

Dancing in the (B)rain

Citation for published version (APA):

van Duin, E. D. A. (2018). *Dancing in the (B)rain: neurobiology of reward, stress & information processing in 22q11.2 deletion syndrome*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Proefschriftmaken.nl | Uitgeverij Boxpress. <https://doi.org/10.26481/dis.20181115ed>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20181115ed](https://doi.org/10.26481/dis.20181115ed)

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

The results of the studies presented in this thesis all contribute to more insight into neurobiological factors underlying mental disorders. The most common known genetic deletion syndrome associated with increased risk for mental disorders across the life span was investigated: the 22q11.2 deletion syndrome (22q11DS). An interdisciplinary approach was used to explore genetic factors, endophenotypes and environmental factors contributing to the increased risk for mental disorders, with a focus on psychotic disorder because of the 20-30-fold increased risk patients with 22q11DS have. A summary of the main findings is provided below.

Main summary

In **chapters 1 and 2** we investigated reward processing in 22q11DS as an endophenotype related to motivational deficits as part of the negative symptoms of psychotic disorder¹. Interestingly, the clinical pattern of psychosis in 22q11DS is also predominantly characterized by negative symptoms²⁻⁴. In **chapter 1** functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used to show in a group of 16 adult individuals with 22q11DS, that they engage a fronto-temporal neural network during reward processing, investigated with a monetary incentive delay task. In contrast to the 12 included healthy controls, individuals with 22q11DS show reduced medial frontal activity during anticipation of reward. The 22q11DS reward anticipation neural network seems therefore different from healthy controls⁵⁻¹⁰ and similarities are found with the reward anticipation network of psychotic disorder^{11,12}. The functioning of the 22q11DS reward neural network may therefore, similar as in psychotic disorder, be associated to symptoms of anhedonia, decreased motivation and lack of reward sensitivity^{1,13-15} often reported in 22q11DS. Anatomical abnormalities typically seen in 22q11DS¹⁶⁻²⁰, and catechol-O-methyltransferase gene (COMT) haploinsufficiency, could be some of the underlying biological risk factors explaining aberrant reward functioning in 22q11DS. We found that COMT genotype has an effect on the responsivity of the reward neural network in 22q11DS during anticipation of reward and loss. The COMT gene is responsible for dopamine (DA) break-down, primarily in frontal brain regions. COMT haplo-insufficiency is therefore suggested to result in abnormal DA levels²¹⁻²³.

In **chapter 2** we strengthened the previous evidence of impaired reward processing in 22q11DS by showing additional impairments in the learning mechanism related to reward. In 12 non-psychotic adults with 22q11DS compared to 16 healthy controls, a dopamine D_{2/3} receptor [¹⁸F]fallypride positron emission tomography (PET) scan was acquired during performance of a probabilistic stimulus selection task, designed to investigate reinforcement learning (RL) including monetary and social feedback^{24,25}. The 22q11DS adults performed worse on this RL task compared to controls. Impaired RL in 22q11DS may be underlain by an abnormal association with reward-induced striatal DA

release. In line with other research we found a positive relation between striatal DA release and RL task performance in healthy controls^{26–31}. However, no such relation was found in 22q11DS subjects. This could potentially indicate a decoupling between the response of the brain to the environment, strengthened by our behavioural results showing worse RL performance. This is in line with studies in individuals with psychotic disorder, suffering from a “blunted” neuronal response to reward indicating cues and impaired RL, associated with negative symptoms^{29,32,33}. Impaired RL and task-induced DA release in 22q11DS could therefore possibly be associated with their increased risk to develop (negative) symptoms of psychosis^{2–4}. Consistent with results in healthy controls^{34,35}, and our expectations given that COMT Met genotype leads to reduced DA breakdown^{21–23}, we also found that Met hemizygotes showed significantly higher striatal (caudate nucleus) reward-induced DA release compared to Val hemizygotes. These results might have implications for understanding the relation between COMT activity, striatal DA release, reward processing and mental disorders in 22q11DS and in general. It shows that the exploration of brain reward processing as an endophenotype and the possible effect of genotype in 22q11DS is useful for our broader understanding of mental disorders.

In **chapter 3** we described the first study investigating frontal DA in 14 non-psychotic high functioning adults with 22q11DS, partly overlapping the method and sample of **chapter 2**. We were the first to demonstrate lower frontal dopamine D_{2/3} receptor binding, which may represent a frontal hyperdopaminergic state in adults with 22q11DS. The suggested hyperdopaminergic state could be related to their increased risk for developing impairments related to cognition^{36–39} and psychotic disorder in 22q11DS^{4,40}, due to the crucial role for frontal DA in these impairments^{41,4243,4443,45}. These findings indicate that the 22q11DS deletion influences dopaminergic neurotransmission, possibly related to the psychiatric and cognitive clinical phenotype.

In **chapter 4** we characterized the association between genetic variations of two genes in the 22q11DS deleted region (proline (dehydrogenase) oxidase 1 (PRODH) & COMT) and three specific endophenotypes: proline levels, IQ and sensorimotor gating (associated with information processing in frontal brain regions) in adults with 22q11DS using pre-pulse inhibition (PPI). We investigated these associations in 45 adults with 22q11DS. Increased proline levels were present in 35% of the individuals with 22q11DS. The C allele of the PRODH rs450046 polymorphism variant was additionally associated with lower IQ, suggesting this genotype to be a risk variant for low IQ. Moreover, a higher effect of COMT Val¹⁵⁸Met genotype on startle reactivity (SR) (COMT Met carriers show lower SR than Val carriers) was found in individuals with hyperprolinemia compared to individuals with normal proline levels. The combination of hyperprolinemia and COMT Met allele could therefore, in line with previous studies in 22q11DS^{46,47}, be seen as a risk endophenotype for cognitive and psychiatric features in 22q11DS. Elevated proline is proposed to negatively affect (frontal) brain function by increasing frontal DA^{46,47}. Since COMT Met allele carriers have decreased DA break

down, primarily in the frontal cortex, this clarifies why these individuals are especially vulnerable to this functional disruption of higher proline levels. These insights show that (functional) variants of genes in the 22q11DS deleted region influence endophenotypes associated with information processing in frontal (DA) brain function which could potentially be related to their high risk for cognitive and psychiatric symptoms.

In **chapters 5 and 6** the first studies on stress reactivity in 22q11DS were described, using the diary method of cortisol and experience sampling (ESM). A group of 27 adults with 22q11DS assessed their cortisol levels with saliva samples and their daily experiences with questionnaires on the Psymate app for ESM during 6 days, with 10 random beeps per day. Lower cortisol levels were found in adults with 22q11DS, indicative of hypocortisolism, as described in **chapter 5**. We found no difference in steepness of the diurnal slope, suggesting that the diurnal rhythm of cortisol, with higher levels in the morning and a decline throughout the day is comparable to the diurnal slope of healthy controls⁴⁸. Hypocortisolism was found to exist independent of psychiatric diagnosis or medication use. In addition, the cortisol reactivity to daily activity related stress was found to be attenuated in 22q11DS compared to healthy controls. A blunted cortisol response to activities that are rated high on “difficulty” and “liking (reversed)” was found, where healthy controls show a positive relationship (the more stressful an activity is rated the higher the cortisol response).

In line with aberrant cortisol (biological) reactivity to stress, we described in **chapter 6** also an abnormal emotional stress reactivity in 22q11DS. During the day, adults with 22q11DS show higher mean scores of negative affect compared to healthy controls. Positive affect was additionally significantly different associated with activity stress in 22q11DS compared to healthy controls. Healthy controls report low levels of positive affect when they rate a daily experience as highly stressful, whereas adults with 22q11DS show a blunting of this negative association. The results of **chapters 5 and 6** suggest that, in line with clinical observations, individuals with 22q11DS might experience an emotional or sensory overload, resulting in an oversensitive hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA)-axis and aberrant stress reactivity. Indicating a mismatch between stressful events and the biological and emotional response to these, sometimes minor, stressful daily life activities.

The overall aim of this thesis was to gain insight in causal factors for mental disorders by investigation of genetic factors, endophenotypes and environmental factors in adults with 22q11DS (with a high genetic risk for mental disorders), with a focus on psychotic disorder. By focusing on the neurobiology of reward, stress and information processing in adults with 22q11DS, with a clear genetic makeup of haplo-insufficiency of almost 50 genes, we could elaborate on the biological processes underlying the development of psychopathology.

The main findings of the studies in this thesis are again summarized below:

1. **Chapter 1...** Individuals with 22q11DS engage a fronto-temporal neural network during reward processing. In contrast to healthy controls 22q11DS show reduced medial frontal activity during anticipation of reward.
2. **Chapter 1...** COMT Val¹⁵⁸Met genotype has an effect on the responsivity of the reward neural network in 22q11DS during anticipation of reward and loss.
3. **Chapter 2...** Adults with 22q11DS show impairments in learning from reward. They perform worse on a reinforcement learning (RL) task compared to healthy controls.
4. **Chapter 2...** Impaired RL in 22q11DS may be underlain by abnormal reward-related striatal DA function and haplo-insufficiency of COMT.
5. **Chapter 2...** COMT Met hemizyosity in 22q11DS is associated to higher striatal task-induced DA release compared to the Val allele.
6. **Chapter 3...** Adults with 22q11DS have lower frontal dopamine D_{2/3} receptor binding, which may represent a hyperdopaminergic state in frontal brain areas.
7. **Chapter 4...** IQ is significantly associated with PRODH genotype in 22q11DS. The rs450046 C-allele carriers show significant lower IQ compared to T-allele carriers.
8. **Chapter 4...** There was a significant interaction of COMT Val¹⁵⁸Met genotype and proline levels on the prepulse inhibition parameter “startle reactivity” (the amplitude of the first block of pulse alone trials) in 22q11DS. The genotype effect (COMT Met carriers show lower SR than Val carriers) was stronger in 22q11DS individuals with hyperprolinemia compared to individuals with normal proline levels.
9. **Chapter 5...** Lower overall cortisol levels are present in adults with 22q11DS, indicative of hypocortisolism. There is no difference in steepness of the diurnal slope.
10. **Chapter 5...** Cortisol reactivity to daily activity related stress is attenuated in 22q11DS compared to healthy controls.
11. **Chapter 6...** Adults with 22q11DS display an overall higher negative affect throughout the day compared to healthy controls.
12. **Chapter 6...** There is an aberrant emotional stress reactivity in 22q11DS. A blunted positive affect is found in relation to activity related stress.

References

1. Strauss GP, Waltz J a., Gold JM. A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014;40(SUPPL. 2):107-116. doi:10.1093/schbul/sbt197.
2. Tang SX, Yi JJ, Calkins ME, et al. Psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome are prevalent but undertreated. *Psychol Med.* 2014;44:1267-1277. doi:10.1017/S0033291713001669.
3. Stoddard J, Niendam T, Hendren R, Carter C, Simon TJ. Attenuated positive symptoms of psychosis in adolescents with chromosome 22q11. 2 deletion syndrome. *Schizophrenia.* 2010;118(1-3):118-121. doi:10.1016/j.schres.2009.12.011.
4. Schneider M, Debbané M, Bassett AS, et al. Psychiatric Disorders From Childhood to Adulthood in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results From the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry.* 2014;(June):627-639. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13070864.
5. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci.* 2001;21(16):RS159. doi:20015472 [pii].
6. O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ. Neural Responses during Anticipation of a Primary Taste Reward. *Neuron.* 2002;33(5):815-826. doi:10.1016/S0896-6273(02)00603-7.
7. Kirsch P, Schienle A, Stark R, et al. Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: *Neuroimage.* 2003;20(2):1086-1095. doi:10.1016/S1053-8119(03)00381-1.
8. Ernst M, Nelson EE, McClure EB, et al. Choice selection and reward anticipation: an fMRI study. *Neuropsychologia.* 2004;42(12):1585-1597. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.05.011.
9. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):4-26. doi:10.1038/npp.2009.129.
10. da Silva Alves F, Schmitz N, Figuee M, et al. Dopaminergic modulation of the human reward system: a placebo-controlled dopamine depletion fMRI study. *J Psychopharmacol.* 2011;25(4):538-549. doi:10.1177/0269881110367731.
11. Nielsen MØ, Rostrup E, Wulff S, et al. Alterations of the brain reward system in antipsychotic nave schizophrenia patients. *Biol Psychiatry.* 2012;71(10):898-905. doi:10.1016/j.biopsych.2012.02.007.
12. de Leeuw M, Kahn RS, Vink M. Fronto-striatal Dysfunction During Reward Processing in Unaffected Siblings of Schizophrenia Patients. *Schizophr Bull.* 2014;41(1):94-103. doi:10.1093/schbul/sbu153.
13. Wise RA. Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. *Behav Brain Sci.* 1982;5(01):39. doi:10.1017/S0140525X00010372.
14. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage.* 2006;29(2):409-416. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.07.051.
15. Knutson B, Heinz A. Probing Psychiatric Symptoms with the Monetary Incentive Delay Task. *Biol Psychiatry.* 2015;77(5):418-420. doi:10.1016/j.biopsych.2014.12.022.
16. van Amelsvoort T, Daly E, Robertson D, et al. Structural brain abnormalities associated with deletion at chromosome 22q11: quantitative neuroimaging study of adults with velo-cardio-facial syndrome. *Br J Psychiatry.* 2001;178:412-419. doi:10.1192/bjp.178.5.412.
17. Kates WR, Burnette CP, Jabs EW, et al. Regional cortical white matter reductions in velocardiofacial syndrome: A volumetric MRI analysis. *Biol Psychiatry.* 2001;49(8):677-684. doi:10.1016/S0006-3223(00)01002-7.
18. Chow EWC, Zipursky RB, Mikulis DJ, Bassett AS. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry.* 2002;51(3):208-215. doi:10.1016/S0006-3223(01)01246-X.
19. Simon TJ, Ding L, Bish JP, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Gee J. Volumetric, connective, and morphologic changes in the brains of children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: An integrative study. *Neuroimage.* 2005;25(1):169-180. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.11.018.

Appendices

20. Antshel KM, Kates WR, Roizen N, Fremont W, Shprintzen RJ. 22Q11.2 Deletion Syndrome: Genetics, Neuroanatomy and Cognitive/Behavioral Features Keywords. *Child Neuropsychol.* 2005;11(1):5-19. doi:10.1080/09297040590911185.
21. Chen J, Lipska BK, Halim N, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet.* 2004;75(5):807-821. doi:10.1086/425589.
22. Boot E, Booij J, Abeling N, et al. Dopamine metabolism in adults with 22q11 deletion syndrome, with and without schizophrenia—relationship with COMT Val¹⁰⁸/Met polymorphism, gender and symptomatology. *J Psychopharmacol.* 2011;25(7):888-895. doi:10.1177/0269881111400644.
23. Graf W, Unis A, Yates C, Sulzbacher S. Catecholamines in patients with 22q11. 2 deletion syndrome and the low-activity COMT polymorphism. *Neurology.* 2001;57(3):410-416. doi:10.1212/wnl.57.3.410.
24. Frank M, Seeberger L, O'reilly R. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science (80-).* 2004;306(5703):1940-1943. doi:10.1126/science.1102941.
25. Kasanova Z, Ceccarini J, Frank MJ, et al. Striatal dopaminergic modulation of reinforcement learning predicts reward—oriented behavior in daily life. *Biol Psychol.* 2017;127:1-9. doi:10.1016/j.biopsycho.2017.04.014.
26. Cox SML, Frank MJ, Larcher K, et al. Striatal D1 and D2 signaling differentially predict learning from positive and negative outcomes. *Neuroimage.* 2015;109:95-101. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.12.070.
27. Maia T V, Frank MJ. Review An Integrative Perspective on the Role of Dopamine in Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2017;81(1):52-66. doi:10.1016/j.biopsycho.2016.05.021.
28. Koeppe M, Gunn R, Lawrence A, Cunningham V. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature.* 1998;393(6682):266-268. doi:10.1038/30498.
29. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science.* 1997;275(5306):1593-1599. doi:10.1126/science.275.5306.1593.
30. Kasanova Z, Ceccarini J, Frank M. Striatal dopaminergic modulation of reinforcement learning predicts reward—Oriented behavior in daily life. *Biological.* 2017. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301051117300832>. Accessed May 12, 2017.
31. Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan R. Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature.* 2006;442(7106):1042-1045. doi:10.1038/nature05051.
32. Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: Salience attribution revisited. *Schizophr Bull.* 2010;36(3):472-485. doi:10.1093/schbul/sbq031.
33. Schlagenhauf F, Huys Q, Deserno L, Rapp M. Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients. *Neuroimage.* 2014;89:171-180. doi:10.1016/j.neuroimage.2013. 11.034.
34. Dreher J-C, Kohn P, Kolachana B, Weinberger DR, Berman KF. Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(2):617-622. doi:10.1073/pnas.0805517106.
35. Schmack K, Schlagenhauf F, Sterzer P, et al. Catechol-O-methyltransferase val158met genotype influences neural processing of reward anticipation. *Neuroimage.* 2008;42(4):1631-1638. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.06.019.
36. Bassett AS, Chow EWC, Husted J, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 2005;138 A(August):307-313. doi:10.1002/ajmg.a.30984.
37. Biswas AB, Furniss F. Cognitive phenotype and psychiatric disorder in 22q11.2 deletion syndrome: A review. *Res Dev Disabil.* 2016;53:242-257. doi:10.1016/j.ridd.2016.02.010.
38. Norkett EM, Lincoln SH, Gonzalez-Heydrich J, D'Angelo EJ. Social cognitive impairment in 22q11 deletion syndrome: A review. *Psychiatry Res.* 2017;253(February):99-106. doi:10.1016/j.psychres. 2017.01.103.
39. Oskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child.* 2004;89(2):148-151. doi:10.1136/ ADC.2003.026880.
40. Fung WLA, Butcher NJ, Costain G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2015;17(8):599. doi:10.1038/gim.2014.175.

41. Goldman-Rakic PS, Muly EC, Williams G V. D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Rev.* 2000;31(2-3):295-301. doi:10.1016/S0165-0173(99)00045-4.
42. Gothelf D, Schaer M, Eliez S. Genes, brain development and psychiatric phenotypes in velo-cardio-facial syndrome. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):59-68. doi:10.1002/ddrr.9.
43. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):549-562. doi:10.1093/schbul/sbp006.
44. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(8):776-786. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.169.
45. Slifstein M, Giessen E van de, van de Giessen E, et al. Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging. *JAMA.* 2015;72(4):316. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2414.
46. Vorstman JAS, Turetsky BI, Sijmens-Morcus MEJ, et al. Proline Affects Brain Function in 22q11DS Children with the Low Activity COMT158 Allele. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(3):739-746. doi:10.1038/npp.2008.132.
47. Raux G, Bumsel E, Hecketsweiler B, et al. Involvement of hyperprolinemia in cognitive and psychiatric features of the 22q11 deletion syndrome. *Hum Mol Genet.* 2007;16(1):83-91. doi:10.1093/hmg/ddl443.
48. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;83:25-41. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.05.018.

“Het lijkt of het regent als altijd, maar het regent, en het regent, zonnestralen”
Acda & de Munnik

Nederlandse Samenvatting

De resultaten gepresenteerd in dit proefschrift dragen bij aan meer inzicht in de neurobiologische factoren die ten grondslag liggen aan psychiatrische stoornissen. Het genetische syndroom dat een van de grootste risico's vormt voor de ontwikkeling van psychiatrische stoornissen werd onderzocht: het 22q11.2 deletiesyndroom (22q11DS). Er is gebruik gemaakt van een interdisciplinaire benadering, waarbij zowel genetische factoren, endofenotypes (erfelijke biologische/neuropsychologische markers die verband houden met symptomen) en omgevingsfactoren zijn onderzocht die bijdragen aan een vergroot risico op het ontwikkelen van psychiatrische stoornissen. Er is gekozen voor een focus op het ontstaan van psychotische stoornissen, aangezien de kans op het ontwikkelen van een psychotische stoornis 20 tot 30 keer verhoogd is in patiënten met 22q11DS. Eerst zal een algemene introductie van het verrichte onderzoek en de doelen worden beschreven, gevolgd door een samenvatting van de belangrijkste bevindingen.

Algemene samenvatting introductie

Er zijn verschillende oorzaken voor het ontwikkelen van psychiatrische problemen en zowel genetische als omgevingsfactoren spelen hierbij een rol. Mensen met 22q11DS missen een stukje erfelijk materiaal op de lange arm van chromosoom 22 en hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van psychiatrische problematiek. Kinderen met dit syndroom hebben een verhoogde kans op ADHD of autisme. Tijdens de transitie van adolescentie naar volwassenheid, is er bij deze groep een verhoogd risico op het ontstaan van bijvoorbeeld een depressieve stemming of een psychose.

In het onderzoek beschreven in dit proefschrift is gekeken naar de neurobiologische kenmerken van 22q11DS die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van psychiatrische problemen, zoals het genetisch materiaal en de werking en opbouw van de hersenen. Daarbij is vooral gefocust op psychotische stoornissen omdat mensen met 22q11DS een groot risico hierop hebben. Omdat stressgevoeligheid en het reageren op positieve ervaringen (beloningsgevoeligheid) een belangrijke rol kunnen spelen bij het ontwikkelen van een psychose, onderzochten we dit ook bij mensen met 22q11DS. Het onderzoek is onderdeel van het "22q11DS international brain and behavior consortium" waarin wetenschappers van over de hele wereld samenwerken om meer inzicht te krijgen in de psychiatrische aspecten van 22q11DS.

Tijdens het onderzoek is er in het speeksel en in bloedmonsters gekeken naar onder andere de factoren in het erfelijke materiaal (de genetische variatie) die coderen voor de werking en de structuur van de hersenen en naar stoffen die te maken hebben met de stressgevoeligheid (o.a. het hormoon cortisol).

Daarnaast hebben we speciale hersenfoto's (functionele magnetische resonantie imaging (MRI) en positron emissie tomografie (PET) scans) gemaakt met behulp van MRI en PET-scanners. Hiermee onderzochten we hoe signaalstoffen (de neurotransmitter

dopamine (DA)) die met het beloningsgevoel te maken hebben in het brein werken en hoe de hersenen functioneren.

Om de neurobiologische factoren te koppelen aan gedragskenmerken en symptomen onderzochten we o.a. ook de psychiatrische symptomen, intelligentie en emotionele- en stress reactiviteit in het dagelijks leven van mensen met 22q11DS. Dit is gedaan met onder meer de PsyMate, een methode die is ontwikkeld om de ervaringen in het dagelijks leven te onderzoeken met behulp van korte dagelijkse vragenlijstjes die betrekking hebben op iemands welbevinden en ervaringen.

Door dit soort mechanismen te bestuderen hopen we uiteindelijk beter te begrijpen waarom sommige mensen wél en andere mensen geen psychiatrische problemen ontwikkelen en inzicht te krijgen voor betere behandelmethodes. Uiteindelijk hopen we met behulp van het bestuderen van al deze verschillende mechanismen, de puzzelstukjes aan elkaar te leggen en het plaatje van de oorzaken van psychiatrische problemen completer te maken. Zo hopen we bij te dragen aan nieuwe behandelmethodes en in de toekomst de kwaliteit van leven van mensen met psychiatrische klachten te verbeteren.

Algemene samenvatting belangrijkste bevindingen

In **hoofdstuk 1 en 2** hebben we het beloningssysteem in 22q11DS onderzocht. Een dysfunctioneel beloningssysteem kan gerelateerd worden aan problemen met motivatie (“negatieve symptomen”, zoals anhedonie en affectieve vervlakking), die prominent aanwezig kunnen zijn in psychotische stoornissen. Het klinische beeld van een psychotische stoornis in 22q11DS wordt ook voornamelijk gekenmerkt door de negatieve symptomen.

In **hoofdstuk 1** is met behulp van functionele magnetische resonantie imaging (fMRI) in 16 volwassenen met 22q11DS aangetoond dat het frontaal-temporale neuronale hersennetwerk wordt geactiveerd tijdens beloningsverwerking. We hebben dit onderzocht door middel van een taak waarbij een te verwachten geldbeloning werd uitgesteld. In tegenstelling tot de 12 deelnemers in de controlegroep worden individuen met 22q11DS gekenmerkt door een verlaagde mediale frontale hersenactiviteit in de aanloop naar een beloning (wanneer een beloning wordt verwacht). Deze resultaten suggereren dat het hersensysteem betrokken bij beloningsverwachting in volwassenen met 22q11DS anders werkt dan dat van de gezonde controlegroep. Het wijst erop dat het juist meer gelijkenis vertoont met het systeem van beloningsverwachting in mensen met een psychotische stoornis. Dit doet vermoeden dat symptomen zoals anhedonie, motivationele problemen en een tekort aan beloningsgevoeligheid bij mensen met 22q11DS mogelijk in verband staan met veranderingen in het neuronale beloningssysteem, zoals ik ook gevonden heb bij mensen met psychotische stoornissen. Veelvoorkomende anatomische (structurele) afwijkingen in de hersenen van mensen met 22q11DS en de haplo-insufficiëntie van het catechol-O-methyltransferase (COMT)

gen zijn mogelijk de onderliggende biologische risicofactoren die leiden tot de afwijkende beloningsgevoeligheid in 22q11DS. Zo werd er ook gevonden dat het COMT-genotype een effect heeft op de activiteit van het neuronale beloningsnetwerk in 22q11DS tijdens beloningsanticipatie. Het COMT-genotype is verantwoordelijk voor afbraak van de neurotransmitter DA, met name in de frontale gebieden in de hersenen. Veranderingen in DA-niveaus in het brein zijn daarom mogelijk betrokken bij de geobserveerde veranderingen in het beloningssysteem in 22q11DS.

In **hoofdstuk 2** wordt er meer onderzoek verricht naar afwijkende beloningsgevoeligheid in 22q11DS. Hier toonden we aan dat ook het leervermogen over beloningen afwijkend is in volwassenen met 22q11DS. Van 12 niet-psychotische volwassenen met 22q11DS en 16 gezonde controle deelnemers is een dopamine D_{2/3} receptor [¹⁸F]fallypride positron emissie tomografie (PET) scan gemaakt tijdens het uitvoeren van een (belonings-gerelateerde) leertaak (*reinforcement learning* (RL)). De 22q11DS volwassenen waren minder goed in staat om deze taak uit te voeren dan de gezonde controlegroep, ze presteerden minder optimaal op de leertaak. Afwijkende RL in 22q11DS kan mogelijk verklaard worden door een abnormale link tussen het ontvangen/leren van beloningen en vrijgave van DA in het striatum als respons op het ontvangen van een beloning. In de gezonde controlegroep vonden wij een positieve relatie tussen het vrijkomen van striatale DA en het succesvol uitvoeren van de RL-taak. Deze relatie werd niet gevonden in patiënten met 22q11DS. Dit zou erop kunnen wijzen dat er geen adequate neuro-chemische reactie is op het ontvangen of leren over beloningen. Verslechterde RL en de afwijkende afgifte van taak-geïnduceerde DA in 22q11DS kan mogelijk in verband gebracht worden met een verhoogd risico om (negatieve) symptomen van psychotische stoornissen te ontwikkelen. Een relatie met COMT-genotype werd ook gevonden: Met- hemizygoten vertoonden een significant hogere afgifte van striatale belonings-geïnduceerde DA in vergelijking met Val hemizygoten. Ook deze resultaten suggereren dat veranderingen in het DA-systeem een rol spelen in de beloningsgevoeligheid en dit kan mogelijk in verband gebracht worden met de psychische problemen bij 22q11DS.

In **hoofdstuk 3** hebben we de resultaten beschreven van de eerste studie naar frontale DA-neurotransmissie in 14 niet-psychotische, goed functionerende 22q11DS volwassenen. Dit werk overlapt deels de methode en patiëntengroep beschreven in hoofdstuk 2. Wij hebben voor het eerst aangetoond dat volwassenen met 22q11DS significant lagere frontale dopamine D_{2/3} receptor binding hebben in vergelijking met gezonde controles. Dit kan wijzen op een frontale hyperdopaminerge staat in volwassenen met 22q11DS. Deze toestand kan verband houden met het verhoogde risico op de ontwikkeling van cognitieve problemen en psychotische symptomen in 22q11DS, vanwege de cruciale rol die frontaal DA hierin speelt.

In **hoofdstuk 4** hebben we onderzoek gedaan naar het verband tussen de genetische variatie van twee genen in het 22q11DS deletiegebied (proline (dehydrogenase) oxidase 1 (PRODH) & COMT) en drie specifieke endofenotypes in volwassenen met 22q11DS.

Deze endofenotypes waren: proline niveaus, intelligentie (IQ) en sensorimotor-gating met pre-puls inhibitie (betrokken bij informatieverwerking in het frontale gebied van de hersenen). We hebben dit verband onderzocht in 45 volwassenen met 22q11DS waarin we in 35% van de gevallen verhoogde proline concentraties hebben gevonden. Het C-allel van het genetische PRODH rs450046 polymorfisme (variant) is daarnaast geassocieerd met een verlaagd IQ. Het COMT Val¹⁵⁸Met genotype blijkt een groter effect te hebben op de startle reactiviteit (SR) (COMT-Met dragers vertonen lagere SR dan COMT-Val dragers) in individuen met hyperprolinemia. Deze inzichten laten zien dat (functionele) varianten van genen in het 22q11DS deletiegebied invloed hebben op endofenotypes die verband houden met een verstoorde informatieverwerking in frontale hersengebieden. Dit kan mogelijk leiden tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van cognitieve en psychiatrische symptomen in 22q11DS.

In **hoofdstuk 5 en 6** is onderzoek gedaan naar de reactie op stress (reactiviteit) in 22q11DS, gemeten met een dagboekmethode (ervarings-sampling-methode (ESM)). Zevenentwintig volwassenen met 22q11DS hebben gedurende 6 dagen, op 10 willekeurige tijdstippen, hun cortisol niveaus gemeten met speekselmonsters. Daarnaast hebben ze op diezelfde momenten de dagelijkse ervaringen bijgehouden met vragenlijsten op de Psymate app voor ESM. In **hoofdstuk 5** staat beschreven dat we verlaagde cortisol concentraties hebben gevonden in de 22q11DS groep ten opzichte van de gezonde controlegroep. Dit hypocortisolisme is aanwezig in de 22q11DS groep, onafhankelijk van een psychiatrische diagnose of medicijngebruik. Er is geen verschil gevonden in de fluctuatie (diurnal) curve van cortisol gedurende de dag. Dit wijst erop dat de dagelijkse fluctuatie van cortisol (hogere niveaus in de ochtend en een gestage afname gedurende de dag) hetzelfde is in 22q11DS als in de gezonde controlegroep. Daarnaast is ook de cortisol reactiviteit op dagelijkse stress verlaagd in 22q11DS in vergelijking met de gezonde controlegroep. Een afgestompte, lagere cortisol reactiviteit werd gevonden tijdens activiteiten die werden gescoord als 'moeilijk' en 'vervelend' (activiteit-gerelateerde-stress). Terwijl gezonde controles juist hogere cortisol spiegels hebben gedurende zulke activiteiten (hoe stressvoller de bezigheid, hoe hoger de cortisol spiegel).

In overeenstemming met deze bevindingen van afwijkende cortisol (biologisch) reactiviteit op stress, hebben we in **hoofdstuk 6** ook een abnormale emotionele reactiviteit op stress in 22q11DS beschreven. Volwassenen met 22q11DS rapporteerden een hogere gemiddelde score van negatief affect (emoties) gedurende de dag in vergelijking met gezonde controles. De relatie tussen positief affect (emoties) en activiteit-gerelateerde-stress was daarnaast ook significant anders in 22q11DS dan in de gezonde controlegroep. De gezonde controlegroep rapporteert minder positief affect bij stressvollere ervaringen in het dagelijks leven, terwijl dit verband in de 22q11DS volwassenen groep afwezig was. De resultaten van **hoofdstuk 5 en 6** laten zien dat mensen met 22q11DS mogelijk een emotionele en/of sensorische overprikkeling ervaren. Dit is in overeenstemming met het klinische beeld en zou kunnen resulteren in

een over-sensitieve hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA)-as en een afwijkende reactie op stress. Deze conclusie duidt op een discrepantie tussen stress en de biologische- en emotionele reactie op (soms kleine) stressvolle gebeurtenissen in het dagelijks leven.

Samenvattend was het doel van dit proefschrift het verkrijgen van meer inzicht in de oorzakelijke verbanden die leiden tot psychiatrische problemen, met een focus op psychotische stoornissen. Hiervoor hebben we onderzoek gedaan naar genetische factoren, endofenotypes en omgevingsfactoren in volwassenen met 22q11DS. Deze groep met 22q11DS heeft een sterk verhoogd risico op psychiatrische stoornissen, door de genetische afwijking van haplo-insufficiëntie van 50 genen. We hebben een aantal onderliggende biologische factoren in kaart gebracht die kunnen leiden tot de ontwikkeling van psychopathologie. Concluderend is ontdekt dat er afwijkingen zijn in de (neurobiologische) mechanismen voor beloning, stress en informatieverwerking in volwassenen met 22q11DS, wat verband zou kunnen houden met het hoge risico op het ontwikkelen van psychische problemen.