



Maternale veerkracht en sociale ongelijkheid tijdens de perinatale periode: invloed van onderliggende biologische mechanismen

S. Vos¹, B. Van den Bergh^{2,3}, H.A. Roels¹, D. Martens¹, H. Kindermans⁴, T.S. Nawrot^{1,5}

OVERZICHT

De eerste 1.000 dagen van het leven (van de conceptie tot en met de eerste 2 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 de conceptie tot 1 jaar na de geboorte. Wetenschappelijk bewijs toont aan dat socio-economische factoren, waaronder sociale ongelijkheid, gerelateerd zijn aan gezondheidsuitkomsten tijdens de perinatale periode. Psychosociale stressoren ten gevolge van de socio-economische achtergrond vormen mogelijke oorzaken van individuele verschillen in gezondheidsuitkomsten. De verbanden tussen geestelijke gezondheid rond de zwangerschapsperiode, sociale ongelijkheden en gezondheidsuitkomsten kunnen verklaard worden door verschillende onderliggende biologische mechanismen. Tegelijkertijd heeft het versterken van de veerkracht tijdens de eerste 1.000 dagen gunstige effecten op dezelfde verbanden.

Door in te zetten op interventies die gericht zijn op het verhogen van de mentale veerkracht, kan het welzijn van zowel de ouders als de nakomelingen op latere leeftijd verbeterd worden.

Sociale ongelijkheid en gezondheid tijdens de perinatale periode

Verschillende studies uit Europese landen tonen aan dat sociale ongelijkheid geassocieerd is met diverse negatieve geboorte-uitkomsten. In Rotterdam werd aangetoond dat een betere 'sociale-indexscore' (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, de geboorte van een kleine baby in verhouding tot de zwangerschapsduur

Samengenomen tonen deze studies aan dat er in verschillende Europese landen een significante sociale ongelijkheid bestaat op het vlak van geboorte-uitkomsten voor de nakomeling. Gezien de aanwezigheid van een uitgebreide sociale zekerheid in deze voornoemde landen zijn deze verbanden niet volledig te verklaren door een gebrek aan toegang tot perinatale zorg.

De perinatale periode is niet alleen fysiek, maar ook emotioneel een periode van grote verandering voor de moeder. Het is een zeer gevoelige levensfase voor de geestelijke gezondheid van de moeder en het kind. Zwangere vrouwen kampen vaker met psychologische stress en angst en hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een depressie,

“De eerste 1.000 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.”

en lagere apgarscores (1). Uit een studie uitgevoerd in Amsterdam bleek dat een toename in buurtgerelateerde socio-economische status en een lagere werkloosheid geassocieerd zijn met betere geboorte-uitkomsten (2). Daarnaast zijn er in het Verenigd Koninkrijk gelijkaardige verbanden gevonden: een meta-analyse van 36 studies uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk geeft aan dat sociale ongelijkheid gerelateerd is aan een laag geboortegewicht, vroegtijdige geboorte, doodgeboorte, neo- en postnatale sterfte (3).

zowel pre- als postpartum (4). Op dit vlak blijkt ook dat de socio-economische status een belangrijke rol speelt. Een Europese studie toont aan dat er een verband bestaat tussen enerzijds factoren zoals financiële moeilijkheden en de beroepsstatus en anderzijds symptomen van geestelijke gezondheidsproblemen (5). In België hebben studies van het Steunpunt Welzijn, Volksgezondheid en Gezin (SWVG) aangetoond dat in de algemene bevolking een groot percentage van de personen die steun vragen aan het OCMW of het CAW kampt met

psychische problemen, zoals slecht welbevinden (72%) en depressiviteit (58%) (6). 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 postpartumdepressie (7, 8).

De voornoemde ongelijkheden in geestelijke en lichamelijke gezondheid die geassocieerd zijn met de sociale achtergrond in de perinatale periode, vormen mogelijk een drijvende factor voor gezondheidsgerelateerde effecten die worden waargenomen bij de nakomelingen. De eerste 1.000 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 (9). Ook de geestelijke gezondheid van de moeder tijdens de eerste 1.000 dagen is belangrijk voor de ontwikkeling van het kind (10-12). Zo is aangetoond dat de neurobiologische ontwikkeling afhankelijk is van de perinatale gemoedstoestand van de moeder, met mogelijke gevolgen voor de nakomeling later in het leven. De bevindingen liggen in de lijn van de 'Developmental Origins of Health and Disease'-hypothese (DOHaD), die stelt dat omgevingsfactoren die zich afspelen tijdens de prenatale en de vroege postnatale ontwikkeling de vroege ontwikkeling kunnen beïnvloeden en daardoor aan de oorsprong kunnen liggen van latere gezondheidsproblemen en ziekten (13). Dit wetenschappelijke concept stelt ook dat ontwikkelingen in het vroege leven de oorzaak kunnen vormen voor ziektes later in het leven. Deze effecten zijn gedeeltelijk te verklaren door verschillen in de moeder-kindinteractie: moeders met een negatievere gemoedstoestand (bv. angstiger of depressiever) zullen anders interageren met hun kind, wat gevolgen heeft voor de latere ontwikkeling (14). Daarnaast spelen ook onderliggende biologische mechanismen of factoren een belangrijke rol.

Onderliggende biologische mechanismen of

factoren

Een problematische geestelijke gezondheid tijdens de zwangerschap is gerelateerd aan negatieve geboorte-uitkomsten, zoals een laag geboortegewicht, vroegtijdige geboorte en intra-uteriene groeivertraging (15). Ook maternale stress werd geassocieerd met deze negatieve geboorte-uitkomsten. De effecten van geestelijke gezondheid en stress bleken meer uitgesproken bij vrouwen uit bepaalde risicogroepen, zoals etnische minderheden (16). Onderliggende verklaringen voor deze verbanden zijn te vinden in verschillende biologische mechanismen of factoren die hierbij een rol spelen.

De volgende paragrafen beschrijven een aantal van deze belangrijke biologische processen of factoren die relevant zijn in het kader van biologische mechanismen en biologische veroudering met een invloed op het vroegtijdig optreden van ziekte op volwassen leeftijd. Daarnaast worden wetenschappelijke bewijzen aangehaald die verbanden aantonen tussen psychosociale stressoren, de socio-economische status en specifieke biologische processen of factoren.

Het autonome zenuwstelsel en de HPA-as

De fysieke respons van het lichaam op stress wordt grotendeels bepaald door 2 belangrijke fysiologische systemen en hun processen: enerzijds de werking van het autonome zenuwstelsel en anderzijds de hypothalamus-hypofyse-adrenocortex-as (bijnierschors) (HPA-as). Het meest bekende en bestudeerde glucocorticoïdhormoon is 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 de geboorte-uitkomsten, zoals een laag geboortegewicht en vroegtijdige geboorte, onder andere door verhoogde hoeveelheden glucocorticoïdhormonen, zoals cortisol (17, 18).

- Tot op heden zijn er geen consistente bevindingen die aantonen dat er in het bloed verschillen in de cortisolniveaus worden waargenomen bij personen met een verschillende socio-economische status (19). Ook zijn de psychologische metingen van stress, angst en depressie niet altijd gecorreleerd met de cortisolniveaus in het bloed of het speeksel gemeten tijdens de zwangerschap (20-22). Dit is mogelijk toe te schrijven aan het feit dat de HPA-as anders functioneert tijdens de zwangerschap (er wordt meer cortisol geproduceerd, maar het lichaam kent over het algemeen een lagere gevoeligheid voor het hormoon), alsook aan methodologische verschillen tussen studies.
- De cortisolwaarden gemeten in hoofdhaar vormen een meer stabiele indicator van de cortisolniveaus op lange termijn (en dus van chronische stress). Men heeft aangetoond dat de cortisolwaarden in het haar hoger waren bij vrouwen met een lagere socio-economische status in vergelijking met vrouwen met een hogere socio-economische status (23, 24). Daarnaast lijkt er ook een verband te bestaan tussen de niveaus van haarcortisol en de socio-economische factoren bij jonge kinderen (25).

Het centrale zenuwstelsel

Het centrale zenuwstelsel speelt ook een belangrijke rol in de fysiologische respons op stressoren. Het brein bestaat uit een complex netwerk van neurale circuits die geactiveerd kunnen worden om specifieke functies en/of acties uit te voeren.

Bepaalde functies worden toegeschreven aan specifieke hersenregio's. Recent onderzoek (zie hierna) 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 centrale 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 (26).
- De socio-economische status lijkt in verband te staan met de werking van breinnetwerken op volwassen leeftijd (27). Dezelfde studie suggereert dat een hogere socio-economische positie een beschermende factor is voor verouderingsgerelateerde cognitieve achteruitgang.
- Buurtgerelateerde socio-economische factoren (zoals het percentage getrouwde bewoners, het percentage bewoners in armoede, het mediane familie-inkomen, het percentage bewoners met een middelbaar diploma, de populatiedensiteit en het percentage werkende inwoners) lijken geassocieerd te zijn met verschillen in de ontwikkeling van breinnetwerken bij jongeren, onder meer in hersenregio's die een onderdeel zijn van het limbische systeem (28).

Immunologische veranderingen

De functie van het immuunsysteem is gerelateerd aan de werking van immuuncellen (waaronder witte bloedcellen zoals T-cellen en NK-cellen ('natural killer'-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 de 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 de immuunfunctie, onder andere veranderingen in het aantal witte bloedcellen (leukocytose en verhoogde CD4/CD8-verhoudingen), de hoeveelheden haptoglobine (een eiwit dat betrokken is in de afbraak van rode bloedcellen), IL-6 en de werking van de NK-cellen (29).
- Het ervaren van psychologische stress is gelinkt aan verhoogde IL-6- en IL-1 β -niveaus, alsook aan kleine effecten op de C-reactieve proteïne (CRP) (30). Daarnaast is stress geassocieerd met een stijging in de immunosenescentie (versnelde immunologische veroudering) (31).
- De kans op een infectie met het cytomegalovirus (CMV) is hoger voor mensen die in grotere mate psychologische stress ervaren, wat extra verhoogde risico's kan meebrengen tijdens de zwangerschap (31). Daarnaast blijkt dat stress een invloed heeft op het aanwakken van latente CMV-infecties later in het leven, met mogelijke gevolgen voor immuun- en ouderdomsgerelateerde ziektes (31).
- Socio-economische factoren zijn gelinkt aan zowel de kans op een CMV-infectie als verschillen in CD4/CD8-verhoudingen (32, 33).
- Prenatale maternale angst is geassocieerd met een afname van de adaptieve immuunrespons van het kind 6 maanden na de geboorte (34).
- Ontstekingsprocessen in de hersenen (neuro-inflammatie) tijdens de perinatale ontwikkeling

zijn gelinkt aan het ontstaan van neurologische ontwikkelings- en degeneratieve stoornissen (35).

Telomeerlengte

Bij elke celdeling worden de uiteinden van de chromosomen (de dragers van ons genetische materiaal) korter. In theorie gaat telkens een gedeelte van dit genetische materiaal verloren. Om dit te vermijden, bevinden er zich op de uiteinden van de chromosomen DNA-structuren die ‘telomeren’ genoemd worden. Telomeren bevatten herhalende DNA-segmenten (zonder genetische informatie) die een buffer vormen voor DNA-degradatie. Telomeren worden aangemaakt en hersteld door het enzym telomerase. Dit enzym is echter niet actief in de meeste somatische cellen van het lichaam. Telomeren worden dus alsmaar korter naarmate men ouder wordt. Daarom beschouwt men de telomeerlengte als een belangrijke merker voor biologische veroudering. Een afname in de telomeerlengte is gelinkt aan het ontwikkelen van ouderdomsgerelateerde ziektes (36).

- De hoeveelheid stress die men ervaart, is geassocieerd met de telomeerlengte: meer stress leidt tot kortere telomeren (37, 38). Vooral traumatische stress tijdens de kindertijd blijkt significante effecten te hebben op de telomeerlengte (39). Daarnaast is aangetoond dat mensen die lijden aan depressie over het algemeen kortere telomeren vertonen, waarbij de ernst van de depressie ook van significant belang is (40). Hoewel de achterliggende moleculaire verklaring voor deze associaties nog niet volledig uitgeklaard is, suggereren deze verbanden een belangrijke link tussen enerzijds psychologische risicofactoren en anderzijds biologische veroudering.
- Er zijn verschillende studies die verbanden aantonen tussen socio-economische factoren

en de telomeerlengte, hoewel de bevindingen niet altijd consistent zijn (41-43). Dit is mogelijk te wijten aan verschillen in hoe de socio-economische status gedefinieerd wordt. Desalniettemin lijkt vooral een hoger opleidingsniveau significant geassocieerd te zijn met een langere telomeerlengte (43).

- Blootstelling aan stress tijdens de zwangerschap is gelinkt aan kortere telomeren bij de geboorte, een effect dat persistent blijkt te zijn tijdens de kindertijd en op volwassen leeftijd (44-46). Dit betekent dat wanneer men in utero blootgesteld was aan stress, men vroegtijdig ouderdomsgerelateerde ziekten zou kunnen ontwikkelen.
- Daarentegen is maternale mentale veerkracht (gedefinieerd als een positieve mentale gezondheid waarbij men ook rekening houdt met de ervaren stress) geassocieerd met een langere telomeerlengte bij pasgeborenen (47).
- De omgeving waarin kinderen opgroeien, heeft blijvende meetbare effecten op de telomeerlengte later in het leven. Een korte telomeerlengte werd vastgesteld bij mensen die in hun kindertijd een lage socio-economische status/omgeving hadden, psychologisch werden mishandeld of een moeder hadden met een depressie (48, 49). Ook risicofactoren zoals stress en negatieve emoties vroeg in het leven (in de kindertijd) hebben een negatieve invloed op de telomeerlengte (49, 50).

Mitochondriale functie

Mitochondriën zijn celonderdelen die energie voorzien in de vorm van adenosinetrifosfaat (ATP), een van de belangrijkste energiedragende moleculen. De mitochondriale functie is van groot belang voor verschillende biologische

mechanismen, regulatiesystemen en het energiemetabolisme. 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 het verouderingsproces (51).

- Mitochondriën zijn betrokken bij de synthese van cortisol en catecholamines, belangrijke signaalmoleculen in de fysiologische respons van het lichaam op stress. Daarnaast worden verschillende mitochondriale functies ook beïnvloed door deze signaalmoleculen (52).
- Mitochondriale disfunctie is mogelijk gerelateerd aan de ontwikkeling van depressie (52).
- Deze bevindingen blijken voornamelijk uit studies die gebruikmaken van diermodellen. Hoewel een aantal epidemiologische studies verbanden aantonen tussen stress en mitochondriale kenmerken, is meer onderzoek nodig om na te gaan hoe de resultaten van diermodellen zich vertalen naar de mens. Desalniettemin impliceren de huidige bevindingen een sleutelrol voor mitochondriën in de interactie tussen psychologische stressoren en gezondheidsuitkomsten.
- Recent onderzoek wijst op een moleculair verband tussen de telomeerlengte, de mitochondriale functie en biologische veroudering (51, 53). DNA-schade aan telomeren induceert genexpressie van het eiwit p53, wat op zijn beurt de co-activatoren PGC1A en PGC1B negatief beïnvloedt, hetgeen negatieve gevolgen heeft voor de aanmaak van mitochondriën, de ATP-productie en de hoeveelheden reactieve zuurstofvormen. Deze effecten leiden tot een functionele afname aan stamcellen en zouden zo veroudering kunnen veroorzaken.

Het microbioom

Het menselijke lichaam draagt een groot aantal micro-organismen met zich mee. Een belangrijk aandeel hiervan bevindt zich in het gastro-intestinale stelsel, een verzameling gekend als het 'darmmicrobioom'. De laatste jaren gaat er veel aandacht naar het darmmicrobioom omdat het niet enkel een rol speelt in de spijsvertering, maar ook in de wisselwerking met immunologische, neurologische en metabole processen.

- De samenstelling van het darmmicrobioom verschilt bij personen met psychiatrische aandoeningen, zoals depressie, significant van de samenstelling bij mensen zonder psychiatrische aandoeningen (54, 55).
- Studies met diermodellen wijzen erop dat het darmmicrobioom een invloed heeft op de werking van het centrale zenuwstelsel, alsook op het gedrag (54).
- Het darmmicrobioom 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 een invloed op verschillende (epi)genetische mechanismen (56).
- De socio-economische status is geassocieerd met de samenstelling van het microbioom, mogelijk door verschillen in eetpatronen (57, 58).
- Tijdens de geboorte, bij de transit door het geboortekanaal, komt de pasgeborene in contact met het maternale microbioom. Dit contact is bepalend voor de samenstelling van het microbioom van het kind. Maternale prenatale stress is geassocieerd met mogelijk negatieve wijzigingen in de samenstelling van het microbioom van de pasgeborene (11). Ook het microbioom van de moedermelk, de vagina en het maternale

gastro-intestinale systeem zijn mogelijk belangrijke aspecten die de gezondheid van het kind kunnen beïnvloeden (11).

Epigenetische factoren

Veranderingen die een invloed hebben op genetisch materiaal zonder direct de DNA-sequentie te wijzigen, worden 'epigenetische processen' genoemd. De belangrijkste voorbeelden hiervan zijn chemische wijzigingen op het DNA (DNA-methylatie) of op structuren die het DNA bij elkaar houden (histonmodificaties) (59). Zulke wijzigingen hebben een invloed op de genexpressie. Onderzoek heeft aangetoond dat epigenetische processen beïnvloed kunnen worden door de blootstelling aan verschillende omgevingsfactoren. Epigenetische wijzigingen blijken daarnaast gedeeltelijk overdraagbaar te zijn van de ene generatie op de andere, waardoor omgevingsblootstellingen transgeneratiele effecten kunnen hebben.

- Socio-economische factoren zijn geassocieerd met veranderingen in de DNA-methylatie bij volwassenen, specifiek in genen die beschouwd kunnen worden als merkers van biologische veroudering (60). Daarnaast blijkt dat ook het opleidingsniveau gelinkt is aan epigenetische veroudering (60).
- Het opleidingsniveau van moeders is gerelateerd aan de methylatieniveaus bij verschillende genen van hun nakomelingen. Dit werd waargenomen zowel bij de geboorte als op adolescentie leeftijd (61).
- In navelstrengbloed zijn de methylatieniveaus op verschillende genen (onder andere genen die relevant zijn voor de werking van het centrale zenuwstelsel, de HPA-as en vroege hersenontwikkelingsprocessen) geassocieerd

met de maternale gemoedstoestand tijdens de zwangerschap (26, 62-64). Angst van de moeder tijdens de zwangerschap is eveneens geassocieerd met DNA-methylatie op het glucocorticoïdreceptorgen (*NR3C1*) bij 4-jarige kinderen (65).

- Het effect van depressieve symptomen tijdens de zwangerschap op de cortisolniveaus van 6- tot 9-jarigen bij het slapengaan wordt gedeeltelijk gemedieerd door DNA-methylatie van het glucocorticoïdreceptorgen (66).

Metabolieten

Metabolieten zijn biologische tussen- en eindproducten die betrokken zijn bij een breed spectrum aan biologische functies. Deze lichaamseigen moleculen kunnen gerelateerd zijn aan biologische systemen, zoals het endocriene systeem, maar bijvoorbeeld ook aan het energiemetabolisme. 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 objectiveerbare ziektes, zoals depressie, kunnen helpen identificeren.

- Vrouwen met een postpartumdepressie vertonen veranderingen in de hoeveelheden van bepaalde metabolieten in het bloedserum en de urine en een aantal van deze metabolieten zouden kunnen dienen als mogelijke biomerkers voor een postpartumdepressie (bv. formiaat, succinaat, 1-methylhistidine, α -glucose of dimethylamine) (67-69).
- Voor antepartumdepressie zijn er in het bloedplasma ook verschillen in metabolische profielen (lagere glucose- en lactaat/pyruvaat-ratio's) geïdentificeerd. Deze verschillen bleken echter seizoensafhankelijk (70).

Zwangerschapscomplicaties

Vroegtijdige geboortes en een laag geboortegewicht komen vaker voor bij kinderen van moeders met een lagere socio-economische status (71). Kinderen die vroegtijdig geboren worden of die een laag geboortegewicht hebben, maken op volwassen leeftijd meer kans op het vroegtijdig ontwikkelen van ouderdomsziekten, hetgeen gedeeltelijk gemedieerd wordt door epigenetische en metabole processen (72-76). Ook zwangerschapscomplicaties zoals zwangerschapshypertensie/pre-eclampsie en zwangerschapsdiabetes komen vaker voor bij een lagere socio-economische status en zijn eveneens gerelateerd aan het vroegtijdig optreden van cardiovasculaire en endocriene/metabole ziekten op volwassen leeftijd (77-80).

Hoewel deze biomerkers mogelijk veelbelovend zijn, is er nog veel meer validatiegericht onderzoek nodig voor de effectieve toepassing in de klinische praktijk.

Samenvattend model van mogelijke

verbanden

De bovenstaande wetenschappelijke bevindingen maken duidelijk dat verschillende biologische mechanismen of factoren ten minste gedeeltelijk aan de basis liggen van de verbanden tussen de maternale gemoedstoestand, de socio-economische factoren en de gezondheidsuitkomsten tijdens de eerste 1.000 dagen van het leven, alsook op latere leeftijd. Figuur 1 geeft deze verbanden op schematische wijze weer.

Besluit

De eerste 1.000 dagen (van de conceptie tot en met het tweede levensjaar) zijn zeer belangrijk voor

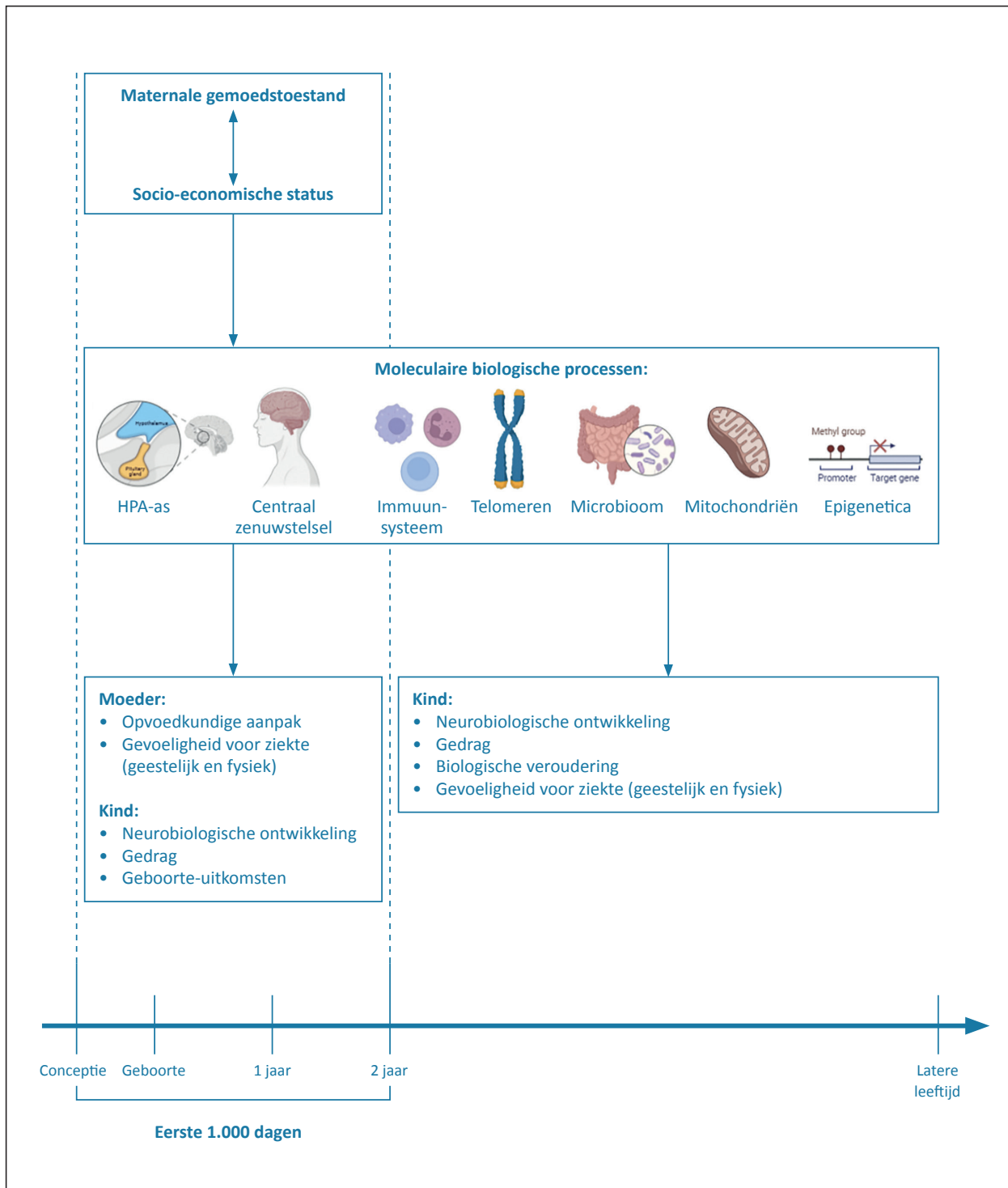


Fig. 1 | Theoretisch model voor verbanden tussen enerzijds de maternale gemoedstoestand en de socio-economische status en anderzijds de gezondheidsuitkomsten (voor zowel de moeder als het kind), met biologische processen als belangrijke verklarende factor.

de ontwikkeling en de gezondheid op latere leeftijd. Dit kan verklaard worden door verschillende onderliggende biologische mechanismen die ook gerelateerd zijn aan maternaal mentaal welzijn en sociale ongelijkheid.

Mededelingen

Belangenconflict

De auteurs vermelden geen belangenconflict.

Financiële ondersteuning

Er werd geen financiële ondersteuning ontvangen voor dit manuscript.

Aansprakelijkheid en copyright

Hierbij verklaren alle auteurs akkoord te gaan met de opgelegde regels in verband met aansprakelijkheid en copyright.

Affiliaties

- ¹ Centrum voor Milieukunde, Universiteit Hasselt.
- ² Departement Welzijn, Volksgezondheid en Gezin, Vlaamse overheid.
- ³ Gezondheidspsychologie, KU Leuven.
- ⁴ Vakgroep Zorg & Ethiek, Universiteit Hasselt.
- ⁵ Correspondentieadres: T.S. Nawrot, Centrum voor Milieukunde, Universiteit Hasselt, Agoralaan gebouw D, 3590 Diepenbeek; e-mail: tim.nawrot@uhasselt.be

Literatuur

1. Poeran J, Maas AFG, Birnie E, et al. Social deprivation and adverse perinatal outcomes among Western and non-Western pregnant women in a Dutch urban population. *Soc Sci Med* 2013; 83: 42-49 (doi: 10.1016/j.socscimed.2013.02.008).
2. Agyemang C, Vrijkotte TGM, Droomers M, et al. The effect of neighbourhood income and deprivation on pregnancy outcomes in Amsterdam, The Netherlands. *J Epidemiol Comm Health* 2009; 63: 755-760 (doi: 10.1136/jech.2008.080408).
3. Weightman AL, Morgan HE, Shepherd MA, et al. Social inequality and infant health in the UK: systematic review and meta-analyses. *BMJ Open* 2012; 2: e000964 (doi: 10.1136/bmjopen-2012-000964).
4. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 698-709 (doi: 10.1097/01.aog.0000116689.75396.5f).
5. Pinto-Meza A, Moneta MV, Alonso J, et al. Social inequalities in mental health: results from the EU contribution to the World Mental Health Surveys Initiative. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 48: 173-181 (doi: 10.1007/s00127-012-0536-3).
6. Itinera Institute. Hoe gezond is de geestelijke gezondheidszorg in België? De feiten achter de mythen, 2013.
7. Ban L, Gibson JE, West J, et al. Impact of socioeconomic deprivation on maternal perinatal mental illnesses presenting to UK general practice. *Br J Gen Pract* 2012; 62: e671-e678 (doi: 10.3399/bjgp12X656801).
8. Corbani IE, Rucci P, Iapichino E, et al. Comparing the prevalence and the risk profile for antenatal depressive symptoms across cultures. *Int J Soc Psychiatry* 2017; 63: 622-631 (doi: 10.1177/0020764017725543).
9. Barker DJP. Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med* 1999; 31: 3-6 (doi: 10.1080/07853890.1999.11904392).
10. Drury SS, Scaramella L, Zeanah CH. The neurobiological impact of postpartum maternal depression: prevention and intervention approaches. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2016; 25: 179-200 (doi: 10.1016/j.chc.2015.11.001).
11. Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: the influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 117: 26-64 (doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.003).
12. van den Heuvel MI. From the womb into the world: protecting the fetal brain from maternal stress during pregnancy. *Pol Insights Behav Brain Sci* 2022; 9: 96-103 (doi: 10.1177/23727322211068024).
13. Gillman MW. Developmental origins of health and disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1848-1850 (doi: 10.1056/NEJMe058187).
14. Brummelte S, Galea LAM. Postpartum depression: etiology, treatment and consequences for maternal care. *Horm Behav* 2016; 77: 153-166 (doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.08.008).
15. Rondó PHC, Ferreira RF, Nogueira F, et al. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 266-272 (doi: 10.1038/sj.ejcn.1601526).
16. Littleton HL, Bye K, Buck K, Amacker A. Psychosocial stress during pregnancy and perinatal outcomes: a meta-analytic

- review. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2010; 31: 219-228 (doi: 10.3109/0167482x.2010.518776).
17. Hobel C, Culhane J. Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome. *J Nutr* 2003; 133: 1709S-1717S (doi: 10.1093/jn/133.5.1709s).
18. Hobel CJ, Goldstein A, Barrett ES. Psychosocial stress and pregnancy outcome. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51: 333-348 (doi: 10.1097/grf.0b013e31816f2709).
19. Dowd JB, Simanek AM, Aiello AE. Socio-economic status, cortisol and allostatic load: a review of the literature. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 1297-1309 (doi: 10.1093/ije/dyp277).
20. Voegtline KM, Costigan KA, Kivlighan KT, et al. Concurrent levels of maternal salivary cortisol are unrelated to self-reported psychological measures in low-risk pregnant women. *Arch Womens Ment Health* 2013; 16: 101-108 (doi: 10.1007/s00737-012-0321-z).
21. Goedhart G, Vrijkotte TGM, Roseboom TJ, et al. Maternal cortisol and offspring birthweight: results from a large prospective cohort study. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 644-652 (doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.10.003).
22. Petraglia F, Hatch MC, Lapinski R, et al. Lack of effect of psychosocial stress on maternal corticotropin-releasing factor and catecholamine levels at 28 weeks' gestation. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 83-88 (doi: 10.1177/107155760100800204).
23. Bosquet Enlow M, Sideridis G, Chiu YHM, et al. Associations among maternal socioeconomic status in childhood and pregnancy and hair cortisol in pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 2019; 99: 216-224 (doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.017).
24. Ursache A, Merz EC, Melvin S, Meyer J, Noble KG. Socio-economic status, hair cortisol and internalizing symptoms in parents and children. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 78: 142-150 (doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.01.020).
25. Vliegenthart J, Noppe G, van Rossum EFC, et al. Socioeconomic status in children is associated with hair cortisol levels as a biological measure of chronic stress. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 65: 9-14 (doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.11.022).
26. Van Den Bergh BRH, Dahnke R, Mennes M. Prenatal stress and the developing brain: risks for neurodevelopmental disorders. *Dev Psychopathol* 2018; 30: 743-762 (doi: 10.1017/S0954579418000342).
27. Chan MY, Na J, Agres PF, et al. 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* 2018; 115: E5144-E5153 (doi: 10.1073/pnas.1714021115).
28. Tooley UA, Mackey AP, Ciric R, et al. Associations between neighborhood SES and functional brain network development. *Cereb Cortex* 2020; 30: 1-19 (doi: 10.1093/cercor/bhz066).
29. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 199-226 (doi: 10.1006/brbi.2000.0597).
30. 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* 2007; 21: 901-912 (doi: 10.1016/j.bbi.2007.03.011).
31. Reed RG. Stress and immunological aging. *Curr Opin Behav Sci* 2019; 28: 38-43 (doi: 10.1016/j.cobeha.2019.01.012).
32. Aiello AE, Feinstein L, Dowd JB, et al. Income and markers of immunological cellular aging. *Psychosom Med* 2016; 78: 657-666 (doi: 10.1097/PSY.0000000000000320).
33. Aiello AE, Chiu YL, Frasca D. How does cytomegalovirus factor into diseases of aging and vaccine responses, and by what mechanisms? *GeroScience* 2017; 39: 261-271 (doi: 10.1007/s11357-017-9983-9).
34. O'Connor TG, Winter MA, Hunn J, et al. Prenatal maternal anxiety predicts reduced adaptive immunity in infants. *Brain Behav Immun* 2013; 32: 21-28 (doi: 10.1016/j.bbi.2013.02.002).
35. Hanamsagar R, Bilbo SD. Sex differences in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders: focus on microglial function and neuroinflammation during development. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 160: 127-133 (doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.039).
36. Herrmann M, Pusceddu I, März W, Herrmann W. Telomere biology and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 1210-1222 (doi: 10.1515/cclm-2017-0870).
37. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 17312-17315 (doi: 10.1073/pnas.0407162101).
38. Ridout KK, Ridout SJ, Goonan K, Tyrka AR, Price LH. Telomeres and early life stress. In: Fink G. *Stress: neuroendocrinology and neurobiology*. Amsterdam: Elsevier, 2017: 185-193.
39. Epel ES, Prather AA. Stress, telomeres, and psychopathology: toward a deeper understanding of a triad of early aging. *Annu Rev Clin Psychol* 2018; 14: 371-397 (doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045054).
40. Ridout KK, Ridout SJ, Price LH, Sen S, Tyrka AR. Depression and telomere length: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2016; 191: 237-247 (doi: 10.1016/j.jad.2015.11.052).
41. Needham BL, Adler N, Gregorich S, et al. Socioeconomic status, health behavior, and leukocyte telomere length in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Soc Sci Med* 2013; 85: 1-8 (doi: 10.1016/j.socscimed.2013.02.023).
42. Martens DS, Janssen BG, Bijlens EM, et al. Association of parental socioeconomic status and newborn telomere length. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e204057 (doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.4057).
43. Robertson T, Batty GD, Der G, et al. Is socioeconomic status associated with biological aging as measured by telomere length? *Epidemiol Rev* 2013; 35: 98-111 (doi: 10.1093/epirev/mxs001).

44. Entringer S, Epel ES, Lin J, et al. Maternal psychosocial stress during pregnancy is associated with newborn leukocyte telomere length. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 134.e1-134.e7 (doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.033).
45. Send TS, Gilles M, Codd V, et al. Telomere length in newborns is related to maternal stress during pregnancy. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42: 2407-2413 (doi: 10.1038/npp.2017.73).
46. Entringer S, Epel ES, Kumsta R, et al. Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: E513-E518 (doi: 10.1073/pnas.1107759108).
47. Verner G, Epel E, Lahti-Pulkkinen M, et al. Maternal psychological resilience during pregnancy and newborn telomere length: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2021; 178: 183-192 (doi: 10.1176/appi.ajp.2020.19101003).
48. Ridout KK, Levandowski M, Ridout SJ, et al. Early life adversity and telomere length: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 858-871 (doi: 10.1038/mp.2017.26).
49. 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* 2018; 47: 89-104 (doi: 10.1016/j.arr.2018.07.006).
50. Hanssen LM, Schutte NS, Malouff JM, Epel ES. The relationship between childhood psychosocial stressor level and telomere length: a meta-analysis. *Health Psychol Res* 2017; 5: 6378 (doi: 10.4081/hpr.2017.6378).
51. Sahin E, Depinho RA. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature* 2010; 464: 520-528 (doi: 10.1038/nature08982).
52. Picard M, McEwen BS, Epel ES, Sandi C. An energetic view of stress: focus on mitochondria. *Front Neuroendocrinol* 2018; 49: 72-85 (doi: 10.1016/j.yfrne.2018.01.001).
53. Sahin E, DePinho RA. Axis of ageing: telomeres, p53 and mitochondria. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 397-404 (doi: 10.1038/nrm3352).
54. Iannone LF, Preda A, Blottière HM, et al. Microbiota-gut brain axis involvement in neuropsychiatric disorders. *Expert Rev Neurother* 2019; 19: 1037-1050 (doi: 10.1080/14737175.2019.1638763).
55. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, et al. Systematic review of gut microbiota and major depression. *Front Psychiatry* 2019; 10: 34 (doi: 10.3389/fpsy.2019.00034).
56. Malan-Muller S, Valles-Colomer M, Raes J, et al. The gut microbiome and mental health: implications for anxiety- and trauma-related disorders. *OMICS* 2018; 22: 90-107 (doi: 10.1089/omi.2017.0077).
57. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JL. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474: 327-336 (doi: 10.1038/nature10213).
58. Bowyer RCE, Jackson MA, Le Roy CI, et al. Socioeconomic status and the gut microbiome: a twins UK cohort study. *Microorganisms* 2019; 7: 17 (doi: 10.3390/microorganisms7010017).
59. Cao-Lei L, de Rooij SR, King S, et al. Prenatal stress and epigenetics. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 117: 198-210 (doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.05.016).
60. Fiorito G, McCrory C, Robinson O, et al. Socioeconomic position, lifestyle habits and biomarkers of epigenetic aging: a multi-cohort analysis. *Aging* 2019; 11: 2045-2070 (doi: 10.18632/aging.101900).
61. Alfano R, Guida F, Galobardes B, 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* 2019; 48: 30-44 (doi: 10.1093/ije/dyy259).
62. Vangeel EB, Pishva E, Hompes T, et al. Newborn genome-wide DNA methylation in association with pregnancy anxiety reveals a potential role for GABBR1. *Clin Epigenetics* 2017; 9: 107 (doi: 10.1186/s13148-017-0408-5).
63. Vangeel EB, Izzi B, Hompes T, et al. DNA methylation in imprinted genes IGF2 and GNASXL is associated with prenatal maternal stress. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 61: 16 (doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.07.430).
64. Hompes T, Izzi B, Gellens E, 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: 880-891 (doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.03.009).
65. Cao-Lei L, van den Heuvel MI, Huse K, et al. Epigenetic modifications associated with maternal anxiety during pregnancy and children's behavioral measures. *Cells* 2021; 10: 2421 (doi: 10.3390/cells10092421).
66. Stonawski V, Frey S, Golub Y, et al. Associations of prenatal depressive symptoms with DNA methylation of HPA axis-related genes and diurnal cortisol profiles in primary school-aged children. *Dev Psychopathol* 2019; 31: 419-431 (doi: 10.1017/S0954579418000056).
67. Lin L, Chen XM, Liu RH. Novel urinary metabolite signature for diagnosing postpartum depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1263-1270 (doi: 10.2147/NDT.S135190).
68. Zhang L, Zou W, Huang 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* 2019; 2019: 4264803 (doi: 10.1155/2019/4264803).
69. Papadopoulou Z, Vlaikou AM, Theodoridou D, et al. Unraveling the serum metabolomic profile of post-partum depression. *Front Neurosci* 2019; 13: 833 (doi: 10.3389/fnins.2019.00833).
70. Henriksson HE, Malavaki C, Bränn E, et al. Blood plasma metabolic profiling of pregnant women with antenatal depressive symptoms. *Transl Psychiatry* 2019; 9: 204 (doi: 10.1038/s41398-019-0546-y).
71. Thoma ME, Drew LB, Hirai AH, et al. Black-white disparities in preterm birth: geographic, social, and health determinants. *Am J Prev Med* 2019; 57: 675-686 (doi: 10.1016/j.amepre.2019.07.007).

72. Chehade H, Simeoni U, Guignard JP, Boubred F. Preterm birth: long-term cardiovascular and renal consequences. *Curr Pediatr Rev* 2018; 14: 219-226 (doi: 10.2174/1573396314666180813121652).
73. Vaiserman AM. Birth weight predicts aging trajectory: a hypothesis. *Mech Ageing Dev* 2018; 173: 61-70 (doi: 10.1016/j.mad.2018.04.003).
74. Van Lieshout RJ, McGowan PO, de Vega WC, et al. Extremely low birth weight and accelerated biological aging. *Pediatrics* 2021; 147: e2020001230 (doi: 10.1542/peds.2020-001230).
75. Cruickshank MN, Oshlack A, Theda C, et al. Analysis of epigenetic changes in survivors of preterm birth reveals the effect of gestational age and evidence for a long-term legacy. *Genome Med* 2013; 5: 96 (doi: 10.1186/gm500).
76. Parkinson JRC, Emsley R, Adkins JLT, et al. Clinical and molecular evidence of accelerated ageing following very preterm birth. *Pediatr Res* 2020; 87: 1005-1010 (doi: 10.1038/s41390-019-0709-9).
77. Mattsson K, Juárez S, Malmqvist E. Influence of socio-economic factors and region of birth on the risk of preeclampsia in Sweden. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 4080 (doi: 10.3390/ijerph19074080).
78. Song L, Shen L, Li H, et al. Socio-economic status and risk of gestational diabetes mellitus among Chinese women. *Diabet Med* 2017; 34: 1421-1427 (doi: 10.1111/dme.13415).
79. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJM. Preeclampsia; short- and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev* 2016; 102: 47-50 (doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007).
80. Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics* 2019; 14: 215-235 (doi: 10.1080/15592294.2019.1582277).

ABSTRACT

Maternal resilience and social inequality during the perinatal period: influence of underlying biological mechanisms and potential intervention strategies

The first 1,000 days (from conception until the second year of life) represent a crucial stage of life. It is a sensitive period for the development and health of the child, as well as for the wellbeing of the mother. This timespan includes the perinatal period, namely the period from conception up until 1 year after birth. Scientific evidence demonstrates that socio-economic factors, such as social inequality, are related to health outcomes during the perinatal period. Psychosocial stressors as a consequence of the socio-economic background represent a potential source of inequalities in health. These associations between mental health during pregnancy, social inequalities and health outcomes can be explained by various underlying biological mechanisms. At the same time, improving psychological resilience during the first 1,000 days can have beneficial effects on these associations. By focusing on interventions aimed at improving mental resilience, the wellbeing and health of both parents and their offspring later in life can be improved.