

## **Samenvatting**

Op basis van eerder bewijs dat blootstelling aan moeilijkheden tijdens de perinatale periode en cognitieve en neuropsychiatrische uitkomsten geassocieerd zijn, onderzocht dit proefschrift perinatale determinanten van hersenontwikkeling in een prospectief populatiecohort van kinderen en hun ouders.

Na een kort overzicht van de structuur en het ontwikkelingsproces van de menselijke hersenen, wordt in hoofdstuk 1 de 'Developmental Origins of Health and Disease' (DOHaD) -hypothese uitgewerkt die dient als het theoretisch raamwerk voor de huidige studies en beschrijf ik bestaande kennis over de besproken onderwerpen. De algemene en specifieke doelen en setting van dit proefschrift worden aan het einde van dit hoofdstuk beschreven.

In hoofdstuk 2 onderzochten we depressieve klachten van de moeder in relatie tot de hersenenontwikkeling van kinderen. Hoofdstuk 2.1 laat zien dat depressieve klachten van de moeder tijdens de zwangerschap gerelateerd waren aan verschillen in de microstructuur van witte stof in de uncinate fasciculus en de cingulum-bundel in kinderen van 6-9 jaar. Sommige van deze associaties kunnen vertroebeld worden door genetische aanleg of gedeelde factoren (blootstelling van vaders aan depressieve klachten vertoonde bijvoorbeeld ook associaties, hoewel de grootte van het effect kleiner was). In hoofdstuk 2.2 hebben we gegevens over depressieve klachten van de moeder, die herhaaldelijk zijn gemeten vanaf de zwangerschap tot de late kinderjaren, en neuroimaging-gegevens van kinderen op de leeftijd van 9-11 jaar gebruikt. De analyse waarin één tijdstip meegenomen is, toonde aan dat maternale depressieve klachten op 2 maanden postnataal een lager totaal grijze stof volume voorspelden in kinderen van 9-11 jaar. Dit lagere grijze stof volume medieerde ook de relatie tussen postnatale maternale depressieve klachten (2 maanden) en aandachtsproblemen in kinderen op 9-11 jaar. De latent class growth analyses suggereerden verder dat kinderen van moeders met aanhoudend verhoogde depressieve klachten gedurende de perinatale periode lagere totale grijze en witte stof volumes, en ook verminderde globale fractionele anisotropie hadden. Maternale depressieve klachten, beoordeeld op 3 jaar of 10 jaar, waren niet gerelateerd aan de ontwikkeling van de hersenen van kinderen.

In hoofdstuk 3 onderzochten we de associaties tussen intra-uteriene blootstelling aan verschillende voedingsstoffen en de ontwikkeling van de hersenen tijdens de kindertijd. In hoofdstuk 3.1 vonden we weinig bewijs voor associaties tussen maternale vitamine D [gekwantificeerd door 25(OH)D] concentraties (gemeten op één moment) en de hersenmorfologie van kinderen. Kinderen die werden blootgesteld aan aanhoudende vitamine D deficiëntie [25(OH)D <25 nmol/L] vertoonden lagere totale grijze en totale witte stof volumes, maar ook regionale corticale verschillen zoals een kleiner oppervlak en minder gyrificatie. Deze bevindingen suggereren dat het belang van is gezonde vitamine D spiegels te behouden gedurende de tweede helft van de zwangerschap voor een gunstige hersenontwikkeling tijdens de kindertijd. Als vervolg op eerder werk van onze onderzoeksgroep, onderzocht hoofdstuk 3.2 de foliumzuur spiegels van de moeder tijdens de zwangerschap en de hersenmorfologie van het kind beoordeeld op 9-11 jaar. Hierin werd aangetoond dat kinderen die werden blootgesteld aan een foliumzuurdeficiëntie (d.w.z., foliumzuur concentratie van de moeder <7 nmol/L) in utero, een lager totaal hersenvolume en lager cerebraal witte stof volume hadden, vergeleken met de controlegroep. Bovendien toonde de analyse met herhaalde metingen aan dat het verminderde globale hersenvolume ontstond in het derde trimester en bleef tot in de late kinderjaren bestaan. In hoofdstuk 3.3 en 3.4 hebben we de maternale vetzuurstatus onderzocht in relatie tot de hersenenontwikkeling van kinderen. Ten eerste vonden we een omgekeerd U-vormige relatie tussen maternale plasmaconcentraties van  $\omega$ -3 meervoudig onverzadigde vetzuren (Engelse afkorting: PUFAs) en de totale grijze en witte stof volumes van kinderen op de leeftijd van 9-11 jaar, hoewel de omgekeerde associatie aan de bovenkant van het spectrum niet duidelijk was door de brede betrouwbaarheidsintervallen. Een vergelijkbare relatie werd gevonden tussen de docosahexaenzuur concentraties van de moeder en het totale witte stof volume van het kind. Er werden geen associaties gevonden tussen maternale PUFA spiegels tijdens de zwangerschap en de microstructuur van witte stof in kinderen. Vervolgens hebben we ons gericht op transvetzuren (Engelse afkorting: TFAs), een groep vetzuren die voornamelijk kunstmatig is en vooral bekend staat om nadelige effecten op de cardiovasculaire en metabolische gezondheid. Door conventionele regressie te gebruiken, ontdekten we dat hogere TFA concentraties van de moeder een kleinere hoofdmtrek van de foetus in het derde trimester en een langzamere groei van het hoofd tussen het tweede en het derde trimester voorspelden, hoewel er geen verschillen werden waargenomen in het globale hersenvolume van het kind op de leeftijd van 9-11 jaar. Deze

bevindingen werden verder ondersteund door een analyse van instrumentele variabelen waarbij de kalendertijd van de meting van TFAs bij de moeder als instrumentele variabele werd gebruikt.

In hoofdstuk 4 onderzochten we de associatie van zwangerschapsduur bij de geboorte als een continuüm met de morfometrie van de hersenen van kinderen op de leeftijd van 9-11 jaar. De resultaten toonden aan dat de zwangerschapsduur bij de geboorte positief en lineair geassocieerd was met globale en regionale hersenvolumes, maar ook met oppervlakte en gyrificatie in een groot deel van de hersenen van het kind. Deze associaties bleven consistent, zelfs zonder vroeggeboorte of complicaties. Deze studie suggereert dat elke zwangerschapsweek aan de ontwikkeling van de hersenen bijdraagt en dat dus onnodige keizersneden verminderd moeten worden, wat in overeenstemming is met de WHO-aanbeveling.

Hoofdstuk 5 vat de belangrijkste bevindingen van de bovenstaande studies samen, interpreteert de methodologische overwegingen, belicht de klinische implicaties en geeft aanwijzingen voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek.