

## Hersenstructuur tijdens de vroege puberteit

Dr. J.S. Peper  
Universiteit Utrecht  
Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen  
UMC Utrecht

Prof. dr. R.S. Kahn  
Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen  
UMC Utrecht

Prof. dr. D.I. Boomsma  
Vrije Universiteit  
Amsterdam

Prof. dr. H.E. Hulshoff Pol  
Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen  
UMC Utrecht

In de hersenen van gezonde kinderen treedt rond de puberteit een interessant fenomeen op: het volume van de grijze stof (cellichamen van de neuronen) begint af te nemen terwijl dat van de witte stof (uitlopers van neuronen) nog doorgroeit tot ruim in de volwassenheid. Zowel genetische en omgevingsfactoren als sterk veranderde hormoonspiegels blijken een rol te spelen bij het veroorzaken van individuele verschillen in grijze en witte stof aan het begin van de puberteit.

De puberteit is een belangrijke periode in de ontwikkeling tot volwassenheid. De bekendste verandering die optreedt, is een sterke toename in geslachtshormoonproductie die op gang komt door activering van de hypothalamus-hypofyse-gonadale as (HPG-as). In het kort: neuronen in de hypothalamus stimuleren de productie van *gonadotropin releasing hormone* (GnRH). Bij zowel jongens als meisjes is het gevolg een toename van de afgifte van luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) vanuit de hypofyse. Deze hormonen stimuleren op hun beurt de productie van testosteron bij jongens en van oestradiol bij meisjes. Bij meisjes wordt echter ook een kleine hoeveelheid testosteron aangemaakt in de bijnierschors, terwijl bij jongens ook oestradiol wordt geproduceerd als gevolg van omzettingen van testosteron door het enzym aromatase.

Naast fysieke veranderingen, zoals secundaire geslachtskenmerken, laten kinderen rond de puberteit en vroege adolescentie een snelle vooruitgang zien in cognitieve en sociale vaardigheden. Hieronder vallen bijvoorbeeld het vermogen om te plannen, problemen op te lossen, impulsen te onderdrukken, abstract te redeneren en het begrijpen van iemand anders zijn emoties.<sup>1-4</sup> Onderzoek met behulp van beeldvormende technieken, zoals MRI bij kinderen, wijst op een sterke toename van grijze stof (bestaande uit neuronen en uitlopers van neuronen) in de hersenen. Rond de puberteit begint

er echter een afname van grijze stof plaats te vinden in vooral de frontale en pariëtale hersengebieden.<sup>5,6</sup> Witte stof (bestaande uit axonen) groeit nog door tot ver in de volwassenheid.<sup>7</sup>

De aanvang en voortgang van deze puberteitsgerelateerde fenomenen kunnen van groot belang zijn voor het functioneren in de volwassenheid. Schizofrenie bijvoorbeeld is een psychiatrisch ziektebeeld waarbij onderzoek bij volwassenen heeft aangetoond dat de hersenen zijn aangedaan. Interessant in deze is het feit dat de eerste ziektesymptomen zich vaak rond de puberteit of vroege adolescentie manifesteren. Het is daarom van belang in eerste instantie meer inzicht te krijgen in normale hersenontwikkeling om zodoende hersenafwijkingen op een vroege leeftijd adequaat te kunnen diagnosticeren en de voortgang van dergelijke ziektebeelden beter te kunnen begrijpen.

### Nederlands Tweelingen Register

Om de relatieve rol van genetische en omgevingsfactoren, en de invloed van sterk veranderende hormoonspiegels te bestuderen, is gebruik gemaakt van een grootschalig onderzoek onder ruim honderd Nederlandse gezinnen met een tweeling van negen jaar oud en een iets oudere broer of zus tussen de tien en vijftien jaar oud. Deze gezinnen werden gerekruteerd vanuit het Nederlands Tweelingen Register.<sup>8</sup> Voor zover bekend, is dit de grootste onderzoekspopulatie tot nu toe op het gebied van MRI-hersenonderzoek

bestaande uit gezonde tweelingparen met dezelfde leeftijd. Daarnaast is de relatie tussen puberteitshormonen en hersenstructuur nooit eerder onderzocht in een groep kinderen van een dergelijke omvang.

---

#### EXPRESINFO

---

**De mate waarin genetische factoren bijdragen aan verschillen in hersenstructuur lijkt tijdens de puberteit te veranderen. Deze verandering van genetische invloeden kan wijzen op een ander patroon van genexpressie.**

---

#### Tweelingonderzoek

Met behulp van tweelingonderzoek kan de rol van genetische en omgevingsfactoren in kaart worden gebracht die bijdragen aan het ontstaan van individuele verschillen in een bepaalde eigenschap, zoals hersenvolume of structuur.<sup>9</sup> Eeneiige (monozygote; MZ) tweelingen zijn ontstaan uit één eicel en delen bij benadering 100% van hun genen, terwijl twee-eiige (dizygote; DZ) tweelingen uit twee aparte eicellen zijn ontstaan en zij delen gemiddeld de helft van hun segregerende genen zoals 'gewone' broers en zussen.<sup>10</sup> In het 'klassieke' tweelingdesign wordt de overeenkomst van fenotype binnen MZ tweelingparen vergeleken met de overeenkomst binnen twee-eiige DZ tweelingparen.

Als MZ tweelingen van elkaar verschillen wordt dit veroorzaakt door unieke omgevingsinvloeden, zoals bepaalde hobby's, het hebben van verschillende vriendjes of vriendinnetjes, of (het hebben gehad van) ziektes. Verschillen tussen DZ tweelingen kunnen zowel veroorzaakt worden door omgevingsinvloeden als door genetische verschillen. Omdat zowel MZ als DZ tweelingen vaak samen opgroeien, delen ze ook hun gezinsomgeving, waarbij gedacht kan worden aan opvoeding, sociaal-economische status

en voedingspatroon. Deze factoren zorgen ervoor dat gezinsleden meer gelijkenis gaan vertonen met elkaar. Vereenvoudigd kan gesteld worden dat indien een eigenschap binnen MZ tweelingen meer gelijkenis vertoont dan bij DZ tweelingen, dit een aanwijzing is dat individuele verschillen binnen die eigenschap beïnvloed worden door erfelijke aanleg.

Overeenkomsten tussen tweelingen worden vaak uitgedrukt in correlaties ( $r$ ). De relatieve mate waarin individuele verschillen kunnen worden verklaard door genetische verschillen tussen individuen, wordt ook wel erfelijkheid of *heritability* genoemd en hangt af van het verschil tussen rMZ en rDZ. Deze maat kan worden uitgedrukt in een percentage of proportie.

Eerdere tweelingstudies die gebruik maken van MRI-technieken, lieten zien dat gedurende het leven totaal hersenvolume sterk bepaald is door erfelijke factoren. De erfelijkheidschattingen lopen uiteen van 89 tot 97%.<sup>11,12</sup> Erfelijkheidschattingen van regionale hersengebieden lopen echter meer uiteen en veranderen met verschillende fasen van de ontwikkeling. Onderzoek maakte gebruik van de techniek *voxel-based morphometry* (VBM), waarmee lokale grijze- en witte stofdichtheid (relatieve concentratie) worden gemeten, rekeninghoudend met hoofdomvang. Met behulp van VBM is aangetoond dat op negenjarige leeftijd (een leeftijd waarop de meeste kinderen nog geen secundaire puberteitskenmerken vertonen), witte stofdichtheid in de fronto-occipitale fasciculus (betrokken bij visuele processen) en in de superieure longitudinale fasciculus (betrokken bij taal) sterk bepaald zijn door erfelijke factoren.<sup>13</sup> Daarentegen bleek de grijzestofdichtheid in voorin gelegen gebieden, zoals de voorste delen van de temporaalkwab en de prefrontale hersenschors (betrokken bij onder andere executieve functies), op deze leef-

tijd juist weinig door erfelijke factoren bepaald te zijn.<sup>13</sup> Opvallend hierbij is dat witte stofgebieden met een hoge erfelijkheidsschatting op negenjarige leeftijd meer posterieur georiënteerd zijn in het brein, terwijl bij volwassenen deze witte stofgebieden ook voorin de hersenen werden gelokaliseerd.<sup>14</sup> Dus het patroon van erfelijkheid in de hersenen verandert van kind tot volwassene. Het patroon lijkt parallel te lopen aan het achter-en-naar-vorenpatroon van gezonde hersenontwikkeling, dat al eerder werd aangetoond.<sup>15</sup> Inderdaad werd gerapporteerd dat van vijf tot negentien jaar erfelijkheid van grijze stof binnen de frontale hersenschors toeneemt met leeftijd.<sup>16,17</sup>

Uit deze studies kan worden afgeleid dat gedurende bepaalde kritische perioden in de ontwikkeling zoals de puberteit en adolescentie, er een tijdelijke verandering is in de genetische bijdrage aan variatie in hersenstructuur. Dit kan een verandering in genexpressie impliceren. Het duiden van hoog erfelijke hersengebieden aan het begin van de puberteit kan de zoektocht naar kandidaatgenen die betrokken zijn bij hersenontwikkeling vergemakkelijken. Daarnaast zijn deze kandidaatgenen hoogstwaarschijnlijk ook betrokken bij hersenontwikkeling binnen neuropsychiatrische ziektebeelden waar de eerste symptomen rond de puberteit tot uiting komen, zoals schizofrenie.<sup>18</sup>

---

#### EXPRESINFO

---

**Gedurende de vroege puberteit lijken grijze en witte stof verschillend gevoelig te zijn voor verschillende puberteitshormonen. Gevonden is dat LH-productie samenhangt met witte stoftoename, terwijl oestradiolproductie verband houdt met zowel grijzestofafname als -toename.**

---

#### Puberteitshormonen

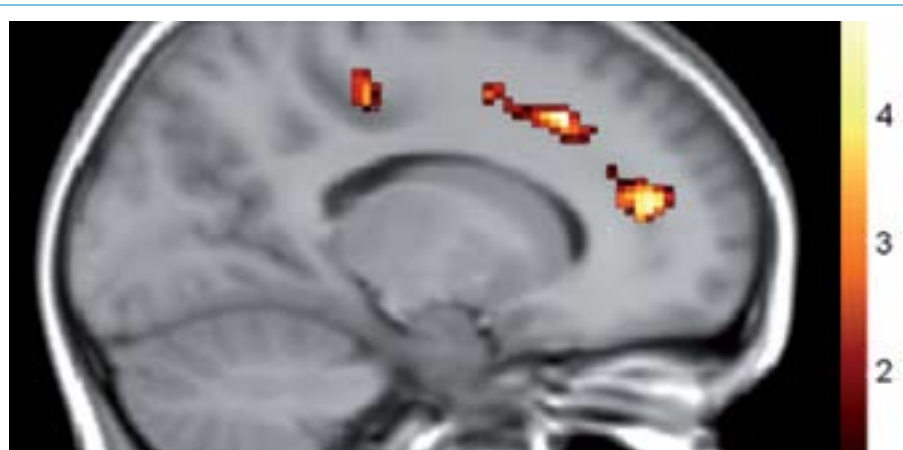
Nachtelijke pieken van LH worden als de allereerste endocrinologische mar-

ker van de puberteit gezien.<sup>19</sup> Deze nachtelijke LH-pieken starten bij zowel jongens als meisjes ongeveer een tot twee jaar alvorens zich de secundaire geslachtskenmerken openbaren. Het onderzoek was erop gericht een relatie te leggen tussen LH (gemeten in ochtendurine) en grijze en witte stof in het brein van negenjarige kinderen, die zich op de rand van de puberteit bevinden.

De resultaten lieten zien dat een hogere LH-spiegel meer globaal witte stofvolume (maar niet grijze stofvolume) voorspelde. Ook voorspelde een hogere LH-spiegel meer witte stofdichtheid in de temporale hersenschors, het cingulum (zie figuur 1) en het splenium van het corpus callosum.<sup>20</sup> Interessant is om hierbij te vermelden dat een andere onderzoeksgroep inderdaad rapporteerde dat tussen negen en dertien jaar, witte stof in deze gebieden het snelst groeit ten opzichte van jongere en oudere personen.<sup>21</sup> Het ligt daarom voor de hand om te suggereren dat het vroege puberteitshormoon LH hierbij een belangrijke rol speelt.

Omdat de studie uitgevoerd werd bij tweelingen, was er de mogelijkheid om te onderzoeken wat de relatie tussen LH en witte stof zou kunnen verklaren. Als de LH-spiegel in de ene helft van een tweeling gerelateerd is aan witte stofvolume in de andere helft van een tweeling, spreekt men van een *cross-trait/cross-twin* (CTCT)-correlatie. Als deze CTCT-correlatie hoger is bij een-eiige tweelingen dan bij twee-eiige duidt dit op een gemeenschappelijke set genen die beide eigenschappen beïnvloedt. In de studie werd inderdaad gevonden dat er een gemeenschappelijke set genen zowel witte stof als LH-spiegel beïnvloedt in een zeer vroeg stadium van de puberteit.<sup>20</sup>

Eerder onderzoek toonde aan dat de hersenen tijdens de puberteit en adolescentie een regio-specifiek ontwikkelingspatroon laten zien.<sup>22</sup> Het



**Figuur 1** - Een hogere spiegel van luteïniserend hormoon (LH) houdt verband met meer witte stofdichtheid in het cingulum in een zeer vroeg stadium van de puberteit.

De resultaten zijn gebaseerd op 104 kinderen afkomstig van negenjarige monozygote en dizygote tweelingparen. Rechts zijn z-waarden weergegeven, waarbij een significant effect is bereikt bij  $z > 3,39$  ( $\alpha < 0,05$ ; gecorrigeerd voor meerdere toetsen: aangepast uit referentie 20). Het cingulum is een belangrijke witte stofbaan die frontale en temporale gebieden met elkaar verbindt.

is wellicht mogelijk dat er individuele verschillen zijn in de respons van de hersenen op blootstelling aan fluctuerende hormoonspiegels gedurende deze dynamische periode.<sup>23</sup> Om dit nader te onderzoeken, werd de relatie tussen testosteron- en oestradiolspiegels en grijze/witte stof geanalyseerd bij de oudere broertjes en zusjes van de hiervoor beschreven tweelingen met een leeftijd tussen de tien en vijftien jaar.<sup>24</sup> Analyses wezen uit dat hogere oestradiolspiegels bij meisjes waren geassocieerd met mindere grijze stofdichtheid in delen van (pre-)frontale, pariëtale en temporale gebieden, maar ook met grijze stoftoenames in delen van occipitale en prefrontale gebieden.

Oestradiolspiegels bleken niet gerelateerd aan witte stofvolume en/of -dichtheid bij meisjes en evenmin aan grijze- of witte stofvolume en/of -dichtheid bij jongens. Testosteron-niveaus konden in beide seksen niet gerelateerd worden aan grijze- of witte stofvolume en/of -dichtheid. Hieruit kan worden geconcludeerd dat bij meisjes die al wat verder in de

puberteit zijn dan jongens, oestradiol betrokken lijkt te zijn bij de ontwikkeling van de zogenoemde heteromodale cortex (prefrontale, pariëtale en temporale gebieden). De bevinding dat er bij jongens geen dergelijk verband was tussen geslachtshormonen en breinstructuur, zou kunnen liggen aan het feit dat op deze leeftijd hormoonspiegels nog relatief laag zijn en/of dat de effecten zich mogelijk in een andere periode manifesteren.

#### Tot besluit

Eerdere studies van andere onderzoeksgroepen toonden al aan dat het brein rond de puberteit en adolescentie nog lang niet is uitontwikkeld. Vooral de heteromodale cortex ontwikkelt zich nog verder tijdens die periode.<sup>5,15,25</sup> Het onderzoek beschreven in dit artikel geeft een eerste voorzichtige aanwijzing dat grijze stof in juist die gebieden meer gevoelig lijkt te zijn voor de invloed van omgeving: variatie in grijze stofdichtheid in de voorste delen van de hersenen lijkt een stuk minder erfelijk dan variatie in witte stofdichtheid.

heid gelegen achter in het brein.

Daarnaast kan geconcludeerd worden dat in relatie met hormonale veranderingen tijdens de (vroege) puberteit, grijze en witte stof zich verder lijken te ontwikkelen. Specifieker kan gesuggereerd worden dat voornamelijk in een allereerst stadium van de puberteit, LH-productie wittestofgroei zou kunnen moduleren in bepaalde gebieden. In een verder gevorderd puberteitsstadium lijkt juist een verhoogde productie van oestradiol bij meisjes gerelateerd te zijn aan grijzestofveranderingen. Vervolgmetingen bij de beschreven onderzoekspopulatie zullen zich onder andere richten op de mogelijke interactie tussen leeftijd en genen in relatie tot hersenontwikkeling. Ook zal de associatie tussen geslachtshormonen en hersenontwikkeling verder worden onderzocht. ■

#### Referenties:

1. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:417-63.
2. Casey BJ, Tottenham N, Liston C, et al. Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends Cogn Sci* 2005;9:104-10.
3. Yurgelun-Todd D. Emotional and cognitive changes during adolescence. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17:251-7.
4. Blakemore SJ. The social brain in adolescence. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:267-77.
5. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999;2:861-3.
6. Jernigan TL, Trauner DA, Hesselink JR, et al. Maturation of human cerebrum observed in vivo during adolescence. *Brain* 1991;114:2037-49.
7. Paus T, Collins DL, Evans AC, et al. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Res Bull* 2001;54:255-66.
8. Boomsma DI, De Geus EJ, Vink JM, et al. Netherlands Twin Register: from twins to twin families. *Twin Res Hum Genet* 2006;9:849-57.
9. Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond. *Nat Rev Genet* 2002;3:872-82.
10. Martin N, Boomsma D, Machin G. A twin-pronged attack on complex traits. *Nat Genet* 1997;17:387-92.
11. Peper JS, Brouwer RM, Boomsma DI, et al. Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins. *Hum Brain Mapp* 2007;28:464-73.
12. Schmitt JE, Eyster LT, Giedd JN, et al. Review of twin and family studies on neuroanatomic phenotypes and typical neurodevelopment. *Twin Res Hum Genet* 2007;10:683-94.
13. Peper JS, Schnack HG, Brouwer RM, et al. Heritability of global and regional brain structure at the onset of puberty: a magnetic resonance imaging study in 9-year old twin-pairs. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2184-96.
14. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Posthuma D, et al. Genetic contributions to human brain morphology and

intelligence. *J Neurosci* 2006;26:10235-42.

15. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8174-9.
16. Wallace GL, Eric SJ, Lenroot R, et al. A pediatric twin study of brain morphometry. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:987-93.
17. Lenroot RK, Schmitt JE, Ordaz SJ, et al. Differences in genetic and environmental influences on the human cerebral cortex associated with development during childhood and adolescence. *Hum Brain Mapp* 2009;30:163-74.
18. Andreasen NC. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 1995;346:477-81.
19. Demir A, Voutilainen R, Juul A, et al. Increase in first morning voided urinary luteinizing hormone levels precedes the physical onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2963-7.
20. Peper JS, Brouwer RM, Schnack HG, et al. Cerebral white matter in early puberty is associated with luteinizing hormone concentrations. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:909-15.
21. Thompson PM, Giedd JN, Woods RP, et al. Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature* 2000;404:190-3.
22. Giedd JN, Clasen LS, Lenroot R, et al. Puberty-related influences on brain development. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-5:154-62.
23. Sisk CL, Zehr JL. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Front Neuroendocrinol* 2005;26:163-74.
24. Peper JS, Brouwer RM, Schnack HG, et al. Sex steroids and pubertal brain structure in boys and girls. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:332-42.
25. Sowell ER, Trauner DA, Gamst A, et al. Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:4-16.

#### Correspondentieadres:

Dr. J.S. Peper  
Universiteit Utrecht  
Afdeling Psychologische Functieleer  
Heidelberglaan 2  
3584 CS Utrecht  
E-mail: j.s.peper@uu.nl

## Wilt u publiceren in TvNG?

De redactie van het *Tijdschrift voor Neuropsychiatrie en Gedragsneurologie* (TvNG) ontvangt soms spontaan artikelen van psychiaters en neurologen met de vraag het artikel in dit tijdschrift te publiceren. Doorgaans is de redactie zeer ingenomen met deze aangeboden kopij. Wanneer de redactieraad en de redactie het artikel hebben beoordeeld en groen licht geven, neemt de redactie het artikel ter hand en zorgt ervoor dat uw bijdrage onder alle psychiaters en neurologen wordt verspreid.

In TvNG worden onder meer overzichtsartikelen, gevalsbeschrijvingen, referaten over internationaal gepubliceerde artikelen en congresverslagen gepubliceerd.

Als u een artikel wilt schrijven (of recent hebt geschreven) dat zich richt op de doelgroepen van TvNG en u wilt het publiceren of heeft u vragen hieromtrent, dan kunt u contact opnemen via telefoonnummer 020-3123120 of via e-mail [redactie@tvng.nl](mailto:redactie@tvng.nl)

De redactie neemt dan zo spoedig mogelijk contact met u op en stuurt u de richtlijnen voor auteurs.

