale als de postnatale blootstelling aan angst en stress een belangrijke invloed hebben op de gezondheid van het kind in de eerste 1000 dagen. Deze bevinding is consistent met de wetenschappelijke literatuur rond postnatale angst en gezondheidsuitkomsten voor het kind (84).

7 Temperament

7.1 Temperamentspatroon (categorisch)

De resultaten die het verband weergeven tussen maternale stress/angst tijdens de zwangerschap en het temperament van het kind op 7 maand worden getoond in Figuur 8. Kinderen van moeders met een hogere “anxiety” factorscore behoren vaker tot de klasse van een minder gunstige temperament 7 maanden na de geboorte. Bij een toenemende “anxiety” score stijgt de kans dat het kind zich in de laagste temperament klasse bevindt, terwijl de kans dat het kind zich in de hoogste klasse bevindt afneemt. Er werd geen verband gevonden tussen de “anxiety” score en het bevinden van een kind in de middelste temperament klasse. Dezelfde (niet significante $p = 0.13$) trend bleef zichtbaar na correctie voor de maternale toestandsangst 7 maanden na de geboorte.



Figuur 8 Relatie tussen de “anxiety” factorscores en de kans (probability) op een bepaalde temperament categorie van het kind. Temperament werd als volgt gedefinieerd: 1 = moeilijk/intermediair laag/langzame starter, 2 = intermediair hoog, 3 = makkelijk. Probabiliteiten werden bepaald m.b.v. een geordend logistisch regressiemodel. $n = 62$.

7.2 Opvatting temperament

7.2.1 Moeilijk gedrag (7 tot 11 maanden)

De resultaten die het verband weergeven tussen maternale stress/angst en beschermingsfactoren tijdens de zwangerschap en de opvatting van de moeder van moeilijk gedrag bij het kind op 7-11 maand worden getoond in Tabel 9. Moeders die meer “stress” en “anxiety” ervaarden tijdens de zwangerschap vatten het gedrag van hun kind, 7 maanden na de bevalling op als “moeilijker”. Per eenheid stijging in factorscore voor stress en anxiety steeg de opvatting van moeilijk gedrag met gemiddeld 2.1 en 2.6 punten, respectievelijk. Na correctie voor verschillende covariaten bleek de toestandsangst van de moeder 7 maanden na de geboorte een belangrijke confounder te zijn op deze associatie (voor “stress” model: estimate = 0.212, $p = 0.04$; voor “anxiety” model: estimate = 0.194, p -waarde = 0.07).

Tabel 9 Associatie tussen de predictoren en de “moeilijk temperament” score.

Predictor	Unadjusted			Adjusted*		
	Estimate	Std. Error	P-waarde	Estimate	Std. Error	P-waarde
<i>stress</i>	2.116	1.073	0.05	0.599	0.972	0.54
<i>anxiety</i>	2.645	1.048	0.01	0.833	1.089	0.45
<i>frtot</i>	-0.621	0.510	0.23	-0.524	0.419	0.22
<i>cos1</i>	-0.210	0.291	0.47	-0.102	0.238	0.67
<i>coping</i>	0.792	0.7205	0.28	0.732	0.545	0.19

*Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. lineaire regressiemodellen. Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. n = 62. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en de toestandangst van de moeder 7 maanden na de geboorte. frtot = facilitator/regulator score; cos1 = “actief aanpakken” score (UCL); coping = observatieschaal postnatale coping uitkomsten*

7.2.2 Behoeftte aan knuffelen (7 tot 11 maanden)

De resultaten die het verband weergeven tussen maternale stress/angst en beschermingsfactoren tijdens de zwangerschap en de opvatting van de moeder van de behoefte aan knuffels worden weergegeven in Tabel 10. Moeders die eerder facilitator dan regulator zijnervaarden vaker dat hun kind het fijn vindt om geknuffeld te worden dan moeders die eerder regulator zijn. Per eenheid stijging in “*frtot*” daalde de score voor “knuffelen fijn vinden” met 0.331 punten. Dit resultaat bleef onveranderd na verdere correctie voor mogelijke confounders. In gecorrigeerde modellen bleek er een positieve associatie tussen “*stress*” en de behoefte aan knuffels. Met elke 1-punt eenheid stijging aan “*stress*” nam de “nood aan knuffels” toe met ongeveer 0.6 punten ($p = 0.10$).

Tabel 10 Associatie tussen de predictoren en “nood aan knuffels” score.

<i>Predictor</i>	<i>Unadjusted</i>			<i>Adjusted*</i>		
	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>p-waarde</i>	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>p-waarde</i>
<i>stress</i>	0.431	0.307	0.17	0.602	0.358	0.10
<i>anxiety</i>	-0.256	0.309	0.41	-0.284	0.411	0.49
<i>frtot</i>	-0.331	0.139	0.02	-0.363	0.152	0.02
<i>cos1</i>	0.011	0.082	0.89	-0.074	0.089	0.41
<i>coping</i>	-0.186	0.204	0.36	-0.035	0.211	0.87

*Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. lineaire regressiemodellen. Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. n = 62. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en de toestandangst van de moeder 7 maanden na de geboorte. Afgekorte variabelen: frtot = facilitator/regulator score; cos1 = “actief aanpakken” score (UCL); coping = observatieschaal postnatale coping uitkomsten.*

7.2.3 Persistentie (7 tot 11 maanden)

De resultaten die het verband weergeven tussen maternale stress/angst en beschermingsfactoren tijdens de zwangerschap en de opvatting van de moeder van persistentie in lastig gedrag bij het kind op 7-11 maand worden getoond in Tabel 11. Moeders die meer “stress” ervaarden tijdens de zwangerschap, rapporteren over het algemeen dat hun kind vaker koppig volhoudt aan een bepaald gedrag. Per eenheid stijging in de “stress” factorscore stijgt de persistentiescore met ongeveer 1.4 ($p=0.01$) punten na correctie voor mogelijke confounders. In niet gecorrigeerde modellen zagen we ook een positieve associatie tussen “coping” en persistentie in gedrag, dat meer uitgesproken werd na correctie voor confounders. Voor elke 1-punt stijging aan “coping” nam het volhouden van lastig gedrag toe met ongeveer 0.7 punten ($p=0.04$). Het effect van postnatale toestandangst was hier ook significant (voor “coping” model: estimate = 0.110, p -waarde = 0.03).

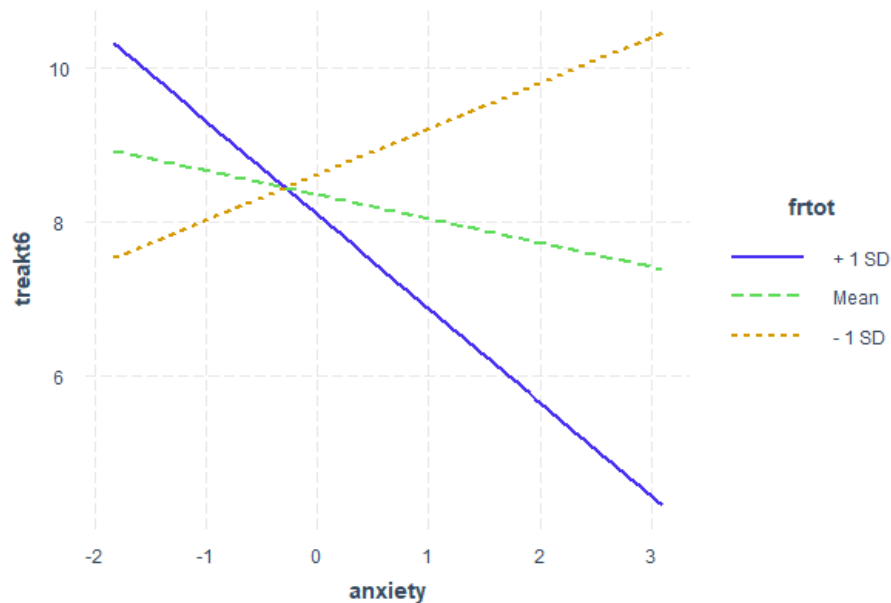
Tabel 11 Associatie tussen de predictoren en “volhouden in lastig gedrag” score.

Predictor	Unadjusted			Adjusted*		
	Estimate	Std. Error	P-waarde	Estimate	Std. Error	P-waarde
<i>Stress</i>	1.136	0.454	0.02	1.421	0.531	0.01
<i>anxiety</i>	0.191	0.474	0.69	0.070	0.636	0.91
<i>Frtot</i>	-0.296	0.219	0.18	0.302	0.243	0.22
<i>cos1</i>	-0.10	0.125	0.40	-0.157	0.136	0.25
<i>coping</i>	0.452	0.308	0.15	0.665	0.311	0.04

*Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. lineaire regressiemodellen. Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. n = 62. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en de toestandangst van de moeder 7 maanden na de geboorte. Afgekorte variabelen: frtot = facilitator/regulator score, cos1 = “actief aanpakken” score (UCL), coping = observatieschaal postnatale coping uitkomsten.*

7.2.4 Reactiviteit (5 tot 6 maanden)

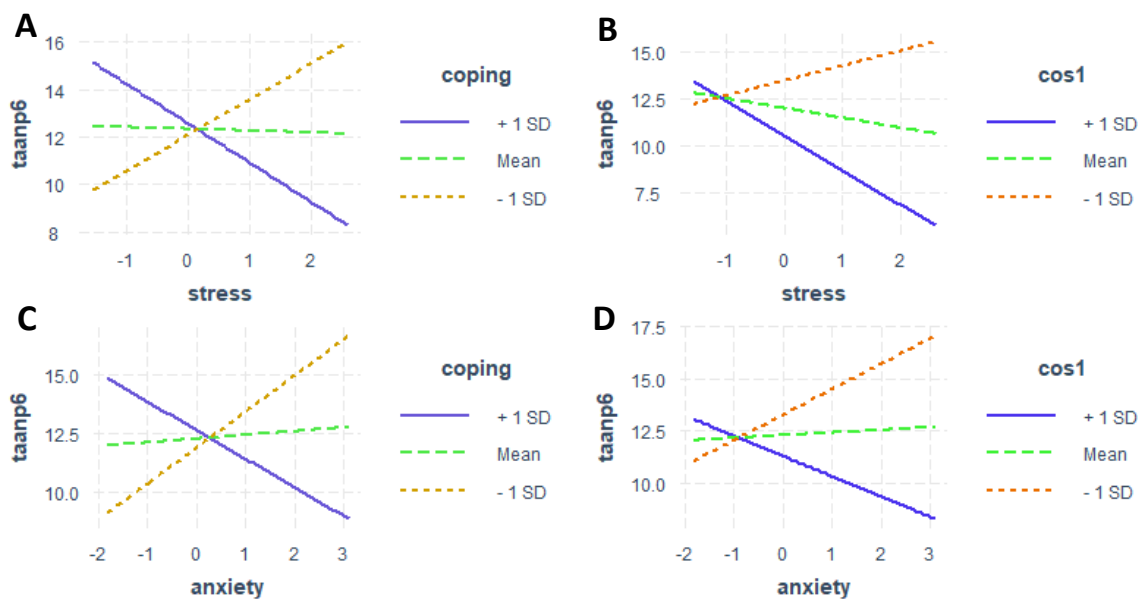
In de analyses waar we keken naar de reactiviteit van het kind op 5-6 maanden na de geboorte als uitkomst, werd een significante interactie tussen de “anxiety” factorscore en de facilitator/regulator variabele “*frtot*” ($p = 0.04$) gevonden. Moeders die hoger scoren op “anxiety” én een lage *frtot* score (eerder facilitator dan regulator) behalen vermelden vaker dat hun kind minder graag met hen speelt, en minder vaak blij en opgewonden reageert (een hogere score betekent minder reactief). Moeders met een lagere angstscore én die hoger scoren op *frtot* (eerder regulator dan facilitator) vermelden vaker dat hun kind graag met hen speelt en blij en opgewonden reageert (Figuur 9). Deze interactie bleef significant na correctie voor de verschillende covariaten.



Figuur 9 Facilitator-regulator specifieke associatie tussen “anxiety” en de reactiviteit score (“treakt6”). Deze figuur geeft de associatie weer tussen “anxiety” en de treakt6 score voor vrouwen met een gemiddelde *frtot* score (groen) t.o.v. vrouwen met hogere (blauw) of een lagere (oranje)score. Afkortingen: treakt6 = reactiviteitscore (5 – 6 maanden).

7.2.5 Adaptatie (5 tot 6 maanden)

In de analyses waar we keken naar de adaptatie van het kind op 5-6 maanden na de geboorte als uitkomst, werden verschillende significante interacties gevonden tussen de “stress” en “anxiety” factorscores, met actief aanpakken (“*cos1*”) ($p = 0.02$ voor stress, $p = 0.06$ voor anxiety), en met omgaan met de nieuwe situatie (“*coping*”) ($p = 0.03$ voor stress, $p = 0.03$ voor anxiety). Moeders met een hogere “anxiety” of “stress” score en een lagere *cos1* of *coping* score vermelden vaker dat hun kind minder aangepast reageert op nieuwe/onverwachte situaties. Moeders met lagere “anxiety” of “stress” scores en hogere *cos1* en *coping* scores vermelden vaker dat hun kind aangepast reageert op nieuwe/onverwachte situaties. Deze interacties bleven significant na correctie voor de verschillende covariaten.



Figuur 10 *Coping* en *cos1* specifieke associatie tussen “stress”, “anxiety” en de adaptatiescore (“*taanp6*”). Deelfiguren A) en B) geven de associatie tussen stress en de adaptatie score weer voor vrouwen met A) gemiddelde *coping* en B) gemiddelde *cos1* scores t.o.v. vrouwen met hogere of lagere scores. Deelfiguren C) en D) geven de associatie tussen anxiety en de adaptatie score weer voor vrouwen met C) gemiddelde *coping* en D) gemiddelde *cos1* scores t.o.v. vrouwen met hogere of lagere scores. Afgekorte variabelen: taanp6 = adaptatiescore (5 – 6 maanden), cos1= actief aanpakken (subschaal UCL), coping = observatieschaal omgaan met de nieuwe situatie .

7.3 Conclusies temperament

In deze studie werden significante verbanden gevonden tussen de gemoedstoestand van de moeder tijdens de zwangerschap en het temperament van het kind, 7 maanden na de geboorte. Kinderen van moeders met een hogere mate van prenatale stress behoorden vaker tot de minder gunstige temperament categorieën. Ook stelden we vast dat moeders die meer prenatale stress of angst ervaarden tijdens de zwangerschap het gedrag van hun kind als minder gunstig beschouwen. Veerkracht gerelateerde factoren (omgaan met de nieuwe situatie, en actief problemen oplossen) hebben anderzijds een potentieel positief effect. Dit komt overeen met verscheidene wetenschappelijke studies in grotere studiepopulaties die gelijkaardige verbanden aantonen tussen maternale stress in de zwangerschap en het gedrag of temperament van het kind in de eerste maanden na de geboorte, alsook op langere termijn (tot in de kindertijd en adolescentie) (85).

8 Telomeerlengte op volwassen leeftijd (28-29 jaar).

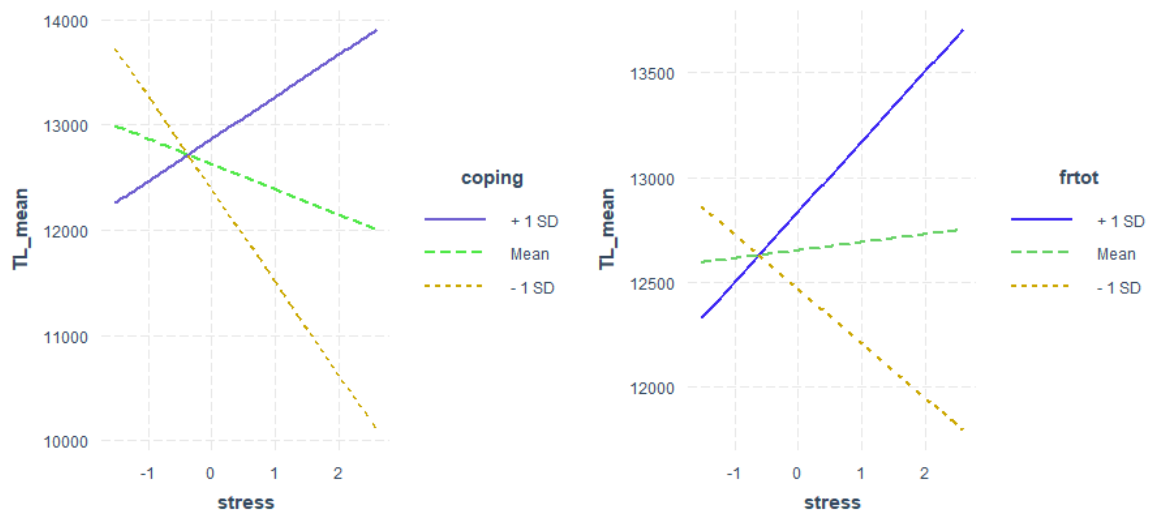
De resultaten die het verband weergeven tussen maternale stress en beschermingsfactoren tijdens de zwangerschap en de telomeerlengte bij de nakomelingen op volwassen leeftijd worden getoond in Tabel 12. Een stijging in de *frtot* score is geassocieerd met een langere telomeerlengte (en dus, een jongere biologische leeftijd) van 187 basenparen ($p = 0.08$) op 28-29-jarige leeftijd. Gelijkaardige effecten werden waargenomen in ongecorrigeerde en gecorrigeerde modellen. Deze bevindingen wijzen erop dat jongeren die werden opgevoed door moeders die meer “regulator” dan “facilitator” zijn langere telomeren hebben op volwassen leeftijd.

Tabel 12 Associatie tussen de maternale angst/stress, beschermende factoren en de gemiddelde telomeerlengte van de nakomelingen 28-29 jaar na de geboorte.

Predictor	Unadjusted			Adjusted*		
	Estimate	Std. Error	P-waarde	Estimate	Std. Error	P-waarde
<i>stress</i>	-141.10	207.40	0.50	-125.01	208.64	0.55
<i>anxiety</i>	18.84	246.00	0.94	157.71	280.20	0.58
<i>frtot</i>	191.20	105.20	0.08	187.26	103.56	0.08
<i>cos1</i>	-72.28	59.16	0.23	-95.89	62.19	0.13
<i>coping</i>	176.00	146.60	0.24	-4.07	192.27	0.98

*Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. lineaire regressiemodellen. Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de predictor. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 42. Afgekorte variabelen: frtot = facilitator/regulator score, cos1 = “actief aanpakken” score (UCL), coping = observatieschaal postnatale coping uitkomsten.*

Er werd eveneens een significante interactie tussen de “stress” factorscore met zowel “coping” ($p = 0.01$) als “frtot” ($p = 0.04$) geobserveerd. Nakomelingen van moeders met hogere “stress” en een lagere coping score vertonen een kortere telomeerlengte. Kinderen van moeders met zowel een hoge “stress” score als een hogere coping score vertonen een langere telomeerlengte. Een gelijkaardig verband geldt voor de relatie tussen telomeerlengte, de “stress” factorscore en *frtot* (Figuur 11).



Figuur 11 Relatie tussen “stress” en gemiddelde telomeerlengte (“*TL_mean*”) voor vrouwen met een gemiddelde score (groen) voor *frtot* (linkse deelfiguur) en *coping* (rechtse deelfiguur) t.o.v. een hogere score (blauw) en een lagere score (oranje). Afgekorte variabelen: *TL_mean* = Gemiddelde telomeerlengte (in basenparen), *frtot* = facilitator-regulator score.

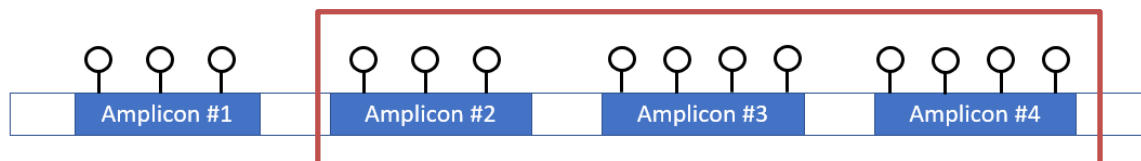
8.1 Conclusies telomeerlengte

We vonden geen direct verband tussen de maternale stress of angst tijdens de zwangerschap en de telomeerlengte van het kind 28-29 jaar na de geboorte. Dit is in tegenstelling tot wat er in de literatuur geweten is omtrent telomeerlengte en andere merkers van biologische veroudering en geestelijk welzijn tijdens de zwangerschap (41,42,44). Hoewel we geen rechtstreeks verband vonden met angst of stress, vonden we wel een verband tussen telomeerlengte en veerkracht gerelateerde variabelen. Bij moeders die zich bij de omgang met de baby meer als regulator gedragen observeren we een langere telomeerlengte bij de nakomelingen op volwassen leeftijd. Er is ook een verschil in de associatie wanneer de interactie tussen maternale stress en beschermende factoren bekeken wordt. Hierbij komt naar voor dat een verhoogde maternale stress een negatief effect op telomeerlengte heeft, maar dit enkel indien deze moeders ook laag scoorden op beschermende factoren (met andere woorden, bij moeders die minder goed met stress konden omgaan). Dit toont aan dat niet enkel stress of enkel omgaan met stress, maar de interactie tussen deze twee elementen wel bepalend zijn voor de telomeerlengte van de nakomelingen later in het leven. Samengevat wijst dit erop dat de biologische veroudering van de nakomelingen mogelijk wel beïnvloed werd door zowel de maternale stress tijdens de zwangerschap als door beschermende factoren tijdens de zwangerschap en de eerste weken na de bevalling.

9 DNA methylatie op volwassen leeftijd (28-29 jaar)

Om de resultaten omtrent methylatie op volwassen leeftijd overzichtelijk te houden worden in deze sectie enkel de meest belangrijke waarnemingen gerapporteerd (op basis van significantieniveaus en de biologische relevantie van de effectgroottes). De volledige output van alle modellen en covariaten kan opgevraagd worden bij de onderzoekers, via swvg@kuleuven.be. Figuur 12 geeft eerst een overzicht van de onderzochte amplicons (NR3C1 en IGF2) en bijhorende CpG sites, alsook welke resultaten gepresenteerd zullen worden. De methylatieniveaus werden bepaald in zowel bloed als in speeksel van de nakomelingen op 28-29-jarige leeftijd.

NR3C1 (glucocorticoidreceptor gen)



IGF2



Figuur 12 Schematische voorstelling van de onderzochte DNA regio's ("Amplicons") en methylatie CpG sites. CpG sites zijn segmenten van het DNA waar een cytosine base opgevolgd wordt door een guanine base, dit geeft een plaats weer waar DNA methylatie (toevoeging van een methyl groep op het DNA) kan optreden. De resultaten van de in rood omkaderde amplicons worden in volgende secties één voor één beschreven, zowel in bloed als in speeksel.

9.1 Resultaten DNA Methylatie: algemene beschrijving

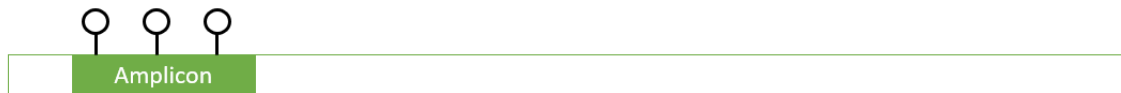
Voor de methylatieniveaus op Amplicon #1 (Figuur 13) van het glucocorticoïdreceptor gen (NR3C1) vonden we met geen enkele predictor significante verbanden. We observeerden wel significante effecten op de andere amplicons van het glucocorticoïdreceptor gen (Amplicon #2, #3 en #4, Figuur 13). De effectgroottes varieerden tussen 1% en 5% stijgingen of afnames in absolute methylatieniveaus voor een 1 eenheid toename in de predictor, dit afhankelijk van de specifieke CpG plaats en het weefsel waarin de methylatie gemeten werd. Voor specifieke CpG sites zagen we associaties die consistent waren in zowel bloed als speeksel. In andere gevallen (voornamelijk op amplicon #4) zagen we significante effecten op dezelfde CpG sites, maar waren de effecten in tegengestelde richting (bijvoorbeeld, een stijging in methylatie in bloed, en een daling in de methylatie in speeksel). Figuur 13 geeft een overzicht van de specifieke CpG sites waar veranderingen waargenomen werden.

Voor de insuline-like growth factor 2 gencluster (IGF2/H19) vonden we alleen een verband met groene ruimte rond het thuisadres tijdens de zwangerschap. De resultaten voor die specifieke associaties zijn beschreven in Tabel 25.

NR3C1 (glucocorticoïdreceptor gen)



IGF2



Figuur 13 Schets van de CpG sites die beïnvloed werden door de maternale gemoedstoestand tijdens de zwangerschap (aangeduid in geel).

In de volgende secties worden in detail de effecten voor elk amplicon, elke CpG site en voor elk weefsel beschreven in tabellen en weergegeven in bijhorende figuren.

9.2 NR3C1 Amplicon #2

9.2.1 Bloed

Tabel 13 Associatie tussen de “stress” factorscores en DNA methylatieniveaus in bloed op amplicon #2 van de glucocorticoïd receptor.

	<i>Unadjusted</i>			<i>Adjusted*</i>		
	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>
<i>stress:CpG52</i>	-0.001	0.006	0.85	-0.004	0.007	0.55
<i>stress:CpG204</i>	0.012	0.007	0.09	0.012	0.007	0.09
<i>stress:CpG246</i>	0.012	0.007	0.08	0.012	0.007	0.09

*Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. mixed effect modellen (deelnemer ID werd meegenomen als een random effect). Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 42.*

Tabel 14 Associatie tussen de “anxiety” factorscore en DNA methylatieniveaus in bloed op amplicon #2 van de glucocorticoïd receptor.

	<i>Unadjusted</i>			<i>Adjusted*</i>		
	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>
<i>Anxiety:CpG52</i>	0.004	0.008	0.64	0.017	0.010	0.11
<i>anxiety:CpG204</i>	-0.014	0.009	0.11	-0.007	0.005	0.15
<i>anxiety:CpG246</i>	-0.006	0.009	0.53	-0.007	0.005	0.17

*Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. mixed effect modellen (deelnemer ID werd meegenomen als een random effect). Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 42.*

9.2.2 Speeksel

Tabel 15 Associatie tussen de “stress” factorscore en DNA methylatieniveaus in speeksel op amplicon #2 van de glucocorticoïd receptor.

	<i>Unadjusted</i>			<i>Adjusted*</i>		
	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>
<i>stress:CpG52</i>	0.012	0.008	0.17	0.017	0.010	0.11
<i>stress:CpG204</i>	-0.007	0.005	0.15	-0.007	0.005	0.15
<i>stress:CpG246</i>	-0.007	0.005	0.16	-0.007	0.005	0.17

*Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. mixed effect modellen (deelnemer ID werd meegenomen als een random effect). Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 42.*

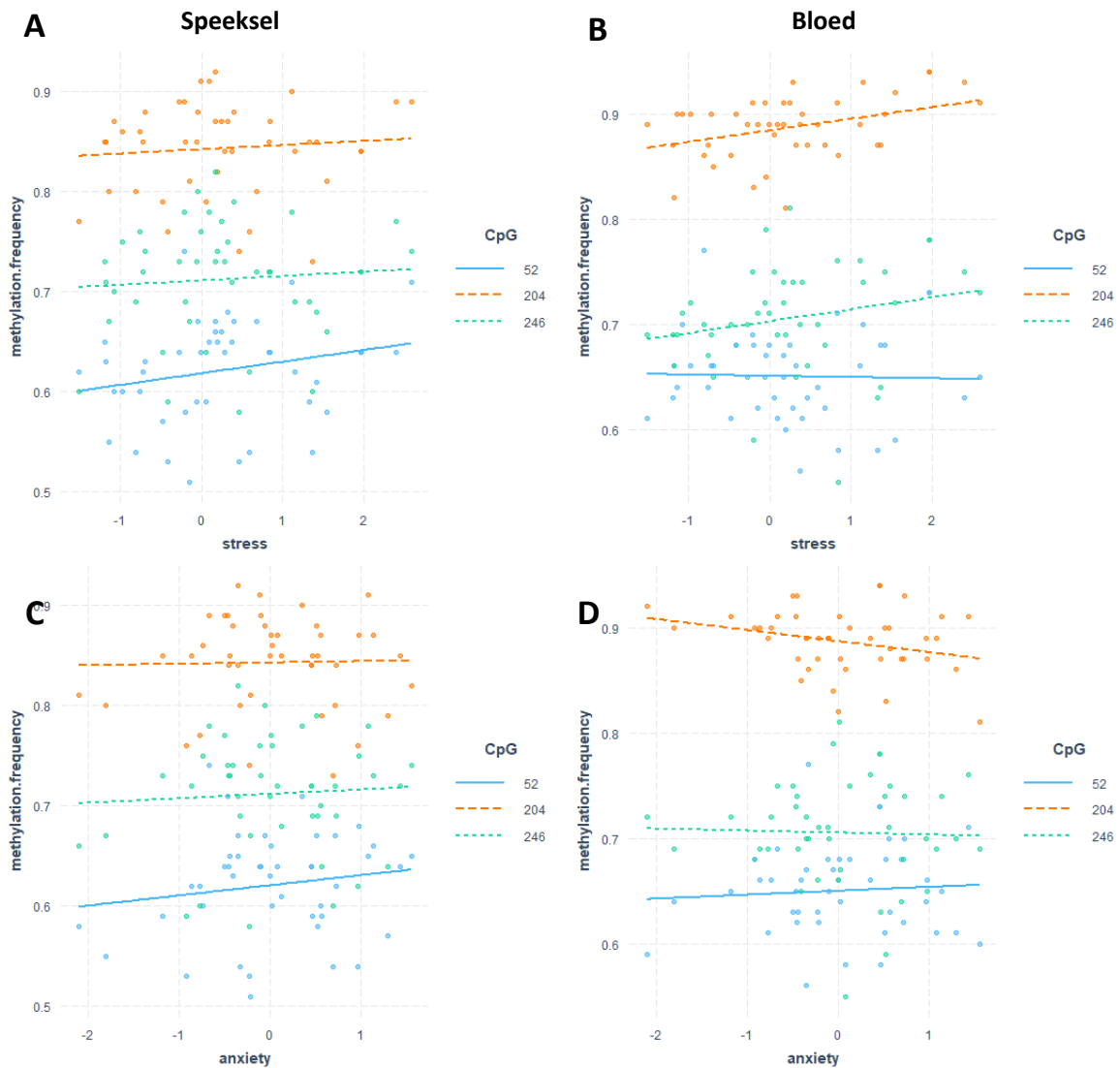
Tabel 16 Associatie tussen de “anxiety” factorscore en DNA methylatieniveaus in speeksel op amplicon #2 van de glucocorticoïd receptor.

	<i>Unadjusted</i>			<i>Adjusted*</i>		
	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>
<i>anxiety:CpG52</i>	0.010	0.010	0.32	0.023	0.013	0.09
<i>anxiety:CpG204</i>	-0.009	0.006	0.17	-0.009	0.006	0.15
<i>anxiety:CpG246</i>	-0.006	0.006	0.37	-0.006	0.006	0.34

*Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. mixed effect modellen (deelnemer ID werd meegenomen als een random effect). Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 42.*

9.2.3 Grafische voorstelling

In onderstaande figuur wordt visueel voorgesteld hoe de 2 factorscores de DNA methylatiepatronen beïnvloeden op de verschillende CpG sites in bloed en in speeksel.



Figuur 14 Het verband tussen de “stress” (deelfiguren A en B) en “anxiety” (deelfiguren C en D) factor scores en DNA methylatieniveaus op de verschillende CpG sites van amplicon #2 van het glucocorticoïd receptor gen in speeksel (deelfiguren A en C) en in bloed (deelfiguren B en D).

9.3 NR3C1 Amplicon #3

9.3.1 Bloed

Tabel 17 Associatie tussen de “stress” factorscore en DNA methylatieniveaus in bloed op amplicon #3 van het glucocorticoïd receptor gen.

	<i>Unadjusted</i>			<i>Adjusted*</i>		
	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>
<i>stress:CpG33</i>	0.006	0.014	0.66	0.010	0.014	0.47
<i>stress:CpG165</i>	0.019	0.019	0.32	0.019	0.019	0.29
<i>Stress:CpG176</i>	0.011	0.019	0.54	0.012	0.018	0.51
<i>stress:CpG203</i>	0.048	0.019	0.01	0.049	0.018	0.01

*Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. mixed effect modellen (deelnemer ID werd meegenomen als een random effect). Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 42.*

Tabel 18 Associatie tussen de “anxiety” factorscore en DNA methylatieniveaus in bloed op amplicon #3 van het glucocorticoïd receptor gen.

	<i>Unadjusted</i>			<i>Adjusted*</i>		
	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>
<i>anxiety:CpG33</i>	0.004	0.018	0.83	0.005	0.020	0.80
<i>anxiety:CpG165</i>	-0.001	0.024	0.68	-0.003	0.023	0.90
<i>anxiety:CpG176</i>	-0.010	0.024	0.68	-0.012	0.023	0.60
<i>anxiety:CpG203</i>	0.017	0.024	0.47	0.012	0.023	0.62

*Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. mixed effect modellen (deelnemer ID werd meegenomen als een random effect). Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 42.*

9.3.2 Speeksel

Tabel 19 Associatie tussen de “stress” factorscore en DNA methylatieniveaus in speeksel op amplicon #3 van het glucocorticoïd receptor gen.

	<i>Unadjusted</i>			<i>Adjusted*</i>		
	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>
<i>stress:CpG33</i>	0.019	0.027	0.49	0.034	0.032	0.29
<i>stress:CpG165</i>	-0.005	0.029	0.85	-0.006	0.029	0.84
<i>stress:CpG176</i>	-0.011	0.029	0.69	-0.012	0.029	0.68
<i>stress:CpG203</i>	-0.006	0.031	0.85	-0.008	0.031	0.79

*Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. mixed effect modellen (deelnemer ID werd meegenomen als een random effect). Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 42.*

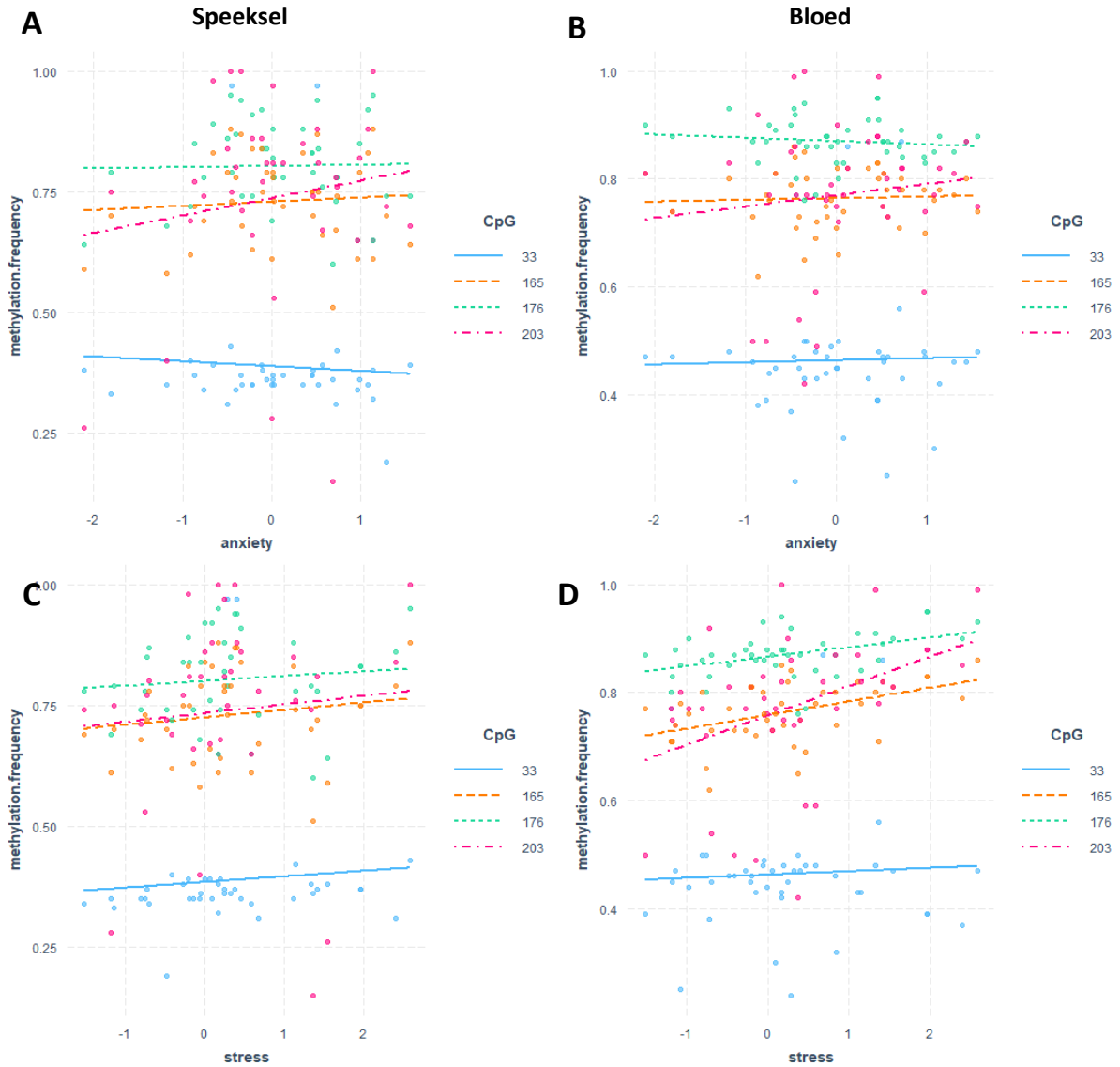
Tabel 20 Associatie tussen de “anxiety” factorscore en DNA methylatieniveaus in speeksel op amplicon #3 van het glucocorticoïd receptor gen.

	<i>Unadjusted</i>			<i>Adjusted*</i>		
	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>
<i>anxiety:CpG33</i>	-0.011	0.030	0.72	0.004	0.035	0.92
<i>anxiety:CpG165</i>	0.027	0.032	0.40	0.030	0.032	0.35
<i>anxiety:CpG176</i>	0.021	0.032	0.52	0.024	0.032	0.46
<i>anxiety:CpG203</i>	0.056	0.032	0.08	0.061	0.032	0.06

*Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. mixed effect modellen (deelnemer ID werd meegenomen als een random effect). Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 42.*

9.3.3 Grafische voorstelling

In onderstaande figuur wordt visueel voorgesteld hoe de 2 factorscores de DNA methylatiepatronen beïnvloeden op de verschillende CpG sites in bloed en in speeksel.



Figuur 15 Het verband tussen de “stress” (deelfiguren A en B) en “anxiety” (deelfiguren C en D) factor scores en DNA methylatieniveaus op de verschillende CpG sites van amplicon #3 van het glucocorticoid receptor gen in speeksel (deelfiguren A en C) en in bloed (deelfiguren B en D).

9.4 NR3C1 Amplicon #4

9.4.1 Bloed

Tabel 21 Associatie tussen de “stress” factorscore en DNA methylatieniveaus in bloed op amplicon #4 van het glucocorticoïd receptor gen.

	Unadjusted			Adjusted*		
	Estimate	Std. Error	P-waarde	Estimate	Std. Error	P-waarde
<i>stress:CpG51</i>	-0.010	0.007	0.15	-0.012	0.007	0.10
<i>stress:CpG124</i>	0.008	0.006	0.22	0.008	0.006	0.21
<i>stress:CpG203</i>	0.012	0.006	0.07	0.012	0.006	0.07
<i>stress:CpG242</i>	0.012	0.006	0.05	0.013	0.006	0.05

Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. mixed effect modellen (deelnemer ID werd meegenomen als een random effect). Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 42.

Tabel 22 Associatie tussen de “anxiety” factorscore en DNA methylatieniveaus in bloed op amplicon #4 van het glucocorticoïd receptor gen.

	Unadjusted			Adjusted*		
	Estimate	Std. Error	P-waarde	Estimate	Std. Error	P-waarde
<i>anxiety:CpG51</i>	0.005	0.008	0.53	0.005	0.009	0.60
<i>anxiety:CpG124</i>	-0.005	0.008	0.55	-0.006	0.008	0.48
<i>anxiety:CpG203</i>	0.003	0.008	0.75	0.003	0.008	0.74
<i>anxiety:CpG242</i>	0.002	0.008	0.78	0.001	0.008	0.88

Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. mixed effect modellen (deelnemer ID werd meegenomen als een random effect). Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 42.

9.4.2 Speeksel

Tabel 23 Associatie tussen de “stress” factorscore en DNA methylatieniveaus in speeksel op amplicon #4 van het glucocorticoïd receptor gen.

	<i>Unadjusted</i>			<i>Adjusted*</i>		
	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>
<i>stress:CpG51</i>	0.021	0.011	0.07	0.020	0.013	0.15
<i>stress:CpG124</i>	-0.009	0.007	0.16	-0.010	0.007	0.16
<i>stress:CpG203</i>	-0.012	0.007	0.07	-0.012	0.007	0.08
<i>stress:CpG242</i>	-0.019	0.007	0.01	-0.019	0.007	0.01

*Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. mixed effect modellen (deelnemer ID werd meegenomen als een random effect). Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 42.*

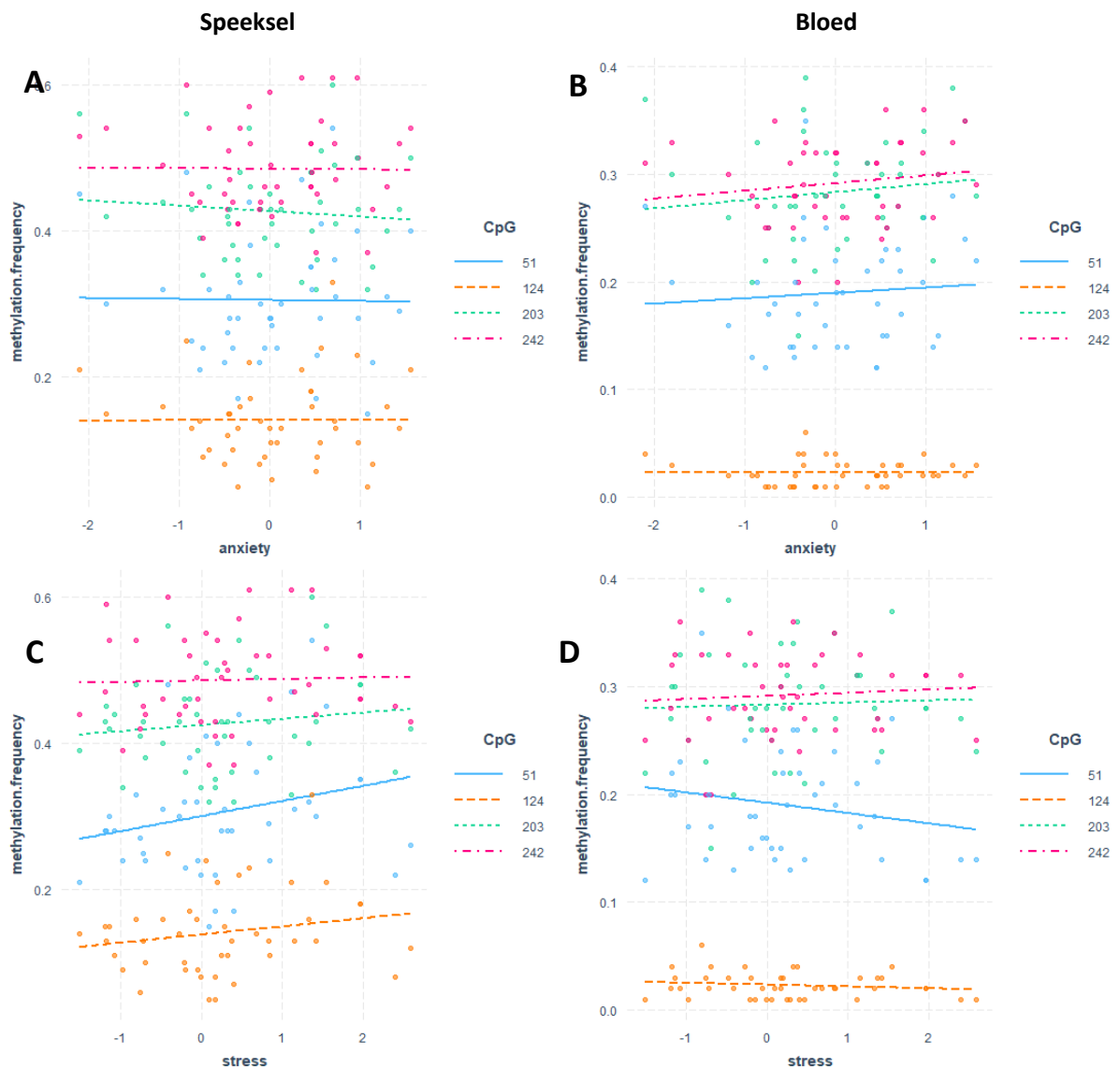
Tabel 24 Associatie tussen de “anxiety” factorscore en DNA methylatieniveaus in speeksel op amplicon #4 van het glucocorticoïd receptor gen.

	<i>Unadjusted</i>			<i>Adjusted*</i>		
	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>
<i>anxiety:CpG51</i>	-0.001	0.014	0.92	-0.024	0.017	0.17
<i>anxiety:CpG124</i>	0.002	0.009	0.85	0.002	0.009	0.83
<i>anxiety:CpG203</i>	-0.006	0.009	0.49	-0.007	0.009	0.44
<i>anxiety:CpG242</i>	0.001	0.009	0.95	0.000	0.009	0.98

*Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. mixed effect modellen (deelnemer ID werd meegenomen als een random effect). Estimates en standard errors gelden voor een 1 eenheid toename in de voorspellende variabele. *: In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 42.*

9.4.3 Grafische voorstelling

In onderstaande figuur wordt visueel voorgesteld hoe de 2 factorscores de DNA methylatiepatronen beïnvloeden op de verschillende CpG sites in bloed en in speeksel.



Figuur 16 Het verband tussen de “stress” (deelfiguren A en B) en “anxiety” (deelfiguren C en D) factor scores en DNA methylatieniveaus op de verschillende CpG sites van amplicon #4 van het glucocorticoïd receptor gen in speeksel (deelfiguren A en C) en in bloed (deelfiguren B en D).

9.5 IGF2/H19 Gencluster

Tabel 25 Associatie tussen percentage groen in een straal van 100 meter rond het woonadres tijdens de zwangerschap en DNA methylatieniveaus in speeksel op de IGF2/H19 gencluster.

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>P-waarde</i>
<i>CpG30</i>	-0.173	0.752	0.817
<i>CpG41</i>	-0.469	0.775	0.703
<i>CpG44</i>	-1.824	0.775	0.028
<i>CpG46</i>	-2.413	0.775	0.004
<i>CpG62</i>	-1.887	0.775	0.027
<i>CpG67</i>	-0.525	0.775	0.640
<i>CpG75</i>	-0.449	0.775	0.722
<i>CpG79</i>	-0.577	0.775	0.603
<i>CpG95</i>	-2.826	0.900	0.003
<i>CpG101</i>	-2.031	0.775	0.017

Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. mixed effect modellen (deelnemer ID werd meegenomen als een random effect). Estimates en standard errors gelden voor een interkwartiel (IQR) eenheid toename (= 19.03 % toename aan groen). In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 42.

9.6 Conclusies DNA methylatie

DNA methylatie patronen op het gen dat codeert voor de glucocorticoïdreceptor zijn significant geassocieerd met stress en angst van de moeder tijdens de zwangerschap. Deze epigenetische veranderingen hebben een invloed op de biologische werking van één van de biologische systemen die de respons van het lichaam op stress reguleren, namelijk de HPA (hypothalamus-hypofyse bijnier)-as. De glucocorticoïdreceptor speelt een centrale rol in dit proces. De epigenetische veranderingen die we waarnemen op dit gen wijzen er niet alleen op dat de prenatale gemoedstoestand geassocieerd is met epigenetische profielen (hetgeen in wetenschappelijke literatuur eerder is aangetoond) (86–88), maar ook dat deze effecten op epigenetische veranderingen persistent zijn tot 28-29 jaar later in het leven. Dit is een belangrijke observatie aangezien dit een verband impliceert tussen maternaal psychosociaal welzijn in de zwangerschap enerzijds en de reactie van het kind op stressvolle gebeurtenissen op volwassen leeftijd anderzijds. We vonden ook een verband tussen IGF2/H19 methylatie en groene ruimte tijdens de zwangerschap, hetgeen in wetenschappelijke literatuur nog niet is beschreven, maar waar momenteel wel onderzoek naar wordt gedaan.

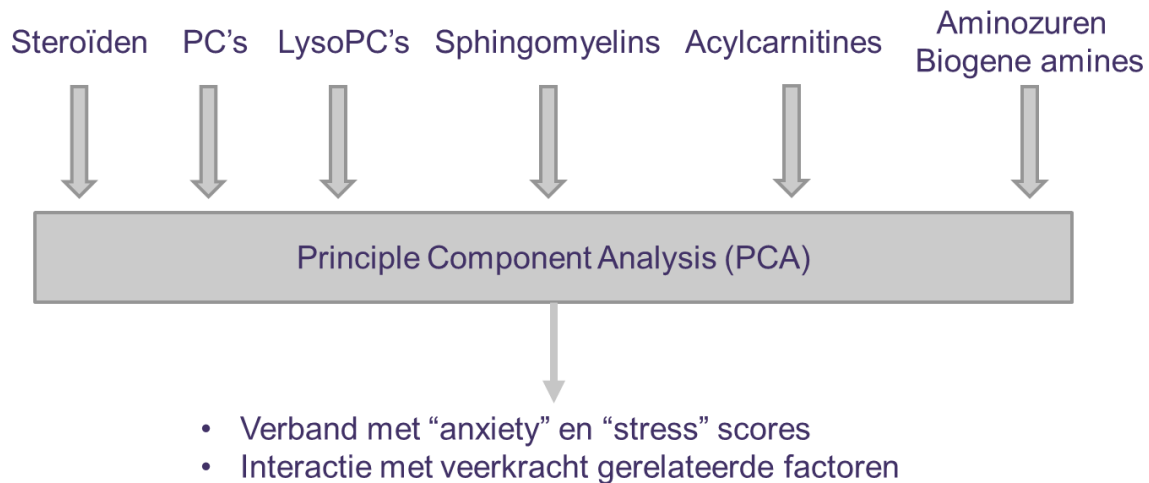
Hoewel deze bevindingen met betrekking tot DNA methylatie zeer opmerkelijk zijn, moeten we wel benadrukken dat we met de huidige kennis niet kunnen beoordelen of de waargenomen veranderingen uiteindelijk gunstig of ongunstig zijn voor de algemene gezondheid van het kind. De epigenetische regulatie van de HPA-as is complex, afhankelijk van verschillende biologische mechanismen die aan

elkaar gelinkt zijn en is nog niet helemaal uitgeklaard. Daarnaast kunnen wijzigingen in DNA methylatie die in bepaalde situaties of omgevingen positief zijn, in andere situaties nadelige effecten hebben. Desalniettemin benadrukken de DNA methylatie gegevens dus dat het psychosociaal welzijn van de moeder tijdens het vroege leven een invloed heeft op biologische kenmerken van het kind die gerelateerd zijn aan de fysiologische respons op stressvolle gebeurtenissen, en dat deze invloed persistent is tot op volwassen leeftijd.

Aan de hand van voorlopige resultaten uit het ENVIRONAGE-geboortecohort gingen we na of we bepaalde resultaten konden valideren in een andere studiestudiepopulatie. In het ENVIRONAGE-geboortecohort werden moeders gerekruteerd bij de bevalling in het Ziekenhuis Oost-Limburg in Genk. Er werden bij de bevalling biologische stalen afgenomen, en informatie rond welzijn verzameld aan de hand van een vragenlijst. De volledige details van het geboortecohort werden reeds gepubliceerd (89). Methylatieniveaus in navelstrengbloed werden op een groot aantal CpG sites overheen het genoom bepaald aan de hand van een Illumina 450K BeadChip array, en een Illumina Infinium MethylationEPIC array. De voorlopige resultaten wijzen erop dat de methylatieniveaus op de NR3C1 receptor geassocieerd zijn met groene ruimte rond het thuisadres van de moeder. Het gaat over 2 CpG sites die verschillend zijn van de CpG sites waar we in deze studiestudiepopulatie significante veranderingen op zagen met de stress en angst factoren.

10 Metabolieten als downstream biologische actieve merkers

Biologische systemen bestaan uit verschillende niveaus, die uiteindelijk het fenotype (de uiteindelijke waarneembare eigenschappen van een organisme) bepalen. Het hoogste (meest stabiele) niveau is het DNA-niveau (genomics), ofwel het genotype. Op het DNA-niveau zit er genetische informatie in de vorm van genen die afgeschreven (transcriptomics) die coderen voor specifieke eiwitten (proteomics) die biologische actieve moleculen, metabolieten (metabolomics), kunnen opbouwen, afbreken of omzetten. Omdat metabolieten het meest downstream staan in deze biologische cascade (en daarom het meest dynamisch zijn), wordt dit biologische niveau beschouwd als het niveau dat het dichtste bij het uiteindelijke fenotype staat. Metabolieten zijn kleine organische moleculen die het eind- of bijproduct zijn van biologische pathways. Het meten van metabolieten kan dus meer inzicht geven over de biologische werking van het lichaam. Omwille van het grote aantal metabolieten dat gemeten werd in deze studie, werden de verschillende metabolieten (gemeten in het bloed bij de nakomelingen op 28-29 jaar) onderverdeeld in 6 chemische klassen: steroïden, fosfatidylcholines (PC's), lysophosfatidylcholines (LysoPC's), sphingomyelines, acylcarnitines en aminozuren/biogene amines. Vervolgens werd voor elke klasse een principal component analyse uitgevoerd. Van de bekomen factoren (die een samenvatting weergeven van de metabolietconcentraties per klasse) werd de associatie met het maternaal welzijn tijdens de zwangerschap onderzocht (Figuur 17). Ook het verband met groene ruimte tijdens de zwangerschap werd onderzocht, maar had enkel een significante invloed bij 1 van de 6 klassen (namelijk de acylcarnitines). Daarom worden voor de andere klassen deze resultaten niet weergegeven in de volgende secties.



Figuur 17 Classificatie van metabolieten in 6 verschillende categorieën op basis van chemische eigenschappen. Van deze metabolieten per klasse werd vervolgens een principal component analyse (PCA) gebruikt om het verband met maternaal welzijn tijdens de zwangerschap te onderzoeken.

10.1 Steroïden

Tabel 26 Associatie tussen de “angst” en “stress” factorscores, veerkracht gerelateerde variabelen en de eerste principal component van de steroïden in bloed op volwassen leeftijd (28-29 jaar). $n = 47$.

Predictor	Estimate	Std. Error	P-waarde
Anxiety	-0.297	0.304	0.34
Anxiety*coping	0.005	0.234	0.99
Anxiety*cos1	0.020	0.067	0.77
Anxiety*frtot	-0.230	0.169	0.18
Stress	-0.423	0.219	0.06
Stress*coping	-0.619	0.195	0.003
Stress*cos1	0.008	0.076	0.91
Stress*frtot	0.137	0.083	0.11

Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. lineaire modellen. Estimates en standard errors gelden voor een eenheid toename in de voorspellende variabele. In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. $n = 47$.

10.2 Acylcarnitines

Tabel 27 Associatie tussen de “angst” en “stress” factorscores, veerkracht gerelateerde variabelen en de eerste principale component van de acylcarnitines in bloed op volwassen leeftijd (28-29 jaar). n = 47.

Predictor	Estimate	Std. Error	P-waarde
Anxiety	-0.414	0.513	0.42
Anxiety*coping	-0.047	0.378	0.90
Anxiety*cos1	-0.132	0.176	0.46
Anxiety*frtot	0.415	0.328	0.21
Stress	-0.136	0.434	0.76
Stress*coping	-0.207	0.455	0.65
Stress*cos1	0.080	0.141	0.57
Stress*frtot	0.210	0.174	0.24

Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. lineaire modellen. Estimates en standard errors gelden voor een eenheid toename in de voorspellende variabele. In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 47.

Tabel 28 Associatie tussen percentage groen in een straal van 100 en 300 meter rond het woonadres tijdens de zwangerschap en de eerste component van de acylcarnitines in bloed op volwassen leeftijd (28-29 jaar). n = 47.

Buffer	Estimate	Std. Error	P-waarde
100m	-0.060	0.026	0.03
300m	-0.050	0.026	0.03

Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. lineaire modellen. Estimates en standard errors gelden voor een interkwartiel (IQR) toename aan groene ruimte rondom de woning (100m: 19.32% toename; 300m: 15.98% toename). In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 47.

10.3 Phosphatidylcholines

Tabel 29 Associatie tussen de “angst” en “stress” factorscores, veerkracht gerelateerde variabelen en de eerste principale component van de phosphatidylcholines in bloed op volwassen leeftijd (28-29 jaar). n = 47.

Predictor	Estimate	Std. Error	P-waarde
Anxiety	0.989	1.257	0.43
Anxiety*coping	1.110	1.083	0.31
Anxiety*cos1	0.707	0.490	0.15
Anxiety*frtot	-0.117	0.856	0.89
Stress	1.270	1.042	0.23
Stress*coping	1.756	1.255	0.17
Stress*cos1	0.132	0.346	0.70
Stress*frtot	-0.858	0.444	0.06

Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. lineaire modellen. Estimates en standard errors gelden voor een eenheid toename in de voorspellende variabele. In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 47.

10.4 Lysophosphatidylcholines

Tabel 30 Associatie tussen de “angst” en “stress” factorscores, veerkracht gerelateerde variabelen en de eerste principal component van de lysophosphatidylcholines in bloed op volwassen leeftijd (28-29 jaar). n = 47.

Predictor	Estimate	Std. Error	P-waarde
Anxiety	-0.450	0.430	0.30
Anxiety*coping	0.218	0.365	0.55
Anxiety*cos1	-0.049	0.110	0.65
Anxiety*frtot	-0.571	0.277	0.04
Stress	0.328	0.362	0.37
Stress*coping	-0.358	0.385	0.35
Stress*cos1	0.046	0.112	0.68
Stress*frtot	0.027	0.152	0.86

Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. lineaire modellen. Estimates en standard errors gelden voor een eenheid toename in de voorspellende variabele. In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 47.

10.5 Sphingomyelines

Tabel 31 Associatie tussen de “angst” en “stress” factorscores, veerkracht gerelateerde variabelen en de eerste principale component van de sphingomyelines in bloed op volwassen leeftijd (28-29 jaar). n = 47.

Predictor	Estimate	Std. Error	P-waarde
Anxiety	0.207	0.659	0.76
Anxiety*coping	0.054	0.501	0.91
Anxiety*cos1	0.178	0.171	0.30
Anxiety*frtot	-0.392	0.438	0.37
Stress	0.808	0.478	0.10
Stress*coping	0.162	0.547	0.76
Stress*cos1	-0.028	0.158	0.85
Stress*frtot	-0.350	0.214	0.11

Estimates, standard errors en p-waardes zoals bepaald m.b.v. lineaire modellen. Estimates en standard errors gelden voor een eenheid toename in de voorspellende variabele. In deze modellen werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboortegewicht gestandaardiseerd voor zwangerschapsduur, het opleidingsniveau en het rookgedrag van de moeder. n = 47.

10.6 Conclusies metabolomics

De concentraties aan metabolieten in het bloed van de deelnemers zijn gerelateerd aan de interacties tussen prenatale angst en veerkracht gerelateerde variabelen, alsook enkele directe associaties tussen maternale stress en angst en metabolietconcentraties. Meer concreet betekent dit dat veerkracht mogelijk beschermende en potentieel zelfs positieve effecten heeft wanneer prenatale angst en stress toenemen. Dit geldt voor verschillende metabole pathways aangezien we significante effecten observeren in verschillende klassen van metabolieten. Deze bevindingen zijn mogelijk klinisch relevant: wijzigingen in concentraties aan metabolieten zijn immers gerelateerd aan het ontwikkelen van bepaalde ziektebeelden. Zo zijn bijvoorbeeld bepaalde niveaus aan steroïden in bloed gerelateerd aan het voorkomen van bijnieraandoeningen (90), en zijn er studies die concentraties van bepaalde sphingomyelines en fosfatidylcholines relateren aan psychologische aandoeningen zoals klinische depressie en angststoornissen (91,92). De resultaten die we in deze studie vaststelden wijzen daarom op een persistente invloed van matернаal welzijn tijdens de eerste 1000 dagen op metabole pathways, en dus op het risico voor het ontwikkelen van ziektebeelden op latere leeftijd. Voor de specifieke richting van bepaalde effecten verwijzen we naar de resultaten voor de analyses van de individuele metabolieten (de excel-tabellen kunnen opgevraagd worden bij de onderzoekers, via swvg@kuleuven.be), maar omwille van het grote aantal metabolieten (en dus statistische testen) versus het kleine aantal deelnemers moeten we hierbij vermelden dat de interpretatie van die gegevens voorzichtig moet zijn. We houden het daarom bij de conclusie dat er significante wijzigingen zijn in bepaalde pathways, waarvoor verder onderzoek nodig is in grotere cohorten om de specifieke richtingen van de effecten en de biologische effecten te verduidelijken.

Hoofdstuk 4

Samenvattende conclusies van het project

1 Overzicht belangrijkste resultaten

Uitkomst	Verband
<i>Motorische ontwikkeling</i> (7 maanden na geboorte)	<ul style="list-style-type: none"> Anxiety factor is geassocieerd met minder gunstige motorische ontwikkeling
<i>Gedrags- en gezondheidsproblemen</i> (7 maanden na geboorte)	<ul style="list-style-type: none"> Anxiety factor is geassocieerd met meer gedragsproblemen. Stress factor is geassocieerd met meer gedrags- en gezondheidsproblemen. Een hogere facilitator-regulator score is geassocieerd met minder gezondheidsproblemen.
<i>Temperament</i> (7 maanden na geboorte)	<ul style="list-style-type: none"> Stress en Anxiety factoren zijn geassocieerd met moeilijker gedrag. Stress factor is geassocieerd met de perceptie van een grotere behoefte aan knuffels. Stress factor is geassocieerd met de perceptie van meer volhouden aan ongewenst gedrag. Een hogere Anxiety score gecombineerd met een lagere facilitator-regulator score is geassocieerd met minder reactiviteit. Een hogere Stress of Anxiety score, in combinatie met minder goed omgaan met de huidige situatie, of een lagere "actief aanpakken" score, is geassocieerd met minder adaptieve reacties.
<i>Telomeerlengte</i> (28-29 jaar)	<ul style="list-style-type: none"> Een hogere facilitator-regulator score is geassocieerd met langere telomeerlengte. Minder goed omgaan met de huidige situatie, of een lagere facilitator-regulator score, in combinatie met een hogere stress is geassocieerd met kortere telomeerlengte.
<i>DNA methylatie</i> (28 – 29 jaar)	<ul style="list-style-type: none"> De Stress en Anxiety factoren zijn significant geassocieerd met wijzigingen in de methylatie patronen op het glucocorticoïd-receptor gen (NR3C1). Groene ruimte is significant geassocieerd met wijzigingen in de methylatie patronen op de IGF2/H19 gencluster.
<i>Metabolieten</i> (28 – 29 jaar)	<ul style="list-style-type: none"> Stress en Anxiety scores, omgang met de nieuwe situatie en "actief aanpakken" scores zijn gerelateerd aan wijzigingen in metaboliet-concentraties (steroiden, sphingomyelines, en (lyso)phosphatidylcholines) in bloed. Groene ruimte in de thuisomgeving is geassocieerd met de hoeveelheden aan acylcarnitines in bloed.

2 Slotanalyse

Sterktes	Limitaties
<ul style="list-style-type: none"> • Prospectieve longitudinale analyse van prenatale periode tot volwassen leeftijd. • Biologische merkers (telomeren, methylatie en metabolomics) werden gemeten op volwassen leeftijd (28-29 jaar). • Gedetailleerde informatie rond maternale mentale welzijn tijdens de eerste 1000 dagen. • Alle analyses zijn uitgevoerd zowel zonder covariaten als met controle voor 5 potentiële confounders. • Gedrags- en gezondheid parameters van de nakomelingen beschikbaar tijdens eerste 1000 dagen • Significante effecten zichtbaar tussen perinatale factoren en op verschillende biologische niveaus (DNA methylatie, telomeerlengte, en metabolieten), wat de biologische plausibiliteit verhoogt van onze waarnemingen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Klein aantal deelnemers <ul style="list-style-type: none"> ○ Lager betrouwbaarheidsniveau van significante resultaten* (90% ten opzichte van de gebruikelijke 95% in wetenschappelijke literatuur) ○ Kans groter dat resultaten beïnvloed worden door onbekende factoren waar we geen rekening mee konden houden. ○ Beperkingen op het vlak van statistische methoden die gehanteerd konden worden (methoden die veel statistische power of een groot aantal statistische testen vereisen zijn niet geschikt). • De onderzochte veerkracht gerelateerde variabelen omvatten slechts een aantal aspecten die gerelateerd zijn aan veerkracht (andere aspecten die niet onderzocht werden zijn bv. sociale relaties, werkomstandigheden, recreatie, ...) • Tot op heden minder aandacht mogelijk voor de richting van bepaalde effecten (methylatie, metabole merkers) en de klinische implicaties van deze biologische bevindingen.

Perspectieven

- De resultaten tonen aan dat biologische merkers op volwassen leeftijd beïnvloed worden door het welzijn van de moeder tijdens de eerste 1000 dagen. Daarom benadrukken deze resultaten het nut van veerkracht gerelateerde interventies tijdens het vroege leven.
- Voor het concreet toepassen van biologische merkers als klinische screeningtools is nog meer onderzoek nodig. Meer bepaald moeten de huidige bevindingen gevalideerd worden in grotere cohorten. Daarnaast is specifiek onderzoek naar de exacte specificiteit en sensitiviteit in de praktijk nodig.

** We willen hierbij duiden op de recente wetenschappelijke discussie over het nut en de interpretatie van "statistische significantie" in het algemeen (83). Meer en meer ligt de nadruk bij de interpretatie van wetenschappelijke resultaten op de consistentie van effect groottes in de plaats van op het categoriseren van resultaten als "echt" en "niet-echt" op basis van een arbitrair gekozen betrouwbaarheidsniveau (meestal 95%). Omdat onze resultaten redelijk consistent zijn met die uit wetenschappelijke literatuur, en omdat we werken met een eerder kleine studiepopulatie leek het ons verantwoord om resultaten significant te beschouwen op een 90% betrouwbaarheidsniveau. Indien we een hoger niveau zouden kiezen zouden we een aantal resultaten markeren als "niet relevant", terwijl deze wel degelijk consistent zijn met de literatuur en mogelijk ook relevante beleidsimplicaties hebben (83).*

3 Belang van de eerste 1000 dagen

De laatste jaren is er meer en meer aandacht voor het belang van de vroege ontwikkeling voor onze algemene gezondheid. In wetenschappelijke kringen valt het onderzoek naar de langdurige effecten van verstoorde vroege ontwikkeling onder het concept van de **Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD)** hypothese. Dit concept is tijdens de jaren 90 geëvolueerd vanuit studies die verbanden aantoonde tussen foetale ondervoeding en cardiovasculaire aandoeningen later in het leven (93). Deze oorspronkelijke ontdekkingen hebben geleid tot een grote interesse in de plasticiteit die gepaard gaat met ontwikkeling, en de interactie tussen genetische kenmerken enerzijds en omgevingsfactoren tijdens het vroege leven anderzijds. De laatste jaren wordt uit steeds meer onderzoek duidelijk dat biologische kenmerken inderdaad beïnvloed worden door omgevingsfactoren tijdens het vroege leven (94–96).

De resultaten van dit onderzoeksproject sluiten hier rechtstreeks op aan: we zien op verschillende biologische niveaus de effecten terug van de gemoedstoestand en veerkracht van de moeder tijdens de eerste 1000 dagen. Ook zien we een aantal verbanden met groene ruimte in de buurt van de woning tijdens de zwangerschap. In onze studie zijn deze effecten van prenatale stress en gemoedstoestand in het vroege leven zichtbaar op biologische processen van de nakomelingen 28-29 jaar later in het leven. Voor beleidsmakers is dit een interessant gegeven, omdat dit erop wijst dat men op een kosten-effectieve wijze de volksgezondheid kan verbeteren, door preventief in te grijpen in het vroege leven.

Enkel aan de hand van de resultaten van deze studie kunnen wij weinig concrete toepassingsmogelijkheden voorstellen. Omdat onze resultaten wel aansluiten bij de bestaande wetenschappelijke kennis, kunnen we op basis daarvan wel enkele interventie strategieën toelichten die gerelateerd zijn aan mentale gezondheid en veerkracht tijdens de eerste 1000 dagen. Daarom gaan we in de volgende sectie niet enkel strategieën toelichten op basis van onze resultaten, maar ook op basis van internationaal onderzoek. Dit geeft ons ook de mogelijkheid om bepaalde risicofactoren zoals lagere socio-economische status toe te lichten in deze context.

4 Mogelijke interventie strategieën

Door het versterken van de psychologische veerkracht van vrouwen, mannen en kinderen in de eerste 1000 dagen, en van de zwangere vrouw in het bijzonder, kan beleidsmatig de volksgezondheid verbeterd worden.

Specifiek voor mensen die een verhoogd risico hebben op het ervaren van psychosociale stress, kan het versterken van psychologische veerkracht nuttig zijn. Tot deze risicogroepen horen vrouwen, mannen en kinderen met een lagere socio-economische status. In deze context kunnen interventies die trachten de veerkracht van kwetsbare groepen te versterken ook bekeken worden als interventies ter bestrijding van de sociale ongelijkheid in gezondheid. Hierbij moet wel benadrukt worden dat negatieve gezondheidseffecten die niet samenhangen met psychosociale stressoren (dus, meer directe effecten van socio-economische status op gezondheid) niet noodzakelijk aangepakt worden door het verhogen van psychologische veerkracht (97,98). Naast socio-economisch kwetsbare groepen kunnen ook vrouwen, mannen en kinderen uit alle lagen van de bevolking die een hoge werk- of schooldruk ervaren en die bovendien een perfectionistische ingesteldheid hebben, beschouwd worden als kwetsbaar (99–101). Deze groepen zijn dus ook gebaat bij interventies die trachten psychologische veerkracht te versterken. Voor ouders kan dit het risico op een ouderlijke burn-out (102) en het nadelige effect hiervan op

kinderen verminderen (103), voor kinderen kan het gedrags- en psychische problemen helpen voorkomen (104).

Veerkracht kan men onder andere versterken door in te zetten op beschermende omgevingsfactoren. Factoren zoals nabijheid van groene ruimte zijn gelinkt aan een betere mentale gezondheid. Vlaanderen is een sterk verstedelijkt gebied, met een beperkte hoeveelheid aan open en groene ruimtes. Het is daarom essentieel dat inspanningen gedaan worden om bestaande groene gebieden te behouden en te onderhouden. Ook kan er ingezet worden op het verbeteren van de toegankelijkheid van bestaande groene gebieden.

Sociale steun en betekenisvolle relaties zijn essentieel om veerkrachtig te kunnen reageren op negatieve gebeurtenissen. Daarnaast zijn interne factoren zoals zelfvertrouwen en positief denken gerelateerd aan veerkracht. Interventies dienen ontworpen te worden om deze beschermende aspecten te versterken. Hierbij dient opgemerkt te worden dat, zoals eerder vermeld, het concept van veerkracht ook op het niveau van het gezin kan opgevat worden. Aanpakken die gelijktijdig individuele en gezinsgerichte beschermende factoren stimuleren hebben een meerwaarde ten opzichte van interventies die enkel de veerkracht van een individueel gezinslid trachten te verbeteren.

Eén van de belangrijkste elementen ter versterking van de veerkracht is psychologische ondersteuning. In een recente meta-analyse werd aangetoond dat voor een algemene populatie het aanbieden van cognitieve gedragstherapie, mindfulness-gebaseerde trainingen en combinaties van de twee aanpakken effectief de veerkracht van individuen kunnen verhogen (105). Daarnaast blijkt mindfulness meditatie telomerase activiteit te stimuleren, wat een gunstig effect zou kunnen hebben op de telomeerlengte van een individu (106). Psychologische gezondheidsaspecten zoals angst, stress, depressie kunnen ook behandeld worden via professionele ondersteuning. Een uitgebreide review van de literatuur toonde aan dat individuele huisbezoeken door verpleegsters of verloskundigen en interpersoonlijke psychotherapie effectief zijn om het risico op postpartum depressie te reduceren (107). Dezelfde studie toont aan dat (telefonische) steun van naasten ook een positief effect heeft. Zowel professionele psychologische ondersteuning als het bevorderen van sociale relaties en steun van naasten lijken dus gepaste strategieën. Als aanvulling op traditionele psychologische ondersteuning is ook het toepassen van biofeedback mogelijk een effectieve strategie. Bij zulke therapieën worden fysiologische gegevens (bv. hartslag variabiliteit, hersenactiviteit, spiertensie, ...) in real-time getoond aan de patiënt. Op basis van deze gegevens kan de patiënt zien en leren hoe wijzigingen in zijn/haar gedrag rechtstreeks fysiologische processen beïnvloeden. Zo kan men bijvoorbeeld aanleren hoe rustiger ademen en het ontspannen van bepaalde spiergroepen kan helpen om fysieke symptomen van stress te reduceren. Studies tonen aan dat biofeedback interventies effectief zijn voor het reduceren van stress en angst en het aanpakken van depressie (67,68). Tijdens de perinatale periode blijkt dat het aanbieden van biofeedback verschillende symptomen van postpartum depressie, angst en slaapproblemen doet afnemen (68). Biofeedback is dus mogelijk een goede aanvulling op psychologische ondersteuning tijdens de perinatale zorg.

Tenslotte zijn er ook manieren om de veerkracht van het kind zelf te versterken. Door kinderen zo vroeg mogelijk in het leven emotionele ondersteuning te bieden, kunnen negatieve effecten gemodereerd worden. Dit kan bijvoorbeeld door middel van het aanleren van co-regulatie vaardigheden aan de primaire verzorger, hetgeen een gunstig effect heeft op de emotionele ontwikkeling en zelfregulatie van het kind.

Deze verschillende vormen van ondersteuning kunnen deel uitmaken van een multidisciplinair begeleidings- en zorgtraject als onderdeel van de perinatale gezondheidszorg. Zo een zorgtraject dient

naast medische steun en advies ook voldoende aandacht te schenken aan het screenen en opvolgen van de geestelijke gezondheid van zowel de vader als de moeder in de eerste 1000 dagen, en dient indien nodig in te grijpen door het aanbieden van of doorverwijzen naar gepaste therapieën. In de toekomst is het gebruik van biologische merkers voor het opsporen van bijvoorbeeld depressie tijdens en na de zwangerschap veelbelovend, maar meer validatie is nog nodig voordat deze in de praktijk kunnen toegepast worden. Naast het screenen van de geestelijke gezondheid dienen ook socio-economische factoren opgevolgd te worden, zodat risicogroepen geïdentificeerd kunnen worden. Specifiek voor mannen en vrouwen uit zulke risicogroepen kunnen bijvoorbeeld preventieve groep sessies georganiseerd worden om stress-reducerende technieken (zoals mindfulness, eventueel met aanvulling van biofeedback) aan te leren en het vormen van sociale contacten te promoten. Voor deze risicogroepen is ook de toegankelijkheid van de geestelijke gezondheidszorg van belang. Mogelijk zou dus voorrang kunnen worden gegeven op wachtlijsten, en financiële tussenkomst voor professionele begeleiding kunnen worden voorzien. Daarnaast kan ook doorheen de ontwikkeling van het kind tot volwassen leeftijd de mentale gezondheid ondersteund worden, onder andere door interventies die in de schoolomgeving kunnen plaatsvinden.

Om participatie in zulke interventies te stimuleren is er daarnaast ook aandacht nodig voor een algemeen probleem in de geestelijke gezondheidszorg. Mensen met psychische problemen worden vaak geconfronteerd met vooroordelen en stigma (108). Zulke vooroordelen hebben een negatieve invloed op zowel de veerkracht van het individu, als op het vermogen om veerkracht te versterken. Het beleid kan een sleutelrol spelen in het doorbreken van het stigma dat heerst rond geestelijke gezondheid in het algemeen door middel van bewustmakingscampagnes voor de algemene bevolking. Op dit vlak worden al initiatieven genomen in Vlaanderen (bv. 'Samen Veerkrachtig': <https://www.samenveerkrachtig.be/>, 'Rode Neuzen Dag': <https://www.rodeneuzendag.be/>). Gelijkaardige campagnes hebben al specifiek het belang van geestelijke gezondheid in de perinatale periode benadrukt (bv. 'Wolk in mijn hoofd': <https://wolkinmijnhoofd.be/>). Dit type van bewustmaking is van groot belang om moeders in verwachting te stimuleren deel te nemen aan psychologische trainingen, meer open te zijn over hun gemoedstoestand en eventueel bijkomende begeleiding te zoeken wanneer nodig. Toekomstige campagnes dienen nog meer specifiek in te zetten op het bereiken van risicogroepen zoals zwangere vrouwen, mensen uit gezinnen met een lage socio-economische omgeving, een migratieachtergrond, of mensen met een hoge werkdruk en een perfectionistische ingesteldheid, aangezien deze groepen mogelijk het meeste baat hebben aan zulke interventies. Op deze manier kunnen toekomstige gezinnen effectief hun psychologische veerkracht verhogen.

Referenties

1. Poeran J, Maas AFG, Birnie E, Denktas S, Steegers EAP, Bonsel GJ. Social deprivation and adverse perinatal outcomes among Western and non-Western pregnant women in a Dutch urban population. *Soc Sci Med* [Internet]. 2013;83:42–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2013.02.008>
2. Agyemang C, Vrijkotte TGM, Droomers M, van der Wal MF, Bonsel GJ, Stronks K. The effect of neighbourhood income and deprivation on pregnancy outcomes in Amsterdam, The Netherlands. *J Epidemiol Community Heal* [Internet]. 2009;63(9):755–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2008.080408>
3. Weightman AL, Morgan HE, Shepherd MA, Kitcher H, Roberts C, Dunstan FD. Social inequality and infant health in the UK: systematic review and meta-analyses. *BMJ Open* [Internet]. 2012 Jun 14;2(3):e000964. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22700833>
4. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of Depression During Pregnancy: Systematic Review. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2004;103(4):698–709. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.aog.0000116689.75396.5f>
5. Pinto-Meza A, Moneta MV, Alonso J, Angermeyer MC, Bruffaerts R, Caldas de Almeida JM, et al. Social inequalities in mental health: results from the EU contribution to the World Mental Health Surveys Initiative. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2012;48(2):173–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-012-0536-3>
6. Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Oates MR, Tata LJ. Impact of socioeconomic deprivation on maternal perinatal mental illnesses presenting to UK general practice. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2012 Oct;62(603):e671–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23265226>
7. Corbani IE, Rucci P, Iapichino E, Quartieri Bollani M, Cauli G, Ceruti MR, et al. Comparing the prevalence and the risk profile for antenatal depressive symptoms across cultures. *Int J Soc Psychiatry* [Internet]. 2017;63(7):622–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0020764017725543>
8. Barker DJP. Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med* [Internet]. 1999;31(sup1):3–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.1999.11904392>
9. Drury SS, Scaramella L, Zeanah CH. The Neurobiological Impact of Postpartum Maternal Depression: Prevention and Intervention Approaches. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2016/01/11. 2016 Apr;25(2):179–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980123>
10. Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, Braeken M, de Rooij SR, Entringer S, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2020;117:26–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.003>
11. Gillman MW. Developmental origins of health and disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Oct 27;353(17):1848–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16251542>
12. Brummelte S, Galea LAM. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Horm Behav* [Internet]. 2016;77:153–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.08.008>
13. Rondó PHC, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro MCN, Lobert H, Artes R. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2003;57(2):266–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601526>
14. Littleton HL, Bye K, Buck K, Amacker A. Psychosocial stress during pregnancy and perinatal outcomes: a meta-analytic review. *J Psychosom Obstet Gynecol* [Internet]. 2010;31(4):219–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/0167482x.2010.518776>
15. Hobel C, Culhane J. Role of Psychosocial and Nutritional Stress on Poor Pregnancy Outcome. *J Nutr*

- [Internet]. 2003;133(5):1709S-1717S. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jn/133.5.1709s>
16. HOBEL CJ, GOLDSTEIN AMY, BARRETT ES. Psychosocial Stress and Pregnancy Outcome. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2008;51(2):333–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/grf.0b013e31816f2709>
 17. Dowd JB, Simanek AM, Aiello AE. Socio-economic status, cortisol and allostatic load: a review of the literature. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2009/08/31. 2009 Oct;38(5):1297–309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720725>
 18. Voegtline KM, Costigan KA, Kivlighan KT, Laudenslager ML, Henderson JL, DiPietro JA. Concurrent levels of maternal salivary cortisol are unrelated to self-reported psychological measures in low-risk pregnant women. *Arch Womens Ment Health* [Internet]. 2012/12/27. 2013 Apr;16(2):101–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23269500>
 19. Goedhart G, Vrijkotte TGM, Roseboom TJ, van der Wal MF, Cuijpers P, Bonsel GJ. Maternal cortisol and offspring birthweight: Results from a large prospective cohort study. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2010;35(5):644–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.10.003>
 20. Petraglia F, Hatch MC, Lapinski R, Stomati M, Reis FM, Cobellis L, et al. Lack of Effect of Psychosocial Stress on Maternal Corticotropin-Releasing Factor and Catecholamine Levels at 28 Weeks' Gestation. *J Soc Gynecol Investig* [Internet]. 2001;8(2):83–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/107155760100800204>
 21. Bosquet Enlow M, Sideridis G, Chiu Y-HM, Nentin F, Howell EA, Le Grand BA, et al. Associations among maternal socioeconomic status in childhood and pregnancy and hair cortisol in pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2018/09/13. 2019 Jan;99:216–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30265918>
 22. Ursache A, Merz EC, Melvin S, Meyer J, Noble KG. Socioeconomic status, hair cortisol and internalizing symptoms in parents and children. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2017/01/28. 2017 Apr;78:142–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199857>
 23. Vliegenthart J, Noppe G, van Rossum EFC, Koper JW, Raat H, van den Akker ELT. Socioeconomic status in children is associated with hair cortisol levels as a biological measure of chronic stress. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2016;65:9–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.11.022>
 24. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, et al. The Relationship of Depression and Stressors to Immunological Assays: A Meta-Analytic Review. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2001;15(3):199–226. Available from: <http://dx.doi.org/10.1006/brbi.2000.0597>
 25. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2007;21(7):901–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.011>
 26. Reed RG. Stress and Immunological Aging. *Curr Opin Behav Sci* [Internet]. 2019/02/26. 2019 Aug;28:38–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31179376>
 27. Aiello AE, Feinstein L, Dowd JB, Pawelec G, Derhovanessian E, Galea S, et al. Income and Markers of Immunological Cellular Aging. *Psychosom Med* [Internet]. 2016;78(6):657–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27187853>
 28. Aiello AE, Chiu Y-L, Frasca D. How does cytomegalovirus factor into diseases of aging and vaccine responses, and by what mechanisms? *GeroScience* [Internet]. 2017/06/18. 2017 Jun;39(3):261–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28624868>
 29. O'Connor TG, Winter MA, Hunn J, Carnahan J, Pressman EK, Glover V, et al. Prenatal maternal anxiety predicts reduced adaptive immunity in infants. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2013/02/21. 2013 Aug;32:21–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439080>
 30. Hanamsagar R, Bilbo SD. Sex differences in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders: Focus on microglial function and neuroinflammation during development. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2015/10/23. 2016 Jun;160:127–33. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26435451>
31. Herrmann M, Pusceddu I, März W, Herrmann W. Telomere biology and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2018;56(8):1210–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2017-0870>
 32. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Dec 7;101(49):17312–5.
 33. Ridout KK, Ridout SJ, Goonan K, Tyrka AR, Price LH. Telomeres and Early Life Stress [Internet]. *Stress: Neuroendocrinology and Neurobiology*. Elsevier; 2017. p. 185–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-802175-0.00018-8>
 34. Epel ES, Prather AA. Stress, Telomeres, and Psychopathology: Toward a Deeper Understanding of a Triad of Early Aging. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2018/03/01. 2018 May 7;14:371–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494257>
 35. Ridout KK, Ridout SJ, Price LH, Sen S, Tyrka AR. Depression and telomere length: A meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2015/12/02. 2016 Feb;191:237–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26688493>
 36. Needham BL, Adler N, Gregorich S, Rehkopf D, Lin J, Blackburn EH, et al. Corrigendum to “Socioeconomic status, health behavior, and leukocyte telomere length in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002” [*Soc. Sci. Med.* 85 (2013) 1–8]. *Soc Sci Med* [Internet]. 2015;133:101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.03.044>
 37. Needham BL, Adler N, Gregorich S, Rehkopf D, Lin J, Blackburn EH, et al. Socioeconomic status, health behavior, and leukocyte telomere length in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *Soc Sci Med* [Internet]. 2013;85:1–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953613001056>
 38. Robertson T, Batty GD, Der G, Fenton C, Shiels PG, Benzeval M. Is socioeconomic status associated with biological aging as measured by telomere length? *Epidemiol Rev* [Internet]. 2012/12/20. 2013;35(1):98–111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23258416>
 39. Entringer S, Epel ES, Lin J, Buss C, Shahbaba B, Blackburn EH, et al. Maternal psychosocial stress during pregnancy is associated with newborn leukocyte telomere length. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012/11/27. 2013 Feb;208(2):134.e1-134.e1347. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23200710>
 40. Send TS, Gilles M, Codd V, Wolf I, Bardtke S, Streit F, et al. Telomere Length in Newborns is Related to Maternal Stress During Pregnancy. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2017/04/11. 2017 Nov;42(12):2407–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397798>
 41. Entringer S, Epel ES, Kumsta R, Lin J, Hellhammer DH, Blackburn EH, et al. Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011/08/03. 2011 Aug 16;108(33):E513–8.
 42. Ridout KK, Levandowski M, Ridout SJ, Gantz L, Goonan K, Palermo D, et al. Early life adversity and telomere length: A meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2018 Apr 1;23(4):858–71.
 43. Willis M, Reid SN, Calvo E, Staudinger UM, Factor-Litvak P. A scoping systematic review of social stressors and various measures of telomere length across the life course. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2018/07/23. 2018 Nov;47:89–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30048807>
 44. Hanssen LM, Schutte NS, Malouff JM, Epel ES. The relationship between childhood psychosocial stressor level and telomere length: a meta-analysis. *Heal Psychol Res*. 2017 May 16;5(1).
 45. Sahin E, Depinho RA. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature* [Internet]. 2010 Mar 25;464(7288):520–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20336134>
 46. Picard M, McEwen BS, Epel ES, Sandi C. An energetic view of stress: Focus on mitochondria. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2018/01/12. 2018 Apr;49:72–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29339091>

47. Iannone LF, Preda A, Blottière HM, Clarke G, Albani D, Belcastro V, et al. Microbiota-gut brain axis involvement in neuropsychiatric disorders. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2019;19(10):1037–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2019.1638763>
48. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann A-C, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. *Front psychiatry* [Internet]. 2019 Feb 11;10:34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30804820>
49. Malan-Muller S, Valles-Colomer M, Raes J, Lowry CA, Seedat S, Hemmings SMJ. The Gut Microbiome and Mental Health: Implications for Anxiety- and Trauma-Related Disorders. *Omi A J Integr Biol* [Internet]. 2018;22(2):90–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/omi.2017.0077>
50. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* [Internet]. 2011 Jun 15;474(7351):327–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677749>
51. Bowyer RCE, Jackson MA, Le Roy CI, Ni Lochlainn M, Spector TD, Dowd JB, et al. Socioeconomic Status and the Gut Microbiome: A TwinsUK Cohort Study. *Microorganisms* [Internet]. 2019 Jan 11;7(1):17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641975>
52. Fiorito G, McCrory C, Robinson O, Carmeli C, Rosales CO, Zhang Y, et al. Socioeconomic position, lifestyle habits and biomarkers of epigenetic aging: a multi-cohort analysis. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2019 Apr 14;11(7):2045–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31009935>
53. Alfano R, Guida F, Galobardes B, Chadeau-Hyam M, Delpierre C, Ghantous A, et al. Socioeconomic position during pregnancy and DNA methylation signatures at three stages across early life: epigenome-wide association studies in the ALSPAC birth cohort. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2019 Feb 1;48(1):30–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30590607>
54. Vangeel EB, Pishva E, Hompes T, van den Hove D, Lambrechts D, Allegaert K, et al. Newborn genome-wide DNA methylation in association with pregnancy anxiety reveals a potential role for GABBR1. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2017 Oct 3;9:107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29026448>
55. Vangeel EB, Izzi B, Hompes T, Vansteelandt K, Lambrechts D, Freson K, et al. DNA methylation in imprinted genes IGF2 and GNASXL is associated with prenatal maternal stress. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2015;61:16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.07.430>
56. Hompes T, Izzi B, Gellens E, Morreels M, Fieuws S, Pexsters A, et al. Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. *J Psychiatr Res*. 2013;47(7):880–91.
57. Van den Bergh BRH, Dahnke R, Mennes M. Prenatal stress and the developing brain: Risks for neurodevelopmental disorders. *Dev Psychopathol*. 2018 Aug 1;30(3):743–62.
58. Lin L, Chen X-M, Liu R-H. Novel urinary metabolite signature for diagnosing postpartum depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2017 May 10;13:1263–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28546751>
59. Zhang L, Zou W, Huang Y, Wen X, Huang J, Wang Y, et al. A Preliminary Study of Uric Metabolomic Alteration for Postpartum Depression Based on Liquid Chromatography Coupled to Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Dis Markers* [Internet]. 2019 Apr 24;2019:4264803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178941>
60. Papadopoulou Z, Vlaikou A-M, Theodoridou D, Komini C, Chalkiadaki G, Vafeiadi M, et al. Unraveling the Serum Metabolomic Profile of Post-partum Depression. *Front Neurosci* [Internet]. 2019 Aug 23;13:833. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31507354>
61. Henriksson HE, Malavaki C, Bränn E, Drainas V, Lager S, Iliadis SI, et al. Blood plasma metabolic profiling of pregnant women with antenatal depressive symptoms. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2019 Aug 23;9(1):204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31444321>
62. Chan MY, Na J, Agres PF, Savalia NK, Park DC, Wig GS. Socioeconomic status moderates age-related

- differences in the brain's functional network organization and anatomy across the adult lifespan. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2018/05/14. 2018 May 29;115(22):E5144–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29760066>
63. Tooley UA, Mackey AP, Ciric R, Ruparel K, Moore TM, Gur RC, et al. Associations between Neighborhood SES and Functional Brain Network Development. *Cereb Cortex* [Internet]. 2020 Jan 10;30(1):1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31220218>
 64. Stainton A, Chisholm K, Kaiser N, Rosen M, Upthegrove R, Ruhrmann S, et al. Resilience as a multimodal dynamic process. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2018;13(4):725–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/eip.12726>
 65. LUTHAR SS, CICCHETTI D. The construct of resilience: Implications for interventions and social policies. *Dev Psychopathol* [Internet]. 2000;12(4):857–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/s0954579400004156>
 66. van der Zwan JE, de Vente W, Tolvanen M, Karlsson H, Buil JM, Koot HM, et al. Longitudinal associations between sleep and anxiety during pregnancy, and the moderating effect of resilience, using parallel process latent growth curve models. *Sleep Med* [Internet]. 2017;40:63–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2017.08.023>
 67. Young-Wolff KC, Alabaster A, McCaw B, Stoller N, Watson C, Sterling S, et al. Adverse Childhood Experiences and Mental and Behavioral Health Conditions During Pregnancy: The Role of Resilience. *J Womens Health (Larchmt)* [Internet]. 2018/09/05. 2019 Apr;28(4):452–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30183473>
 68. Bellido-González M, Robles-Ortega H, Castelar-Ríos MJ, Díaz-López MÁ, Gallo-Vallejo JL, Moreno-Galdó MF, et al. Psychological distress and resilience of mothers and fathers with respect to the neurobehavioral performance of small-for-gestational-age newborns. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2019 Mar 28;17(1):54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922371>
 69. García-León MÁ, Caparrós-González RA, Romero-González B, González-Perez R, Peralta-Ramírez I. Resilience as a protective factor in pregnancy and puerperium: Its relationship with the psychological state, and with Hair Cortisol Concentrations. *Midwifery* [Internet]. 2019;75:138–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.midw.2019.05.006>
 70. Masten AS. Resilience Theory and Research on Children and Families: Past, Present, and Promise. *J Fam Theory Rev* [Internet]. 2018;10(1):12–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jftr.12255>
 71. Ponnet K. Financial Stress, Parent Functioning and Adolescent Problem Behavior: An Actor–Partner Interdependence Approach to Family Stress Processes in Low-, Middle-, and High-Income Families. *J Youth Adolesc* [Internet]. 2014;43(10):1752–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10964-014-0159-y>
 72. Van den Bergh BRH. De Emotionele Toestand van de (Zwangere) Vrouw, Obstetrische Complicaties en het Gedrag en de Ontwikkeling van de Foetus en van het Kind Tot de Leeftijd van Zeven Maanden. KU Leuven; 1989.
 73. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, Vagg PR, Jacobs G. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2). Vol. IV, Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
 74. Wilde GJS. Neurotische labiliteit, gemeten volgens de vragenlijstmethode. *Ned Tijdschr voor Geneeskd.* 1963;(107):1096.
 75. Raphael-Leff J. Facilitators and Regulators: Conscious and unconscious processes in pregnancy and early motherhood. *Br J Med Psychol.* 1986;59(1):43–55.
 76. Schreurs P, Willige G, Brosschot J, Telegen B, Graus G. Handleiding utrechtse coping lijst UCL (herziene versie). Lisse: Zwets & Zeitlinger. 1993.
 77. Bayley N. Manual for the Bayley scales of infant development. New York: Psychological Corp.; 1969.
 78. Carey WB. A simplified method for measuring infant temperament. *J Pediatr.* 1970 Aug 1;77(2):188–94.

79. Bates JE. THE CONCEPT OF DIFFICULT TEMPERAMENT. Vol. 26, Merrill-Palmer Quarterly of Behavior and Development. Wayne State University Press; p. 299–319.
80. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw.* 2011 Dec 12;45(3):1–67.
81. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing Reference [Internet]. Vienna, Austria; 2019. Available from: <https://www.r-project.org/>
82. Revelle W. psych: Procedures for Psychological, Psychometric, and Personality Research [Internet]. Evenston, Illinois; 2019. Available from: <https://cran.r-project.org/package=psych>
83. Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance [Internet]. Vol. 567, *Nature*. Nature Publishing Group; 2019 [cited 2020 Jul 29]. p. 305–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-019-00857-9>
84. Glasheen C, Richardson GA, Fabio A. A systematic review of the effects of postnatal maternal anxiety on children. Vol. 13, *Archives of Women’s Mental Health*. Springer; 2010. p. 61–74.
85. Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, Braeken M, de Rooij SR, Entinger S, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;
86. Janusek LW, Tell D, Mathews HL. Epigenetic perpetuation of the impact of early life stress on behavior. *Curr Opin Behav Sci.* 2019 Aug 1;28:1–7.
87. Sosnowski DW, Booth C, York TP, Amstadter AB, Kliewer W. Maternal prenatal stress and infant DNA methylation: A systematic review. *Dev Psychobiol.* 2018 Mar 1;60(2):127–39.
88. Babenko O, Kovalchuk I, Metz GAS. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Jan 1;48:70–91.
89. Janssen BG, Madhloum N, Gyselaers W, Bijmens E, Clemente DB, Cox B, et al. Cohort Profile: The ENVIRONMENTAL influence ON early AGEing (ENVIRONAGE): a birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2017 Oct 1;46(5).
90. Storbeck K-H, Schiffer L, Baranowski ES, Chortis V, Prete A, Barnard L, et al. Steroid Metabolome Analysis in Disorders of Adrenal Steroid Biosynthesis and Metabolism. *Endocr Rev.* 2019 Dec;40(6):1605–25.
91. Parveen F, Bender D, Law S-H, Mishra VK, Chen C-C, Ke L-Y. Role of Ceramidases in Sphingolipid Metabolism and Human Diseases. *Cells.* 2019 Dec;8(12).
92. Demirkan A, Isaacs A, Ugocsai P, Liebisch G, Struchalin M, Rudan I, et al. Plasma phosphatidylcholine and sphingomyelin concentrations are associated with depression and anxiety symptoms in a Dutch family-based lipidomics study. *J Psychiatr Res.* 2013 Mar;47(3):357–62.
93. Wadhwa PD, Buss C, Entinger S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2009/08/26. 2009 Sep;27(5):358–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19711246>
94. Saenen ND, Martens DS, Neven KY, Alfano R, Bové H, Janssen BG, et al. Air pollution-induced placental alterations: An interplay of oxidative stress, epigenetics, and the aging phenotype? Vol. 11, *Clinical Epigenetics*. BioMed Central Ltd.; 2019.
95. Martens DS, Nawrot TS. Air Pollution Stress and the Aging Phenotype: The Telomere Connection. *Curr Environ Heal reports.* 2016 Sep 1;3(3):258–69.
96. Vos S, Nawrot TS, Martens DS, Byun H, Janssen BG. Mitochondrial DNA methylation in placental tissue: a proof of concept study by means of prenatal environmental stressors. *Epigenetics.* 2020 Jul 11;00(00):1–11.
97. Van den Bergh BRH. *Ervaren gezondheid en chronische ziekte bij ouders. Gezinnen in Vlaanderen over hun gezondheid en het hebben van chronische ziekten of langdurige aandoeningen. Gezinsenquête.* Brussel; 2018.

98. Van Oyen H, Lorant V, Charafeddine R. Sociale ongelijkheden in gezondheid in België. Academia Press. Gent; 2011.
99. Lloyd S, Schmidt U, Khondoker M, Tchanturia K. Can Psychological Interventions Reduce Perfectionism? A Systematic Review and Meta-analysis. *Behav Cogn Psychother* [Internet]. 2014;43(6):705–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/s1352465814000162>
100. Harvey SB, Modini M, Joyce S, Milligan-Saville JS, Tan L, Mykletun A, et al. Can work make you mentally ill? A systematic meta-review of work-related risk factors for common mental health problems. *Occup Environ Med* [Internet]. 2017;74(4):301–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2016-104015>
101. Shafran R, Mansell W. Perfectionism and psychopathology: a review of research and treatment. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2001;21(6):879–906. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-7358\(00\)00072-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-7358(00)00072-6)
102. Mikolajczak M, Roskam I. A Theoretical and Clinical Framework for Parental Burnout: The Balance Between Risks and Resources (BR(2)). *Front Psychol* [Internet]. 2018 Jun 12;9:886. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946278>
103. Mikolajczak M, Brianda ME, Avalosse H, Roskam I. Consequences of parental burnout: Its specific effect on child neglect and violence. *Child Abuse Negl* [Internet]. 2018;80:134–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2018.03.025>
104. Hornor G. Resilience. *J Pediatr Heal Care* [Internet]. 2017;31(3):384–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2016.09.005>
105. Joyce S, Shand F, Tighe J, Laurent SJ, Bryant RA, Harvey SB. Road to resilience: a systematic review and meta-analysis of resilience training programmes and interventions. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Jun 14;8(6):e017858–e017858. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29903782>
106. Schutte NS, Malouff JM. A meta-analytic review of the effects of mindfulness meditation on telomerase activity. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2014;42:45–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.12.017>
107. Dennis C-L, Dowswell T. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001134.pub3>
108. Corrigan P. How stigma interferes with mental health care. *Am Psychol* [Internet]. 2004;59(7):614–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1037/0003-066x.59.7.614>