



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The adolescent brain : unraveling the neural mechanisms of cognitive and affective development

Peters, S.

Citation

Peters, S. (2016, January 27). *The adolescent brain : unraveling the neural mechanisms of cognitive and affective development*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/37391>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/37391>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/37391> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Peters, Sabine

Title: The adolescent brain : unraveling the neural mechanisms of cognitive and affective development

Issue Date: 2016-01-27

Nederlandse Samenvatting



Hersenontwikkeling in de adolescentie

De adolescentie is een belangrijke periode in de ontwikkeling van kind tot volwassene. Niet alleen op lichamelijk vlak, maar ook in het gedrag treden er grote veranderingen op in de adolescentie. Zo zijn adolescenten meer geneigd tot risicovol gedrag, zoals alcohol- en drugsgebruik, roekeloos gedrag in het verkeer, gokken, gewelddadig gedrag en andere vormen van impulsiviteit (Steinberg, 2008). Een belangrijke bevinding uit eerder onderzoek is dat de cognitieve vermogens van kinderen, zoals zelfcontrole, het vermogen te redeneren en na te denken over de toekomst, zich nog tot ver in de adolescentie door ontwikkelen (Huizinga, Dolan, & van der Molen, 2006). De belangrijkste hersengebieden die bij deze processen betrokken zijn, zijn de prefrontale cortex en de parietale cortex, die deel uitmaken van het frontoparietale netwerk (Niendam et al., 2012). Uit onderzoek naar de ontwikkeling van de structuur van het brein is gebleken dat de ontwikkeling van grijze stof (de hersencellen) nog doorgaat tot na het twintigste levensjaar (Giedd, 2004; Koolschijn & Crone, 2013). Belangrijk hierbij is dat de ontwikkeling niet even snel gaat in alle hersengebieden. De ontwikkeling gaat het traagst in de frontale en parietale gebieden (Giedd et al., 2009), juist de gebieden die belangrijk zijn voor cognitieve controle (Niendam et al., 2012).

Modellen voor hersenontwikkeling in de adolescentie

Verschillende onderzoekers hebben daarom modellen opgesteld om risicogedrag in de adolescentie te verklaren vanuit de hersenen (Ernst, Pine, & Hardin, 2006; Somerville & Casey, 2010; Steinberg, 2008). Deze modellen worden vaak 'imbalance' modellen genoemd, omdat ze uitgaan van een disbalans tussen twee belangrijke hersensystemen: de cognitieve gebieden en de affectieve gebieden. Binnen deze modellen wordt gedacht dat affectieve hersengebieden, dat wil zeggen de gebieden die betrokken zijn bij emotionele processen zoals gevoeligheid voor beloningen, op relatief jonge leeftijd volwassen zijn of zelfs een piek in activiteit laten zien in de adolescentie. Aan de andere kant wordt gedacht dat cognitieve gebieden juist relatief lang door ontwikkelen (Somerville & Casey, 2010). Dit leidde tot de hypothese dat de cognitieve hersengebieden in de adolescentie nog niet ver genoeg ontwikkeld zijn om de impulsieve neigingen vanuit de affectieve hersengebieden 'onder controle' te houden. Deze imbalance modellen hebben veel nieuwe onderzoeken geïnspireerd en hebben daarnaast een belangrijke populair-wetenschappelijke en maatschappelijke impact gehad.

Recent hebben verschillende auteurs echter beargumenteerd dat imbalance modellen een te gesimplificeerde weergave zijn van het complexe proces van hersenontwikkeling (Crone & Dahl, 2012; Pfeifer & Allen, 2012). Zo zijn er inderdaad veel studies die een toename in activiteit met leeftijd laten zien in de frontale en parietale cortex, zoals te verwachten op basis van imbalance modellen. Aan de andere kant zijn er ook studies die juist een afname in activiteit met leeftijd laten zien in deze gebieden (Crone & Dahl, 2012). Tot op heden is er nog geen consensus over wat er precies gebeurt in de puberhersen, ondanks de vaak vergaande claims in populair-

wetenschappelijke publicaties. Dit komt mede doordat er weinig grootschalige onderzoeken onder grote groepen adolescenten zijn uitgevoerd. Daarnaast waren de meeste onderzoeken cross-sectioneel van aard, wat inhoudt dat adolescenten van verschillende leeftijden op één tijds-punt met elkaar werden vergeleken om ontwikkeling te onderzoeken. In longitudinale onderzoeken worden jongeren daadwerkelijk over langere tijd gevolgd, om ontwikkeling *binnen* personen te kunnen onderzoeken.

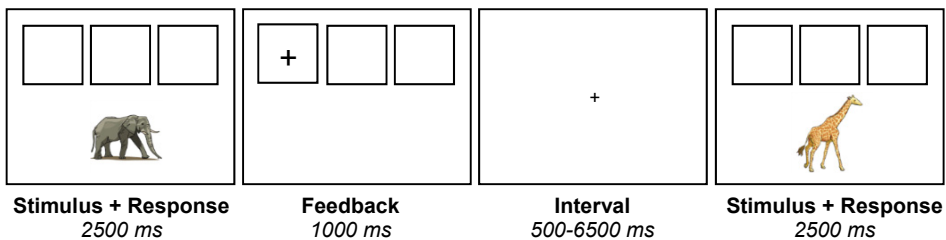
In dit proefschrift werden zowel cognitieve als affectieve aspecten van de ontwikkeling onderzocht in een grootschalig en longitudinaal onderzoek bij adolescenten. De volgende vragen stonden centraal: 1) hoe ontwikkelen hersengebieden voor cognitieve controle zich gedurende de adolescentie? 2) hoe beïnvloeden hersenverbindingen tussen affectieve en cognitieve gebieden de neiging tot risicogedrag?

Literatuuronderzoek naar ontwikkeling van hersengebieden voor cognitieve controle

In hoofdstuk 2 werd een literatuuroverzicht gegeven van verschillende onderzoeken naar de ontwikkeling van cognitieve controle, en cognitieve flexibiliteit in het bijzonder. Cognitieve flexibiliteit wordt gezien als een van de drie ‘executieve functies’, en wordt omschreven als het vermogen om je flexibel aan te passen aan een omgeving die continu verandert. In dit hoofdstuk hebben we een onderscheid gemaakt tussen twee verschillende manieren waarop cognitieve flexibiliteit kan worden gemeten: geïnstrueerde flexibiliteit en adaptieve flexibiliteit. Bij geïnstrueerde flexibiliteit wordt de participanten expliciet verteld dat ze moeten switchen in hun gedrag (bv. ‘druk nu op de knop voor groene in plaats van rode figuren’). Bij adaptieve flexibiliteit wordt dit niet expliciet verteld, maar ontvangt de deelnemer negatieve feedback voor een gedrag dat eerder positieve feedback opleverde. De onderzoeken besproken in dit literatuuroverzicht laten zien dat voor zowel geïnstrueerde als adaptieve flexibiliteit een toename in de prestatie te zien is met toenemende leeftijd. Wanneer wordt gekeken naar hersenactiviteit tijdens het uitvoeren van deze taken, is er wel een verschil te zien: Voor geïnstrueerde flexibiliteit is er een toename te zien in cognitieve controlegebieden, wat overeenkomt met de voorspelling vanuit imbalance modellen dat het cognitieve systeem langzaam ‘online’ komt. Studies naar adaptieve flexibiliteit vonden echter dat er eerder sprake is van een specialisatie van cognitieve hersengebieden en niet simpelweg een toename in activatie met leeftijd. De resultaten lieten zien dat die hersengebieden met toenemende leeftijd steeds verder gespecialiseerd raken in het verwerken van feedback met informatieve waarde. Dat wil zeggen, de hersenen van jonge kinderen reageren nog op allerlei vormen van feedback, ook wanneer die feedback zo gemanipuleerd is dat die niet nuttig of informatief was voor de prestatie. Naarmate kinderen ouder werden, gingen de hersenen steeds meer onderscheid maken tussen informatieve en niet-informatieve vormen van feedback. Dit literatuuronderzoek vormde de basis voor de empirische studies die in dit proefschrift werden besproken.

Hersengebieden voor cognitieve controle: het frontoparietale netwerk

In het derde hoofdstuk werd een studie beschreven naar het leren van positieve en negatieve feedback bij 32 volwassenen participanten (18-25 jaar). Het doel van deze studie was om te onderzoeken welke hersengebieden betrokken zijn tijdens een feedback leertaak (een goede maat voor cognitieve controle) en of die gebieden voornamelijk actief worden na negatieve feedback (zoals gevonden in veel eerdere studies) en dus gevoelig zijn voor valentie, of dat deze gebieden meer gevoelig zijn voor de informatieve waarde van feedback. De deelnemers deden een taak in de MRI scanner waarbij steeds drie lege hokjes werden gepresenteerd met een figuur eronder. Ze werden geïnstrueerd om te ontdekken welke figuur (uit drie mogelijkheden) bij welk van de drie hokjes thuis hoorde (zie Figuur 1).



Figuur 1: Grafische weergave van de feedback leertaak.

In het begin moesten de deelnemers gokken in welk hokje het figuur thuishoorde. Na elke keuze kregen zij positieve of negatieve feedback te zien. Aan de hand van deze feedback kon uiteindelijk het juiste hokje voor elk figuur worden gevonden. Ondertussen heb ik gekeken naar de reacties van de hersenen op deze positieve en negatieve feedback. Hiervoor werd eerst onderscheid gemaakt tussen de 'leerfase' en 'toepasfase' van de taak. Tijdens de leerfase wisten de deelnemers nog niet in welk hokje het figuur thuis hoorde, en maakten zij dus nog daadwerkelijk gebruik van de feedback die zij ontvingen. De toepasfase begon als ze het figuur al een keer goed hadden geplaatst. De verdere feedback die zij in de toepasfase ontvingen had geen informatieve waarde meer, omdat de deelnemers de juiste locatie al wisten. De fMRI-resultaten lieten zien dat gebieden in het frontoparietale netwerk gevoelig waren voor zowel valentie (i.e., de gebieden waren meer actief na negatieve feedback dan na positieve feedback tijdens de leerfase, dus gecontroleerd voor informatieve waarde) als informatieve waarde (i.e., de gebieden waren meer actief gedurende de leerfase vergeleken met de toepasfase).

Ontwikkeling van het frontoparietale netwerk in de adolescentie

In hoofdstuk 4 werd een grootschalige cross-sectionele studie beschreven met 268 deelnemers tussen de 8 en 25 jaar oud. De deelnemers voerden dezelfde taak uit als beschreven in hoofdstuk 3. Het belangrijkste doel van deze studie was om de ontwikkeling van neurale activiteit in het

frontoparietale netwerk te beschrijven. Verschillende bevindingen kwamen naar voren uit dit onderzoek. Ten eerste werd gevonden dat neurale activiteit na negatieve feedback toenam met leeftijd, terwijl activiteit na positieve feedback niet veranderde gedurende de ontwikkeling. Interessant is dat de jongste kinderen wel degelijk activiteit in het frontoparietale netwerk lieten zien, maar in andere situaties dan volwassenen: Jonge kinderen lieten inderdaad minder activiteit dan volwassenen zien in de frontale en parietale cortex na negatieve feedback, zoals te verwachten op basis van imbalance modellen die voorspellen dat de frontoparietale gebieden nog niet ontwikkeld zijn. In precies hetzelfde gebied in de parietale cortex lieten kinderen echter juist *meer* activiteit zien dan volwassenen na positieve feedback. Dit betekent dat jonge kinderen de hersengebieden voor cognitieve controle wel degelijk kunnen gebruiken, maar op een andere manier dan volwassenen. Daarnaast werd gevonden dat de prestatie op de cognitieve taak een volwassen niveau bereikte rond de leeftijd van 14 jaar. De neurale reacties lieten een vergelijkbaar patroon zien: activiteit in de frontale cortex liet een toename zien tot de leeftijd van ongeveer 14 jaar, en verschilde daarna niet meer van de activiteit voor volwassenen. Voor de parietale cortex werd een volwassen niveau bereikt rond 15 jaar. De hormonen testosteron en oestradiol hadden geen invloed op activiteit tijdens deze cognitieve taak, wat past bij het idee dat puberteitshormonen voornamelijk affectieve maar niet cognitieve processen beïnvloeden.

In hoofdstuk 5 werd de data van dezelfde cross-sectionele studie op een andere manier geanalyseerd. In de feedback leertaak was het mogelijk om het leerproces te versnellen door verschillende redeneerstrategieën te gebruiken (bv. 'de leeuw hoorde niet thuis in het linker hokje, dus probeer ik de olifant als eerste in het linker hokje'). Met rekenmodellen werd gezocht naar latente groepen die van elkaar verschilden in strategiegebruik. De resultaten lieten zien dat er vier verschillende onderliggende groepen gedefinieerd konden worden. Hoewel leeftijd een groot deel van het strategiegebruik bepaalde, waren er bijvoorbeeld ook kinderen die betere strategieën gebruikten dan sommige volwassenen. Uit de fMRI-resultaten bleek dat er verschillen tussen de strategiegroepen waren in de mate waarin het frontoparietale netwerk werd geactiveerd tijdens de taak. Hoe beter het strategiegebruik, hoe meer activiteit in het frontoparietale netwerk werd waargenomen. Tot slot heb ik met een mediatieanalyse gekeken of strategiegebruik een verklaring was voor het feit dat oudere kinderen vaak meer activiteit in het frontoparietale netwerk laten zien dan jongere kinderen. Dit is belangrijk omdat eerdere onderzoekers vaak hebben beargumenteerd dat leeftijd de belangrijkste bepaler is voor toenames in activiteit met leeftijd, terwijl het ook mogelijk is dat dit verschil niet aan leeftijd an sich kan worden toegeschreven, maar meer aan verbeteringen in strategiegebruik. Deze hypothese werd bevestigd door de mediatie-analyse. Een deel van de toename in activiteit met leeftijd kon worden verklaard doordat oudere kinderen over het algemeen meer geavanceerde strategieën gebruikten.

In hoofdstuk 6 werd een longitudinale studie naar ontwikkeling in het frontoparietale netwerk beschreven. Deze studie was gebaseerd op de eerste meting besproken in hoofdstuk 3-5, maar daarnaast is de data gebruikt van een tweede meting bij dezelfde participanten na een fol-

low-up periode van twee jaar. In deze studie heb ik laten zien hoe de ontwikkeling van het frontoparietale netwerk verloopt binnen personen. De mediale prefrontale cortex liet een lineaire toename in activiteit met leeftijd zien, maar de laterale prefrontale cortex en parietale cortex een toename die meer kwadratisch van aard was, met een piek of afvlakking in de late adolescentie. Een toename in prestatie verklaarde extra variantie bovenop leeftijd voor veranderingen in activiteit in de dorsolaterale prefrontale en parietale cortex, terwijl corticale dikte (een maat voor de structuur van de grijze stof) juist extra variantie verklaarde in de mediale prefrontale cortex. Dit is een van de eerste studies die de longitudinale leeftijdspatronen in het frontoparietale netwerk in de adolescentie heeft bestudeerd, en evidentie voor non-lineaire ontwikkeling in dit netwerk heeft gevonden. Deze resultaten benadrukken het belang van het gebruiken van longitudinale designs waarin daadwerkelijk naar de ontwikkeling binnen personen wordt gekeken, omdat eerdere cross-sectionele studies mogelijk niet genoeg statistische power hadden om non-lineaire patronen in de data te ontdekken.

Voorspellen van leerprocessen in het echte leven

Hoofdstuk 7 is het laatste hoofdstuk over cognitieve aspecten van de ontwikkeling. In dit hoofdstuk werd gekeken of ‘laboratorium’ taken die worden gebruikt om het leerproces te bestuderen in gecontroleerde situaties (zoals de feedback leertaak), leerprocessen in het echte leven kunnen voorspellen. In dit onderzoek heb ik gekeken of prestatie en neurale activiteit tijdens de feedback leertaak voorspellend was voor lees- en rekenvaardigheid twee jaar later. De resultaten lieten zien dat prestatie op de feedback leertaak inderdaad kon voorspellen hoe goed een individu twee jaar later kon lezen en rekenen. Dit effect bleef zelfs bestaan na correctie voor leeftijd, werkgeheugen en IQ. Daarnaast was het mogelijk om aan de hand van neurale activiteit tijdens de feedback leertaak te voorspellen hoe goed iemand twee jaar later kon lezen en rekenen, en zelfs beter dan wanneer je alleen gedragsmaten van feedback leren zou gebruiken. Dit laat zien dat neurale activiteit belangrijk is om te onderzoeken bij voorspellen van latere reken- en leesvaardigheid, omdat het extra variantie verklaart die je niet met alleen gedragstesten kunt verklaren.

Risicogedrag in de adolescentie: connectiviteit tussen affectieve en cognitieve gebieden

In hoofdstuk 8 en 9 beschrijf ik twee studies waarin ik meer affectieve aspecten van de ontwikkeling heb onderzocht, namelijk de invloeden van testosteron en connectiviteit tussen affectieve en cognitieve gebieden op het alcoholgebruik van jongeren. In hoofdstuk 8 wordt een studie beschreven in dezelfde groep participanten als de eerdere hoofdstukken. Het doel van deze studie was om de relatie tussen hersenconnectiviteit, alcoholgebruik en testosteron te onderzoeken. Hiervoor werden ‘resting-state’ scans gemaakt. Om deze scans te maken werd de deelnemers gevraagd om 5 minuten lang stil te liggen met de ogen dicht. Er zijn verschillende netwerken in het brein actief die zelfs in ‘rust’ met elkaar communiceren. Onderzoekers hebben laten zien dat individuele verschillen in de mate waarin bepaalde gebieden met elkaar verbonden zijn in rust,

samenhangen met allerlei vormen van gedrag. In dit onderzoek hebben wij specifiek gekeken naar connectiviteit tussen de amygdala en de orbitofrontale cortex, omdat eerdere onderzoeken hebben laten zien dat deze verbinding gerelateerd is aan zowel testosteron als alcoholgebruik. Dit was echter nog niet in één studie onderzocht en tot nu toe alleen in volwassen participanten. De resultaten lieten zien dat voor jongens, een relatief hoge hoeveelheid testosteron samen hing met een verslechterde verbinding tussen de amygdala en de orbitofrontale cortex. Die verslechterde verbinding bleek weer samen te hangen met een verhoogd alcoholgebruik, zowel voor recent alcoholgebruik in de afgelopen maand als voor een schatting van het alcoholgebruik gedurende het hele leven van adolescenten.

In hoofdstuk 9 werd vervolgens de richting van dit effect onderzocht met een longitudinaal onderzoek. Ik heb gekeken of een verslechterde verbinding tussen de amygdala en de orbitofrontale cortex een gevolg was van alcoholgebruik, of dat alcoholgebruik juist een gevolg was van een verslechterde hersenverbinding. In deze studie heb ik laten zien dat connectiviteit tussen de amygdala en de orbitofrontale cortex voorspelt hoeveel alcohol een adolescent twee jaar later gebruikt. Hoe slechter de verbinding, hoe meer alcohol er werd gebruikt. Mogelijk zorgt een verslechterde verbinding voor verminderde controle van cognitieve hersengebieden over emotionele hersengebieden, wat kan leiden tot een toename van risicovol gedrag. Voor de omgekeerde richting werd geen bewijs gevonden: Meer alcoholgebruik voorspelde niet een verslechterde verbinding tussen de amygdala en de orbitofrontale cortex twee jaar later. Voor het specifieke pad tussen de amygdala en de orbitofrontale cortex tijdens rust heb ik dus geen bewijs voor een beschadigend effect van alcohol gevonden.

Conclusie

De onderzoeken in dit proefschrift geven een overzicht van zowel cognitieve als affectieve aspecten van de ontwikkeling, in relatie tot het brein en puberteitshormonen. De resultaten zijn belangrijk in de discussie rondom imbalance modellen van hersenontwikkeling in de adolescentie, en laten zien dat een meer genuanceerde beschrijving van ontwikkeling in hersengebieden voor cognitieve controle nodig is. Het cognitieve hersensysteem kan wel degelijk gebruikt worden door jonge kinderen en adolescenten, maar vaak in andere situaties dan bij volwassenen. Het populaire idee dat de prefrontale cortex achterloopt in de ontwikkeling ten opzichte van emotionele hersengebieden moet dus worden aangepast op basis van deze resultaten en bevindingen van andere onderzoekers. Mogelijk kan het cognitieve systeem meer flexibel worden ingezet in de adolescentie als de sociale of affectieve motivatie hoog genoeg is, maar dit idee moet bevestigd worden in toekomstig onderzoek. De bevindingen hebben belangrijke implicaties voor het opstellen van nieuwe theoretische modellen van de adolescentie die in de toekomst kunnen leiden tot onderwijs- en voorlichtingsinterventies die beter aansluiten bij de tekortkomingen maar vooral ook de mogelijkheden van het puberbrein.

