



DE TH1-IMMUNITEIT VAN DE ZWANGERE
WORDT AFGEZWAKT OM DE ONGEBORENE
TE BESCHERMEN, MAAR DAT MAAKT HEM
OOK KWETSBAAR.

Samenvatting

Negen maand heeft één eenvoudige cel nodig om uit te groeien tot voldragen baby. Deze periode is niet alleen cruciaal voor het verdere leven van de baby tot volwassene, maar ook voor volgende generaties. Veel ziekten zijn niet zonder meer genetisch bepaald, maar congenitaal; ze worden gemaakt in de baarmoeder. Het is evident dat voedingsgewoonten, roken, geneesmiddelengebruik, ziekten bij de moeder allemaal het verschil uitmaken tussen een gezonde of ongezonde baby. Er bestaat een duidelijke relatie tussen het darmmicrobioom van de moeder en het ontstaan van metabole ziekten bij het kind. En er is grote kans dat een obese zwangere een obees kind baart. Naast een gezonde leefstijl kunnen ook supplementen wezenlijk bijdragen aan een ziektevrij leven in en vervolgens voor vele decennia buiten moeders buik.



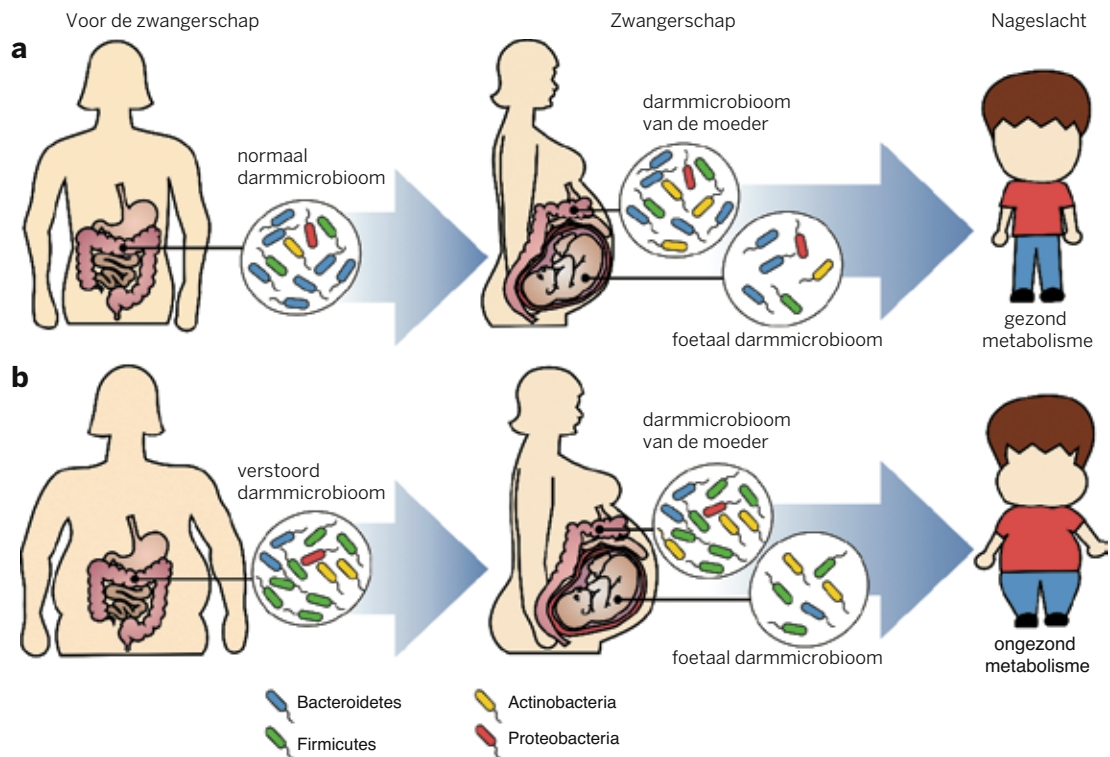
Ziektepreventie door prenatale programmatie

Tijdens de zwangerschap wordt, ter bescherming van haar baby, het immuunsysteem van de moeder afgezwakt, met name haar Th1-immuniteit. T-lymfocyten zijn een belangrijke bron van cytokines. Deze cellen dragen specifieke antigeenreceptoren op hun celwand om vreemde pathogenen te herkennen. Zij herkennen ook normale cellen ten opzichte van vreemde cellen. Er zijn twee subsets van T-lymfocyten: enerzijds de T-helpercellen 1 voor antitumorale respons en anderzijds de T-helpercellen 2 voor vorming van antilichamen.

Die afzwakking van de Th1-immuniteit van de zwangere krijgt wonderlijk weinig aandacht. De Th1-cellen worden bij haar deels uitgeschakeld om te voorkomen dat het vreemde weefsel in haar baarmoeder opgeruimd wordt. Voor het kind heeft dit ook een nadeel omdat Th1-cellen pas ná de geboorte ontwikkeld kunnen worden, in tegenstelling tot de aangeboren Th2-cel-immuniteit die het kind van de moeder meekrijgt.^[2] Dit heeft eveneens consequenties voor de moeder, zoals meer kans op infecties, bijvoorbeeld blaas- en vaginale ontstekingen die op hun beurt gerelateerd worden met vroeggeboorte.^[3]

Vroeggeboorte heeft dan weer invloed op het ontstaan van mogelijke pathologie zoals diabetes en vasculaire ziekten bij kind of volwassene, maar die zijn de eerste jaren na de geboorte onzichtbaar. Omdat ze zich pas later aandienen wordt dit meestal bestempeld als 'er is geen verband',^[4]

Zeker zo invloedrijk is een gezond darmmicrobioom bij de moeder; niet alleen vanwege de immuniteit van de moeder maar ook voor de ontwikkeling van het immuunsysteem van de pasgeboren baby.^[5] Een gestoord darmmicrobioom, >



FIGUUR 1. Relatie tussen het darmmicrobioom van de moeder en het ontstaan van metabole ziekten bij het kind.^[6] Verandering in de darmmicrobioom-samenstelling gedurende de zwangerschap bij vrouwen met een gezond gewicht (a) en bij vrouwen met overgewicht (b).
Hoe het darmmicrobioom zich verplaatst naar het kind in utero is nog onduidelijk. Verstoring in het darmmicrobioom leidt tot een predispositie voor metabole verstoring bij het nageslacht.

bijvoorbeeld door antibiotica, kan daarenboven specifieke condities uitlokken bij de moeder zoals obesitas. Dit blijkt verregaande gevolgen te hebben in het ontstaan van een brede waaier van ziekten bij de baby zoals astma, eczeem en allergieën.^[6]

Een gezond darmmicrobioom begint bij goede voedingsgewoonten. Uit onderzoek van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam blijkt dat moeders die tijdens de zwangerschap ongezond leven, twee tot drie keer zoveel risico lopen dat hun kind een groeiachterstand oploopt en daardoor te vroeg of te klein geboren wordt. Dit zijn bovendien twee belangrijke oorzaken van babysterfte. Ook lopen zulke kinderen op latere leeftijd meer risico op hart- en vaatziekten, overgewicht en diabetes. De onderzoekers pleiten voor een betere voorlichting aan aanstaande moeders. De resultaten zijn gepubliceerd in het gezaghebbende Amerikaanse geneeskundige tijdschrift *Journal of the American Medical Association*.^[7]

De kwaliteit van de omgeving van de vrucht is cruciaal voor zijn verdere ontwikkeling. Daarom moet speciale aandacht worden besteed aan zwangere vrouwen met een specifieke of eenzijdige voeding. Er zijn associaties gevon-

den tussen dieet tijdens zwangerschap en het ontstaan van specifieke ziekten zoals leukemie bij het nageslacht.^[8] Omega-vetzuren zijn van groot belang. Er is vastgesteld dat een hoge visconsumptie een betere embryonale ontwikkeling geeft.^[9] De Cochrane systematische review stelt ondubbelzinnig vast: suppletie of inname van voedings-supplementen met omega 3-vetzuren verkleint de kans op vroeggeboorte^[10] en verbetert de cognitieve ontwikkeling van de baby.^[11] Vegetariërs en veganisten, een groep waar frequent een tekort wordt vastgesteld aan B12, zink en omega-vetzuren – zeer belangrijke stoffen voor het embryo – hebben meer kans op ontwikkelingsstoornissen bij hun baby's.^[12,13]

Uit onderzoek is al langer bekend dat medicatie en toxines levensbedreigende beschadigingen bij het embryo kunnen veroorzaken. Alcohol, het foetaal alcohol-syndroom en roken tijdens de zwangerschap zijn bekende voorbeelden. Het DES- en softenonschandaal zijn wellicht de beruchtste voorbeelden die in ons collectief geheugen gegrift staan. In Nederland gebruikt ongeveer 79% van de vrouwen tijdens de zwangerschap geneesmiddelen. Het is daarom belangrijk om te weten of het gebruik van een geneesmiddel nadelige effecten kan hebben op het ongeboren of pasgeboren kind. Nadelige effecten kunnen zich uiten in negatieve zwangerschapsuitkomsten, zoals een laag geboortegewicht of een vroeggeboorte, alsook structurele en/of functionele aangeboren afwijkingen. Een structurele aangeboren afwijking is het ontbreken of een verkeerde aanleg van een orgaan, zoals spina bifida. Van functionele aangeboren afwijkingen spreekt men als er een probleem is met de werking van een deel van het lichaam. Een verstandelijke handicap is een voorbeeld.^[14]

Veel epigenetische beschadigingen en stoornissen kunnen worden overgeërfd; ze ontstaan echter evenzeer in de baarmoeder.

Minder bekend is dat veel gebruikte farmaca – die bovendien vaak als veilig bestempeld worden, zoals paracetamol – gedurende de zwangerschap gedragsproblemen bij de kinderen kunnen veroorzaken, bijvoorbeeld autisme en ADHD.^[15] Ook sommige veel gebruikte antibiotica zoals erythromycine, clarithromycine, azithromycine of penicilline – vooral voorgeschreven in het eerste semester van de zwangerschap maar ook erna – verhogen duidelijk het risico voor malformaties van het zenuw-, cardiovasculair, gastro-intestinaal, genitaal en urinair systeem.

Eveneens werd meer ADHD, autisme, epilepsie en vertebrale pathologie vastgesteld. Net als bij paracetamol storen deze antibiotica, die via sulfatie worden gedetoxificeerd, de zwavelhuishouding bij de moeder, nodig voor de ontwikkeling van het neurale netwerk bij de baby.^[16] Maar ook blootstelling aan andere stoffen tijdens de zwangerschap, zoals parabenen die aanwezig zijn in allerlei schoonheidsproducten, kunnen bepaalde pathologie uitlokken zoals obesitas.^[17] Dit is slechts een heel beperkte selectie van een aantal voorbeelden.

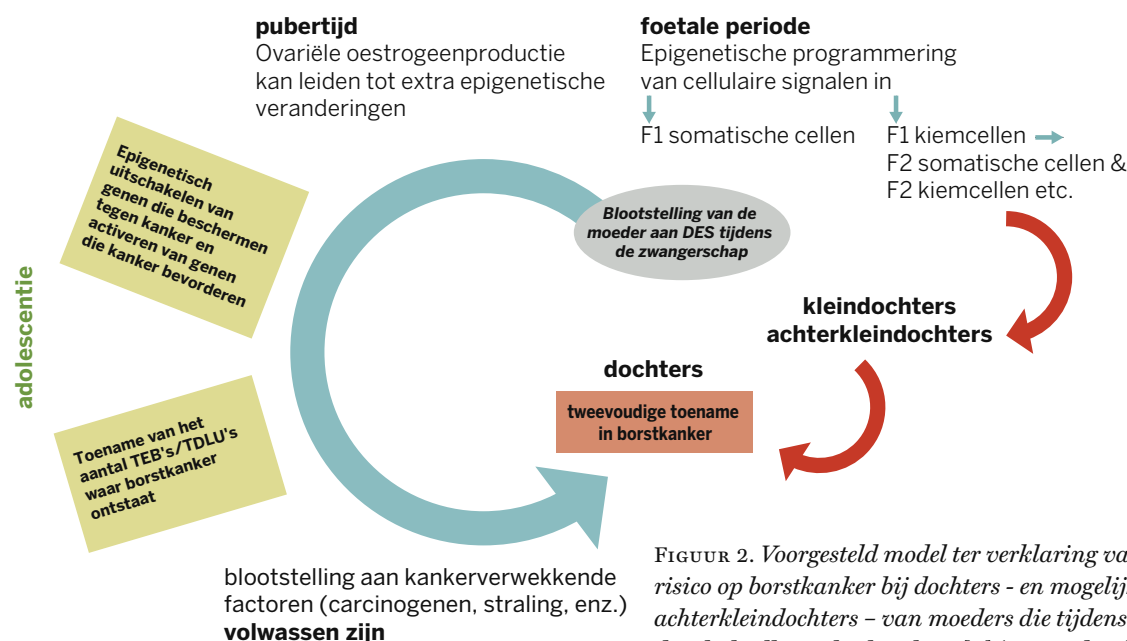
Epigenetica is een relatief nieuw terrein van wetenschappelijk onderzoek. Het ontstond met de ontdekking dat genen op zichzelf niets doen, maar tot expressie gebracht moeten worden. Daarbij spelen gunstige en ongunstige stoffen een belangrijke rol. Veel epigenetische beschadigingen en stoornissen kunnen worden overgeërfd, maar ze gebeuren ook in de baarmoeder. Het pasgeboren kind wordt hierdoor belast voor de rest van zijn leven en is van aanvang af minder beschermd tegen de voorkomende verstorende omgevingsfactoren. Een historisch voorbeeld vormen de vrouwen die gedurende hun zwangerschap het DES-hormoon toegediend kregen tegen een dreigende miskraam. Hun dochters hebben een veel grotere kans op

borstkanker, cervixkanker en onvruchtbaarheid, en hun zonen op hypospadie (plasbuisvormingen).

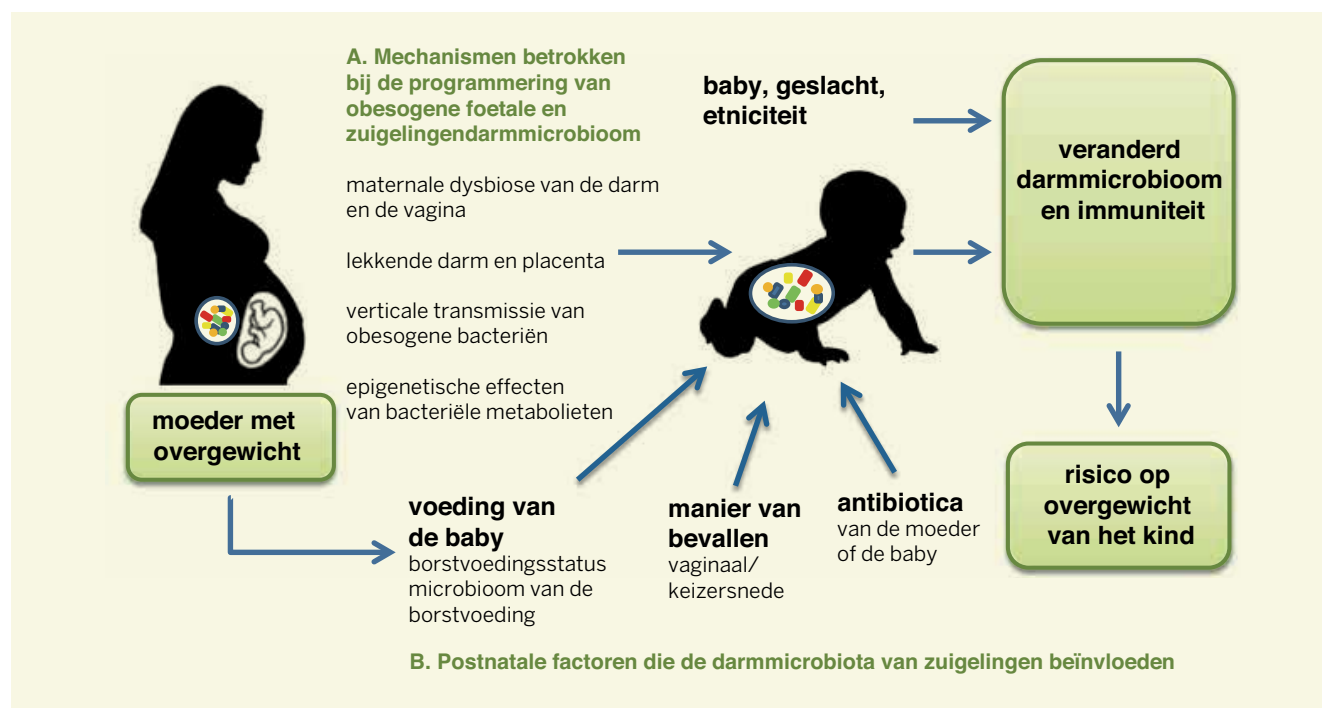
Recenter werd het funeste effect duidelijk van hormoon verstorende stoffen (EDC's) op het embryo en die, afhankelijk van bepaalde tijdvensters, totaal andere stoornissen kunnen teweegbrengen. Endocrine Disrupting Compounds zijn onder meer ftalaten, bisfenol A, pesticiden, herbiciden en insecticiden. Maar ook roken of specifieke voedingsgewoonten van de zwangere kunnen minstens tot twee generaties verder haar nakomelingen epigenetisch beïnvloeden.^[18,21]

Stress heeft een enorme impact op de gezondheid. Het verhoogt het verbruik van heel wat essentiële stoffen zoals vitamines B en insuline (aanmaak energie), maar ook wordt het dopaminerg systeem (aanmaak noradrenaline en adrenaline) geactiveerd. Stress heeft een duidelijke invloed op de darmen en hersens van de zwangere vrouw. Dat betekent opnieuw consequenties voor de opname van voedingsstoffen door de moeder en voor haar darmflora; dat kan de vaginale flora verstoren met een grotere kans op vroeggeboorte. Van ratten werd aangetoond dat stress bij de zwangere niet alleen de hersenen van de baby beïnvloedt maar ook de omgang met stress in diens latere leven.^[20]

Het ontwikkelen van het darmmicrobioom bij het kind is niet alleen hoogst afhankelijk van de wijze van geboorte (vaginaal of via keizersnede) maar wordt ook negatief beïnvloed door het gebruik van antibiotica net voor de bevalling; een algemene procedure tegenwoordig. Vastgesteld werd dat de samenstelling van het darmmicrobioom bij het kind duidelijk geassocieerd is met het aantal respiratoire infecties gedurende het eerste levensjaar.^[21]



FIGUUR 2. Voorgesteld model ter verklaring van een verhoogd risico op borstkanker bij dochters - en mogelijk kleindochters en achterkleindochters - van moeders die tijdens de zwangerschap di-ethylstilbestrol gebruikten.^[19] (DES = di-ethylstilbestrol, TDLU = terminal ductal lobular unit, TEB = terminal end bud)



FIGUUR 3. Factoren voor foetale programmering van overgewicht via het darmmicrobioom.
A: mechanismen betrokken bij de programmering van obesogene foetale en zuigelingendarmmicrobioom,
B: Postnatale factoren, beïnvloed door overgewicht van de moeder, die de darmmicrobiota van zuigelingen kunnen wijzigen.^[22]

Een goed en evenwichtig ontwikkeld darmmicrobioom bij de pasgeborene blijkt van wezenlijk belang voor het ontwikkelen van de mucosa en dus de immuniteit bij het kind. Mucosa of slijmvlies is het portaal bij uitstek waar infecties kunnen binnendringen. Epidemiologische studies tonen aan dat er wereldwijd 14 miljoen baby's per jaar sterven door mucosale pathogenen. Dankzij borstvoeding is er tot 24 maal minder kans om te sterven aan diarree. Daarenboven representeert borstvoeding een ingenieus immunologische integratie tussen moeder en kind via immunoglobulines A (SIgA) in de moedermelk. Ze stimuleren de mucosa en het onderliggende immuunsysteem (MALT- mucosa associated lymphoid tissue) bij het kind.

Een evenwichtig ontwikkeld darmmicrobioom bij de pasgeborene blijkt van wezenlijk belang voor het ontwikkelen van diens immuniteit.

Uit de vele studies komt één kernboodschap naar voren: gezonde darmen en een gezonde darmflora bij de moeder zijn essentieel om een voldragen zwangerschap door te maken zonder veel infecties. Gezonde darmen betekenen een gezonde vaginale flora en dit blijkt essentieel te zijn voor het inoculeren van de darmflora, de mucosa en het immuunsysteem bij de baby. Probiotica kunnen daarbij een hulp zijn en zijn zelfs in vele gevallen noodzakelijk.^[23] Voor aanstaande moeders onder hevige chronische stress, maar ook voor vegetariërs en veganisten dient een B-complex en zink overwogen te worden. En een gezonde, gevarieerde voeding is essentieel voor zowel de moeder als het embryo.

Omegavetzuren blijken een grote bijdrage te leveren aan de embryonale ontwikkeling tot voldragen baby en specifiek voor de cognitieve ontwikkeling. Ook hierbij moeten voor de zwangere vrouw supplementen overwogen te worden.^[11] Medicatie dient zoveel mogelijk beperkt te worden, net als mogelijk toxische stoffen in de voeding en cosmetica.

Pagina 6 | Column Anna – (Anna Kruyswijk-van der Heijden)

1. Kruyswijk-v.d. Heijden AM. *Het medisch bedrijf*. Orthofyto 2017;5:6-7.
2. Kruyswijk-v.d. Heijden AM. *Blootstelling aan hormoonverstorende stoffen*. Orthofyto 2020;2:34-39.
3. Kruyswijk-v.d. Heijden AM. *Het keurslijf van hard bewijs*. Orthofyto 2020;2:6-7.
4. Kruyswijk-v.d. Heijden AM. *Eenvoudig Gezond*. Jouw Voeding 2021, 7^e druk.
5. www.epo.org
6. Shiva V. *Stolen harvest, the hijacking of the global food supply*. South End Press 2000.
7. www.no-patents-on-seeds.org
8. Hall KD, et al. *Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake*. Cell Metab. 2019;30(1):67-77.e3.doi: 10.1016/j.cmet.2019.05.008.
9. Gibran K. *De Profeet*. Kosmos, 2014, 10^e druk.

Pagina 10 | Rubriek Interacties – Berberine (Han Siem)

1. Feng X, et al. *Berberine in Cardiovascular and Metabolic Diseases: From Mechanisms to Therapeutics*. Theranostics 2019 Mar 16;9(7):1923-1951.
2. Zhang LS, Zhang JH, Feng R, Jin XY, Yang FW, Ji ZC, Zhao MY, Zhang MY, Zhang BL, Li XM. *Efficacy and Safety of Berberine Alone or Combined with Statins for the Treatment of Hyperlipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials*. Am J Chin Med. 2019;47(4):751-767. Epub 2019 May 16. PMID: 31094214.
3. Dong H, Zhao Y, Zhao L, Lu F. *The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Planta Med. 2013 Apr;79(6):437-46. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23512497.
4. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. *Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension*. J Ethnopharmacol. 2015 Feb 23;161:69-81. Epub 2014 Dec 10.
5. Arrigo F, Cicero A. *Berberine and Its Role in Chronic Disease*. Adv Exp Med Biol 2016; 928: 27-45.
6. Habtemariam. *Berberine and inflammatory bowel disease*. Pharmacol Res. 2016;113:592-599.
7. Feng X et al. *Berberine in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanisms to therapeutics*. Theranostics. 2019;9(7):1923-1951.
8. Di Pierro F et al. *Preliminary study about the possible glycemic clinical advantage in using a fixed combination of Berberis aristata and Silybum marianum standardized extracts versus only Berberis aristata in patients with type 2 diabetes*. Clin Pharmacol. 2013;5:167-74.
9. Hongchao Zheng. *Antimicrobial Natural Product Berberine Is Efficacious for the Treatment of Atrial Fibrillation*. Biomed Res Int 2017;3146791.
10. Lan J et al. *Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension*. J Ethnopharmacol. 2015;161:69-81.
11. Suadoni MT, Atherton. *Berberine for the treatment of hypertension: A systematic review*. Complement Ther Clin Pract. 2021 Feb;42:101287.
12. Liu DQ et al. *Berberine protects against ischemia-reperfusion injury: A review of evidence from animal models and clinical studies*. Pharmacol Res. 2019;148:104385.
13. Zeng XH et al. *Efficacy and safety of berberine for congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy*. Am J Cardiol 2003;92(2):173-176.
14. Wu M, Yang S, Wang S, Cao Y, Zhao R, Li X, Xing Y, Liu L. *Effect of Berberine on Atherosclerosis and Gut Microbiota Modulation and Their Correlation in High-Fat Diet-Fed ApoE^{-/-} Mice*. Front Pharmacol. 2020 13 maart; 11: 223.
15. Wu, J. F. and Liu, T. P. *Effects of berberine on platelet aggregation and plasma levels of TXB2 and 6-keto-PGF1 alpha in rats with reversible middle cerebral artery occlusion*. Yao Xue.Xue.Bao. 1995;30(2):98-102.
16. Wu X, Li Q, Xin H, Yu A, Zhong M. *Effects of berberine on the blood concentration of cyclosporin A in renal transplanted recipients: clinical and pharmacokinetic study*. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:567-72.
17. The Natural Standard. *Berberine monograph*.
18. Hou Q, Han W, Fu X. *Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and berberine in a child with idiopathic nephrotic syndrome*. Eur J Clin Pharmacol 2013;69(10):1861-2.

Pagina 12 | Ziektepreventie prenataal plannen (Gabriël Devriendt)

1. Larsen C. et al. *Total number of cells in the human newborn telencephalic wall*. Neuroscience Volume 139, Issue 3, 2006, Pages 999-1003.
2. Dietert R, Piepenbrink M. Hu. *The managed immune system: protecting the womb to delay the tomb*. Exp Toxicol. 2008 Feb;27(2):129-34.
3. Hattersley AT, Tooke JE. *The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease*. Lancet. 1999 May 22;353(9166):1789-92.

4. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek J, Rao AV, et al. *Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant*. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. N Engl J Med. 1995 Dec 28;333(26):1737-42.
5. Nyangahu DD, Jaspan HB. *Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity*. Clin Exp Immunol. 2019 Oct;198(1):47-56.
6. Gohir W. et al. *Of the bugs that shape us: maternal obesity, the gut microbiome, and long-term disease risk*. Pediatric Research volume 77, pages 196–204(2015).
7. Mook-Kanamori DO, Steegers EA, Eilers PH, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. *Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction*. JAMA. 2010 Feb 10;303(6):527-34.
8. Jensen CD, Block G, Buffler P, Ma X, Selvin S, Month S. *Maternal dietary risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia (United States)*. School of Public Health, 419 Warren Hall, University of California, Berkeley, CA 94720-7360, USA. Cancer Causes Control. 2004 Aug;15(6):559-70.
9. Parisi F, Rousian M, Steegers-Theunissen RPM, Koning AHJ, Willemsen SP, de Vries JHM, Cetin I, Steegers EAP. *Early first trimester maternal 'high fish and olive oil and low meat' dietary pattern is associated with accelerated human embryonic development*. Eur J Clin Nutr. 2018 Dec;72(12):1655-1662. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29674630.
10. Middleton P et al.: *Omega-3 fatty acid addition during pregnancy*. Cochrane Database of Systematic Reviews 11:CD003402, 2018.
11. Judge MP, Harel O, Lammi-Keefe CJ. *Maternal consumption of a docosa-hexaenoic acid-containing functional food during pregnancy: benefit for infant performance on problem-solving but not on recognition memory tasks at age 9 mo*. Am J Clin Nutr. 2007 Jun;85(6):1572-7.
12. Koebnick C et al. *Long-Term Ovo-Lacto Vegetarian Diet Impairs Vitamin B-12 Status in Pregnant Women*. The Journal of Nutrition, Volume 134, Issue 12, December 2004, Pages 3319–3326.
13. Foster M et al. *Effect of vegetarian diets on zinc status: a systematic review and meta-analysis of studies in humans*. J Sci Food Agric. 2013 Aug 15;93(10):2362-71.
14. Health Base. *Commentaren Medicatiebewaking* - juli 2016.
15. Golding J, Gregory S, Clark R, Ellis G, Iles-Caven Y, Northstone K. *Associations between paracetamol (acetaminophen) intake between 18 and 32 weeks gestation and neurocognitive outcomes in the child: A longitudinal cohort study*. Paediatr Perinat Epidemiol. 2020 May;34(3):257-266.
16. Fan H, Gilbert R, O'Callaghan F, Li L. *Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study*. BMJ. 2020 Feb 19;368:m331. Erratum in: BMJ. 2020 Mar 4;368:m766. PMID: 32075790; PMCID: PMC7190043.
17. Leppert B, Strunz S, Seiwert B, Schlittenbauer L, Schlichting R, Pfeiffer C, Röder S, Bauer M, Borte M, Stangl GI, Schöneberg T, Schulz A, Karkossa I, Rolle-Kampezyk UE, Thürmann L, von Bergen M, Escher BI, Junge KM, Reemtsma T, Lehmann I, Polte T. *Maternal paraben exposure triggers childhood overweight development*. Nat Commun. 2020 Feb 11;11(1):561.
18. Prof John O. Warner. *Maternal health habits reflected in asthma risk for at least two generations*. World allergy congress june 2005 University of Southampton.
19. Hilakivi-Clarke L. *Maternal exposure to diethylstilbestrol during pregnancy and increased breast cancer risk in daughters*. Breast Cancer Res. 2014;16(2):208.
20. New scientist. *15 November 2013 report Society for Neuroscience conference in San Diego, California*. Magazine issue 2944, published 23 November 2013.
21. Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, et al. *Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life*. [published correction appears in Nat Commun. 2019 Nov 25;10(1):5352]. Nat Commun. 2019;10(1):4997. Published 2019 Nov 1.
22. Kozyrskyj AL, Kalu R, Koleva PT, Bridgman SL. *Fetal programming of overweight through the microbiome: boys are disproportionately affected*. J Dev Orig Health Dis. 2016 Feb;7(1):25-34. Epub 2015 Jun 29.
23. Reid G. & Bocking A. *The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor*. Am J Obstet Gynecol. 2003 Oct;189(4):1202-8.

Pagina 18 | Aromatherapie bij zwangeren (Harmen Rijpkema)

1. Barr, D.B. et al. *Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit*. Reproductive Toxicology 2007; 23(3): 260-266.
2. Adam, M.P. et al. *Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy*. American Journal of Medical Genetics. Part C 2011; 157C (3): 175-182.
3. Tisserand, R., Young, R. *Essential Oil Safety*. Churchill Livingston 2014.
4. Schnaubelt, K. *Healing Intelligence of Essential Oils*. Healing Arts Press 2011.
5. Battaglia, S. *The Complete Guide to Aromatherapy*. The Perfect Potion 1995.