

Dissecting the psychosis continuum

Citation for published version (APA):

van der Steen, Y. C. O. (2018). *Dissecting the psychosis continuum: risk factors along the pathway from experiences to disorder*. Gildeprint Drukkerijen. <https://doi.org/10.26481/dis.20180615ys>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20180615ys](https://doi.org/10.26481/dis.20180615ys)

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

Better knowledge of the risk factors for and mechanisms and processes underlying the developmental pathway(s) from psychotic experiences to psychotic disorders is crucial for the development of more effective early treatment options. The current thesis titled *'Dissecting the psychosis continuum risk factors along the pathway from experiences to disorder'* examines potential mechanisms and risk factors for psychosis in the lower end of the psychosis continuum. The first part of this thesis focussed on psychotic experiences (self)reported by individuals from the general population, and by family members of psychotic patients who represent a group of individuals at elevated genetic high risk for psychosis (chapter 2 and 3). The second part of this thesis focussed on the examination of affective and psychotic symptomatology in the daily lives of individuals at clinical high risk for psychosis and first episode psychotic patients (chapters 4 and 5).

Chapter 1 provides an overview on the epidemiology, aetiology and genetics of psychotic disorders and the clinical high risk state. The proposed 'affective pathway to psychosis' and findings of previous research with the Experience Sampling Method (ESM) are introduced.

In **chapter 2**, two different, often used measures of psychotic experiences were administered in a large longitudinal general population study (NEMESIS-II): a self-report measure and a more extensive clinical interview. For those individuals who had self-reported psychotic experiences that were subsequently assessed as "false-positive" after clinical interview (FP SRPE) at baseline the course and outcome 3-year follow-up was examined. We prospectively examined (1) the prevalence of remission and persistence of FP SRPE and transition to validated PE; (2) potential baseline psychopathological and psychosocial predictors of persistence of FP SRPE and transition to validated PE, and (3) whether those individuals with persistent FP SRPE and validated PE at follow-up were already differed on psychopathology and psychosocial factors at baseline compared to individuals who did not report new SRPE during the follow-up period. Results indicated that those individuals with baseline FP SRPE were significantly more likely to report SRPE and validated PE at follow-up. Baseline FP SRPE also predicted presence of mood and anxiety disorders, reduced functioning and help-seeking at follow-up. Several baseline psychopathological, psychosocial and PE characteristics were predictive for the persistence of SRPE. These baseline factors also differentiated groups with FP SRPE or validated PE from those with remitted FP SRPE at follow-up.

In **chapter 3**, the association between self-report and interview based assessments of psychotic symptoms and the Polygenic Risk Score (PRS) as an index for genetic risk for psychosis was examined in non-psychotic sibling and parent of patients with a psychotic disorder, a group with elevated genetic risk for psychosis and (non-psychotic) controls who are at an average genetic risk for psychosis. This study uncovered that PRS as an index for genetic risk for psychosis was associated with positive psychotic symptoms obtained via clinical interview but not with the self-report measure. These results thus suggest that studies of gene-environment relationships in psychosis are more likely to be informative when objective interview measures of subclinical psychotic symptoms are used. PRS was also associated with presence of affective episodes (depression and/or mania), suggesting that the association between genetic risk and psychosis proneness is not only mediated by positive symptomatology, but also by measures of affective dysregulation.

In the study presented in **Chapter 4** affective and psychotic stress reactivity for small daily life stressors were examined in individuals at clinical high risk (CHR-P), chronic psychotic patients and healthy controls. Previous research has shown that psychotic disorder patients and their first-degree relatives are characterised by increased affective and psychotic stress reactivity. Early stress sensitisation might be an underlying mechanism in CHR-P patients for the transition from subclinical psychotic symptoms to full-blown psychosis. In chapter 4, the association between small daily life stressors and negative affect (NA) and psychotic experiences measured with the Experience Sampling Method (ESM) was studied. Additionally, we assessed if psychotic experiences were experienced as stressful by examining the association between psychotic experiences and NA. We found that stress sensitization seems to play a role particularly in the early phase of psychosis development as results showed that CHR-P patients were more sensitive to daily life stressors than chronic psychotic patients. In this early phase, psychotic experiences also contributed to the experience of stress.

In **Chapter 5**, a study of the phenomenology of hallucinations and persecutory delusions in the realm of daily life is presented. Hallucinations and persecutory delusions are core features of (subclinical) psychosis, often causing considerable distress. The phenomenology of auditory and visual hallucinations and suspiciousness has previously been investigated in the realm of daily life in psychosis spectrum patients and we aimed to extend this investigation to patients with a first psychotic episode (FEP) and individuals at clinical high risk for psychosis (CHR-P), using ESM over a 6-day period. The prevalence,

course and the co-occurrence of hallucinations and feelings of suspiciousness in daily life as well as the temporal relationship of these experiences with emotions, anxiety and self-esteem were examined. We found that hallucinations and suspiciousness are common in CHR-P and FEP and regularly occur together, although group differences were apparent. Furthermore, individuals with hallucinations reported more NA, anxiety and delusional intensity and lower self-esteem than those without, suggesting that presence of hallucinations reflects a more severe illness state. Finally, the results have clinical value as they provide information about changes in mood, and self-esteem preceding and during suspicious and hallucinatory episodes which can serve as targets for (personalised) treatment.

Finally, **chapter 6** summarizes the results of the research presented in this thesis. Mechanisms and risk factors for the developmental pathway from psychotic experiences to psychotic disorder are discussed and integrated. Additionally, methodological considerations, implications for clinical practice and recommendations for future research are also provided.

SAMENVATTING

Het vergroten van de kennis over de risicofactoren en de onderliggende mechanismen betrokken bij de ontwikkeling van psychotische ervaringen tot psychotische stoornissen is belangrijk. Deze kennis kan gebruikt worden om interventies die gericht zijn op preventie van psychose te verbeteren. Dit proefschrift getiteld *'Dissecting the psychosis continuum risk factors along the pathway from experiences to disorder'* onderzoekt potentiële onderliggende mechanismen en risicofactoren voor de ontwikkeling van psychotische stoornissen aan de onderkant van het psychose continuüm. In het eerste deel van dit proefschrift worden psychotische ervaringen onderzocht die (zelf)gerapporteerd worden door individuen uit de algemene bevolking. Ook worden psychotische ervaringen van familieleden van patiënten met een psychotische stoornis onderzocht, een groep mensen met een verhoogd genetische risico op het ontwikkelen van een psychotische stoornis (hoofdstuk 2 en hoofdstuk 3). Het tweede deel van dit proefschrift omvat onderzoeken naar veranderingen in stemming en psychotische ervaringen in het dagelijks leven van individuen met verhoogd risico op psychose (clinical high risk, CHR) en patiënten die hun eerste psychotische episode doormaken (hoofdstuk 4 en hoofdstuk 5).

Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de epidemiologische kenmerken, etiologie en genetica van psychotische stoornissen en de CHR groep. De zogenaamde 'affectieve weg naar psychose' en eerdere resultaten van onderzoeken met de Experience Sampling Methode (ESM) worden geïntroduceerd.

In **hoofdstuk 2**, werden twee vaak toegepaste meetinstrumenten voor psychotische ervaringen gebruikt in een groot longitudinaal onderzoek bij individuen van de algemene bevolking: een zelf-rapportage vragenlijst en een klinisch interview. De ontwikkeling en beloop van de psychotische ervaringen na drie jaar werd onderzocht bij de groep van individuen waarvan de zelf-gerapporteerde psychotische ervaringen op baseline met het klinisch interview als 'vals-positief' (FP SRPE) werden beoordeeld. We onderzochten (1) de prevalentie van a) remissie en b) persistentie van FP SPRE en c) transitie naar gevalideerde psychotische symptomen; (2) de voorspellende waarde van psychopathologische en psychosociale kenmerken gemeten op baseline voor de persistentie van FP SRPE en transitie naar gevalideerde psychotische symptomen; en (3) of de groepen (a, b en c) op baseline al verschilden van elkaar op gebied van psychopathologische en psychosociale factoren. Er werd gevonden dat individuen met FP SRPE bij baseline een hogere kans hadden op het rapporteren van psychotische ervaringen bij follow-up

dan degenen die niet eerder psychotische ervaringen rapporteerden. De aanwezigheid van baseline FP SRPE was voorspellend voor de aanwezigheid van een stemming en/of angststoornis, verminderd functioneren en het zoeken van hulp voor klachten bij follow-up. Het aanhouden van (zelf-gerapporteerde) psychotische ervaringen werd voorspeld door de aanwezigheid van ander psychische problemen en het aantal en de frequentie van zelf-gerapporteerde psychotische ervaringen bij baseline. De individuen met persistente vals-positieve psychotische ervaringen alsook individuen gevalideerde psychotische symptomen verschilden op deze baseline factoren van de individuen die geen psychotische ervaringen meer hadden gedurende de follow-up periode (remissiegroep).

In **hoofdstuk 3** werd de associatie tussen psychotische ervaringen en de ‘Polygenic Risk Score’ (PRS), een index voor genetisch risico voor psychose, onderzocht. Psychotische ervaringen werden gemeten met een zelf-rapportage lijst en een interview. Dit werd gedaan in een groep van niet-psychotische eerstegraads familieleden (broers/zussen en ouders) van psychotische patiënten die een verhoogd genetisch risico hebben voor het ontwikkelen van een psychose en (niet-psychotische) controles, die een gemiddeld risico lopen. Deze studie toonde aan dat de PRS geassocieerd was met subklinische positieve psychotische symptomen die naar voren kwamen tijdens het interview. Deze relatie werd niet gevonden met zelf-gerapporteerde symptomen. De resultaten suggereren dat onderzoek naar gen-omgevingsrelaties bij psychose informatiever zal zijn wanneer een objectief interview wordt gebruikt om aanwezigheid van subklinische psychotische symptomen te bepalen. De PRS was ook geassocieerd met de aanwezigheid van affectieve episodes (depressie en/of manie). Dit resultaat suggereert dat de associatie tussen genetisch risico en psychosegevoeligheid niet alleen beïnvloed wordt door positieve symptomen, maar ook door de aanwezigheid van affectieve disregulatie.

In de studie gepresenteerd in **hoofdstuk 4** werd affectieve en psychotische stress reactiviteit voor kleine stressoren in het dagelijks leven onderzocht in individuen met verhoogd psychoserisico (CHR-P), chronische psychotische patiënten en gezonde controles. Eerder onderzoek toonde aan dat patiënten met een psychotische stoornis en hun eerstegraads familieleden gekenmerkt worden door hogere affectieve en psychotische stress reactiviteit ten opzichte van controles. Vroege stress sensitiviteit is mogelijk een mechanisme betrokken bij de transitie van subklinische psychotische symptomen naar psychose. In hoofdstuk 4 werd de associatie tussen dagelijkse stressoren en negatief affect (NA) en psychotische ervaringen onderzocht, gemeten met de Experience Sampling Methode (ESM). Daarnaast werd onderzocht of psychotische ervaringen als stressvol

ervaren werden door de associatie tussen psychotische ervaringen en NA te onderzoeken. Uit deze studie blijkt dat stress sensitiviteit een belangrijke rol in de vroege fase van het psychotische ontwikkelingsproces speelt. CHR-P patiënten waren gevoeliger voor dagelijkse stressoren dan chronisch psychotische patiënten. In deze vroege fase blijken psychotische ervaringen zelf ook een bron van stress te zijn.

In **hoofdstuk 5** werd een studie van de fenomenologie van hallucinaties en achterdochtwanen in het dagelijks leven gepresenteerd. Deze kernsymptomen van (subklinische) psychotische ervaringen veroorzaken vaak veel leed. De fenomenologie van auditieve en visuele hallucinaties en achterdocht is eerder onderzocht in het dagelijks leven in psychotische spectrum patiënten. De huidige studie had als doel dit in kaart te brengen voor eerste psychotische patiënten (FEP) en individuen met verhoogd risico op psychotische ervaringen (CHR-P) met behulp van ESM gedurende een zesdaagse periode. De prevalentie, het verloop en het tegelijk optreden van hallucinaties en gevoelens van achterdocht, maar ook de temporele relaties van deze ervaringen met emoties, angst en zelfvertrouwen werden onderzocht. Er werd gevonden dat hallucinaties en achterdocht vaak en geregeld samen voorkomen bij CHR-P en FEP patiënten, hoewel er ook groepsverschillen gevonden werden. Daarnaast rapporteerden individuen met hallucinaties meer NA, angst en hogere intensiteit van wanideeën en minder zelfvertrouwen dan individuen die geen hallucinaties ervaarden. Dit suggereert dat de aanwezigheid van hallucinaties een ernstiger ziekteproces reflecteert. De resultaten brengen veranderingen in stemming en zelfvertrouwen voorafgaand en tijdens episodes met achterdocht en hallucinaties in beeld. Deze informatie kan gebruikt worden om (gepersonaliseerde) zorg te optimaliseren.

Tot slot wordt in **hoofdstuk 6** een samenvatting gegeven van de resultaten van het onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift. Mechanismen en risico factoren onderliggend aan de ontwikkeling van psychotische ervaringen tot psychotische stoornis worden besproken. Daarnaast worden methodologische aandachtspunten, implicaties voor de klinische praktijk en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek beschreven.