

# Nederlandse samenvatting

## Typische en atypische ontwikkeling van functionele hersennetwerken

Hoe ontwikkelt het brein zich als complex netwerk? Tijdens gezonde, onverstoorde ontwikkeling, groeit er een immens netwerk dat uit miljarden neuronen bestaat en elk neuron kan met duizenden andere neuronen verbonden zijn. De organisatie of topologie van de verbindingen tussen neuronen (op microschaal), en op grotere schaal tussen hersengebieden, is uitermate belangrijk voor efficiënte communicatie in het brein. Het is bekend dat tijdens normale ontwikkeling *binnen* hersengebieden allerlei veranderingen in de anatomie en activiteit plaats vinden waardoor dit gebied zich steeds meer specialiseert in een bepaalde functie. Gelijktijdig met deze regio-specifieke veranderingen, begint geleidelijk de signaaloverdracht *tussen* hersengebieden te verbeteren wat leidt tot geïntegreerde en meer complexe functies. Deze lokale en globale veranderingen zijn voorheen onafhankelijk van elkaar bestudeerd waarbij gefocust werd op activiteit binnen of interacties tussen een selectie van hersengebieden, in plaats van te kijken naar de integriteit van het netwerk als geheel met een optimaal evenwicht tussen lokale specialisatie en globale integratie. Het is daarom nog onduidelijk of en hoe de balans tussen deze lokale en globale communicatie verandert tijdens normale ontwikkeling en hoe deze balans mogelijk afwijkt tijdens atypische ontwikkeling. Het hoofddoel van de studies in dit proefschrift was een beter begrip krijgen van normale en afwijkende hersenontwikkeling door de mogelijke veranderingen in de organisatie van functionele hersennetwerken op grotere schaal in kaart te brengen.

In hoofdstuk 1 wordt eerst een korte inleiding gegeven op de methoden waarmee functionele hersennetwerken in kaart gebracht kunnen worden. Eerst wordt een korte uitleg gegeven over de neurofysiologie van het brein en hoe de oscillerende hersenactiviteit non-invasief van buiten het brein gemeten kan worden met beeldvormende technieken zoals elektro-encefalografie (EEG), magneto-encefalografie (MEG) en magnetische resonantie beeldvorming (MRI). Vervolgens werd synchronisatie van oscillerende activiteit als onderliggend principe voor het meten van functionele connectiviteit tussen hersengebieden uitgelegd. Daarna werden verschillende benaderingen voor het construeren

van functionele netwerken uiteengezet, en werd moderne graaf theorie geïntroduceerd en werden verschillende parameters om de organisatie van hersennetwerken te kunnen karakteriseren uitgelegd. Vervolgens werd er een korte achtergrond gegeven over het verloop van anatomische en functionele hersenontwikkeling tijdens normale en afwijkende ontwikkeling. Hierbij werd enerzijds gefocust op kinderen die “small for gestational age” geboren zijn (te klein voor de zwangerschapsduur) die postnataal spontane inhaalgroei hebben laten zien omdat deze kinderen mogelijk met een vertraagde hersenontwikkeling geboren zijn en daar op latere leeftijd nog de gevolgen van kunnen ondervinden. Anderzijds werden peuters met autisme bestudeerd om te achterhalen of deze ontwikkelingsstoornis al op hele vroege leeftijd gekarakteriseerd kan worden door afwijkende functionele connectiviteit. Dit hoofdstuk eindigt met de doelstellingen en outline van dit proefschrift: het in kaart brengen van de organisatie van functionele hersennetwerken in jonge kinderen en het beschrijven van mogelijke veranderingen als gevolg van normale en afwijkende hersenontwikkeling.

### ***Normale ontwikkeling van functionele hersennetwerken***

De eerste drie studies (hoofdstuk 2-4) beschrijven organisatorische veranderingen van functionele hersennetwerken op basis van EEG rust metingen tijdens normale hersenontwikkeling. Hoofdstuk 2 werd als pilotstudie opgezet om in kaart te brengen hoe tijdens gezonde hersenontwikkeling van kinderen van 5 naar 7 jaar de complexiteit van het functionele netwerk verandert. In een periode van twee jaar werd er een afname in gemiddelde connectiviteitssterkte over het hele brein gevonden, wat betekent dat functionele netwerken minder sterk verbonden zijn wat misschien verklaard kan worden door het verdwijnen of verzwakken van fysieke verbindingen. Hiernaast werd er een toename in genormaliseerde clustering en langere pad lengte gevonden met leeftijd wat een verschuiving richting meer geordende small-world netwerken suggereert. Een interessante bevinding was dat meisjes ten opzichte van jongens een hogere gemiddelde connectiviteitssterkte over het hele brein lieten zien en een eveneens hogere clustering wat suggereert dat de opbouw van functionele hersennetwerken ook beïnvloed wordt door

geslachtsverschillen en geslachtshormonen. De bevindingen suggereren daarnaast dat meisjes voorlopen op jongens of dat meisjes en jongens een ander traject afleggen.

In hoofdstuk 3 werden deze bevindingen van verschuivende netwerk organisatie tijdens normale ontwikkeling bevestigd en verder uitgewerkt. Er werd een nieuwe methode ('minimum spanning tree') geïntroduceerd als mogelijke oplossing voor normalisatie problemen en de problemen die ontstaan bij het vergelijken van netwerken van verschillende grote en verschillende verbondenheid onder verschillende condities. Er werd een toegenomen diameter gevonden samen met een afname van het aantal vertakkingen van de boom met ontwikkeling, en suggereert dat het netwerk minder gecentraliseerd wordt over in periode van twee jaar en dit kon gerelateerd worden aan de verschuiving naar meer geordende netwerken. Een langere diameter en een lager aantal 'leaf nodes' (vertakkingen) indiceert meer gedecentraliseerd netwerk in meisjes vergeleken met jongens. Samengevat suggereren de bevindingen van hoofdstuk 2 en 3 dat het netwerk meer geordend small-world wordt en een groter bereik krijgt tijdens de ontwikkeling en dat dat meisjes wellicht voorlopen op de ontwikkelingscurve ten opzichte van jongens of dat meisjes starten met een hoger verbonden netwerk en dat weten te onderhouden.

Hoofdstuk 4 beschrijft de verandering van functionele hersennetwerken over de langere levensduur in een groot sample van 5 tot 71 jaar oud. De gemiddelde connectiviteitssterkte over het hele brein liet een omgekeerd U curve zien waarbij van kindertijd naar adolescentie naar volwassenheid een sterker verbonden netwerk gevonden werd met een piek rond 55 jaar en daarna, tijdens veroudering een verzwakking van de connectiviteit. Naast de verandering in connectiviteitssterkte namen zowel clustering als pad lengte toe met ontwikkeling en was een piek te zien rond 18 jaar wat een verschuiving richting meer geordende small-world netwerken suggereerde. Een interessante toevoeging van deze studie is het verband dat gevonden werd tussen de gemiddelde functionele connectiviteitssterkte en het witte stof volume, en daarnaast werden ook tussen de pad lengte en witte stof en grijze stof volume verbanden gevonden. Deze resultaten suggereren dat EEG functionele connectiviteit en functionele netwerk analyse gebruikt kunnen worden om functionele en anatomische ontwikkeling in kaart te brengen.

### ***Afwijkende ontwikkeling van functionele hersennetwerken***

Het tweede deel van dit proefschrift (hoofdstuk 5-8) beschrijft hoe afwijkende ontwikkeling in jonge kinderen kan leiden tot veranderingen van functionele hersennetwerken. Hierbij hebben we twee verschillende klinische groepen bestudeerd: schoolgaande kinderen die SGA geboren zijn en een groep peuters met een diagnose in het autisme spectrum.

SGA geboren kinderen hebben in de baarmoeder een groeiachterstand opgelopen en zijn bij de geboorte 'te klein voor de zwangerschapsduur'. SGA wordt geassocieerd met lagere cognitieve vaardigheden evenals afwijkende hersenanatomie later in het leven. Het merendeel van de SGA geboren kinderen vertoont spontane inhaalgroei in de eerste levensjaren (SGA+) wat ook een aangetoond gunstig effect heeft op zowel cognitieve ontwikkeling als hersenontwikkeling. SGA kinderen laten vlak na de geboorte afwijkende hersenactiviteit zien, maar hoe dit zich op latere leeftijd ontwikkelt, is nog onbekend. In hoofdstuk 5 werd bij SGA+ kinderen (gemiddeld 6 jaar oud) en controle kinderen (gemiddeld 6 jaar oud) hersenactiviteit gemeten in de MEG scanner tijdens wakkere rust met gesloten ogen. Behalve een subtiel verlaagde absolute power in de hogere frequenties (gamma band (>27 Hz)), waren er geen verschillen in het power spectrum tussen SGA+ en controle kinderen, wat suggereert dat de achterstand die beschreven is in pasgeborenen grotendeels gecompenseerd is in schoolgaande SGA kinderen die spontane inhaalgroei vertoonden in de eerste levensjaren. In deze studie werd oscillatoire activiteit binnen gebieden die onder de MEG sensoren liggen gemeten, en werd er geen rekening gehouden met synchronisatie patronen tussen gebieden die verder uitelkaar liggen. Daarmee zou belangrijke informatie over de integratie van informatie in het hele brein gemist kunnen worden. De interacties tussen verschillende hersengebieden werden in hoofdstuk 6 bestudeerd in zowel SGA+ kinderen als in normaal geboren kinderen. Het doel was enerzijds de organisatie van rust netwerken gebaseerd op MEG in kaart brengen in controle (AGA) kinderen en anderzijds werd er getest of SGA+ kinderen een andere functionele netwerk organisatie lieten zien. De op MEG gebaseerde rust netwerken waren 'small-world' en zwak modulair georganiseerd wat betekent dat al in jonge kinderen gebalanceerde lokale en globale informatie verwerking is in het brein. In SGA+ kinderen werd er een subtiele toename in connectiviteitssterkte in hogere frequenties (beta band: 12-25 Hz) gevonden maar was de

netwerk organisatie vergelijkbaar met de controle kinderen. Dit patroon van over connectiviteit zou kunnen duiden op een compensatie mechanisme van het brein om toch een gebalanceerde lokale en globale informatie verwerking te verkrijgen en behouden. Samengevat, lijkt het erop dat inhaalgroei in SGA geboren kinderen een gunstig effect heeft op de achterstand die zij mogelijk in de baarmoeder al hebben opgelopen. Toekomstige longitudinale studies zullen verder moeten uitwijzen hoe vroeg in de ontwikkeling het brein de opgelopen achterstand inhaalt en wat gunstige factoren hiervoor kunnen zijn.

In hoofdstuk 7 werden rust netwerken met behulp van functionele MRI scans bestudeerd in een gemengde groep van SGA+ kinderen en controle kinderen van 5-8 jaar oud. Met een gedegen voorbereiding in de dummy scanner werd de rust fMRI meting zonder sedatie goed uitgevoerd door deze jonge kinderen. Er werden 14 onafhankelijke rust netwerken geïdentificeerd ende netwerken die bestonden uit hersengebieden die betrokken zijn bij sensorische en motorische verwerking vertoonden grote overeenkomst met volwassen netwerken. Netwerken die bij hogere orde cognitieve processen betrokken zijn, zoals het aandacht netwerk en zogenaamde 'default mode netwerk' dat voornamelijk actief is in rust, waren ten opzichte van volwassen netwerken nog niet compleet of gefragmenteerd. Dit indiceert dat de verbindingen binnen deze netwerken nog niet rijp zijn van schoolgaande kinderen. Het combineren van meerdere beeldvormingstechnieken in toekomstige studies, kan tot nieuwe inzichten in de relatie tussen anatomische en functionele netwerken en hoe ze elkaar wederkerig beïnvloeden tijdens ontwikkeling.

In hoofdstuk 8 werden functionele netwerken van hele jonge kinderen met autisme bestudeerd op basis van EEG metingen tijdens het passief kijken naar plaatjes. De peuters met autisme lieten een lagere gemiddelde connectiviteitssterkte zien over het hele brein wat suggereert dat het brein over het geheel minder goed verbonden is dan in controle kinderen. Hiernaast was de clustering afgenomen en de pad lengte toegenomen in autisten wat duidt op een verstoord evenwicht tussen lokale en globale informatie verwerking. Deze resultaten duiden op een afgenomen globale communicatie in autisme en dat abnormale communicatie patronen in de hersenen van autisten zich al op hele jonge leeftijd manifesteren.

In hoofdstuk 9 werden de belangrijkste resultaten nog eens samengevat en vervolgens in de algemene discussie geïnterpreteerd binnen de context van bestaande studies en werden de methodologische problemen besproken. Terugkijkend op de doelstellingen werd geconcludeerd dat het bestuderen van het brein met niet-invasieve methoden zoals EEG en MEG en het construeren en analyseren van functionele netwerken met behulp van graaf analyse belangrijke nieuwe informatie opleveren. Tijdens een normale, gezonde ontwikkeling hebben functionele hersennetwerken in gezonde kinderen al een goede balans tussen lokale en globale informatie verwerking. Daarnaast werd er aangetoond dat in kinderen en jong volwassenen deze evenwichtige organisatie verschuift richting minder random en meer geordende small-world netwerken. Afwijkende ontwikkeling werd bestudeerd in kinderen die SGA geboren zijn en in autistische kinderen. SGA geboren kinderen die in de eerste levensjaren spontane inhaalgroei vertonen, lijken de achterstand in hersenontwikkeling bij de geboorte grotendeels ingehaald of gecompenseerd te hebben op schoolgaande leeftijd. Peuters met ontwikkelingsstoornis die binnen het autisme spectrum valt, lijken een verstoorde balans van lokale en globale communicatie te hebben waardoor vooral de globale informatie verwerking in het functionele hersennetwerk al op vroege leeftijd verminderd lijkt te zijn.

In toekomstige studies zou het combineren van EEG, MEG en MRI tot belangrijke nieuwe kennis over de wederkerige relatie tussen functie en anatomie in ontwikkelende netwerken. Het modeleren van activiteit in een netwerk model gebaseerd op anatomische verbindingen kan helpen bij het testen en genereren van nieuwe hypothesen voor empirisch onderzoek. Het toepassen van nieuwe methodes, zoals de MST, kan bijdragen aan een beter begrip van de ruimte waarin complexe netwerken gedefinieerd kunnen worden.

Dit proefschrift geeft nieuwe inzichten in normale hersenontwikkeling en veranderingen karakteristiek voor vertraagde ontwikkeling en verstoorde ontwikkeling kunnen zijn. Functionele connectiviteit en graaf analyse kunnen gebruikt worden voor de beeldvorming tijdens vroege ontwikkeling periodes die mogelijk belangrijk zijn voor het verkrijgen van complexere cognitieve functies en tijdens deze periodes zouden kinderen ook meer ontvankelijk kunnen zijn voor stress of voor het ontwikkelen van een ontwikkelingsstoornis.