



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **Rhythms of resilience: individual differences in genetic and environmental effects on brain development**

Drunen, L. van

### **Citation**

Drunen, L. van. (2024, June 18). *Rhythms of resilience: individual differences in genetic and environmental effects on brain development*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3762979>

Version: 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/1887/3762979>

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



# ADDENDUM

Dutch Summary (Nederlandse samenvatting)

Acknowledgments (Dankwoord)

References

List of publications (Publicatie list)

Curriculum vitae



**DUTCH SUMMARY**  
**(NEDERLANDSE SAMENVATTING)**

## DE REIKWIJDTE VAN DIT PROEFSCHRIFT

Neem twee tieners in gedachten die deelnemen aan een muziekbond. De ene kan een sterk gevoel voor timing hebben, waardoor diegene een stabiele beat kan behouden en gemakkelijk kan mee synchroniseren op de beat, terwijl de andere uitblinkt in improvisatie en het componeren van muziek. Of denk aan adolescenten die verschillen in sociale vaardigheden die tijdens interpersoonlijke interacties merkbaar kunnen zijn, waarbij sommige adolescenten meer empathie vertonen, waardoor ze mogelijk gemakkelijker hechte banden kunnen vormen (Eisenberg et al., 2015), terwijl anderen moeite kunnen hebben met het begrijpen en reageren op de gevoelens van anderen. Bovendien kunnen jongeren ook verschillen in hoe ze zichzelf waarnemen en definiëren, waarbij sommigen sterk geloven in hun vaardigheden, leidend tot een positief zelfbeeld, terwijl anderen hun capaciteiten in twijfel trekken, mogelijk resulterend in een negatief zelfbeeld.

Deze voorbeelden laten zien hoe individuele verschillen bijdragen aan de diversiteit van talent, cognitieve strategieën, sociale vaardigheden en zelfbeeld tijdens de ontwikkeling. Een belangrijk onderliggend mechanisme dat deze verschillen in vaardigheden en gedrag tussen individuen beïnvloedt, zouden mogelijk variaties in hersenstructuur, -functie en -ontwikkeling kunnen zijn (Becht et al., 2021; Bos et al., 2018; Kanai & Rees, 2011; Mills et al., 2014; Shaw et al., 2010; Sowell et al., 2004; van der Crujisen et al., 2023; van der Meulen et al., 2023). Het is echter nog niet goed begrepen welke specifieke factoren en hoe deze factoren dan de hersenontwikkeling van kindertijd tot aan adolescentie beïnvloeden. Het huidige proefschrift onderzoekt individuele verschillen in genetische en omgevingsinvloeden op structurele en functionele hersenontwikkeling bij 7-14-jarige tweelingen door antwoord te geven op de volgende overkoepelende vragen: In hoeverre worden varianties in de structuur, functie en ontwikkeling van hersengebieden beïnvloed door genetische en omgevingsinvloeden? En hoe dragen cognitief verrijkende en/of benadeelde omgevingen (zoals muzikale vaardigheden en de ervaring van de COVID-19-pandemie) bij aan individuele verschillen in structurele hersenontwikkeling van de kindertijd tot aan de adolescentie?

In dit proefschrift richt ik me op een ontwikkelingsperiode waarin snelle neurale en gedragsveranderingen plaatsvinden, namelijk de overgang van de kindertijd naar de vroege adolescentie. Deze ontwikkelingsperiode strekt zich uit van ongeveer 7 tot 14 jaar en is een belangrijke fase die wordt gekenmerkt

door verhoogde fysieke, cognitieve, sociale, en emotionele groei (Choudhury et al., 2006; Crone & Dahl, 2012; Crone & Fuligni, 2020; Del Giudice et al., 2009; Glowiak & Mayfield, 2016; Goodway et al., 2019; Steinberg, 2005). Door de fysieke ontwikkeling van fijne motorische vaardigheden (Goodway et al., 2019) wordt het deelnemen aan bijvoorbeeld muzikale activiteiten beter mogelijk (Drewing et al., 2006). Gedurende deze tijd ervaren kinderen ook snelle vooruitgang in cognitieve vaardigheden, zoals probleemoplossende vaardigheden, remmen en uiten van (sociaal) gedrag, en taalontwikkeling (Crone & Steinbeis, 2017; Dobbelaar et al., 2023; Feinstein & Bynner, 2004; Glowiak & Mayfield, 2016; Huizinga et al., 2006; Menyuk et al., 2005). Sociaal gezien vormen ze relaties met leeftijdgenootjes en leren ze interpersoonlijke vaardigheden (zoals empathie) naarmate hun sociale wereld zich uitbreidt (Crone & Dahl, 2012; Crone & Fuligni, 2020; Del Giudice et al., 2009; van der Meulen et al., 2023).

Daarnaast is het ook een tijd waarin een verschuiving in cognitie en sociaal gedrag plaatsvindt die van invloed is op hun zelfbeeld. De ontwikkeling van zelfbeeld van de vroege kindertijd tot volwassenheid wordt gevormd door cognitieve vaardigheden (zoals perspectief nemen) en sociale ervaringen die het zelfbeeld beïnvloeden op het gebied van academische vaardigheden en sociale relaties (Harter, 2012; Marsh & Ayotte, 2003; Muris et al., 2003; Rochat & Striano, 2002). Deze ontwikkelingsfase van de kindertijd tot opkomende adolescentie dient als een brug tussen de vroege kindertijd en adolescentie/volwassenheid, waarin ontwikkelingspatronen worden gevormd dat naar verwachting de toekomstige ontwikkeling en het welzijn van het kind beïnvloedt (Bracken, 2009; Feinstein & Bynner, 2004; Rubin et al., 2008). Daarom is het belangrijk om beter in kaart te brengen welke veranderingen in hersenontwikkeling en omgevingsfactoren/ervaringen ten grondslag liggen aan en/of verklaren waarom sommige kinderen goed gedijen terwijl anderen meer moeilijkheden ervaren tijdens hun ontwikkeling.

## **ACHTERGRONDINFORMATIE**

### **Hersenontwikkeling**

Sinds de jaren 1990 heeft de Magnetic Resonance Imaging (MRI)-technologie aanzienlijke vooruitgang geboekt, waardoor onze kennis van de menselijke hersenstructuur is vergroot. Dit resulteerde in nauwkeurigere medische diagnoses en innovatieve neurobiologische inzichten (Giedd et al., 1996, 1999, 2015;

Pfefferbaum et al., 1994). Functionele MRI (fMRI) ontstond om hersenactiviteit in kaart te brengen door veranderingen in bloedstroom te meten, waardoor neuro-onderzoekers de neurale correlaten van gedragsfuncties konden onderzoeken. Het gebruik van MRI-technologie heeft ons geholpen de complexe en dynamische processen van corticale en subcorticale hersenontwikkeling gedurende het hele leven beter te begrijpen.

In de eerste 4-5 levensjaren ondergaat de hersenschors een snelle groei en organisatie, met processen zoals neurogenese (vorming van neuronen), neuronale migratie (migratie van nieuw gegenereerde neuronen naar hun juiste positie in de hersenschors), vorming van synaptische verbindingen en witte-stofbanen (verbinden van corticale gebieden voor informatietransmissie) (Eriksson et al., 1998; Giedd et al., 1999; Sidman & Rakic, 1973). Wanneer individuen tieners worden, ondergaan de hersenen een afname van grijze stof als gevolg van toenemende specialisatie. Dit wordt gekenmerkt door synaptisch snoeien, myelinisatie en de verfijning van neurale circuits en netwerken (Casey et al., 2005; Gogtay et al., 2004; Natu et al., 2019; Stiles & Jernigan, 2010).

### **Verschillende maten van de hersenschors: dikte en oppervlakte**

De hersenschors of ook wel cortex genoemd kan worden voorgesteld als een gevouwen laag dat zich bevindt op het oppervlak van de hersenen. Hieruit kunnen vervolgens twee hersenmaten worden afgeleid, namelijk de corticale oppervlakte en dikte. Corticaal volume wordt gedefinieerd als het product van corticale dikte en oppervlakte. De ontwikkeling van de oppervlakte en corticale dikte van de hersenschors wordt mogelijk aangedreven door verschillende cellulaire mechanismen. Zo is aangetoond dat verschillende genetische factoren invloed hebben op corticale dikte en oppervlakte (Panizzon et al., 2009) en dat ontwikkelingspaden verschillen per corticale dimensie (Wierenga et al., 2014). Om de effecten van genetische en omgevingsfactoren op de hersenen volledig te begrijpen, is het belangrijk om zowel oppervlakte als dikte te bestuderen en deze met elkaar te vergelijken. Dit is essentieel voor onderzoeken die kijken naar hersen-gedrag of hersen-omgeving relaties, aangezien één dimensie gerelateerd kan blijken te zijn terwijl de andere dat juist niet of minder is.

Cognitieve, sociale en gedragsveranderingen tussen kindertijd en adolescentie gaan gepaard met aanzienlijke ontwikkelingsveranderingen in de



hersenstructuur (Blakemore, 2008; Gilmore et al., 2018; Mills et al., 2014, 2016; Tamnes et al., 2017; Wierenga et al., 2014; 2014). Dit geeft aan dat individuele verschillen in de ontwikkeling van de hersenen mogelijk een onderliggende factor zijn voor gedragsveranderingen. Eerder studies toonde al aan dat de ontwikkelingsnelheden van corticale dikte geassocieerd zijn met cognitieve prestaties (Sowell et al., 2004) en psychopathologie (Bos et al., 2018; Muetzel et al., 2018; Whittle et al., 2020). Bovendien suggereren de structurele veranderingen in de hersenen die plaatsvinden tijdens de tienerjaren mogelijk ook een extra grote gevoeligheid voor omgevingsfactoren (Blakemore & Mills, 2014; Crone et al., 2020).

### **Neurale netwerken die betrokken zijn bij motor, sociale en affectieve functies**

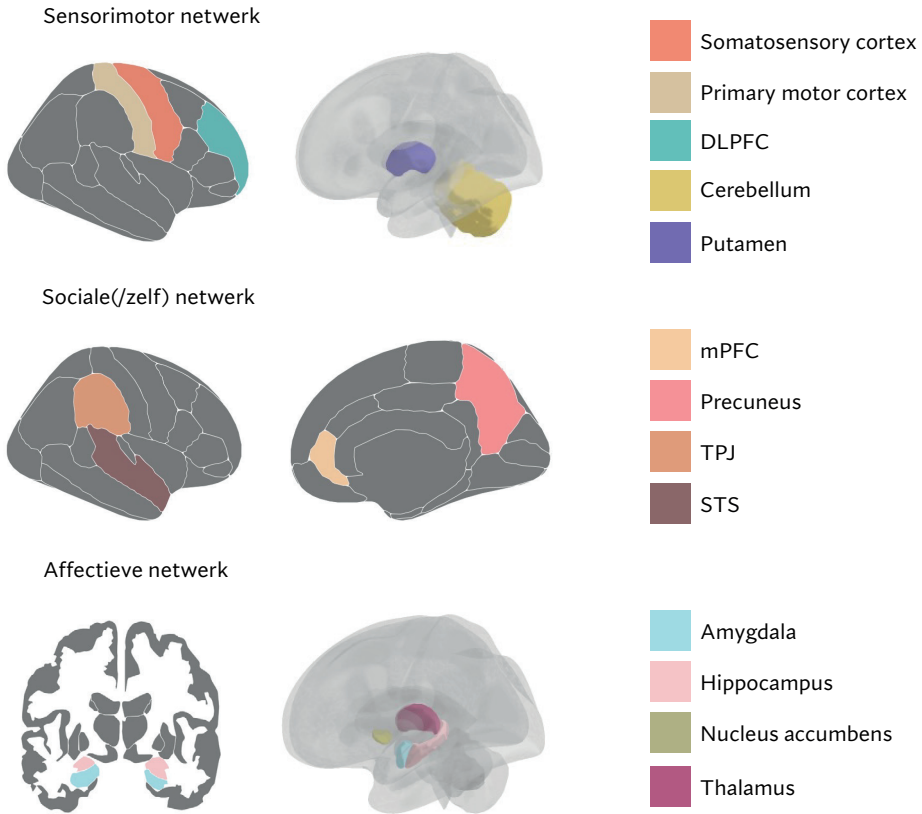
De hersenen zijn een onderling verbonden orgaan dat functioneel afhankelijk is van neurale netwerken (Park & Friston, 2013). Voor de sensomotorische, sociale en affectieve neurale netwerken tonen langdurige structurele groei tot in de adolescentie en volwassenheid, wat wijst op een mogelijk verlengde gevoeligheid voor omgevingseffecten (Tooley et al., 2021). Het onderzoeken van genetische en omgevingsbijdragen en het toetsen van specifieke omgevingsinvloeden zal meer inzicht geven in de gevoeligheid voor verandering van deze hersennetwerken. Eerdere functionele neuro imaging studies lieten zien welke hersengebieden met verhoogde activatiepatronen gerelateerd zijn aan de onderzochte gedragingen. Figuur 2 visualiseert de hersengebieden van het sensomotorische, sociale en affectieve netwerk, die verder besproken worden in dit proefschrift.

Het sensomotorische netwerk includeert verschillende essentiële gebieden, die belangrijk zijn voor het controleren en uitvoeren van vrijwillige bewegingen (primaire motorische cortex; Sanes & Donoghue, 2000), het plannen en organiseren van bewegingen (premotorische cortex; Haines, 2012), het ontvangen van sensorische input en het controleren van bewegingen (somatosensorische cortex; Raju & Tadi, 2020), verfijning en coördinatie van bewegingen (cerebellum; Miall & Jenkinson, 2005), selectie van acties (DLPFC; Hasan et al., 2013) en motorische controle en fijne afstemming van motorische vaardigheden (putamen; Vicente et al., 2012).

Het sociale neurale netwerk omvat gebieden die betrokken zijn bij sociaal-cognitieve processen, wat gedefinieerd kan worden als het vermogen om het

perspectief van anderen te begrijpen (Blakemore, 2008; van der Meulen et al., 2023). De mediale prefrontale cortex (mPFC) is belangrijk voor het begrijpen van mentale toestanden van zichzelf en anderen (Frith & Frith, 2003; 2007; Van Overwalle & Baetens, 2009). De temporale pariëtale junctie (TPJ) wordt verondersteld betrokken te zijn bij perspectiefneming, wat belangrijk is voor empathisch begrip (Will et al., 2015), terwijl de superior temporale sulcus (STS) betrokken is bij de waarneming en verwerking van meer algemene sociale signalen, zoals het interpreteren van gezichtsuitdrukkingen (Frith & Frith, 2003; 2007; Van Overwalle & Baetens, 2009). De precuneus wordt beschouwd als betrokken bij sociaal besluitvormingsproces, zoals het ophalen van sociale informatie (Pfeifer et al., 2007) en empathisch reageren (Masten et al., 2011).

Het affectieve hersennetwerk, ook onderdeel van het limbisch systeem, wordt verondersteld betrokken te zijn bij emotie, motivatie, leren en geheugen (Rolls, 2019). Eerder onderzoek toonde aan dat de amygdala een rol speelt bij de verwerking van emoties, met name stressreacties (Rolls, 2014). Ook wordt gedacht dat het betrokken is bij emotioneel geheugen (McGaugh, 2004). De hippocampus is essentieel bij het vormen van herinneringen, met name herinneringen die gerelateerd zijn aan stresservaringen (Riedel & Micheau, 2001). De thalamus is een centrale hub die sensorische waarneming integreert met cognitie, zoals emotionele reacties, belangrijk voor sensorische verwerking, motorische controle en regulering van het bewustzijn (Wolff et al., 2021). En tot slot wordt de nucleus accumbens, die deel uitmaakt van het ventrale striatum, gezien als een sleutelement in het beloningssysteem (Delgado, 2007) en wordt gesuggereerd een rol te spelen in positieve sociale ervaringen (Harbaugh et al., 2007).



**Figuur 2.** Visualisatie van hersengebieden die deel uitmaken van de sensorimotorische, sociale(/zelf) en affectieve netwerken, die langdurige groei laten zien tot in de adolescentie en volwassenheid; DLPFC = dorsolaterale prefrontale cortex; mPFC = mediale prefrontale cortex; TPJ = temporale pariëtale junctie; STS = superieure temporale sulcus.

### Individuele verschillen in hersenontwikkeling: vertraagde of versnelde patronen?

Er zijn aanzienlijke verschillen in het tempo en timing van de ontwikkeling van hersenstructuren waargenomen *binnen* en *tussen* individuen (Gogtay et al., 2004; Mills et al., 2021; Wierenga et al., 2014). Nadat ik de vraag heb behandeld welke hersengebieden vatbaar zijn voor genetische en omgevingsfactoren in hun ontwikkeling met behulp van tweeling modellen (**Hoofdstuk 2 en 5**), richt ik me op de vraag wat voor een impact specifieke omgevingen/ervaringen hebben op de hersenen (**Hoofdstuk 3 en 4**). In het onderzoek naar individuele verschillen in hersenvontwikkeling kunnen versnelde en vertraagde hersenontwikkeling

twee verschillende trajecten vertegenwoordigen. Versnelde hersenontwikkeling verwijst naar een patroon waarbij hersengebieden sneller vooruitgaan dan de typische ontwikkelingsnorm, terwijl vertraagde hersenontwikkeling duidt op vertraging van typische ontwikkelingstrajecten. Deze processen kunnen worden geïnterpreteerd als vroegtijdige rijping dat gerelateerd is aan versnelde hersenpatronen terwijl late (of vertraagde) rijping juist gerelateerd is aan vertraagde hersenpatronen. Deze verschillende tempo's in hersenontwikkeling worden verondersteld te worden beïnvloed door cognitief verrijkte en benadeelde omgevingen/ervaringen (Tooley et al., 2021).

Cognitieve verrijking wordt gedefinieerd als blootstelling aan een veelzijdige omgeving met een diversiteit aan ervaringen, waaronder educatieve hulpbronnen. Het ontbreken van cognitieve verrijking wordt beschouwd als cognitief benadeelde situatie of deprivatie. Een multidimensionaal concept dat vaak gebruikt is om deprivatie in ontwikkelingsonderzoek te meten, is sociaaleconomische status. Sociaaleconomische status wordt vaak gemeten met bijvoorbeeld maten zoals ouderlijk inkomen of armoede in de buurt. Kinderen en adolescenten uit gezinnen met lagere sociaaleconomische status worden geassocieerd met verhoogde chronische en ernstige stress. Verscheidene studies hebben ook waargenomen dat lagere sociaaleconomische status geassocieerd is met versnelde hersenontwikkeling (Jha et al., 2019; Khundrakpam et al., 2019; Parker et al., 2017; Piccolo et al., 2016; zie review van Tooley et al., 2021).

Sommige modellen stellen voor dat het gebrek aan cognitieve verrijking in specifieke domeinen kan leiden tot een versnelling van de synaptische “snoeiing” van hersengebieden die betrokken zijn bij het specialiseren van complexe cognitieve en sociale stimuli. Aan de andere kant stelt het tegenargument dat bepaalde cognitief verrijkte invloeden de synaptische snoeiing in relevante hersengebieden zou kunnen vertragen, wat mogelijk wijst op verlengde rijpingsprocessen van de hersenen (Tooley et al., 2021). In overeenstemming met deze modellen toonde eerder werk aan dat kinderen die opgroeien in omgevingen met een hogere sociaaleconomische status vaak complexere en cognitief stimulerende omgevingen tegenkomen/opzoeken. Bovendien bleek uit een andere studie dat cognitieve stimulatie, een factor die gerelateerd is met verbeterde cognitie bij kinderen, een bemiddelende rol kan spelen in de relatie tussen sociaaleconomische status en verhoogde corticale dikte in prefrontale hersengebieden (Rosen et al., 2018). Dit benadrukt de potentiële rol van de

effecten van een hoge sociaaleconomische status of andere verrijkte omgevingen op de structurele hersenontwikkeling tussen kindertijd en adolescentie. Daarom is verder onderzoek nodig om te onderzoeken hoe cognitief verrijkte en benadeelde omgevingen de hersenontwikkeling beïnvloeden en of versnelde of vertraagde groei juist gunstig is voor mentale gezondheid (zoals bijvoorbeeld welzijn) later in de ontwikkeling.

### **Muzikale vaardigheid als model voor cognitieve verrijking: sensomotorische synchronisatie**

Hoewel de invloed van ervaring op hersenontwikkeling voornamelijk is onderzocht binnen het kader van benadeelde omgevingssituaties, zoals de invloed van sociaaleconomische status (zie review van Tooley et al., 2021), is er beperkte kennis over hoe cognitieve verrijkte ervaringen de ontwikkelingstrajecten in de hersenen kunnen vormgeven. Daarnaast is het nog onduidelijk of de inzichten die zijn gevormd uit cognitieve verrijkte ervaringen complementair zijn met of afwijken van de bevindingen met betrekking tot cognitief benadeelde omgevingen.

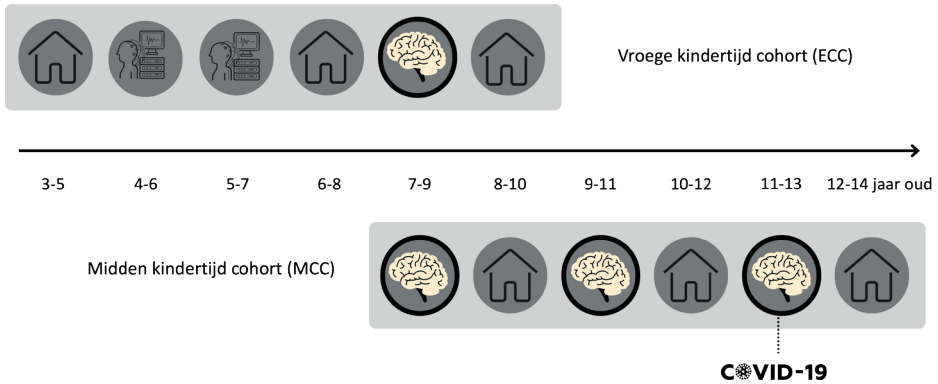
Muzikale vaardigheid kan worden gezien als een cognitieve verrijking voor hersenontwikkeling vanwege de cognitieve en neurobiologische betrokkenheid die het vereist. Het bespelen van een instrument kan bijvoorbeeld sensomotorische coördinatie bevorderen (Molinari et al., 2007), het leren en uitvoeren van muziek kan de aandacht en uitvoerende functies verbeteren (Rodriguez-Gomez & Talero-Gutiérrez, 2022), muzikale groepsuitvoeringen kunnen bijdragen aan het verbeteren van sociale interacties (Feldman et al., 2011; Trehub, 2003), en het spelen of luisteren naar muziek heeft stress-verlagende (Linnemann et al., 2016) en emotie-regulerende effecten (Blasco-Magraner et al., 2021) laten zien in eerdere onderzoeken. Ook zijn er verschillende neurale systemen betrokken bij muzikale vaardigheden, waaronder regio's die verband houden met auditieve, motorische, somatosensorische, en affectieve functies (Altenmüller & Furuya, 2016; Gaser & Schlaug, 2003; Groussard et al., 2010; Habibi et al., 2018; Jäncke, 2009; Koelsch, 2014; Li et al., 2014; Peretz & Zatorre, 2005; Zatorre et al., 2007; Zendel et al., 2013). Sensomotorische synchronisatie (SMS)-taken worden vaak gebruikt om muzikale vaardigheid te meten, omdat ze een methode bieden om het vermogen van een individu te beoordelen die motorische handelingen moet synchroniseren met auditieve stimuli zoals een beat (zie reviews van Repp, 2005;

Repp & Su, 2013). Dit is een essentieel aspect in muzikale uitvoering (Karpati et al., 2016). In dit proefschrift bekeek ik daarom de relatie tussen structurele hersenontwikkeling met sensomotorische synchronisatie en muzikale oefening op een instrument (cognitief verrijkte ervaring) in **Hoofdstuk 3**.

### **De Leiden Consortium on Individual Development (L-CID) tweelingstudie**

De studies in het huidige proefschrift maakten gebruik van de data van de Leiden Consortium on Individual Development (L-CID). Dit is een cohort-sequentieel longitudinaal tweelingonderzoek (Crone et al., 2020; Euser et al., 2016). De L-CID-studie omvat twee cohorten: een vroege kindertijd cohort (ECC; N=476 inclusief 238 tweelingparen) - gevolgd van 3 tot 9 jaar - en een midden kindertijd cohort (MCC; N=512 inclusief 256 tweelingparen) - gevolgd van 7 tot 14 jaar. Beide cohorten ondergingen zes opeenvolgende jaren van observatie, afgewisseld tussen jaarlijkse thuisbezoeken en laboratoriumsessies met EEG/MRI-afnames. Zie Figuur 2 voor een visualisatie van het L-CID project. Het unieke ontwerp van de L-CID-studie maakte het mogelijk om te onderzoeken waarom sommige kinderen goed gedijen en anderen meer moeilijkheden ervaren tijdens hun ontwikkeling. Dit was mogelijk op basis van het combineren van differentiële neurale en gedragsmatige metingen, tweelingeffecten en omgevingsfactoren.

Tijdens de dataverzameling van MRI-tijdstip 3, ook wel “wave 5” genoemd (zie Figuur 4 onderste helft), ging Nederland in lockdown vanwege de COVID-19-pandemie. Deze begon op 16 maart (2020). De lockdown leidde tot een landelijke sluiting van alle scholen. De dataverzameling van MRI-tijdstip 3 werd hervat op 25 juli (2020) en eindigde op 28 april (2021). De invloed van de COVID-19-pandemie bood de mogelijkheid om veranderingen in gedrag en hersenontwikkeling te vergelijken tussen deelnemers die *voor* de pandemie en *tijdens* de pandemie waren gemeten. Verder konden we verkennen wat de langdurige effecten waren op de hersenen die verband hielden met de duur van de pandemie omdat de dataverzameling doorliep tijdens de interventie maatregelen van de pandemie. In dit proefschrift onderzoek ik de relatie tussen structurele hersenontwikkeling en de ervaring van de COVID-19-pandemie (een cognitief benadeelde omgeving) in **Hoofdstuk 4**.



**Figuur 2.** Weergave van het L-CID-tweelingonderzoek project. De L-CID-studie omvat een cohort van de vroege kinderjaren (ECC; leeftijden 3-10) en een cohort van de midden kindertijdjaren (MCC; leeftijden 7-14). Zwarte cirkels geven de datapunten aan die zijn gebruikt in het huidige proefschrift.

### Zelfbeeld: functionele MRI-taak

Tot nu toe heb ik voornamelijk onderzoek besproken over structurele hersenontwikkeling. Daarnaast toonden functionele MRI-studies bij adolescenten en volwassenen aan dat activatiepatronen van zelfbeeld voornamelijk wordt waargenomen in de corticale middenlijn hersenstructuren. Deze structuren includeren de essentiële rol van de mPFC, die ook belangrijk is bij eerder beschreven sociale processen, de mediale pariëtale cortex en de anterior en posterior cingulate hersenschors (ACC/PCC) (Denny et al., 2012; Lieberman et al., 2019; Northoff et al., 2006; Pfeifer et al., 2007).

De midden kindertijd (7-9 jaar oud) wordt beschreven als een overgangsfase in cognitief en sociaal gedrag (Del Giudice et al., 2009), ook met betrekking tot zelfbeeld. In de vroege kindertijd evalueren kinderen zichzelf door zich te evalueren met hun verleden (temporale vergelijking). Echter, in de midden kindertijd vindt een opmerkelijke verschuiving plaats, omdat kinderen hier actief gaan deelnemen aan sociale vergelijkingen (Harter, 2012). Deze verschuiving introduceert een mogelijkheid voor verhoogde sociale omgevingsinvloeden die hun zelfbeeld kunnen vormen. Een individu kan zichzelf beschrijven op verschillende domeinen, zoals bijvoorbeeld over hun sociale vaardigheden of schoolprestaties. Eerder onderzoek bij adolescenten en volwassenen toonde aan dat de zelfevaluaties over sociale vaardigheden en schoolprestaties gepaard gingen met differentiële neurale

activatiepatronen, waarbij sociale zelfevaluaties meer mPFC-activatie oproepen, terwijl schoolprestatie zelfevaluaties meer laterale prefrontale (PFC) activatie veroorzaakten (Jankowski et al., 2014; van der Cruijssen et al., 2017, 2018). Toch is er weinig bekend over of kinderen dezelfde neurale activatiepatronen vertonen als adolescenten en volwassenen. Daarom ging ik in dit proefschrift de rol van genetische en sociale omgevingsfactoren op de vorming van zelfbeeld in kinderen (7-9 jaar oud) op een functioneel niveau bestuderen in **Hoofdstuk 5**.

## **SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN**

### **Genen en omgevingseffecten op hersenstructuur en -ontwikkeling**

Verschillen in hersenstructuur en -ontwikkeling kunnen het resultaat zijn van een complex samenspel van genetische, omgevings- en ervaringsfactoren. Longitudinale tweelingstudies bieden een veelbelovende aanpak om de impact van genetica en omgeving op structurele hersenontwikkeling te bestuderen. **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift onderzocht genetische en omgevingseffecten op verschillende dimensies van hersenstructuur in de midden kindertijd (d.w.z. intercept: 7 jaar) en ontwikkeling (d.w.z. verandering: 7-14 jaar) van de kindertijd tot de vroege adolescentie, met behulp van tweelingmodellen. In deze studie heb ik sensomotorische, sociale en affectieve hersengebieden verkend die bekend staan om hun langdurige ontwikkeling, en tegelijk rekening houdend met regionale, dimensionale, binnen-subject en tussen-subject afhankelijkheden. De hersengebieden van belang omvatten de somatosensorische cortex, DLPFC, premotor cortex, cerebellum (d.w.z. sensomotorisch netwerk), mPFC, TPJ, STS, precuneus (d.w.z. sociaal netwerk), amygdala, hippocampus en nucleus accumbens (d.w.z. affectief netwerk). Ik heb twee maten van structurele hersenontwikkeling verkend: oppervlakte en corticale dikte, aangezien beide eerder zijn geassocieerd met individuele verschillen (Foulkes & Blakemore, 2018).

De resultaten benadrukken enkele belangrijke aspecten. Allereerst verklaarden zowel genetische als omgevingsbijdragen de variabiliteit in hersenstructuur en hersenveranderingen. In de kindertijd was de hersenstructuur vooral gedreven door genetische bijdragen (variërend van 18-59%) met aanvullende locatie specifieke bijdragen van omgeving in de somatosensorische cortex, primaire motorische cortex, DLPFC, TPJ, STS, precuneus, hippocampus, amygdala en nucleus accumbens (variërend van 5-30%). Voor structurele hersenveranderingen



waren genetische factoren voornamelijk verantwoordelijk voor de variabiliteit (variërend van 1-29%). Aanvullende locatie specifieke omgevingsfactoren beïnvloedden de ontwikkelingsveranderingen in de somatosensorische cortex, DLPFC, cerebellum, TPJ, STS en hippocampus. Ten tweede stelde deze studie ons in staat om een langdurige vraag te beantwoorden over wat gevoeliger is voor omgevingsinvloeden: het corticale oppervlak of de dikte van hersenstructuren en ontwikkeling (Foulkes & Blakemore, 2018). Ik kwam tot de conclusie dat het corticale oppervlak aan het begin van de studie meer werd beïnvloed door genetische voorspellers in vergelijking met corticale dikte. Daarentegen werden hersenveranderingen in corticale oppervlakte enigszins meer beïnvloed door omgevingsfactoren dan corticale dikte. Daarom is het belangrijk om de corticale dikte en oppervlakte in toekomstig onderzoek verder te bestuderen en te vergelijken als aanvullende maten van hersenontwikkeling.

### **Muzikale vaardigheid als model voor cognitieve verrijking: vertraagde hersenpatronen**

Na de waargenomen omgevingsbijdragen op de hersenontwikkeling in **Hoofdstuk 2**, was het volgende doel om te onderzoeken welke omgevingsfactoren, en zo ja, hoe een verrijkende omgevingsfactor de trajecten van hersenontwikkeling beïnvloedde (**Hoofdstuk 3**). Ik onderzocht eerst of de hersenontwikkelingstrajecten van sensomotorische en affectieve gebieden (leeftijd 7-14) de prestaties van sensomotorische synchronisatie voorspelden (leeftijd 11-14). Sensomotorische synchronisatie kan worden gezien als een sleutelement van muzikale vaardigheid (Bailey & Penhune, 2010; Hannon et al., 2018; Karpati et al., 2016; Repp, 2006). Bovendien bleek de prestatie van sensomotorische synchronisatie in een eerdere studie gerelateerd te zijn aan muzikale ervaring, aangezien tikprestaties beter waren bij musici met formele muzikale training in vergelijking met niet-musici (Karpati et al., 2016). Vervolgens testte ik in hoeverre de relatie tussen hersenontwikkeling en sensomotorische synchronisatie prestaties werd beïnvloed door genetische en/of omgevingsbijdragen met behulp van bivariaat genetische modellen om te achterhalen of dezelfde genetische en/of omgevingsinvloeden veranderingen in zowel hersen- als gedragsmatige metingen beïnvloedden. De L-CID-studie omvatte een typische steekproef van niet-musici met variatie in ervaringen. Om de prestaties van sensomotorische synchronisatie te beoordelen,

werd de synchronisatie stabiliteit gemeten met een vinger tik-taak die zowel (anti-fase) metronoom en (in-fase) muziek aangestuurde condities bevatte. Deze studie resulteerde in verschillende belangrijke bevindingen op zowel gedrags- als hersenniveau.

Gedragsmatig gezien gaven de resultaten aan dat de moeilijkheidsgraad van de taken succesvol was gemanipuleerd. Kinderen vertoonden een betere sensomotorische synchronisatie prestatie in anti-fase metronoom- en eenvoudige muziek gestuurde condities in vergelijking met complexere muziek gestuurde taken. Bovendien bleek het aantal jaren muzikale oefening op een instrument gerelateerd te zijn aan een betere stabiliteit in het tikken, wat suggereert dat sensomotorische synchronisatie prestatie ook in onze studie kan worden gezien als een belangrijke indicator voor muzikale vaardigheid. We hielden rekening met het opleidingsniveau van de ouders als controlevariabele in onze analyses, aangezien sociaaleconomische status muzikale educatie kan beïnvloeden. Hogere sensomotorische synchronisatieprestaties werden inderdaad waargenomen in de groep met een hoog ouderlijk opleidingsniveau in vergelijking met de groep met een gemiddeld ouderlijk opleidingsniveau. Kinderen in de groep met een hoog ouderlijk opleidingsniveau hadden ook meer muzikale oefening, wat mogelijk wijst op grotere ouderlijke hulpmiddelen voor muzikale training in vergelijking met de groep met een gemiddeld ouderlijk opleidingsniveau.

Op hersenniveau toonden de resultaten aan dat 6 van de 15 sensomotorische en affectieve hersengebieden waren geassocieerd met sensomotorische synchronisatieprestaties. Van de 6 hersen-gedragsassociaties toonden 4 gebieden aan dat vertraagde hersenontwikkeling gerelateerd was aan hoge sensomotorische synchronisatieprestaties. Specifiek toonden de meeste hersengebieden (d.w.z. inferieure frontale gyrus inclusief pars orbitalis en pars triangularis, cerebellum, amygdala) aan dat vertraagde hersenontwikkeling geassocieerd was met hoge sensomotorische synchronisatieprestaties. Merk op dat twee gebieden (d.w.z. fusiforme gyrus, postcentrale/somatosensorische gyrus) versnelde hersenontwikkeling lieten zien als voorspeller van hoge sensomotorische synchronisatieprestaties. Verder toonde bivariaat genetische modellen aan dat de waargenomen hersen-gedragsassociaties ten minste gedeeltelijk werden gedreven door gedeelde (variërend van 1%-13%) en unieke omgevingsfactoren/meetfout (variërend van 81%-91%), en genetische factoren (variërend van 7%-19%). Mogelijk beïnvloedde muzikale oefening veranderingen in zowel

sensomotorische synchronisatieprestaties als hersenontwikkeling. Bovendien, hoewel ouderlijk opleidingsniveau op gedragsniveau positief geassocieerd was met sensomotorische synchronisatieprestaties in de complexe muziek gestuurde taak, verklaarde ouderlijk opleidingsniveau de hersenveranderingen niet. Al met al levert deze studie bewijs dat een cognitief verrijkte omgeving door muziekervaring en -oefening gerelateerd is aan vertraagde patronen van hersenontwikkeling.

### **Ervaring van de COVID-19-pandemie als model voor cognitieve deprivatie: versnelde hersenpatronen**

In deze studie onderzocht ik de effecten van een benadeelde omgevingsfactor (namelijk het ervaren van de COVID-19-pandemie) op de hersenontwikkeling bij vroege adolescenten. De COVID-19-pandemie, begonnen in 2020, leverde een grote wereldwijde omgevingsinterventie op die gedrag beïnvloedde en resulteerde in vervelende gevolgen, zoals sociale afstand, post-infectie-isolatie, beperkte interacties met vrienden en vele schoolsluitingen (Andrews et al., 2020; Orben et al., 2020). Met name tieners ondervonden negatieve gevolgen van de gedragsinterventies die gerelateerd waren aan de pandemie, waarbij ze meer negatieve gevoelens en een lager mentaal welzijn ervaarden in vergelijking met oudere leeftijdsgroepen (Carstensen et al., 2020; Green et al., 2021). Ik onderzocht met behulp van een longitudinale studie de impact van het ervaren van de pandemie op hersenontwikkeling, met name gericht op regio's die eerder geassocieerd waren met sociaal functioneren en stress (Blakemore, 2008; Mills et al., 2014; Kim et al., 2015; Tottenham & Sheridan, 2010; Woon & Hedges, 2008). Deze studie onderzocht *of en hoe* COVID-19-gerelateerde gedragsinterventies de hersenontwikkeling beïnvloedden bij tieners (9-13 jaar) in regio's die gecorreleerd zijn met sociale (mPFC, TPJ) en stress (hippocampus, amygdala) processen. Bovendien onderzocht ik of de duur van de pandemie verband hield met veerkrachtige of toenemende effecten van hersenontwikkeling.

De bevindingen onthulden dat versnelde hersenontwikkeling in corticale dikte van de mPFC en het volume van de hippocampus bij tieners in de pandemie groep (deelnemers die de pandemie hebben meegemaakt) in vergelijking met de groep van vóór de pandemie. Bovendien vertoonden corticale dikte en oppervlaktegroei van de TPJ directe effecten van de pandemie, die terugkeerden naar een typisch ontwikkelingstraject wanneer de pandemie langer duurde. Samen

tonen deze bevindingen aan dat stressvolle ervaringen effect kunnen hebben op de hersenontwikkeling, maar we observeerden ook bewijs voor mogelijke effecten van veerkracht na een negatieve ervaring.

## **Zelfbeeld in de kindertijd**

Terwijl de eerste drie hoofdstukken de structurele ontwikkeling en verklaringen voor individuele verschillen onderzochten, richtte het laatste empirische hoofdstuk zich meer rechtstreeks op de effecten van hersen-gedrag met behulp van functionele MRI. Hoewel MRI en fMRI verschillende sterke punten hebben, waarbij MRI belangrijk is voor gedetailleerde structurele informatie en functionele MRI voor het vastleggen van functionele dynamiek in de hersenen, kunnen ze samen worden gebruikt om een allesomvattend begrip te krijgen van de hersenstructuur en de directe neurale processen die gedrag ondersteunen. Verder kan het verkennen van genetische en omgevingseffecten op hersenfunctie ook inzicht bieden in individuele verschillen die worden waargenomen in specifiek cognitieve vermogen en gedrag. Ik richtte me specifiek op cognitieve functie die zeer gevoelig is voor individuele verschillen en sociale ervaringen, namelijk de beoordeling van zelfbeeld. Het vermogen om zichzelf in meerdere domeinen te beschrijven, verbetert aanzienlijk tijdens de middelbare kinderleeftijd door toegenomen sociale vergelijkingen (Harter, 2012), wat de mogelijkheid biedt voor verbeterde omgevingsbijdragen aan hersenen en gedrag.

Ten eerste kwam het neurale bewijs van activeringspatronen in de corticale middellijnstructuren en prefrontale cortex (PFC)-gebieden bij kinderen overeen met eerdere studies uitgevoerd bij adolescenten en volwassenen. De resultaten gaven aan dat er meer activatie was in de mPFC tijdens zelf-gerelateerde evaluaties in vergelijking met de controle-conditie. Dit effect was duidelijker voor zelfevaluaties van sociale-vaardigheden dan voor schoolprestatie, terwijl er sterkere activatie in de DLPFC werd waargenomen voor zelfevaluaties van schoolprestatie vergeleken met sociale vaardigheden. Deze bevindingen duiden op de vroege ontwikkeling van hersenregio's die ten grondslag liggen aan verschillende domeinen van zelfbeeld die al actief zijn tijdens de kindertijd.

Ten tweede benadrukten de resultaten de domein-specifieke invloeden van genetische en omgevingsfactoren op het waargenomen gedrag en de neurale correlaties van zelfbeeld in de kindertijd. Opmerkelijk genoeg werden sterkere omgevingsinvloeden waargenomen in het sociale domein vergeleken

met het schoolprestatie domein, terwijl sterkere genetische effecten werden waargenomen in de schoolprestatie vergeleken met het sociale domein. Gezien de verschillende genetische en omgevingsinvloeden waren waargenomen op gedragsniveau, onderzocht ik de mogelijkheid om vergelijkbare domein-specifieke effecten te identificeren in neurale activiteit. Inderdaad bevestigden twee neurale bevindingen de domein-specifieke erfelijkheidseffecten voor zelfevaluaties vergeleken met controlecondities en negatieve vergeleken positieve zelfevaluaties. Variatie in mPFC- en rechter anterior PFC-activiteit gerelateerd aan schoolprestatie-eigenschappen werd gedeeltelijk verklaard door genetische factoren, terwijl mPFC- en rechter anterior PFC-activiteit gerelateerd aan sociale eigenschappen werd beïnvloed door omgevingsfactoren. Samen bevestigt dit laatste empirische hoofdstuk dat genetische en omgevingsinvloeden belangrijk zijn voor het ontwikkelen van een samenhangend zelfbeeld, met een sterker effect van omgevingsfactoren op de sociale zelfontwikkeling.

## ALGEMENE DISCUSSIE: VERKLARINGEN VOOR DE BEVINDINGEN

### Patronen van genetische en omgevingseffecten op hersenstructuur en -functie

Dat de structurele hersenen in de kindertijd grotendeels worden beïnvloed door genetische factoren (**Hoofdstuk 2**) is in overeenstemming met eerdere onderzoeken naar erfelijkheid van hersenstructuur bij kinderen (Lenroot et al., 2009; Panizzon, Fennema-Notestine, Eyer, Jernigan, Prom-Wormley, Neale, Jacobson, Lyons, Grant, & Franz, 2009; Peper et al., 2009; Schmitt et al., 2007; Strike et al., 2019; van Soelen, Brouwer, Peper, et al., 2012; Yoon et al., 2010, 2011; Jansen et al., 2015; Peper et al., 2007). Bovendien onthulden eerdere studies naar genetische en omgevingsinvloeden op de *ontwikkeling* van hersenstructuur al dat een groot deel van de variaties in ontwikkelingstrajecten wordt verklaard door genetische invloeden (Brouwer et al., 2017; Swagerman et al., 2014; Teeuw et al., 2019; van Soelen, Brouwer, van Baal, et al., 2012). Mogelijk biedt een genetische blauwdruk het fundamentele kader voor de structurele organisatie van de hersenen (Fox et al., 2010). Dit kader zou kunnen dienen als basis voor het ontvangen, interpreteren en reageren op de omgeving (Hammock & Levitt, 2006) waaruit een meer gedefinieerde structuur zal ontstaan. Het verfijnen van de

hersenstructuur, met betrokkenheid van cognitief, emotioneel, sociaal en fysiek gedrag, wordt verondersteld te worden beïnvloed door zowel genetische factoren als omgeving en ervaringen (Fox et al., 2010; Lindenberger & Lövdén, 2019).

De resultaten van **Hoofdstuk 2** benadrukken inderdaad ook de rol van omgevingsfactoren bij het verklaren van variaties in hersenstructuur tijdens de vroege adolescentie en ontwikkelingsveranderingen van de vroege adolescentie naar de vroege volwassenheid. Deze omgevingsbijdragen waren specifiek voor bepaalde hersenregio's binnen de sensomotorische, sociale en affectieve netwerken. De bevindingen suggereren mogelijk gevoelige tijdvensters die specifiek zijn voor bepaalde regio's, wat aangeeft dat er ontwikkelingsfasen zijn waarin omgevingsinvloeden mogelijk een groter uitgesproken effect hebben. Hieronder ga ik nader in op de potentiële gevoelige vensters voor elk hersennetwerk.

Omgevingseffecten waren het meest uitgesproken op de somatosensorische en primaire motorische cortex binnen het sensomotorische netwerk, wat wijst op een potentieel gevoelige periode voor hersenplasticiteit rond de leeftijd van 7 jaar, die mogelijk wordt beïnvloed door activiteiten zoals sport (Gerver & De Bruin, 2003) of het beoefenen van een veeleisend muziekinstrument (Penhune, 2021). Daarnaast vertoonde het cerebellum de meest significante omgevingseffecten op ontwikkelingstrajecten, wat wijst op een verhoogde vatbaarheid voor omgevingsveranderingen na de vroege adolescentie, mogelijk bijdragend aan de verfijning van bewegingen (Mottolese et al., 2013). In het sociale netwerk beïnvloedden omgevingseffecten de hersenstructuur en ontwikkeling het meest in de TPJ en STS, en in mindere mate de structuur van de precuneus. Deze regio's zijn betrokken bij sociale cognitie, perspectiefneming en sociaal besluitvorming respectievelijk (Blakemore, 2008) en worden geacht afhankelijk te zijn van sociale ervaringen in de kindertijd en adolescentie (Crone & Dahl, 2012; Crone & Fuligni, 2020). Het ontbreken van een omgevingseffect op de mPFC kan worden toegeschreven aan leeftijdsafhankelijke plasticiteit, wat wijst op een grotere vatbaarheid voor omgevingseffecten op de mPFC na de vroege adolescentie. Dit komt overeen met eerder onderzoek dat de relatie tussen de mPFC en veranderingen in vriendschap op 14-jarige leeftijd aantoonde (Becht et al., 2021). In het affectieve netwerk werden de meest uitgesproken omgevingseffecten waargenomen op de structuur en ontwikkeling van de plastische hippocampus (Hanson et al., 2015; Kim & Diamond, 2002). De structuur van de nucleus accumbens en amygdala vertoonde enige invloed van omgevingsfactoren, maar dit effect werd niet waargenomen in

longitudinale veranderingen. Dit suggereert mogelijk dat deze regio's gevoeliger zijn voor omgevingsinvloeden voor en tijdens de vroege adolescentie dan daarna.

Hoewel er geen omgevingseffect was op de structurele eigenschappen van de mPFC (een cruciaal hersengebied voor sociale en zelfverwerking), observeerde ik wel een omgevingseffect op de *activiteit* van de mPFC tijdens sociale zelfevaluaties (7-9 jaar) met functionele MRI in **Hoofdstuk 5**. Door zelfbeeld te specificeren in twee domeinen (schoolprestatie en sociaal), toonde ik domein specifieke erfelijkheidseffecten op zowel gedrags- als neuronaal niveau aan, met een verhoogde omgevingsbijdrage aan het sociaal zelfbeeld en juist een genetische bijdrage aan het academisch zelfbeeld. Deze bevindingen suggereren dat cognitieve vaardigheden een grotere rol spelen bij het evalueren van schoolprestaties (Bong & Skaalvik, 2003), terwijl de sociale omgeving meer invloed heeft op de evaluatie van de sociale vaardigheden. Eerder onderzoek geeft aan dat cognitief vermogen voornamelijk wordt beïnvloed door genetische factoren (Haworth et al., 2010), terwijl omgevingsfactoren vooral van invloed zijn op sociaal gedrag (van der Meulen et al., 2018).

A

### **Individuele verschillen in breinontwikkeling: vertraagde of versnelde patronen?**

Door de effecten van cognitief verrijkende en benadeelde omgevingen op hersenontwikkeling te bestuderen, toonde ik aan dat een verrijkende omgeving (bijv. het leren van muzikale vaardigheden) voornamelijk geassocieerd is met vertraagde hersenontwikkeling, terwijl een benadeelde omgeving (bijv. de ervaring van de COVID-19-pandemie) gepaard gaat met versnelde hersenontwikkeling. **Hoofdstuk 3** ondersteunt het idee dat een cognitief verrijkende omgeving de hersenontwikkeling mogelijk op een vertraagde manier beïnvloedt, wat wellicht processen weerspiegelt die verband houden met plasticiteit, en misschien zelfs met meta-plasticiteit (zie review van Tooley et al., 2021). Deze reflectie kan worden ondersteund door de bevinding dat de associatie tussen sensomotorische synchronisatieprestaties en hersenontwikkeling deels beïnvloed werd door omgevingsfactoren (bijv. muzikale training) en niet uitsluitend door genetische invloeden.

De suggestie dat vertraagde hersengroei geassocieerd met verrijkende omgevingen kan duiden op een vertraging van rijpingsprocessen en kan leiden tot een verlengd tijdsvenster van plasticiteit wordt gebaseerd op eerder dieronderzoek

(muizen, ratten en knaagdieren). Dieronderzoek wijst uit dat cognitieve verrijking positieve effecten heeft op neuronen, neuronale processen en synaptogenese (vorming van synapsen) bij zowel jonge als volwassen dieren (Markham & Greenough, 2004). Inzicht krijgen in hoe ervaringen in de kindertijd de snelheid van hersenrijping beïnvloeden, heeft implicaties voor hersenplasticiteit en meta-plasticiteit op cellulair niveau. Jeugdige dieren vertoonden plasticiteit door cognitieve verrijking in processen zoals GABA-interneuronen, die cruciaal zijn voor regulering van plasticiteit (Baroncelli et al., 2010; Carstens et al., 2016; Duffy et al., 2001; Favuzzi et al., 2017; O'Connor et al., 2019; Pekarek et al., 2020; Rupert & Shea, 2022). Bovendien bleven deze processen behouden in de volwassenheid van de dieren, wat kan wijzen op een verlenging van vroege plasticiteitsperiodes (Brainard & Knudsen, 1998; Greifzu et al., 2014, 2016). De impact van cognitieve verrijking op neurale plasticiteit bij mensen op cellulair niveau is nog niet volledig begrepen en vereist verder onderzoek om de cognitieve, sociale en emotionele aspecten die gepaard gaan met opgroeien in een cognitief verrijkte omgeving volledig vast te leggen. Niettemin kan de waargenomen vertraagde groei in relatie tot cognitieve verrijking in **Hoofdstuk 3** vergelijkbare onderliggende cellulaire processen weerspiegelen als beschreven in eerdere dierstudies.

De resultaten uit **Hoofdstuk 4** suggereren dat gedragsinterventies tijdens de COVID-19-pandemie, zoals mogelijk stressvolle en sociaal isolerende veranderingen, versnellende effecten hadden op de ontwikkeling van de hippocampus en mPFC bij 9-13-jarigen. Dit resultaat komt overeen met eerder onderzoek waaruit bleek dat kinderen die opgroeien in een omgeving van deprivatie, zoals lage sociaaleconomische achtergronden, ook versnelde hersenontwikkeling vertoonden (Jha et al., 2019; Khundrakpam et al., 2019; Parker et al., 2017; Piccolo et al., 2016; zie review van Tooley et al., 2021).

Benadeelde omgevingen (zoals een lage sociaaleconomische achtergrond) wordt vaak geassocieerd met verschillende vormen van (chronische) stress en kan uiteindelijk het tempo van hersenontwikkeling beïnvloeden (Belsky, 2019; Callaghan & Tottenham, 2016b; Sheridan & McLaughlin, 2014). Verschillende verklaringen zijn hiervoor mogelijk. Enerzijds kunnen kinderen stressoren interpreteren als signalen van onvoldoende ondersteuning en bescherming, wat adaptieve top-down processen kan initiëren en mogelijk resulteert in versnelde hersenontwikkeling (Snell-Rood et al., 2011; Snell-Rood et al., 2020). Anderzijds kunnen ervaringen van herhaalde stress (McEwen, 1998) of slechtere slaapkwaliteit (Mezick et al., 2008) leiden tot



snellere cel veroudering. Specifiek heet dit proces methylering, wat veranderingen in epigenetische processen veroorzaakt, en is met name gedetecteerd in kinderen uit lagere sociaaleconomische achtergronden (Austin et al., 2018; Miller et al., 2011; Mitchell et al., 2014). Daarnaast kunnen kinderen door deprivatie en dreiging eerder de puberteit ingaan (Colich et al., 2020; Sun et al., 2017), wat mogelijk ook snellere hersenorganisatie en ontwikkeling tot gevolg heeft (Goddings et al., 2014; Wierenga et al., 2018). Ten slotte kan herhaalde detectie van stressoren in hersengebieden zoals de mPFC en amygdala leiden tot versnelde hersenconnectiviteit en rijping tussen deze gebieden (Herrington et al., 2016; Thijssen et al., 2020).

Hoewel dit plausible verklaringen zijn voor versnelde hersenontwikkeling na de ervaring van deprivatie, is het belangrijk om beter te begrijpen welke mechanismen van invloed waren op deze versnelling na de maatregelen tijdens de COVID-19-pandemie. Momenteel is er nog beperkt begrip van specifieke sociale en stresservaringen tijdens de pandemie en hun impact op het dagelijks leven van vroege adolescenten. Sommige kinderen meldden bijvoorbeeld meer spanning en ervaarden meer negatieve gevoelens, terwijl anderen meer betrokkenheid beschreven bij positieve mediabelevingen en online sociale interacties (de Leeuw et al., 2022; Masten & Motti-Stefanidi, 2020). Vervolgstappen zouden moeten onderzoeken welke specifieke factoren tijdens de pandemie leiden tot versnelling en herstel van herseneffecten, met name voor het TPJ-gebied, gedurende een langere periode tijdens en na de pandemie. Dit zou onderzocht moeten worden in vervolg MRI-metingen binnen L-CID in combinatie met gedetailleerde gedragservaringen. Het identificeren van factoren die bijdragen aan versnelde ontwikkeling stelt toekomstige studies in staat om effectievere interventiestrategieën te ontwikkelen.

A

## **AANBEVELINGEN VOOR TOEKOMSTIG ONDERZOEK**

### **Relatie tussen omgeving, hersenontwikkeling en mentale gezondheid**

Dit proefschrift dient als basis voor verdere onderzoeken naar de relaties tussen omgevingsinvloeden, structurele hersenontwikkeling en ontwikkelingsuitkomsten zoals mentale gezondheid en welzijn. Een ecologische neuro-wetenschappelijke benadering is nodig om het ontstaan en behoud van mentale gezondheid (problemen) bij adolescenten beter te begrijpen (Hyde et al., 2020). Het koppelen van de invloed van omgevingsfactoren op hersenontwikkeling en het verkennen

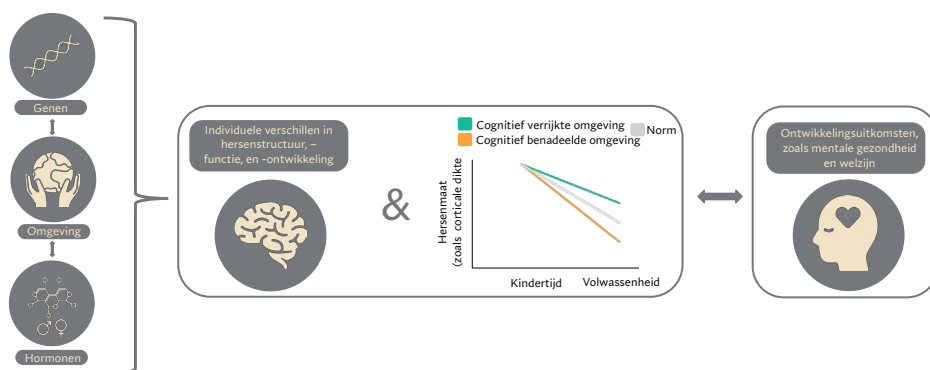
van hoe deze relatie uiteindelijk bijdraagt aan de mentale gezondheid kan inzicht bieden in de balans tussen mentaal *welzijn* en *niet-welzijn* (zie review of Ferschmann et al., 2022). Eerdere longitudinale studies toonden aan dat hersenontwikkeling geassocieerd was met depressie, externaliserend gedrag of psychotische uitkomsten (Bos et al., 2018; Mancini et al., 2020; Whittle et al., 2014). Daarom wordt aangenomen dat het tempo van hersenrijping (bijv. versneld, vertraagd) een (risico)factor is voor mentale gezondheid, hoewel de richting van de ontwikkelingseffecten varieerde tussen de studies. Het is daarom echter nog niet duidelijk of versnelde of vertraagde rijping gunstig is voor latere ontwikkelingsuitkomsten. Een veelbelovende manier om vast te stellen of individuen atypisch gedrag vertonen, is door statistische normatieve modellen te gebruiken, waardoor kan worden waargenomen of een individu afwijkt van de norm door hun kenmerken te vergelijken met het volledige spectrum van variabiliteit binnen een typisch ontwikkelende populatie.

### **Het effect van (pre)puberale hormonen op de hersenontwikkeling**

Dit proefschrift toonde aan dat zowel genetische als omgevingsfactoren bijdragen aan variaties in hersenontwikkelingstrajecten (**Hoofdstuk 2**). Terwijl de studies in dit proefschrift zich focuste op de impact van omgevingsfactoren op hersenontwikkeling (**Hoofdstuk 3 en 4**), moet een tweede toekomstige richting zich richten op genetische factoren die verschillen in hersenontwikkeling beïnvloeden. Specifiek is het belangrijk te overwegen dat variaties in hersenontwikkeling gevoelig kunnen zijn voor twee unieke genetische factoren: puberteit en geslacht. In Figuur 1 geef ik een schematische visualisatie van verschillende factoren die mogelijk bijdragen aan individuele verschillen in hersenstructuur en -functie. Diverse studies toonden verbanden aan tussen hersenontwikkeling en puberale kenmerken (Bramen et al., 2011; Goddings et al., 2014; Herting et al., 2015; (Lenroot et al., 2007). Echter, deze suggesties zijn voornamelijk gebaseerd op cross-sectionele waarnemingen (gegevens verzamelen op één specifiek moment in de tijd), die de individuele variaties (longitudinaal: deelnemers over een bepaalde periode volgen) in puberale en hersenrijping niet volledig hebben kunnen vastleggen.

Een belangrijke richting is om de invloed van specifieke hormonen op hersenveranderingen te begrijpen. Terwijl het meeste eerdere werk gonadarche-

hormonen omvatte (bijv. testosteron), lieten dierstudies zien dat adrenarche-hormonen (bijv. prepuberale DHEA-S) synaptogenese voor sociaal leren kunnen bevorderen, neurogenese kunnen stimuleren, neurale activiteit kunnen aanpassen, en neurobescherming-effecten kunnen hebben (Byrne et al., 2017). Bovendien kan het tijdstip van het begin van adrenarche correleren met hersenontwikkelingstrajecten, wat wijst op een potentiële organisatorische functie in de hersenen (Byrne et al., 2017). Een beter begrip van de rol van zowel gonadarche als adrenarche in puberale hersenontwikkelingsprocessen kan helpen om individuele verschillen in hersenontwikkeling beter te begrijpen en uiteindelijk een dieper inzicht bieden in geslacht en gendereffecten in de neurowetenschap van mentale gezondheidsresultaten (Wierenga et al., 2023), zie Figuur 3.



**Figuur 3.** Om individuele verschillen in hersenstructuur, functie en ontwikkeling volledig te begrijpen tussen kindertijd en adolescentie, is het essentieel om rekening te houden met de onderliggende mechanismen van genetische, omgevings-, en (pre)puberale hormonale invloeden (bijv. testosteron, DHEA-S). Let op dat deze bijdragers met elkaar interacteren en dat relaties tweerichtingsverkeer kunnen zijn met hersenontwikkeling. Vervolgens kunnen specifieke omgevingsfactoren leiden tot versnelde of vertraagde hersenontwikkeling. Uiteindelijk kan een combinatie van al deze factoren bijdragen aan latere ontwikkelingsuitkomsten, zoals mentale gezondheid en welzijn.

## CONCLUSIE

Dit proefschrift heeft twee hoofddoelen. Eerst identificeerde ik onderliggende mechanismen die bijdragen aan individuele verschillen in hersenstructuur, ontwikkelingsveranderingen en functie. Ten tweede onderzocht ik de effecten van een verrijkende en benadeelde omgeving op het tempo van hersenontwikkelingstrajecten van de kindertijd tot de vroege adolescentie (7-14

jaar). Ik observeerde subtiele en onderscheidende patronen van genetische en omgevingseffecten op de zich ontwikkelende hersenen tijdens de kindertijd en vroege puberteit. De resultaten bevestigden dat een groot deel van de variaties in hersenstructuur en ontwikkelingsveranderingen wordt gedreven door genetische bijdrage, inclusief aanvullende locatie specifieke omgevingsinvloeden. Hoewel de combinatie van studies die genetische en omgevingsinvloeden op activatie en structurele eigenschappen van hersengebieden onderzochten, overlappende en verschillende resultaten onthulde, is het essentieel om ook de complexe wisselwerking van genetische en omgevingsinvloeden op de hersenen te erkennen. Samengevoegd bieden de MRI- en functionele MRI-methoden een alomvattend inzicht in hoe individuele verschillen in de hersenen kunnen ontstaan.

Dit proefschrift onthulde verder verschillende effecten van specifieke omgevingsinvloeden op het tempo van hersenontwikkeling. Een verrijkte cognitieve omgeving, zoals aangegeven door muzikale vaardigheid, werd voornamelijk geassocieerd met vertraagde ontwikkeling, terwijl een benadeelde cognitieve omgeving, gemarkeerd door blootstelling aan COVID-19-pandemische maatregelen, een versnelde impact had op de ontwikkeling. Tot slot suggereren de resultaten van dit proefschrift dat de hersenen ook veerkracht vertonen tegen nadelige effecten, met name in de TPJ-ontwikkeling tijdens de voortzetting van de pandemie. Mogelijk duiden deze bevindingen op specifieke adaptieve hersenprocessen voor omgevingseffecten die uitgesproken zijn in de ontwikkelingsfase tussen kindertijd en vroege adolescentie. Toekomstige studies kunnen voortbouwen op deze bevindingen door te onderzoeken of de relatie tussen omgevingseffecten en het tempo van hersenrijping gekoppeld is aan gunstige mentale gezondheidsfactoren. Uiteindelijk is een belangrijke volgende stap het identificeren van gedrags- of contextuele interventies die kunnen bijdragen aan een optimale ontwikkeling van alle kinderen.