

A dynamic model of the onset of clinical psychosis from an epidemiological perspective

Citation for published version (APA):

Domínguez Barrera, M. D. G. (2009). *A dynamic model of the onset of clinical psychosis from an epidemiological perspective*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2009

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

This thesis, *A Dynamic Model of the Onset of Clinical Psychosis from an Epidemiological Perspective*, examines the psychosis phenotype as it exists in nature and the dynamic process of psychosis evolution from mental wellbeing to the onset of clinical psychosis, from an epidemiological perspective.

Chapter 1 describes epidemiological methods examining person-environment interactions and how they influence the development of major psychiatric disorders. It focuses on the occurrence of the psychosis phenotype in nature and the potentially predictive value of conceptualizing the evolution of psychosis as a dynamic process. Psychosis is firstly considered within the clinical setting, where psychosis was initially described, investigated and conceptualized. Clinical heterogeneity is not fully explained by the categorical diagnoses found in the current classification systems. One way to more fully define the phenomenological variation is to search for patterns of overlap across symptom dimensions. A narrative review of inter-dimensional correlations is presented, as well as associations between psychosis dimensions and the intermediary phenotype of neurocognition. In this context, a consilience model of clinical psychosis, which integrates cognitive and neurobiological theories of psychosis and, in particular, establishes links among phenomenological heterogeneity, intermediary phenotypes and pathophysiological processes, is presented.

Secondly, the population-based studies of psychotic-like experiences and the continuity between clinical and subclinical psychosis phenotypes are presented together with their conceptual implications for the consilience model of psychosis. The crucial issues of psychometric assessment with self-report instruments and that of clinical relevance are discussed in order to introduce the aims of the present thesis: (i) to assess how universal psychotic symptoms are and to introduce the possibility that they represent quantitative variations of normal human mentation, and (ii) to test the epidemiological prediction of a dynamic model to the onset of clinical psychosis. For that purpose, the prospective, observational Early Developmental Stages of Psychopathology (EDSP) study consisting of a large, general population sample of 3021 adolescents and young adults from Munich, Germany, followed over a period of up to ten years is presented.

Chapter 2 investigates the association between psychotic psychopathology and the intermediary phenotype of neurocognition in non-affective psychosis since demonstrating differential patterns of cognitive performance among the different psychopathological dimensions could yield insight into the underlying mechanisms which result in the ubiquitous heterogeneity inherent in the psychosis phenotype. A systematic review of published studies examining the correlations between symptom dimensions and neuropsychological performance was performed- the abstracts of 3129 articles were examined for possible inclusion in the analysis. Our meta-analysis (58 studies, 5009 individuals) showed negative and disorganized dimensions to be significantly but modestly associated with cognitive deficits, whereas affective and positive dimensions were not. The patterns of association for the four psychosis dimensions were stable across neurocognitive domains and independent of age, gender and chronicity of illness. We therefore concluded that psychotic symptoms and neurocognition are not entirely orthogonal, suggesting that differential cerebral mechanisms may underlie the disorganized and negative symptoms dimensions *versus* positive and affective ones.

Chapter 3 describes data from the large EDSP sample of adolescents and young adults in the general population. To our knowledge, this is the first study examining the influence of persistence of subclinical psychotic experiences in relation to the transition to clinically relevant psychosis. The hypothesis was investigated that developmental expression of psychometric risk, in the form of subclinical psychotic experiences in the general population, is usually transitory but in some instances may become abnormally persistent and progress to a clinical psychotic state. The findings are i), subclinical psychosis was confirmed to be common and mostly transitory, ii) persistent subclinical positive psychotic-like symptoms are a marker of emerging clinical relevant psychopathology. A dose-response gradient was demonstrated: the longer the duration of subclinical psychosis, the greater the risk of developing clinical impairment, iii) although most subclinical psychosis was transitory, relationship between the clinical and the subclinical manifestations was not negligible: a significant proportion of psychotic disorders were best conceptualised as the poor outcome of a relatively common developmental phenotype characterised by persistence of psychometrically detectable subclinical psychotic experiences. For some individuals, psychosis is thus the result of a long developmental process of subclinical experiences and functional deficits. This may be summarised descriptively as a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. Possible mechanisms explaining the transition from persistence of subclinical psychosis to impairment are likely based on behavioural, environmental and neurobiological interactions.

Chapter 4 describes data from the EDSP study connecting reality distortion and affective dysregulation from a risk perspective, at a population-based level. It

examines the relationship between attenuated positive and affective symptoms and the onset of clinical psychosis. The results suggest that psychotic experiences in the general population are associated with affective dysregulation, and provide evidence of a dose response gradient. Furthermore, persistence of psychotic-like experiences and the onset of impairment are higher when affective dysregulation is present. In light of the accumulating evidence suggesting an overlap in genetic liability, across the different psychosis categories, our findings suggest genetic liabilities underlying affective and non-affective psychotic syndromes may be expressed as correlated dimensions in the general population. The longitudinal prediction of reality distortion in affective dysregulation is discussed in the context of existent psychological models of symptom formation and neurobiological activity, suggesting a process of misassignment of emotional salience underlying this connection.

Chapter 5 describes data from the EDSP study examining the natural occurrence of negative symptoms in the general population and if and how attenuated positive and negative measures of psychopathology, from a risk perspective, may contribute to the onset of clinical psychosis. A priori hypotheses suggest that cognitive/negative symptoms associated with schizophrenia may represent alterations in brain development associated with distributed genetic risk. When combined with stress-related environmental exposures, a final common pathway of neurotransmitter dysregulation may result in the onset of positive psychotic symptoms. This study highlighted the natural occurrence of attenuated negative symptoms in otherwise healthy individuals, independent of antipsychotic treatment. Negative symptoms revealed a pattern of socio-demographic associations indicative of developmental impairment, whereas the positive symptoms were associated with environmental risk factors such as trauma, cannabis use and urbanicity. Both psychosis dimensions were frequent and occurred in combination more often than predicted by chance. Negative symptoms predicted positive symptoms over time, and co-occurrence of positive and negative symptoms was predictive of clinical relevance in terms of secondary functional impairment and help-seeking behaviour. Results suggested that the liabilities underlying negative features of psychotic illness are distributed at a population level and drive the ontogenesis of positive psychotic experiences after exposure to environmental risks, increasing the likelihood of impairment and need for care.

In **Chapter 6**, the results of this thesis including the systematic review of clinical studies and the population-based studies are discussed and integrated into *A Dynamic Model of the Onset of Clinical Psychosis from an Epidemiological Perspective*. Nosological and clinical implications of the findings of this thesis are provided as well as directions for future research.

SAMENVATTING

Deze thesis, *Een dynamisch model van het begin van klinische psychose vanuit een epidemiologisch perspectief*, onderzoekt het psychosefenotype zoals het bestaat in de natuur en het dynamische proces van psychose-evolutie van mentaal welzijn naar het begin van klinische psychose, vanuit een epidemiologisch perspectief.

Hoofdstuk 1 beschrijft epidemiologische methodes die interacties onderzoeken tussen persoon en omgeving en de invloed daarvan op het ontwikkelen van belangrijke psychiatrische stoornissen. Het hoofdstuk focust op het voorkomen van het psychosefenotype in de natuur en de potentiële voorspellende waarde voor het conceptualiseren van de evolutie van een psychose als een dynamisch proces.

Psychose wordt in de eerste plaats gezien binnen het klinische kader, waarin men psychose voor het eerst beschreef, onderzocht en conceptualiseerde. Klinische heterogeniteit wordt niet volledig verklaard door de categorische diagnoses in de huidige classificatiesystemen. Een manier om de fenomenologische variatie volledig te definiëren is om te zoeken naar overlappingspatronen in de symptoomdimensies. Een narratief overzicht van inter-dimensionale correlaties wordt voorgesteld, alsook verbanden tussen psychosedimensies en het intermediaire fenotype van neurocognitie. In deze context wordt een verzoeningsmodel van klinische psychose voorgesteld dat cognitieve en neurobiologische theorieën over psychose integreert en, in het bijzonder, verbanden legt tussen fenomenologische heterogeniteit, intermediaire fenotypen en pathofysiologische processen.

In de tweede plaats worden de op populatie gebaseerde studies van op psychose gelijkende ervaringen en de continuïteit tussen klinische en subklinische psychosefenotypen voorgesteld samen met hun conceptuele implicaties voor het verzoeningsmodel van psychose. De cruciale kwesties van psychometrische beoordeling met tools voor zelfrapportage en van klinische relevantie worden besproken ter inleiding van de doelstellingen van deze thesis: (i) beoordelen hoe universeel psychotische symptomen zijn en het suggereren dat ze kwantitatieve variaties vertonen van de normale menselijke geestestoestand, en (ii) het testen van de epidemiologische voorspelling van een dynamisch model tot het begin van klinische psychose. Hiervoor wordt de toekomstgerichte, observationele studie

Early Developmental Stages of Psychopathology (EDSP) voorgesteld die een grote, algemene steekproef van 3021 adolescenten en jonge volwassenen van München, Duitsland, bevat, die gedurende 10 jaar werden gevolgd.

Hoofdstuk 2 onderzoekt het verband tussen psychotische psychopathologie en de het intermediaire fenotype van de neurocognitie in niet-affectieve psychose, aangezien het aantonen van differentiële patronen van cognitieve prestatie onder de verschillende psychopathologische dimensies inzicht zou kunnen bieden in de onderliggende mechanismen die resulteren in de alomtegenwoordige heterogeniteit inherent aan het psychosefenotype. Een systematische studie van de gepubliceerde studies die de correlaties tussen symptoomdimensies en de neuropsychologische prestatie onderzoeken, werd uitgevoerd – de samenvattingen van 3129 artikels werden onderzocht om mogelijk in de analyse te worden opgenomen. Onze meta-analyse (58 studies, 5009 individuen) toonde aan dat negatieve en verstoorde dimensies duidelijk maar in bescheiden mate geassocieerd zijn met cognitieve gebreken, terwijl dit bij affectieve en positieve dimensies niet het geval was. De associatiepatronen van de vier psychosedimensies waren stabiel over de neurocognitieve domeinen heen en stonden los van leeftijd, geslacht en chroniciteit van de ziekte. Daarom besloten we dat psychotische symptomen en neurocognitie niet volledig orthogonaal zijn, wat suggereert dat de differentiële hersenmechanismen de oorzaak kunnen zijn van verstoorde en negatieve *versus* positieve en affectieve symptoomdimensies.

Hoofdstuk 3 beschrijft gegevens van de grote EDSP-steekproef van adolescenten en jonge volwassenen in de algemene populatie. Voor zover wij weten is dit de eerste studie die de invloed van de persistentie van subklinische psychotische ervaringen onderzoekt in relatie tot de transitie naar klinisch relevante psychose. De hypothese werd onderzocht dat ontwikkelende expressie van psychometrisch risico, in de vorm van subklinische psychotische ervaringen in de algemene populatie gewoonlijk van voorbij gaande aard is maar in sommige gevallen abnormaal kan aanhouden en kan evolueren tot een klinische, psychotische status. De bevindingen zijn i), subklinische psychose werd bevestigd als zijnde algemeen voorkomend en meestal tijdelijk, ii) aanhoudende subklinische positieve op psychose lijkende symptomen zijn een aanduiding van een groeiende klinisch relevante psychopathologie. Er werd een dosisreactiegradiënt aangetoond: hoe langer de subklinische psychose duurt, hoe groter het risico op ontwikkeling van een klinische stoornis, iii) hoewel in de meeste gevallen de subklinische psychose tijdelijk was, kon men het verband tussen de klinische en subklinische manifestaties niet verwaarlozen: een duidelijke proportie van de psychotische stoornissen werden het best geformuleerd als het magere resultaat van een relatief gewoon ontwikkelingsfenotype gekenmerkt door het aanhouden van psychometrisch opspoorbare subklinische psychotische ervaringen. Voor sommige individuen is de

psychose bijgevolg het resultaat van een lang ontwikkelingsproces van subklinische ervaringen en functionele gebreken. Dit kunnen we samenvattend beschrijven als een model van psychotische stoornis op basis van psychosevatbaarheid en aanhoudende beschadiging. Mogelijke mechanismen die de overgang van aanhoudende subklinische psychose naar beschadiging verklaren zijn wellicht gebaseerd op gedrags-, omgevings- en neurobiologische interacties.

Hoofdstuk 4 beschrijft gegevens van de EDSP-studie die realiteitsvertekening en affectieve dysregulatie verbindt vanuit een risicoperspectief, op een op populatie gebaseerd niveau. Het onderzoekt het verband tussen afgezwakte positieve en affectieve symptomen en het begin van een klinische psychose. De resultaten suggereren dat psychotische ervaringen in de algemene populatie verband houden met affectieve dysregulatie en leveren een bewijs van het bestaan van een dosisreactiegradiënt. Bovendien zijn het aanhouden van op psychose gelijkende ervaringen en het begin van de beschadiging sterker wanneer een affectieve dysregulatie aanwezig is. In het licht van het groeiende bewijs dat een overlapping suggereert in genetische vatbaarheid over de verschillende psychosecategorieën heen, suggereren onze bevindingen dat genetische vatbaarheden die onderliggend zijn aan affectieve en niet-affectieve psychotische syndromen kunnen worden uitgedrukt als gecorreleerde dimensies in de algemene populatie. De langetermijnvoorspelling van realiteitsvertekening in affectieve dysregulatie wordt besproken in de context van bestaande psychologische modellen van symptoomvorming en neurobiologische activiteit, wat suggereert dat een proces van foutieve toekenning van emotionele salientie aan de bron ligt van dit verband.

Hoofdstuk 5 beschrijft gegevens van de EDSP-studie die het natuurlijke voorkomen van negatieve symptomen in de algemene populatie onderzoekt en of en hoe verzwakte positieve en negatieve maten van psychopathologie, vanuit een risicoperspectief, kunnen bijdragen tot het ontstaan van klinische psychose. A priori hypothesen suggereren dat cognitieve / negatieve symptomen die zijn geassocieerd met schizofrenie veranderingen in de hersenontwikkeling kunnen vertonen die verband houden met gedistribueerd genetisch risico. Wanneer het wordt gecombineerd met stressgerelateerde blootstellingen aan de omgeving kan een “final common pathway” (een uiteindelijk in dezelfde richting wijzend pad) van de neurotransmitterdysregulatie leiden tot het ontstaan van positieve psychotische symptomen. Deze studie benadrukte het natuurlijke voorkomen van verzwakte negatieve symptomen bij verder gezonde individuen, los van antipsychotische behandeling. Negatieve symptomen onthulden een patroon van sociodemografische verbanden die indicatief zijn voor ontwikkelingsbeschadiging, terwijl de positieve symptomen in verband werden gebracht met omgevingsrisicofactoren zoals trauma, cannabisgebruik en verstedelijking. Beide psychosedimensies kwamen frequent voor en kwamen vaker in combinatie voor dan bij willekeur kon worden voorspeld.

Negatieve symptomen voorspelden mettertijd positieve symptomen, en het tegelijk voorkomen van positieve en negatieve symptomen was een aanwijzing voor klinische relevantie voor wat betreft secundaire functionele beschadiging en hulpzoekend gedrag. Resultaten suggereerden dat de vatbaarheden die onderliggend zijn aan negatieve kenmerken van psychotische ziekte worden verspreid op het niveau van de populatie en de ontogenese van positieve psychotische ervaringen voeden na blootstelling aan omgevingsrisico's, wat de waarschijnlijkheid op beschadiging en de zorgbehoefte vergroot.

In **Hoofdstuk 6** worden de resultaten van deze thesis, met inbegrip van de systematische studie van klinische op de populatie gebaseerde studies, besproken en geïntegreerd in *Een dynamisch model van het begin van klinische psychose vanuit epidemiologisch perspectief*. Hier worden ook de nosologische en klinische implicaties van de bevindingen van deze thesis vermeld, alsook richtingen voor toekomstig onderzoek.