

Prenatale psychologische stressfactoren en de ontwikkeling van affectieve stoornissen bij het kind: literatuuroverzicht

M. TORBEYNS, S. CLAES, M. MORRENS, T. HOMPES

- ACHTERGROND** De prenatale periode blijkt niet alleen van belang te zijn voor de ontwikkeling van somatische aandoeningen, maar ook voor de ontwikkeling van psychiatrische stoornissen. Stress en de manier waarop men hiermee omgaat, speelt hier mogelijk een belangrijke rol in.
- DOEL** Onderzoeken in welke mate prenatale maternale psychologische stress een risicofactor is voor de ontwikkeling van affectieve stoornissen bij het kind, en het belang aantonen van systematische screening naar het psychologisch welzijn van zwangere vrouwen en vrouwen met een zwangerschapswens.
- METHODE** Systematisch literatuuroverzicht via zoekopdracht in PubMed en Web of Science naar artikelen in het Engels of Nederlands.
- RESULTATEN** Prenatale maternale angst, depressie en subjectief ervaren stress bleken belangrijke risicofactoren in de ontwikkeling van affectieve stoornissen bij het kind, en dit gold voor de ontwikkeling van zowel angststoornissen als depressie.
- CONCLUSIE** Dit literatuuronderzoek onderbouwt de hypothese van foetale programmering waarbij prenatale maternale psychologische stress (angst, depressie en subjectief ervaren stress) de ontwikkeling van affectieve stoornissen bij het opgroeiende kind in de hand werkt.

TIJDSCRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)10, 699-709

TREFWOORDEN affectieve stoornis, developmental origins of health and disease, foetale programmering, prenatale stress, psychopathologie



ARTIKEL



Ongeveer 30 tot 70% van de kinderen van ouders met een psychische stoornis krijgt zelf een psychische stoornis (Itinera Institute Analyse 2013). Nakomelingen van moeders die tijdens de zwangerschap veel angst en stress doormaken, blijken meer gedragsproblemen en stemmingsstoornissen te krijgen. Deze problemen leiden tot een minder positieve kind-ouderrelatie (Van den Bergh 2002).

De Vlaamse overheid benadrukte recent dan ook het belang van de ontwikkeling en het gebruik van screeningsinstrumenten tijdens en na de zwangerschap in de vroege

detectie van zwangerschapsdepressie. Het verminderen van stress en angst tijdens de zwangerschap kan mogelijk de impact hiervan op het ongeboren kind verkleinen. Foetale programmering beschrijft het proces waarbij de ontwikkeling van de foetus wordt beïnvloed door veranderingen in de omgeving. Deze programmering kan soms adaptief zijn en de foetus voorbereiden op zijn toekomstige leefmilieu, maar deze programmeringseffecten kunnen ook leiden tot maladaptieve veranderingen of psychiatrische stoornissen (Reynolds 2013).

Er is groeiende evidentie voor de invloed van prenatale stress op de ontwikkeling van psychologische en psychiatrische problemen, gemedieerd door de impact op het zich ontwikkelende foetale brein. Maternale stress (bijv. ondervoeding, stressvolle gebeurtenissen en symptomen van angst en depressie) activeert glucocorticoiden en pro-inflammatoire cytokines, die op hun beurt de ontwikkeling van foetale neurale circuits beïnvloeden en bijgevolg dus ook het cognitief-emotioneel functioneren (Buss e.a. 2012).

In België meldt één op de drie personen (32%) van 15 jaar en ouder psychische problemen te ervaren, waarbij we zowel voor angst als depressie een duidelijke stijging zien het laatste decennium (Van der Heyden e.a. 2013). Inzichten verwerven in de specifieke factoren die van invloed zijn op de gezondheid van kinderen is nodig om al tijdens de zwangerschap vrouwen beter te kunnen begeleiden. Gezien de hoge prevalentie van zowel angst (10-20%) als depressie (15-20%) in de Belgische en Nederlandse populatie (de Graaf e.a. 2010; Van der Heyden e.a. 2013) richten wij ons in dit literatuuroverzicht op prenatale maternale psychologische stress (angst, depressie en subjectief ervaren stress) als een risicofactor voor de ontwikkeling van depressie en angst bij het kind.

METHODE

We verrichtten een systematische zoekopdracht via PubMed en Web of Science naar studies gepubliceerd (in het Engels of Nederlands) tussen 1983 en juni 2017. De volgende zoektermen werden gebruikt: 'cohort studies',

AUTEURS

MAYA TORBEYNS, arts in opleiding tot psychiater, dienst Volwassenenpsychiatrie, Universitair Psychiatrisch Centrum, KU Leuven.

STEPHAN CLAES, diensthoofd Psychiatrie, dienst Volwassenenpsychiatrie, Universitair Psychiatrisch Centrum, KU Leuven.

MANUEL MORRENS, volwassenenpsychiater, Psychiatrisch Ziekenhuis Duffel, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Universiteit Antwerpen.

TITIA HOMPES, volwassenenpsychiater, Crisisinterventiecentrum en Perinatale Raadpleging, dienst Volwassenenpsychiatrie, Universitair Psychiatrisch Centrum, KU Leuven.

CORRESPONDENTIEADRES

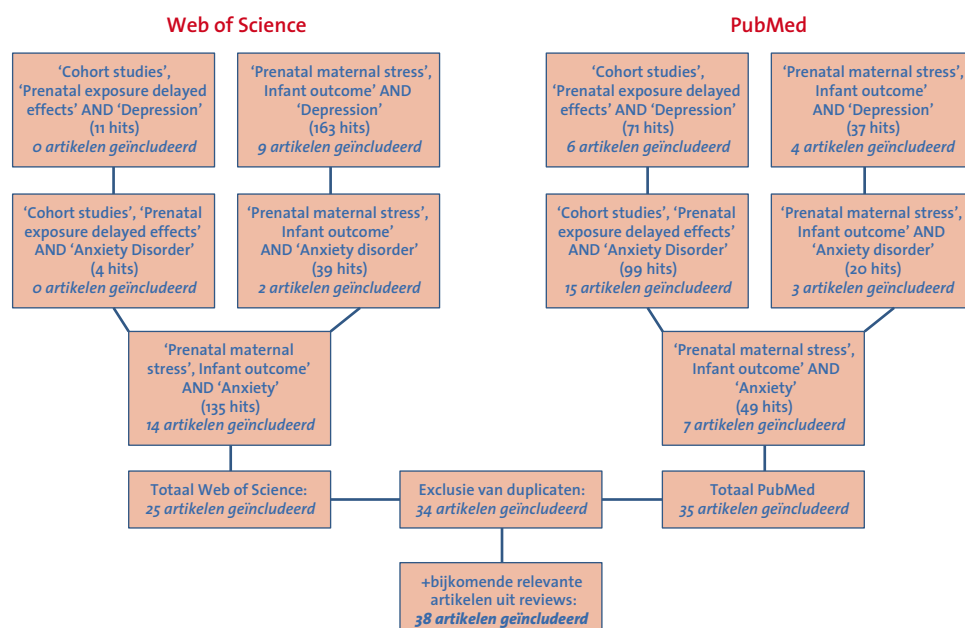
Maya Torbeyns, UPC KU Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, België.
E-mail: maya.torbeyns@emmaus.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-3-2018.

'Prenatal exposure delayed effects', 'infant outcome', 'prenatal maternal stress', 'depression', 'anxiety disorder' en 'anxiety'. Op basis van titel en abstract werden de artikelen geselecteerd waarvan we vervolgens de volledige tekst lazen (FIGUUR 1).

FIGUUR 1 Systematische zoekopdracht



Aangezien we enkel het specifieke effect van prenatale maternale psychologische stress, gedefinieerd als angst, depressie en subjectief ervaren stress, als risicofactor wilden onderzoeken, excludeerden we artikelen die het effect van prenatale nutritionele/fysiologische stress, middelengebruik en natuurrampen bestudeerden. Ook studies gericht op het effect van psychofarmacagebruik werden geëxcludeerd. Voor de uitkomstcriteria bij het opgroeiende kind includeerden we enkel studies die affectieve problemen beschreven, gedefinieerd als angststoornissen, depressieve stoornissen, affectieve reactiviteit en emotionele/internaliserende symptomen.

Na correctie voor duplicaten werden er uiteindelijk 34 artikelen geïncludeerd. We includeerden nog 4 bijkomende artikelen verkregen vanuit relevante reviews. De 38 geïncludeerde artikelen werden vervolgens onderverdeeld naargelang de onderzochte affectieve problematiek bij het kind, om de vergelijking binnen de verschillende uitkomstcriteria overzichtelijk te maken.

RESULTATEN

Geïncludeerde studies

TABEL 1 geeft de 38 studies weer die we includeerden in ons literatuuronderzoek. De overgrote meerderheid van deze studies ($n = 34$) waren prospectieve longitudinale geboortecohortstudies waarbij de follow-up varieerde van enkele maanden tot 18-jarige leeftijd. Verder werden 2 crossectionele studies geïncludeerd, 1 patiënt-controlestudie en 1 post-hocanalyse van een prospectieve longitudinale studie.

In 33 studies werden de prenatale stressfactoren op verschillende tijdstippen in de zwangerschap bevraagd, de 5 overige studies deden dit retrospectief via een bevraging naar het aantal prenatale stressvolle gebeurtenissen, alsook de prenatale subjectieve stress die hiermee gepaard ging. De affectieve problemen bij de nakomelingen werden vastgesteld door zelfrapportage, gedragsobservaties, en/of leerkrachtrapportage, en/of ouderrapportage.

In dit literatuuroverzicht kunnen we vijf zeer grote populatiestudies ($n > 1000$) onderscheiden, namelijk de ABCD-studie en de Generation R-studie (Nederland), de ALSPAC-studie (VK) en de Raine- en de MUSP-studies (Australië) (zie **TABEL 1**). Aangezien het grote populatiestudies zijn, konden onderzoekers zowel voor postnatale versturende variabelen, alsook antenatale variabelen (o.a. educatie, inkomen, roken, pariteit, geboortegewicht, zwangerschapsduur en gender) corrigeren.

Van de 38 geïncludeerde studies bestudeerde men in 3 studies zowel angststoornissen als depressieve stoornissen als uitkomst bij het kind, in 2 studies enkel angststoornissen en in 4 studies enkel depressieve stoornissen. Verder

bestudeerde men in 4 studies de mentale ontwikkeling via de *Bayley Scales of Infant Development* (BSID), waarbij wij voornamelijk geïnteresseerd waren in de subschaal socio-emotionele ontwikkeling.

Daarnaast vonden we 10 studies waarbij men angstig gedrag en verdriet bestudeerde op basis van de huilreactie bij verandering of beperking en 15 studies naar internaliserende symptomen vanuit dimensionele vragenlijsten waarbij problemen met depressie, terugtrekkinggedrag, generaliseerde angst, verlatingsangst en/of geremdheid voor nieuwigheden gescoord werden (Rifkin-Graboi e.a. 2015).

Bevindingen

Voor de onderzochte associatie tussen prenatale maternale psychologische stress en affectieve stoornissen bij het kind vonden we de volgende verbanden.

VERBAND MET ONTSTAAN VAN ANGSTSTOORNISSEN BIJ HET KIND

In vijf studies bestudeerde men specifiek de ontwikkeling van een angststoornis op latere leeftijd bij het kind. In alle vijf toonde men hierbij een associatie aan met als voornaamste prenatale stressfactoren: partner-relatieproblemen, prenatale depressieve en angstsymptomen, alsook angst specifiek gerelateerd aan de zwangerschap (verder zwangerschapsspecifieke angst genoemd). Angstige gedachten die hier voornamelijk onder beoordeeld werden, zijn gevoelens over: de maternale gezondheid tijdens de zwangerschap, de gezondheid van de baby, een potentiële miskraam en bevallingscomplicaties. In een relatief grootschalige ($n = 992$) longitudinale cohortstudie uit Duitsland (Martini e.a. 2010), alsook vanuit de MUSP-studie uit Australië ($n = 816$) (Phillips e.a. 2005) werd deze associatie zelfs aangetoond tot in de adolescentie, op een gemiddelde leeftijd van 15 jaar in beide studies.

VERBAND MET ONTSTAAN VAN DEPRESSIE BIJ HET KIND

In zeven studies bestudeerde men specifiek de ontwikkeling van een depressieve stoornis, waarbij zes studies duidelijk een associatie aantoonde met prenatale stress. Dit gold zowel voor stressvolle gebeurtenissen en de hiermee gepaard gaande subjectieve stress, als voor prenatale angst en depressie. De ALSPAC-studie, een grootschalige ($n = 2575$) longitudinale studie uit het VK, toonde aan dat antenatale depressie bij de moeder een onafhankelijke risicofactor is voor de ontwikkeling van een majeure depressie op 18-jarige leeftijd bij het kind (Pearson e.a. 2013).

In één studie trachtten Van den Bergh e.a. (2008) een onderscheid te maken tussen jongens en meisjes in de ontwikkeling van een depressie op 14-15-jarige leeftijd. In deze studie werd enkel een associatie aangetoond bij meisjes, niet bij jongens. Aangezien het slechts om een zeer

TABEL 1 Geïnccludeerde studies (n = 38) naar een associatie tussen prenatale maternale psychologische stress en de ontwikkeling van affectieve stoornissen bij het opgroeiende kind

1e auteur jaar	Studieopzet	N	Leeftijd kind	Methode Moeder
<i>Verband met ontstaan van angststoornissen en depressieve stoornissen bij het kind</i>				
Allen 1998	Crosssectioneel	579	Adolescentie	Retrograde bevraging via prenatal & perinatal event questionnaire
Phillips 2005	Prospectief, longitudinaal (MUSP)	816	15 jaar	DSSI
Leech 2006	Prospectief, longitudinaal	636	10 jaar	CES-D, STAI
<i>Verband met ontstaan van angststoornissen bij het kind</i>				
Martini 2010	Prospectief, longitudinaal	992	14-17 jaar	DSM-IV, M-CIDI
Davis 2012	Prospectief, longitudinaal	178	6-9 jaar	PSS, CES-DS, STAI, PRAQ
<i>Verband met ontstaan van depressieve stoornissen bij het kind</i>				
Van den Bergh 2008	Prospectief, longitudinaal	68	14-15 jaar	STAI
Pawlby 2009	Prospectief, longitudinaal	127	11 en 16 jaar	ICD-9-diagnose
Pearson 2013	Prospectief, longitudinaal, community-based (ALSPAC)	2475	18 jaar	EPDS
Slyckerman 2015	Prospectief, longitudinaal	620	11 jaar	PSS
<i>Verband met ontstaan van internaliserend gedrag bij het kind</i>				
<i>A. Mentale ontwikkelingsproblemen bij het kind – subschaal socio-emotionele ontwikkeling</i>				
Huizink 2003	Prospectief, longitudinaal	170	3 en 8 maanden	EPL, PRAQ
Buitelaar 2003	Prospectief, longitudinaal	170	3 en 8 maanden	EPL, PRAQ
Koutra 2013	Prospectief, longitudinaal, community-based	470	18 maanden	STAI, EPDS
Kim 2015	Prospectief, longitudinaal	343	6 en 12 maanden	JCQ
<i>B. Huilreactie op limitatie/verandering bij het kind – affectieve reactiviteit</i>				
Mohler 2006	Prospectief, longitudinaal	96	4 maanden	PESI, LEBI (retrograde bevraging)
Bergman 2007	Post-hocanalyse	125	1-1,5 jaar	SLEQ
Davis 2007	Prospectief, longitudinaal	247	2 maanden	CES-D, STAI, PSS
Henrichs 2009	Prospectief, longitudinaal (Generation R)	2997	6 maanden	BSI, POQ
Leung 2010	Prospectief, longitudinaal	33	10 maanden	APS (retrograde bevraging)
Rice 2010	Crosssectioneel	474	3 maanden	Retrograde bevraging via 11-puntslikertschaal

Kind	Resultaat Oorzakelijke prenatale stressfactor
SADS, DSM-III (observator)	Depressie: maternale angst en depressie ($p < 0,05$). Angststoornis: maternale angst en depressie, voorgeschiedenis van miskraam/doodgeboorte. Na correctie voor covariabelen: alleen nog associatie aangetoond tussen de ontwikkeling van angststoornissen en een voorgeschiedenis van miskraam/doodgeboorte.
SADS	Angststoornis: relatieproblemen ($p < 0,01$), SES ($p = 0,02$). Depressie: geen associatie aangetoond met relatieproblemen, noch SES.
CDI, RCMAS, EAS (moeder)	Angststoornis en depressie: maternale woede ($p < 0,05$), maternale depressie en angst ($p < 0,06$).
DSM-IV, M-CIDI (observator)	Verlatingsangst: SES ($p < 0,05$). Geen associatie met maternale angst.
ASEBA, CBCL (moeder en observator)	Angststoornis: SES, maternale depressie, ZW-specifieke angst ($p < 0,05$). Geen associatie met een algehele maternale angstige dispositie ($p = 0,12$).
CDI	Depressie bij meisjes: maternale angst. Depressie bij jongens: geen associatie met maternale angst.
SADS-L, CAPA (observator)	Depressie: maternale depressie is geen onafhankelijke risicofactor.
ICD-10 (observator)	Depressie: maternale depressie ($p = 0,047$), ook na correctie voor postnatale maternale depressie.
CES-DS, SDQ (ouders)	Depressie: SES ($p = 0,05$).
BSID	Geen specifieke data voor subschaal socio-emotionele ontwikkeling.
BSID, ITQ (moeder), IBQ (observator)	Geen specifieke data voor subschaal socio-emotionele ontwikkeling.
BSID-III (observator)	Lagere socio-emotionele ontwikkeling: maternale angst ($p < 0,05$). Geen significantie voor maternale depressie.
BSID-III (observator)	Geen specifieke data voor subschaal socio-emotionele ontwikkeling.
IRB (observator)	Huilreactie: SES ($p = 0,011$).
BSID-II, lab-TAB Fear (observator)	Angstig gedrag: partner-relatieproblemen ($r = 0,20-0,38$).
IBQ – fear subscale (moeder en observator)	Angstig gedrag: maternale angst en depressie ($p < 0,01$).
IBQ-R (ouders)	Angstig gedrag: ZW-specifieke angst ($p < 0,05$). Verdriet: ZW-specifieke angst ($p < 0,05$), maternale angst ($p < 0,001$).
Gedragsobservatie (observator)	Huilreactie: maternale angst en depressie en SES Ook na correctie voor postnatale stress.
DSM-IV, SDQ (ouders)	Angstig gedrag: geen associatie met maternale stress ($p = 0,361$), wel postnatale maternale stress ($p = 0,001$).

TABEL 1 Geïnccludeerde studies (n = 38) naar een associatie tussen prenatale maternale psychologische stress en de ontwikkeling van affectieve stoornissen bij het opgroeiende kind (vervolg)

1e auteur jaar	Studieopzet	N	Leeftijd kind	Methode Moeder
Rothenberger 2011	Prospectief, longitudinaal	104	5 maanden	PSQ, EPDS
Baibazarova 2013	Prospectief, longitudinaal	158	3 maanden	PSS, PRAQ, STAI
Nolvi 2016	Case-control study	282	6 maanden	EPDS, SCL-90 anxiety subscale, PRAQ
Thomas 2017	Prospectief, longitudinaal	254	3 en 6 maanden	EPDS, PAS
<i>C. Internaliserende symptomen bij het kind</i>				
O'Connor 2002a	Prospectief, longitudinaal (ALSPAC)	7144	4 jaar	EPDS, CCI
O'Connor 2002b	Prospectief, longitudinaal (ALSPAC)	7448	4 jaar	EPDS, CCI
O'Connor 2003	Prospectief, longitudinaal (ALSPAC)	6493	4 en 7 jaar	EPDS, CCI
Robinson 2008	Prospectief, longitudinaal (Raine)	1707	2 en 5 jaar	67-item life stress inventory
de Bruijn 2009	Prospectief, longitudinaal	132	1-4,5 jaar	EPDS, STAI, SCL-90-anxiety subscale
Blair 2011	Prospectief, longitudinaal	120	23 jaar	STAI, PRAQ
Barker 2011	Prospectief, longitudinaal (ALSPAC)	3298	7-8 jaar	EPDS, CCI
Loomans 2011	Prospectief, longitudinaal, community-based (ABCD)	3758	5 jaar	STAI
Betts 2014	Prospectief, longitudinaal (MUSP)	3925	14 jaar	DSSI, RSI
O'Donnell 2014	Prospectief, longitudinaal (ALSPAC)	7944	4-13 jaar	EPDS, CCI
Pina-Camacho 2015	Prospectief, longitudinaal (ALSPAC)	7814	2-7 jaar	EPDS
Rifkin-Graboi 2015	Prospectief, longitudinaal	119	1 jaar	STAI, EPDS
Sharp 2015	Prospectief, longitudinaal, epidemiologisch	243	2,5 jaar	EPDS, STAI
Martinez-Torteya 2016	Prospectief, longitudinaal	119	10 jaar	SVAWS, BDI, BSI-anxiety subscale
Lin 2017	Prospectief, longitudinaal	225	2-3 jaar	SCL-90, LESPW

SES: subjectief ervaren stress; ZW: zwangerschap; MUSP: Mater-University of Queensland Study of Pregnancy; ALSPAC: Avon Longitudinal Study of Parents and Children.

- Meetinstrumenten moeder: APS: Abbreviated Psychosocial Scale; BDI: Beck Depression Inventory; BSI: Brief Symptom Inventory; CCI: Crown Crisp Index; CES-DS: Center for Epidemiological Studies-Depression Scale; DSSI: Delusion States Symptom Inventory; EPDS: Edinburgh Prenatal Depression Scale; EPL: Everyday Problem List; JCQ: Job Content Questionnaire; LEI: Leipzig Event and Stressors Inventory; LESPW: Life Event Stress Scale for Pregnant Women; PAS: Pregnancy Anxiety Scale; PESI: Prenatal Emotional Stress Index; POQ: Pregnancy Outcome Questionnaire; PRAQ: Pregnancy Related Anxiety Questionnaire; PSQ: Prenatal Stress Questionnaire; PSS: Perceived Stress Scale; RSI: Reeder stress inventory; SLEQ: Stressful Life Events Questionnaire; STAI: State Trait Anxiety Inventory; SVAWS: Severity of Violence against Women Scales.

Kind	Resultaat Oorzakelijke prenatale stressfactor
IRB (observator)	Huilreactie: maternale depressieve symptomen in het tweede ($p < 0,01$) en derde trimester ($p < 0,05$).
IBQ-R (ouders)	Angstig gedrag: SES ($p < 0,05$).
IBQ-R (ouders)	Geen associatie met maternale angst. Geen afzonderlijke data voor ZW-specifieke angst.
IBQ (ouders), lab-TAB (observator)	Angstig gedrag: ZW-specifieke angst ($p < 0,01$). Geen associatie met maternale gegeneraliseerde angst en depressie.
	Minder aandachtzoekend gedrag: ZW-specifieke angst ($p < 0,001$). Geen associatie met maternale depressie.
SDQ, RPTS (ouders)	Maternale angst ($p < 0,01$). Geen associatie met maternale depressie.
RPTS (ouders)	Maternale angst ($p < 0,05$). Geen data voor maternale depressie.
SDQ, RPTS (ouders)	Maternale angst ($p < 0,05$). Geen data voor maternale depressie.
CBCL, CBCL (ouders)	Internaliserend gedrag op 5 jaar: SES ($p < 0,005$).
CBCL (ouders)	Internaliserend gedrag bij meisjes gerapporteerd door vaders: maternale angst ($p < 0,05$). Geen associatie bij rapportage door moeders.
ECBQ – Negative Affectivity subscale (moeder)	ZW-specifieke angst ($p < 0,01$). Geen associatie met maternale gegeneraliseerde angst ($p = 0,25$).
DAWBA (observator)	Maternale angst ($p < 0,05$). Geen associatie met maternale depressie.
SDQ (moeder, leerkracht)	Maternale angst en SES ($p < 0,001$).
YSR	Maternale angst en depressie en SES ($p < 0,05$).
SDQ (moeder)	Maternale angst en depressie ($p < 0,01$).
ITQ, SDQ (moeder)	Maternale depressie ($p < 0,001$).
ITSEA (moeder)	Na correctie voor covariabelen werd geen significantie meer aangetoond voor maternale angst en depressie.
CBCL (moeder)	Maternale angst ($p = 0,01$).
CDI, SADS en CBCL (moeder)	Blootstelling aan partnergeweld (enkel bij kindrapportage ($p = 0,03$) niet bij moederrapportage).
TTS (ouders)	Minder adaptief/sociaal gedrag: maternale depressie ($p < 0,02$) en SES ($p < 0,05$)

- Meetinstrumenten kind: ASEBA: Achenbach System of Empirically Based Assessment; BSID: Bayley Scales of Infant Development; CAPA: Child and Adolescent Psychiatric Assessment; CBCL: Child Behaviour Checklist; CDI: Children's Depression Inventory; CES-DS: Center for Epidemiological Studies-Depression Scale; DAWBA: Development and Well-Being Assessment; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; EAS: Emotionality; Activity; Sociability and Shyness Scale; ECBQ: Early Childhood Behaviour Questionnaire; IBQ: Infant Behaviour Questionnaire; ICD: International Classification of Diseases; IRB: The Infant reactivity battery of Kagan & Snidman; ITQ: Infant Temperament Questionnaire; ITSEA: Infant-Toddler Social and Emotional Assessment; Lab-TAB: Laboratory Temperament Assessment Battery; M-CIDI: Munich-Composite International Diagnostic Interview; RCMAS: Revised Children's Manifest Anxiety Scale; RPTS: Rutter Parent and Teacher Scales; SADS-L: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia in School-Aged Children; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; TTS: Toddler Temperament Scale; YSR: Youth Self-Report.

kleinschalige (n = 68) populatiestudie ging, is zeker nog grootschaliger onderzoek nodig om deze gendervariatie al dan niet te bevestigen.

Vanuit de MUSP-studie (n = 816) kon geen associatie aange-toond worden met depressieve stoornissen, waar deze wel een associatie aantoonde voor angststoornissen (Phillips e.a. 2005). Enige voorzichtigheid in het interpreteren van de MUSP-studie is wel nodig aangezien hun onderzoeksfocus niet specifiek gericht was op prenatale stress alleen, maar ook op vroegkinderlijke stressfactoren postnataal.

VERBAND MET ONTSTAAN VAN INTERNALISEREND GEDRAG

Internaliserend gedrag op zuigelingenleeftijd werd onder andere bestudeerd via de sociaal-emotionele ontwikkelingschaal van de *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* (BSID). Met deze schaal bestudeert men de sociale en emotionele ontwikkeling van jonge kinderen, waarbij belangrijke ontwikkelingsmijlpalen nagegaan worden. Zo toonden Koutra e.a. (2013) een associatie aan tussen prenatale angst, maar niet depressie, en een lagere socio-emotionele ontwikkeling van het kind.

In de vroege kinderleeftijd werd angstig gedrag en verdriet bestudeerd op basis van een huilreactie bij verandering of beperking. Hiervan toonde men in acht van de negen studies een associatie aan met prenatale maternale stress (zowel prenatale angst, depressie als subjectief ervaren stress). De sterkste associatie van het uiten van verdriet, angst en stress op een begrenzing/verandering werd aange-toond met zwangerschapsspecifieke angst. Dit gold zowel in kleinschalige populatiestudies (Nolvi e.a. 2016; Thomas e.a. 2017), alsook in de grootschalige Generation R-studie (n = 2997) (Henrichs e.a. 2009).

Meer naar de preadolescentie toe werd internaliserend gedrag eerder onderzocht aan de hand van vragenlijsten naar internaliserende symptomen. Hoge scores op internaliserende symptomen kunnen wijzen op meer problemen met depressie, terugtrekgedrag, gegeneraliseerde angst, verlatingsangst en/of geremdheid voor nieuwigheden (Rifkin-Graboi e.a. 2015). Slechts één nogal kleinschalige (n = 119) populatiestudie (Rifkin-Graboi e.a. 2015) kon geen associatie aantonen tussen prenatale angst/depressie en de ontwikkeling van internaliserende symptomen bij het kind.

De overige veertien studies toonden wel een overduidelijke evidentie aan voor een associatie van de ontwikkeling van internaliserende symptomen met prenatale maternale stress. De data omtrent welke specifieke prenatale stressfactoren verantwoordelijk zijn voor de ontwikkeling van internaliserende symptomen, waren nogal inconsistent, zelfs binnen de grootschalige ALSPAC-studie. Enerzijds toonden O'Connor e.a. (2002a, 2002b, 2003) en Barker e.a.

(2011) aan dat enkel prenatale angst en niet depressie geassocieerd was met meer internaliserende symptomen, respectievelijk tot op de leeftijd van 4 jaar en 7 jaar.

Gedeeltelijk inconsistent met deze data toonden O'Donnell e.a. (2014) een associatie aan voor zowel prenatale angst als depressie, aanhoudend tot de leeftijd van 13 jaar. Een mogelijke parameter die deze inconsistentie kan verklaren, is de langere follow-up alsook de degelijkheid in de analyses van de verschillende subschalen. De resultaten van O'Donnell e.a. (2014) werden bevestigd in een tweede grootschalige longitudinale cohortstudie (MUSP-studie; n = 3925; Betts e.a. 2014). Een derde grootschalige longitudinale cohortstudie is de ABCD-studie uit Nederland (n = 3758) waarbij de associatie voor internaliserende symptomen met prenatale maternale stress opnieuw werd bevestigd, dit voor zowel maternale angst alsook subjectief ervaren stress (Loomans e.a. 2011).

DISCUSSIE

Ons literatuuronderzoek onderbouwt de hypothese van foetale programmering waarbij prenatale maternale psychologische stress (angst, depressie en subjectief ervaren stress) de ontwikkeling van affectieve stoornissen bij het opgroeiende kind in de hand werkt. Deze bevindingen lijken in grootschalige geboortecohortstudies ook aan te houden tot in de adolescentie. Toch moeten we constateren dat de resultaten voor de ontwikkeling van angststoornissen consistentere blijken te zijn dan die voor de ontwikkeling van depressieve stoornissen.

Het niet volledig overeenkomen van de onderliggende biologische mechanismen van symptomen van depressie, angst en subjectief ervaren stress zou hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn. Hoewel onze kennis van de etiologie van angst en depressie tamelijk beperkt is, heeft onderzoek overeenkomsten gevonden in hun neurobiologie, genetische structuur en persoonlijkheidskenmerken (Wardenaar 2012). Toch blijken er ook vele verschillen te zijn. Onderzoek van hersenbeeldvorming heeft onder andere aange-toond dat zowel angst als depressie een hyperactiviteit vertoont in de amygdala, maar dat deze hyperactiviteit zich mogelijk anders manifesteert (Pannekoek e.a. 2015). Verschillen in microstructuur of connectiviteit tussen de prefrontale cortex en de amygdala kunnen hier verantwoordelijk voor zijn (Jalbrzikowski e.a. 2017).

Aangezien er mogelijk een verschil is tussen de associatie stress-angst en stress-depressie, is het meer specificeren van maternale prenatale risicofactoren en hun specifieke effect op de neuro-ontwikkeling met het oog op toekomstig onderzoek zeer belangrijk. Een rechtstreekse vergelijking van de verschillen tussen de associaties stress-angst en stress-depressie lijkt dan ook zinvol te zijn.

Vanuit ons literatuuronderzoek lijkt de meest consistente evidentie er te zijn voor zwangerschapsspecifieke angst en de ontwikkeling van angststoornissen, angstig en minder aandachtzoekend gedrag alsook verdriet bij het opgroeiende kind. Deze bevindingen zouden kunnen aantonen dat het niet alleen zinvol is om te screenen op zwangerschapsdepressie, maar meer uitgebreid ook op algehele prenatale stress en zwangerschapsspecifieke angst.

Beperkingen

Aangezien dit literatuuroverzicht geen statistische meta-analyse inhoudt, wat buiten onze beschouwing lag, moeten we wel enige voorzichtigheid inbouwen in het interpreteren en veralgemenen van onze resultaten. Ook moeten we enkele beperkingen benadrukken van dit literatuuroverzicht.

We hebben ons enkel gericht op humaan, epidemiologisch onderzoek en hebben enkel een descriptieve analyse uitgevoerd van de resultaten. Een beperking waar dit soort epidemiologisch onderzoek mee te kampen heeft, is dat blootstelling aan de maternale prenatale omgeving niet willekeurig is en dat de impact op de foetus ook beïnvloed kan zijn door erfelijke maternale karakteristieken.

Ook de grote variatie in methodologie binnen de verschillende studies maakt het soms moeilijk om tot eenduidige conclusies te komen. Daarenboven baseert de overgrote meerderheid van het onderzoek zich op symptomen en

niet op bevestigde diagnoses door een clinicus. Ook de impact van de duur en timing van pre- en postnatale vroege stressoren dienen verder onderzocht te worden.

Een laatste overweging die we moeten maken, is dat prenatale stress en de ontwikkeling van affectieve stoornissen ook gemedieerd kan zijn door andere prenatale of postnatale omgevingsfactoren. In meerdere studies heeft men echter een poging gedaan om in de analyses te corrigeren voor deze versturende variabelen en doorgaans werd de associatie tussen antenatale maternale stress en affectieve problemen bij het kind alsnog bevestigd. Dit onderbouwt opnieuw de hypothese van prenatale programmering.

CONCLUSIE

Dit literatuuronderzoek onderbouwt de hypothese van foetale programmering waarbij prenatale maternale psychologische stress (angst, depressie en subjectief ervaren stress) de ontwikkeling van affectieve stoornissen bij het opgroeiende kind in de hand werkt. Deze bevindingen lijken in grootschalige geboortecohortstudies ook aan te houden tot in de adolescentie. Hierbij blijken de resultaten voor prenatale angst meer consistent te zijn dan voor prenatale depressie. Deze resultaten onderbouwen het belang van de ontwikkeling en het gebruik van screeningsinstrumenten tijdens en na de zwangerschap in de vroege detectie van zwangerschapsdepressie en angst.

LITERATUUR

- Allen NB, Lewinsohn PM, Seeley JR. Prenatal and perinatal influences on risk for psychopathology in childhood and adolescence. *Dev Psychopathol* 1998; 10: 513-29.
- Baibazarova E, van de Beek C, Cohen-Kettenis PT, Buitelaar J, Shelton KH, e.a. Influence of prenatal maternal stress, maternal plasma cortisol and cortisol in the amniotic fluid on birth outcomes and child temperament at 3 months. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 907-15.
- Barker ED, Jaffee SR, Uher R, Maughan B. The contribution of prenatal and postnatal maternal anxiety and depression to child maladjustment. *Depress Anxiety* 2011; 28: 696-702.
- Bergh BR Van den. Het belang van de prenatale levensfase voor de ontwikkeling van psychopathologie. *Kind en Adolescent: Tijdschrift voor pedagogiek, Psychiatrie en Psychologie* 2002; 23: 97-111.
- Bergh BR Van Den, Van Calster B, Smits T, Van Huffel S, Lagae L. Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self-reported depressive symptoms in adolescence: a prospective study on the fetal origins of depressed mood. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 536-45.
- Bergman K, Sarkar P, O'Connor TG, Modi N, Glover V. Maternal stress during pregnancy predicts cognitive ability and fearfulness in infancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1454-63.
- Betts KS, Williams GM, Najman JM, Alati R. Maternal depressive, anxious, and stress symptoms during pregnancy predict internalizing problems in adolescence. *Depress Anxiety* 2014; 31: 9-18.
- Blair MM, Glynn LM, Sandman CA, Davis EP. Prenatal maternal anxiety and early childhood temperament. *Stress* 2011; 14: 644-51.
- Buijn A de, van Bakel H, van Baar AL. Sex differences in the relation between prenatal maternal emotional complaints and child outcome. *Early Hum Dev* 2009; 85: 319-24.
- Buitelaar JK, Huizink AC, Mulder EJ, de Medina PG, Visser GH. Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 553-60.
- Buss C, Entringer S, Wadhwa PD. Fetal programming of brain development: intrauterine stress and susceptibility to psychopathology. *Sci Signal* 2012; 5: 7.
- Davis EP, Glynn LM, Schetter CD, Hobel C, Chic-Desmet A, e.a. Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 737-46.

- Davis EP, Sandman CA. Prenatal psychological predictors of anxiety risk in preadolescent children. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1224-33.
- Graaf R de, ten Have M, van Dorsselaer S. The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2): Design and methods. *Int J Methods Psychiatr Res* 2010; 193: 125-41.
- Henrichs J, Schenk JJ, Schmidt HG, Velders FP, Hofman A, e.a. Maternal pre- and postnatal anxiety and infant temperament. *The Generation R Study. Infant Child Dev* 2009; 18: 556.
- Heyden J Van der, Charafeddine R (red.). Gezondheidsenquête 2013. Rapport 1: Gezondheid en Welzijn. Samenvatting van de onderzoeksresultaten D/2014/2505/52 – intern referentienummer: PHS Report 2014-030.
- Huizink AC, Robles de Medina PG, Mulder EJ, Visser GH, Buitelaar JK. Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44: 810-8.
- Itinera Institute. Hoe gezond is de geestelijke gezondheidszorg in België? De feiten achter de mythen. 2013. <https://www.itinerainstitute.org/nl/artikel/hoe-gezond-de-geestelijke-gezondheidszorg-belgie-de-feiten-achter-de-mythen-1/>
- Jalbrzikowski M, Larsen B, Hallquist MN, Foran W, Calabro F, e.a. Development of white matter microstructure and intrinsic functional connectivity between the amygdala and ventromedial prefrontal cortex: Associations with anxiety and depression. *Biol Psychiatry* 2017; 82: 511-21.
- Kim E, Park H, Hong YC, Ha M, Kim Y, e.a. Effect of maternal job strain during pregnancy on infant neurodevelopment by gender at 6 and 12 months: Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Ann Occup Environ Med* 2015; 27: 8.
- Koutra K, Chatzi L, Bagkeris M, Vassilaki M, Bitsios P, e.a. Antenatal and postnatal maternal mental health as determinants of infant neurodevelopment at 18 months of age in a mother-child cohort (Rhea Study) in Crete, Greece. *Soc Psychiatry Epidemiol* 2013; 48: 1335-45.
- Leech SL, Larkby CA, Day R, Day NL. Predictors and correlates of high levels of depression and anxiety symptoms among children at age 10. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 223-30.
- Leung E, Tasker SL, Atkinson L, Vaillancourt T, Schulkin J, e.a. Perceived maternal stress during pregnancy and its relation to infant stress reactivity at 2 days and 10 months of postnatal life. *Clin Pediatr* 2010; 49: 158-65.
- Lin Y, Xu J, Huang J, Jia Y, Zhang J e.a. Effects of prenatal and postnatal maternal emotional stress on toddlers' cognitive and temperamental development. *J Affect Disord* 2017; 207: 9-17.
- Loomans EM, van der Stelt O, van Eijsden M, Gemke RJ, Vrijotte T, e.a. Antenatal maternal anxiety is associated with problem behaviour at age five. *Early Hum Dev* 2011; 87: 565-70.
- Martinez-Torteya C, Bogat GA, Levendosky AA, von Eye A. The influence of prenatal intimate partner violence exposure on hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity and childhood internalizing and externalizing symptoms. *Dev Psychopathol* 2016; 28: 55-72.
- Martini J, Knappe S, Beesdo-Baum K, Lieb R, Wittchen HU. Anxiety disorders before birth and self-perceived distress during pregnancy: Associations with maternal depression and obstetric, neonatal and early childhood outcomes. *Early Hum Dev* 2010; 86: 305-10.
- Möhler E, Parzer P, Brunner R, Wiebel A, Resch F. Emotional stress in pregnancy predicts human infant reactivity. *Early Hum Dev* 2006; 82: 731-7.
- Nolvi S, Karlsson L, Bridgett DJ, Korja R, Huizink AC, e.a. Maternal prenatal stress and infant emotional reactivity six months postpartum. *J Affect Disord* 2016; 199: 163-70.
- O'Connor TG, Heron J, Glover V, Alspac Study Team. Antenatal anxiety predicts child behavioral/emotional problems independently of postnatal depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002a; 41: 1470-7.
- O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal study of parents and children. *Br J Psychiatry* 2002b; 180: 502-8.
- O'Connor TG, Heron J, Golding J, Glover V, Alspac Study Team. Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44: 1025-36.
- O'Donnell KJ, Glover V, Barker ED, O'Connor TG. The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. *Dev Psychopathol* 2014; 26: 393-403.
- Pannekoek JN, van der Werff SJ, van Tol MJ, e.a. Investigating distinct and common abnormalities of resting-state functional connectivity in depression, anxiety, and their comorbid states. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1933-42.
- Pawlby S, Hay DF, Sharp D, Waters CS, O'Keane V. Antenatal depression predicts depression in adolescent offspring: prospective longitudinal community-based study. *J Affect Disord* 2009; 113: 236-43.
- Pearson RM, Evans J, Kounali D, Lewis G, Heron J, e.a. Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: risks and possible mechanisms for offspring depression at age 18 years. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 1312-9.
- Phillips NK, Hammen CL, Brennan PA, Najman JM, Bor W. Early adversity and the prospective prediction of depressive and anxiety disorders in adolescents. *J Abnorm Child Psychol* 2005; 33: 13-24.
- Pina-Camacho L, Jensen SK, Gaysina D, Barker ED. Maternal depression symptoms, unhealthy diet and child emotional-behavioural dysregulation. *Psychol Med* 2015; 45: 1851-60.
- Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis – 2012 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 1-11.

- Rice F, Harold GT, Boivin J, van den Bree M, Hay DF, e.a. The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: disentangling environmental and inherited influences. *Psychol Med* 2010; 40: 335-45.
- Rifkin-Graboi A, Meaney MJ, Chen H, Bai J, Hameed WB e.a. Antenatal maternal anxiety predicts variations in neural structures implicated in anxiety disorders in newborns. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 313-21.
- Robinson M, Oddy WH, Li J, Kendall GE, de Klerk NH, e.a. Pre- and postnatal influences on preschool mental health: a large-scale cohort study. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49: 118-28.
- Rothenberger SE, Resch F, Doszpod N, Moehler E. Prenatal stress and infant affective reactivity at five months of age. *Early Hum Dev* 2011; 87: 129-36.
- Sharp H, Hill J, Hellier J, Pickles A. Maternal antenatal anxiety, postnatal stroking and emotional problems in children: outcomes predicted from pre- and postnatal programming hypotheses. *Psychol Med* 2015; 45: 269-83.
- Slykerman RF, Thompson J, Waldie K, Murphy R, Wall C, e.a. Maternal stress during pregnancy is associated with moderate to severe depression in 11-year-old children. *Acta Paediatr* 2015; 104: 68-74.
- Thomas JC, Letourneau N, Campbell TS, Tomfohr-Madsen L, Giesbrecht GF, e.a. Developmental origins of infant emotion regulation: mediation by temperamental negativity and moderation by maternal sensitivity. *Dev Psychol* 2017; 53: 611-28.
- Wardenaar KJ. Syndromes versus symptoms: towards validation of a dimensional approach of depression and anxiety. [proefschrift]. Leiden: Leiden University; 2012.

SUMMARY

Prenatal psychological stress and the development of affective disorders in children: literature review

M. TORBEYNS, S. CLAES, M. MORRENS, T. HOMPES

BACKGROUND The prenatal period appears to be important not only for the development of somatic disorders, but also for the development of psychiatric disorders. Stress and the way people deal with this may play an important role.

AIM To investigate to what extent prenatal maternal psychological stress is a risk factor for the development of affective disorders in the child, and to demonstrate the importance of systematic screening of the psychological well-being of pregnant mothers and mothers with a pregnancy wish.

METHOD A systematic literature review via a search in PubMed and Web of Science for articles in English or Dutch.

RESULTS Prenatal maternal anxiety, depression and subjectively experienced stress are important risk factors in the development of affective disorders in the child, influencing the development of both anxiety disorders and depression.

CONCLUSION This literature research substantiates the fetal programming hypothesis in which prenatal maternal psychological stress (anxiety, depression and subjectively experienced stress) influences the development of affective disorders in the growing child.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)10, 699-709

KEY WORDS affective disorder, developmental origins of health and disease; fetal programming; prenatal stress; psychopathology