

In search of neurobiological intermediate phenotypes of aberrant information processing in psychosis

Citation for published version (APA):

Simons, C. J. P. (2010). *In search of neurobiological intermediate phenotypes of aberrant information processing in psychosis*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20100618cs>

Document status and date:

Published: 01/01/2010

DOI:

[10.26481/dis.20100618cs](https://doi.org/10.26481/dis.20100618cs)

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.

**In search of neurobiological intermediate
phenotypes of aberrant information processing in
psychosis**

SUMMARY

SAMENVATTING

C.J.P. Simons

Summary

This thesis entitled *In search of neurobiological intermediate phenotypes of aberrant information processing in psychosis*, examines dysfunctions in information processing in relation to various symptoms of the broader psychosis phenotype, using various approaches to increase understanding of the biological underpinnings.

Chapter 1 provides an introduction to the phenomenology and aetiology of psychosis. The failure of genetic association studies to identify genes involved in the schizophrenia phenotype has led to alternative strategies. These strategies include investigating intermediate phenotypes, investigating gene-environment interactions, and investigating specific psychotic symptoms rather than DSM-IV diagnosis. Neurocognitive functioning is presented as a promising intermediate phenotype. Next, gene-environment interactions are discussed in the context of psychotic reactivity to daily life stressors. Subsequently, the monitoring of inner speech is presented as a model for auditory verbal hallucinations. The chapter finishes with the aims and outline of the thesis.

Chapter 2 examines measures of neurocognitive functioning as potential intermediate phenotypes in relation to specific dimensions of subclinical psychotic experiences. First, the chapter established whether there were significant associations between cognitive deficits and psychotic symptom dimensions. Second, it was investigated whether any association is caused by genetic factors. In a general population sample of female twin pairs, it was shown that negative symptoms and information processing speed are associated at the subclinical level and that this association appears to be influenced by genetic factors exclusively. These findings indicate that bivariate psychosis phenotypes may represent suitable candidates for molecular genetic studies in the general population.

Chapter 3 examines neurocognition in relation to subclinical and clinical depressive symptoms in the general population. The commonly voiced notion is that associations between neurocognitive functioning and depression are merely state-related and can therefore not be considered intermediate phenotypes for depression. However, prospective studies investigating the impact of cognitive functioning on follow-up depressive symptoms have been rare. Therefore, this study investigated whether neurocognitive functioning predicts

current and/or follow-up depressive symptoms in the general population. Cross-sectional and prospective associations between depressive symptoms measured at the subclinical and clinical level and neuropsychological factors (episodic memory and information processing speed) were examined. Episodic memory was significantly associated with follow-up subclinical depressive symptoms. The results thus suggest that poor memory functioning may be a risk factor for the onset of subclinical depressive symptoms.

Chapter 4 reports a study investigating potential neurocognitive intermediate phenotypes at a neurophysiological level. The aims of this study were to determine whether patients with a psychotic disorder and their healthy siblings show abnormalities in P300 and N100 waves and to establish test-retest reliabilities for these event-related potential components. Using an auditory oddball paradigm, P300 and N100 latency and amplitude were acquired from patients with a psychotic disorder, unaffected siblings, and healthy controls. Patients showed significantly delayed P300 latency and diminished P300 amplitude compared to controls. However, the present study failed to find any significant P300 abnormalities in unaffected siblings. In contrast, N100 latency was delayed in the unaffected siblings. N100 could reliably be measured in controls and siblings, suggesting that this component, rather than P300, may serve as an intermediate phenotype.

Chapter 5 focussed on gene–environment interactions. It has been suggested that genes impact on the degree to which minor daily stressors cause variation in the intensity of subtle paranoid experiences. The objective of the study was to test the moderating effects of catechol-*O*-methyltransferase (COMT) Val¹⁵⁸Met and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val⁶⁶Met genotypes on paranoid reactivity to minor stressors. In a general population sample of female twins, appraisals of event-related and social stress in the flow of daily life were assessed in relation to feelings of paranoia using momentary assessment technology. The results showed that COMT Val carriers displayed more feelings of paranoia in response to event stress compared to Met carriers. BDNF Met carriers showed more social stress-induced paranoia than individuals with the Val/Val genotype. Thus, these findings demonstrate the importance of incorporating both genetic and environmental factors in studying psychotic symptoms in the flow of daily life.

Chapter 6 investigates aberrations in the monitoring of inner speech as a cognitive model for auditory verbal hallucinations. Auditory verbal hallucinations in schizophrenia have been linked to defective monitoring of one's own verbal thoughts. The study described in this chapter investigated the functional neuroanatomy of inner and external speech in both patients with schizophrenia and healthy controls. Patients with schizophrenia and healthy controls were studied using functional magnetic resonance imaging while listening to sentences or imagining sentences. Significant interactions between group (controls vs. patients) and task (listening vs. inner speech) were seen for the left superior temporal gyrus. These findings provide evidence at the neural level for a dysregulation in the monitoring of inner speech in schizophrenia, possibly pinpointing the underlying mechanism in the generation of auditory verbal hallucinations.

Chapter 7 presents a summary of the main findings of this thesis. The chapter illustrates that investigating cognitive intermediate phenotypes, gene–environment interactions, and symptom-specific cognitive models in relation to the broader psychosis phenotype may provide valuable means for finding bridging explanations between underlying neurobiological factors and behavioural symptoms. Finally, the clinical implications of the findings of this thesis, as well as suggestions for further research, are given.

Samenvatting

Dit proefschrift getiteld *In search of neurobiological intermediate phenotypes of aberrant information processing in psychosis* onderzoekt afwijkingen in de informatieverwerking in relatie tot symptomen van het bredere psychosefenotype met behulp van verschillende benaderingen om zodoende meer begrip te krijgen van de onderliggende neurobiologie.

Hoofdstuk 1 geeft een introductie betreffende de fenomenologie en etiologie van psychose. Het tekortschieten van genetische associatiestudies in het identificeren van genen die betrokken zijn bij het schizofreniefenotype heeft geleid tot alternatieve strategieën. Deze strategieën omvatten onder andere het onderzoeken van tussenliggende fenotypes, het onderzoeken van gen-omgevingsinteracties en het onderzoeken van specifieke psychotische symptomen in plaats van DSM-IV diagnose. Neurocognitief functioneren wordt geïntroduceerd als een veelbelovend intermediair fenotype. Vervolgens worden gen-omgevingsinteracties besproken binnen de context van psychotische reacties op stressoren in het dagelijks leven. Daarnaast wordt het monitoren van innerlijke spraak als model voor auditieve verbale hallucinaties beschreven. Het hoofdstuk eindigt met de doelstellingen en uiteenzetting van het proefschrift.

Hoofdstuk 2 onderzoekt neurocognitief functioneren als potentieel intermediair fenotype in relatie tot specifieke dimensies van subklinische psychotische ervaringen. Ten eerste wordt in dit hoofdstuk vastgesteld of er significante associaties zijn tussen cognitieve verstoringen en psychotische symptoomdimensies. Ten tweede wordt onderzocht of genetische factoren ten grondslag liggen aan deze associaties. In een algemene populatie steekproef van vrouwelijke tweelingparen werd aangetoond dat negatieve symptomen op subklinisch niveau significant geassocieerd zijn met snelheid van informatieverwerking en dat deze associatie volledig kan worden verklaard door genetische factoren. Deze bevindingen geven aan dat bivariate psychotische fenotypes mogelijk geschikte kandidaten zijn voor moleculair genetische studies in de algemene populatie.

Hoofdstuk 3 onderzoekt neurocognitie in relatie tot subklinische en klinische depressieve symptomen in de algemene populatie. Algemeen wordt aangenomen dat associaties tussen neurocognitief functioneren en depressie louter toestandsgerelateerd zijn en dat neurocognitie

dus geen intermediair fenotype is voor depressie. Prospectieve studies die de impact van cognitief functioneren op follow-up depressieve symptomen onderzoeken zijn echter zeldzaam. Daarom onderzoekt deze studie of neurocognitief functioneren huidige en/of follow-up depressieve symptomen in de algemene populatie kan voorspellen. Cross-sectionele en prospectieve associaties tussen depressieve symptomen gemeten op subklinisch en klinisch niveau en neuropsychologische factoren (episodisch geheugen en informatieverwerkingsnelheid) werden onderzocht. Episodisch geheugen was significant geassocieerd met follow-up subklinische depressieve symptomen. De resultaten suggereren dus dat een slecht functionerend geheugen een risicofactor zou kunnen zijn voor het ontstaan van subklinische depressieve symptomen.

Hoofdstuk 4 rapporteert een studie die potentiële onderliggende neurocognitieve fenotypes onderzoekt op neurofysiologisch niveau. Het doel van deze studie is vast te stellen of patiënten met een psychotische stoornis en hun gezonde broers/zussen afwijkingen vertonen in P300 en N100 en om test-hertest betrouwbaarheid vast te stellen voor deze ‘event-related potential’ componenten. Middels een auditief oddball paradigma, werden P300 en N100 latentie en amplitude gemeten bij patiënten met een psychotische stoornis, gezonde broers/zussen en gezonde controles. Patiënten vertoonden een significant vertraagde P300 latentie en afgenomen P300 amplitude vergeleken met controles. De huidige studie kon echter geen significante P300 afwijkingen vinden bij gezonde broers/zussen. N100 latentie, daarentegen, was vertraagd in gezonde broers/zussen en kan betrouwbaar gemeten worden in controles en broers/zussen, wat suggereert dat deze component, meer dan de P300, kan dienen als intermediair fenotype.

Hoofdstuk 5 focust op gen-omgevingsinteracties. Er is gesuggereerd dat genen de mate beïnvloeden waarin kleine dagelijkse stressoren variatie veroorzaken in de intensiteit van subtiele paranoïde ervaringen. Het doel van de studie was de modererende rol van de COMT Val¹⁵⁸Met en BDNF Val⁶⁶Met genotypen op paranoïde reactiviteit voor kleine stressoren te testen. In een algemene populatie steekproef van vrouwelijke tweelingen werden beoordelingen over gebeurtenisgerelateerde en sociale stress en gevoelens van paranoia in het beloop van het dagelijkse leven vastgesteld met behulp van de zogeheten Experience Sampling Methode. De resultaten lieten zien dat COMT Val-dragers meer gevoelens van paranoia toonden als reactie op gebeurtenisgerelateerde stress vergeleken met Met-dragers. BDNF Met-dragers toonden meer paranoia op momenten van sociale stress dan individuen

met het Val/Val genotype. Deze bevindingen demonstreren aldus het belang van het incorporeren van zowel genetische als omgevingsfactoren in de bestudering van psychotische symptomen in het beloop van het dagelijks leven.

Hoofdstuk 6 onderzoekt abnormaliteiten in het monitoren van innerlijke spraak als cognitief model voor auditieve verbale hallucinaties. Auditieve verbale hallucinaties in schizofrenie zijn in verband gebracht met een defect in het monitoren van de eigen verbale gedachten. De studie die in dit hoofdstuk wordt beschreven, onderzoekt de functionele neuroanatomie van innerlijke en externe spraak zowel in patiënten met schizofrenie als in gezonde controles. Patiënten met schizofrenie en gezonde controles werden bestudeerd met behulp van functionele magnetische resonantie beeldvorming terwijl zij naar zinnen luisterden of zinnen inbeelden. Voor de linker superieure temporale gyrus werden significante interacties gevonden tussen groep (controles vs. patiënten) en taak (luisteren vs. innerlijke spraak). Deze bevindingen leveren bewijs op neuraal niveau voor een verstoorde regulatie van het monitoren van innerlijke spraak in schizofrenie. Dit wijst mogelijk in de richting van het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het ontstaan van auditieve verbale hallucinaties.

Hoofdstuk 7 presenteert een samenvatting van de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift. Het hoofdstuk illustreert dat het onderzoeken van cognitieve onderliggende fenotypes, gen– omgevingsinteracties en symptoomspecifieke cognitieve modellen in relatie tot het bredere psychose fenotype belangrijke middelen kunnen leveren voor het vinden van overbruggende verklaringen tussen onderliggende neurobiologische factoren en gedragsymptomen. Het hoofdstuk besluit met klinische implicaties van de bevindingen uit dit proefschrift en suggesties voor toekomstig onderzoek.