

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Voor zowel de ouder als het kind staan de eerste levensweken in het teken van onzekerheid, tegenslagen en (subjectieve) stress. De complexe en diverse effecten van postnatale stress beïnvloeden veel sterk gecorreleerde (onvolgroeide) biologische systemen na vroeggeboorte. Veel van de stressvolle ingrepen zijn klinisch noodzakelijk en meestal onvermijdelijk. Daarom is een van de cruciale aspecten om te onderzoeken (i) hoe postnatale stress de immature, zich nog ontwikkelende hersenen beïnvloedt en (ii) gemotiveerd door de significante interindividuele verschillen in uitkomst, welke neonaten mogelijk risico lopen op, of veerkrachtig zijn voor, later geestelijke gezondheidsproblemen.

Onderzoek naar het neonatale brein is van oudsher beperkt tot analyses van vooraf gedefinieerde hersengebieden. Hoewel deze aanpak veel inzicht heeft gegeven in ons fundamentele begrip van de vroege hersenontwikkeling, hebben de wiskundige en conceptuele ontwikkelingen van grootschalige hersensystemen het voordeel dat het onvolgroeide brein kan worden onderzocht in termen van een netwerk van onderling verbonden neuronen, wegen en kruispunten die nog in aanbouw zijn. Het idee dat het zenuwstelsel kan worden geïnterpreteerd als een netwerk van onderling verbonden neuronen heeft een lange, illustere geschiedenis in de neurowetenschappen. De recente samenvloeiing van computationele netwerkwetenschappen en (klinische) neurowetenschappen opent verschillende nieuwe mogelijkheden om hersenstructuur en -functie te benaderen vanuit een complex systeemperspectief.

Tijdens de zwangerschap ontwikkelen verschillende stress gerelateerde neurale netwerken en paden die betrokken zijn bij veerkracht en kwetsbaarheid (**hoofdstuk 2**). Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan interindividuele verschillen in gedrags- en cognitieve ontwikkeling is echter niet volledig begrepen. In dit proefschrift verken ik twee onderzoeksvragen waarin ik (i) de netwerken van het onvolgroeide neonatale brein in kaart breng en modelleer om de impact van postnatale stress op immature netwerkarchitectuur te onderzoeken en (ii) gezondheid en de toekomstige verbetering van ziekte te voorspellen. Ten eerste onderzoek ik de differentiële effecten van postnatale stress op de ontwikkeling van structurele en functionele hersennetwerken en de interindividuele deviatie in ontwikkeling (**Deel I**). Ten tweede onderzoek ik het effect van postnatale stress op structurele hersenverbindingen en de neurobiologische veranderingen die onderscheid zouden kunnen maken tussen veerkrachtige en kwetsbare neonaten (**Deel II**).

HET ONTWIKKELINGSTEMPO VAN GROOTSCHALIGE HERSENNETWERKEN (DEEL I)

In het algemeen is er de wijdverbreide opvatting dat stress verband houdt met een vertraagde hersenontwikkeling, met *tekorten* zoals lagere hersenvolumes, lagere witte stof, en lagere functionele connectiviteitspatronen bij te vroeg geboren neonaten ten opzichte van controles die op tijd zijn geboren. Recente ontwikkelingsstudies stelden een meer genuanceerde theorie voor, een *compromis in ontwikkeling*. Een kind zou zich aan een onvoorspelbare en harde omgeving kunnen aanpassen door een verhoogde (angstige) waakzaamheid voor stressoren. Er kan een verschuiving plaatsvinden in de ontwikkelingsstadia; een herkalibratie met de focus op maturatie van de hersennetwerken die nodig zijn voor een verhoogde waakzaamheid en adaptieve reacties in stressvolle omgevingen, bijvoorbeeld het salience-netwerk. Hieraan kunnen echter kosten verbonden zijn, bijvoorbeeld minder cognitieve controle. De in **Deel I** van dit proefschrift beschreven studies werden uitgevoerd om de differentiële effecten van postnatale stress en de potentiële "*ontwikkelingscompromis*" in de vroege hersenontwikkeling te testen, met behulp van grijze stof covariantie (**Hoofdstuk 3; Thesis hypothesis I**) en functionele connectiviteit (**Hoofdstuk 4; Thesis hypothesis II**) patronen.

Hoofdstuk 3 onderzocht het effect van postnatale stress op maturatieve covariantiepatronen van drie grootschalige hersennetwerken, namelijk SN, DMN, ECN, in een cohort van extreem te vroeg geboren neonaten. Neonaten die aan hoge stress waren blootgesteld, vertoonden een hogere maturatie covariantie voor de SN, een netwerk dat emoties verwerkt, en een lagere maturatie covariantie voor het DMN. Daarnaast vertoonden neonaten blootgesteld aan hoge stress een lagere maturatieve covariantie tussen het SN en het DMN. Vervolganalyses lieten een meer genuanceerd patroon zien, waarbij een ontkoppeling binnen het DMN en tussen het DMN-SN al werd waargenomen bij neonaten blootgesteld aan milde stress, terwijl de verhoogde koppeling van het SN alleen werd waargenomen bij neonaten blootgesteld aan het hoogste stressniveau. Deze studie toonde bewijs voor een "*ontwikkelingscompromis*" in vroege hersen maturatie, wat wijst op een netwerk specifieke herprioritering van ontwikkelingstrajecten van de SN ten koste van de DMN.

Het doel van **hoofdstuk 4** was om voort te borduren op de bevindingen van **hoofdstuk 3**, en (i) het ontwikkelingspatroon van functionele grootschalige hersennetwerken te modelleren in een cohort van premature en voldragen pasgeborenen, (ii) de versnelde (of vertraagde) maturatie te onderzoeken als functie van postnatale stress, en (iii) de klinische waarde van netwerkfwijking voor later gedrag en cognitie te onderzoeken. Onze bevindingen bevestigen de netwerk specifieke ontwikkelingstrajecten, waarbij primaire-orde netwerken een steilere, niet-lineaire associatie met leeftijd vertonen.

Verder stel ik vast dat postnatale stress geassocieerd is met een hogere functionele connectiviteit dan wat verwacht zou worden op basis van de populatie centielen, d.w.z. een mogelijke versnelde maturatie. Deze resultaten zijn consistent met een versnelde maturatie theorie waarin het visuele netwerk, SN en DMN sneller rijpen bij neonaten die meer postnatale stress hebben ervaren. Ten slotte is deze afwijking van de normatieve ontwikkeling klinisch relevant, omdat het voorspellend is voor gedrags- en cognitieve resultaten op korte termijn.

Ik kon een versnelde maturatie van grijze stof covariantie en functionele connectiviteit aantonen bij prematuren. Hoewel de resultaten van **hoofdstukken 3 en 4** op het eerste gezicht overeen lijken te stemmen, vond ik geen bewijs voor een "*ontwikkelingscompromis*" op functioneel niveau. Ten eerste zijn structurele en functionele netwerken sterk van elkaar afhankelijk. Er is aangetoond dat de onderliggende structurele netwerkeigenschappen een essentiële rol spelen bij het vormgeven van functionele netwerken. Ondanks deze afhankelijkheid kan een structureel verstoord brein functioneel compenseren, bv. verhoogde functionele connectiviteit van het DMN na hippocampusbeschadiging. Ten tweede kan de tegenstrijdigheid methodologisch zijn, wat illustreert hoe de operationalisering van grootschalige hersennetwerken, d.w.z. modaliteit en leeftijd, de waargenomen maturatie patronen kan beïnvloeden.

Met deze tegenstrijdigheden in gedachten, de in **Hoofdstukken 3 en 4** getoonde ontwikkelingsplasticiteit geeft ons een beeld van hoe de hersenen ontwikkelen als gevolg van de omgeving. Deze nieuwe bevindingen illustreert hoe een onvoorspelbare en harde omgeving het ontwikkelingstempo van de onvolgroeide hersenen kunnen veranderen. Verscheidene deskundigen op het gebied van evolutionaire en ontwikkelingspsychologie hebben betoogd dat kinderen vroege ervaringen gebruiken om hun ontwikkeling op lange termijn te sturen. Omgaan met de dreiging en snel veranderende omstandigheden vergt een aanzienlijke investering in energie, waardoor neonaten afwegingen maken die voorrang geven aan de ontwikkeling van specifieke hersennetwerken (SN boven DMN) en gedragsfenotype (minder internaliserende symptomen ten koste van cognitie). **Hoofdstuk 4** laat zien dat de reactie van neonaten op ongunstige ervaringen in het vroege leven adaptief of pathologisch kan zijn afhankelijk van de context, een concept getheoretiseerd door de *match/mismatch hypothese*. Onze resultaten wijzen erop dat neonaten die zijn blootgesteld aan een ongunstige omgeving beter kunnen omgaan met uitdagende situaties, zoals blijkt uit lagere internaliserende symptomen.

Conclusie van deel I**De bevindingen illustreren dat:**

- I. postnatale stress geassocieerd is met een versnelde rijping van specifieke grootschalige hersennetwerken.
- II. het ontwikkelingstempo van grootschalige hersennetwerken van invloed kan zijn op de gedrags- en cognitieve ontwikkeling op tweejarige leeftijd.

VEERKRACHT EN KWETSBAARHEID (DEEL II)

Zoals gesteld in de algemene inleiding van dit proefschrift, zijn de individuele eigenschappen die een adaptieve of maladaptieve uitkomst mogelijk maken afhankelijk van de unieke neurobiologische capaciteit van elk individu. Het is mogelijk dat het vermogen om te compenseren voor harde en onvoorspelbare omstandigheden al vroeg in het leven aanwezig is. Het onderzoek beschreven in het tweede deel van dit proefschrift (**Deel II**) had tot doel de neurobiologische fundamenteën van veerkracht en kwetsbaarheid na postnatale stress te ontrafelen (**Hoofdstuk 5**). In deze studie onderzocht ik de invloed van postnatale stress op de ontwikkeling van structurele (witte stof) connectiviteit. Verder heb ik onderzocht of veranderingen in de macroschaal netwerkarchitectuur op term-equivalente leeftijd kwetsbaarheid voor angst gerelateerde symptomen tijdens de vroege kindertijd (2-5 jaar) kan voorspellen. De resultaten van **deel II** helpen bij het verklaren van de neurobiologische veranderingen in het connectoom die ten grondslag liggen aan de mate van stressbestendigheid (**Thesis hypothesis III**).

In **hoofdstuk 5** concludeerde ik dat (i) postnatale stress geassocieerd is met een vertraagde ontwikkeling in een deelnetwerk van structurele verbindingen, (ii) vergelijkbare blootstelling aan een stressvolle omgeving verschillende uitkomsten kan hebben, en (iii) veerkrachtige neonaten, d.w.z. individuen die een stress-onderactiviteit vertonen, gekenmerkt worden door een hogere connectiviteit in gebieden die betrokken zijn bij *bottom-up* emotieregulatie, bv. amygdala en hippocampus. Deze resultaten maken het relevant om te speculeren over de individuele kenmerken die van invloed zijn op de variatie in het vermogen van de neonat om specifieke neurale verbindingen te behouden bij chronische blootstelling aan stress. Blootstelling aan een stressvolle omgeving zou kunnen leiden tot een context-specifieke aanpassing die bepaalde cognitieve functies vergemakkelijkt en zo (toekomstige) stressbestendigheid bevordert. Welke neurobiologische en cognitieve mechanismen mediëren de ontwikkeling van stressbestendige vaardigheden? Er is voorlopig bewijs dat prematuriteit gepaard gaat met alternatieve strategieën voor inhibitie, perceptie, en geheugen. Deze aanpassingen zouden een efficiëntere of

adaptieve regulering van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras en een verhoogde remmende controle kunnen vergemakkelijken. **Hoofdstuk 5** levert robuust bewijs voor de door stress veroorzaakte veranderingen in de structurele connectiviteit en het vermogen van sommige neonaten om globale connectiviteit in specifieke gebieden te behouden of te compenseren. Dit resultaat suggereert dat we onze aandacht moeten richten op gebieden die belangrijk zijn voor *bottom-up* emotieregulatie.

Conclusie van deel II

De bevindingen illustreren dat:

- I. postnatale stress de groei van een deelnetwerk van structurele verbindingen beïnvloedt.
- II. veerkracht wordt gekenmerkt door een aangeboren, of compenserend, vermogen tot verhoogde globale connectiviteit van gebieden die betrokken zijn bij *bottom-up* emotieregulatie.

Concluderend, in dit proefschrift heb ik de uiteenlopende effecten van prematuriteit en postnatale stress op de vroege hersenontwikkeling onderzocht. Dit is bereikt door (i) een uitgebreide literatuurstudie (**hoofdstuk 2**), (ii) het gebruik van geavanceerde statistische analysetechnieken, en (iii) het gebruik van grote populatie cohorten. De resultaten zijn geïntegreerd in een herconceptualisatie van vroeggeboorte en postnatale stress en worden hieronder besproken.

HET CONCEPTUELE MODEL VAN PREMATURITEIT EN POSTNATALE STRESS HERDEFINIËREN: VAN TEKORT NAAR AANPASSING

Vooruitgang in het begrijpen van de etiologie van prematuriteit en de effecten van postnatale stress, met het uiteindelijke doel van klinische vertaling, is afhankelijk van voortdurende verfijning van conceptuele modellen. De theoretische benadering moet rekening houden met de immense complexiteit van de zich ontwikkelende hersenen, omgevingsinvloeden en gedrag. Een bruikbaar model van postnatale stress moet rekening houden met de enorme heterogeniteit in uitkomsten en de belangrijke concepten van *equifinaliteit* (d.w.z., verschillende vroege ervaringen die tot vergelijkbare uitkomsten leiden) en *multifinaliteit* (d.w.z., vergelijkbare vroege ervaringen die tot verschillende uitkomsten leiden). Stress wordt vaak geconceptualiseerd als het beïnvloeden van hersenen en gedrag in één richting (*ongunstig*), maar genuanceerde conceptualisaties (zoals voorgesteld in de volgende

paragraaf) die empirische vooruitgang mogelijk maken, moeten rekening houden met de evolutionaire adaptiviteit van bepaalde ontwikkelingstrajecten.

Terwijl veranderingen in neurobiologie of gedrag na blootstelling aan postnatale stress vaak worden geïnterpreteerd als ongunstig (*tekorten*), stelt het huidige proefschrift een ander standpunt voor dat de adaptieve aard van sommige fenotypes na stress benadrukt (*contextueel aanpassingsvermogen*). Met andere woorden, dergelijke ontogenetische aanpassingen zouden het vermogen van een prematuur geboren kind om te overleven of om te gaan met een harde en onvoorspelbare omgeving kunnen verbeteren. Postnatale stress na vroeggeboorte moet bidirectioneel worden opgevat, waarbij sommige neonaten veerkrachtig en adaptief gedrag kunnen bevorderen in het licht van toekomstige stressoren. Dit vereist een genuanceerder begrip van de neurobiologische en gedragsmatige gevolgen van postnatale stress. We moeten onze formuleringen heroverwegen, met name de verwijzing naar *tekorten* na vroeggeboorte, en zorgvuldig nadenken over kaders die de nadruk leggen op aanpassing en misschien zelfs gebieden met verbeterde functionaliteit als gevolg van stress, zoals het principe van *verborgen talenten*. Dit proefschrift geeft geen inzicht in de potentiële *verborgen talenten* na een vroeggeboorte; we staan aan het begin van het begrijpen van de volledige complexiteit van heterogene ontwikkelingstrajecten na vroeggeboorte. Het opnieuw definiëren van het conceptuele model van prematuriteit en postnatale stress kan leiden tot belangrijke wetenschappelijke vooruitgang en veranderingen in het vaak heersende perspectief van *tekorten* dat kan bijdragen aan de stigmatisering van te vroeg geboren kinderen die een moeilijke start in het leven hebben gehad.

Aanpassing na een vroeggeboorte is niet beperkt tot specifiek neuraal herstel of compensatie en omvat ook het ontwikkelen van nieuwe strategieën of routes voor functies. Gedragscompensatie vergemakkelijkt functioneel herstel door aangeboren strategieën, compensatie en aanpassing aan de omgeving. Deze aanpassingen kunnen zich op verschillende manieren voordoen: (i) spontaan, bijvoorbeeld het aangeboren vermogen om goed om te gaan met tegenslagen bij neonaten met aanleg voor positieve emotionele reactiviteit en kalmte; (ii) het kan gaan om "substitutie van functie" of de ontwikkeling van compenserende strategieën. Neonaten kunnen niet op hun ouders rekenen en kunnen een versnelde emotionele ontwikkeling vertonen (d.w.z. onafhankelijke (niet door de ouders gereguleerde) emotieregulatie); en (iii) omgevingsverrijking, waarbij externe strategieën zoals een stimulerende thuisomgeving worden ingezet. Al met al geeft de verandering van perspectief, waarbij te vroeg geboren kinderen worden beschouwd als contextueel gevoelig en in staat om interne of externe strategieën toe te passen ter compensatie van een harde en onvoorspelbare vroege omgeving, aanleiding tot nieuwe empirische studies die zich richten op adaptieve ontwikkelingsmechanismen.

CONCLUSIE

Concluderend laten de resultaten van dit proefschrift zien dat postnatale stress een differentiële, netwerk specifieke, impact heeft op neonatale hersenontwikkeling, wat wijst op een contextuele aanpassing aan een harde en onvoorspelbare omgeving. De gevoeligheid voor de omgeving kan ten goede of ten kwade zijn, en omgevingsverrijking kan leiden tot neurale herstel of compensatie. De gevoeligheid voor postnatale stress verschilt tussen te vroeg geboren neonaten en geeft inzichten in de mechanismen van veerkracht en kwetsbaarheid in de vroege kinderjaren. Het is nog te vroeg om deze bevindingen te vertalen naar klinische implicaties. Een herconceptualisering (d.w.z. van *dysfunctie-georiënteerd* naar *stressaanpassing*) van vroeggeboorte en postnatale stress is nodig om de volledige complexiteit en heterogeniteit van ontwikkelingsuitkomsten te begrijpen.