

# Duizend dagen voor een mensenleven

## ■ ONTWIKKELINGSBIOLOGIE

Door Maartje Kouwen

**De effecten zijn subtiel, maar onmiskenbaar: de eerste duizend dagen van een mensenleven leggen de basis voor de geestelijke en fysieke gezondheid in de rest van het leven, en zelfs daarna.**

Ieder mensenleven begint op dezelfde manier: met slechts één bevruchte eicel. De omgeving van die eicel verschilt echter van mens tot mens. Of de eicel zich ontwikkelt *in vitro* of in een baarmoeder, in tijden van overvloed of juist schaarste. De omgevingsinvloed blijkt van groot belang, en werkt door op de menselijke gezondheid, cognitie, welbevinden en zelfs de arbeidsmarkt. Steeds meer onderzoeken wijzen erop dat de eerste duizend dagen van een mensenleven – van conceptie tot de tweede verjaardag – een blijvende invloed heeft op de rest van het leven.

De eerste duizend dagen zijn van zo'n grote invloed dat de Amsterdamse hoogleraar vroege ontwikkeling en gezondheid Tessa Roseboom er een boek aan wijdde met de gelijknamige

titel *De eerste duizend dagen*, dat 18 april verscheen. Veel bewijzen voor die verstrekkende gevolgen leverde het Nederlandse Hongerwinteronderzoek: het langlopende onderzoek van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam aan kinderen die vanuit de baarmoeder de Nederlandse Hongerwinter van 1944/1945 meemaakten, waarvan Roseboom projectleider is en dat wereldfaam verwierf. 'In het begin verklaarden mensen me voor gek: "Denk je nu echt dat die omstandigheden vijftig jaar later nog merkbaar zijn?". Inmiddels is het niet meer onwaarschijnlijk dat die eerste fase zo'n belangrijk effect heeft', zegt Roseboom.

De Hongerwinter trof Nederland tijdens de ongewoon koude winter van 1944 in de Tweede Wereldoorlog. Door spoorwegstakingen, trans-

portblokkades en dichtgevroren wateren, raakte het westen verstoten van voedsel en kolen. Het dagrantsoen viel terug naar twee aardappelen, twee sneetjes brood en een halve suikerbiet; niet meer dan 400 calorieën. Ook talloze baby's maakten die hongerwinter mee, vanuit de baarmoeder. Ondanks de omstandigheden werden geboortes ook in die tijd uitzonderlijk goed gedocumenteerd, in de kou en bij kaarslicht.

### Valse start

Behalve de tragische twintigduizend dodelijke slachtoffers leverde de Hongerwinter ook een uniek natuurlijk experiment op. Ondervoeding bij mensen is moeilijk experimenteel te toetsen. En in tegenstelling tot hongersnoden zoals in 1870 in Parijs, 1941 in Leningrad en tegenwoordig in Afrika, was de Nederlandse Hongerwinter kortstondig, hevig en bovenal: goed gedocumenteerd. Dankzij de geboortedossiers worden vele van deze hongerwintersbaby's tot op de dag van vandaag in detail gevolgd en onderzocht. Daaruit blijkt dat veelvoorkomende ziektes aan nieren, hart, vaten en longen hun oorsprong hebben in de baarmoeder, evenals borstkanker, depressie en obesitas. Ook blijkt de timing van de ondervoeding een belangrijk effect te hebben (*Maturitas*, 2011). Kinderen die zijn verwekt tijdens de Hongerwinter – en dus de schaarste meemaakten toen hart, hersenen, bloedvaten en lever werden aangelegd – hebben op latere leeftijd vaker hart- en vaatziekten, psychische klachten en een verstoorde leverfunctie (*Heart*, 2000; *The Lancet*, 1998; *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2012). Hongerwintersbaby's die ondervoed waren tijdens het midden van zwangerschap – ten tijde van de aanleg van luchtwegen en nieren – ondervinden later vaker long- en nierziekten (*Reproductive toxicology*, 2005). Kinderen die werden geboren in de Hongerwinter – en de hongersnood alleen op het laatst meemaakten, toen gespecialiseerde cellen werden geproduceerd – hebben vaker suikerziekte (*Reproductive toxicology*, 2005). Momenteel worden de hongerwintersbaby's opgeroepen voor een volgende stap: onderzoek naar versnelde veroudering en verhoogde kans op alzheimer, waarvoor al eerder aanwijzingen bestonden (*PNAS*, 2010). En er is meer: economen toonden aan dat de Hongerwinter bij mannen doorwerkt in minder deelname aan de arbeidsmarkt, meer ziekenhuisopnames en grotere gevoeligheid voor stress bij levensgebeurtenissen (*Journal of Health Economics*, 2015). Inmiddels is ook onderzoek aan de kinderen van de hongerwintersbaby's mogelijk, en zelfs aan hun kleinkinderen. Het is niet ondenkbaar dat de Hongerwinter ook op die volgende genera-

ties doorwerkt. 'De eicel waaruit je bent ontstaan zat al in je oma', zegt Roseboom. 'Dat betekent niet dat je lot bezegeld is', nuanceert Roseboom, zelf kind van twee hongerwintersbaby's. 'De verschillen zijn subtiel. Op basis van onderzoeksgegevens kun je individuele hongerwintersbaby's er niet uitpikken. Maar als groep doen ze het onmiskenbaar slechter, op allerlei gebieden.' Zelfs al groeiden hongerwinterkinderen na de oorlog op in relatieve welvaart, ze hebben vergelijkbare gezondheidsklachten als kinderen die langdurig met honger kampten in bijvoorbeeld Bangladesh en in China na Mao's Grote Sprong Voorwaarts (*Annual Review of Public Health*, 2013). Kinderen uit Zimbabwaanse gezinnen die jonger waren dan 2 jaar toen daar de hongersnood in 1982 toesloeg, zijn op latere leeftijd kleiner, genoten minder onderwijs en hebben een lager inkomen dan broers en zussen uit hetzelfde gezin (*Oxford Economic Paper*, 2006). Dat duidt er nog meer op dat die vroege periode zo kritiek is. En juist doordat die effecten zo breed zijn, is er ook veel winst te behalen. Ook letterlijk: elke dollar die geïnvesteerd wordt in het tegengaan van ondervoeding, levert 16 dollar op (*Global Nutrition Report*, 2017): een gezonde baby gaat later vaker naar school, doet het beter op de ar-

## De eerste drie dagen

In 1978 was het wereldnieuws: de geboorte van de eerste baby die het resultaat was van een succesvolle ivf-behandeling. Zowel stellen die ongewenst kinderloos waren als artsen waren zo blij met de doorbraak, dat onderzoek en kritische vraagtekens over de gezondheid, groei en ontwikkeling van deze kinderen lange tijd uitbleven. Pas achttien jaar na de geboorte van de eerste ivf-baby verscheen het eerste wetenschappelijke artikel over de groei van ivf-kinderen (*Pediatrics*, 1996).

Inmiddels zijn er meer onderzoeken, die kleine maar consistente verschillen laten zien. Een recente meta-analyse laat zien dat ivf-kinderen gemiddeld een hogere bloeddruk hebben, minder goede hartfunctie en dikkere bloedvatwanden dan spontaan verwekte kinderen (*Fertility and Sterility*, 2017).

Geheel verwonderlijk is het niet dat er verschillen zijn. Vlak na de bevruchting wordt het genoom ontdaan van alle methylering, en epigenetisch geherprogrammeerd met methylgroepen uit de omgeving. En die omgeving ziet er *in vitro* anders uit dan in de baarmoeder. Het prille begin van die eerste duizend dagen na conceptie kan dus al een blijvende invloed hebben op het kind.

Dierproeven wijzen erop dat onder meer kweekmedium, kweekduur, temperatuur en hormonale stimulatie daarop van invloed zijn. Bij mensen is moeilijker vast te stellen welke effecten aan de techniek zijn toe te schrijven, want niet alleen de manier van conceptie verschilt tussen ivf-kinderen en spontaan verwekte kinderen, ook de ouders verschillen: die hebben immers vruchtbaarheidsproblemen. De stofwisseling van onvruchtbare ouders wijkt af, evenals hun gemiddelde leeftijd.

De ultieme controle vormen ouders die via ivf een kind kregen én toch ook spontaan zwanger raakten. Door ivf-kinderen te vergelijken met spontaan verwekte kinderen van ouders met vruchtbaarheidsproblemen, blijkt dat effecten slechts deels te wijten zijn aan de onvruchtbaarheid van de ouders, en dus ook deels aan de ivf-techniek kunnen liggen.

Het kweekmedium lijkt een belangrijke invloed te hebben op de groei: afhankelijk van het type kweekmedium voor de eerste drie dagen na bevruchting, vertonen ivf-kinderen een verschil in lichaamsgewicht tijdens de echo, bij de geboorte – met een verschil van 200 gram – en zelfs als peuter (*Human reproduction*, 2010 en 2014).

