

Nederlandse samenvatting

## Hersenontwikkeling tijdens adolescentie

Een longitudinale tweelingstudie naar de  
ontwikkeling van hersenstructuur en de relatie  
met hormoonspiegels en intelligentie

## **ALGEMENE INTRODUCTIE**

*Adolescentie* is de periode waarin een jongere zich ontwikkelt van een kind tot een volwassene. Het omvat de cognitieve en gedragsveranderingen die een kind vormen tot volwassene. De *puberteit* is de periode van seksuele rijping, de ontwikkeling secundaire geslachtskenmerken. Samen beschrijven puberteit en adolescentie een periode waarin, naast lichamelijke groei, grote veranderingen plaatsvinden in cognitie, gedrag, lichamelijke kenmerken, en het brein.

Hoewel de exacte biologische mechanismen die de puberteit laten beginnen niet bekend zijn, is de cascade van hormonale en fysieke veranderingen die plaatsvinden relatief helder en duidelijk. Over het hoe, wat en waarom van cognitieve veranderingen is echter nog veel discussie. Wat gebeurt er in hun hersenen dat maakt dat tieners zich gedragen zoals ze doen? Aangezien het brein een flinke reorganisatie ondergaat, is er de mogelijkheid dat ontwikkelingsprocessen mis gaan en dat tijdens de adolescentie een aantal ontwikkelings- en psychiatrische stoornissen hun eerste symptomen laten zien. Om te weten hoe en wanneer processen verkeerd kunnen gaan, is het van belang om de “ins en outs” te weten te komen van de gezonde ontwikkeling van de hersenen. Dat is een van de doelstellingen van de BrainSCALE studie.

De BrainSCALE studie is een langlopende studie (op dit moment drie metingen) bij tweelingfamilies naar de ontwikkeling van hormonen, gedrag, cognitie, en het brein. Dat is dus een perfecte set-up om de normatieve ontwikkeling van de adolescentie hersenen te bestuderen. Onderzoek in tweelingen biedt de mogelijkheid na te gaan in hoeverre genetische factoren en omgevingsfactoren betrokken zijn bij deze veranderingen. In dit proefschrift heb ik gekeken naar de hormonale ontwikkeling en hoe die ontwikkeling gerelateerd is aan de ontwikkeling van de hersenen. Ook keek ik naar het netwerk van verbindingen tussen verschillende hersenregio's en hoe dat zich verhoudt tot cognitief functioneren, gemeten met een IQ test (intelligentie quotiënt).

## **SAMENVATTING**

In dit proefschrift zijn veranderingen in de hormoonspiegels, cognitie en hersenstructuur bestudeerd bij tweelingen en hun niet-tweeling broers en zussen. De procedure van het verzamelen van gegevens voor dit project en in het bijzonder voor de derde meting toen de tweelingen 17 jaar waren, is beschreven in Hoofdstuk 2. In Hoofdstuk 3 en 4 zijn de data van de tweelingen geanalyseerd (gemiddelde leeftijd 9 en 12 jaar); in Hoofdstuk 5 (twee metingen) en 6 (drie metingen) zijn data van de tweelingen en hun broers of zussen geanalyseerd (gemiddelde leeftijd van 10, 13 en 18 jaar).

### ***Hormonale en lichamelijke ontwikkeling***

In Hoofdstuk 3 is gekeken naar geslachtshormonen en de relatie met secundaire geslachtskenmerken. Tussen 9 en 12 jaar namen de waarden van luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH), estradiol en testosteron toe met een factor 2 tot 9 in zowel jongens als meisjes. In jongens en meisjes waren hormoonspiegels op 9-jarige leeftijd gerelateerd aan hormoonspiegels en secundaire geslachtskenmerken op leeftijd 12. Variatie in hormoonspiegels en secundaire geslachtskenmerken werd beïnvloed door genen en er was een genetische correlatie tussen hormoonspiegels op leeftijd 9 en secundaire geslachtsken-

merken op leeftijd 12. In meisjes beïnvloedde een gemeenschappelijke omgevingsfactor de relatie tussen estradiol en borstontwikkeling op leeftijd 12.

De schattingen van de erfelijkheid van hormoonspiegels waren hoger voor jongens dan voor meisjes. Een ander verschil tussen jongens en meisjes was dat LH op leeftijd 9 een voorspeller was voor secundaire geslachtskenmerken in meisjes op leeftijd 12, terwijl FSH op leeftijd 9 meer een voorspeller was in jongens. Beide bevindingen laten zien dat tijdens de vroege puberteit hormoonspiegels zich anders gedragen in jongens en meisjes.

### ***Hormonen & het brein***

Vervolgens werd de relatie tussen hormonale ontwikkeling en hersenontwikkeling onderzocht. In Hoofdstuk 4 bleek dat bij meisjes veranderingen in FSH spiegels tussen 9 en 12 jaar positief waren gerelateerd aan de veranderingen in grijze stof dichtheid [lokale concentratie van grijze stof (de neuronale cellen)]. Op 12 jaar was estradiol negatief gerelateerd aan grijze stof dichtheid. In jongens werden geen significante associaties tussen hormoonspiegels en grijze stof dichtheid gevonden. De relaties tussen hormoonspiegels en grijze stof dichtheid of verandering van de grijze stof dichtheid werden gedreven door omgevingsfactoren.

Dat er bij jongens geen relatie werd gevonden illustreert de verschillende stadia van ontwikkeling van jongen en meisjes: in jongens loopt zowel lichamelijke ontwikkeling als breinontwikkeling achter op die van meisjes. Hoewel de lichamelijke en brein ontwikkeling hand in hand lijken te gaan, blijft het de vraag of FSH en estradiol direct veranderingen in grijze stof dichtheid veroorzaken of dat de relatie indirect is via een onderliggende derde bron die zowel puberteitsontwikkeling van de hormoonspiegels als de ontwikkeling van de hersenen teweegbrengt.

### ***Het brein als een netwerk***

In Hoofdstuk 5 en 6 werd onderzocht hoe het witte stof netwerk zich ontwikkelt tijdens de (vroege) adolescentie en hoe dat netwerk gerelateerd is aan IQ. Dit werd gedaan door middel van graaf theorie. Voordat ik de resultaten zal beschrijven, zal ik eerst uitleg geven over graaf theorie, netwerken en connecties. Het brein kan worden gezien als een netwerk bestaande uit regio's (90 corticale en subcorticale regio's in deze thesis) die met elkaar verbonden zijn (door middel van witte stof banen in deze thesis). In dit proefschrift heb ik gekeken naar twee eigenschappen van het witte stof netwerk: globale en lokale efficiëntie. Lokale efficiëntie geeft weer hoe goed informatie tussen directe bureaus uitgewisseld kan worden en kan worden geïnterpreteerd als lokale verwerkings- of communicatiecapaciteit. Globale efficiëntie geeft weer hoe goed informatie over het gehele netwerk uitgewisseld kan worden, oftewel de communicatie capaciteit van het hele netwerk.

De connecties tussen de verschillende regio's werden gebaseerd op structurele verbanden tussen de gebieden. De verbanden werden 'gewogen' met informatie over hoe 'goed' die verbinding was. Dit werd gedaan met FA (fractionele anisotropie) en streamline count. FA is een maat van witte stof (de verbanden tussen de hersencellen) integriteit. Streamline-count is het aantal connecties dat kan worden geconstrueerd tussen twee regio's.

### ***Ontwikkeling van het witte stof netwerk***

Hoofdstuk 5 beschrijft een grote toename in FA-gewogen lokale en globale netwerk efficiëntie.

entie tussen 10 en 13 jaar. De sterkste toenames in lokale efficiëntie werden gezien in het achterste deel van het brein. De ontwikkeling van streamline-count gewogen netwerk efficiëntie werd ook onderzocht. Tijdens het interval van 3 jaar, vonden er zowel toenames (frontale en occipitale gebieden) als afnames (subcorticale, temporale en pariëtale regio's) plaats in de lokale efficiëntie. Dit resulteerde in een netto-afname van streamline-count gewogen globale efficiëntie.

Zowel de FA als streamline-count gewogen lokale en globale efficiëntie werden voor een groot deel beïnvloed door genen, en een stabiele genetische factor beïnvloedde globale en lokale efficiëntie van het netwerk op beide metingen. Factoren die de veranderingen in globale of lokale FA netwerk efficiëntie beïnvloedden, konden niet worden ontrafeld. In verscheidene regio's waren de veranderingen in streamline-count gewogen netwerk efficiëntie toe te schrijven aan genetische factoren.

Hoofdstuk 6 beschrijft 3 longitudinale metingen en laat zien dat tijdens de puberteit de ontwikkeling van FA-gewogen netwerk efficiëntie beschreven kan worden als een derdegraads vergelijking over leeftijd. De ontwikkeling werd gekarakteriseerd door een toename van lokale en globale efficiëntie tussen 10 en 13 jaar, gevolgd door een daling tot ongeveer leeftijd 20, waarna efficiëntie weer toenam. Lokale en globale FA-gewogen netwerk efficiëntie werden mede beïnvloed door genetische factoren op alle 3 metingen (leeftijd 10, 13 en 18).

### ***Het witte stof netwerk & IQ***

In Hoofdstuk 5 en 6 werd ook gekeken naar de relatie tussen IQ en het witte stof netwerk, en netwerk ontwikkeling. Hoofdstuk 5 toonde aan dat veranderingen in netwerk efficiëntie waren gerelateerd aan veranderingen in IQ. Tussen 10 en 13 jaar nam de efficiëntie van het FA-gewogen netwerk toe, met de grootste stijging in het achterste deel van de hersenen. Naast de (ontwikkelings-) veranderingen in witte stof netwerk efficiëntie, lieten de tieners ook veranderingen in IQ zien: één op de zes deelnemers had een daling of stijging van meer dan één standaarddeviatie, dat wil zeggen meer dan 15 IQ punten over een periode van 3 jaar. Interessant is dat de deelnemers met de meest uitgesproken toename in IQ ook een grotere toename in globale en lokale FA-gewogen efficiëntie hadden. Deze positieve correlatie tussen verandering in IQ en verandering in lokale efficiëntie was aanwezig in frontale en temporale regio's. Deelnemers met een afname in IQ over het 3-jarig interval lieten in deze gebieden een kleine daling zien of bleven stabiel in hun netwerk efficiëntie; deelnemers met een toename in IQ hadden een toename in lokale efficiëntie in deze regio's.

Veranderingen in lokale streamline-count gewogen efficiëntie waren negatief gerelateerd aan veranderingen in IQ. Daarnaast werd er op 13 jarige leeftijd een correlatie gevonden tussen FA-gewogen netwerk efficiëntie en IQ, maar niet tussen streamline-count gewogen netwerk efficiëntie en IQ. Samen met de verschillende ontwikkelingspatronen van streamline-count en FA-gewogen netwerken, laten de verschillende bevindingen zien dat tijdens de adolescentie het streamline-count gewogen netwerk een ander aspect van het witte stof netwerk weerspiegelt dan het FA-gewogen netwerk.

Uit Hoofdstuk 6 blijkt dat de ontwikkeling van het adolescentie hersennetwerk gerelateerd is aan IQ. Op groepsniveau daalde netwerk efficiëntie tussen 13 en 18 jaar. Echter, in deelnemers met een hoog IQ bleef netwerk efficiëntie stabiel in deze periode. Dit werd

gezien op zowel globaal als lokaal niveau. De correlatie tussen netwerk efficiëntie en IQ lijkt een onderdeel te zijn van de adolescentie ontwikkeling: terwijl er geen correlatie tussen lokale of globale netwerk efficiëntie en IQ was op 10 jaar en slechts een geringe correlatie in enkele gebieden op de leeftijd 13, is er een FDR-gecorrigeerde significante correlatie tussen lokale efficiëntie en IQ te zien over het gehele brein op de leeftijd van 18 jaar.

De correlatie tussen IQ en lokale FA-gewogen efficiëntie werd voor een groot deel bepaald door genetische factoren die zowel FA-gewogen efficiëntie als IQ beïnvloedden. Deze genetische correlatie was zelfs groter op leeftijd 13 dan leeftijd 18. Unieke omgevingsfactoren hadden een negatieve invloed op het verband tussen netwerk efficiëntie en IQ, waardoor de geobserveerde correlaties klein waren. Deze omgevingsfactor was niet aanwezig op 10 of 18 jaar.

### **SLTOPMERKINGEN**

De doelstellingen van de studies in dit proefschrift waren om inzicht te krijgen in op het eerste gezicht zeer verschillende onderdelen (hormonen, cognitie, hersenstructuur) van de normatieve ontwikkeling tijdens de adolescentie. Veranderingen in hormoonspiegels, cognitie en hersenstructuur komen niet alleen samen voor tijdens de adolescentie, maar worden ook deels beïnvloed door dezelfde genetische en omgevingsfactoren. Adolescent-specifieke ontwikkeling van de hersenen is gekoppeld aan de puberteit, en intellectueel functioneren is gerelateerd aan de ontwikkeling van het witte stof netwerk. Genen spelen een belangrijke rol in hormonale, lichamelijke, en hersenontwikkeling. Dit proefschrift biedt nieuwe en belangrijke informatie voor toekomstige studies en vraagt daarnaast om onderzoek naar een dieper begrip van de mechanismen die ten grondslag liggen aan de relaties die we hier hebben aangetoond. Een onvermijdelijke vraag is hoe het brein zich verder ontwikkeld na de leeftijd van 18 jaar, en wat de invloed van de (pre-) adolescentie daarop is. Een vierde meting van de deelnemers van BrainSCALE is het meest geschikt om die vraag te beantwoorden.