

University of Groningen

Structural and neurochemical correlates of Tourette's disorder and attention-deficit hyperactivity disorder

Forde, Natalie

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Forde, N. (2017). *Structural and neurochemical correlates of Tourette's disorder and attention-deficit hyperactivity disorder*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

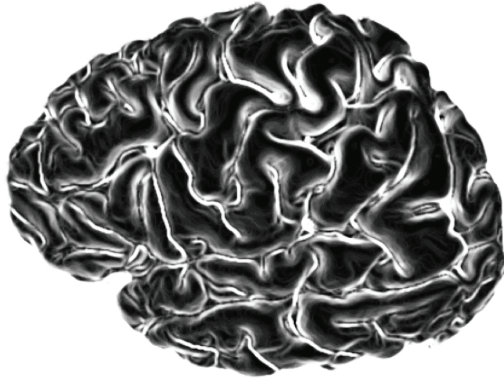
Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Appendix

Nederlandse Samenvatting



Neuronale ontwikkeling is complex. Het brein is complex. Ontwikkelingsstoornissen zijn complex. Beeldvormende technieken zijn complex. Gedrag is complex. In dit proefschrift komt elk van deze onderwerpen aan bod, met het doel verschillende aspecten van ontwikkelingsneurobiologie, ontwikkelingsstoornissen en beeldvormende technieken in kaart te brengen.

In deze thesis presenteer ik een verzameling artikelen die zich voornamelijk richten op de neuroanatomie en neurochemische correlaten van Tourette syndroom (TS) en Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Echter, in sommige artikelen wordt tevens gekeken naar andere ontwikkelingsstoornissen, of ligt de focus op enkel ADHD of op de gezonde ontwikkeling van het brein.

Neuronale ontwikkeling

Neuronale ontwikkeling is een brede term waarmee veranderingen worden aangeduid in het zenuwstelsel die plaatsvinden tijdens de zwangerschap, kindertijd, adolescentie en jongvolwassenheid. Psychiatrische stoornissen die ontstaan tijdens de kindertijd worden ontwikkelingsstoornissen genoemd. Aangenomen wordt dat deze stoornissen het resultaat zijn van afwijkende ontwikkeling van het brein en cognitieve functies.

Ontwikkelingsstoornissen

De vijfde editie van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) onderscheidt verschillende ontwikkelingsstoornissen. Echter, omdat de verschillende stoornissen onderling veel overeenkomsten vertonen en bovendien vaak co-morbide zijn, is het uitgesproken zinvol om deze categorie van stoornissen als geheel te onderzoeken. Door patiëntgroepen samen te voegen kan men onderzoek doen naar mogelijke gemene delers in de etiologie en pathofysiologie van ontwikkelingsstoornissen.

TS wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van meerdere motorische, en één of meerdere fonetische tics, die over de tijd fluctueren in intensiteit, frequentie en ernst. Psychiatrische comorbiditeit komt vaak voor bij TS, met een geschatte levenslange prevalentie die kan oplopen tot 86%. De meest voorkomende comorbiditeiten zijn ADHD (~50%) en obsessief compulsieve stoornis (OCD; 20-60%), maar ook stoornissen in het autistisch spectrum (ASD) komen vaker voor dan je op basis van toeval zou verwachten.

ADHD is een veel voorkomende ontwikkelingsstoornis die wordt gekenmerkt door pervasieve en leeftijds-inadequate aandachtsproblemen en/of hyperactiviteit en impulsiviteit, die in het dagelijks leven tot problemen leiden. OCD wordt gekenmerkt door terugkerende onvrijwillige gedachten of beelden (obsessies) en repetitief (mentaal) gedrag (compulsies) die gepaard gaan met angst, veel tijd in beslag nemen en het dagelijks functioneren beperken. ASD kenmerkt zich door problemen in de sociale interactie en communicatie, alsmede beperkte en repetitieve gedragingen,



interesses en activiteiten, en afwijkende verwerking van sensorische prikkels.

Gedeelde etiologie en pathofysiologie van ontwikkelingsstoornissen

Er zijn aanwijzingen dat verschillende ontwikkelingsstoornissen in verband kunnen worden gebracht met dezelfde genetische risicofactoren, en dat mogelijk dezelfde hersengebieden betrokken zijn bij verschillende stoornissen. Het cortico-striatale-thalamo-corticale (CSTC) systeem wordt het vaakst in verband gebracht met ontwikkelingsstoornissen. Deze neuronale netwerken zijn herhaaldelijk aangewezen als etiologisch centrum. Dysfunctie in deze netwerken zou leiden tot specifieke symptomen zoals tics, obsessies, dwang, hyperactiviteit en afwijkingen in de verwerking van beloning.

Ondanks aanwijzingen dat de structuur en neurotransmitterfunctie in de CSTC circuits afwijkend is in TS, ADHD, OCD en ASD, is het bewijs niet doorslaggevend. Bovendien geeft zowel de complexiteit binnen- als de overlap tussen deze heterogene stoornissen aanleiding tot meer onderzoek naar de gemeenschappelijke en onderscheidende correlaten van de stoornissen en symptomen.

Doelen

Deze thesis heeft als doel om zowel unieke als gedeelde neurale kenmerken van TS en ADHD te beschrijven. The focus ligt daarbij meestal op structurele en neurochemische aspecten van CSTC netwerken. Daarnaast hebben we gepoogd om de veranderingen in kaart te brengen die gepaard gaan met de hersenontwikkeling van kinderen/jongeren met en zonder ADHD.

Samenvatting per hoofdstuk

Hoofdstuk 2 wordt beschreven hoe het onderzoek dat is opgenomen in dit proefschrift is ingebed in het internationale TS-EUROTRAIN netwerk. Het netwerk is erin geslaagd om samenwerking te stimuleren tussen onderzoekers van TS, en heeft daarmee bijgedragen aan verdere ontwikkeling van de kennis over TS. Verschillende publicaties op het gebied van genetica, neuroimaging en diermodellen zijn inmiddels verschenen, en meer onderzoek zal in de toekomst uit het netwerk voortkomen.

De hoofdstukken 3-6 onderzoeken op verschillende manieren de rol van CSTC circuits in ontwikkelingsstoornissen. Hoewel de focus primair ligt op TS en ADHD, worden ook symptomen van ASD en OCD in aanmerking genomen. Eerder onderzoek geeft geen eenduidig antwoord op de vraag of en hoe veranderingen in CSTC loops geassocieerd zijn met TS en ADHD in kinderen. De structuur van de basale kernen en van de wittestofbanen die de basale kernen verbinden met de frontaalschors zijn onze primaire interessegebieden. Daarnaast is de anterior cingulate cortex (ACC) eerder in verband gebracht met zelf-regulatie en daarmee met gedrag dat in meerdere stoornissen voorkomt, zoals compulsiviteit en impulsiviteit. De

hoofdstukken 3-6 zijn als volgt opgebouwd:

Hoofdstuk 3 beschrijft de unieke en gedeelde kenmerken in de structuur van de basale kernen bij kinderen met TS en/of ADHD. Analyses van zowel volume als vorm laten geen verband zien tussen de structuur van de basale kernen en de aanwezigheid van TS, de ernst van ADHD symptomen, of de interactie tussen TS en ADHD symptomen.

Een vergelijkbare benadering is gekozen in **hoofdstuk 4**, echter ditmaal wordt gekeken naar de structuur van de witte stofbanen die de basale kernen en de thalamus verbinden met de frontaalschors (CSTC witte stofbanen). Opnieuw wordt geen verband gevonden tussen structurele veranderingen in de CSTC circuits enerzijds, en TS, ADHD en de interactie tussen TS en ADHD anderzijds.

In **hoofdstuk 5** wordt de relatie onderzocht tussen glutamaat in CSTC gebieden (links dorsaal striatum en bilateraal ACC) en TS en/of ADHD. Er wordt geen verband gevonden met TS, ADHD of de combinatie van TS en ADHD, echter er wordt een positief verband gevonden tussen glutamaat in de ACC en obsessief-compulsieve symptomen bij kinderen met TS. Na correctie voor multiple testing is deze bevinding echter niet langer significant.

Hoofdstuk 6 borduurt voort op de methoden van hoofdstuk 3-5 door verschillende modaliteiten te combineren. Anatomische, diffusie en neurochemische data wordt met geavanceerde technieken gelijktijdig geanalyseerd. Van een klein gebied in de ACC worden verschillende kenmerken van de corticale cyto-architectuur geëxtraheerd. Het doel is te onderzoeken hoe de verschillende parameters zich verhouden tot de celdichtheid in de cortex, en tot symptomen die in verschillende ontwikkelingsstoornissen voorkomen. Voor dit hoofdstuk wordt de onderzoeksgroep van deelnemers met TS en ADHD aangevuld met deelnemers met ASD en OCD uit de COMPULS studie. We vinden dat gemiddelde diffusiviteit (MD) negatief correleert met de concentratie van neurochemische elementen. Met andere woorden: de diffusie van water wordt geremd door de aanwezigheid van cellen (zowel neuronen als glia cellen). In tegenstelling tot onze hypothese zien we geen verband tussen neurochemische concentraties of MD en de intrinsieke kromming (IC) van de oppervlakte van de cortex. Tot slot vinden we in de gehele groep een negatief verband tussen MD en de ernst van de symptomen van autisme. Deze bevinding suggereert dat in verschillende ontwikkelingsstoornissen een hogere celdichtheid in de ACC gerelateerd is aan symptomen van autisme.

In **Hoofdstuk 7** onderzoeken we de gehele cortex in plaats van enkel de gebieden geassocieerd met CSTC circuits. We toetsen de hypothese dat de intrinsieke kromming van de cortex gevoeliger zal zijn voor veranderingen in corticale verbindingen over korte afstand, in vergelijking met lokale gyrificatie van de cortex (LGI). We vergelijken zowel lokale gyrificatie als intrinsieke kromming van de cortex tussen deelnemers met ADHD, deelnemers met een broer of zus met ADHD, en deelnemers uit gezinnen waarin géén ADHD voorkomt. We vinden geen verschillen in corticale gyrificatie of kromming tussen deze drie groepen.

Tot slot onderzoeken we in **Hoofdstuk 8** de normatieve ontwikkeling van de



cortex tijdens de adolescentie voor jongens en meisjes. Tevens wordt onderzocht hoe verschillende parameters van de oppervlakte van de cortex (corticale dikte, corticale oppervlakte, lokale gyrificatie en intrinsieke kromming) zich tijdens deze ontwikkeling tot elkaar verhouden. Door meerdere corticale parameters gelijktijdig te analyseren, stellen we vast dat de verschillende parameters deels overlappende en deels unieke informatie geven over de ontwikkeling van de cortex. Het heeft daarmee meerwaarde om elk van de parameters in ogenschouw te nemen. We concluderen ook dat de samenhang van parameters niet hetzelfde is in verschillende hersengebieden. Tot slot vinden we dat de parameters van elkaar verschillen in de mate waarin - en de manier waarop - ze samenhangen met leeftijd en geslacht.

CSTC netwerken in ontwikkelingsstoornissen

Samengenomen leveren de bevindingen in hoofdstuk 3-6 geen bewijs dat anatomische en neurochemische aspecten van de CSTC loops betrokken zijn bij TS of ADHD in kinderen. Zowel TS als ADHD zijn in eerder onderzoek in verband gebracht met veranderingen in het volume van de basale kernen, de structuur van CSTC wittestofbanen en de glutamaat-concentratie in CSTC netwerken, echter dergelijke bevindingen worden niet consistent gerapporteerd. Mogelijk zijn veranderingen in onze onderzoeksgroep dusdanig subtiel dat ze niet kunnen worden gedetecteerd gegeven het aantal deelnemers in onze onderzoeksgroep.

Hoofdstuk 5 beschrijft een mogelijk positieve correlatie tussen het glutamaat-niveau in de ACC en obsessief-compulsieve symptomen in deelnemers met TS. Verhoogde ACC glutamaat is mogelijk geassocieerd met afwijkingen in de cognitieve controle, die kunnen leiden tot obsessief en compulsief gedrag. Meer onderzoek is nodig om te bepalen of de huidige bevinding op trend-niveau ook standhoudt in een groep van kinderen met OCD, of in groepen kinderen met verwante ontwikkelingsstoornissen zoals ASD. Bovendien is het interessant te onderzoeken of in volwassenen met TS hetzelfde verband bestaat tussen ACC glutamaat en obsessief-compulsieve symptomen.

In hoofdstuk 6 vinden we dat, in groepen kinderen met verschillende ontwikkelingsstoornissen, de ernst van symptomen van autisme negatief samenhangt met MD in de ACC. Hieruit maken we op dat deelnemers met autistische kenmerken mogelijk een hogere celdichtheid hebben in de ACC vergeleken met deelnemers zonder deze kenmerken. Eerder onderzoek heeft al cyto-architecturale veranderingen aangetoond in ASD, echter uitsluitend in volwassenen. In hoofdstuk 6 wordt voor het eerst een verband gepresenteerd tussen ASD kenmerken en cyto-architecturale veranderingen in een groep kinderen met verschillende ontwikkelingsstoornissen.

Omdat we enkel structurele en neurochemische veranderingen in de CSTC netwerken onderzochten kunnen we geen uitspraken doen over de functie van deze netwerken in kinderen met TS en ADHD. Functionele MRI studies hebben afwijkingen aangetoond in de activiteit van CSTC netwerken (alsmede in andere systemen) in verschillende ontwikkelingsstoornissen. Over de relatie tussen hersenstructuur, hersenfunctie en

ontwikkelingsstoornissen is echter onvoldoende bekend. Toekomstig onderzoek gebaseerd op het huidige cohort en daarbuiten zal meer inzicht geven in functionele afwijkingen bij TS en ADHD. Dergelijk onderzoek heeft baat bij een dimensionele benadering, en bij het combineren van verschillende diagnostische categorieën in één onderzoeksgroep. Daarmee kan meer inzicht worden verworven in de gedeelde en unieke aspecten van verschillende ontwikkelingsstoornissen.

Conclusie

De bevindingen van dit promotieonderzoek bieden geen ondersteuning voor een verband tussen de structuur van CSTC circuits en TS en/of ADHD bij kinderen. Obsessief-compulsieve symptomen in TS zijn mogelijk geassocieerd met de glutamaat concentratie in de ACC, en symptomen van autisme in verschillende ontwikkelingsstoornissen zijn mogelijk geassocieerd met de cyto-architectuur van de ACC. Deze bevindingen bieden veelbelovende aanknopingspunten voor toekomstig onderzoek naar veranderingen in het brein die samengaan met symptomen van autisme en OCD. In toekomstig onderzoek is een dimensionele benadering is van belang, alsmede longitudinaal onderzoek naar het beloop van de verschillende ontwikkelingsstoornissen. Mogelijk kan dergelijk onderzoek inzicht geven in de verschillen tussen neurale kenmerken van ontwikkelingsstoornissen bij kinderen en volwassenen.



