

Connecting the dots : new perspectives on stress and psychosis

Citation for published version (APA):

Lataster, J. J. E. (2012). *Connecting the dots : new perspectives on stress and psychosis*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20120127jl>

Document status and date:

Published: 01/01/2012

DOI:

[10.26481/dis.20120127jl](https://doi.org/10.26481/dis.20120127jl)

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.

Samenvatting

Dit proefschrift, 'Connecting the dots: new perspectives on stress and psychosis', heeft tot doel meer inzicht te verschaffen in de veronderstelde samenhang tussen stress en psychose. Allereerst richt het zich daartoe op het ontleden van de vermeend oorzakelijke effecten van ingrijpende gebeurtenissen op het ontstaan van psychotische belevingen, onderzocht door middel van prospectief longitudinaal populatieonderzoek. Ten tweede worden aan de hand van hersenbeeldvormingstechnieken de neurotransmissiesystemen bestudeerd die een sleutelrol krijgen toebedeeld in de menselijke stressverwerking, met als doel vast te stellen in welke mate een psychotische kwetsbaarheid zich manifesteert op het neurochemische niveau van stressverwerking. Ten slotte buigt het werk in dit proefschrift zich over de vraag welke invloed antipsychotische medicatie uitoefent op het emotionele welbevinden van patiënten met een psychotische stoornis, zoals gemeten binnen de realiteit van het dagelijks leven.

In **Hoofdstuk 1** wordt het fenomeen psychose geïntroduceerd als een entiteit die, in tegenstelling tot de kraepeliaanse dichotomie tussen *stoornis* en *geen stoornis*, in de natuur als een continuüm lijkt te bestaan dat gradueel verloopt van gezondheid tot ziekte. Stress wordt daarbij reeds lang genoemd als belangrijke factor bij het ontstaan van psychotische ervaringen. Het kwetsbaarheid-stressmodel stelt dat mensen de ziektegrens passeren wanneer hun kwetsbaarheidsdrempel – een stabiele eigenschap die tussen personen verschilt – wordt overschreden door een opeenstapeling van stressvolle ervaringen. Personen met een verlaagde kwetsbaarheidsdrempel zullen volgens dit model minder goed in staat zijn om weerstand te bieden aan stress en eerder hierop reageren met psychotische symptomen, terwijl niet-kwetsbare individuen deze stress beter het hoofd kunnen bieden. Hoewel het kwetsbaarheid-stressmodel een heuristisch kader biedt voor het begrijpen van een psychose, is relatief weinig onderzoek verricht naar de precieze rol die stress speelt in het ontstaan van een psychose en de mechanismen die hieraan ten grondslag liggen. Duidelijk is, dat mensen met een psychotische kwetsbaarheid erg gevoelig zijn voor

stress, en hierop dan ook sterker reageren dan andere mensen. Hoewel deze verhoogde stressreactie enerzijds een genetische oorsprong lijkt te hebben, benadrukt het inleidende hoofdstuk dat deze anderzijds wordt gevormd door omgevingsinvloeden. Zo wordt de mogelijkheid naar voren geschoven dat blootstelling aan stressvolle omgevingen in de vroege levensjaren iemand gevoeliger kan maken voor latere stress en op die manier de formatie van psychotische ervaringen kan inleiden. Bewijs voor deze hypothese ontbreekt echter tot op heden. Daarnaast zijn de (neuro)biologische mechanismen onderliggend aan een verhoogde stressreactie bij mensen met een psychotische kwetsbaarheid onduidelijk. Hoewel blootstelling aan stress gepaard gaat met dopamine afgifte in de hersenen, en patiënten met een psychotische stoornis zich kenmerken door een verstoorde dopaminehuishouding, is tot op heden onduidelijk welke rol het dopaminesysteem speelt in de stressgevoeligheid van patiënten met een psychotische stoornis. Ten slotte wordt in het inleidende hoofdstuk aandacht besteed aan de ogenschijnlijk paradoxale constatering dat de medicijnen die worden voorgeschreven om het welbevinden van de psychotische patiënt te verbeteren, door diezelfde patiënt vaak juist als een bron van ellende worden gezien.

De studie beschreven in **Hoofdstuk 2** had tot doel te toetsen in welke mate blootstelling aan ingrijpende, stressvolle gebeurtenissen vroeg in het leven mensen kwetsbaarder maakt voor de psychose-opwekkende effecten van latere stress. Hiertoe werd gebruik gemaakt van een prospectief longitudinaal populatie onderzoek, waarin meer dan drieduizend mensen werden gevolgd over een periode van circa tien jaar. Binnen die tien jaar werden zij drie keer geïnterviewd door getrainde psychologen die telkens nauwkeurig navraag deden naar ingrijpende, stressvolle gebeurtenissen en psychotische belevingen. Zo konden – door de tijd heen – de oorzakelijke invloeden van ingrijpende gebeurtenissen op het ontstaan van psychotische ervaringen worden getoetst.

Resultaten van deze studie lieten zien dat blootstelling aan een ingrijpende, stressvolle gebeurtenis vroeg in het leven zowel de kans op het *meemaken* van latere stressvolle ervaringen vergroot, als de waarschijnlijkheid van een psychose-opwekkend effect hiervan. Dit past binnen de hypothese dat blootstelling aan stressvolle omgevingen in de vroege levensjaren iemand gevoeliger kan maken voor latere stress en op die manier de formatie van psychotische ervaringen kan inleiden, een proces dat in de literatuur ook wel *sensitisatie* wordt genoemd.

Hoewel deze bevindingen andermaal lijken te bevestigen dat het meemaken van stressvolle gebeurtenissen het risico op psychose verhoogt, blijft een essentieel element van het kwetsbaarheid-stressmodel, namelijk de *interactie* tussen een kwetsbaar persoon en zijn stressvolle omgeving, onbevestigd. Wat doet die stressvolle omgeving met deze persoon en welke mechanismen zorgen ervoor dat hij of zij dan ook effectief psychotische ervaringen ontwikkelt? De twee studies die worden gepresenteerd in **Hoofdstuk 3** en **4** van dit proefschrift hadden als doel deze vragen te beantwoorden, waarbij het accent werd gelegd op de rol die neurotransmissie-systemen in de hersenen hierbij spelen.

De literatuur suggereert dat de communicatie tussen de *prefrontale cortex* en het zogenoemde *mesolimbische systeem*, die wordt gefaciliteerd door de neurotransmitter *dopamine*, een cruciale rol speelt in de stressverwerking bij mensen. Er wordt verondersteld dat de stress-gerelateerde activatie van dopamine-neuronen in de prefrontale cortex de mesolimbische dopamine afgifte – en daarmee de stress-beleving – reguleert. De dopamine transmissie in de prefrontale cortex wordt daarom ook wel als ‘stress-buffer’ beschouwd. Omdat herhaaldelijk is aangetoond dat patiënten met een psychotische stoornis zich karakteriseren door een ontremming van het mesolimbische dopaminesysteem, kan worden gehypothetiseerd dat de buffer-functie van de prefrontale dopamine-neuronen bij hen is aangetast. Echter, weinig studies hebben de directe effecten van stress op het vrijkomen van dopamine bij mensen onderzocht, en bovendien delen deze studies de beperking dat hersenbeeldvormingstechnieken slechts sinds kort directe metingen van dopamine activiteit in corticale structuren, zoals de prefrontale cortex, toelaten.

De twee studies beschreven in **Hoofdstuk 3** en **4** van dit proefschrift richtten zich daarom allereerst op het ontcijferen van de rol die het prefrontale dopaminesysteem in de hersenen speelt bij de verwerking van stress (**Hoofdstuk 3**), om vervolgens in kaart te brengen in welke mate een disfunctie van dit systeem samenhangt met de verhoogde stressreactie van mensen met een psychotische kwetsbaarheid (**Hoofdstuk 4**).

Om te beginnen wordt in **Hoofdstuk 3** een studie beschreven die de effecten van psychosociale stress op dopamine afgifte in de menselijke prefrontale cortex onderzocht. Hiertoe werden 12 gezonde vrijwilligers in de PET (Positron Emissie Tomografie)-scanner blootgesteld aan een psychosociale stressor in de vorm van een onmogelijke rekentaak met negatieve verbale feedback. Het gebruik van de recent ontwikkelde radioactieve vloeistof [¹⁸F]fallypride, die door middel van injectie bij deelnemers in de bloedbaan werd gebracht,

stelde ons in staat om, als één van de eersten, dopamine afgifte in de prefrontale cortex ten gevolge van stress in beeld te brengen. Gedurende het experiment, dat uit een controle (i.e., *geen* stress) en een experimentele (i.e., stress) conditie bestond, werd mensen gevraagd om aan de hand van een aantal vragen te rapporteren hoe gestresst zij zich voelden. Deze gedragsmaat werd vervolgens in verband gebracht met de mate van dopamine afgifte in de prefrontale cortex, zoals gemeten tijdens het experiment.

Resultaten van deze studie lieten zien dat een toename in subjectief gerapporteerde stress ten gevolge van de psychosociale stresstaak samenhangt met een toegenomen dopamine afgifte in het ventromediale deel van de prefrontale cortex, wat lijkt te bevestigen dat dopamine-neuronen in de prefrontale cortex inderdaad een belangrijke rol spelen in de stressverwerking bij mensen.

Gezien de verhoogde stressreactie van patiënten met een psychotische stoornis, is een voor de hand liggende volgende stap om te onderzoeken of de prefrontale dopamine-stress functie bij hen is aangetast. Immers, wanneer de prefrontale dopamine-neuronen inderdaad een stress-buffer vormen, dan kan een defect hiervan mogelijk verklaren waarom patiënten met een psychotische stoornis een verstoorde stressbeleving etaleren. Echter, het gros van de patiënten met een psychotische stoornis is ingesteld op dopamineblokkerende medicijnen, die het in kaart brengen van dopamine functies in de hersenen belemmeren. Daarnaast is het nog maar de vraag of functionele afwijkingen in het brein van deze patiënten eerder deel uitmaken van de *oorzaak* of van het *gevolg* van de ziekte. Een alternatieve manier om de etiologie van psychotische stoornissen te doorgronden is om niet de patiënt zelf, maar diens eerstegraads familieleden tot onderzoekssubject te maken. “*Het zit in de familie*” is namelijk zonder meer van toepassing op psychotische stoornissen; eerstegraads familieleden van patiënten met een psychotische stoornis hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een psychose, reageren feller op stress dan mensen zonder psychotische familie-achtergrond én delen neurobiologische kwetsbaarheden met hun zieke familieleden. Hoewel ze – bij elkaar opgeteld – hierdoor een verhoogde *kwetsbaarheid* voor psychose aan de dag leggen, zijn ze, in tegenstelling tot hun aangedaan familielid, zelf niet ziek. Het betrekken van eerstegraads familieleden in onderzoek naar psychose maakt het daarom mogelijk om het probleem van omgekeerde causaliteit (functionele hersenafwijkingen als *gevolg*, in tegenstelling tot *oorzaak* van de ziekte) te omzeilen, wat ons via een omweg in staat stelt de etiologie van het psychotische brein te onderzoeken.

In **Hoofdstuk 4** wordt een studie gepresenteerd waarin het experiment uit **Hoofdstuk 3** werd herhaald in een groep van 14 gezonde eerstegraads familieleden van patiënten met een psychotische stoornis, die werd vergeleken met een 10-koppige controlegroep zonder psychotische familiegeschiedenis. Beide groepen werden weer blootgesteld aan dezelfde psychosociale stresstaak, en wederom werd dopamine afgifte in de hersenen gemeten. Deze keer werd tijdens het experiment navraag gedaan naar zowel gevoelens van stress alsook subjectief ervaren psychotische belevingen (e.g., het horen van stemmen; zich achterdochtig voelen; bang zijn om de controle te verliezen).

Resultaten van deze studie lieten zien dat eerstegraads familieleden van patiënten met een psychotische stoornis, in vergelijking met de controlegroep, onder stressvolle omstandigheden een sterk verminderde dopamine afgifte in de prefrontale cortex vertoonden. Tevens ging de verlaagde reactiviteit van de prefrontale dopamine-neuronen onder stress bij eerstegraads familieleden gepaard met een toegenomen intensiteit van subtiele psychotische belevingen, zoals gerapporteerd tijdens het experiment.

Deze bevindingen passen bij de hypothese dat mensen met een psychotische kwetsbaarheid te kampen hebben met een verminderde buffer-functie van de prefrontale dopamine-neuronen, mogelijk ten grondslag liggend aan een stress-gemedieerde ontremming van het mesolimbische dopaminesysteem. Eerder onderzoek toonde aan dat deze mesolimbische dopamine *hyperactiviteit* psychotische symptomen in de hand werkt, daarmee een verklaring biedend voor de – weliswaar subtiele – psychotische belevingen die tijdens dit experiment door de eerstegraads familieleden werden gerapporteerd.

In het laatste deel van dit proefschrift (**Hoofdstuk 5 en 6**) wordt aandacht besteed aan de medicamenteuze bestrijding van psychotische symptomen en de impact hiervan op het dagelijks leven van de patiënt.

Zoals eerder kort aangestipt, bestaat de primaire behandeling van psychotische stoornissen uit pharmacotherapeutische interventies. Het gros van de patiënten stopt echter *binnen het eerste behandeljaar* op eigen verzoek met het nemen van de medicatie, daarmee een terugval in de hand werkend. Een risico waarvan de meeste patiënten zich bewust zijn. Het innemen van de medicatie weegt voor hen blijkbaar zwaarder dan het terugvallen in een psychose. Waarom?

Hoewel blokkade van de dopamine receptor in de hersenen noodzakelijk is voor het bereiken van een antipsychotisch effect, induceert deze een reeks vervelende neveneffecten waarvan bewegingsstoornissen – wellicht omdat ze zo in het oog springen – het best

zijn gedocumenteerd. Het fenomeen medicatie discontinuatie is, mede hierdoor, lang beschouwd in het licht van deze motorische verstoringen, in samenhang met een gebrek aan antipsychotisch effect. Het dopaminesysteem mediëert echter ook de opwekking van natuurlijke beloningen en reacties op positieve gebeurtenissen, wat impliceert dat blokkade van de dopamine receptor tevens kan leiden tot gevoelens van onverschilligheid en emotioneel onwelzijn. Dit wordt ondersteund door recente studies die laten zien dat een behandeling met dopamineblokkerende medicatie bij veel patiënten gepaard gaat met een achteruitgang in emotioneel welbevinden. Sterker nog, een aantal studies suggereert dat *juist* het emotionele welbevinden van de patiënt, veel meer dan de hinder ondervonden van bewegingsstoornissen, bepaalt of hij al dan niet stopt met zijn medicatie.

In **Hoofdstuk 5** en **6** van dit proefschrift worden twee studies beschreven die tot doel hadden om dit mechanisme te kaderen in het dagelijks leven van patiënten met een psychotische stoornis, daarbij gebruikmakend van de Experience Sampling Methode (ESM), een gestructureerde dagboektechniek waarmee het emotionele welbevinden van de patiënt werd onderzocht in de realiteit van alledag.

De studie beschreven in **Hoofdstuk 5** van dit proefschrift onderzocht, in een groep van 109 patiënten met een psychotische stoornis, in welke mate het emotionele welbevinden van de patiënt kan worden toegeschreven aan het dopamineblokkerende profiel van het medicijn waarop hij is ingesteld. Patiënten werden daarvoor ingedeeld in twee groepen, gebaseerd op de medicatie die zij gebruikten. Hierbij werd onderscheid gemaakt tussen medicijnen die zich kenmerken door een sterk bindende bezetting van de dopamine receptor (hierna: 'sterk bindend') en medicijnen die bekend staan om een zwak bindende bezetting van de dopamine receptor (hierna: 'zwak bindend'). Beide patiëntgroepen werden 6 dagen gevolgd met de ESM, daarmee emotioneel welbevinden in het dagelijks leven registrerend. Getest werd of patiënten die werden behandeld met een sterk bindend medicijn ($n=74$), bij een *kwantitatief* vergelijkbare bezetting van de dopamine receptor, meer emotioneel onwelzijn rapporteerden dan patiënten die behandeld werden met een zwak bindend medicijn ($n=35$).

Resultaten lieten zien dat patiënten die behandeld werden met een sterk bindend medicijn, bij een kwantitatief vergelijkbare bezetting van de dopamine receptor, in het dagelijks leven meer negatieve en minder positieve emoties beleefden dan patiënten die behandeld werden met een zwak bindend medicijn. Dit lijkt te suggereren dat niet de bezetting van de dopamine receptor *per se*, maar eerder de manier waarop de bezetting plaatsvindt, het

emotionele welzijn van de patiënt bepaalt.

In **Hoofdstuk 6** wordt een tweede studie beschreven die gebruik maakt van de ESM om het emotionele welbevinden van 13 gemediceerde patiënten met een psychotische stoornis in kaart te brengen. Deze keer ging het om een groep patiënten die, wegens klinische motieven, werd ingesteld op een nieuw soort medicijn met bijzondere eigenschappen. Terwijl, zonder uitzondering, alle antipsychotische medicijnen de dopamine transmissie indammen, is dit middel in staat om de dopamine transmissie, afhankelijk van de concentratie aanwezige dopamine, te dempen of te stimuleren. Dit zou theoretisch gezien voor een gebalanceerde dopamine-huishouding en, daaraan gekoppeld, verhoogd emotioneel welbevinden moeten zorgen. Er werden twee, 6 dagen durende, ESM-metingen uitgevoerd; de eerste keer werden patiënten gevolgd terwijl ze nog ingesteld waren op hun oude, dopamine-reducerende medicijn; de tweede keer werden ze gevolgd terwijl ze reeds waren ingesteld op het nieuwe dopamine-regulerende middel. Er werd getest of patiënten, volgend op de behandeling met het nieuwe middel, een toename in emotioneel welzijn rapporteerden.

In tegenstelling tot wat werd verwacht, suggereerden de resultaten dat het gros van de patiënten emotionele demping ondervond ten gevolge van de medicatie-omschakeling. Daarnaast reageerden maar liefst 7 van de 13 patiënten op de medicatie-omschakeling met een toename in psychotische symptomen. Echter, de kleine schaal van de studie beperkt de interpretatie van de bevindingen en vraagt vooral om replicatie.

In **Hoofdstuk 7** worden ten slotte de resultaten van de studies, beschreven in dit proefschrift, samengevat en geïntegreerd tot een multidimensioneel ziektemodel van psychose, waarin een disfunctie van het corticomesolimbische dopaminesysteem centraal staat. Tevens wordt aandacht besteed aan mogelijke klinische implicaties en worden er suggesties gedaan voor verder onderzoek voortvloeiend uit de bevindingen in dit proefschrift.

