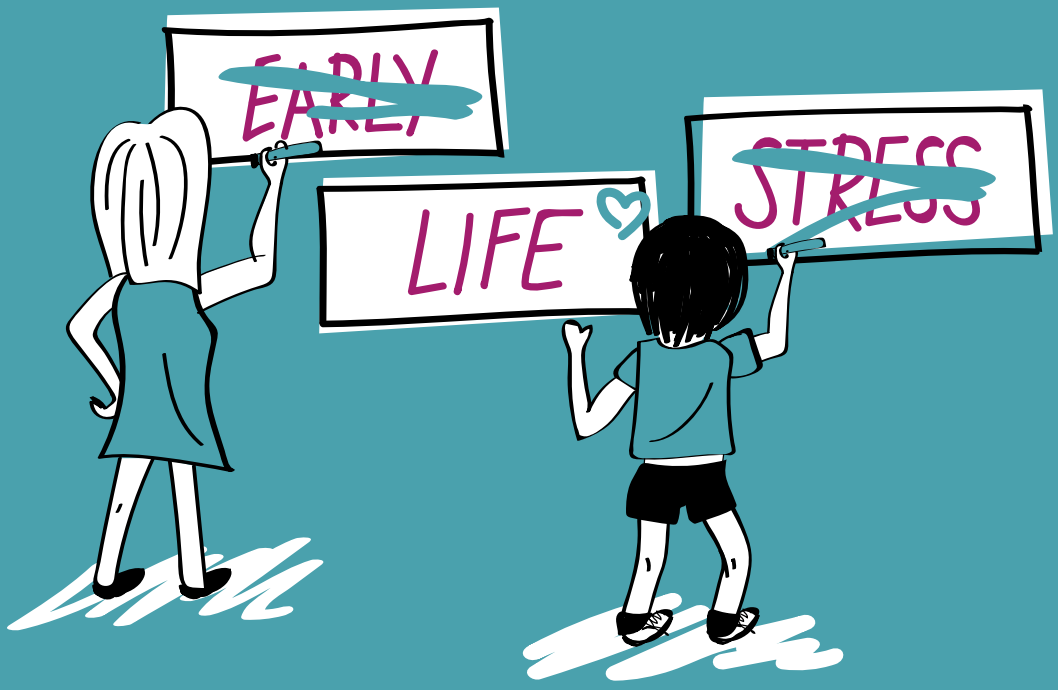
STRESS BIJ KINDEREN: HOE HOUDEN WE HET GEZOND?

Stress bezien vanuit de Jeugdgezondheidzorg



Nederlands
Centrum
Jeugdgezondheid

STRESS BIJ KINDEREN: HOE HOUDEN WE HET GEZOND?

Een publicatie van Nederlands Centrum Jeugdgezondheid (NCJ)
Auteurs: **dr. Frans Pijpers** (NCJ), **dr. Yvonne Vanneste** (NCJ) en
prof. dr. Frans Feron (Maastricht University)
Redactie: **Pieter van Megchelen**

Stichting Nederlands Centrum Jeugdgezondheid (NCJ)
Gevestigd in het Piet van Dommelenhuis
Churchilllaan 11 (7e etage)
3527 GV Utrecht

Auteursrechten voorbehouden
© Nederlands Centrum jeugdgezondheid, Utrecht, 2019

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die nochtans onvolledig of onjuist is opgenomen aanvaarden redactie, auteurs en het Nederlands Centrum Jeugdgezondheid geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbeteringen van de opgenomen gegevens houden zij zich gaarne aanbevolen.

Alle rechten voorbehouden. Behoudens de of krachtens de in de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets van deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere wijze, zonder schriftelijke toestemming van het Nederlands Centrum Jeugdgezondheid. Alleen organisaties die jeugdgezondheidszorg uitvoeren in opdracht van de gemeente mogen deze uitgave ongewijzigd verspreiden onder hun eigen medewerkers, hetzij in geprinte vorm, hetzij digitaal. Voor zover het maken van reprografische verveelvoudiging uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijke verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht (www.reprorecht.nl). Voor het overnemen van gedeelten van deze uitgave in lezingen, readers en andere werken dient men zich tot het NCJ te wenden.

Maastricht University

Nederlands Centrum Jeugdgezondheid

INHOUD

VOORWOORD 4
INLEIDING 6

HOOFDSTUK 1. EARLY LIFE STRESS 10
Wat is stress? 10
Van homeostase naar allostase 11
Soorten stressoren 12
Drie soorten stress 13
Samenvattend 14

HOOFDSTUK 2. STRESSNETWERK: STRUCTUUR EN FUNCTIONEREN 16
Ontwikkeling van hersenen en stressnetwerk 16
De structuur van het stressnetwerk 19
Stresshormonen en neurotransmitters 21
De werking van het stressnetwerk 25
Individuele stresspatronen 25
Window of tolerance 29
Samenvattend 31

HOOFDSTUK 3. IMPACT OP GEZONDHEID EN ONTWIKKELING 34
Effecten op het stressnetwerk 34
Invloed op de hersenontwikkeling 36
Gevolgen op latere leeftijd 37
Overige gevolgen van Early Life Stress 38
Samenvattend 39

HOOFDSTUK 4. AANGRIJPINGSPUNTEN VOOR PREVENTIE EN ZORG 41
Inleiding 41
Stressnetwerk in balans brengen en houden 45
Gunstige ontwikkelingen in preventie en zorg 55
Samenvattend 57

BESCHOUWINGEN 58
BIJLAGE 1 ENKELE INFORMATIEVE YOUTUBE FILMS 64
BIJLAGE 2 LIJST MET AFKORTINGEN EN BEGRIPPEN 65
BIJLAGE 3 REFERENTIES 68
BIJLAGE 4 DE AUTEURS 76
BIJLAGE 5 GERAADPLEEGDE DESKUNDIGEN 78

VOORWOORD

Aan het begin van de 19e eeuw, verbaasden wij ons wat we zagen. De gezondheid van zuigelingen en moeders ging dramatisch achteruit nadat ze uit het ziekenhuis werden ontslagen. Plantenga en Aletta Jacobs, grondleggers van de zuigelingenzorg, grepen deze alarmerende ontwikkeling aan om het beter te doen en zetten zich in voor de gezondheid en het welzijn van kind en ouder. Ook na de geboorte. Niet alleen de zuigelingensterfte daalde spectaculair, ook andere gezondheidsproblemen werden vroegtijdig gesignaleerd of zelfs voorkomen. De jeugdgezondheid heeft Nederland geen windeieren gelegd.

Wordt een kind in Nederland geboren, wordt hij naar waarschijnlijkheid 80 jaar. En dat terwijl een jongen geboren in Tsjaad naar verwachting niet ouder wordt dan 50 jaar. Met onze huidige systemen van gezondheidszorg en onderwijs, kan elk dubbeltje een kwartje worden. Maatschappelijke trends zoals digitalisering en flexibilisering van de arbeidsmarkt zouden ons ontketenen en ons alleen maar welvarender en autonomer maken. We leven in één van de meest vrije en welvarende samenlevingen. Toch voelen we ons regelmatig ongelukkig en ongezond. De signalen zijn alarmerend.

Mijn nieuwsgierigheid nam het over. Maatschappelijke ontwikkelingen hebben invloed op onze fysieke en mentale gezondheid. Omgaan met druk lijkt dikwijls een terugkerend thema. Waarom weten we er zo weinig van en gebruiken we de schaarse kennis te weinig in de uitvoeringspraktijk van de jeugdgezondheid, vroeg ik me af. Ik sprak hierover met mijn collega Frans Pijpers en een paar weken later kwam hij met een indrukwekkend verhaal. Eén onderwerp liep als een rode draad door alles heen: Early Life Stress. Chronische stress bij kinderen. En hoe dit hun fysieke en mentale gezondheid op latere leeftijd kan beïnvloeden. Er is overtuigend bewijs dat aandoeningen als hart- en vaatziekten, diabetes en depressies hun oorsprong vinden in het vroege leven. In de eerste duizend dagen van ons leven wordt een fundament gelegd voor ons latere leven. Hier valt dus gezondheidswinst te halen, want de urgentie is groot.

Ook vandaag gaan kinderen met kapotte kleren naar school of met een lege maag naar bed. Eén op de 12 jongeren in Nederland is psychisch ongezond (CBS). Diverse onderzoeken laten zien dat ongeveer een kwart van de studenten met burn-outklachten kampt. Eén op de zeven jeugdigen heeft last van ernstige angst- en depressieklachten. Ook suïcide onder jongeren komt geregeld voor. We zien een stijging van het aantal huishoudens met een laag inkomen in onze maatschappij. Voor 599.000 huishoudens is het risico op armoede gestegen. Ook mensen met een baan lukt het niet de eindjes aan elkaar te knopen. Ruim 300.000 werkenden leven in armoede. De kosten van werkgerelateerd verzuim bedragen volgens TNO €5 miljard per jaar, waarvan circa €2 miljard de kosten zijn van ziekteverzuim veroorzaakt door werkdruk, werkstress of te zware emotionele belasting. Het lukt ons – ondanks alle beschikbare kennis en expertise van onze welvarende samenleving – dus niet om te zorgen voor een optimale gezondheid van onze jeugdigen. We hebben dus een serieuze uitdaging.

Wij willen beter begrijpen waarom gezondheid vanaf de start en ook op latere leeftijd niet voor iedereen vanzelfsprekend is. Daarom willen wij meer weten over chronische stress, de gevolgen voor kind en maatschappij en het belangrijkste: wat we kunnen doen in de praktijk om het verschil te maken. Meer onderzoek en duiding, een brede maatschappelijke discussie en preventieve aanpak is nodig om ervoor te zorgen dat kinderen zo gezond, veilig en kansrijk mogelijk opgroeien. Wanneer de ontwikkeling van kinderen in gevaar is, heeft iedereen de plicht om van zich te laten horen en niet de andere kant op te kijken.

Ik hoop van harte dat deze publicatie extra steun in de rug is voor iedereen die de beste jeugdgezondheid voor alle kinderen wil realiseren.

Igor Ivakic,
Directeur NCJ

INLEIDING

Dit boek gaat over stress op de kinderleeftijd en vooral over de negatieve gevolgen van chronische stress. Om te beginnen willen we graag benadrukken dat niet alle stress schadelijk of ongewenst is. Stress zoals we het in dit boek beschouwen vanuit een biologisch perspectief is een noodzakelijke reactie van ons lichaam op een uitdaging of bedreiging (stressor) die ons interne evenwicht dreigt te verstoren. Zonder de stressreactie zou ons lichaam niet goed in staat zijn om stressoren aan te pakken en het evenwicht in stand te houden. Stress hoort bij het leven en is zelfs onmisbaar voor een gezonde groei en ontwikkeling van kinderen.

Het gevaar zit in frequente of langdurige hoge stress. Als het stresssysteem telkens weer geactiveerd wordt, of niet meer tot rust komt, ontstaat chronische stress. Die is op geen enkele leeftijd gezond, maar chronische stress tijdens het opgroeien (Early Life Stress), van conceptie tot en met de adolescentie, kan grote negatieve gevolgen hebben voor de psychische en lichamelijke gezondheid gedurende het hele leven. De meest kwetsbare perioden zijn de eerste duizend dagen na de conceptie (dus tot en met het tweede levensjaar), en de adolescentie. Dit zijn periodes waarin de hersenen een snelle groei en ontwikkeling doormaken, en dus extra gevoelig zijn voor chronische stress.

De enorme impact van ernstige gebeurtenissen op de kinderleeftijd komt duidelijk naar voren uit de 'Developmental Origins of Health and Diseases' (DOHaD)- en 'Adverse Childhood Experiences' (ACE)-studies uit de jaren '80 van de vorige eeuw. Uit deze epidemiologische studies bleek een relatie tussen ernstige gebeurtenissen tijdens de kindertijd en gezondheidsproblemen op volwassen leeftijd. Inmiddels is duidelijk dat dit verband grotendeels verklaard kan worden door Early Life Stress. Zoals we in dit boek beschrijven, blijkt uit verschillende soorten onderzoek dat Early Life Stress een negatieve invloed kan hebben op de groei en ontwikkeling van ons lichaam, in het bijzonder van de hersenen, het immuunsysteem, hart- en vaatstelsel en stofwisseling. Daardoor kunnen ernstige lichamelijke en psychische aandoeningen ontstaan, zoals depressie, overgewicht, hart- en vaatziekten en verslaving.

Onderzoek naar Early Life Stress maakt duidelijk dat niet alleen zulke ernstige gebeurtenissen impact hebben, maar dat ook een opeenstapeling van stressoren chronische, schadelijke stress kan veroorzaken. In onze huidige maatschappij gaat het dan vaak om stressoren die wij onszelf en elkaar aandoen: altijd en overal van op de hoogte willen zijn, het gevoel te hebben mee te moeten doen, school- en prestatiedruk. Digitalisering en sociale media zorgen voor continu aanwezige stressoren met als gevolg chronische stress, zowel bij ouders als bij kinderen. Waar een kind vroeger bijvoorbeeld thuis even vrij was van de sociale druk van school, gaat het gesprek tussen klasgenoten nu verder via WhatsApp of andere sociale media. Overigens kunnen sociale media ook een bron van ontspanning en van steun zijn – bijvoorbeeld even appen met vriendinnen na een ruzie met je ouders, online tools vinden die helpen om te gaan met onzekerheid over lijf en seksualiteit.

Voortdurende stress, voortdurende alertheid leidt tot uitputting van de (neuro)biologische systemen die betrokken zijn bij de stressrespons. In de vakliteratuur over Early Life Stress spreekt men van 'wear and tear' (slijten en scheuren). Early Life Stress verandert bovendien de reactie op stress, zodat het individu op latere leeftijd sneller en heftiger op een stressor reageert en de stressreactie langer aanhoudt. Als zij zelf kinderen krijgen, zullen deze mensen ook moeilijker in staat zijn om de stress van/door hun kinderen te hanteren, waardoor een volgende generatie blootgesteld wordt aan Early Life Stress. En ook epigenetische veranderingen kunnen een rol spelen bij het doorgeven van stress. Deze vicieuze cirkels hebben grote gevolgen. Problemen worden van generatie op generatie overgedragen. Als wij niet van jongs af aan aandacht hebben voor het reduceren van stressoren en leren adequaat om te gaan met deze stressoren, is de kans op lichamelijke en psychische ziekten groot, met effecten tot op volwassen leeftijd.

Het concept Early Life Stress biedt een krachtig aangrijpingspunt voor preventieve gezondheidszorg. Het is een investering die niet alleen veel persoonlijk leed kan besparen, maar ook grote maatschappelijke kosten, waaronder gezondheidszorgkosten en verlies van arbeidscapaciteit door ziekteverzuim en arbeidsuitval. Door Early Life Stress veroorzaakte ziekten zoals depressie, burn-out, hart- en vaatziekten, diabetes en overgewicht kosten de Nederlandse maatschappij miljarden per jaar aan directe zorgkosten, ziekteverzuim en arbeidsverlies. Depressie en burn-out zijn de belangrijkste oorzaken van ziekteverzuim en arbeidsuitval. In 2015 waren er ruim 2.600 meldingen van psychische aandoeningen in de arbeidssituatie. Driekwart van de meldingen had als oorzaak overspannenheid en burn-out (220). Er is voorspeld, dat zij in 2030 zelfs de belangrijkste oorzaken zullen zijn in westerse landen (130). Het is niet precies bekend welk deel van de kosten in de maatschappij aan Early Life Stress toegeschreven kunnen worden, maar het is aannemelijk dat het een groot deel zal zijn. Wij geven enkele voorbeelden.

- **Kosten voor depressie.** In 2011 kostte de zorg voor depressie 1,6 miljard euro. Van de totale kosten voor psychische aandoeningen gaat 8,1% naar deze aandoening en van de totale kosten voor de gezondheidszorg 1,8% (221).
- **Kosten voor hart- en vaatziekten.** In 2015 bedroegen de totale kosten van de zorg voor hart- en vaatziekten 11,6 miljard euro. De kosten voor hart- en vaatziekten namen 13,6% van de totale kosten voor de Nederlandse gezondheidszorg (85,1 miljard euro) in (222).
- **Kosten voor de gevolgen van kindermishandeling.** Op een gemiddelde leeftijd van 39 jaar maakten slachtoffers van kindermishandeling veel gebruik van zorg en verzuimden zij vaak. Kindermishandeling kost de Nederlandse maatschappij per jaar meer dan € 1 miljard euro voor inwoners tussen 18 en 65 jaar. De slachtoffers hebben een slechte psychische gezondheid en daarmee samenhangend hoog gebruik van zorg en een groot ziekteverzuim (212). Een gebrek aan zelfvertrouwen en het gevoel geen regie over hun eigen leven te hebben speelt een belangrijke rol (112; 84).

Financiële consequenties laten zich goed in getallen uitdrukken en zijn belangrijk om te laten zien dat investeren in preventie geld kan opleveren. Maar de impact van Early Life Stress op het leven van een individu en zijn of haar omgeving is oneindig veel groter dan deze getallen laten zien. Voor preventieprofessionals is het die impact die hen motiveert om in actie te komen en erger te voorkomen.

Onze verkennende studie naar de verbinding tussen wetenschap en praktijk legt uit hoe stress werkt en biedt aangrijpingspunten voor preventie. We gaan in op verschillende soorten stress, waaronder gezonde stress en de aangrijpingspunten om te zorgen dat gezonde stress gezond blijft en bijdraagt tot een gezonde groei en ontwikkeling. De gevolgen van chronische stress komen uitgebreid aan de orde, waarbij ook besproken wordt hoe zij gereduceerd kunnen worden. Helaas is het nog niet zover dat we precies kunnen benoemen hoe (risicofactoren voor) Early Life Stress tijdig herkend en aangepakt kan worden.

De heftige en langdurige effecten van Early Life Stress zijn grotendeels bekend. De weg waarlangs Early Life Stress kan uitmonden in psychische en lichamelijke ziekten en/of ongezond gedrag komt de laatste jaren steeds meer aan het licht. Wij dagen professionals en onderzoekers uit om effectieve methoden te ontwikkelen voor het signaleren, interveniëren en voorkomen van (de gevolgen van) Early Life Stress en om deze methoden systematisch te gaan toepassen in de preventiepraktijk. Het Allostatische Belasting Model dat we in dit boek presenteren biedt een conceptuele 'kapstok' die gebruikt kan worden om de wetenschappelijke kennis toe te passen in de praktijk van bijvoorbeeld de jeugdgezondheidszorg (JGZ).

Dit boek is vooral bedoeld voor alle professionals die geïnteresseerd zijn in de biologie, fysiologie, de gevolgen en in aangrijpingspunten voor preventie van Early Life Stress. Specifiek is het boek nuttig voor de professionals werkzaam in de jeugdgezondheidszorg. Wij hopen dat het een inspiratiebron is voor allen die de uitdaging willen oppakken om samen er voor te zorgen dat kinderen leren met stress om te gaan en niet hoeven te lijden aan chronische stress.

In het eerste hoofdstuk beschrijven wij wat Early Life Stress is. Vervolgens komen in hoofdstuk 2 de anatomie en het functioneren van het stressnetwerk aan de orde. Dit hoofdstuk is vooral van belang voor wie geïnteresseerd is in de neurobiologische basis van de stressreactie. Hoofdstuk 3 beschrijft de gevolgen van Early Life Stress. Hoofdstuk 4 gaat over aangrijpingspunten voor preventie. Wij besluiten met een aantal beschouwingen.

HOOFDSTUK 1.
EARLY LIFE STRESS

Early Life Stress is chronische stress tijdens het opgroeien. Vooral tijdens de extra gevoelige perioden (zwangerschap, de eerste twee jaren na de geboorte en de adolescentie) heeft Early Life Stress grote gevolgen. In deze perioden groeien de hersenen sterk en snel en ontwikkelen zij zich, in een integraal proces waarin hersencellen (neuronen) ontstaan en geprogrammeerd afsterven en waarin verbindingen tussen neuronen aangelegd en gesnoeid worden. Dit proces wordt gestuurd door genetische programma's (DNA), maar ook sterk beïnvloed door omgevingsfactoren, hormonen en door de werking van de hersenen zelf. Verbindingen tussen neuronen die veel worden gebruikt, worden sterker, terwijl verbindingen kunnen verdwijnen als zij weinig gebruikt worden. Chronische stress interfereert op verschillende manieren met de ontwikkeling van de hersenen, onder meer door de inwerking van stresshormonen. Dat leidt tot langdurige, moeilijk omkeerbare gevolgen.
Hersenen kunnen weliswaar ook op volwassen leeftijd veranderen (neuroplasticiteit van de hersenen). Neuroplasticiteit duidt op het vermogen van de hersenen om zich te herstellen en te herstructureren als gevolg van ontwikkeling, leren of ervaring. Het treedt op als onderdeel van de normale ontwikkeling, als onderdeel van leerprocessen en na hersenletsel. Maar dit kost op volwassen leeftijd veel meer inzet, energie en doorzettingsvermogen dan in de kindertijd. Het veranderen van ingesleten patronen is nu eenmaal lastig. Denk bijvoorbeeld aan stoppen met roken en veranderen van voedingsgewoonten. De kans op een gezond en gebalanceerd leven neemt toe als de hersenen zich van begin af aan goed kunnen ontwikkelen.

WAT IS STRESS?

Een stressreactie is een normaal fenomeen. Het stressnetwerk helpt een mens zich te beschermen tegen uitdagingen en bedreigingen en zich aan te passen aan veranderde omstandigheden (71; 58; 47; 69).

De term stress wordt in het dagelijkse leven verschillend gebruikt, variërend van geestelijke druk, gespannenheid, prikkelbaarheid tot een volle agenda. In het gewone spraakgebruik staat de innerlijke ervaring (de emotie) vaak voorop. In dit boek leggen we de nadruk op de biologische aspecten van stress. Wij verstaan onder stress een reactie van het stressnetwerk op een stressor die de interne balans in het organisme dreigt te verstoren (69). Een stressreactie volgt als de volgende keten van gebeurtenissen zich voordoet:

- Er wordt een stressor waargenomen, met ogen, oren, neus of andere zintuigen óf ingebeeld;
- Er zijn ongewenste consequenties (reëel of ingebeeld);
- Om deze te voorkomen, is actie nodig.

(69; 101).

VAN HOMEOSTASE NAAR ALLOSTASE

In de loop der jaren heeft het denken over stress zich ontwikkeld, waarbij men eerst uitging van homeostase en nu van allostase. Homeostase is een evenwicht dat in zijn oorspronkelijke toestand hersteld wordt, allostase is stabiliteit die bereikt wordt door verandering (137). In dit oorspronkelijke stressconcept van de Hongaars-Canadese endocrinoloog Hans Selye (1907-1982) was de stressreactie een niet-specifieke reactie van het lichaam op een stressor, gericht op het herstellen van homeostase. Volgens Selye wordt het stressnetwerk alleen geactiveerd tijdens de aanwezigheid van de stressor en stopt nadat de stressor verdwenen is. Als de stressreactie aanhoudt, volgt uitputting van het lichaam ('wear and tear'[1]) met een kans op ziekmakende processen. Deze theorie houdt geen rekening met de mogelijkheid dat een individu kan anticiperen op terugkerende stressoren of zich aanpast aan blijvende veranderingen in de omgeving.
De nieuwe stresstheorie van Sterling and Eyer uit 1988 gaat uit van verandering. Een nieuwe stabiliteit (allostase) wordt bereikt dankzij veranderingen in het stressnetwerk en andere regelsystemen in het lichaam waaronder het hartvaatstelsel, de stofwisseling en het afweersysteem. Deze fysiologische regelsystemen stellen het organisme in staat om niet alleen te reageren, maar ook te anticiperen op een veranderende omgeving. Zij doen dit door gezamenlijke samenhangende aanpassingen van hun parameters. Ook het gedrag past zich aan, zodat het aansluit bij blijvende veranderingen om te kunnen overleven zoals bijvoorbeeld andere voedingspatronen en ander slaapgedrag (207; 137).
Allostatische overbelasting is de eerdergenoemde 'wear and tear', het is de prijs die het organisme betaalt als het niet (meer) in staat is om de stressor aan te pakken. Volwassenen en ook kinderen kunnen gedurende een beperkte tijd een hoge allostatische belasting volhouden, maar bij langer durende allostatische belasting ontstaat blijvende ontregeling van hersenen en andere organen in het lichaam. Men spreekt dan ook wel van allostatische overbelasting. De ernstige gevolgen ervan zijn inmiddels goed bekend. De belangrijkste zijn een ontregeld stresssysteem, met verhoogde kans op angst en depressie, cardiovasculaire ontregelingen met hart- en vaatziekten als gevolg en metabole ontregeling die kan leiden tot diabetes (138; 135; 136).
Allostatische overbelasting heeft niet alleen een lichamelijke kant, maar ook een psychische. We ervaren het als zeer onaangenaam als we langere tijd meer stress hebben dan ons organisme aankan. Om die onprettige gevoelens te dempen, gaan we bepaald gedrag vertonen. Dat zijn vaak minder gezonde gedragingen, zoals roken, alcohol drinken, veel

1 Wear and tear = slijtage en scheuren.

eten, veel seks hebben, drugs gebruiken, etc. Dit gedrag vermindert het onaangename gevoel, maar de stressor wordt niet aangepakt en de stressreactie blijft bestaan (136).

SOORTEN STRESSOREN

Een stressor is elke invloed op het organisme die het evenwicht kan bedreigen. Er zijn lichamelijke stressoren (giftig voedsel, vervuild water of lucht, infecties, fysiek trauma), psychische stressoren (bijvoorbeeld prestatiedruk, informatie overload) en sociale stressoren (bijvoorbeeld emotionele verwaarlozing, pesten, discriminatie en intolerantie). Een tekort kan ook een stressor zijn: ondervoeding, tekort aan vitamines of mineralen en emotionele of lichamelijke en geestelijke verwaarlozing. Het lijkt erop dat stress door tekorten een grotere kans geeft op een ernstig verloop dan stress door een teveel (50). Emotionele verwaarlozing kan bijvoorbeeld een grotere impact hebben dan fysieke mishandeling.

Het is van praktisch belang om een onderscheid te maken tussen acute en chronische stressoren en tussen concrete en abstracte stressoren.

- **Acute stressoren** zijn situaties die om een onmiddellijke reactie vragen, bijvoorbeeld een kind slikt een giftige drank in of komt met zijn fiets ten val.
- **Chronische stressoren** zijn langdurige of steeds weerkerende situaties, bijvoorbeeld opgroeien in armoede of in een omgeving met veel (verkeers)lawaai, of voortdurend moeten presteren of constant gepest of mishandeld worden.
- **Concrete stressoren** zijn situaties die grijpbaar of feitelijk zijn, bijvoorbeeld giftig voedsel, aangevallen, geslagen of uitgescholden worden.
- **Abstracte stressoren** zijn gedachten (angsten, zorgen, anticipatie op onaangename ervaringen, ingebeelde gedachten), zoals 'andere kinderen denken vast dat ik ...', 'anderen vinden mij niets waard' en 'waarom moet ik bij de juffrouw komen'. Aan een abstracte stressor kun je moeilijker ontsnappen, omdat je hem in je hoofd meedraagt.

Een acute stressor, hoe ernstig ook, leidt zelden tot problemen op de langere termijn als het lukt om de stressor te overwinnen. Schade ontstaat vooral door chronische stressoren. Chronische abstracte stressoren zijn extra funest, omdat men zich er niet gemakkelijk vrij van kan maken; ook anderen kunnen er vaak weinig aan doen. De stressor 'zit in ons hoofd'. In onze huidige maatschappij zijn steeds meer vele abstracte stressoren. Na de industriële en zeker na de digitale revolutie, zijn begrippen als 'informatieoverload', 'prestatiedruk' en 'tijdgebrek' veel voorkomende stressoren geworden. Zelfs een begrip als 'vrijetijdsbesteding' blijkt stress op te kunnen leveren (101). Vaak is het een belangrijke eerste stap op weg naar herstel van de balans als die abstracte stressor benoemd kan worden en het individu sociale steun krijgt, zowel in de digitale wereld als 'in real life'.

DRIE SOORTEN STRESS

Een kind heeft gezonde stress nodig om zich te kunnen ontwikkelen (49). Te veel stress is echter slecht voor de gezondheid. Er worden daarom drie soorten stress onderscheiden. Stress kan positief, verdraagbaar en chronisch zijn (198; 76). Stress leidt in het laatste geval tot schade aan lichaam en geest, terwijl de twee andere soorten nuttig kunnen zijn.

- **Positieve stress is kortdurend, relatief zelden voorkomend en mild. Het kind groeit op in een zorgzame omgeving.** Positieve stress verwijst naar kortdurende stressreacties met een kortdurende stijging van de hartslag en milde niveaus van de stresshormonen. Dit soort stress maakt deel uit van het dagelijkse leven. Leren omgaan hiermee is noodzakelijk voor een gezonde ontwikkeling. Dankzij uitdagingen die positieve stress oproepen, leert een kind zichzelf te beheersen en coping strategieën te ontwikkelen. Voorwaarde hiervoor is een omgeving met veilige, warme, positieve en ondersteunende relaties. Stressoren zoals de uitdaging van het ontmoeten van nieuwe mensen, het voor de eerste keer naar de kinderopvang gaan, het krijgen van een inenting of het overwinnen van vrees voor dieren kunnen positieve stress oproepen als een kind warme, zorgzame steun krijgt van de ouders of verzorgers. Dit is een belangrijk onderdeel van het normale ontwikkelings- en leerproces van een kind.
- **Verdraagbare stress ontstaat door zelden optredende stressoren. De stressoren zijn matig tot ernstig. Er is voldoende steun in de omgeving.** Bij verdraagbare stress gaat het om stressreacties die potentieel schadelijk kunnen zijn voor het zich ontwikkelende brein. De stress duurt echter niet zo lang, mede dankzij voldoende steun en troost door de ouders of andere belangrijke volwassenen in de omgeving. Na de periode van stress kunnen de hersenen zich goed herstellen en het kind kan leren van de ervaring. Verdraagbare stressreacties kunnen bijvoorbeeld optreden na het overlijden of bij ernstige ziekte van een geliefd persoon, een ernstig ongeluk of een scheiding van de ouders. Dit zijn ernstige stressoren, die echter gehanteerd kunnen worden wanneer warme, zorgzame en ondersteunende volwassenen in een veilige omgeving voldoende ruimte creëren voor het kind om op haar of zijn eigen manier te leren omgaan met de gebeurtenis. Zo wordt voorkomen dat de stress chronisch wordt. In de juiste omstandigheden heeft verdraagbare stress een positief leereffect. Ontbreekt zo'n steunend sociaal netwerk, dan is de kans groot dat de stress chronisch en bij lang aanhouden vervolgens toxisch wordt (zie hierna).
- **Chronische stress is frequent voorkomende en/of langdurig aanhoudende stress met als gevolg langdurige activering van het stressnetwerk. De stressor is niet te controleren door het kind. Er is geen of onvoldoende steun van zorgzame en adequaat ondersteunende volwassenen.** Dit soort stress veroorzaakt in meer of mindere mate een blijvende ontregeling van het stressnetwerk en andere organen; we spreken daarom ook wel van toxische stress. Chronische (toxische) stress ontregelt het stressnetwerk ook zo dat het stresssysteem al actief wordt bij relatief milde stressoren, die bij anderen geen (sterke) reactie oproepen. Bovendien houdt de

stressreactie langer aan dan bij gezonde personen. De kans op stressgerelateerde lichamelijke en psychische ziekten op volwassen leeftijd is groot. Voorbeelden van stressoren die chronische stress kunnen veroorzaken zijn mishandeling, seksueel misbruik, emotionele en lichamelijke verwaarlozing, opgroeien in armoede, geweld in het gezin en gepest worden. Ook de stressoren die hierboven (onder verdraagbare stress) genoemd worden, kunnen chronische stress veroorzaken wanneer het kind onvoldoende ruimte en steun krijgt uit de omgeving.

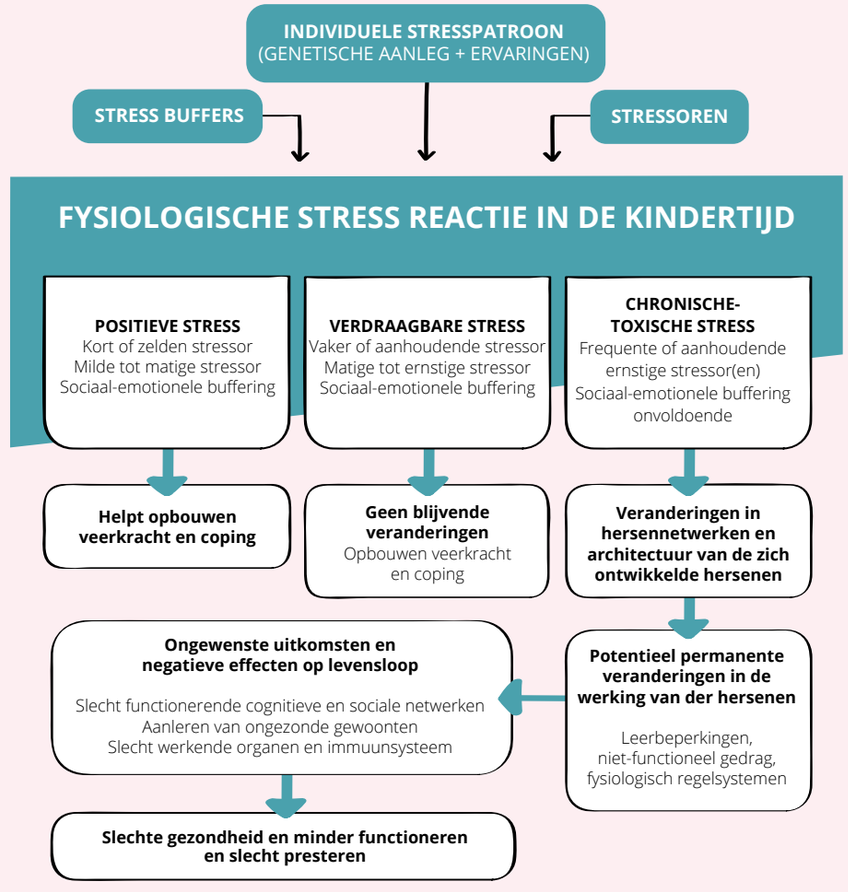
Naast zulke concrete stressoren spelen ook abstracte stressoren een belangrijke rol bij chronische stress. Zo kunnen herinneringen aan stressvolle omstandigheden en anticipatie op onaangename ervaringen tot chronische stress leiden. Zoals het oudhollandse spreekwoord zegt: de mens lijdt het meest door het lijden dat hij vreest. Overweldigende negatieve omstandigheden kunnen stress oproepen lang nadat deze externe stressor verdwenen is. Vaak is dan sprake van herbelevingen, die opgeroepen kunnen worden door prikkels die toevallig geassocieerd zijn met de traumatische ervaring. Dat is het geval bij PTSS (Post Traumatisch Stress Syndroom). Wanneer periodes van chronische stress vaak voorkomen of erg lang duren, raken de bijnieren op den duur zo uitgeput dat zij niet meer in staat zijn om voldoende hormonen aan te maken. We beginnen ons constant vermoeid en slaperig te voelen. Aanhoudende chronische stress leidt op den duur tot 'wear and tear' en totale uitputting en kan uiteindelijk zelfs tot een vroege dood leiden.

In figuur 1 worden de drie vormen van stress in beeld gebracht. Met de buffers in de figuur verstaan wij de sociaal-emotionele buffers, de ondersteuning en hulp aan een kind door zorgzame ouders en andere volwassen in de omgeving. Op de werking van het stressnetwerk, en individuele stresspatronen (hoofdstuk 2) en de gevolgen van Early Life Stress gaan wij later in (hoofdstuk 3).

SAMENVATTEND

Stress is de reactie van ons organisme op een stressor (uitdaging of bedreiging) die onze interne balans dreigt te verstoren. Stressoren kunnen fysiek, psychisch of sociaal zijn. Stressoren kunnen concreet en abstract, acuut en chronisch zijn. Naast ernstige concrete stressoren zoals mishandeling, verwaarlozing en misbruik kunnen ook abstracte stressoren chronische stress veroorzaken. Het is daarom van belang dat kinderen leren omgaan met hedendaagse abstracte stressoren zoals prestatiedruk en sociale druk die versterkt kan worden door sociale media.

De stressreactie beschermt ons indien nodig en is belangrijk voor de ontwikkeling van het kind. Stress vergroot de alertheid en bereidt ons voor om op de stressor te reageren. De stressreactie helpt ook om ons aan te passen aan een veranderende omgeving. Er wordt na



FIGUUR 1 – **Drie soorten stress en effecten op de lange termijn** (referentielijst nr. 76)

een stressreactie een nieuwe stabiliteit bereikt door aanpassing van ons gedrag (leerprocessen) en van de werking van hersenen en organen. Dit handhaven van het evenwicht door verandering heet allostase, de uitputting die daarbij kan optreden noemen we allostatische overbelasting. Als periodes van allostatische overbelasting vaak voorkomen of lang aanhouden, leidt dit tot slecht werkende hersenen en organen en is er een grotere kans op psychische en lichamelijke ziekten en ongezond gedrag op volwassen leeftijd.

Er worden drie soorten stress onderscheiden: positieve stress, verdraagbare stress en chronische stress. Bij kinderen bepaalt de aanwezigheid van een zorgzame sociale omgeving grotendeels in hoeverre stress verdraagbaar blijft of chronisch wordt. Chronische stress (allostatische overbelasting) heeft dus op de langere duur veel negatieve gevolgen.

HOOFDSTUK 2. STRESSNETWERK: STRUCTUUR EN FUNCTIONEREN

Bij de reactie van het lichaam op verstorende factoren (stressoren) is een netwerk van hersensystemen en hormonen betrokken. Dit stressnetwerk helpt ons ten eerste om ons voor te bereiden op de uitdaging of bedreiging en vervolgens zo nodig (langdurige) actie te nemen om ook in de toekomst opgewassen te zijn tegen deze uitdagingen of bedreigingen. Wie plotseling moet remmen in een file, kan zich hopelijk redden dankzij de acute respons van het stressnetwerk. Er gaat meer bloed naar hersenen en spieren, terwijl bijvoorbeeld het maag-darmkanaal even wat minder doorbloed wordt. Dat maakt een levensreddende sprint mogelijk. Vervolgens helpt het stressnetwerk ook om te leren van de situatie, zodat we voorzichtiger worden rond rivieren waarin zich mogelijk krokodillen bevinden. Dankzij het stressnetwerk zijn we dus voorbereid op toekomstige uitdagingen en kunnen we ons zo nodig aanpassen aan veranderende omstandigheden (71; 58; 47; 69).
In dit hoofdstuk gaan wij in op de ontwikkeling, de structuur en het functioneren van het stress-netwerk. Tot slot bespreken wij individuele stresspatronen. Dit hoofdstuk is vooral interessant voor lezers die geïnteresseerd zijn in de anatomie en de fysiologie van het stressnetwerk.

ONTWIKKELING VAN HERSENEN EN STRESSNETWERK

De ontwikkeling van het stressnetwerk begint bij de conceptie en gaat door tot in de volwassenheid. Het resultaat is een stevig dan wel een fragiel fundament voor lichamelijke en geestelijke gezondheid, leren en gedrag. De ontwikkeling gaat het snelste gedurende de eerste duizend dagen na de conceptie (zwangerschap en de eerste twee levensjaren). Tijdens de adolescentie (10-22 jaar) maken de hersenen (en dus ook het stressnetwerk) een nieuwe 'groeispurt' door. Gedurende deze perioden is het stressnetwerk extra gevoelig voor toxische stress (108; 103).

Ontwikkeling van het stressnetwerk

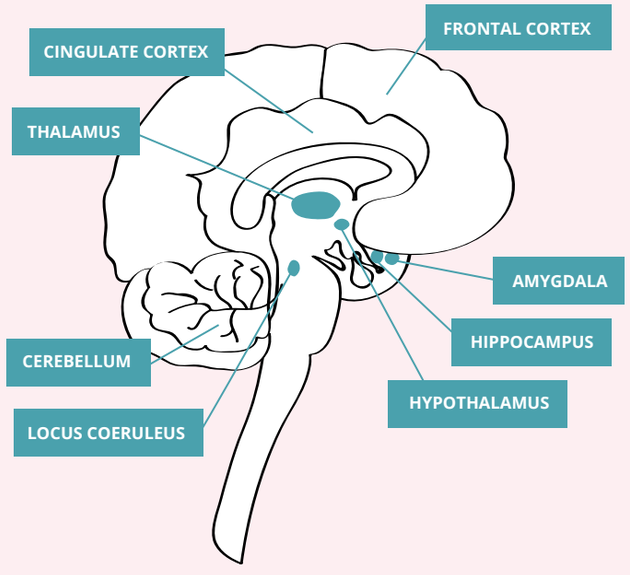
De ontwikkeling van de hersenen volgt in grote lijnen de gang van de evolutie. Eerst komen de evolutionair oude hersennetwerken tot ontwikkeling, vervolgens de jongere gedeelten: eerst de hersenstam, dan het limbische systeem en vervolgens de hersenschors. De ontwikkeling van de hersenschors begint bij het achterhoofd en verloopt geleidelijk naar het voorhoofd.

In al deze gedeelten bevinden zich ook onderdelen van het stressnetwerk. In de hersenstam zit de locus coeruleus die contacten onderhoudt met het autonome zenuwstelsel. Het limbische systeem (hypothalamus, amygdala, hippocampus) dat een nauwe relatie onderhoudt met de hypofyse en de bijnier, is bij de geboorte al ver tot ontwikkeling gekomen. Ook de mediale prefrontale hersenschors (in het Engels m-PFC van medial Pre-Frontal Cortex) in het voorhoofd is al actief op de kinderleeftijd, maar het duurt tot na de adolescentie voordat deze helemaal uitgerijpt is. In de m-PFC zijn de executieve functies zoals concentratie, focus, coördinatie, planning en besluitvorming gelokaliseerd. Deze functies, die van groot belang zijn voor het omgaan met uitdagingen, zijn dus pas op de volwassen leeftijd volledig ontwikkeld.

Het stressnetwerk wordt dus, zoals het gehele brein, op een hiërarchische manier opgebouwd: van simpele circuits naar circuits met toenemende complexiteit (15). De volgende figuur toont waar de verschillende onderdelen van het stressnetwerk gelokaliseerd zijn in de hersenen. In de figuur zijn de hersenen middendoor gesneden en kijk je tegen de linker hersenhelft aan. Rechts is de voorzijde van de hersenen en onder is de ruggenmerg-zijde. Op de functies van de verschillende onderdelen van het stressnetwerk komen wij later terug.

Embryologische ontwikkeling

De ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel begint al vroeg. In de tweede tot vierde week na de conceptie ontstaat de neurale buis. Uit de neurale buis groeien ruggenmerg en hersenen. Aanlegstoornissen van de neurale buis, of onvolledige sluiting ervan, kunnen het gevolg zijn van gebrek aan foliumzuur of gebruik van medicijnen door de moeder in de eerste maanden van de zwangerschap (80).
De neuroblasten, de voorlopers van de neuronen (hersencellen), groeien in de eerste maanden snel in aantal. De cellen liggen aanvankelijk aan de binnenwand van de neurale buis. Ongeveer 6 weken na de conceptie hebben zich aan de voorzijde van de neurale buis een vijftal structuren gevormd waaruit de hersenen groeien. De hoofdstructuur van de hersenen ligt dan al grotendeels vast. Rond 14 weken verhuizen (migreren) de neuroblasten naar hun definitieve plaats in de hersenen. Wanneer zij op de plaats van bestemming zijn aangekomen, ontwikkelen de neuroblasten zich tot neuronen. Hun uitlopers, axonen voor uitgaande informatie en dendrieten voor binnenkomende informatie, bewegen zich in alle richtingen en maken contacten met andere hersencellen.
In het tweede en derde semester van de zwangerschap groeien en ontwikkelen de hersenen zich verder. De verschillende delen van de hersenen krijgen specifieke functies. Er ontstaan hersennetwerken die onmisbaar zijn voor de controle van verschillende functies en delen van het lichaam. Bij de geboorte is het aantal neuronen ongeveer 45 x 10^9 (2).



FIGUUR 2 – **Het kernstressnetwerk** (referentielijst nr. 69)

Verdere ontwikkeling

Na de geboorte worden er minder nieuwe neuronen aangelegd. Vervanging van beschadigde of afgestorven hersencellen is (vrijwel) niet mogelijk. Er ontstaan door intensief gebruik meer zenuwverbindingen tussen neuronen die een rol vervullen bij een bepaalde functie. Verbindingen tussen neuronen en ook de hersencellen zelf verdwijnen als ze niet gebruikt worden. Dat wordt pruning genoemd, Engels voor snoeien (2).
Lange tijd werd gedacht dat we het moeten doen met het aantal hersencellen waarmee we worden geboren. Nu weten we dat bepaalde gebieden van het brein nieuwe neuronen blijven maken. De meeste nieuwe hersencellen worden gemaakt in de hippocampus, een hersenstructuur die cruciaal is voor leren en geheugen (100).

Gewicht en verdere ontwikkeling van de hersenen. Bij de geboorte wegen de hersenen zo'n 350 gram en heeft elke hersencel ongeveer 2500 synapsen. Tegen het derde levensjaar zijn dat gemiddeld zo'n 15.000 synapsen per cel. Het aantal synapsen neemt op belangrijke plaatsen in de cortex in verschillende fasen toe. Met het aantal hersencellen neemt ook het gewicht toe. Na zes maanden is het gewicht ongeveer de helft van een volwassen brein.

Op de leeftijd van één jaar is het gewicht tot 60% toegenomen, bij tweeënhalf is dat 75%, rond het zesde levensjaar 90% en tegen het tiende 95%. Het gewicht van de hersenen bij een volwassen vrouw is gemiddeld 1.245 gram, bij een volwassenen man ongeveer 1.375 gram. In een proces van groei van verbindingen en pruning ontwikkelen zich vaardigheden. Wij geven hier een aantal voorbeelden. Voor stress is dit helaas nog niet in beeld gebracht.
Visuele ontwikkeling. In de tweede tot de vierde maand na de geboorte worden in de visuele cortex zeer veel synapsen gevormd, wel honderdduizend per seconde.
Gezichtsherkenning. Baby's onder de zes maanden zijn in staat om zowat alle soorten gezichten te onderscheiden, zelfs die van individuen. Tussen zes en negen maanden leren zij individuele gezichten steeds beter te herkennen. Door pruning, waarbij ongebruikte synapsen weer verdwijnen, neemt de herkenbaarheid van niet gestimuleerde gezichtswaarneming weer af.
Taalontwikkeling. Tussen de zes en twaalf maanden zijn baby's gevoelig voor de klanken van de eigen moedertaal en neemt de gevoeligheid voor klanken van andere talen (door pruning) af. Rond de leeftijd van een jaar is het synaptische netwerk in de taalgebieden het dichtst en begint taalvaardigheid zich te ontwikkelen. Tussen de veertiende en de tweeëntwintigste maand leren kinderen gemiddeld drie nieuwe woorden per dag. Tussen zes en acht jaar is er een tweede taalgolf met gemiddeld zo'n twaalf woorden per dag. Volgens sommigen duurt de 'gevoelige periode' voor het ontwikkelen van 'absoluut gehoor' tot het zevende levensjaar. Anderen houden een periode tot het twaalfde levensjaar aan.
Hogere vaardigheden. In de hersengebieden die voor de hogere vaardigheden instaan, frontale cortex (complexere vaardigheden zoals emoties controleren, vooruitziendheid, plannen, structureren, motiveren en onderdrukken van gedrag) en pariëtale cortex (integratie zintuig-informatie en ruimtelijk denken), treedt groei van verbindingen en pruning pas later op, vooral in de adolescentie. (15).

DE STRUCTUUR VAN HET STRESSNETWERK

Het stressnetwerk bestaat uit vijf hersennetwerken en hun connecties met hormoonklieren. Onze reactie op een stressor komt tot stand in de soepele samenwerking tussen deze netwerken, die elkaar gedeeltelijk afremmen en bijsturen om te zorgen dat de stressreactie adequaat is. De kern van het stressnetwerk bestaat uit: het **reptielen-**, het **zoogdieren-** en het **mensen**-stressnetwerk. Het reptielen-stressnetwerk brengt de hersenen en andere organen in een staat van paraatheid. Het is verbonden met het autonome zenuwstelsel en het bijniermerg dat adrenaline produceert. Het zoogdieren-stressnetwerk zorgt ervoor dat genoeg energie op de goede plekken beschikbaar is, ook als de stress aanhoudt. Dit netwerk is verbonden met de hypofyse en de bijnierschors die onder meer cortisol produceert. Het mensennetwerk bepaalt welke actie nodig is. Dit kernstressnetwerk staat via hormonen en

zenuwverbindingen in rechtstreeks contact met vrijwel alle orgaansystemen. Vrijwel elke cel in het lichaam heeft bijvoorbeeld wel een receptor voor cortisol. Dit driedelige kernstressnet werk is ook nauw verbonden met de twee overige hersennetwerken: het **emotie-/beloningsnetwerk** en het **compassie-**netwerk. Deze bepalen grotendeels de met de stress samenhangende emotionele reacties en de invloed van troost en steun uit de omgeving. Het samenspel van deze vijf hersennetwerken maakt een verfijnde en adequate reactie op een stressor mogelijk.

De vijf netwerken in vogelvlucht

1. Het **'reptielen-stressnetwerk'** wordt zo genoemd omdat het al bij reptielen voorkomt. Het bestaat uit de locus coeruleus in de hersenstam, de sympathische en parasympatische takken van het autonome zenuwstelsel, en het bijniermerg. Het bijniermerg maakt het stresshormoon adrenaline. Dit zenuwnetwerk is evolutionair gezien het oudste (meer dan 300 miljoen jaar, sinds de reptielachtige voorouders van de zoogdieren) en is het minst complex. Het netwerk brengt het lichaam in een staat van paraatheid en zorgt voor een directe reactie: fight (vechten), flight (vluchten) of freeze ('bevriezen').
2. Het **'zoogdieren-stressnetwerk'** wordt zo genoemd omdat alle zoogdieren, inclusief de mens, dit stressnetwerk hebben. Het bestaat uit het limbische systeem in de hersenen (met onder meer de amygdala, hippocampus en hypothalamus) en de HPA- as. De HPA-as (van de Engelse woorden hypothalamus, pituitary en adrenal) wordt gevormd door het samenspel tussen hypothalamus (die het stresshormoon CRH produceert) hypofyse (met als stresshormoon ACTH) en de bijnierschors (stresshormonen aldosteron en cortisol). Dit stressnetwerk bestaat al meer dan 220 miljoen jaar, sinds er zoogdieren zijn. Het is complexer dan het reptielen stressnetwerk. Amygdala en hippocampus toetsen de stressor aan beleving en emoties uit eerdere ervaringen, die in het geheugen zijn opgeslagen. Activatie van het limbische systeem gaat gepaard met emoties. De HPA-as reguleert een langdurige reactie en speelt een rol bij aanpassing aan veranderingen in de omgeving.
3. Het **'mensen-stressnetwerk'** wordt zo genoemd, omdat het alleen bij de mens voorkomt. Mensen hebben een veel verder ontwikkelde hersenschors (cortex) dan andere zoogdieren. Dit stressnetwerk is weer complexer dan het limbische hersendeel. In de hersenschors is vooral de mediale prefrontale cortex (mPFC) belangrijk voor de stressreactie. In de mPFC zijn de executieve functies (beoordeling, planning, besluitvorming) en zelfregulatie gelokaliseerd. De mPFC heeft in algemene zin een beoordelende, controlerende en zo nodig een remmende invloed op de stressrespons. De mPFC beoordeelt wat de aard en ernst van de stressor is en welke actie gewenst is. De mPFC functioneert als het ware als het commandocentrum dat de gehele stressrespons coördineert.
4. Het **emotie- en beloningsnetwerk**. Dit netwerk bestaat uit hersencellen die gebruik maken van de neurotransmitters (signaalstoffen) serotonine en/of dopamine. Serotonineneuronen reguleren emoties en verschillende fysiologische processen. Serotonine heeft zo o.a. invloed op stemming, zelfvertrouwen, slaap, emoties, eetlust, seksuele lust en de verwerking van pijnprikkels. Binnen het brein bestaat een zekere balans tussen serotonine en dopamine. Beide neurotransmitters remmen elkaars productie. Dopamine wordt wel het beloningshormoon genoemd. Een hoog dopamineniveau kan de negatieve emoties die geassocieerd zijn met de stresssituatie weliswaar verdoven, maar draagt niet bij aan de reductie van het stressniveau. Het lichaam heeft dan te lijden onder de gecombineerde schadelijke gevolgen van de stressreactie en het ongezonde 'dopamine' gedrag zoals veel eten, roken, alcohol en/of drugsgebruik en overmatige seks. Er zijn gelukkig ook gezonde manieren om het dopamineniveau te verhogen, zoals hardlopen.
5. Het **compassienetwerk** wordt gevormd door neuronen die oxytocine (het knuffelhormoon) als neurotransmitter hebben. Deze neuronen reguleren interpersoonlijke processen. Oxytocine verbindt sociale contacten met plezier, hechting, vriendschappen, liefde. Oxytocine kan daardoor binnen de eigen groep altruïsme en onderlinge binding versterken, maar naar andere groepen agressie in de hand werken, vooral als deze laatste groepen als bedreigend worden ervaren. In het kader van de stressrespons speelt het oxytocinenetwerk een belangrijke rol bij het reduceren van stress door een steunende, troostende omgeving.

STRESSHORMONEN EN NEUROTRANSMITTERS

Naast de rechtstreekse invloed van de hersenen op gedrag en lichaamsprocessen wordt de stressreactie voor een belangrijk deel aangestuurd door hormonen en neurotransmitters. De stresshormonen die via het bloed hun invloed uitoefenen, fungeren soms ook als neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel.
Er zijn zeven stresshormonen en neurotransmitters geïdentificeerd: adrenaline, cortisol, CRF (Corticotropine Releasing Factor), ACTH (Adrenocorticotroop Hormoon), vasopressine, serotonine, dopamine en oxytocine. Serotonine, dopamine en oxytocine zijn in de voorgaande paragraaf aan bod gekomen. Het meeste onderzoek is gedaan naar adrenaline en cortisol. Deze worden hieronder uitgebreid besproken.

CRF uit de hypothalamus stimuleert de afgifte van ACTH door de hypofyse. ACTH stimuleert op zijn beurt de afgifte van cortisol door de bijnieren. Deze hormonen beïnvloeden elkaars afgifte. Zo remt cortisol weer de afgifte van CRF en ACTH (negatieve feedback). De interactie tussen hypothalamus, hypofyse en bijnierschors, de HPA-as, is een van de belangrijkste pijlers van onze stressrespons.
De bekendste functie van vasopressine is de regulatie van water en vocht in het lichaam, maar dit hormoon blijkt (ten dele als neurotransmitter) ook een rol te spelen bij sociale interacties. Het oefent invloed uit op de HPA-as en is waarschijnlijk betrokken bij autisme en andere psychiatrische aandoeningen.

Naast deze zeven stresshormonen wordt de stressreactie ook beïnvloed door de geslachtshormonen testosteron en oestrogeen, die bijdragen aan de verschillen in stressrespons tussen jongens en meisjes, resp. mannen en vrouwen (185; 39).

Adrenaline

Adrenaline is het stresshormoon van het reptielen-stressnetwerk. Dit belangrijke stresshormoon wordt geproduceerd in het bijniermerg. Het is ook een neurotransmitter in de hersenen en in het sympathische deel van het autonome zenuwstelsel. De adrenalineproductie wordt beïnvloed vanuit de hersenstam, als onderdeel van de stressrespons. Ook kou, hitte, honger, dorst, pijn, fysieke inspanning en andere zaken die de balans in het lichaam dreigen te verstoren, kunnen de adrenalineproductie verhogen. De effecten van adrenaline zijn o.a.:

- Versnelde ademhaling en hartslag, voor een versnelde bloed- en zuurstofvoorziening om het vluchten of vechten mogelijk te maken;
- Vrijmaken van glucose (energie);
- Stijging van de bloeddruk door perifere vaatvernauwing (met name in de huid);
- Vermindering van de bloedtoevoer naar de darmen (spijsvertering heeft geen acute prioriteit bij gevaar);
- Vergroting pupillen voor beter zicht, waardoor gevaar beter wordt waargenomen;
- Verhoogde alertheid en concentratievermogen;
- Kortere bloedstollingstijd. Van belang bij verwondingen, omdat het de kans om dood te bloeden vermindert;
- Handpalmen gaan zweten;
- Het geheugen verbetert tijdelijk. De herinnering aan de bedreigende situatie wordt beter opgeslagen om deze voortaan sneller te herkennen.

Een grote hoeveelheid adrenaline kondigt als het ware de noodtoestand in het lichaam af. Dat betekent ook dat het lichaam schade kan oplopen als er teveel of te langdurig adrenaline vrijkomt. Vooral het hart- en vaatstelsel kan er onder lijden (140; 180).

Cortisol

Het stresshormoon cortisol wordt geproduceerd door de schors (cortex) van de bijnieren, aangestuurd door het hormoon ACTH uit de hypofyse. Cortisol is het stresshormoon van het zoogdieren-stressnetwerk. Het moduleert de stressrespons en coördineert de aanpassing aan de stressor op verschillende manieren:

- het helpt onze reacties op stressvolle gebeurtenissen door ervoor te zorgen dat er energie op de juiste plaats vrijkomt;
- het helpt om de reactie op kortdurende stressvolle gebeurtenissen te stoppen, bijvoorbeeld door negatieve terugkoppeling (remming). De ontstekingsremmende werking is hiervan een voorbeeld;
- het helpt om voorbereid te zijn op het opnieuw optreden van stressvolle gebeurtenissen, bijvoorbeeld het ondersteunen van de opslag van herinneringen in de hersenen.

Cortisol heeft invloed op vrijwel alle cellen in het lichaam. Cortisol beïnvloedt de celkern en kan epigenetische veranderingen teweegbrengen (zie ook bij overige gevolgen van Early Life Stress). Chronisch verhoogde cortisolspiegels hebben langdurige en zelfs irreversibele gevolgen. Dit geldt met name voor chronische stress bij kinderen in de periodes waarin de hersenen zich snel ontwikkelen (211). Cortisol is dan ook het stresshormoon waar het meest onderzoek naar is gedaan. Onderzoek naar de andere stresshormonen komt de laatste tiental jaren op gang.

Werking cortisol

Cortisol wordt door de bijnierschors afgegeven aan het bloed als de HPA-as reageert op een stressor. Het bereikt via de bloedbaan alle cellen in het lichaam. Cortisol beïnvloedt de reactiviteit van cellen en organen. Een belangrijk deel van de effecten van cortisol is erop gericht, de negatieve gevolgen van de acute stressreactie binnen de perken te houden. Zoals een beroemde stress onderzoeker het noemde: cortisol beperkt de waterschade, aangericht door de brandweer. De effecten en de mate waarin bepaalde effecten optreden, zijn niet bij iedereen hetzelfde en hangen ook af van de concentratie van het hormoon en van de duur van verhoogde cortisolconcentratie. Dat komt door verschillen in de gevoeligheden van de receptoren (zie onder).

Ook als er geen sprake is van stress, produceert de bijnierschors cortisol. De HPA-as werkt zo dat er geen glad, continu verloop van cortisol gedurende de dag is. Neuroendocriene systemen werken met 'pulsen' van hormoonafgifte. Elk uur geeft de bijnierschors een puls cortisol aan het bloed af. Dit basisritme is van groot belang voor een gezonde stofwisseling. Daarnaast kan de bijnierschors op ieder moment, aangestuurd vanuit het eerdergenoemde zoogdier-stresssysteem, extra cortisol afgeven. De totale concentratie cortisol stijgt daardoor uiteraard, waardoor meer en andere effecten optreden.

Cellen reageren op cortisol, omdat vrijwel alle cellen van het lichaam aangrijpingspunten (receptoren) voor cortisol hebben. Als cortisol aan deze receptoren bindt, worden in de cel allerlei veranderingen in gang gezet. Welke dat zijn, hangt af van het type cel. De belangrijkste receptoren voor cortisol zijn de mineralocorticoid receptor (MR); en de glucocorticoid receptor (GR). Zij oefenen hun werking uit in het DNA in de celkern, door het aflezen van genen (transcriptie) te beïnvloeden.

Als cortisol bindt aan een van deze receptoren, gaat de receptor naar de celkern. Daar zorgt hij ervoor dat bepaalde genen actiever worden en andere juist minder actief. Sommige eiwitten worden dus in grote hoeveelheid geproduceerd, terwijl de productie van andere eiwitten geremd wordt. Die eiwitten zijn de werkpaarden van de cel: enzymen, receptoren, pompen etc. Het gedrag van de cel wordt beïnvloed door de veranderingen in de productie van deze eiwitten. De levercel gaat bijvoorbeeld van opslag van suiker over op afgifte van suiker. In de hersenen wordt de amygdala prikkelbaarder. De hippocampus verandert zijn verbindingen met andere hersencellen, zodat bijvoorbeeld een herinnering vastgelegd wordt.

MR in de hersenen bevinden zich op plekken die met controle van stress en emotie te maken hebben. Doordat deze receptor zeer gevoelig is voor cortisol (een hoge affiniteit heeft), zijn de meeste MR voortdurend bezet door het cortisol dat de bijnierschors in rust ieder uur afgeeft. De activiteit van de MR in de hersenen is gekoppeld aan mentale veerkracht, en beschermt daarmee tegen stemmings-stoornissen. Cortisol-bindende MR's zijn ook elders te vinden, zoals in het afweer-systeem, het hart- en vaatstelsel en in vetcellen.

De GR zit op meer plekken in het lichaam dan de MR. deze receptor is minder gevoelig voor cortisol en komt dan ook vooral in actie wanneer de cortisolspiegel stijgt bij stress. De GR is bijvoorbeeld verantwoordelijk voor

- de negatieve terugkoppeling van cortisol op zijn eigen afgifte;
- het beschikbaar maken van energie (suiker en vet) door de lever;
- het vastleggen van herinneringen van stressvolle gebeurtenissen;
- de sterke ontstekingsremmende effecten van cortisol.

Doordat het belangrijkste deel van zijn werking plaatsvindt via de celkern, heeft de werking van cortisol een heel andere dynamiek dan die van bijvoorbeeld adrenaline. Adrenaline werkt snel, binnen (fracties van) seconden, maar als de concentratie van dit hormoon weer daalt, is het effect ook snel verdwenen. De belangrijkste werkingen van cortisol komen langzaam op gang en houden langere tijd aan. Het beïnvloeden van de werking van de cel via veranderingen in de eiwitproductie kost namelijk tijd (meerdere uren tot een dag). Overigens zijn er ook receptoren voor cortisol op het celmembraan, waarmee snellere effecten worden overgebracht, bijvoorbeeld in de hersenen. Over deze receptoren is nog veel minder bekend. De Kloet (113); Meijer (142).

DE WERKING VAN HET STRESSNETWERK

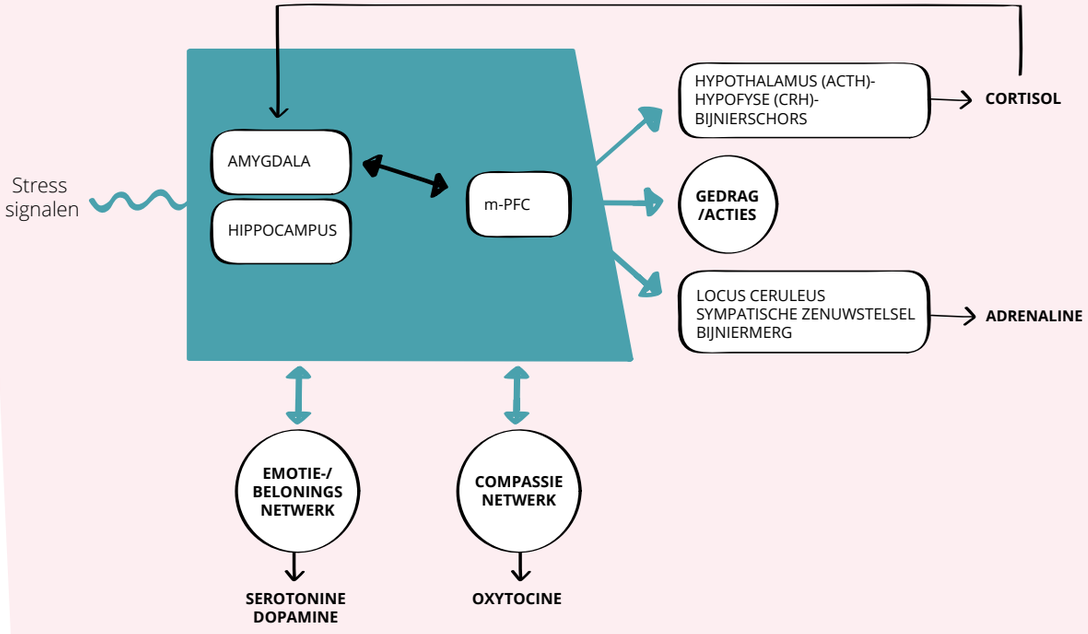
Het stressnetwerk werkt geïntegreerd, interactief en niet-lineair. De vijf stressnetwerken in de hersenen zijn als componenten van één functioneel systeem, ondanks de anatomische en fysiologische diversiteit (171; 1; 193; 47).

De verwerking van stressprikkels is gecompliceerder dan de werking van een computer. Hersenen reageren niet binair (aan of uit; ja of nee) en niet in een bepaalde vaste volgorde. Diverse gebieden in de hersenen kunnen gelijktijdig bezig zijn met de verwerking van een prikkel, bijvoorbeeld een stressor. Hersencellen (neuronen) verwerken signalen op basis van hun sterkte. Een neuron geeft een signaal pas door als de signaalsterkte een bepaalde drempelwaarde overschrijdt. Zolang de signaalsterkte onder die drempelwaarde blijft, geeft het neuron geen signaal door. Die signaalsterkte is de optelsom van binnenkomende stimulerende en remmende prikkels van de andere neuronen waarmee het neuron in verbinding staat. Zo reizen signalen door netwerken van neuronen, die we in verbinding staan met andere netwerken (2).

Het proces in het stressnetwerk wordt schematisch in figuur 3 weergegeven. Houd hierbij in gedachten dat het stressnetwerk niet in een vaste volgorde reageert en dat de meeste hier geschetste reacties zich binnen een fractie van een seconde afspelen. Links in beeld staan de stresssignalen die de amygdala activeren. Amygdala en hippocampus toetsen de stressor aan eerdere belevingen en hun emotionele lading. De amygdala staat in nauwe verbinding met de m-PFC in de frontale hersenschors. De m-PFC beoordeelt de stressor meer rationeel. De m-PFC wordt beschouwd als het commandocentrum van het stressnet-werk. Het reptielendeel en het zoogdierendeel worden door de amygdala al geactiveerd voordat de m-PFC zijn werk heeft gedaan. De bijnieren produceren adrenaline en cortisol. Cortisol remt de amygdala (negatieve feedback). Ook het emotie/beloningsnetwerk en het compassienetwerk worden geactiveerd. Zij maken serotonine, dopamine en oxytocine aan en bepalen mede het gedrag. Dat gedrag kan, vooral bij chronische stress, gericht zijn op het dempen van stress-emoties.

INDIVIDUELE STRESSPATRONEN

Mensen kunnen verschillend reageren op eenzelfde stressor. Die individuele verschillen komen al duidelijk tot uiting in de basale activiteit van het stressnetwerk. Individuen die in rust een hoge activiteit hebben in het parasympatische deel van het autonome zenuwstelsel, hebben vaker positieve emoties, zijn goed in staat tot zelfregulatie, concentratie en kalmte (172). Een hoge activiteit van het orthosympathische deel van het autonome zenuwstelsel in rust daarentegen weerspiegelt een staat van onrust en angst (58). Er zijn dus significante individuele verschillen in het autonome zenuwstelsel, in de manier waarop wij reageren op verschillende stressoren en in het psychosociaal functioneren. Deze verschillen beïnvloeden



FIGUUR 3 – Schematisch de werking van het stressnetwerk

de kans op mentale en lichamelijke aandoeningen ten gevolge van stress. Het begrijpen van deze processen is echter nog beperkt. Een theorie over de verschillen in stressreactie is het Adaptieve Kalibratie Model (45; 47).

Adaptieve Kalibratie Model

Het Adaptieve Kalibratie Model (AKM) gaat ervan uit dat individuele verschillen in stress- en gedragspatronen het gevolg zijn van de mate waarin een persoon zich kan aanpassen aan de omstandigheden van de sociale en fysieke omgeving waarin hij leeft. Het model omvat niet alleen het effect van de stressor op het fysiologisch functioneren, maar ook op het vermogen om fysiologie en gedrag aan te passen aan veranderde omstandigheden. Aan de stresstheorie (het allostatische belasting model) is een evolutie perspectief ('Life Long History') toegevoegd. Stress- en gedragspatronen uit de familiegeschiedenis kunnen zijn blijven bestaan. Een voorbeeld is in een arme en onveilige omgeving zoveel mogelijk eten als het beschikbaar is. Dit patroon is niet functioneel in een rijke omgeving. Mensen hebben de gewoonte om te veel te eten. De rusttoestand van het autonome zenuwstelsel en de HPA-as zijn belangrijke indicatoren voor aangepaste fysiologie en gedrag (45; 47; 214; 59).

De 'Life Long Historie' theorie benadrukt dat personen in de loop van hun leven keuzes maken hoe hun begrensde energie in te zetten vanuit een evolutionair voordeel. Energie kan gebruikt worden voor groei, onderhoud of voortplanting. Evolutie is gericht op succesvolle voortplanting, niet op wat tegenwoordig wenselijk is, geluk of gezondheid. Gedragspatronen die bijdragen aan evolutionair succes (meer kinderen en kleinkinderen) zijn niet altijd goed voor de gezondheid van het individu of zijn omgeving. Wanneer vrouwelijke ratten gedurende de eerste weken van hun leven minder aandacht krijgen van hun moeder, komen zij eerder in de puberteit en krijgen eerder jongen. Dat zou een aanpassing kunnen zijn aan minder veilige omstandigheden, waardoor de kans op succesvolle voortplanting toeneemt. Vergelijkbare patronen bij mensen, die in onze tijd ongewenste gevolgen hebben, zijn wellicht nuttige aanpassingen geweest aan de omgeving van onze voorouders. Een overlevingsstrategie ingegeven door schaarste (weinig voeding) leidt in een omgeving van overvloed tot overgewicht. Een overlevingsstrategie van strijd ingegeven door een onveilige omgeving leidt tot strijd en weinig samenwerking. Wat in een vroegere context bijdroeg aan evolutionair succes, kan in onze complexe samenleving juist tot grote problemen leiden. Vanuit die evolutionaire gedachte onderscheiden de bedenkers van het AKM 'langzame' en 'snelle' levensstrategieën. De snelle strategie optimaliseert de kans op nageslacht onder minder gunstige omstandigheden, waarbij een individu meer risico's neemt. Bijvoorbeeld het inzetten op veel partners verwerven met het oog op veel kinderen met een minimum aan aanpassing. De 'langzame' strategie gaat uit van gunstiger omstandigheden, waarin het individu meer de tijd heeft zich te ontwikkelen en relaties aan te gaan. Ellis (59).

De aanleg en de interactie met de sociale omgeving en de mate van stress in de eerste levensjaren leiden volgens het AKM tot vier verschillende basisstress- en gedragspatronen: **sensitief, gebufferd, vigilant en antisociaal (callous unemotional).** Callous-unemotional (CU) individuen worden gekenmerkt door een gebrek aan empathie, kilheid/oppervlakkigheid, gebrek aan spijt of schuldgevoel (99). De eerste en de derde hebben ten opzichte van de twee andere basisstresspatronen een relatief hoge responsiviteit, met andere woorden zij reageren krachtig op een stressor. De tweede en de vierde hebben een lage responsiviteit. De mate van responsiviteit bepaalt vervolgens de fysiologische stressreactie en daarmee de mate van allostatische belasting.

1. Sensitieve kinderen en volwassenen hebben voldoende zelfcontrole, functioneren cognitief goed, zijn betrokken bij hun omgeving en goed in staat om te leren van nieuwe ervaringen. Het rustniveau van hun stressnetwerk is laag. De reactie op een stressor is evenwichtig.
2. Gebufferde personen vormen de grote meerderheid in de meeste studies. Personen met zo'n stijl kunnen in aanleg de neiging hebben om agressief en impulsief te reageren.

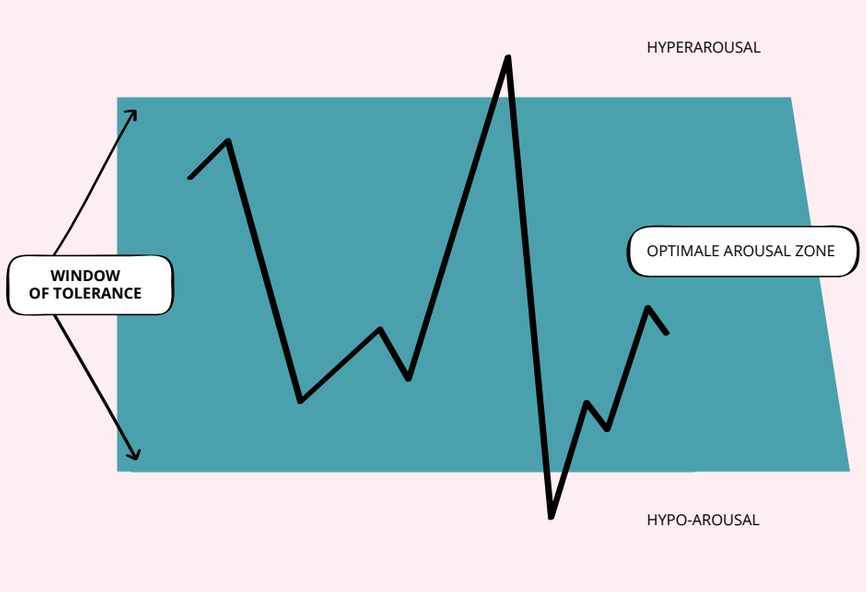
Maar door hun vroege leerervaringen zijn zij actief betrokken bij de sociale omgeving en kennen weinig angst en agressie. Zij zijn sensitief voor sociale feedback en vooral georiënteerd op langdurige relaties. De gebufferde responsiviteit kan beschouwd worden als een 'beschermende factor'. De ontwikkeling van gebufferde responsiviteit komt door regelmatig voorkomende gematigde stressreacties gedurende de eerste jaren van het leven. Gematigde stress kan de reactiviteit verminderen bij deze kinderen met een potentieel reactieve aanleg. Mogelijk dragen (epi)genetische factoren bij aan het gebufferde gedragspatroon. Het rustniveau van hun stressnetwerk is in aanleg hoog, maar zij hebben geleerd van matige stress in hun vroege jeugd, waardoor juist een relatief laag rustniveau gemeten wordt. De reactie op een stressor is, afhankelijk van wat zij geleerd hebben, meer of minder in evenwicht.

3. Vigilante personen kost het meer tijd om naar het basisniveau terug te keren na activering van het stressnetwerk. Zij raken langzamer gewend aan een veranderde omgeving dan de twee eerste stresspatronen. Vigilante mannen zijn in het algemeen avontuurlijk, impulsief, sociaal egoïstisch, competitief en agressief. Vigilante vrouwen zijn vaker sociaal angstig, nemen minder risico's of zij zijn impulsief in combinatie met een angstig en teruggetrokken gedragsstijl. Waarschijnlijk speelt het verschil in de geslachtshormonen testosteron en oestrogeen een rol bij het verschil in gedrag tussen mannen en vrouwen. Pasco Fearon (166) vond in zijn onderzoek bij adolescenten een zelfde verschil in cortisol reactie. Het rustniveau van hun stressnetwerk is hoog. De reactie op een stressor is snel, heftig en houdt langer aan.
4. Antisociale personen (callous-unemotioneel) zijn, mede als gevolg van extreme stress tijdens hun kinderjaren ongevoelig voor sociale prikkels en zijn op zichzelf gericht. Zo zijn AP-mannen niet gevoelig voor prestatie gerelateerde stressoren en sociale evaluatie, en zullen reageren met activiteit van het autonome zenuwstelsel bij fysieke bedreigingen, fysieke confrontaties of dominantie conflicten. AP-mannen laten weinig empathie en sociale samenwerking zien, in combinatie met het nemen van veel risico en/of antisociaal, disruptief gedrag. AP-vrouwen worden gekenmerkt door tamelijk beperkte sociale vaardigheden, een onveilige hechting en minder ouderlijk gedrag bij hun eigen kinderen (83, 170, 24, 91, 146, 45). Het rustniveau van hun stressnetwerk is laag evenals de reactiviteit van hun stressnetwerk. Deze personen reageren nauwelijks op stressoren en tonen weinig betrokkenheid bij de sociale omgeving (99).

Doordat individuen verschillen in hun stresspatronen, zal dezelfde stressor bij verschillende personen een uiteenlopende impact hebben. Eenmalige traumatische ervaringen (bomaanslag, natuurramp) of repeterende stressvolle ervaringen (vechtscheiding, mishandeling) zullen zo bij het ene kind grote gevolgen hebben voor hun gezondheid dan bij het andere.

WINDOW OF TOLERANCE

Het stressniveau van elk individu varieert in de loop van een dag. Als het individu weinig gevaar ervaart, is de stressreactie laag. De mate van stress is dan op een positief of hanteerbaar niveau. Een beetje stressreactie helpt ons ook om alerter zijn en levert een positieve bijdrage aan onze prestaties, zoals bijvoorbeeld een presentatie geven of examen doen. Bij zeer lage stressniveaus treedt zelfs verveling op. De zone van positieve of hanteerbare stress van een individu wordt wel de window of tolerance genoemd (158). Wanneer de stressreactie in deze zone blijft, werken het stressnetwerk en de rest van de hersenen en de organen optimaal. Een kind kan de emoties, lichaamssensaties en gedachten die bij een stresservaring horen, beleven en goed verwerken zonder van streek te raken. Als het stressniveau hoog, de bovengrens overschrijdt en niet meer te verdragen is, dreigt een kind door emoties overweldigd te raken. Men noemt dat hyperarousal, met grote activiteit van het stressnetwerk. Het kind heeft het gevoel dat hij direct moet vluchten of vechten. Het denken, de mPFC, wordt uitgeschakeld en het limbische systeem en de hersenstam nemen het over. Naast cortisol komen dan ook veel adrenaline en dopamine vrij (12; 215). Hypo-arousal treedt op als een persoon de situatie juist als zeer gevaarlijk beoordeelt en geen enkele uitweg ziet. Het brein gaat over op passieve verdediging. Een actieve verdediging kan het gevaar niet afwenden en lijkt overleving juist in de weg te staan. Het lichaam raakt in een soort shocktoestand. Op deze manier wordt zoveel mogelijk energie bespaard. Deze toestand gaat gepaard met een langzame hartslag en een oppervlakkige, langzame ademhaling, verminderde doorbloeding van het lichaam en ondertemperatuur. Pijn wordt verdoofd en er ontstaat een soort gevoel van rust. Bewegen is in deze toestand moeilijk en de persoon voelt zich verlamd. Wanneer deze situatie chronisch wordt, ontstaat een toestand van totale onderwerping. Hypo-arousal kan bijvoorbeeld optreden bij langdurige kindermishandeling (209). Schematisch wordt de window of tolerance in figuur 4 weergegeven.



FIGUUR 4 – **Window of tolerance. Van links naar rechts (x-as) is het verloop van de tijd, op de y-as staat de mate van stress** (referentielijst nr. 158)

SAMENVATTEND

Het stressnetwerk ontwikkelt zich van de conceptie tot en met de adolescentie, aangestuurd door de genetische aanleg en interactie met de omgeving. De mate van stress die het opgroeiende kind ervaart, is van invloed op deze ontwikkeling, met name in de levensfasen waarin de hersenen zich hard ontwikkelen (zwangerschap, eerste jaren na de geboorte en adolescentie).

Het stressnetwerk wordt op een hiërarchische manier opgebouwd: van relatief simpele circuits in de hersenstam naar circuits met toenemende complexiteit in het limbische systeem en de prefrontale cortex. De prefrontale cortex is pas aan het einde van de adolescentie volgroeid. Je zou kunnen zeggen dat het stressnetwerk eerst het gaspedaal ontwikkeld en pas later de rem. Kinderen hebben daarom hulp nodig om te leren niet teveel door emoties gedreven en evenwichtig met stressoren om te kunnen gaan.

Het stressnetwerk bestaat uit vijf neurofysiologische hersennetwerken, ieder met een eigen functie, die nauw met elkaar samenwerken binnen één integraal, niet-lineair systeem. Het stressnetwerk heeft met zijn zenuwcellen en stresshormonen invloed op zowel de hersenen, andere organen als op gedrag. Er worden vier individueel verschillende stresspatronen onderscheiden: sensitief, gebufferd, vigilant en callous un-emotional (antisociaal). Een belangrijke basis van individueel verschillende stressreacties is de basale activiteit van het stressnetwerk en de mate waarin het reageert op stressoren (reactiviteit).

Behalve dat het stresspatroon tussen individuen verschilt, varieert het stressniveau in de loop van een dag bij elk individu. Er is een zone (window of tolerance) waarbinnen de stress positief is of te hanteren is en waarbij het individu optimaal functioneert. Wanneer het stressniveau te hoog is, wordt dat hyper-arousal genoemd. Het stressnetwerk is dan zeer actief en bereidt het individu voor op vechten of vluchten. Wanneer het stressniveau zeer laag is, ondanks de aanwezigheid van een stressor, spreekt men van hypo-arousal. Als periodes van hyper-arousal of hypo-arousal frequent voorkomen of langdurig aanhouden, wordt de stress toxisch.

HOOFDSTUK 3. IMPACT OP GEZONDHEID EN ONTWIKKELING

Al sinds de jaren 70 van de vorige eeuw wordt de relatie onderzocht tussen stressvolle ervaringen vroeg in het leven en gezondheid en ziekten op volwassen leeftijd. Barker begon met onderzoek naar de invloed van de kwaliteit van voeding in de kindertijd op hart- en vaatziekten als volwassene. Dit was het begin van het onderzoek naar de 'Developmental Origins of Health and Diseases' (50), waarin naast voeding steeds meer psychosociale factoren werden meegenomen. Eind van de vorige eeuw deed Felitti (66) onderzoek naar de gevolgen van ernstige, stressvolle ervaringen in het leven van kinderen, Adverse Childhood Experiences (ACE's). Hij hanteerde daarbij tien veelvoorkomende ervaringen die uit eerder onderzoek naar voren waren gekomen:

- Lichamelijke mishandeling
- Seksueel misbruik
- Emotionele mishandeling
- Lichamelijke verwaarlozing
- Emotionele verwaarlozing
- Blootstelling aan huiselijk geweld
- Drugsgebruik in het gezin
- Psychiatrische aandoeningen in het gezin
- Scheiding van de ouders, echtscheiding
- Gezinslid in de gevangenis.

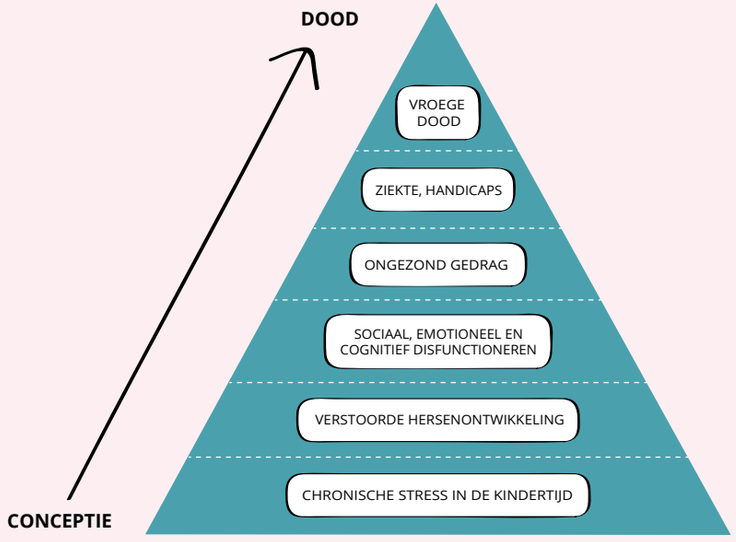
Kinderen die vier of meer van dit soort ernstig stressvolle ervaringen (ACE's) hebben meegemaakt, hebben een grote kans op ongezondheid en ziekten op volwassen leeftijd (66). In latere onderzoeken werden deze resultaten bevestigd (6; 188; 147). Met het toenemen van het aantal ACE's neemt de kans toe op een groot scala aan ziekten zoals hart- en vaatziekten, diabetes en herseninfarcten (65), depressie (37), ongezonde leefstijl, inclusief roken (5) en drugsmisbruik (54). Volwassenen met een geschiedenis van kindermishandeling en/of lichamelijke of emotionele verwaarlozing hebben vaak lagere niveaus van opleiding, werk, salaris, en bezittingen dan degenen zonder deze ervaringen (40). Personen met vier of meer ACE'S overlijden 10 jaar eerder dan personen zonder ACE's (28). Uit Nederlands onderzoek blijkt dat er in Nederland evenveel personen met een ACE-score van 4 of meer zijn als in de onderzoeksgroep van Felitti, ongeveer 11%. (116). Een onderzoek bij 664 kinderen in groep 7 en 8 verspreid over het land liet zien dat de kinderen de volgende vijf ingrijpende gebeurtenissen het vaakst hebben ervaren (8). Van de onderzochte kinderen

1. heeft 25% gescheiden ouders;
2. is 12,9% emotioneel verwaarloosd;
3. is 12,2% emotioneel mishandeld;
4. is 8,5% lichamelijk mishandeld;
5. is 7,5% getuige geweest van geweld tussen ouders/opvoeders.

11 % van de kinderen heeft twee van deze ervaringen meegemaakt. Let wel, het gaat hier om kinderen op de basisschoolleeftijd, terwijl het bovengenoemde percentage van 11% ook de tienerleeftijd meeneemt.

In het begin van de eenentwintigste eeuw breidden ontwikkelingspsychologen het stress-onderzoek uit naar de invloed van vergelijkbare levensgebeurtenissen zoals pesten en in armoede opgroeien. Aanvullende informatie kwam voort uit beeldvormend onderzoek naar de structuur en het functioneren van de hersenen met (f)MRI-scans (136). De resultaten in deze onderzoeksvelden (DOHaD, ACE en Early Life Stress) vertonen veel parallellen, waardoor een beter beeld ontstaat van het effect van stressvolle gebeurtenissen op de ontwikkeling van kinderen, hun gezondheid en functioneren op latere leeftijd.
Uit neuro-endocrinologisch onderzoek ontstaat bovendien een verklaringsmodel hoe stressvolle ervaringen tijdens het opgroeien zich vertalen in ongezondheid en ziekte op volwassen leeftijd. In figuur 5 wordt schematisch aangegeven welke fasen worden doorlopen van stressvolle ervaringen in de kindertijd tot ziekte en zelfs vroege dood. Van stressvolle ervaringen, naar verstoring van de hersenontwikkeling, naar sociaal, emotioneel en cognitief disfunctioneren en ongezond gedrag, naar ongezondheid en ziekten op volwassen leeftijd en vroegtijdig overlijden. Niet alle individuen komen in de volgende fase, vandaar de piramidevorm. Ook is het overigens niet zo dat alle ziekte en handicap die te maken hebben met Early Life Stress te herleiden zijn tot ongezond gedrag. Er is ook een rechtstreekse invloed van stress op organen, die bijdraagt aan een verhoogde kans op ziekte en vroegtijdig overlijden.

De Bellis (43) beschreef na een uitgebreid literatuuronderzoek de grote en ernstige effecten van Early Life Stress op de ontwikkeling van een kind. Verschillende onderzoekers hebben delen van zijn bevindingen bevestigd (145; 82; 165). Wij beschrijven achtereenvolgens de effecten op het stressnetwerk, de invloed op de hersenontwikkeling, gevolgen op volwassen leeftijd en een aantal overige gevolgen.



FIGUUR 5 – **Gevolgen van Early Life Stress** (referentielijst nr. 66)

EFFECTEN OP HET STRESSNETWERK

De effecten van Early Life Stress op de verschillende onderdelen van het stressnetwerk zijn al een eind in kaart gebracht. We noemen hier in het kort enkele belangrijke bevindingen uit de vakliteratuur. Nader praktijkgericht onderzoek moet duidelijk maken wat al deze veranderingen concreet betekenen voor de jeugdgezondheidszorg.

1 **Het reptielen-stressnetwerk: de locus coeruleus/sympathische zenuwstelsel/ (nor)adrenaline**

- Activering van dit stressnetwerk veroorzaakt een toename van (nor)adrenaline in het bloed en resulteert o.a. in een versnelde hartslag, hoge bloeddruk, hoge bloedsuikerwaarden. Aanhoudende activering van dit netwerk heeft een grote negatieve invloed op het hartvaatstelsel en vergroot de kans op hart- en vaatziekten (145).
- Mishandelde jongens en meisjes hebben vaak hogere rustniveaus van dit stressnetwerk dan niet mishandelde kinderen. Een hoger rustniveau is gerelateerd aan een reactief, aanvallend gedragspatroon (47).
- Bij antisociale personen vertoont dit stressnetwerk een lage rustactiviteit – dit is het gevolg van hun genetische aanleg en/of extreme omstandigheden tijdens het opgroeien. Antisociale personen reageren nauwelijks op stressoren en zijn niet gevoelig voor sociale beloning (47; 99).

2 **Het zoogdieren-stressnetwerk: amygdala/hippocampus/hypofyse/bijnierschors/ cortisol**

- Dit stressnetwerk wordt door Early Life Stress zo gewijzigd dat het gevoeliger reageert op nieuwe stressoren en dat een stressreactie langer aanhoudt (43).
- De veranderde inregeling heeft een ongunstige invloed op lichaamssystemen zoals metabole en vegetatieve systemen, zodat de kans op ziekten op volwassen leeftijd veel groter wordt (43).

3 **Het mensen-stressnetwerk: mediale prefrontale cortex (m-PFC)**

- Early Life Stress leidt tot een minder goede ontwikkeling van de m-PFC met als gevolg minder zelfregulatie, minder veerkracht en slechtere executieve functies.
- Door Early Life Stress worden minder goede verbindingen gevormd tussen m-PFC en het limbische deel van het stressnetwerk met als gevolg dat de mPFC zijn rol als commandocentrum niet goed kan vervullen en emoties langer aanhouden (64).
- De m-PFC is pas na de adolescentie volledig ontwikkeld. Dit blijkt onder andere uit het gegeven dat adolescenten onder stress meer riskante beslissingen nemen (218).
- Zolang de m-PFC nog onvoldoende functioneert, reguleert zij de impact van een stressor niet goed. Daarom zijn adolescenten kwetsbaar. Extreme stress tijdens de adolescentie kan zelfs de kans vergroten op psychoses in de adolescentie of later in het leven. Technieken voor stresscontrole en het aanleren van betere copingstrategieën kunnen zo'n psychose helpen voorkomen (82).

4 **Het emotie- en beloningsnetwerk: serotonine, dopamine**

- Doordat Early Life Stress de regulatieve functie van serotonine verstoort, neemt de kans op psychopathologische aandoeningen sterk toe (156; 208).
- Een instabiele stressvolle leefsituatie in de kindertijd vergroot de kans op emotionele disregulatie (een sterke emotionele reactie op relatief geringe prikkels en een onvermogen om de emoties te beheersen). Kinderen met een disregulatie van de emotie scoorden op de leeftijd van 10 jaar ook lager op lezen en rekenen (165).

5 **Compassie-stressnetwerk: oxytocine**

- Early Life Stress kan de regulatie door oxytocine verstoren. Er zijn lagere oxytocine niveaus gevonden bij vrouwen die als kind emotioneel mishandeld zijn. Het gevolg is dat deze vrouwen zich minder of niet betrokken voelen bij hun omgeving (13).
- Er zijn genderverschillen gevonden in de relatie tussen Early Life Stress en de regulatie van oxytocine. Als er stress optreedt, hadden meisjes die fysiek mishandeld zijn hogere oxytocinewaarden en lagere cortisolwaarden dan niet mishandelde meisjes, terwijl jongens die mishandeld waren geen verschillen lieten zien met niet mishandelde jongens (194).

Naast veranderingen in verschillende onderdelen van het stressnetwerk kunnen ook de verbindingen tussen deze onderdelen minder goed ontwikkeld zijn, waardoor het stressnetwerk als geheel minder goed functioneert (216; 77; 104; 64; 74; 131; 12; 34).

INVLOED OP DE HERSENONTWIKKELING

Chronische stress tijdens het opgroeien kan de ontwikkeling van de hersenen op verschillende manieren zichtbaar veranderen, afhankelijk van het moment dat de stress optreedt (211; 200):

- Er kan een andere ontwikkeling van de gehele hersenen optreden. Dit is vooral het geval bij ernstige stress in de eerste fasen van hersenontwikkeling in de zwangerschap.
- Een specifieke hersenregio verandert of ontwikkelt zich afwijkend door de invloed van specifieke stressoren. Een voorbeeld is het gebruik tijdens de zwangerschap van antidepressiva die de heropname van serotonine uit de synaps remmen. De invloed van deze medicatie speelt vooral in de latere fasen van de zwangerschap.
- Er kan een structurele verandering in de mediale frontale hersenschors en aanpalende hersengebieden en in de mediale temporale hersengebieden optreden. Dit heeft vooral gevolgen voor zelfregulatie, veerkracht en executieve functies. Dit kan het gevolg zijn van stressoren gedurende de gehele kindertijd.
- Kindermishandeling en/of verwaarlozing zijn gerelateerd aan minder goed intellectueel functioneren en slechtere ontwikkeling van taal, visueel-ruimtelijke vaardigheden en geheugen. Dit weerspiegelt een minder goede ontwikkeling van de hersenschors. Het moment in de ontwikkeling, de duur, ernst, soort mishandeling of verwaarlozing bepaalt aard en ernst van de schade (111, 43).
- De volumes van de grote hersenen en kleine hersenen zijn kleiner bij mishandelde en verwaarloosde kinderen in vergelijking met niet mishandelde kinderen (43).
- Kindermishandeling is ook gerelateerd aan kleinere volumes van de hippocampus, insula, orbitofrontale hersenschors en caudatus. Dit vergroot de kans op emotionele aandoeningen zoals depressie en angststoornissen (42).
- Blootstelling aan een cumulatie van stressoren, bijvoorbeeld opgroeien in armoede (134), aanhoudende ouderlijke conflicten, een ernstige chronische ziekte van een nabij familielid of vriend, is geassocieerd met afgenomen witte en grijze stof in de prefrontale cortex met als gevolg een slechtere ruimtelijk werkgeheugen en besluitvorming (43; 44)

GEVOLGEN OP LATERE LEEFTIJD

Het stressnetwerk is verbonden met alle cellen in het gehele lichaam, vooral via de stresshormonen cortisol en adrenaline. Het is dan ook niet verwonderlijk dat Early Life Stress vele psychische en lichamelijke ziekten kan veroorzaken. Ook een aantal ongezonde gedragingen is het gevolg van Early Life Stress (76). Er is dus sprake van een rechtstreekse invloed van stress op het lichaam en een indirecte invloed, via ongezond gedrag.

Psychische aandoeningen

Diverse auteurs rapporteren een relatie tussen Early Life Stress en een verhoogde kans op psychopathologie:

- depressie, Post Traumatisch Stress Stoornis (PTSS), burn-out, verslaving (198);
- zware depressie, bipolaire stoornis, PTTS , drugsverslaving en alcoholmisbruik (153);
- onaangepast sociaal gedrag, PTSS, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) en gedragsproblemen (104);
- depressie en angst (111; 168; 191);
- de algemene psychische ongezondheid is groter na Early Life Stress (103).

Patiënten met een psychose rapporteren vaker stressvolle ervaringen in de jeugd dan patiënten zonder psychose (106; 224; 203; 197; 75; 187). Er is ook een verband tussen Early Life Stress en de ernst van schizofrenie (126; 178; 192; 3; 31; 98; 177; 153). Schizofrenie begint op een jongere leeftijd en er zijn meer ziekenhuisopnames bij patiënten met Early Life Stress in de voorgeschiedenis dan bij patiënten zonder Early Life Stress (192; 3).

Lichamelijke ziekten

Early Life Stress is gerelateerd aan lichamelijke ziekten zoals longziekten, hart- en vaatziekten, diabetes, overgewicht en reumatische aandoeningen (298). Naast deze ziekten is Early Life Stress gerelateerd aan irritable bowel syndroom (prikkelbare darm syndroom), astma en longkanker (153), diabetes, slechte subjectieve gezondheid, kanker, hartziekten en longziekten (103). Ook is Early Life Stress geassocieerd met ernstigere ontstekingsreacties en is het een voorspeller van latere ontstekingen (41). Frequente buikpijn in de kindertijd is gerelateerd aan verminderde werking van de HPA-as, die deel uitmaakt van het kernstressnetwerk (88).

Ongezonde leefstijl

Na Early Life Stress ontstaan vaak risicofactoren voor gezondheidsproblemen, zoals bewegingsarmoede, overgewicht, roken, alcoholmisbruik en drugsmisbruik. Ook de kans op onveilige seks is groter (103). Meer dan vier stressvolle ervaringen in de eerste levensjaren geven een hogere Odds ratio[2] voor verschillende ongezonde gedragingen: 3,96 voor roken; 3,72 voor drankmisbruik en 3,02 voor morbide obesitas. Na meer dan vier stressvolle gebeurte-

2 Een ODDs-ratio geeft de kans op een aandoening weer. Naarmate de ODDs-ratio groter is dan 1, is de kans op de aanwezigheid van een aandoening groter.

nissen bestaat er ook een grotere kans op een lagere opleiding, laaggewaardeerd werk, een laag gevoel van welbevinden, weinig tevredenheid met het leven, betrokkenheid bij geweld, ziekenhuisopnames en chronische ziekten (44). Ook de kans op een zwangerschap voor het 18de jaar is groter (44). Ook is 11,9% binge drinker, 13,6% heeft slechte voeding, 22,7% rookt, 52% gebruikt regelmatig geweld, 58,7% gebruikt heroïne/cocaïne en heeft 37,6% een onbedoelde tienerzwangerschap gehad (44).

OVERIGE GEVOLGEN VAN EARLY LIFE STRESS

Moleculaire veroudering

Er zijn sterke aanwijzingen dat Early Life Stress verbonden is met moleculaire veroudering van de genen en dat dit bijdraagt aan een minder optimale rijping van de hersenen. Het gevolg is een minder goede ontwikkeling van vele gebieden in de hersenen, met effecten op zowel emotie- en gedragsregulatie als motivatie en cognitief functioneren. Het werkingsmechanisme is nog niet duidelijk (213). De telomeren van de chromosomen worden korter door Early Life Stress, waardoor vroege veroudering optreedt. Dit heeft gevolgen voor de levensverwachting en de gezondheid, al is nog onduidelijk wat het mechanisme precies is (196).

Epigenetische veranderingen en genetische varianten

Early Life Stress leidt tot aanhoudend verhoogde cortisolniveaus die ook epigenetische mechanismen in gang zetten. Epigenetische mechanismen veranderen genen zodanig dat zij verminderd of versterkt afgelezen worden (veranderde genexpressie). Dit is een van de oorzaken van de eerder genoemde afname in complexiteit van de m-PFC en gerelateerde gebieden (de orbitofrontale cortex en anterior cingulate cortex), de hippocampus en de amygdala. Door deze veranderingen functioneert de prefrontale cortex minder goed. Dit komt onder meer tot uiting in werkgeheugen en aandacht (211).

Epigenetische veranderingen kunnen waarschijnlijk doorgegeven worden aan volgende generaties. Dat betekent dat ook kindermishandeling tot op het niveau van genen effecten kan hebben voor de nakomelingen van iemand die als kind mishandeld is (152; 97; 33; 131; 110).

Het functioneren van het stressnetwerk kan ook beïnvloed worden door (toevallige) genetische varianten. Dat geldt bijvoorbeeld voor de invloed van varianten van het MAOA-gen[3] op het zoogdier-stressnetwerk. Van dit gen bestaan verschillende natuurlijk voorkomende varianten (polymorfisme). De korte variant van het MAOA-gen vergroot de gevoeligheid voor vroege traumatische ervaringen in het gezin, vooral verwaarlozing of fysieke mishandeling. Personen met zo'n korte variant van dit gen hebben na zulke traumatische jeugdervaringen vaker psychische problemen, antisociaal gedrag, aandachtsstoornissen en hyperactiviteit. Adolescente jongens met een kort MAOA-gen die te maken hadden gehad met mishandeling of een slechte kwaliteit van de relaties in het gezin hebben meer alcohol gerelateerde problemen dan mishandelde jongens met de langere MAOA allele/gen/variant. Vrouwen met een geschiedenis van seksueel misbruik en de korte MAOA-variant hebben een grote kans op alcoholisme en een antisociale persoonlijkheidsstoornis dan vrouwen met seksueel misbruik en de lange MAOA-variant (44).

Er zijn naast deze bekende varianten vele andere genen van invloed op de impact van Early Life Stress. Dat blijkt al uit het feit dat niet alle individuen die blootgesteld zijn aan Early Life Stress, lichamelijke of psychische ziekten krijgen of ongewenst gedrag gaan vertonen. Naast omgevingsfactoren die de impact van Early Life Stress kunnen verminderen, zoals een zorgzame sociale omgeving, spelen ook verschillende genetische varianten een rol.

Veranderingen in het immuunsysteem

De ontwikkeling van het immuunsysteem wordt door Early Life Stress beïnvloed. Aangezien het immuunsysteem zeer complex is en metingen een grote individuele variatie vertonen, is het moeilijk om concrete verbanden aan te tonen. Maar er is bijvoorbeeld gebleken dat meisjes die seksueel misbruikt zijn, gemiddeld een hogere titer van plasma antinucleaire antilichaam hebben. Verhoogde titers van deze antilichamen kunnen wijzen op auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis. Bij deze meisjes is dus mogelijk sprake van een gestoorde regulatie van hun antilichaamproductie (44).

SAMENVATTEND

Onderzoek toont aan dat Early Life Stress grote negatieve gevolgen kan hebben, tot in de volwassenheid. Personen die met Early Life Stress te maken hebben gehad, hebben niet alleen te kampen met leed door onaangename jeugdherinneringen, maar vaak ook door ziekten en functiebeperkingen.

Early Life Stress heeft schadelijke gevolgen voor het stressnetwerk zelf, voor de rest van de hersenen en voor andere organen en lichaamssystemen zoals het immuunsysteem en de stofwisseling. De door gestoorde ontwikkelingen en opgetreden veranderingen kunnen op de langere termijn een negatieve invloed hebben op de gezondheid. Ook kan Early Life Stress gevolgen hebben voor verschillende hersenfuncties zoals zelfregulatie, werkgeheugen en cognitieve functies. Welk deel van de hersenen aangedaan is, hangt af van de aard van de stressor en het moment waarop de stressor optreedt. Ook een aantal ongezonde gedra-

3 | Monoamino-oxidase, vaak afgekort tot MAO, is een verzamelnaam voor een bepaald type enzymen (flavo-enzymen) die aminen zowel lichaamseigen als niet-lichaamseigen aminen afbreken (deamineren). MAO-A breekt in het bijzonder serotonine (5-HT), noradrenaline en dopamine af. MAO hebben dus invloed op het functioneren van het dopamine/serotonine netwerk. Remmers van MAO worden ingezet als krachtige antidepressiva.

gingen is met Early Life Stress verbonden zoals roken, veel gebruik van alcohol, gebruik van drugs en te veel eten. Deze gedragingen hebben de functie om vervelende emoties en gewaarwordingen die met een stressreactie gepaard gaan, te dempen.

Niet optimale afstelling van het stressnetwerk uit zich in een hogere gevoeligheid voor stressoren en een langer aanhouden van de stressreactie. Dit heeft gevolgen voor hun welzijn en maatschappelijk en sociaal functioneren.

In toenemende mate wordt duidelijk dat genetische verschillen kunnen bijdragen aan de gevoeligheid voor Early Life Stress, of juist een beschermende invloed kunnen hebben. Dit kan verklaren waarom individuen verschillend reageren op ernstige gebeurtenis op de kinderleeftijd. Omgekeerd kan Early Life Stress invloed hebben op de manier waarop genen worden afgelezen. Het is zelfs goed mogelijk dat epigenetische veranderingen in de genen als gevolg van Early Life Stress worden doorgegeven aan volgende generaties.

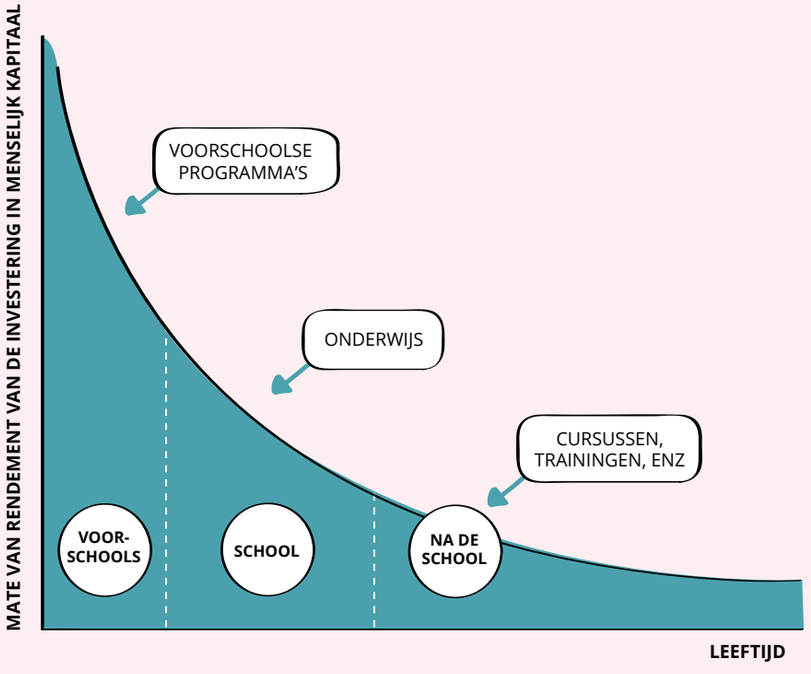
HOOFDSTUK 4. AANGRIJPINGSPUNTEN VOOR PREVENTIE EN ZORG

INLEIDING

Stress is een onmisbare factor in een gezond leven en een gezonde ontwikkeling. Het stress-systeem helpt om ons aan veranderende omstandigheden aan te passen en om ons voor te bereiden op nieuwe uitdagingen. De stressreactie brengt ons in paraatheid en bereidt ons lichaam en onze geest voor, zodat we het beste uit onszelf halen. Kortom, stress die op een gezonde manier komt en gaat, heeft een positieve uitwerking.

Maar er is ook een ander verhaal, dat we in de vorige hoofdstukken in detail hebben verteld. Frequente of aanhoudende hoge stress, oftewel chronische stress, is toxisch. Het heeft schadelijke gevolgen voor onze gezondheid. En als chronische stress in de kindertijd meermalen optreedt is de kans groot op psychische en lichamelijke ziekte op latere leeftijd. Dat biedt aanknopingspunten voor preventie. Net zoals we in de vorige eeuw de sterfte en beperkingen door infectieziekten hebben teruggedrongen met een succesvol vaccinatiebeleid, wordt het tijd om in deze eeuw de gevolgen van chronische stress op de kinderleeftijd aan te pakken.

Overigens is het wel goed om te beseffen dat het lot van een individu niet in zijn jeugd bezegeld is. Ons plastische brein kan opnieuw geprogrammeerd worden. Maar dat kost meer motivatie, doorzettingsvermogen en inzet (114, 133). En omdat de gevolgen van Early Life Stress pas op de lange termijn optreden kan het extra moeilijk zijn om die motivatie en dat doorzettingsvermogen op te brengen. Er is dus veel voor te zeggen om vroeg in het leven te werken aan preventie. De winst voor het individu in termen van kwaliteit van leven en gezondheid is dan het grootst en een vergelijkbaar verhaal geldt voor de economische kosten en productiviteit. Uit economisch onderzoek blijkt dan ook dat investeren in vroege preventie een hoog rendement heeft. Elke geïnvesteerde euro betaalt zich 10-voudig terug (95; 96; 52; 154; 30; 35; 20; 90). Wat geldt voor de investeringen in scholing (zie figuur 6), geldt in minstens even sterke mate voor investeringen in de preventie van chronisch stress tijdens het opgroeien en zijn gevolgen.



FIGUUR 6 – **Rendement van vroeg investeren in menselijk kapitaal** (referentielijst nr. 95)

Constateren dat vroege preventie loont is één ding, maar het opzetten van effectieve primaire en secundaire preventie is nog iets heel anders. Daarvoor moeten we weten hoe we het stresssysteem van kinderen op verschillende leeftijden het beste in balans kunnen houden. Welke adviezen en instructies aan ouders kunnen bijvoorbeeld bijdragen aan een gebalanceerd opgroeien van hun kinderen? Ook moet duidelijk worden wat signalen zijn van chronische stress in een gezinssysteem. Naast grote gebeurtenissen zoals echtscheidingen, het overlijden van gezinsleden of meldingen van geweld in het gezin kan het ook gaan om minder grijpbare vormen van chronische stress, bijvoorbeeld door een gevoel van falen op school, gepest worden, etc. En als dan duidelijk in beeld is bij welke kinderen sprake is van Early Life Stress, is opnieuw de vraag aan de orde welke interventies de beste kans van slagen hebben. Hoe voorkomen we dat allostatische belasting overgaat in allostatische overbelasting, met ziekten als gevolg?

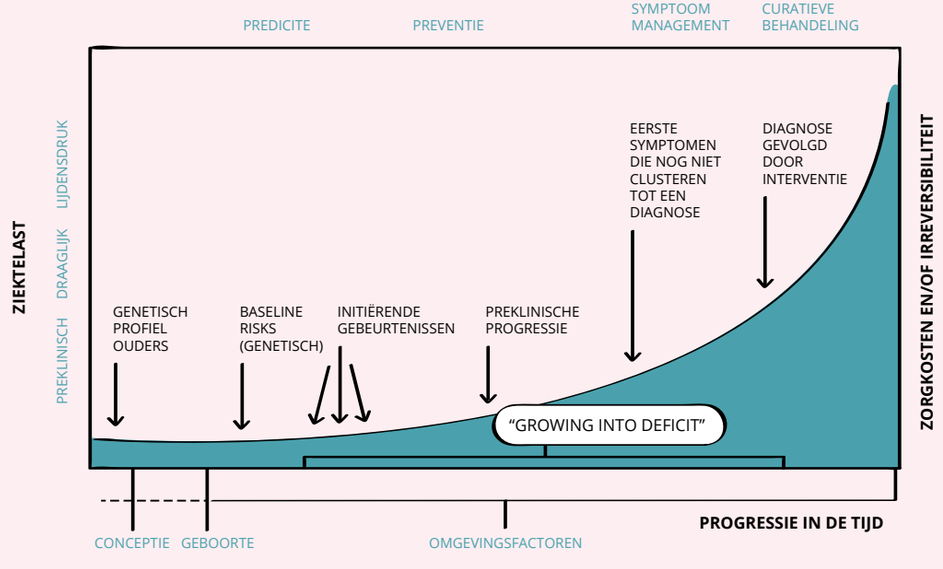
Deze vragen zijn niet alleen academisch interessant, maar van praktisch belang voor de jeugdgezondheidszorg. Deze heeft immers tot opdracht de gezondheid en veiligheid van kinderen te bevorderen. Die opdracht geldt van oudsher vanaf de geboorte, maar gezien het belang van een gezonde conceptie en zwangerschap, is er steeds meer aandacht voor preventie in die periode. Early Life Stress heeft ook dan al ernstige gevolgen, zoals we in de voorafgaande hoofdstukken hebben gezien. De jeugdgezondheidszorg is de enige partij buiten het gezin die alle kinderen in hun eerste levensjaren regelmatig ziet en is dus bij uitstek de partij die preventief kan signaleren en interveniëren wanneer er sprake is van Early Life Stress.

In dit hoofdstuk staan al deze vragen op het gebied van preventie centraal. Wij bekijken eerst welk soort preventiemogelijkheden passen bij de verschillende fasen waarin stress zich ontwikkelt tot een probleem: 'growing into deficit'. Daarna introduceren we het Allostatische Belasting Model, dat naar onze overtuiging een bruikbare kapstok is voor het toekomstige denken over preventie en Early Life Stress.

Growing into deficit

Het proces waarin allostatische belasting overgaat in allostatische overbelasting en vervolgens in ziekte, past in het model dat 'growing into deficit' genoemd (67). Deze term, die bijvoorbeeld ook gebruikt wordt bij (aangeboren) neurologische aandoeningen, betekent dat een bepaalde tekortkoming al op jeugdige leeftijd aanwezig is, maar pas aan het licht komt als het kind een leeftijd bereikt waarop deze vaardigheid nodig is.
Bij de conceptie krijgt een kind een genetisch profiel mee van de twee ouders. Gedurende de ontwikkeling die daarna plaatsvindt, vindt een voortdurende interactie plaats tussen genen en omgeving. Als zich in deze fase veel negatieve ervaringen voordoen en/of er is sprake van een genetische kwetsbaarheid, ontwikkelt de tekortkoming zich naar een toekomstig probleem. Dit proces doorloopt verschillende fasen. Allereerst (1) is er de fase van preklinische progressie. Het stressnetwerk is overbelast en ontwikkelt zich in een ongunstige richting. Er zijn in deze fase van initiërende gebeurtenissen echter nog geen of nauwelijks klachten of symptomen. Wel is duidelijk dat de omstandigheden ongunstig zijn. Bij aanhoudende of frequente negatieve ervaringen komt het kind terecht in (2), een fase van eerste symptomen en vervolgens in (3), geclusterde symptomen die wijzen op chronische stress en die de voorbode zijn van een uiteindelijke aandoening. Er kan nog geen diagnose gesteld worden maar het kind heeft wel klachten en de ouders hebben wel merkbare problemen. Er wordt wel gesproken van lijdensdruk. Als het probleem zich verder ontwikkelt, is er tenslotte (4) sprake van een of meer aandoeningen die gediagnosticeerd kunnen worden.
Bij elke fase passen verschillende soorten preventieve en/of zorgactiviteiten. Als de eerste fase van initiërende gebeurtenissen herkend wordt, is predictie mogelijk. Dat wil zeggen dat de toekomstige gezondheid voorspeld kan worden op grond van beschikbare informatie over persoon, familiegeschiedenis, voorgeschiedenis en de huidige staat van de gezondheid.

Predictie kan leiden tot de inzet van *evidence based* interventies zoals Stevig Ouderschap. Bij de twee volgende fases passen preventie en symptoommanagement (omgaan met symptomen) zoals ziekteverzuimbegeleiding. En bij de laatste fase, als ziekte is gediagnosticeerd, zal een kind behandeld moeten worden.
De vraag is nu met welke preventieve activiteit wij een afwijkende ontwikkeling van het stresssysteem in een goede richting kunnen ombuigen. Er zijn verschillende mogelijkheden, die op (kosten)effectiviteit onderzocht zouden moeten worden. We kunnen bijvoorbeeld denken aan algemene preventie, door alle (toekomstige) ouders beter voor te lichten over een optimale omgang met stressoren en stress van hun kind. De jeugdgezondheidszorg zou gericht preventief gezondheidsonderzoek onder kinderen kunnen uitvoeren, om allostatische overbelasting te signaleren. Net als bij andere gezondheidsproblemen kan vervolgens een deel van de kinderen binnen de JGZ geholpen worden met laagdrempelige interventies, terwijl anderen verwezen moeten worden naar curatieve zorg.



FIGUUR 7 – **Growing into deficit** (referentielijst nr. 67)

De verschillende fases en bijpassende soorten preventieve activiteiten worden schematisch in figuur 7 weergegeven. Op de linker verticale as wordt de ziektelast aangegeven en op de rechter verticale as de zorgkosten. De onderste horizontale as is de tijdsas. Op de bovenste as staan de bij verschillende fases passende soorten preventie of behandeling.

Wij hebben geen kant-en-klare, allesomvattende oplossingen gevonden hoe het stressnetwerk in balans te brengen en te houden. Daarvoor zijn de vragen ook te veel omvattend. Wij hebben wel aangrijpingspunten en een aantal gunstige ontwikkelingen in preventie en zorg gevonden, waar we hier verder op in willen gaan. De uitdaging is nu hoe wij die kunnen inzetten.

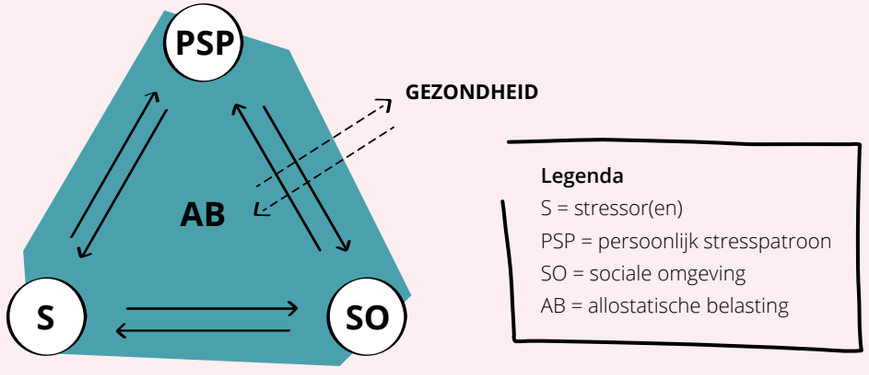
STRESSNETWERK IN BALANS BRENGEN EN HOUDEN

Het stressmomentwerk functioneert optimaal binnen een bepaalde bandbreedte, de window of tolerance (158). Het stresssysteem is dan in balans en er is sprake van positieve stress. Als deze grenzen overschreden worden, is de allostatische belasting te hoog. Wanneer de betreffende gebeurtenis van korte duur is, zijn er geen schadelijke gevolgen en kan de ervaring zelfs een positief leermoment opleveren, wanneer de omgeving voldoende steun biedt. We spreken dan van verdraagbare stress. Als de allostatische overbelasting frequent is of langdurig aanhoudt, treden er ongewenste veranderingen in hersenen en organen op. De stress is toxisch geworden. Er kan 'wear and tear' van de organen optreden met als gevolg grote kans op lichamelijke en psychische ziekten zoals hart- en vaatziekten, diabetes of depressie. Wanneer een kind gedurende het opgroeien vier keer of vaker wordt blootgesteld aan perioden van toxische stress, leidt dat zelfs tot een 10 jaar kortere levensverwachting. Wij beschrijven in deze paragraaf wat van invloed is op de balans van het stressnetwerk.

De allostatische belasting komt tot stand in een intensief samenspel van stressor, persoonlijk stresspatroon en sociale omgeving. Wat een rol speelt, is

1. ernst, aard (concreet of ingebeeld), duur, moment, cumulatie en chroniciteit van de stressoren;
2. het persoonlijke stresspatroon: functioneren van het stressnetwerk;
3. de steun en zorgzaamheid van de sociale omgeving, in het eerste jaar vooral van de ouders en eventueel grootouders, later van familie, kinderopvang, buurtgenoten, leerkrachten en leeftijdgenoten.

Het samenspel wordt schematisch weergegeven in het Allostatische Belasting Model (ABM), zie figuur 7. Het ABM biedt houvast bij het ontrafelen van een stressvolle situatie. Het model helpt ook de interactie tussen stressor, het persoonlijke stresspatroon en de sociale omgeving (de sociale buffers) niet uit het oog te verliezen en een geïntegreerde, evenwichtige aanpak op maat te ontwikkelen.



FIGUUR 8 – Allostatische belasting model (ABM): resultante van de wisselwerkingen tussen stressor, stressnetwerk (persoonlijk stresspatroon) en sociale omgeving.
De stressor zet het persoonlijke stresspatroon in gang, dat (ook) probeert om de stressor aan te pakken. De reactie van de stressor heeft invloed op het stressnetwerk. De pester heeft bijvoorbeeld invloed op hoe de gepeste verder reageert. De sociale omgeving kan signalen van stress van een kind opvangen en daar al dan niet sensitief en zorgzaam op reageren, hetgeen een effect heeft op de stressreactie. De sociale omgeving (sociale buffers) staat ook in rechtstreekse wisselwerking met de stressor, door bijvoorbeeld te zien dat een kind gepest worden en daar iets aan te doen. Door al deze interacties neemt de allostatische belasting toe of af.

Een geïntegreerde aanpak van Early Life Stress vraagt om het in beeld brengen van de verschillende factoren. Is er chronische allostatische overbelasting? Hoe is die tot stand gekomen? Welke concrete en/of abstracte stressoren spelen een rol? Hoe kan de stressor worden aangepakt en wie kan dat doen? Hoe reageert het kind op de stressor(en)? In hoeverre is de sociale omgeving zorgzaam en ondersteunend? Wat zijn belangrijke volwassenen in de omgeving? Hoe beïnvloeden deze verschillende zaken elkaar? Centraal staat dat een kind zich naar zijn mogelijkheden kan ontwikkelen. Wij werken deze aspecten verder uit.

Allostatische belasting
Een belangrijke vraag is hoe bepaald kan worden dat het stressnetwerk van een kind chronisch overbelast is. Om dit te doen kan gebruik gemaakt worden van objectieve metingen en het vaststellen van de subjectieve stress van het kind (en eventueel de ouders). Een niet invasieve objectieve meting die in wetenschappelijk onderzoek veel gebruikt wordt is de meting van cortisol in het haar. Haar groeit een centimeter per maand. Hierdoor kan de gemiddelde cortisolconcentratie in de loop van de tijd goed bepaald worden (183; 85; 175; 25; 38; 79). Haarcortisol blijkt een stabiel beeld van de cortisolwaarde in het bloed te geven (206). Haarcortisol wordt ook op een enkele plek in de klinische praktijk gebruikt (206). Een nieuwe ontwikkeling om (stress)reacties te meten zijn wearables, meetinstrumenten in bijvoorbeeld een horloge of een zelfklevende patch (61). Daarmee kan in de loop van een dag of week heel specifiek gemeten worden op welke momenten het stresssysteem geactiveerd wordt.

Om de subjectieve mate van chronische stress vast te stellen, worden in wetenschappelijk onderzoek ook vragenlijsten (161; 36) en/of tests gebruikt (109; 121). Ook kunnen professionals getraind worden om signalen van chronische stress door observatie op te pikken, mogelijk samen met een vragenlijst zoals de SiC (Stress in Children; 161) en/of een test zoals de Trier Social Stress Test (51). Al deze methoden zijn vooral ontwikkeld en toegepast in een context van wetenschappelijk onderzoek. Om in de Nederlandse (JGZ-)praktijk brede groepen kinderen te screenen op chronische stress, zou een bruikbaar meetinstrument ontwikkeld en gevalideerd moeten worden. De bovengenoemde instrumenten kunnen daarbij als uitgangspunt dienen. Uiteraard zou de inzet van bovenstaande meetinstrumenten en eventuele interventies goed ingebed moeten worden in een normaliserende, geruststellende context. Anders bestaat het risico dat de stressmeting zelf een bron van stress wordt voor ouders en kinderen.

Stressoren
De impact van een stressor wordt bepaald door de ernst (bijvoorbeeld verwaarlozing versus een 'pedagogische tik'), aard (fysiek, psychisch, sociaal of emotioneel; concreet of abstract/ingebeeld), de chroniciteit (kortdurend, doorlopend, frequent) van de stressor(en) en de ontwikkelingsfase van het kind (sommige hersenfuncties ontwikkelen zich pas later). Voor een opgroeiend kind zijn er vele potentiële fysieke, sociale en emotionele stressoren waarmee het in de loop van zijn leven moet leren omgaan. Ook kunnen de grenzen van de window of tolerance overschreden worden door een stapeling van stressoren, bijvoorbeeld bij opgroeien in armoede.

Elke stressor vraagt een aanpak op maat. Hier is specifieke kennis over de stressor nodig, net zoals voor een infectie een specifiek vaccin of antibioticum nodig is. Gepest worden of schoolverzuim vragen elk een aanpak die toegesneden is op de specifieke leefomgeving en het individuele kind. Voor een aantal bekende schadelijke stressoren, zoals opgroeien in armoede, zijn er nog weinig evidence based preventieve interventies voorhanden.

Door de veelheid aan mogelijke schadelijke stressoren en de noodzaak van een aanpak op maat is het niet mogelijk aandacht aan alle denkbare stressoren te besteden. Vanaf de conceptie kunnen er stressoren aanwezig zijn die de ontwikkeling van het stressnetwerk negatief beïnvloeden. Wij geven een beperkt overzicht van bekende schadelijke stressoren. Bekende schadelijke stressoren tijdens de zwangerschap zijn chronische hoge stress van de moeder (32; 189; 19; 26; 176), depressie van de moeder (128; 223), of de vader (19),

roken (100), gebruik van antidepressiva door de moeder (157; 169), schildklierproblemen van de moeder (143); en regelmatig hoog drankgebruik in het gezin (181). In de eerste levensjaren zijn bekende negatieve stressoren kindermishandeling, geweld in het gezin, opgroeien in armoede, en depressie van de moeder (199). Ook gefragmenteerd en onvoorspelbaar zorggedrag van de moeder veroorzaakt ernstige chronische stress van het kind (38). De beste voorspeller van latere psychopathologie, zeker als er andere risicofactoren aanwezig zijn, is "gedesorganiseerde hechting" (168). *Gedesorganiseerd gehechte kinderen* zoeken toenadering tot de ouder, terwijl dat tegelijkertijd stress en angst oplevert. De omgang met de ouder is vaak inconsequent geweest en onvoorspelbaar terwijl ook vaak sprake is van trauma's of andere ingrijpende gebeurtenissen. Schoolstress werd duidelijk aangegeven als een grote bron van stress voor adolescenten, vooral te veel huiswerk, toetsen en examens. Daarnaast ervaren de meeste adolescenten ook stress door sociale druk. Gepest worden is een helaas nog veel voorkomende bron van stress voor adolescenten. Ook zijn veel adolescenten onzeker over hun lichaam. Last but not least kan het gezin ook in de adolescentieperiode een bron van stress zijn (201; 180; 94). Adolescenten met een voorgeschiedenis van Early Life Stress reageren heftiger en emotioneler op dagelijkse stressoren. Bovendien rapporteren zij vaker stressoren (164; 89). Bij een geschiedenis van Early Life Stress bestaat er een grotere kans op psychose in de adolescentie, vooral wanneer er opnieuw (grote) stress optreedt (117).

Persoonlijke stresspatroon

De reactie op een stressor verschilt tussen personen. Een persoonlijke stresspatroon ontstaat door de interactie tussen het genetische profiel dat een kind van zijn ouders meekrijgt en negatieve en positieve ervaringen in de loop van het leven. Een kind dat een korte variant van het MAO-A-gen meekrijgt, heeft een grotere kans om als gevolg van stress psychische problemen te ontwikkelen. Wanneer kinderen veel positieve ervaringen hebben, is de kans groot dat een stressreactie binnen de *window of tolerance* blijft. Wanneer kinderen vaak en/of langdurige negatieve ervaringen hebben gehad, wordt het stressnetwerk sneller actief en komt minder snel tot rust. Zo komen cortisol en andere stresshormonen sneller vrij en houdt de hoge bloedwaarde van cortisol langer aan. Deze kinderen raken snel gestrest en blijven langer gestrest, vaak ook nog als de stressor niet meer aanwezig is.

De sleutel voor een positieve ontwikkeling van het stressnetwerk ligt vooral in het vroeg leren omgaan met stressvolle gebeurtenissen. Uiteraard moeten ernstige stressoren zo mogelijk vermeden of snel aangepakt worden. Van matige stressoren, die vaak ook niet te voorkomen zijn doordat ze deel uitmaken van het leven, kan een kind met zorgzame ondersteuning leren. Hiervoor is een omgeving nodig waarin een kind kan oefenen met uitdagingen die bij zijn ontwikkelingsfase passen, en waarin hij met steun van zijn sociale omgeving vertrouwen in zijn omgeving en in zichzelf kan opbouwen. Dat begint al vanaf de geboorte. Kan het kind erop vertrouwen dat de ouders sensitief reageren als hij of zij honger of dorst heeft, of zich niet goed voelt? Dit proces loopt door tot in de adolescentie en bij sommigen tot in de volwassen leeftijd. Gehechtheid van kind en ouders is de basis. Zorgverleners kunnen bijdragen door het bevorderen van de hechting tussen ouders en kind en ouders te helpen een goede opvoedingspraktijk te ontwikkelen (136). Op het punt van de sociale omgeving komen wij later terug.

Veerkracht, zelfregulatie en de copingstijl blijken een belangrijke rol te spelen bij kinderen die ondanks ernstige traumatische ervaringen zich positief ontwikkelen. Een aantal mishandelde en verwaarloosde kinderen heeft zich op een positieve manier aangepast aan hun omgeving ondanks destructieve ervaringen. Zij bleken veerkracht, een goede zelfregulatie en goede copingstijl te hebben ontwikkeld (220; 93; 7). In de volgende paragrafen staan wij stil bij veerkracht, zelfregulatie en copingstijl.

Veerkracht

Onder veerkracht verstaan wij het vermogen van een individu om bedreigingen te overwinnen en om zich succesvol aan te passen aan situaties die de interne balans, het leven of de ontwikkeling bedreigen (129). Veerkracht geeft een stevige fundering wanneer de wereld onzeker wordt (122; 184; 190). Veerkracht is in meer of mindere mate in aanleg aanwezig, maar het overwinnen van problemen en het ontwikkelen van veerkracht is bij kinderen ook afhankelijk van ondersteuning van ouders, grootouders of andere volwassenen in hun omgeving. Kinderen hebben vaak nog niet de vaardigheden om een probleem aan te pakken en op te lossen (124; 125; 217).

Veerkracht is een persoonlijke kwaliteit. Wanneer een persoon veerkrachtig is, betekent dat nog niet dat hij in alle situaties veerkracht toont. Een persoon kan verschillend sensitief zijn voor verschillende uitdagende of bedreigende situaties (17; 58). Veerkracht is dus een complex, moeilijk meetbaar construct. Pas bij het eindresultaat weet je of een proces veerkrachtig is doorlopen (217; 129). Een vooraanstaande theorie over ontwikkelen van veerkracht focust op ontwikkelen van emotieregulatie en prosociale vaardigheden van kinderen. Pro-sociaal gedrag is een helpende hand bieden die een ander voordeel oplevert zonder dat het de helpende direct voordeel oplevert. Deze ontwikkeling moet al in de eerste jaren na de geboorte beginnen (103).

Veerkrachtige kinderen tonen betrokkenheid bij positieve sociale activiteiten (55). Zij koesteren hun talenten en interesses (81). Zij hebben educatieve ambities (213). Ook laten zij hun emoties op een positieve manier zien, zijn empathisch en sociaal expressief (122). Veerkrachtige kinderen zijn over het algemeen intelligent en hebben vertrouwen in zichzelf (4). Zij hebben een positief zelfbeeld en hun verschijning en persoonlijkheid heeft aantrekkingskracht voor anderen (162). Veerkrachtige kinderen houden ook bij tegenslag succesvol hun emotie onder controle en zij blijven zich pro-sociaal gedragen (103).

Zelfregulatie

Zelfregulatie is het vermogen om gedachten, gevoelens, executieve vaardigheden en gedrag te reguleren. Zelfregulatie helpt goede keuzes te maken en deze keuzes zelf of samen met anderen te realiseren, evalueren en verbeteren. Als stress optreedt, kunnen er al snel sensaties optreden zoals een versnelde hartslag, zweten, spanning, trillende spieren en onrust. Deze sensaties kunnen de emotie oproepen dat er iets ernstigs aan de hand, zeker als de verschijnselen niet snel afnemen. Een individu met een goede zelfregulatie weet met deze sensaties om te gaan (22).

Zelfregulatie is een persoonlijke kwaliteit, maar de ontwikkeling is afhankelijk van ondersteuning door ouders, grootouders en andere volwassenen in zijn omgeving. Goede ouderlijke zorg ondersteunt de ontwikkeling van zelfregulatie. Het grenzen stellen, disciplinering, is daarbij belangrijk. Dat wordt steeds belangrijker wanneer baby's opstandige peuters worden. Vanaf de peutertijd moeten ouders niet alleen sensitief reageren op de behoeften van hun kind, maar hun kind ook op een effectieve manier regels en grenzen leren (11). Een vriendelijke maar stevige discipline, een autoritatieve opvoedingsstijl, heeft de beste resultaten (114). Een autoritatieve opvoeding is een opvoedingsstijl die zowel betrokken, begripvol en accepterend als controlerend, veeleisend en gezaghebbend is. Deze opvoedstijl stelt redelijke grenzen, geeft uitleg, toont begrip en doet al deze dingen met gezag. Aandacht voor indirecte, onbewuste beïnvloeding moet daarbij niet vergeten worden. De 'coercion-theory' beschrijft bijvoorbeeld hoe gezinsleden door onaangenaam en geïrriteerd te reageren, iets kunnen afdwingen van andere gezinsleden. Als ouders roepen, tieren, zeuren, dreigen en slaan, zullen de kinderen als reactie huilen, zeuren en pesten om ouderlijke opdrachten af te wenden en hun zin te krijgen. Geleidelijk kan er dan een patroon ontstaan waarbij omwille van de voordelen op korte termijn de ouder een kind traint in weigerend of eisend gedrag en omgekeerd het kind de ouder traint in toegeeflijk, instemmend gedrag (167). Processen die negatief gedrag van een jong kind versterken, blijken de basis te kunnen zijn voor externaliserende problemen als het kind ouder is (173). VIPP-SD (Video-feedback Intervention to promote Positive Parenting and Sensitive Discipline) blijkt een effectieve interventie om een dergelijk patroon te doorbreken (163)

Interventies gericht op het bevorderen van zelfregulatie door gebruik te maken van de kennis over het wederzijdse beïnvloeden van hersenen en lichaam, kunnen chronische stress omzetten in hanteerbare stress. Ondersteunend voor de ontwikkeling van het stressnetwerk zijn ook positieve sociale contacten, goede voeding, voldoende rust en slaap, aandacht voor een normaal slaap-waak ritme en regelmatige voldoende lichamelijke activiteit (136).

Soms is er actie nodig om emoties te 'kalmeren'. De een zal tot rust komen door hardlopen of intensief sporten. Een ander kiest voor mediteren of naar muziek luisteren. Wanneer de onrust echter aanhoudt en de persoon er hinder van heeft, kan een gerichte aanpak helpen.

Veelbelovende aanpakken zijn bijvoorbeeld biofeedback en mindfulness training. Biofeedback is gebaseerd op operante conditionering en leren door feedback over fysieke reacties (hartslag, huidweerstand, etcetera) die vaak rechtstreeks samenhangen met de stressrespons. Biofeedback gecombineerd met stressmanagement blijkt zelfs de meest succesvolle aanpak van stressgerelateerde aandoeningen (73; 160). Vooral de "breathing biofeedback" – training van langzame en diepe ademhaling is een effectief methode om excessieve acute stressreacties te verminderen (63). Mindfulness training is gericht op aandacht in het moment en een niet-oordelende houding ten opzichte van gedachten en emoties. Interventies die op mindfulness gebaseerd zijn, zijn effectief gebleken bij depressie, angststoornissen en stress (56). Andere voorbeelden van veelbelovende therapeutische interventies zijn EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing; 225) en ACT (Acceptance and Commitment Therapy; 85). Deze therapeutische interventies worden in het algemeen ingezet voor ernstiger problematiek, zoals posttraumatische stressstoornissen.

Copingstijl

Coping is de manier waarop iemand met problemen en stressoren omgaat. Lazarus (1993-118) omschrijft coping als "cognitieve en gedragsmatige inspanningen om interne en/of externe eisen en de conflicten die daarmee samenhangen te overwinnen, te verminderen of te tolereren".

Er bestaan veel verschillende coping strategieën om met stress om te gaan. Sommige helpen een persoon een oplossing te vinden voor de stressor. Andere zijn op de korte termijn misschien wel effectief, maar lossen op de lange termijn niets op. Een buurjongen met wie je een conflict hebt ontlopen, heeft niet het effect dat je hem niet meer tegenkomt en niet weer in conflict raakt. Je blijft ook aan hem denken en daardoor blijft er stress.

Een veelgebruikte indeling waarin coping strategieën van actief naar passief geordend zijn, is:

- Actief aanpakken: het probleem wordt geanalyseerd en opgelost.
- Sociale steun zoeken: troost en begrip zoeken bij anderen, samen met een ander het probleem oplossen.
- Expressie van emoties: de emoties zoals frustratie, spanning of agressie uiten.
- Vermijden: het probleem wordt ontkend en vermeden.
- Palliatieve reactie: men richt zich op andere dingen dan het probleem en zoekt afleiding of verdoving. In extreme vorm kan dit leiden tot verslaving.
- Geruststellende gedachten en wensdenken: men houdt zich voor dat het probleem vanzelf wel goed komt of dat anderen het nog veel zwaarder hebben.
- Depressieve reactie: piekeren, zichzelf de schuld geven, twijfel aan zichzelf.

Er bestaan verschillende programma's die kinderen coping strategieën aanleren. De eerste programma's die zich hierop richten, hadden beperkt effect (199). Er zijn daarom interventies

ontwikkeld die zich richten op specifieke neurobiologische systemen om de impact van deze programma's te vergroten (70). Zoals het ontwikkelen van het werkgeheugen (57; 182; 202; 210), de zelfcontrole (72), de cognitieve flexibiliteit (119; 182). In grote lijnen worden er twee wegen bewandeld: de een is brain training en de ander oefeningen die onderdeel zijn van het dagelijks leven (29). De groeiende interesse in beide strategieën wordt gevoed door de toenemende hoeveelheid bewijs dat de ontwikkeling van neurale netwerken wordt verstoord door excessieve activering van het stressnetwerk (121). De interesse groeit ook door veelbelovende successen zoals bijvoorbeeld Attachment and Biobehavioral Catch-up (53) en biofeedback (214).

Brain training

Brain training gebruikt computertaken of andere methoden waarmee een specifiek gedrag intensief wordt geoefend gedurende een bepaalde hoeveelheid tijd op elke dag. De relaxatie response theorie is bijvoorbeeld gebaseerd op beïnvloeding van de limbische gevoeligheid doordat men beter leert omgaan met emoties. Het doel is reductie van de centrale adrenerge neurotransmissie en regulering van het sympathische zenuwstelsel, afname van neuromusculaire activering en cognitieve prikkelbaarheid bij emotionele spanning. Deze zogenaamde 'arousal aandoening' kan effectief behandeld worden als de limbische hypersensitiviteit en gerelateerde factoren gereduceerd kunnen worden, resulterend in 'mentale kalmte' en een afname van cognitief-affectief herkauwen (63; 214). Een andere aanpak maakt gebruik van het feit dat autonome zenuwstelsel sterk beïnvloed wordt door de ademhaling, d.w.z. dat buikademhaling de nervus vagus stimuleert en zo ontspanning bevordert (92, 107). Langzame (verlengde uitademing) blijkt te leiden tot minder activiteit in de amygdala en hippocampus. Het resultaat is een algemene fysiologische kalme toestand met meer zelfcontrole en afname van obsessieve gedachten (9, 63).

Oefeningen in het alledaagse leven

De andere strategie omvat oefeningen die de ontwikkeling van specifieke neurobiologische netwerken makkelijker maakt door bepaald gedrag of specifieke oefeningen in te passen in het leven van alledag. Bijvoorbeeld thuis, op scholen en op de kinderopvang. Een voorbeeld van deze strategie is Tools of the Mind. Deze methode is ontwikkeld om bij kleuters zelfregulatie en positieve cognitieve uitkomsten te stimuleren. Het Tools of Mind curriculum is gebaseerd op de theorie van Vygotsky over de ontwikkeling van executieve functies (EF). Het kernprogramma bestaat uit veertig activiteiten die EF bevorderen. Activiteiten zijn bijvoorbeeld zichzelf hardop vertellen wat je moet doen ("zelfregulerende spraak"), rollenspel, en hulpmiddelen om geheugen en aandacht te bevorderen. De leerkrachten besteden elke dag ongeveer 80% van de dag aan het bevorderen van EF vaardigheden (23). Tools of Mind bleek effect te hebben bij 4- en 5-jarigen (48).

Sociale omgeving

De sociale omgeving van een kind bepaalt in belangrijke mate hoe haar of zijn stressnetwerk zich ontwikkelt. De sociale omgeving voorziet een kind als het goed is in alledaagse levensbehoeften zoals voeding, veiligheid en een dak boven het hoofd. Daarnaast mag een kind ervan uitgaan dat zijn sociale omgeving sensitief en responsief is, hem ondersteunt in zijn ontwikkeling. Onder een zorgzame omgeving verstaan wij een stabiele omgeving die sensitief is voor de ontwikkelingsbehoeften van een kind, bescherming biedt tegen grote bedreigingen en kansen geeft om te leren van uitdagingen. Met andere woorden een omgeving die responsief, emotioneel ondersteunend en passend bij de ontwikkelingsfase van een kind is. De omgeving bestaat in de eerste jaren vooral uit ouders/verzorgers, bredere familie en kinderopvang. Al snel groeit de sociale omgeving naar buurt, school, sportclubs enz.

Sociale netwerken, structuren, en relaties bepalen de impact van de stress op de ontwikkeling van de hersenen (215). De sociale omgeving kan helpen de impact van stress op te vangen of zelfs om te buigen in een positieve leerervaring (123, 21, 141; 78, 217, 27). Daarentegen veroorzaakt een instabiele omgeving, zoals bijvoorbeeld gefragmenteerd en onvoorspelbaar zorggedrag van de ouders, ernstige chronische stress van het kind (27). Belangrijke volwassenen die zelf een hoog stressniveau hebben, onvoorspelbaar zijn en thuis chaos veroorzaken, beïnvloeden de ontwikkeling van jonge kinderen negatief (62). Met andere woorden een kind kan niet zonder sensitieve, betrokken, ondersteunende en responsieve volwassenen. Hij heeft die vooral nodig in extra kwetsbare perioden, zwangerschap, de eerste twee jaren na de geboorte en de adolescentie (27). Wij gaan in de volgende paragrafen in op sensitiviteit van ouders en de hechting tussen ouder en kind. Deze aspecten zijn belangrijk in de ontwikkeling van een duurzame relatie tussen kind en ouder, wat weer aantoonbare effecten heeft op de structuur en het functioneren van het stressnetwerk (115).

Sensitiviteit

Een belangrijk aspect van ouderlijke zorg is sensitieve responsiviteit, ook wel sensitiviteit genoemd. "Sensitiviteit van de ouder is de vaardigheid van de ouder om signalen van hun kind op te merken, deze signalen juist te interpreteren en direct en adequaat op de signalen te reageren." (11). Sensitieve ouders helpen hun kind zijn emoties te beheersen en om te gaan met emoties van anderen. Er zijn langetermijneffecten van een sensitieve opvoeding op de stressregulatie van een kind aangetoond. Ouders die sensitieve zorg geven, creëren een omgeving die cognitieve groei ondersteunt door exploratie te stimuleren en zelf het voorbeeld te geven van hoe zij zelf omgaan met personen die hulp nodig hebben (166).

Hechting

Sensitiviteit is sterk verbonden met een veilige kind-ouder gehechtheid (10). Onder normale omstandigheden beginnen kinderen de eerste gehechtheidsrelaties met volwassenen te ontwikkelen als ze tussen de zes en twaalf maanden oud zijn. Meestal zijn dat de ouders,

de grootouders en bijvoorbeeld pedagogisch medewerkers in de kinderopvang. Er zijn drie basale voorwaarden voor deze ontwikkeling: sensitief reageren op het kind, continuïteit in de aanwezigheid van de persoon aan wie een kind zich gaat kan hechten, en de mate waarin die persoon zich kan verplaatsen in een kind (105). Veilig gehechte kinderen blijken minder kans op internaliserende en externaliserende problemen te hebben (87). Huidcontact met de moeder in de eerste weken blijkt belangrijk. Zonder dit huidcontact ontwikkelt de gehechtheidsrelatie zich moeizaam (144).
De mate van hechting beïnvloedt de mate van stress en de impact van tegenslag. Naast veilige gehechtheid worden drie andere vormen van hechting onderscheiden (zie tabel 1): onveilig-vermijdend, onveilig-ambivalent en gedesorganiseerd gehecht (188). De beste voorspeller van latere psychopathologie, zeker als er andere risicofactoren aanwezig zijn, is gedesorganiseerde hechting (166). Gedesorganiseerde hechting kan ontstaan door mishandeling of ander "abnormaal" (angstig of bedreigend en dissociatief) ouderlijk gedrag, bijvoorbeeld doordat een ouder depressief is. Of doordat een ouder het kind niet kan beschermen tegen het geweld dat plaatsvindt in het gezin. Degene die bescherming moet bieden, slaagt hier dus niet in of is zelfs de bron van geweld. Een jong kind kan niet omgaan met deze onoplosbare paradox en laat vervolgens vreemd gedrag zien, zoals nabijheid zoeken bij vreemde mensen, of gaan huilen als het zijn ouder weer ziet na een korte scheiding. Oudere kinderen, die gedesorganiseerd gehecht zijn, kunnen extreem angstig, controlerend en bazig gedrag laten zien (127).

Hechtingsstijl	Kenmerken
Veilig	• zoekt de nabijheid van de opvoeder als deze even weg is geweest; • voelt zich vrij om nieuwe dingen te onderzoeken; • heeft er vertrouwen in dat de opvoeder beschikbaar is.
Onveilig vermijdend	• vermijdt contact en reageert nauwelijks als de opvoeder terugkomt na afwezigheid; • onderdrukt angst en gedraagt zich quasi zelfstandig; • heeft geen vertrouwen in de beschikbaarheid van de opvoeder.
Onveilig afwerend	• is afwerend en zoekt tegelijk contact; • heeft doorgaans weinig exploratiedrang; • is onzeker over de beschikbaarheid van de opvoeder.
Gedesorganiseerd	• reageert sterk wisselend op de opvoeder; • gedrag is onberekenbaar, chaotisch, soms 'bizar"; • ziet de opvoeder als een bron van angst, maar tegelijk als beschermer.

TABEL 1 – **Verschillende stijlen van hechting** (referentielijst nr. 66)

GUNSTIGE ONTWIKKELINGEN IN PREVENTIE EN ZORG

Verscheidene recente ontwikkelingen in de gezondheidszorg sluiten goed aan bij een op preventie en zorg gerichte aanpak van Early Life Stress. Om te beginnen is er een trend in de richting van meer maatwerk. In de algemene gezondheidszorg spreekt men van gepersonaliseerde geneeskunde of personalised medicine, in de JGZ van aansluiten bij ouders en kind. Dat is gunstig in het kader van preventie en zorg van Early Life Stress, want ook daar is maatwerk essentieel, zoals hierboven benoemd. Het denken in termen van positieve gezondheid sluit eveneens goed aan bij de hier besproken kijk op stress en de preventie van Early Life Stress. Ook kan preventie van Early Life Stress bijdragen aan de JGZ Preventieagenda. Deze vier ontwikkelingen komen in deze paragraaf aan de orde.

1 Gepersonaliseerde geneeskunde

McEwen en Getz (140) zijn van mening dat gepersonaliseerde geneeskunde veel kan bijdragen aan preventie van Early Life Stress. Zij verstaan onder gepersonaliseerde geneeskunde dat preventie en zorg gebaseerd zijn op de unieke gevoeligheid voor gezondheid en ziekte van een individu. Gepersonaliseerde geneeskunde is gebaseerd op kennis van zowel biologische als biografische perspectieven. Het laatste betreft belangrijke gebeurtenissen en ervaringen gedurende het leven van een persoon, van conceptie tot het heden. Hier hoort ook kennis van de familiegeschiedenis bij. Op biologisch niveau groeit de kennis over de invloed van (epi-)genetische factoren op de groei en ontwikkeling van het zenuwstelsel. Ontwikkeling en onderhoud van het zenuwstelsel is essentieel voor de gezondheid. Een gezond brein bevordert goede gezondheid gedurende het gehele leven, zowel door een directe fysiologische invloed van stresshormonen, als ook indirect door een gezonde leefstijl.
Deze benadering sluit aan bij de huidige opvattingen in Nederland over maatwerk in de gezondheidszorg. Personalised medicine maakt gebruik van een brede inventarisatie van biomarkers (meetbare biologische kenmerken) om zorg op maat te leveren. De persoonlijke kenmerken en voorkeuren van de patiënt zijn daarbij leidend. Deze aanpak verschilt van de klassieke benadering, die gebaseerd is op gemiddelden en waarbij grote aantallen mensen een zelfde behandeling ondergaan (bijvoorbeeld bloeddrukverlaging) om ernstige problemen (bijvoorbeeld een hartinfarct) bij één of twee individuen te voorkomen.

2 Aansluiten bij ouder en kind in de jeugdgezondheidszorg

Van professionals in de jeugdgezondheidszorg wordt verwacht dat zij telkens weer de aansluiting zoeken bij de leefwereld van kind en ouders en uitgaan van de zorgen van ouders en hun kind. Zij tonen zichtbaar respectvolle betrokkenheid en stellen het verhaal van het kind centraal (148). Dit geeft een mooie ingang voor preventie van Early Life Stress. Hiervoor is immers niet alleen voldoende kennis nodig over Early Life Stress, over de mogelijke gevolgen en de complexiteit, maar ook geduld en betrokkenheid. Bij chronische overbelasting van het stressnetwerk zal een kind vaak overgevoelig en emotioneel reageren wanneer het niet op de juiste manier benaderd wordt. Een professional vergroot dan juist de stress.

Als kinderen op jonge leeftijd chronische stress hebben ervaren, zijn de hersenen zo ontregeld dat ze het heel moeilijk voor ze is om objectief en rationeel te denken en emotioneel evenwichtig te handelen. Verwijzen naar hulpverlening is dan ook moeilijk. Een hulpverlener zal tijd moeten nemen om een vertrouwensband te laten groeien. Ook daarna blijft het nog moeilijk deze kinderen tot traumaverwerking te bewegen. Hun eigen manieren om een trauma te hanteren kunnen effectieve verwerking in de weg staan. Vaak zien ze niet uit zichzelf hoe hun huidige problemen het gevolg zijn van hun vroegere ervaringen. Sommige kinderen weten zelfs niet (meer) wat hen overkomen is. Dat kan erop wijzen dat ze er niet over willen praten (209) of hebben verdrongen (zie coping strategieën). Het is ook mogelijk dat het trauma plaatsvond op zeer jonge leeftijd, zodat zij er geen bewuste herinnering aan kunnen hebben.

3 Positieve gezondheid

> Gezondheid is het vermogen om je aan te passen en je eigen regie te voeren, in het licht van de sociale, fysieke en emotionele uitdagingen van het leven.
> Machteld Huber, 2011 (102)

Een acceptabele allostatische belasting hangt samen met het gevoel dat een stressvolle gebeurtenis beheersbaar is. Dat je zelf aan het roer staat. Dat betekent dat je je kunt aanpassen en hebt geleerd om te gaan met beperkingen. Deze punten zijn belangrijke pijlers onder het concept 'positieve gezondheid' (102). Positieve gezondheid is omschreven als het vermogen van mensen zich aan te passen en hun eigen regie te voeren in het licht van fysieke, emotionele en sociale uitdagingen van het leven. Een goed functionerend stressnetwerk maakt het een mens mogelijk om met fysieke, mentale, emotionele en sociale uitdagingen (stressoren) om te gaan en evenwichtig op uitdagingen te reageren. Een gezonde gebalanceerde stressrespons heeft dus veel raakvlakken met positieve gezondheid.
Preventie en zorg van Early Life Stress en Positieve Gezondheid hebben dezelfde doelen. Zij hebben complementaire invalshoeken. De eerste heeft vooral een medische invalshoek en richt zich op het voorkomen en behandelen van de stress. Positieve Gezondheid gaat niet alleen over je lichamelijke en geestelijke conditie, maar ook over je gevoel van eigenwaarde, veerkracht en zelfmanagement. Positieve gezondheid kent zes dimensies: lichaamsfuncties, mentale functies en beleving, spirituele/existentiële dimensie, kwaliteit van leven, sociaal-maatschappelijke participatie en dagelijks functioneren (102). Zij kunnen elkaar wederzijds versterken. Er zal onderzocht moeten worden hoe de verbinding in de praktijk vorm gegeven kan worden.

Het is ook belangrijk dat kinderen al vroeg leren om met zichzelf om te gaan. Ook bij tegenslag of als ze problemen hebben. Zelfregie en veerkracht moeten zo jong mogelijk geleerd worden. Kinderen kunnen dat leren, maar ze hebben er wel hulp bij nodig. Zelfmanagement is niet zoek-het-zelf-maar-uit-management, je moet erin investeren (Huber, 2011–102). Er is een op kinderen gericht tool Positieve gezondheid ontwikkeld om hen daarbij te helpen. Met het instrument kan de positieve gezondheid in kaart gebracht worden van gezonde en zieke kinderen. In de tool zijn de zes dimensies van positieve gezondheid vertaald naar termen die begrijpelijk zijn voor kinderen: 'Mijn lijf', 'Mijn gevoel en mijn denken', 'Wie ben ik en wat wil ik?', 'Lekker in je vel zitten' en 'Meedoen' (174).

4 JGZ Preventieagenda en Early Life Stress

De jeugdgezondheidszorg (JGZ) heeft een unieke rol dankzij haar expertise op preventie en haar positionering in het veld, waarbij de JGZ alle kinderen in beeld heeft. Samen met ActiZ Jeugd en GGD GHOR Nederland ontwikkelde het NCJ de JGZ Preventieagenda. Door focus aan te brengen en samen te werken met anderen kan de JGZ écht het verschil maken in de aanpak van maatschappelijke uitdagingen.
De JGZ Preventieagenda rust op vier pijlers: ouderschap, hechting, gezondheid en weerbaarheid (150). Deze pijlers zijn de basis bij de aanpak van de maatschappelijke thema's uit de JGZ Preventieagenda: kindermishandeling, armoede en schoolverzuim. Een aanpak van Early Life Stress sluit nauw aan op deze pijlers en thema's. Bijna alle kinderen die opgroeien in armoede, mishandeld worden en/of verzuimen van school hebben frequent en/of aanhoudend last van hoge stress. Dit beïnvloedt hun groei en ontwikkeling negatief met effecten op de gezondheid en functioneren in de kindertijd. Schoolverzuim bijvoorbeeld kan het gevolg zijn van eerder doorgemaakte chronische stress en kan tevens een factor zijn die stress en klachten in stand houdt. Early Life Stress heeft meestal ook een grote impact op de lichamelijke en psychische gezondheid op de volwassen leeftijd. Daar komt nog bij dat Early Life Stress een risicofactor is voor armoede. Ook maakt stress op de kinderleeftijd de kans groter dat iemand later zijn of haar eigen kinderen mishandelt, verwaarloost of misbruikt. Een effectieve preventieve aanpak van Early Life Stress kan dus op verschillende manieren bijdragen aan het bereiken van de doelen van de JGZ Preventieagenda. De brede benadering, waarin de JGZ samenwerkt met andere maatschappelijke partners is ook bij de aanpak van Early Life Stress essentieel.

SAMENVATTEND

Preventie van Early Life Stress vraagt van kinderen dat zij leren omgaan met uitdagingen en bedreigingen en een positief stresspatroon aanleren. Kinderen kunnen dat niet zonder een veilige en zorgzame omgeving. Een veilige omgeving waarin zij kunnen oefenen met uitdagingen die bij hun leeftijd passen. Een zorgzame omgeving met volwassenen die ondersteuning bieden bij het leerproces. De basis moet een veilige gehechtheidsrelatie tussen kind en ouders en met andere belangrijke volwassenen zijn. Dit vraagt van alle volwassenen sensitiviteit, de vaardigheid om signalen van het kind snel op te merken, deze signalen juist te interpreteren en direct en adequaat op de signalen te reageren.

Het is duidelijk dat preventie al in de zwangerschap moet beginnen om Early Life Stress te voorkomen. Na de geboorte moet al vroeg begonnen worden met de ontwikkeling van veerkracht, zelfregulatie en het aanleren van coping strategieën.

Daarnaast is aandacht nodig voor situaties waarin kinderen blootgesteld worden aan ernstige stress, zoals het overlijden van gezinsleden, echtscheiding of geweld in het gezin. Ook situaties waarin het hele gezin in de problemen komt, zoals bij armoede, huisvestings-problemen of ernstige ziekte van een van de gezinsleden vragen om aandacht voor de stressreactie bij het kind. In een steunende, veilige omgeving kunnen kinderen heel veel aan, maar dat vraagt wel alertheid van de betrokken volwassenen, inclusief de professionals met wie zij in aanraking komen.
Als er sprake is van Early Life Stress, is een geïntegreerde aanpak nodig: indien mogelijk moet de stressor worden aangepakt (bijvoorbeeld zorgen dat kindermishandeling ophoudt), terwijl tegelijk gewerkt wordt aan een zo gezond mogelijk stresspatroon van het kind en een versterking van de sociale omgeving.

Veel recente ontwikkelingen in preventie en zorg sluiten aan bij de gewenste aanpak van Early Life Stress: gepersonaliseerde geneeskunde, aansluiten bij kind en ouders in de jeugdgezondheidszorg, positieve gezondheid, de JGZ Preventieagenda. Deze benadering hebben met elkaar gemeen dat het individu centraal komt te staan en dat er vanuit een positieve benadering samengewerkt wordt door verschillende maatschappelijke partijen. Het is de hoop van de auteurs van dit boek dat kennis over Early Life Stress en de gevolgen ervan professionals die met kinderen te maken hebben alert maakt en bijdraagt aan een gerichte, geïndividualiseerde aanpak van eventuele problemen.

BESCHOUWINGEN

Stress is van alle tijden, maar elke tijd heeft zijn eigen stressoren. Veel van onze biologische patronen zijn geëvolueerd in een omgeving waarin vaak gevaar dreigde (roofdieren, infectie-ziekten, honger) en in een totaal andere sociale omgang (relatief kleine stamgroepen die sterk op elkaar aangewezen waren). Maar ook een eeuw geleden nog was er sprake van totaal andere stressoren. De kindersterfte was bijvoorbeeld nog hoog en de woonsituatie van grote groepen Nederlanders was nog erbarmelijk.

Veel van die ernstige stressoren uit het verleden hebben we, mede dankzij de inzet van preventie (vaccinaties, huisvestingsprogramma's) voor een belangrijk deel overwonnen, al blijft armoede een serieus probleem voor (te) veel kinderen in ons land. Nieuwe stressoren in deze tijd hebben onder meer te maken met het versnelde tempo van technologische innovatie en digitalisering. De ontwikkelingen in digitale en sociale media volgen elkaar steeds sneller op. Knuffelrobots, zorgrobots, kookrobots en dergelijke 'innovaties' zullen steeds vaker ons huis binnenkomen. We dreigen overspoeld te worden door een stortvloed aan informatie. Omgangsvormen veranderen snel en wat normaal is in het directe contact is dat niet altijd in online interacties. Al deze ontwikkelingen hebben zeker positieve kanten, maar het hoge tempo van innovatie geeft ook meer keuzestress, profileringsdrang en competitie. Ons stressnetwerk, geëvolueerd in een totaal andere wereld, moet ons helpen om het hoofd te bieden aan al deze oude en nieuwe uitdagingen. En dat vraagt aandacht van ons allemaal.

Ons stressnetwerk is te vergelijken met een huisdier. Als je het goed opvoedt, goed verzorgt en de juiste aandacht geeft, heb je er veel plezier aan. Wanneer je dat niet doet, kan datzelfde dier ontaarden in een problematisch monster dat veel schade in je huis kan aanrichten. Een kind leert als het goed is van jongs af aan omgaan met uitdagingen en bedreigingen. Het stressnetwerk wordt gevoed met uitdagende ervaringen, in de veilige context van volwassenen die sensitief zijn voor de behoeften van het kind. Gebeurt dit niet, dan neemt de stress toe. De stress kan dan chronisch worden, waardoor het stressnetwerk als het ware voortdurend in de alarmstand komt te staan. Dat leidt tot ziekte en problemen op de volwassen leeftijd. Burn-out bijvoorbeeld is een ernstig gevolg van chronische stress op de volwassen leeftijd, die vaak berust op een eerdere ontregeling van het stressnetwerk op de kinderleeftijd. Daar is dan nog steeds wel veel aan te doen; het huisdier kan als het ware opnieuw worden opgevoed, maar ook hier geldt dat voorkomen beter is dan genezen.

Een zekere mate van stress op zich hoort bij het leven en kan zelfs positief zijn. Als de allostatische belasting echter buiten de grenzen van de window of tolerance terechtkomt, heeft het lichaam eronder te lijden. Chronische allostatische overbelasting tijdens het opgroeien betekent dat er schade ontstaat aan hersenen en andere organen, met een verhoogde kans op psychische en lichamelijke ziekten op volwassen leeftijd. Wie als kind vier of meer periodes van chronische allostatische overbelasting heeft meegemaakt, heeft volgens epidemiologische studies zelfs een tien jaar kortere levensverwachting.

De weg waarlangs Early Life Stress kan uitmonden in psychische en lichamelijke ziekten en/of ongezond gedrag komt de laatste jaren steeds meer aan het licht. Het 'allostase belasting'-model helpt bij een pragmatische kijk op Early Life Stress. Het maakt onderlinge verbanden zichtbaar en biedt aangrijpingspunten voor interventies. Relevante factoren worden geordend in drie clusters: de stressor(en), het persoonlijk stresspatroon van het kind en de sociale omgeving. Het model gaat ervan uit dat deze clusters elkaar wederzijds beïnvloeden. De veiligheid en stabiliteit van de omgeving heeft invloed op de stressoren en op de ontwikkeling van het repertoire aan reacties op stress van het kind. Zelfregulatie, veerkracht en een gezonde hechting komen tot stand in wisselwerking tussen kind en omgeving. In die wisselwerking heeft het gedrag van een kind ook invloed op zijn ouders: het

kan stress oproepen, maar het kan de ouders ook mobiliseren om te helpen. Een gezonde omgeving heeft wel uitdagingen, maar minder chronische stressoren. Het stressnetwerk ontwikkelt zich optimaal in een veilige buurt, een omgeving die pesten of discriminatie niet tolereert, en een buurt met oefenmogelijkheden (speelplaatsen, hangplekken) en een stimulerend zorgzaam pedagogisch klimaat op kinderopvang, school, sportvereniging, de wijk. Het pedagogisch klimaat omvat alle omgevingsfactoren die bijdragen aan het welbevinden van het kind, waardoor een kind zich verder kan ontwikkelen. Hierbij gaat het om factoren die al aanwezig zijn, maar ook om factoren die een leerkracht of leidster weloverwogen creëert. Voor het laatste kunnen Gezonde school en Gezonde wijk een goed startpunt zijn.

Early Life Stress kan het gevolg zijn van ernstige gebeurtenissen, maar ook van een opeenstapeling van stressoren. Dat geldt zeker in de adolescentie. Jongeren moeten leren omgaan met de typische stressoren van deze tijd, zoals de drang om altijd en overal van op de hoogte te willen zijn, het gevoel te hebben mee te moeten doen, school- en prestatiedruk. Al deze stressoren kunnen worden versterkt door digitalisering en sociale media, met hun continue aanwezigheid – waarbij overigens opgemerkt moet worden dat sociale media ook hulpbronnen en steun kunnen bieden. Natuurlijk zijn niet alle stressoren van dezelfde orde. Alle vormen van kindermishandeling zijn een directe bedreiging voor een kind of jongere. Als daar sprake van is, moeten interventies primair gericht zijn op het veilig maken van de situatie, met andere woorden het elimineren van de stressor. Sociale druk en prestatiedruk zijn in het ergste geval sluipmoordenaars, maar kunnen onschuldige stimulansen worden als er sprake is van adequate sturing door de omgeving en goede coping van de jongere zelf. Dat geldt voor veel meer stressoren: de ernst van de stress die zij veroorzaken wordt mede bepaald door de persoonlijke stresspatronen van het individu. Wat voor het ene kind goed te verdragen is, of zelfs een positieve uitdaging, is voor de ander een bron van grote stress.

De jeugdgezondheidszorg kan in de preventie van Early Life Stress een belangrijk aandeel hebben. De jeugdgezondheidszorg heeft als taak alle jeugdigen en hun ouders te begeleiden in de groei en ontwikkeling van hun kind. De jeugdgezondheidszorg normaliseert waar mogelijk en signaleert waar nodig als de groei en ontwikkeling van een kind dreigt te stagneren. Dit systeem van preventieve gezondheidszorg is in principe in staat om Early Life Stress te signaleren vanaf de geboorte tot 18 jaar, en samen met de geboortezorg ook voor de geboorte. Zij kan ouders adviseren hoe zij gezonde stress gezond kunnen houden.

De boodschap aan de ouders op het gebied van stress zou genuanceerd moeten zijn. Het is absoluut niet gewenst om kinderen voor alle vormen van stress te beschermen. Kinderen hebben ook uitdagingen nodig om zich te ontwikkelen en bij elke leeftijd horen ontwikkelingsopdrachten. Het NCJ heeft deze ontwikkelingsopdrachten in het O&O-schema (Ontwikkelingsaspecten & Omgevingsinteractie; 151) op een rij gezet. Tijdens de evaluatiemomenten van het Landelijk Professioneel Kader (149) kan de jeugdgezondheidszorg ouders adviseren over komende ontwikkelingsopdrachten van hun kind. Als er echter sprake is van chronische (toxische) stress, kan de jeugdgezondheidszorg dit signaleren en samen met de ouders op zoek gaan naar oplossingen die passen bij het individuele kind en de gezinssituatie. Zo nodig kan verwezen worden naar andere vormen van hulp. Maatwerk is daarbij het sleutelwoord. Deze aanpak sluit aan bij recente ontwikkelingen in de gezondheidszorg, met name de aandacht voor persoonlijke geneeskunde in de curatieve zorg, het aansluiten bij ouders in de jeugdgezondheidszorg en het concept positieve gezondheid.

Voor het systematisch signaleren van Early Life Stress in de jeugdgezondheidszorg moeten nog wel instrumenten ontwikkeld worden die in de Nederlandse praktijk bruikbaar zijn. Daarbij is het ook van belang om te zorgen dat zulke stressmetingen ondersteunend zijn en niet op zich een bron van stress worden voor ouders en kinderen. Er bestaat al heel wat weerstand tegen de vele tests die kinderen al vanaf jeugdige leeftijd in het basisonderwijs moeten ondergaan.

De in dit boek gepresenteerde literatuurstudie heeft uiteraard ook beperkingen. De eerste beperking hebben we onszelf opgelegd. We zijn uitgegaan van een biologisch perspectief: stress als een noodzakelijke reactie van ons lichaam op een uitdaging of bedreiging (stressor) die ons interne evenwicht dreigt te verstoren. Die benadering sluit aan bij de opleiding en interesse van artsen, die immers ook vanuit een biologische invalshoek naar ziekte en gezondheid kijken. Stress als biologisch verschijnsel beschouwen betekent dat we kunnen putten uit onderzoek bij dieren en dat we objectieve metingen kunnen doen, zoals de meting van cortisol in haar. Zo kunnen we stress signaleren en aanpakken bij kinderen die nog niet kunnen praten en zelfs kijken naar stress gedurende de zwangerschap.

We beseffen dat we met deze benadering afwijken van de gebruikelijke betekenis van het woord stress in het Nederlands. Daarmee bedoelt men immers meestal de subjectieve ervaring van ‘gestresst zijn’. Door ons voornamelijk te richten op de biologie, blijven ook aspecten als zingeving grotendeels buiten beschouwing. We willen hier met nadruk zeggen dat die aspecten zeker wel aandacht verdienen bij het aanpakken van stress bij kinderen en jongeren. De beleving van stress biedt vaak aanknopingspunten voor interventie. Zingeving is een belangrijk aspect van positieve gezondheid en kan een van de belangrijkste hulpbronnen zijn bij het omgaan met stressoren. We hopen dan ook dat de lezer die onze biologische modellen gaat toepassen in de praktijk, zingeving en beleving de juiste plaats geeft.

Het biologische verhaal kan voor sommige lezers de indruk wekken van een soort determinisme. Het lijkt dan alsof genetische aanleg of gebeurtenissen op de kinderleeftijd een mensenleven volledig bepalen. Die indruk klopt niet en is ook allesbehalve de boodschap die wij in dit boek willen overbrengen. We kennen allemaal mensen die zich ondanks

ernstige problemen in hun jeugd hebben ontwikkeld tot evenwichtige creatieve gelukkige individuen. Elk mensenleven verloopt anders en elke voorspelling gaat hooguit over kansen, nooit over zekerheden. Daarom pleiten we in dit boek voor een aanpak op maat voor elk kind met chronische stress. Wel kunnen we zeggen dat de patronen die we hier beschrijven voor grote aantallen kinderen gelden. Helaas betekent een hoge mate van Early Life Stress wel dat de kans op problemen op latere leeftijd sterk verhoogd is.

Een andere beperking in deze studie die ten dele voortvloeit uit ons biologische perspectief is een vrij sterke focus op de zwangerschap en de eerste levensjaren. Het leek ons logisch bij het begin te beginnen. De adolescentie is wel benoemd als kwetsbare periode maar nog relatief weinig uitgewerkt. Ook zijn er uiteraard nog vele vragen die onbeantwoord blijven. Het wereldwijde wetenschappelijke onderzoek naar stress is in de afgelopen decennia sterk in opkomst, maar er blijft nog veel te onderzoeken. Bovendien is het onderzoek vaak versnipperd. Relevant onderzoek vindt in verschillende disciplines plaats, die elkaar nog beter moeten leren kennen. Ook is niet altijd duidelijk wat de relevantie is van bijvoorbeeld dierproeven voor de situatie bij de mens, of onderzoek dat primair gebruik maakt van objectieve metingen (hormonen, elektrofysiologie) voor de beleving van het individu. In Nederland is op deelterreinen baanbrekend onderzoek verricht, maar er is behoefte aan meer samenhangend interdisciplinair onderzoek naar stress bij kinderen. Dat geldt ook voor de screening en diagnostiek. Het signaleren van allostatische overbelasting vraagt nog veel onderzoeks- en ontwikkelingswerk. Er zijn genoeg preventie mogelijkheden, maar zij zijn nog niet direct bruikbaar voor bijvoorbeeld de praktijk van de jeugdgezondheidszorg, gezonde school en gezonde kinderopvang.

Wij pleiten er daarom sterk voor dat de wetenschappers uit de neurowetenschappen, de (bio)medische wetenschappen, de pedagogische en psychologische wetenschappen en natuurwetenschappen hun krachten bundelen en meer samenhangend onderzoek gaan doen naar (het signaleren van) stress bij kinderen en naar de aanknopingspunten voor preventie in de praktijk. Concrete inbreng vanuit die praktijk, bijvoorbeeld in Academische Werkplaatsen, is daarbij van groot belang. Zo wordt onderzoek gestimuleerd dat relevant is voor de praktijk en neemt omgekeerd de kans toe dat onderzoeksresultaten in de praktijk worden geïmplementeerd.

Er zijn ook al veel interessante onderzoeksresultaten die vragen om uitwerking en toepassing in de praktijk. Het belang van voldoende oefenmogelijkheden in een zorgzaam en veilig pedagogisch klimaat wordt bijvoorbeeld langzamerhand steeds duidelijker. In de pedagogische en psychologische wetenschappen is al veel bekend over het versterken van de interactie tussen kind en ouders (en andere voor het kind belangrijke volwassenen). Er is echter nog aanvullend onderzoek nodig om die kennis te integreren in de praktijk van de preventieve gezondheidszorg.

Ons aller uiteindelijke doel is dat kinderen opgroeien tot gezonde, stressbestendige volwassenen die de regie over hun eigen leven kunnen voeren. Volwassenen die op hun beurt zelf een goede omgeving kunnen bieden aan de kinderen in hun omgeving en hen kunnen helpen met stress om te gaan. Ouders, onderwijsgevenden, professionals uit de jeugdgezondheidszorg en vele anderen kunnen eraan bijdragen dat kinderen leren omgaan met de uitdagingen van het leven en beschermd worden tegen toxische stress. Veel van de dingen die we van nature doen, zijn daar al op gericht. Maar er zijn ook nog steeds kinderen die blootgesteld worden aan onaanvaardbare stressoren zoals mishandeling en misbruik. En er zijn telkens nieuwe bronnen van stress die we moeten herkennen en leren hanteren. Het ontwikkelen en toepassen van effectieve preventie van Early Life Stress is een uitdaging waaraan velen kunnen bijdragen. Het 'allostase belasting'-model helpt ons daarbij om te zien welke elementen nodig zijn en hoe zij geïntegreerd kunnen worden. Het gaat immers om meer dan een training mindfulness of veerkracht. Er is meer nodig dan alleen het wegnemen van stressoren, of het mobiliseren van sociale ondersteuning. Alleen een geïntegreerde en gezamenlijke aanpak, waarin ook de overheid haar verantwoordelijkheid neemt, kan ervoor zorgen dat Early Life Stress voor zoveel mogelijk Nederlandse kinderen tot het verleden behoort. Dat vraagt enerzijds een brede geïntegreerde aanpak, anderzijds maatwerk voor het individuele kind en gezin. We hopen dat deze verkenning naar de biologie van de stressreactie bij allebei kan helpen.

BIJLAGE 1
ENKELE INFORMATIEVE YOUTUBE-FILMS

EFFECTEN VAN EARLY LIFE STRESS

- **Early Life Stress**, (3min)
- **How a child's brain develops through early experiences**, (4 min)
- **The effects of stress on the brain's development**, (5min50)

ADVERSE CHILDHOOD EXPERIENCES

- **Adverse childhood experiences**, (5min43)
- **The effects of ACES**, (3min54)

RESILIENCE

- **What is resilience?**, (2min22)
- **How resilience is build?**, (2min17)

BIJLAGE 2
LIJST MET AFKORTINGEN EN BEGRIPPEN

- Adrenaline is een stresshormoon. Het bijniermerg maakt adrenaline aan wanneer een persoon denkt dat het in gevaar is. Het is ook een neurotransmitter in het autonome zenuwstelsel.
- Adverse Childhood Experiences (ACE): stressvolle ervaringen in de kindertijd. In het grote (Amerikaanse) onderzoek naar ACE werden 10 van zulke ervaringen gedefinieerd: lichamelijke en emotionele mishandeling, seksueel misbruik, emotionele lichamelijke en emotionele verwaarlozing, huiselijk geweld, verslaafde gezinsleden, gezinsleden met psychiatrische ziekten, echtscheiding, gezinslid in de gevangenis.
- Adaptieve Kalibratie Model (AKM) is een evolutionaire ontwikkelingstheorie over individueel verschillende stressreacties (Del Guidice, 2014).
- Allostase is het proces waarmee hernieuwde stabiliteit wordt bereikt door verandering, wanneer een stressor de interne balans in het lichaam dreigt te verstoren.
- Allostatische belasting geeft de fysiologische belasting door stressoren aan (McEwen en Stellar, 1993).
- Allostatische belastingmodel: het model waarin tot uitdrukking wordt gebracht hoe de allostatische belasting tot stand komt door een samenspel van stressor, stressnetwerk en sociale omgeving.
- Autoritatieve opvoeding is een opvoedingsstijl die zowel betrokken, begripvol en accepterend als controlerend, veeleisend en gezaghebbend is. Deze stijl van opvoeden stelt redelijke grenzen, geeft uitleg, toont begrip en doet al deze dingen met gezag (autoriteit).
- Het beloningssysteem bestaat uit een kleine groep hersenregio's waarin hoge gehalten aan dopamine geproduceerd worden wanneer het organisme gedrag vertoont dat evolutionair gezien gunstig is. Activiteit in het beloningssysteem ervaren we als genot. In deze tijd zijn er verschillende manieren om het beloningssysteem te activeren: suiker, nicotine, cocaïne en andere drugs, pornografie, seks, et cetera. Zulke kunstmatige activeringen van het beloningssysteem gebruiken mensen vaak om negatieve gevoelens bij stress te dempen.
- Biomarkers zijn meetbare biologische (anatomische, biochemische of fysiologische) kenmerken die specifiek zijn voor bepaalde functies van het lichaam (Bandelow, 2017).
- Chronische stress is frequent terugkerende of langdurige stress. Chronische stress leidt

tot schade aan hersenen en andere organen wanneer periodes van chronische stress vaak aanwezig zijn.

- Coercion theory is een theorie die beschrijft hoe agressief en antisociaal gedrag van gezinsleden zich kan ontwikkelen tot gedragsproblemen van kinderen (Patterson, 1984).
- Cortisol is een belangrijk stresshormoon dat wordt geproduceerd door de bijnierschors. In geringe mate wordt het voortdurend geproduceerd, bij stress komt er meer cortisol vrij.
- Copingstijl is de manier waarop iemand omgaat met stressoren en de bij stress behorende emoties.
- Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD) is een theorie over hoe ziekten ontstaan door omgevingsinvloeden vroeg in het leven.
- Early Life Stress is chronische stress in de periode van opgroeien van een kind, van conceptie tot en met de adolescentie.
- EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) is een therapie voor mensen die te maken hebben gehad met een traumatische ervaring en hier last van blijven houden, bijvoorbeeld bij posttraumatische stressstoornis.
- Executieve functies zijn hogere denkprocessen die nodig zijn om activiteiten te plannen en aan te sturen. Grofweg kun je ze onderverdelen in impulsbeheersing, concentratie., flexibiliteit en prioriteiten stellen. De frontale hersenschors is belangrijk voor deze functies.
- Growing into deficit is het proces waarin de interactie tussen aanleg en omgeving leidt tot ziekten.
- HPA-as (hypothalamus-pituary-adrenal) is de Engelse term voor de hypothalamus-hypofyse-bijnier as die essentieel is voor het functioneren van het zoogdier stressnetwerk.
- Het limbisch systeem is het gedeelte van de hersenen dat betrokken is bij emoties, geheugen, leren, motivatie, herinneringen en seksueel gedrag. Het limbisch systeem ligt tussen de hersenstam en de hersenschors, als een ring rond de hersenholten. Het bestaat onder andere uit amygdala, hippocampus en hypothalamus.
- MAO (Monoamino-oxidase) is een verzamelnaam voor flavo-enzymen die aminen de-amineren. MAO-A breekt in het bijzonder de neurotransmitters serotonine, dopamine, noradrenaline en adrenaline af.
- Mindfulness is een toestand die getypeerd wordt door de bewustwording van de eigen ervaringen, gevoelens en gedachten, zonder te oordelen en zonder onmiddellijk en automatisch te reageren.
- m-PFC (medial-Prefrontale Cortex) is de Engelse term voor de mediale Prefrontale Hersenschors. De m-PFC is het commandocentrum in het stressnetwerk.
- ODDs-ratio geeft de kans op een aandoening weer. Naarmate de ODDs-ratio groter is dan 1, is de kans op de aanwezigheid van een aandoening groter.
- Plasticiteit van hersenen houdt in dat de hersenen zich kunnen aanpassen aan verandering, zelfs aan beschadiging.
- PTSS: post traumatische stress stoornis.
- Stresshormonen zijn hormonen die een rol spelen in het stressproces. Er zijn tot nu toe zeven stresshormonen geïdentificeerd die een rol spelen bij stress: CRF (Corticotropine Releasing Factor), ACTH (Adrenocorticotroop Hormoon), vasopressine, serotonine, dopamine, oxytocine en adrenaline.
- Een stressor is een uitdaging of bedreiging die het interne milieu dreigt te verstoren. Er kan een onderscheid gemaakt worden in concrete of abstracte en externe of interne stressoren.
- Telomeren zijn stukjes DNA aan het eind van elke chromosoom in iedere lichaamscel die het chromosoom beschermen tegen aftakeling. Verkorting van de telomeren wijst vaak op een kortere levensverwachting.
- Toxische stress is chronische stress die schade aan organen heeft veroorzaakt.
- Veerkracht is het vermogen van een individu om bedreigingen te overwinnen en om zich succesvol aan te passen aan situaties die de interne balans, het leven of de ontwikkeling bedreigen (Masten, 2014).
- ‘Wear and tear’ is het slijten en uiteindelijk beschadigd worden van weefsels door chronische stress (McEwen, 1993).
- Window of tolerance is de zone waarbinnen de stressreactie acceptabel en hanteerbaar is (Ogden, 2009).
- Zelfregulatie is het vermogen om gedachten, gevoelens, executieve vaardigheden en gedrag te reguleren (Blair, 2015).

BIJLAGE 3 REFERENTIES

1. Adam, E. (2006). Transactions among adolescent trait and state emotion and diurnal and momentary cortisol activity in naturalistic settings. Psychoneuroendocrinology, 31, 664–679.
2. Aldenkamp, A. F., Renier, E. O., & Smit, L. M. E. (2005). Neurologische aspecten van ontwikkelingsproblemen bij kinderen. Leuven-Apeldoorn: Garant.
3. Alvarez, M-J., Osés, A., Foguet, Q., Solà, J., & Arrufat, F-X. (2011) Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. J Nerv Ment Dis., 199(3), 156–161.
4. Alvord, M. K., & Grados, J. J. (2005). Enhancing resilience in children: A proactive approach. Professional Psychology: Research and Practice, 36(3), 238–245.
5. Anda, R.F., Croft, J. B., & Felitti, V. J. (1999). Adverse Childhood Experiences and smoking during adolescence and adulthood. JAMA, 282(17), 1652–1658.
6. Anda, R. F., Felitti, V. J., Walker, J., Whitfield, C. L., Bremner, J. D., & et al. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood: a convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci., 256, 174–86.
7. Arslan, G. (2016). Psychological maltreatment, emotional and behavioral problems in adolescents: The mediating role of resilience and self-esteem. Child Abuse & Neglect, 52, 200-209.
8. Augeo Jongerentaskforce. (2016). Ik heb al veel meegemaakt. Ingrijpende jeugdervaringen van kinderen in groep 7 en 8. Driebergen-Rijsenburg: Augeo Jongerentaskforce.
9. Austin, J. H. (2013). Zen and the brain: mutually illuminating. Frontiers in Psychology, 4 (784), 1–9.
10. Bakermans-Kranenburg, M. J., Ijzendoorn, M. H. van & Juffer, F. (2003). Less is more: Meta-analysis of sensitivity and attachment interventions in early childhood. Psychological Bulletin, 129, 195–215.
11. Bakermans-Kranenburg, M. J., Juffer, F., & IJzendoorn, M. H. van. (2018). Reflections on the Mirror. On Video Feedback to Promote Positive Parenting and Infant Mental Health. In: Handbook of Infant Mental Health (Jr. Zeanah, ed.), chapter 32.
12. Barr, G. A., Moriceau,S., Shionoya, K., Muzny, K., Gao, P., Wang, S., & Sullivan, R. M. (2009). Transitions in infant learning are modulated by dopamine within the amygdala. Nat. Neurosci., 12(11), 1367–1369.
13. Bartz, A., Lydon, J. E., Kolevzon, A., Zaki, J., Hollander, E., Ludwig, N., & Bolger, N. (2015). Differential effects of oxytocin on agency and communion for anxiously and avoidantly attached Individuals. Psychological Science, 26(8), 1177–1186.
14. Bavelier, D. M., Levi, R. V., Li, Y. D., & Hensch, T. K. (2010). Removing brakes on adult brain plasticity: From molecular to behavioral Interventions. Journal of Neuroscience, 30(45), 14964-14971.
15. Bear, A. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2015). Neuroscience: exploring the brain. Philadelphia: Wolters Kluwer.
16. Bellis, M. A., Lowey, H., Leckenby, N., Hughes, K., & Harrison, D. (2013). Adverse childhood experiences: retrospective study to determine their impact on adult health behaviours and health outcomes in a UK population. Journal of Public Health, 36(1), 81–91.
17. Belsky, J., Bakermans-Kranenburg, M. J., & IJzendoorn, M. H. van. (2007). For better and for worse differential susceptibility to environmental influences. Current Directions in Psychological Science, 16(6), 300–304.
18. Berg, M. van de. (2006). Parental psychopathology and the early developing child. The Generation R Study. Rotterdam: Dissertation Erasmus MC.
19. Bergh, B. R. H. van den, Heuvel, M. I. van den, Lahti, M., Braeken, M., Rooij, S. R. de, Entringer, S., Hoyer, D., Roseboom, T., Räikkönen, K., King, S., & Schwab, M. (2017). Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.003.
20. Bivens, J., Garcia, E., Gould, E., Weisse, E., & Wilson, V. (2016). It's time for an ambitious national investment in America's children: Investments in early childhood care and education would have enormous benefits for children, families, society, and the economy. Washington DC: Economic Policy Institute.
21. Blair, C., Raver, C. C., Granger, D., Mills-Koonce, R., & Hibel, L. (2011). Allostasis and allostatic load in the context of poverty in early childhood. Dev. Psychopathol., 23, 845–857.
22. Blair, C., Ursache, A., Greenberg, M., Vernon-Feagans, L. & The Family Life Project Investigators. (2015). Multiple aspects of self-regulation uniquely predict mathematics but not letter–word Knowledge in the early elementary grades. Dev Psychol., 51(4), 459–472.
23. Bodrova, E., & Leong, D. J. (2001). Tools of the Mind: A case study of implementing the Vygotskian approach in American early childhood and primary classrooms. Innodata Monographs 7. Geneve: International bureau of education.
24. Booth-LaForce, C., & Monica, L. (2008). Trajectories of social withdrawal from grades 1 to 6: Prediction from early parenting, attachment, and temperament. Developmental Psychology. 44(5), 1298-1313.
25. Bosma, H., Golsteyn, B., Groffen, D., Schils, T., Stalder, T., Syurina, E., Borghans, L., & Feron, F. (2015). The socioeconomic patterning of perceived stress and air cortisol in Dutch 10-12-year olds. International Journal of Public Health and Epidemiology, 4(8), 195-197.
26. Braithwaite, E. C., Pickles, A., Sharp, H., Glover, V., O'Donnell, K. J., Tibu, F., & Hill, J. (2017). Maternal prenatal cortisol predicts infant negative emotionality in a sex-dependent manner. Physiology & Behavior, 175, 3-36.
27. Britto, P. R., Lye, S. J., Proulx, K., Yousafzai, A. K., Matthews, S. G., Vaivada, T., Perez-Escamilla, R., Rao, N., Ip, P., Fernald, L. C. H., MacMillan, H., Hanson, M., Wachs, Yao, T. D. H., Yoshikawa, H., Cerezo, A., Leckman, J. F., qar A Bhutta, Z., & the Early Childhood Development Interventions Review Group, for the Lancet Early Childhood Development Series Steering Committee (2017) Nurturing care: promoting early childhood development. Lancet, 389, 91–102.
28. Brown, D. W., Anda, R. F., Tiemeier, H., Felitti, V. J., Edwards, V. J., & Croft, J. B. (2009). Adverse childhood experiences and the risk of premature mortality. American Journal Preventive Medicine, 37(5), 389–96.
29. Bryck, R. L., & Fisher, P. A. (2012). Training the Brain: Practical Applications of Neural Plasticity from the Intersection of Cognitive Neuroscience, Developmental Psychology, and Prevention Science. Am Psychol, 67(2), 87–100.
30. Burger, K. (2010). How does early childhood care and education affect cognitive development? An international review of the effects of early interventions for children from different social backgrounds. Early Childhood Research Quarterly, 25, 140–165.
31. Burns, J. K., Jhazbhay K., Esterhuizen T., & Emsley R. (2011). Exposure to trauma and the clinical presentation of first-episode psychosis in South Africa. J Psychiatr Res, 45, 179–184.
32. Buss, C., Poggi Davis, E., Shababa, B., Pruessner, J. C., Head, K., & Sandma, C. A. (2012). Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. PNAS, E1312–E1319.
33. Caldji, C., Hellstrom, I. C., Zhang, T-Y., Diorio, J., & Meaney, M. J. (2011). Environmental regulation of the neural epigenome. FEBS Letters, 585, 2049–2058.
34. Callaghan, B. L., & Richardson, R. (2012). The effect of adverse rearing environments on persistent memories in young rats: removing the brakes on infant fear memories. Translational Psychiatry, 2, e138.
35. Campbell, F., Conti, G., Heckman, J. J., Hyeok Moon, S., Pinto, R., Pungello, E., & Pan, Y. (2014). Early childhood investments substantially boost adult health. Science, 343, 1478-1488.
36. Carroll, J.E., Gruenewald, T.L., Taylor, S. E., Janicki-Deverts, D., Matthews, K. A., & Seeman, T. E. (2013). Childhood abuse, parental warmth, and adult multisystem biological risk in the coronary artery risk development in young adults study. PNAS, 110(42), 17149–17153.
37. Chapman, D. P., Whitfield, C. L., Felitti, V. J., Dube, S. R., Edwards, V. J., & Anda R. F. (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. J. Affect. Disord., 82, 217–225.
38. Chen, R., Muetzel, R. L., El Marroun, H., Noppe, G, van Rossum, E. F.C., Jaddoe, V. W., Verhulst, F. C., White, T., Fang, F., & Tiemeier, H. (2016). No association between hair cortisol or cortisone and brain morphology in children. Psychoneuroendocrinology, 74, 101–110.
39. Coccaro, M. F. (2017). Testosterone and aggression: More than just biology? Biological Psychiatry, 82, 234.
40. Currie, J., & Spatz Widom, C. (2010). Long-term consequences of child abuse and neglect on adult economic well-being. Child Maltreatment, 15(2), 111-120.
41. Danese, A., & Lewis, S. J. (2017). Psychoneuroimmunology of early-life stress: The hidden wounds of childhood trauma? Neuropsychopharmacology, 42, 99–114.
42. Dannlowski, U., Stuhrmann, A., Beutelmann,V., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., Domschke, K., Hohoff, C., Ohrmann, P., Bauer, J., Lindner, C., Postert, C., Konrad, C., Arolt, V., Heindel, W., Suslow, T., & Kugel, H. (2012). Limbic Scars: Long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. Biol Psychiatry, 71, 286–293.
43. De Bellis, M. D., & Zisk, A. (2014). The biological effects of childhood trauma. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 23(2), 185–222.
44. De Bellis, A., Bellastella, G., Maiorino, M.I., Aitella, E., Lucci, E., Cozzolino, D., Bellastella, A., Bizzarro, A., Giugliano, D., & Esposito, K. (2016) Longitudinal behavior of autoimmune GH deficiency: from childhood to transition age. European Journal of Endocrinology, 174, 381–387.
45. Del Giudice, M., Ellis, B. J., & Shirtcliff, E. A. (2011). The Adaptive Calibration Model of stress responsivity. Neurosci Biobehav Rev., 35(7), 1562–1592.
46. Del Giudice, M., Hinnant, J. B., Ellis, B. J., & El-Sheikh, M. (2012). Adaptive patterns of stress responsivity: A preliminary investigation. Dev Psychol, 48(3), 775–790.
47. Del Giudici, M. (2014). Early stress and human behavioral development: emerging evolutionary perspectives. Journal of Developmental Origins of Health and Disease, 5(4), 270–280.
48. Diamond, A., Barnett, W. S., Thomas, J., & Munro, S. (2007). Preschool program improves cognitive control. Science, 318(5855), 1387–1388.
49. DiPietro, J. A. (2012). Maternal stress in pregnancy: Considerations for fetal development. Journal of Adolescent Health, 51, 3 -8.
50. DOHaD. (2017) Programm and abstract book. Rotterdam: De Doelen Congress Center 15 - 18 oktober.
51. Doom, J. R., Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2014). Longitudinal patterns of cortisol regulation differ in maltreated and nonmaltreated children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 53(11), 1206–1215.
52. Doyle, O., Harmon, C. P., Heckman, J. J., & Tremblay, R. E. (2009). Investing in early human development: Timing and economic efficiency. Economics and Human Biology, 7, 1–6.
53. Dozier, M., & Bernard, K. (2017). Attachment and biobehavioral catch-up: addressing the needs of infants and toddlers exposed to inadequate or problematic caregiving. Current Opinion in Psychology, 15, 111–117.
54. Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Chapman, D. P., Giles, W. H., & Anda, R. F. (2003). Childhood abuse,

neglect and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experience study. Pediatrics, 111, 564–572.
55. Dumont, M., & Provost, M. A. (1999). Resilience in adolescents: Protective role of social support, coping strategies, self-esteem, and social activities on experience of stress and depression. Journal of Youth and Adolescence, 28(3), 343-363.
56. Dunning, D. L., Griffiths, K., Kuyken, W., Crane, C., Foulkes, L., Parker, J., Dalgleish, T. (2018). The effects of mindfulness-based interventions on cognition and mental health in children and adolescents: A meta-analysis of randomised controlled trials. Researchgate: https://www.researchgate.net/publication/326132401.
57. Elliott, J.G., Alloway, S. E. T. P., Holmes, J., & Kirkwood, H. (2010). An evaluation of a classroom-based intervention to help overcome working memory difficulties and improve long-term academic achievement. Journal of Cognitive Education and Psychology, 9(3), 227-250.
58. Ellis, B. J., Boyce, W. T., Belsky, J., Bakermans-Kranenburg, M. J., & Ijzendoorn, M. H. van. (2011). Differential susceptibility to the environment: An evolutionary–neurodevelopmental theory. Development and Psychopathology, 23, 7–28.
59. Ellis, B. J., Del Guidice, M., & Shirtcliff, & E. A. (2017). The Adaptive Calibration Model of Stress Responsivity Concepts, Findings, and Implications for Developmental Psychopathology. In Child and adolescent Psychopathology (Beauchaine, T. P. & Hinshaw, S. P., eds.; New York: Wiley) Chapter 8.
60. El-Sheikh, M., Kouros, C. D., Erath, S., Mark Cummings, E., Keller, P., & Staton, S. (2009). Marital conflict and children's externalizing behavior: Pathways involving interactions between parasympathetic and sympathetic nervous system activity. Monogr Soc Res Child Dev, 74(1), vii–79.
61. Erp, J. van. (2018). Mededeling. Ontwikkeling wearables.
62. Evans, G. W., & Kim, P. (2012). Childhood poverty and young adults' allostatic load: The mediating role of childhood cumulative risk exposure. Psychological Science, 23(9), 979–983.
63. Everly Jr., G.S., & Lating, J.M. (2013). The anatomy and physiology of the human stress response. In: A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response. Chapter 2. New York: Springer.
64. Fareri, D. S., & Tottenham, N. (2016). Effects of early life stress on amygdala and striatal development. Dev Cogn Neurosci, 19, 233–247.
65. Felitti, V. J., & Anda, R. F. (2009). The relationship of adverse childhood experiences to adult medical disease, psychiatric disorders, and sexual behavior: Implications for healthcare. In: The Hidden Epidemic: The Impact of Early Life Trauma on Health and Disease (R. Lanius, E. Vermetten & C. Pain, eds.). Chapter 8. Cambridge: Cambridge University Press.
66. Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., Koss, M. P., & Marks, J.S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study, 14(4), 245-58.
67. Feron, F. J. M., & Reijneveld, S. A. (2016). Uitvoering en organisatie van de jeugdgezondheidszorg. In: Volksgezondheid en gezondheidszorg. (J. P. Mackenbach & K. Stronks, eds.), Pp 243-268. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
68. Fink, G. (ed). (2017). Stress: neuroendocrinologie and neurobiology. Handbook of stress vol. 2. Amsterdam: Academic Press Elsevier
69. Fink, G. (ed.). (2017). Stress: concepts, cognition, emotion, and behavior. Handbook of stress vol. 1. Amsterdam: Academic Press Elsevier
70. Fishbein, D., Hyde, C., Coe, B., & Paschall, M. J. (2004). Neurocognitive and physiological prerequisites for prevention of adolescent drug abuse. The Journal of Primary Prevention, 24(4), 471–494.
71. Flinn, M. (2006). Evolution and ontogeny of stress response to social challenges in the human child. Developmental Review, 26(2), 138-174.
72. Ford, R, M, McDougall, S. J. P., & Evans, D. (2009). Parent-delivered compensatory education for children at risk of educational failure: Improving the academic and self-regulatory skills of a Sure Start preschool sample. British Journal of Psychology, 100(4), 773-797.
73. Frank, D. L., Korshid, L., Kiffer, J. F., Moravec, C. S., & MvKee, M. G. (2010). Biofeedback in medicine: who, when, why and how? Ment Health Fam Med, 7(2), 85–91.
74. Gabard-Durnam, L.J., Flannery, J., Goff, B., Gee, D.G., Humphreys, K.L., Telzer, E., & Tottenham, N. (2014). The development of human amygdala functional connectivity at rest from 4 to 23years: a cross-sectional study. Neuroimage, 95C, 193–207.
75. Galletly, C., Hooff, M. van, & McFarlane, A. (2011). Psychotic symptoms in young adults exposed to childhood trauma–a 20-year follow-up study. Schizophr Res, 127, 76–82.
76. Garner, A. S. (2013). Home visiting and the biology of toxic stress: Opportunities to address early childhood adversity. Pediatrics 132, Supplement 2.
77. Gee, D.G., Humphreys, K.L., Flannery, J., Goff, B., Telzer, E.H., Shapiro, M., & Tottenham, N. (2013). A developmental shift from positive to negative connectivity in human amygdala-prefrontal circuitry. J. Neurosci., 33(10), 4584–4593.
78. George, D. R., Dellasega, C., Whiteboard, M., & Bordon, A. (2013). Facebook-based stress management resources for first-year medical students: A multi-method evaluation. Computers in Human Behavior, 29(3), 559-562.
79. Gerber, M., Endes, K., Brand, S., Herrmann, C., Colledge, F., Donath, L., Faude, O., Pühse, U., Hanssen, H., Zahner, L. (2017). In 6- to 8-year-old children, hair cortisol is associated with body mass index and somatic complaints, but not with stress, health-related quality of life, blood pressure, retinal vessel diameters, and cardiorespiratory fitness. Psychoneuroendocrinology, 76, 1-10.
80. Gerhardt, S. (2018). Waarom liefde zo belangrijk is. Hoe de liefde voor je baby zijn hersenen vormt. Schiedam: Scriptum Books.
81. Gilligan, R. (1999). Enhancing the resilience of children and young people public care by mentoring their talents and interests. Child and Family Social Work, 4, 187-196.
82. Gomes, F. V., & Grace, A. A. (2017). Prefrontal cortex dysfunction Increases susceptibility to schizophrenia-like changes induced by adolescent stress exposure. Schizophrenia Bulletin, 43(3), 592–600.
83. Goozen, S. H. van, Fairchild, G., Snoek, H., & Harold, G. T. (2007). The evidence for a neurobiological model of childhood antisocial behavior. Psychol Bull., 133(1), 149-82.
84. Graaf, R. de, Tuithof, M., Dorsselaer, S. van, & Have, M. ten. (2012) Comparing the effects on work performance of mental and physical disorders. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol., DOI 10.1007/s00127-012-0496-7.
85. Gregoire, S., Lachance, L., Bouffard, T., Dionne, F. (2018). The use of acceptance and commitment therapy to promote mental health and school engagement in university students: A multisite randomized controlled trial. Behavior Therapy, 49(3), 360-372.
86. Groeneveld, M. G., Vermeer, H. J., Linting, M., Noppe, G., Rossum, E. F. C. van, & Ijzendoorn, M. H. van. (2013). Children's hair cortisol as a biomarker of stress at school entry. Stress, 16(6), 711-715.
87. Groh, A. M., Pasco Fearon, R. M., IJzendoorn, M. H. van, Bakermans-Kranenburg, M. J., & Roisman, G. I. (2017) Attachment in the early life course: meta-analytic evidence for Its role in socioemotional development. Child Development Perspectives, 11, 1, 70–76.
88. Gulewitsch, M. D., Weimer, K., Enck, P., Schwille-Kiuntke, J., Hautzinger, M., & Schlarb, A. A. (2017). Stress reactivity in childhood functional abdominal pain or irritable bowel syndrome. Eur J Pain, 21, 166–177.
89. Gunnar, M. R., Herrera, A., & Hostinar, C. E. (2009). Stress and early brain development. Brain, 1–6.
90. Hajizadeh, N., Stevens, E. R., Applegate, M., Huang, K-Y., Kamboukos, D., Braithwaite, R. S., & Brotman, L. M. (2017). Potential return on investment of a family centered early childhood intervention: a cost-effectiveness analysis. BMC Public Health, 17, 796.
91. Hardy, S. A., Bhattacharjee, A., Reed, A., & Aquino, K. (2010). Moral identity and psychological distance: The case of adolescent parental socialization. Journal of Adolescence, 33, 111–123.
92. Harvey, J. R., Karan, O. C., Bhargavan, D., & Morehouse, N. (1978). Relaxation training and cognitive behavioral procedures to reduce violent temper outbursts in a moderately retarded woman. Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 9(4), 347-351.
93. Haskett, M. E., Nears, K., Sabourin Ward, C., & McPherson, A. V. (2006). Diversity in adjustment of maltreated children: Factors associated with resilient functioning. Clinical Psychology Review, 26, 796–812.
94. Stevens, G., Dorsselaer, S. van, Boer, M., Roos, S. de, Duinhof, E., Bogt, T. ter, Eijnden, R. van den, Kuyper, L., Visser, D., Vollebergh, W., & Looze, M. de. (...) HBSC 2017. Gezondheid en welzijn van jongeren in Nederland. Ridderkerk: Ridderprint BV.
95. Heckman, J. J. (2008). Role of Income and Family Influence on Child Outcomes. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1136, 307–323.
96. Heckman, J. J., Moon, S. H., Pinto, R, Savelyev, P. A., & Yavitz, A. (2010) The rate of return to the High-Scope Perry Preschool Program. Journal of Public Economics, 94, 114–128.
97. Heim, C., Shugart, M., Craighead, W. E., & Nemeroff, C. B. (2010). Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. Developmental Psychobiology, 671 -692.
98. Heins, M., Simons, C., Lataster, T., Pfeifer, S., Versmissen, D., Lardinois, M., Marcelis, M., Delespaul, P., Krabbendam, L., Os, J. van, & Myin-Germeys, I. (for the GROUP project). (2011). Childhood trauma and psychosis: a case - control and case - sibling comparison across different levels of genetic liability, psychopathology, and type of trauma. Am J Psychiatry, 168, 1286 –1294.
99. Herpers, P. (2016). Callous-un-emotional traits in a cross-disorder perspective. Dissertation. Nijmegen: Radboud Universiteit.
100. Holz, N. E., Laucht, M., & Meyer-Lindenberg, A. (2015). Recent advances in understanding the neurobiology of childhood socioeconomic disadvantage. Curr Opin Psychiatry, 28, 365–370.
101. Hoogendijk, W. en Rek, W. de. (2017). Van Big Bang tot Burn Out. Amsterdam: Uitgeverij Balans.
102. Huber, M. et.al. (2011). How should we define health? BMJ, 343, d4163.
103. Hughes, K. K., Bellis, M. A., Hardcastle, K. A., Sethi, D., Butchart, A., Mikton, C., Jones, L., & Dunne, M. P. (2017). The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health, 2, e356–366.
104. Humphreys, K. L., Lee, S. S., Telzer, E. H., Gabard-Durnam, L. J., Goff, B., Flannery, J., & Tottenham, N. (2015). Exploration-exploitation strategy is dependent on early experience. Dev. Psychobiol., 57 (3), 313–321.
105. IJzendoorn, M.H. van. (2008). Opvoeding over de grens. Gehechtheid, trauma en veerkracht. Meppel: Boom.
106. Janssen, I., Krabbendam, L., Bak, M., Hanssen, M., Vollebergh, W., Graaf, R. de, & Os, R, J. van. (2004). Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. Acta Psychiatr Scan, 109, 38–45.
107. Jerath, R., Edry, J. W., Barnes, V. A., & Jerath, V. (2006). Physiology of long pranayamic breathing: Neural respiratory elements may provide a mechanism that explains how slow deep breathing shifts the autonomic nervous system. Medical Hypotheses, 67(3), 566-571.
108. Johnson, S. B., Riley, A. W., Granger, D. A., & Riis, J. (2013). The science of early life toxic stress for pediatric practice and advocacy. Pediatrics, 131, 319–327.
109. Juster, R-P., Sindi, S., Marin, M-F., Perna, A., Hashemi, A., Pruessner, J. C., & Lupien, S. J. (2011). A clinical allostatic load index is associated with

burnout symptoms and hypocortisolemic profiles in healthy workers. Psychoneuroendocrinology, 36, 797–805.
110. Kaufman, J. (2012). Child abuse and psychiatric illness. Biol Psychiatry, 71, 280–281.
111. Kavanaugh, B., Holler, K., & Selke, G. (2015). A neuropsychological profile of childhood maltreatment within an adolescent inpatient sample, Applied Neuropsychology Child, 4(1), 9-19.
112. Kessler, R. C., Davis, C. G., & Kendler, K. S. (1997). Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. Psychol Med, 27(5), 1101–1119.
113. Kloet, E. R. de, Meijer, O. C., Nicola, A. F. de, Rijk, R. H. de, & Joels, M. (2018). Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation. Frontiers in Neuroendocrinology, 49, 124-145.
114. Kochanska, G., Aksan, N., Prisco, T. R., & Adams, E. E. (2008). Mother–child and father–child mutually responsive orientation in the first 2 years and children's outcomes at preschool age: Mechanisms of influence. Child Development, 79, 30–44.
115. Kok, R., Thijssen, S., Bakermans-Kranenburg, M. J., Jaddoe, V. W. V., Verhulst, F. C., White, T., et al. (2015). Normal variation in early parental sensitivity predicts child structural brain development. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 54, 824–831.
116. Kuiper, R. M., Dusseldorp, E., & Vogels, A. G. C. (2010). A first hypothetical estimate of the Dutch burden of disease in relation to negative experiences during childhood. Leiden: TNO KvL/GB 2010.073
117. Lataster, T., Collip, D., Lardinois, M., Os, J. van, & Myin-Germeys, I. (2010). Evidence for a familial correlation between increased reactivity to stress and positive psychotic symptoms. Acta Psychiatr Scand, 122, 395–404.
118. Lazarus, R. S. (1993). Coping theory and research: Past, present, and future. Psychosomatic Medicine, 55, 234-247.
119. Lewis-Morrarty, E., Dozier, M., Bernard, K., Terracciano, S. M., & Moore, S. V. (2012). Cognitive flexibility and theory of mind outcomes among foster children: Preschool follow-up results of a randomized clinical trial. Journal of Adolescent Health, 51, S17–S22.
120. Liu, J. J. W., Ein, N., Peck, K., Huang, V., Pruessner, J. C., Vickers, K. (2017). Sex differences in salivary cortisol reactivity to the Trier Social Stress Test (TSST): A meta-analysis. Psychoendocrinology, 82, 26-37.
121. Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. Nat Rev Neurosci, 10(6), 434-45.
122. Luthar, S. S., & Cicchetti, D. (2000). The construct of resilience: Implications for interventions and social policies. Development and psychopathology, 12(4), 857-885.
123. Luthar, S. S., Sawyer, J. A., & Brown, P. J. (2006). Conceptual Issues in Studies of Resilience. Past, Present, and Future Research. Annals of the New York Academy of Science, 105 -115.
124. Luthar, S. S. (2013). Resilience at an early age and its impact on child psychosocial development. In: Encyclopedia on Early Childhood Development [online] (second edition, A. S. Masten, topic ed.; R. E. Tremblay, R. G. Barr, R. Peters, eds.), pp. 1-5. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development.
125. Luthar, S. S., Crossman, E. J., & Small, P. J. (2015). Resilience and adversity. In. Handbook of Child Psychology and Developmental Science (R. M. Lerner, & M. E. Lamb, eds.), 7th Edition, III, pp. 247 - 286. New York: Wiley.
126. Lysaker, P. H., Beattie, N. L., Strasburger, A. M., & Davis, L. W. (2005). Reported history of childhood sexual abuse in schizophrenia: associations with heightened symptom levels and poorer participation over four months in vocational rehabilitation. J Nerv Ment Dis, 193(12), 179–184.
127. Madigan, S., Bakermans-Kranenburg, M. J., IJzendoorn, M. H. van, Moran, G., Pederson, D. R., & Benoit, D.. (2006). Unresolved states of mind, anomalous parental behavior, and disorganized attachment: A review and meta-analysis of a transmission gap. Attachment and Human Development, 8, 89–111.
128. Mahino, F., Saurabh, S., & Amal, C. M. (2017) Prenatal stress and depression associated neuronal development in neonates. International Journal of Developmental Neuroscience, 60, 1–7.
129. Masten, A. S. (2014). Global perspectives on resilience in children and youth. Child Development, 85(1), 6–20.
130. Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Plos Medicine, 28.
131. Matthews, K., & Robbins, T. W. (2003). Early experience as a determinant of adult behavioural responses to reward: the effects of repeated maternal separation in the rat. Neurosci. Biobehav. Rev., 27, 45–55.
132. McCrory, M., Brito, S. A. de, & Viding, E. (2010). The neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 51(10), 1079–1095.
133. McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2011). Stress- and allostasis-induced brain plasticity. Annu Rev Med, 62, 431–445.
134. McEwen, C. A., & McEwen, B. S. (2017). Social structure, adversity, toxic stress, and intergenerational poverty: an early childhood model. Annu. Rev. Sociol., 43(29), 1–28.
135. McEwen, B. S. (2017). central role of the brain in stress and adaptation: allostasis, biological embedding, and cumulative change. In: Stress: concepts, cognition, emotion, and behavior. Handbook of stress vol. 1. (G. Fink, ed), Chapter 5. Amsterdam: Academic Press Elsevier.
136. McEwen, B. S. (2018). Redefining neuroendocrinology: Epigenetics of brain-body communication over the life course. Frontiers in Neuroendocrinology, 49, 8–3.
137. McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. Arch Intern Med, 27(153), 2093-2101.
138. McEwen, B. S., & Wingfield, J. C. (2010). What's in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. Horm Behav, 57(2), 105–111.
139. McEwen, B. S., & Getz, L. (2013). Lifetime experiences, the brain and personalized medicine: An integrative perspective. Metabolism, 62 (Supplement 1), S20–S26.
140. Michael, S., Graham, K. S., & Davis, G. M. (2017). Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals–A Review. Frontiers in Psychology, 8, art 301.
141. Meaney, M. J. (2010). epigenetics and the biological definition of gene x environment interactions. Child Development, 81(1), 41–79.
142. Meijer, O. C. (2016). Cortisol van kop tot teen. Over goed en kwaad van een stresshormoon. Leiden: Oratie LUMC.
143. Moog, N. K., Entringer, S., Heim, S., Wadhwa, P. D., Kathmann, N., & Buss, C. (2017) Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. Neuroscience, 342, 68–100.
144. Moore, E. R., Bergman, N., Anderson, G. C., & Medley, N. (2016). Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. Cochrane Database Syst Rev, 25, 11, CD003519.
145. Murphy, M. O., Cohn, D. M., & Loria, A. S. (2017). Developmental origins of cardiovascular disease: impact of early life stress in humans and rodents. Neurosci Biobehav Rev, 74(Pt B), 453–465.
146. Murray-Close, D., Han, G., Cicchetti, D., Crick, N. R., & Rogosch, F. A. (2008). Neuroendocrine regulation and physical and relational aggression: The moderating roles of child maltreatment and gender. Developmental Psychology, 44(4), 1160-1176.
147. Natl. Cent. Inj. Prev. Control Div. Violence Prev. 2016. Adverse Childhood Experiences (ACEs). Atlanta, GA: Cent. Dis. Control Prev. https://www.cdc.gov/violenceprevention/acestudy/
148. NCJ. (2018). Aansluiten bij ouders. https://www.ncj.nl/themadossiers/aansluiten-bij-ouders1/.
149. NCJ. (2018). Landelijk Professioneel Kader. Utrecht: NCJ. https://www.ncj.nl/themadossiers/uitvoeringskader/landelijk-professioneel-kader/.
150. NCJ. (2018). JGZ Preventieagenda rust op vier pijlers: ouderschap, hechting, gezondheid en weerbaarheid. Utrecht: NCJ. https://www.ncj.nl/themadossiers/preventieagenda/.
151. NCJ. (2018). O&O-schema (Ontwikkelingsaspecten & Omgevingsinteractie). Utrecht: NCJ. https://assets.ncj.nl/docs/d5771c50-bac7-4fb6-a307-e302b14d664b.pdf.
152. Neigh, G. N., Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. (2009). the neurobiological toll of child abuse and neglect. Trauma Violence Abuse, 10, 389.
153. Nemeroff, C. B. (2016). Paradise lost: The neurobiological and clinical consequences of child abuse and neglect. Neuron, 89, 892–909.
154. Nores, M., & Barnett, W. S. (2010). Benefits of early childhood interventions across the world: (Under) Investing in the very young. Economics of Education Review, 29, 271–282.
155. O&O-schema Ontwikkelingsaspecten & Omgevingsinteractie. (2016). Utrecht: NCJ
156. Oberlander, T. F. (2012). Fetal serotonin signaling: setting pathways for early childhood development and behavior. Journal of Adolescent Health, 51, S9–S16.
157. Oberlander, T. F., & Wisner, K. L. (2012) A tale of 2s: optimizing maternal-child health in the context of antenatal maternal depression and antidepressant use. Can J Psychiatry, 57(9), 519-22.
158. Ogden, P., & Minton, K. (2000). Sensorimotor psychotherapy: one method for processing traumatic memory. Traumatology, 3(3), 149–173.
159. Ogden, P. (2009). Modulation, mindfulness, and movement in the treatment of trauma-related depression. In: Clinical Pearls of Wisdom: 21 Leading Therapists Share Their Key Insights. (M. Kerman & H. van Norton, eds.). London: W.W. Norton & Compagny.
160. Ogoshi, S., Komatsu, T., Ogoshi, Y. (2018). analysis of environment to relieve stress experienced by children with developmental disorders–research for development of biofeedback support system using music. Sensors and Materials, 30(7), 1463–1471.
161. Osika, W., Friberg, P., Wahrborg, P. (2007). a new short self-rating questionnaire to assess stress in children. International Journal of Behavioral Medicine, 14(2), 108–117.
162. Osofsky, J. (1999). The impact of violence on children. The Future of Children, 9(3), 33-49.
163. Out, D., Pieper, S., Bakermans-Kranenburg, M. J., Sanford Zeskind, P., & IJzendoorn, M. H. van. (2010). Intended sensitive and harsh caregiving responses to infant crying (VIPP) The role of cry pitch and perceived urgency in an adult twin sample. Child Abuse & Neglect, 34, 863–873.
164. Palmier-Claus, J. E., Dunn, G., & Lewis, S. W. (2012). Emotional and symptomatic reactivity to stress in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. Psychol Med, 42(5), 1003–1012.
165. Panlilio, C. C., Jones Harden, B., & Harring, J. (2018). School readiness of maltreated preschoolers and later school achievement: The role of emotion regulation, language, and context. Child Abuse & Neglect, 75, 82–89.
166. Pasco Fearon, R. M., Groh, A. M., Bakermans-Kranenburg, M. J., Ijzendoorn, M. H. van, & Roisman, G. I. (2016). Attachment and developmental psychopathology. In: Developmental Psychology (D. Cicchetti, ed.), pp 325 - 385. New York: Wiley.
167. Patterson, G. R., & Reid, J. B. (1984). Social interactional processes within the family: The study of the moment-by-moment family transactions in which human social development is imbedded. Journal of Applied Developmental Psychology, 5, 237–262.
168. Paul, E., & Eckenrode, J. (2015). Childhood psychological maltreatment subtypes and adolescent depressive symptoms. Child Abuse & Neglect, 47, 38–47.
169. Podrebarac, S. K., Duerden, E. G., Chau, V., Grunau, R. E., Synnes, A., Oberlander, T. F., & Miller, S. E. (2017). Antenatal exposure to antidepressants is

associated with altered brain development in very preterm-born neonates. Neuroscience, 342, 252–262.
170. Popma, A., Vermeiren, R., Geluk, C. A. M. I., Rinne, T., Van Den Brink, W., Knol, D. L., Jansen, L. M. C., Engeland, H. van, & Doreleijers, T. A. H. (2007). Cortisol moderates the relationship between testosterone and aggression in delinquent male adolescents. Biological Psychiatry, 61(3), 405-411.
171. Porges, S. W. (1995). Cardiac Vagal Tone: A physiological index of stress. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 19(2), 225-233.
172. Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. Biological Psychology, 74(2), 116–143.
173. Prinzie, P., Onghena, P., Hellinckx, W., Grietens, H., Ghesquiere, P., & Colpin, H. (2003). The additive and interactive effects of parenting and children's personality on externalizing behavior. European Journal of Personality, 17, 95–117.
174. Putte, E. van. (2018). Kindtool Positieve gezondheid, link https://iph.nl/tools/voor-kinderen/.
175. Quinete, N., Bertram, J., Reska, M., Lang, J., Kraus, T. (2015). Highly selective and automated online SPE LC-MS method for determination of cortisol and cortisone in human hair as a biomarker for stress related diseases. Talanta, 134, 33-316.
176. Rakers, F., Rupprecht, S., Dreiling, M., Bergmeier, C., Witte, O. W., & Schwab, M. (2017). Transfer of maternal psychosocial stress to the fetus. Neurosci. Biobehav. Rev., in press.
177. Ramsay, C. E., Gantt, S., Broussard, B., & Compton, M. T. (2011). Clinical correlates of maltreatment and traumatic experiences in childhood and adolescence among predominantly African American, socially disadvantaged, hospitalized, first-episode psychosis patients. Psychiatr Res, 188, 343–349.
178. Read, J., van Os, J., Morrison, A. P., & Ross, C. A. (2005). Chilhood trauma, psychosis, and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. Acta Psychiatr Scand, 112, 330–350.
179. Reddy, M. S. (2017). Chronic stress-an etiological agent for the genesis of multitude of diseases, and the effect of meditation on modulating the stress. Open acces. Journal for toxicology, 1(5), 1–6.
180. Roemmich, J. N., Lambiase, M. J., Balantekin, K. N., Feda, D. M., & Dorn, J. (2014), Stress, behavior, and biology: risk factors for cardiovascular diseases in youth. Exerc. Sport Sci. Rev., 42 (4), 145–152.
181. Roozen, S., Kok, G., & Curfs, L. M. G. (2017). Fetal alcohol spectrum disorders. Den Haag: Report ZonMW.
182. Röthlisberger, M., Neuenschwander, R., Cimeli, P., Michel, E., & Roebers. C. M. (2012). Improving executive functions in 5- and 6-year-olds: Evaluation of a small group intervention in prekindergarten and kindergarten children. Infant and Child Development, 21: 411–429.
183. Russell, E., Koren, G., Rieder, M., & Uum, S. van. (2012). Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: Current status, future directions and unanswered questions. Psychoendocrinology, 37, 589-601.
184. Rutter, M. (2012). Resilience as a dynamic concept. Development and Psychopathology, 24(2), 335-334.
185. Sachser, N., Kaiser, S., & Hennessy M. B. (2013). Behavioural profiles are shaped by social experience: when, how and why. Phil Trans R Soc B, 368: 20120344. http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2012.0344
186. Sacks, V., Murphey, D., & Moore, K. (2014). Adverse childhood experiences: National and state-level prevalence. Child Trends Publication, 2014-2028.
187. Saha, S. S., Varghese, D., Slade, T., Degenhardt, L., Mills, K., McGrath, J., & Scott, J. (2011). The association between trauma and delusional like experiences. Psychiatry Res., 189(2), 259–264.
188. Salter Ainsworth, M. D., & Bell, S. M. (1970). Attachment, exploration, and separation: Illustrated by the behavior of one-year-olds in a strange situation. Child Development, 41(1), 49 - 67.
189. Sandman, C. A., Davis, E. P., Buss, C., & Glynn, L. M. (2012). Exposure to prenatal psychobiological stress exerts programming influences on the mother and her fetus. Neuroendocrinology, 95, 8–21.
190. Sapienza, J. K., & Masten, A. S. (2011). Understanding and promoting resilience in children and youth. Child and adolescent psychiatry, 24(4), 267–273.
191. Schalinski, I., Teicher, M. H., Nischk, D., Hinderer, E., Müller, O., & Rockstroh, B. (2016). Type and timing of adverse childhood experiences differentially affect severity of PTSD, dissociative and depressive symptoms in adult inpatients. BMC Psychiatry, 16, 295.
192. Schenkel, L. S., Spaulding, W. D., DiLillo, D., & Silverstein, S. M. (2005). Histories of childhood maltreatment in schizophrenia: relationships with premorbid functioning, symptomatology, and cognitive deficits. Schizophr Res, 76, 273–286.
193. Schlotz, W., Kumsta, R., Layes, I., Entringer, S., Jones, A., & Wust, S. (2008). Covariance between psychological and endocrine responses to pharmacological challenge and psychosocial stress: A question of timing. Psychosomatic Medicine, 70, 787–796.
194. Seltzer, L. J., Ziegler, T., Connolly, M. J., Prososki, A. R., Pollak, S. D. (2013). Stress-induced elevation of oxytocin in maltreated children: evolution, neurodevelopment, and social behavior. Child development, 85(2), 501-512.
195. McCarthy, R. (2017). The alarm phase and the general adaptation: Two aspects of Selye's inconsistent legacy. In: Stress: concepts, cognition, emotion, and behavior. Handbook of stress vol. 1. (G. Fink, ed.). Chapter 2. Amsterdam: Academic Press Elsevier.
196. Shalev, I. Moffit, T. E., Sugden, K., Williams, B., Houts, R. M., Danese, A., Arseneault, L., & Caspi, A. (2012). Exposure to violence during childhood is associated with telomere erosion from 5 to 10 years of age: longitudinal study, Molecular Psychology, 1-6.
197. Shevlin, M., Houston, Martin J., Dorahy, M. J., & Adamson, G. (2008). Cumulative traumas and psychosis: an analysis of the National Comorbidity Study and the British Psychiatric Morbidity Study. Schizophr Bull, 34(1), 193–199.
198. Shonkoff, J. P. (2012). Leveraging the biology of adversity to address the roots of disparities in health and development. PNAS, Early Edition, 1 of 6.
199. Shonkoff, J. P. ed. (2014). National Scientific Council on the Developing Child. Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain. Working Paper 3. Updated Edition. http://www.developingchild.harvard.edu.
200. Silvers, J.A., Lumian, D. S., Gabard-Durnam, L., Gee, D. G., Goff, B., Fareri, D. S., & Tottenham, N. (2016). Previous institutionalization is followed by broader amygdala-hippocampal-PFC network connectivity during aversive learning in human development. J. Neurosci., 36 (24), 6420–6430.
201. Simuforosa, M. (2013). Stress and adolescent development. Greener Journal of Educational Research, 3 (8), 373-380.
202. Söderqvist, S., Nutley, S. B., Ottersen, J., Grill, K. M., & Klingberg, T. (2012). Computerized training of non-verbal reasoning and working memory in children with intellectual disability. Frontiers in Human Neuroscience, 6, 271.
203. Spauwen, J., Krabbendam, L., Lieb, R., Wittchen, H-U., & Os, J. van. (2006). Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. Br J Psychiatry, 188:527–533.
204. Stalder, T., Kirschbaum, C., Heinze, K., Steudte, S., Foley, P., Tietze, A., Dettenborn, L. (2010). Use of haircortisol analysis to detect hypercortisolism during active drinking phases in alcohol-dependent individuals. Biological Psychology xxx (2010) xxx–xxx
205. Stalder, T., & Kirschbaum, C. (2012). Analysis of cortisol in hair – State of the art and future directions. Brain, Behavior, and Immunity, 26, 1019–1029.
206. Stalder, T., Steudte, S., Miller, R., Skoluda, N., Dettenborn, L., & Kirschbaum, C. (2012). Intraindividual stability of hair cortisol concentrations. Psychoneuroendocrinology, 37, 602–610.
207. Steptoe, A, & Kivimäki, M. (2013). Stress and cardiovascular disease: An update on current knowledge. Annu. Rev. Public Health, 34, 337–354.
208. St-Pierre, J., Laurent, L., King, S., & Vaillancourt, C. (2016). Effects of prenatal maternal stress on serotonin and fetal development. Placenta, 48 (Supplement 1), Trophoblast Research, 30, S66-S71.
209. Struik, A. (2016). Slapende honden? Wakker maken! Een behandelmethode voor chronisch getraumatiseerde kinderen. Pearson: Assessment And Information B.V.
210. Tachibana, Y., Fukushima, A., Saito, H., Yoneyama, S., Ushida, K., Yoneyama, S., et al. (2012). A new mother–child play activity program to decrease parenting stress and improve child cognitive abilities: A cluster randomized controlled trial. PLoS ONE, 7, e38238.
211. Takeuchi, H., & Kawashima, R. (2016). Neural mechanisms and children's intellectual development: Multiple impacts of environmental factors. The Neuroscientist, 22(6), 618–631.
212. Thielen, F. W., Ten Have, M., Graaf, R. de, Cuijpers, P., Beekman, A., Evers, S., & Smit, F. (2016). Long term economic consequences of child maltreatment: a population based study. Eur Child Adolesc Psychiatry, 25, 1297–1305.
213. Tiet, Q. Q., Bird, H. R., Davies, M., Hoven, C., Cohen, P., Jensen, P. S., & Goodman, S. (1998). Adverse life events and resilience. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 37(11), 1191–1200.
214. Tonhajzerova, I., & Mestanik, M. (2017). New perspectives in the model of stress response. Physiol. Res., 66 (Suppl. 2), S173–S185.
215. Tottenham, N., & Galván, A. (2016). Stress and the adolescent brain Amygdala-prefrontal cortex circuitry and ventral striatum as developmental targets. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 70, 217–227.
216. Turecki, G., & Meaney, M. J. (2016). Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: A systematic review. Biological Psychiatry, 79(2), 87–96.
217. Ungar, M. (2013). The impact of youth-adult relationships on resilience. International Journal of Child, Youth and Family Studies, 3, 328–336.
218. Uy, J. P., & Galván, A. (2017). Acute stress increases risky decisions and dampens prefrontal activation among adolescent boys. NeuroImage, 146, 679–689.
219. Valentino, K., Cicchetti, D., Toth, S. L., & Rogosch, F. A. (2006). Mother-child play and emerging social behaviors among infants from maltreating families. Developmental Psychology, 42(3), 474–485.
220. Volksgezondheidenzorg.info. (2018). Overspannenheid en burn-out. (2018). Nederland: Rijksoverheid. https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/overspannenheid-en-burn-out/cijfers-context/huidige-situatie#10076.
221. Volksgezondheidenzorg.info depressie. (2018). Kosten depressie. (2018). Nederland: Rijksoverheid. https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/stemmingsstoornissen/kosten/kosten#!node-kosten-van-zorg-voor-depressie
222. Volksgezondheidenzorginfo. (2018). Kosten hart- en vaatziekten 2018. www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/hart-en-vaatziekten/kosten/kosten#!node-kosten-van-zorg-voor-hart-en-vaatziekten.
223. Wen, D. J., Poh, J. S., Ni, S. N., Chong, Y-S., Chen, H., Kwek, K., Shek, L. P., Gluckman, P. D., Fortier, M. V., Meaney, M. J., & Qiu, A. (2017). Influences of prenatal and postnatal maternal depression on amygdala volume and microstructure in young children. Translational Psychiatry, 7, e1103.
224. Whitfield, C. L., Dube, S. R., Felitti, V. J., & Anda, R. F. (2005). Adverse childhood experiences and hallucinations. Child Abuse Negl., 29(7), 797–810.
225. Zantvoort, J. B., Diehle, J., Lindauer, R. J. L. (2013) Using neurobiological measures to predict and assess treatment outcome of psychotherapy in posttraumatic stress disorder: systematic review. Psychother Psychosom 2013, 82, 142–151.

BIJLAGE 4
DE AUTEURS

FRANS PIJPERS

Frans Pijpers werkt sinds de oprichting in 2010 bij het NCJ. Eerst als senior adviseur en als adjunct-directeur. Inmiddels werkt Frans als adviseur voor het onderwerp Early Life Stress. Frans hield zich de afgelopen jaren bezig met veel verschillende onderwerpen, variërend van hoogbegaafdheid, gezonde kinderopvang, chronisch zieke kinderen in de omgeving, digitale innovatie, antisociale jongeren en IVH. Frans heeft een achtergrond als huisarts, jeugdarts bij GGD West-Brabant, onderzoeker aan de Radboud Universiteit te Nijmegen en hoofd implementatie, training en opleiding bij TNO Kwaliteit van Leven. Hij is gepromoveerd op Schoolgezondheidsbeleid in het basisonderwijs. Ook was hij hoofd jeugdgezondheidszorg en Advies- en Meldpunten Kindermishandeling (AMK) bij GGD West-Brabant en hoofd JGZ bij GGD Amsterdam.

YVONNE VANNESTE

Yvonne werkt sinds 1 februari 2018 bij het NCJ. Zij houdt zich voornamelijk bezig met Early Life Stress, Kennis en Vakmanschap met speciale aandacht voor academisering van de jeugdgezondheidszorg. Yvonne is arts Maatschappij & Gezondheid en was vanaf 1989 werkzaam bij de GGD West-Brabant als jeugdarts, beleidsadviseur en projectmanager. Vanaf 2007 legde Yvonne zich toe op de aanpak van ziekteverzuim onder scholieren. Yvonne schreef de landelijke richtlijn 'Snel terug naar school is veel beter' en promoveerde op de ontwikkeling van de methodiek M@ZL (Medische Advisering van de Ziekgemelde Leerling). In 2014 werd Yvonne verkozen tot 'Meest Invloedrijke Persoon Publieke Gezondheid'.

FRANS FERON

Prof. dr. Frans J.M. Feron is hoogleraar Sociale Geneeskunde in het bijzonder Jeugdgezondheidszorg aan de Universiteit Maastricht. Hij is Sociaal Geneeskundige en BIG-geregistreerd als Arts Maatschappij & Gezondheid in de Jeugdgezondheidszorg (JGZ). Hij is tevens verbonden aan de GGD Zuid Limburg en heeft bijna 40 jaar praktijkervaring, voornamelijk in de JGZ 4-18 jaar. Daarnaast was hij een aantal jaren werkzaam in de JGZ 0-4 jaar, ruim 12 jaar als Vertrouwensarts Kindermishandeling en 19 jaar als hoofd van de afdeling Jeugdgezondheidszorg bij de toenmalige GGD Zuidelijk Zuid-Limburg in Maastricht. Hij promoveerde op het proefschrift "Studies on neurodevelopmental issues in children". In 2008 werd hij benoemd tot Bijzonder Hoogleraar Jeugdgezondheidszorg aan de Universiteit van Maastricht. Hij is sinds 2011 gecertificeerd als klinisch onderzoeker en geregistreerd in het BROK-register van de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) ten behoeve van het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek. In 2013 werd zijn bijzondere leerstoel omgezet in een gewoon hoogleraarschap met zijn benoeming tot Hoogleraar Sociale Geneeskunde – in het bijzonder Jeugdgezondheidszorg. Vanaf diezelfde datum is hij tevens vakgroepvoorzitter van de Vakgroep Sociale Geneeskunde van de Faculty of Health Medicine and Life Sciences van de Universiteit van Maastricht. Zijn onderzoeksactiviteiten zijn gericht op gezondheid, groei en ontwikkeling van kinderen en adolescenten, met een speciaal focus op psychosociale problematiek, leer- en gedragsproblemen, gepersonaliseerde jeugdgezondheidszorg, onveilige omgeving van kinderen (m.n. kindermishandeling).

BIJLAGE 5
GERAADPLEEGDE DESKUNDIGEN

Wij zijn veel dank verschuldigd aan deskundigen, collega's bij het NCJ en anderen.
Zij hebben op verschillende manieren bijgedragen aan dit eindresultaat. Zij hebben ons op het spoor van publicaties gebracht, inhoudelijke adviezen gegeven, ons scherp gehouden met kritische noten en zij zijn een goed klankbord geweest. Onze dank gaat in willekeurige volgorde uit naar Carolina van Weerth, Marinus van IJzendoorn, Pieter Kousemaker, Vanessa Olivier, Marga Beckers, Petra Kletter, Mark Weghorst, Inge Oreel, Karin Boode, Linda van den Haak, Ellen-Joan Wessels, Eva Looman, Witte Hoogendijk, Mascha Kamphuis, Kelli van Gerven, Wico Mulder, Jan van den Brule, Ilse van Kuilenburg, Vincent Jaddoe en Elise Buiting.

Bijzondere dank zijn wij verschuldigd aan Igor Ivakic. Met zijn ideeën en steun heeft hij het onderzoek op gang gebracht en in de loop van het proces op gang gehouden. Kortom hij heeft het onderzoek mogelijk gemaakt.

WWW.NCJ.NL/EARLYLIFESTRESS