

NEDERLANDSE
SAMENVATTING

GENETISCHE INVLOEDEN OP DE
ONTWIKKELING VAN DE STRUCTUUR EN
FUNCTIE VAN DE HERSENEN

ALGEMENE INTRODUCTIE

De adolescentie is de periode die de overgang representeert tussen kind en volwassene. Het is een periode in het leven waarin grote veranderingen plaatsvinden in gedrag en in lichamelijke kenmerken. Onder andere de toename in kritisch denken, de ontwikkeling van zelfidentiteit en moreel kompas, en binding met leeftijdsgenoten zijn belangrijke ontwikkelingen die tijdens de adolescentie plaatsvinden om tot een onafhankelijk persoon op te groeien. In deze periode kunnen ook gedragsproblemen voorkomen, zoals het onnodig nemen van risico's, impulsiviteit, delinquentie en het gebruik van alcohol of drugs. Daarnaast is de adolescentie een periode waarin sommige psychiatrische stoornissen, zoals schizofrenie, vaak voor het eerst voordoen. Parallel aan deze veranderingen in het gedrag blijven de hersenen zich tot ver in de jongvolwassenheid ontwikkelen. De ontwikkeling is niet bij iedereen hetzelfde, er is sprake van heterogeniteit in de ontwikkeling. De heterogeniteit in de vele aspecten die betrokken zijn bij de ontwikkeling van kinderen en adolescenten leidt tot aanzienlijke verschillen hoe het met hen vergaat als volwassene. Dit roept de vraag op 'waarom sommige kinderen beter gedijen dan anderen'; en welke rol de hersenen, genen, en omgevingsfactoren daarbij hebben. In het veld van de 'imaging genetics' worden methoden uit de neuroimaging en genetica gecombineerd om de relaties tussen gedrag, de hersenen, genen, en omgevingsfactoren te ontcijferen. In voorgaand onderzoek is aangetoond dat structurele en functionele eigenschappen van de hersenen sterk erfelijk bepaald kunnen zijn. Daarnaast is gebleken dat ook de mate van veranderingen in de hersenen erfelijk bepaald zijn. De uitdrukking van de genen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van de hersenen worden sterk gereguleerd door onder andere omgeving, voornamelijk tijdens de vroege levensjaren. Maar ook op latere leeftijd kunnen omgevingsfactoren invloed hebben op de expressie van genen, bijvoorbeeld door regulatie via epigenetische modificaties. Er wordt verondersteld dat dit dynamische samenspel van genetische en omgevingsinvloeden op de hersenen verklaart waarom bijvoorbeeld eenzelfde tweeling met dezelfde genetische achtergrond discordant kunnen zijn voor zeer erfelijke aandoeningen zoals schizofrenie. Dit samenspel kan mogelijk ook antwoord geven op de vraag 'waarom sommige kinderen beter gedijen dan anderen'⁶.

SAMENVATTING

In dit proefschrift worden de invloeden van genen en omgeving op de ontwikkeling van de hersenen beschreven. Hier wordt specifiek gekeken naar de genetische invloeden op de dikte van de hersenschors en de connectiviteit van functionele netwerken tijdens de ontwikkelingen van de hersenen in de adolescentie (**hoofdstuk 2 & 4**). Dit onderzoek is

⁶ Consortium on Individual Development; <https://individualdevelopment.nl>

gedaan in een longitudinaal cohort van adolescente tweelingen en een oudere broer of zus die deelnamen toen de tweelingen 9, 12, en 17 jaar oud waren. Voor het onderzoek naar connectiviteit van functionele netwerken wordt gebruik gemaakt van een meetmodel waarvan de bruikbaarheid empirisch is beoordeeld in de openbare ‘Young Adult’ dataset van het ‘Human Connectome Project’ (**hoofdstuk 3**). Daarnaast wordt de genetische en epigenetische bijdrage aan versnelde veroudering van de hersenen beschreven in een cohort van patiënten met schizofrenie (**hoofdstuk 5**).

Ontwikkeling van de hersenschors tijdens de adolescentie

In **hoofdstuk 2** worden de genetische invloeden op de dikte van de hersenschors tijdens de kindertijd en adolescentie beschreven. Eerder onderzoek naar de ontwikkeling van de hersenschors in de eerste twee metingen van het BrainSCALE cohort heeft aangetoond dat de mate van veranderingen in de dikte van de hersenschors beïnvloed wordt door genen, en waaruit is gebleken dat tijdens de eerste jaren van de adolescentie nieuwe genen een rol gaan spelen. Dit onderzoek is nu uitgebreid met de derde meting van het BrainSCALE cohort dat is afgenomen toen de tweelingen 17 jaar oud waren. Deze derde meting volgt op een periode van versnelde ontwikkeling van de hersenschors zoals gebruikelijk wordt waargenomen tijdens de adolescentie. Uit dit vervolgonderzoek blijkt dat hoofdzakelijk dezelfde genetische factor de dikte van de hersenschors gedurende de kindertijd en adolescentie bepaald. De verschillende gebieden van de hersenschors worden daarnaast deels beïnvloed door genetische factoren die specifiek zijn voor die gebieden. De verdunning van de hersenschors tijdens adolescentie is voornamelijk toe te schrijven aan fluctuerende invloeden van de gemeenschappelijke genen. Daarnaast zijn er aanwijzingen gevonden voor lokaal-specifieke constante en nieuwe genetische factoren. Dit onderzoek heeft de dynamiek van genetische invloeden op de hersenschors over tijd en locatie laten zien voor de ontwikkelende hersenen tijdens de adolescentie, wat gepaard gaat met een golf aan invloeden van een nieuwe genetische factor.

Betrouwbaar meten van functionele connectiviteit van het brein

In **hoofdstuk 3** wordt het gebruik van een meetmodel voor het betrouwbaarder meten van functionele connectiviteit van de hersenen beschreven. Vrijwel geen eigenschap kan volledig betrouwbaar gemeten worden zonder bijkomstigheid van willekeurige meetruis. Deze meetruis zorgt ervoor dat de sterkte van de verbanden tussen eigenschappen en de erfelijkheid van eigenschappen onderschat worden. Met behulp van een meetmodel kan de betrouwbare component van een eigenschap, dat bepaald wordt door wat gemeenschappelijk is tussen parallelle of herhaalde metingen, bijvoorbeeld de twee helften van een functionele MRI-scan sessie die afgenomen is in rusttoestand, afgezonderd worden van de metingspecifieke variatie. Vervolgens kan de “ware” sterkte van de verbanden tussen bijvoorbeeld

functionele connectiviteit van de hersenen en gedragsmaten bepaald worden, of kan de erfelijkheid van de betrouwbare component van functionele connectiviteit bepaald worden, alsof de eigenschap feilloos gemeten is. In dit onderzoek is de toegevoegde waarde van het gebruik van een meetmodel voor het betrouwbaarder meten van functionele connectiviteit van de hersenen empirisch beoordeeld in de openbare ‘Young Adult’ dataset van het ‘Human Connectome Project’ voor verschillende lengtes van de MRI-scans en aantal participanten in het onderzoek. Daaruit blijkt dat het betrouwbare component van functionele connectiviteit van de hersenen aanzienlijk meer consistent is bij herhaalde metingen die over twee dagen verspreid zijn dan wanneer er geen gebruik gemaakt wordt van een meetmodel. Dit model schat een tot bijna twee keer hogere “ware” sterkte van de associatie tussen de betrouwbare component van functionele connectiviteit en gedragsmaten in, en geeft een hogere schatting voor de erfelijkheid van functionele connectiviteit. Dit onderzoek heeft laten zien dat gedrags- en genetische studies baat hebben bij het gebruik van een meetmodel dat in staat is om de betrouwbare component van een eigenschap te identificeren in het onderzoek naar de functionele connectiviteit van de hersenen.

Ontwikkeling van functionele connectiviteit tijdens de adolescentie

In **hoofdstuk 4** wordt de ontwikkeling van functionele connectiviteit van de grootschalige netwerken in de hersenen tijdens de adolescentie voor de kinderen van het BrainSCALE cohort beschreven. Andere – voornamelijk cross-sectionele – onderzoeken rapporteren inconsistente bevindingen met betrekking tot de ontwikkeling van functionele connectiviteit van de hersenen in kinderen. Dit kan voorkomen bij cross-sectionele studies wanneer veranderingen tussen proefpersonen op verschillende leeftijden groter zijn dan de veranderingen bij longitudinale ontwikkeling van de individuele proefpersonen. Voorgaande genetische studies rapporteren voornamelijk kleine genetisch invloeden op functionele connectiviteit van de hersenen. Dit kan onder andere verklaard worden door grote intra-individuele verschillen die mogelijk toe te wijden zijn aan de relatief onbetrouwbare metingen van functionele connectiviteit in de hersenen. In mijn *longitudinale* onderzoek wordt het meetmodel, dat in hoofdstuk 3 beschreven wordt, toegepast op de functionele MRI-scans afgenomen in rusttoestand om de invloeden van genen en omgeving op de *stabiele* en *betrouwbare* component van functionele connectiviteit te bepalen, en de verschillen te bepalen tussen kindertijd en adolescentie. Uit dit onderzoek blijkt dat de functionele connectiviteit *tussen* de netwerken afneemt met de leeftijd, terwijl de functionele connectiviteit *binnen* de netwerken over het algemeen juist toeneemt met de leeftijd. Deze veranderingen in functionele connectiviteit vinden plaats ongeacht het cognitief presteren van de kinderen. Daarnaast bepaalt het geslacht van kinderen en jongeren de sterkte van de functionele connectiviteit in bepaalde netwerken; bij meisjes is de functionele connectiviteit in het ‘default mode’ netwerk – dat actief is tijdens rust en

onder andere betrokken is bij zelfreflectie – sterker dan bij jongens, en een tegengesteld effect in het ‘saliency’ netwerk – dat onder andere betrokken is bij aandacht en bottom-up stimuli verwerking. De individuele verschillen in de sterkte van functionele connectiviteit van de hersenen kan deels verklaard worden door genetische invloeden. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat deze genetische invloeden veranderen tijdens de ontwikkeling van de functionele netwerken in de adolescentie. Naast genen spelen voor sommige netwerken de invloeden vanuit een gemeenschappelijke omgeving een belangrijke rol bij het verklaren van individuele variatie in de sterkte van functionele connectiviteit. Dit onderzoek heeft aangetoond dat ook tijdens de adolescentie er subtiele maar wijdverspreide veranderingen in het functioneren van netwerken van de hersenen plaatsvinden die in vervolgonderzoek mogelijk in verband gebracht kunnen worden met veranderingen in gedrag tijdens de adolescentie. Daarbij spelen genen en gemeenschappelijke omgevingsfactoren een belangrijke rol in het bepalen van de mate van functionele connectiviteit in de hersenen.

Versnelde veroudering in patiënten met schizofrenie

In **hoofdstuk 5** wordt het verband tussen versnelde veroudering in de hersenen en versnelde veroudering zoals gemeten via epi-genetica in het bloed bij patiënten met schizofrenie onderzocht in verhouding tot het genetisch risico op schizofrenie. De versnelde veroudering wordt berekend door het verschil tussen de *voorspelde leeftijd* van de patiënt aan de hand van een MRI-scan of DNA-monster en de *chronologische leeftijd* van de patiënt. In twee voorgaande studies is onafhankelijk van elkaar aangetoond dat de hersenen van patiënten met schizofrenie versnelde veroudering laat zien met name in de beginperiode waarin de aandoening zich voor het eerst voordoet, en dat ook de voorspelde biologische leeftijd gemeten via epi-genetische modificaties voorloopt op de chronologische leeftijd. Uit het huidig onderzoek is gebleken dat de versnelde veroudering van de hersenen niet eenduidig samenhangt met de versnelde veroudering gemeten door epi-genetica, ondanks dat beide verouderingsprocessen deels verklaard worden door het genetisch risico op schizofrenie. Nadat de diagnose status van de proefpersonen in acht genomen is en een correctie voor meerdere vergelijkingen is toegepast, waren deze effecten echter niet langer significant. Deze resultaten kunnen mogelijk wijzen op (versnelde) veroudering in de verschillende weefsels die verschillende biologische processen weerspiegelen, ondanks dat beide processen afzonderlijk van elkaar in verband zijn gebracht met genetisch risico op schizofrenie.

SLOTOPMERKING

In **hoofdstuk 6** worden de belangrijkste bevindingen van de onderzoeken uit de hoofdstukken 2 tot en met 5 opgesomd en gevolgd door een algemene discussie van de

bevindingen. Ik concludeer dat het bestuderen van de gezonde ontwikkeling van de hersenen bij kinderen en adolescenten belangrijk is omdat het een basis vormt voor wat als afwijkende ontwikkeling moet worden beschouwd bij neuro-psychiatrische aandoeningen zoals bijvoorbeeld schizofrenie. Daarnaast helpt deze kennis mee om te begrijpen welke structuren of functies van de hersenen verantwoordelijk zijn voor verandering in het gedrag van adolescenten. Door tweelingen bij de studie te betrekken kan bepaald worden in welke mate individuele variatie in structuur en functie van de hersenen en gedrag van adolescenten door genetische en omgevingsfactoren beïnvloed worden. Samen kunnen deze onderzoeken informeren waarom sommige kinderen beter gedijen dan anderen, en kunnen deze onderzoeken helpen bij de ontwikkeling van diagnostische hulpmiddelen en interventies om kinderen die het moeilijk hebben weer op de juiste weg te helpen.

Vervolgonderzoek van adolescentie naar volwassenheid in dit cohort is niet alleen nodig om de kennis over de ontwikkeling en het gedrag van de hersenen van adolescenten uit te breiden, maar ook om de bestaande onderzoeksresultaten te valideren en repliceren. Grootschalige cohorten die de basis vormen voor populatieonderzoeken kunnen daarbij helpen doordat zij prospectief onderzoek mogelijk maken. De statistische kracht van deze grootschalige studies kan helpen om de associaties tussen de hersenen en gedrag tijdens adolescentie met kleinere effectgroottes betrouwbaarder te detecteren. Gecombineerd met een longitudinale onderzoeksopzet en het betrekken van tweelingen in het onderzoek kunnen deze studies de resultaten van dit proefschrift valideren, en zich vervolgens richten op het uitbreiden van de resultaten door gen-omgevingsinteracties of causale verbanden te onderzoeken.