



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Neural mechanisms of social-emotional dysfunction in autism spectrum disorder and conduct disorder

Klapwijk, E.T.

Citation

Klapwijk, E. T. (2018, January 23). *Neural mechanisms of social-emotional dysfunction in autism spectrum disorder and conduct disorder*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/61137>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/61137>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/61137>

Author: Klapwijk, E.T.

Title: Neural mechanisms of social-emotional dysfunction in autism spectrum disorder and conduct disorder

Issue Date: 2018-01-23

8

Nederlandse
samenvatting

Curriculum vitae

Dankwoord

List of publications

Nederlandse samenvatting

Het doel van dit proefschrift was om sociaal-emotioneel disfunctioneren in jongeren met een autismespectrumstoornis (ASS) en jongeren met een normoverschrijdend-gedragstoornis (conduct disorder; CD) te onderzoeken vanuit een cognitief neurowetenschappelijk perspectief. Hiertoe werd een groep jongens met ASS direct vergeleken met een groep jongens met CD en hoge kille-emotieloze trekken (callous-unemotional traits; CD/CU+). Tevens zijn de neurale mechanismen onderzocht die ten grondslag liggen aan sociale beslissingen in reactie op andermans emoties in deze groepen.

In de eerste twee empirische hoofdstukken worden twee studies beschreven waarin een vergelijking wordt gemaakt tussen adolescente jongens met ASS, adolescente jongens met CD/CU+ en een normatief ontwikkelende controlegroep. Voortbouwend op eerder theoretisch en empirisch werk waarin een verschillend gebrek in empathie wordt onderscheiden in ASS en CD/CU+, hebben we deze groepen in **hoofdstuk twee** vergeleken op cognitieve en affectieve aspecten van empathie gedurende basale emotieverwerking met behulp van functionele MRI. In de scanner werden boze en angstige gezichten getoond, waarop deelnemers werd gevraagd de emotie van het getoonde gezicht te benoemen (als maat voor emotieherkenning) of om hun eigen emotie in reactie op het gezicht te benoemen (als maat voor emotionele resonantie). Zoals verwacht vertoonde de ASS groep afwijkende reacties in een hersengebied belangrijk voor sociale cognitie en cognitieve empathie. Dit was te zien in een verminderde reactie in de ventromediale prefrontale cortex (vmPFC) in de emotieherkenning conditie. Deze verminderde vmPFC reactie zou ook kunnen duiden op problemen in de regulatie van reacties op boze en angstige gezichten, gezien de rol van dit hersengebied in emotieregulatie en het in eerdere studies gevonden verband tussen ASS en verminderde emotieregulatie. De hypothese dat verminderde reacties in affectieve hersengebieden specifiek zijn voor CD/CU+ kon slechts deels bevestigd worden, aangezien zowel de ASS als de CD/CU+ groep verminderde reacties in de linker amygdala vertoonden ten opzichte van de controlegroep tijdens de emotionele resonantie conditie. Stoornis-specifieke hersenactiviteit werd verder

gevonden door verminderde activiteit in de linker en rechter hippocampus in de ASS groep ten opzichte van de controle groep. De verminderde activiteit in de inferieure frontale gyrus (IFG) en anterieure insula (IA) specifiek in de CD/CU+ groep zijn in lijn met eerdere studies die opperen dat zij minder resoneren met de gevoelens van anderen. Samengevat laat deze studie overlap zien in verminderde amygdala activiteit in ASS en CD/CU+ en specifieke afwijkingen in de neurale verwerking van cognitieve aspecten van empathie in ASS en meer problemen in affectieve aspecten in CD/CU+. Deze resultaten tonen dat ASS en CD/CU+ niet juist getypeerd worden door breed gedefinieerde overeenkomsten in sociaal-emotionele disfunctie. In plaats daarvan duiden deze resultaten erop dat diagnostische instrumenten en interventies beter gericht kunnen worden op verschillende aspecten van empathisch functioneren in deze stoornissen.

Hoofdstuk drie beschrijft de eerste studie die jongeren met ASS, jongeren met CD/CU+ en een controlegroep vergelijkt op witte stof microstructuren met behulp van *diffusion tensor imaging* (DTI). In tegenstelling tot veel eerdere studies die afwijkingen vonden in witte stofverbindingen in the uncinata fasciculus (UF) wanneer ASS of CD met een controlegroep werden vergeleken, vonden wij geen significante groepsverschillen in de UF tussen ASS, CD/CU+ en de controlegroep. Onze analyse liet wel een afwijking op microstructuur zien in het cingulum en het corpus callosum in de CD/CU+ groep vergeleken met de ASS groep. In deze banen werden verhoogde fractionele anisotropie (FA) waarden gevonden in de CD/CU+ groep ten opzichte van de ASS groep met de controlegroep daartussenin. Eerdere studies hebben laten zien dat het cingulum belangrijk is voor mentaliseren en cognitieve empathie. Verminderde FA waarden in de ASS groep in deze baan zouden daarmee gerelateerd kunnen zijn aan moeilijkheden met sociaal-cognitieve verwerking in de ASS groep. Ook de verhoogde FA waarden in de CD/CU+ groep zouden op een neurale mechanisme kunnen duiden dat ten grondslag ligt aan sociale moeilijkheden, maar de richting van de afwijkingen suggereert dat ofwel de paden die naar deze moeilijkheden leiden ofwel de stoornis-specifieke uitingen verschillend zijn in ASS en CD/CU+. Daarbij kunnen ook de afwijkende witte stof waardes in het corpus callosum in ASS en CD/CU+ bijdragen aan de sociale moeilijkheden in beide stoornissen en specifiek aan agressief gedrag in de

CD/CU+ groep. We vonden echter geen relaties tussen witte stof waardes in deze banen en vragenlijsten over diagnostische trekken, sociale cognitie of agressie. Hierdoor blijft een vraag voor verder onderzoek welke cognitieve en gedragsmatige problemen veroorzaakt zouden kunnen worden door deze verschillen in witte stof waardes. Voor nu kunnen we concluderen dat ASS en CD/CU+ tegenovergestelde en stoornis-specifieke afwijkingen laten zien in witte stof opbouw van het cingulum en corpus callosum, wat de suggestie wekt dat afwijkingen in deze banen gerelateerd zijn aan specifieke disfunctie van hersennetwerken in deze stoornissen.

De eerste twee empirische hoofdstukken lieten verschillen zien tussen groepen met ASS en CD/CU+ in basale emotieverwerking en in witte stofbanen die belangrijk zijn voor sociaal-emotionele verwerking. In de daaropvolgende hoofdstukken waren we geïnteresseerd in hoe deze groepen handelden in reactie op andermans emoties. Hiertoe werden keuzes over de verdeling van geld als reactie op andermans emoties onderzocht en de hierbij betrokken neurale processen. In **hoofdstuk vier** werd de groep jongens met CD (met zowel hoge als lage CU traits) vergeleken met een controlegroep terwijl zij geld moesten verdelen tussen zichzelf en leeftijdsgenoten. Hierbij ontvingen zij geschreven emotionele reacties van een leeftijdsgenoot (te weten teleurstelling, boosheid of blijheid) in reactie op een eerder oneerlijke verdeling. Jongens in de controlegroep pasten hun beslissingen over eerlijkheid aan in reactie op de verschillende emoties; ze reageerden relatief eerlijker in reactie op teleurgestelde berichten ten opzichte van boze en blij berichten. De CD jongens daarentegen pasten hun gedrag niet aan in reactie op de emotionele terugkoppeling van hun leeftijdsgenoten. De fMRI resultaten lieten zien dat de CD jongens vergeleken met de controlegroep verminderde activiteit hadden in de rechter temporopariëtale junctie en supramarginale gyrus (TPJ/SMG) tijdens blij reacties in vergelijking met teleurgestelde en boze reactie. Daarbij correleerde, alleen in de controlegroep maar niet in de CD groep, de activiteit in de rechter TPJ/SMG met de hoeveelheid eerlijke beslissingen na blij reacties. Gezien de rol van de TPJ/SMG in perspectief nemen, doen deze resultaten vermoeden dat jongens met CD minder geneigd waren om het perspectief van de andere persoon te nemen tijdens blij reacties ten opzichte van boze en teleur-

gestelde reacties. Dit is in overeenstemming met hun verminderde gedragsmatige aanpassingen in reactie op de emotionele boodschap van de ander. Ook vonden we verminderde activatie in de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) tijdens blijde versus boze emoties, wat suggereert dat de CD jongens minder regulerende hersenactivatie hadden vergeleken met de controlegroep. Samengevat tonen deze bevindingen minder aanpassing van keuzes in reactie op verschillende emoties in CD, en dat dit samenhangt met verminderde activiteit in hersengebieden die belangrijk zijn voor het nemen van perspectief en cognitieve controle. Een dergelijke afgenomen gevoeligheid voor emotionele feedback maakt het waarschijnlijker dat jongens met CD agressie vertonen, omdat ze agressief gedrag mogelijk niet afzwakken als reactie op emotionele signalen van anderen.

In **hoofdstuk vijf** vergeleken we jongens met ASS met een controlegroep met behulp van hetzelfde experiment als in hoofdstuk vier. In tegenstelling tot jongens met CD pasten de jongens met ASS hun gedrag wel aan in reactie op verschillende emoties van anderen. Wat opviel is dat in de ASS groep minder oneerlijke verdelingen werden gekozen in reactie op blijde emoties dan in de controlegroep. Jongens met ASS reageerden op meer oneerlijke wijze bij het omgaan met boze in vergelijking met teleurgestelde en blijde leeftijdsgenoten, terwijl de controlegroep meer oneerlijk reageerde bij het omgaan met zowel boze als blijde leeftijdsgenoten in vergelijking met teleurgestelde leeftijdsgenoten. De fMRI resultaten toonden verminderde hersenactiviteit in de precentrale gyrus in de ASS groep ten opzichte van de controlegroep in reactie op blijde versus boze emoties. Daarnaast werd er een correlatie gevonden tussen toegenomen autistische kenmerken en meer activiteit in de postcentrale gyrus in de ASS groep. Deze hersengebieden zijn eerder vooral in verband gebracht met motorische en somatosensorische functies, maar in andere studies ook met verhoogde activiteit tijdens sociale taken in ASS ten opzichte van controles. De huidige studie zouden kunnen bijdragen aan het verfijnen van modellen voor sociale interacties in ASS, omdat de resultaten duiden op betrokkenheid van verschillende hersengebieden die een rol spelen bij het handelen in reactie op emoties in vergelijking met hersengebieden betrokken bij het simpelweg observeren van andermans emoties.

In de discussie van dit proefschrift worden de resultaten van de beschreven studies verder afgezet tegen bestaand onderzoek en suggesties gedaan voor vervolgonderzoek. Het belang van studies zoals beschreven in hoofdstuk twee en drie waarin verschillende psychiatrische stoornissen worden vergeleken wordt benadrukt. Zeker als hersenmaten als potentiële *biomarkers* ter verbetering van diagnose en behandeling worden gezien is het van belang hun specificiteit te kunnen bepalen, aangezien een bruikbare biomarker niet alleen een specifieke stoornis van gezonde controles moet onderscheiden maar ook van specifieke andere stoornissen (Boksa, 2013). Juist omdat er grote overlap is in de functionele en structurele hersenmaten van psychiatrische stoornissen (Goodkind et al., 2015; Sprooten et al., 2017) zijn directe vergelijkingen tussen verschillende stoornissen essentieel voor de zoektocht naar specifieke biomarkers. Ook wordt het belang onderstreept van verder onderzoek naar onderliggende constructen binnen verschillende stoornissen, zoals CU traits en alexithymia bij ASS en CD. Het onderzoek naar hoe jongeren met ASS en CD handelen in reactie op andermans emoties, zoals beschreven in hoofdstuk vier en vijf, bood de mogelijkheid om de neurale mechanismen van sociaal gedrag te bestuderen dat dichter bij echte sociale interacties komt dan het geval is bij passieve observatie van sociale en emotionele stimuli. Toekomstig onderzoek kan zich richten op meer ecologisch valide sociale interacties, hoewel het een grote uitdaging zal zijn een goede afweging te maken tussen het verlangen naar experimentele controle en de ongestructureerde en complexe aard van sociale interactie. De studies in dit proefschrift suggereren dat dergelijk werk zeker de rol van andermans emoties moet meenemen, omdat we hebben aangetoond dat zowel jongens met ASS als CD verschillen van controles in het verwerken van expliciet gepresenteerde emoties bij het nemen van sociale beslissingen. Hopelijk vormt dit proefschrift een aanzet voor een beter begrip van de mechanismen van sociale interacties in ASS en CD, iets dat cruciaal is voor het helpen van hen die moeite hebben met iets dat zo diep menselijk is en dat zo veel vreugde kan geven voor de meesten van ons.

Curriculum vitae

Eduard Klapwijk was born on January 5th, 1986 in Apeldoorn, The Netherlands. He completed pre-university education at the Gereformeerde Scholengemeenschap Randstad, Rotterdam in 2004. He obtained his bachelor's degree in psychology at Leiden University in 2009. Subsequently he started a research master in developmental psychology at the same university. During his master's he completed an internship with professor Sarah-Jayne Blakemore at the Institute of Cognitive Neuroscience at University College London, United Kingdom in which he studied the relationship between pubertal hormones and brain functional connectivity during social emotion processing. For his master's thesis he conducted research to assess the effects of different relations on brain and behavior with Dr. Berna Güroğlu at Leiden University. Eduard received his master of science (research) *cum laude* in 2011.

In September 2011 he started his PhD project, of which the results are described in this thesis, at the department of child and adolescent psychiatry (Curium-Leiden University Medical Center) under supervision of prof.dr. Robert Vermeiren, prof. dr Arne Popma and dr. Olivier Colins. From January 2016 on he worked as management consultant at Purpose Management Consulting in Utrecht, after which he returned to academia in June 2017 to work as a postdoc at the Brain and Development Research Center at Leiden University. He currently examines neurodevelopmental predictors and consequences of alcohol use in adolescence in collaboration with dr. Sabine Peters and prof.dr. Eveline Crone.

Dankwoord

Alhoewel alleen mijn naam prijkt op het omslag van dit proefschrift zijn er heel veel mensen die dit onderzoek mogelijk hebben gemaakt en die ik graag kort wil bedanken. Allereerst Robert, Arne en Olivier, veel dank voor de mogelijkheid die jullie hebben gegeven om dit onderzoek uit te voeren en dank dat jullie mijn promotor willen zijn. Olivier, dank voor de dagelijkse begeleiding, je betrokkenheid, je opbeurende woorden en de dosis humor waarmee dit alles gepaard ging. Nic en Natasja, jullie zijn ook nauw betrokken geweest bij de opzet en uitvoering van het onderzoek, dank voor jullie altijd scherpe inbreng. Ook had ik het geluk dat er twee geweldige masterstudenten veel werk hebben verzet tijdens hun stage: Simone en Romy, veel dank daarvoor. Moji, een betere collega om zo nauw mee samen te werken had ik me echt niet kunnen wensen, niet op wetenschappelijk en ook niet op persoonlijk vlak. Heel veel dank voor de geweldige samenwerking, je (Rotterdamse) humor en je altijd opgeruimde humeur, dank dat je mijn paranimf wil zijn en wat leuk dat we op dezelfde dag ons proefschrift mogen verdedigen. Mijn andere paranimf, Geert-Jan, ik ben ook jou zeer veel dank verschuldigd voor je wetenschappelijke en persoonlijke inspiratie in de afgelopen jaren, de onovertroffen Grote Lunches en voor het feit dat je me bij wil staan bij mijn verdediging.

Onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift kan natuurlijk niet zonder deelnemers die bereid zijn voor een kleine vergoeding een hoop vragen te beantwoorden en stil te liggen in een scanner. Heel veel dank daarom aan alle jongeren en hun ouders die aan deze studies hebben meegewerkt. Goede herinneringen aan alle ontmoetingen en gesprekken met deelnemers verlevendigen op de achtergrond altijd mijn beeld van de groepen die ik zo droog en bijna geheel gereduceerd tot hun hersenen in dit proefschrift beschrijf. Ook de deelnemende centra (Curium-LUMC, Centrum Autisme Rivierduinen, Palmhuis de Jutters, Forensisch Centrum Teylingereind) ben ik dankbaar voor hun medewerking, in het bijzonder wil ik Godfried en team 3 bedanken voor hun enthousiaste hulp. Wouter, Ilya en LIBC support, veel dank voor de technische assistentie bij de scanner. Collega's van de onderzoeksafdeling op Curium-LUMC, dank voor de gezelligheid en ondersteuning. Ook dank voor de goede samenwerking op de Faculteit Sociale

Wetenschappen: Gert-Jan en Sabine, jullie inbreng was onmisbaar en wordt gelukkig al deels in de toekomst voortgezet. Iets verder terug in de tijd wil ik graag Linda, Eveline en Berna bedanken voor het aanmoedigen van mijn wetenschappelijke aspiraties tijdens de bachelor en master. Eveline, geweldig dat ik nu als post-doc mijn onderzoek in jouw groep mag voortzetten. Ook wil ik niet ongenoemd laten alle Brain and Development lableden (teveel om bij naam te noemen) die ik in de loop der jaren heb leren kennen en waarvan een deel nu directe collega is.

Niet direct betrokken bij dit proefschrift maar toch zeer belangrijk in de afgelopen jaren zijn vrienden, familie en schoonfamilie geweest. Dank voor jullie steun en vooral voor alle momenten waarop het niet over mijn onderzoek of proefschrift ging. In het bijzonder pa en ma, dank voor alles wat jullie mij hebben meegegeven en alle aanmoedigen om te lezen, te denken en goed voor anderen te zijn. Menno, zonder dat ik het je goed kan uitleggen ben je een geweldige inspiratie en heb je mij aangezet om hersenen te onderzoeken, dank.

Marian, wat superfijn dat ik jou naast me heb. Dank dat je al die vrije uren die in mijn onderzoek zijn gaan zitten ruimhartig hebt willen accepteren. Ruben en Filip, wat geweldig dat we jullie kregen. Deels maakten jullie het afronden van dit proefschrift tot een extra uitdaging, maar wat geven jullie veel om van te genieten en voor te werken.

List of publications

Klapwijk, E.T., Aghajani, M., Popma, A., van Lang, N.D.J., van der Wee, N.J.A., Vermeiren, R.R.J.M., Colins, O.F. (2017). *Altered white matter architecture in autism spectrum disorders versus conduct disorder and callous-unemotional traits*. Manuscript submitted for publication.

Klapwijk, E.T., Aghajani, M., Lelieveld, G.J., van Lang, N.D.J., Popma, A., van der Wee, N.J.A., Colins, O.F., Vermeiren, R.R.J.M. (2017). Differential fairness decisions and brain responses after expressed emotions of others in boys with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(8), 2390-2400.

Klapwijk, E.T., van den Bos, W., & Güroğlu, B. (2017). Neural mechanisms of criminal decision making in adolescence. In W. Bernasco, H. Elffers, J.-L. Van Gelder (Eds.), *Oxford Handbook of Offender Decision Making* (pp. 246-267). New York: Oxford University Press.

Aghajani, M., **Klapwijk, E.T.**, van der Wee, N.J.A., Veer, I.M., Rombouts, S., Boon, A.E., van Beelen, P., Popma, A., Vermeiren, R.R.J.M., Colins, O.F. (2017). Disorganized amygdala networks in conduct-disordered juvenile offenders with callous-unemotional traits. *Biological Psychiatry*, 82(4), 283-293.

Klapwijk, E.T., Lelieveld, G.J., Aghajani, M., Boon, A.E., van der Wee, N.J.A., Popma, A., Vermeiren, R.R.J.M., Colins, O.F. (2016). Fairness decisions in response to emotions: a functional MRI study among criminal justice-involved boys with conduct disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(4), 674-682.

Aghajani, M., Colins, O.F., **Klapwijk, E.T.**, Veer, I.M., Andershed, H., Popma, A., van der Wee, N.J.A., Vermeiren, R.R.J.M. (2016). Dissociable relations between amygdala subregional networks and psychopathy trait dimensions in conduct-disordered juvenile offenders. *Human Brain Mapping*, 37(11), 4017-4033.

Klapwijk, E.T., Aghajani, M., Colins, O.F., Marijnissen, G.M., Popma, A., van Lang, N.D.J., van der Wee, N.J.A., Vermeiren, R.R.J.M. (2016). Different brain responses during empathy in autism spectrum disorders versus conduct disorder and callous-unemotional traits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(6), 737-747.

Will, G.J., & **Klapwijk, E.T.** (2014). Neural systems involved in moral judgment and moral action. *Journal of Neuroscience*, 34(32), 10459-10461.

Güroğlu, B., Will, G.J., & **Klapwijk, E.T.** (2013). Some bullies are more equal than others: peer relationships modulate altruistic punishment of bullies after observing ostracism. *International Journal of Developmental Science*, 7(1), 13-23.

Klapwijk, E.T., Peters, S., Vermeiren, R.R.J.M., & Lelieveld, G.J. (2013). Emotional reactions of peers influence decisions about fairness in adolescence. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 745.

Klapwijk, E.T., Goddings, A.L., Burnett Heyes, S., Bird, G., Viner, R.M., & Blakemore, S.J. (2013). Increased functional connectivity with puberty in the mentalising network involved in social emotion processing. *Hormones and Behavior*, 64(2), 314-322.

