

Orderly chaos

Citation for published version (APA):

Schalbroeck, R. (2021). *Orderly chaos: social defeat as a risk factor for psychosis in autism*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20211105rs>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20211105rs](https://doi.org/10.26481/dis.20211105rs)

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.

Nederlandse samenvatting

1. Autisme en psychose

In de afgelopen decennia zijn de begrippen autisme en psychose veelvuldig door elkaar heen gebruikt (Evans, 2017). Zo refereerde de Zwitserse psychiater Eugen Bleuler in 1911 met het woord autisme naar een manier van fantasierijk denken die volledig was gericht op de eigen innerlijke wereld, los van de externe werkelijkheid, welke volgens hem een kenmerkend symptoom was van schizofrenie. Pas in de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw werden de begrippen autisme en psychose meer van elkaar gescheiden.

Tegenwoordig verwijst de term autisme voornamelijk naar moeilijkheden in de sociale interactie en communicatie, beperkt, repetitief gedrag en interesses en sensorische onder- of overgevoeligheid. In een deel van de bevolking zijn deze eigenschappen sterk aanwezig en wordt het functioneren erdoor belemmerd. In deze gevallen kan er een diagnose autismespectrumstoornis (ASS) worden gesteld, welke een prevalentie heeft van 1–2% (Maenner et al., 2020). Daarnaast komen kenmerken van autisme tevens in uiteenlopende mate voor bij mensen die niet aan alle criteria van een ASS-diagnose voldoen (Le Couteur et al., 1996; Constantino et al., 2003).

De term psychose verwijst tegenwoordig voornamelijk naar positieve psychotische symptomen, zoals hallucinaties en waanideeën. Deze symptomen komen voor bij niet-affectieve en affectieve psychotische stoornissen, zoals schizofrenie spectrumstoornissen en bipolaire stoornissen met psychotische kenmerken, die bij ongeveer 3% van de bevolking worden gediagnosticeerd (Perälä et al., 2007). Echter, in minder ernstige mate komen psychotische ervaringen, zoals sterk wantrouwend zijn of ongewone waarnemingen hebben, voor bij ongeveer 5–8% van de algemene bevolking (Linscott & Van Os, 2013; McGrath et al., 2015).

De *social defeat*-hypothese stelt dat het risico op psychose verhoogd is bij mensen die langdurig worden blootgesteld aan een ondergeschikte positie of een (ongewenste) status van buitenstaander (Selten & Cantor-Graae, 2005; Selten et al., 2013). Volgens de hypothese leidt *social defeat* tot psychose, doordat het de activiteit of responsiviteit van dopaminerge systemen in het brein verhoogt (Selten et al., 2017).

De *social defeat*-hypothese is oorspronkelijk opgesteld om een verklaring te bieden voor bekende risicofactoren voor psychose, waaronder migratie, een lage intelligentie, opgroeien in een stedelijke omgeving en drugsgebruik (Selten & Cantor-Graae, 2005). Vervolgens is de hypothese tevens gerelateerd aan risicofactoren als het ervaren van trauma in de kindertijd en het hebben van een ernstige gehoorbeperking (Selten et al., 2013). In overeenstemming met de hypothese vonden studies een hogere striatale dopamine afgifte en/of dopaminesynthesecapaciteit bij migranten (Egerton et al., 2017), mensen met een ernstige gehoorbeperking (Gevonden et al., 2014) en mensen die zijn blootgesteld aan meer traumatische ervaringen in de kindertijd (Oswald et al., 2014; Egerton et al., 2016).

Personen met ASS of met kenmerken van autisme maken vaker negatieve sociale gebeurtenissen mee dan leeftijdsgenoten zonder kenmerken van autisme. Zo worden zij vaker gepest en gediscrimineerd (Schroeder et al., 2014; Johnson & Joshi, 2016), ervaren zij minder sociale steun (Humphrey & Symes, 2010) en voelen zij zich vaker eenzaam (Bauminger et al., 2003; Mazurek, 2014). Vanuit de *social defeat*-hypothese is het aannemelijk dat mensen met ASS of met kenmerken van autisme een verhoogd risico op psychose hebben, net als een daaraan gerelateerde verhoogde activiteit in het dopaminerge systeem.

Hoewel schattingen van prevalentiecijfers sterk uiteenlopen, lijken psychotische stoornissen vaker voor te komen bij personen met ASS dan in de algemene bevolking (Chisholm et al., 2015). Daarnaast heeft onderzoek in de algemene bevolking aangetoond dat mensen met meer subklinische

kenmerken van autisme, meer psychotische ervaringen rapporteren (Zhou et al., 2019; Martinez et al., 2020). Echter, deze resultaten zijn voornamelijk gebaseerd op cross-sectioneel onderzoek. Hierbij wordt op één moment, meestal bij volwassenen, gekeken of kenmerken van autisme en psychose samengaan. Een belangrijk nadeel van dit soort onderzoek is dat deze kenmerken deels hetzelfde zijn. Zo zijn zowel bij ASS als bij psychose stoornissen in het contact, katatonie, sociale teruggetrokkenheid en afvlakkingen in het affect te zien. Deze overlap in symptomen zou eraan bij kunnen dragen dat de twee stoornissen onterecht tegelijk gediagnosticeerd worden, waardoor schattingen van het samengaan van deze diagnoses te hoog zijn. Daarnaast is het mogelijk dat juist diegenen die op latere leeftijd worden gediagnosticeerd met ASS in aanraking zijn gekomen met de geestelijke gezondheidszorg als gevolg van andere gezondheidsklachten. Deze zogenaamde selectiebias van mensen met meer gezondheidsklachten, zoals psychose, kan er wederom toe leiden dat het risico op psychose bij ASS overschat wordt. Meer onderzoek naar de relatie tussen autisme en psychose, waarin misdiagnose en selectiebias worden ondervangen, is dus noodzakelijk.

Om de aanmaak en/of afgifte van de neurotransmitter dopamine in het brein te meten, kan gebruik worden gemaakt van *positron emission tomography* (PET). Met deze beeldvormende techniek kunnen specifieke aspecten van neurotransmittersystemen in kaart worden gebracht bij levende participanten. Een recente studie die gebruik maakte van [¹¹C]-raclopride PET vond dat de striatale dopamine afgifte in reactie op beloning verlaagd was bij volwassenen met ASS ($n = 10$) ten opzichte van controles ($n = 12$) (Zürcher et al., 2021). Amfetamine- of stress-geïnduceerde striatale dopamine afgifte is nog niet onderzocht (Zürcher et al., 2015). Slechts twee studies onderzochten de striatale dopaminesynthesecapaciteit bij ASS met [¹⁸F]-FDOPA PET, maar de steekproefgroottes waren erg klein ($n = 14$ en $n = 8$ personen met ASS), de resultaten waren tegenstrijdig en eventuele risicofactoren werden niet onderzocht (Ernst et al., 1997; Nieminen-von Wendt et al., 2004).

In dit proefschrift hebben wij drie voorspellingen van de *social defeat*-hypothese over de relatie tussen autisme en psychose getoetst. Dit waren de voorspellingen (1) dat personen met ASS of met kenmerken van autisme verhoogde risico's hebben op het ontwikkelen van psychoses ten opzichte van personen zonder ASS of kenmerken van autisme, (2) dat personen met ASS een hogere striatale dopaminesynthesecapaciteit hebben, zoals gemeten met [¹⁸F]-FDOPA PET, dan personen zonder ASS of kenmerken van autisme en (3) dat het risico op psychose en de striatale dopaminesynthesecapaciteit samenhangen met ervaringen van *social defeat*.

2. Resultaten en discussie

2.1 Risico op psychose

In hoofdstuk II gebruikten wij informatie uit de psychiatrische casusregisters Midden-Nederland en Noord-Nederland om het verband tussen ASS en niet-affectieve psychotische stoornissen te onderzoeken. In hoofdstuk III bekeken wij de relatie tussen kenmerken van autisme en psychotische ervaringen met data van de Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), een cohortstudie van personen die in 1991 en 1992 zijn geboren in de voormalige provincie Avon in het Verenigd Koninkrijk. Een aanname die wij binnen deze twee longitudinale studies deden, was dat ASS of kenmerken van autisme die op vroege leeftijd al aanwezig waren waarschijnlijk niet sterk beïnvloed zouden worden door de aanwezigheid van psychotische symptomen, die vaak pas ontstaan op latere leeftijd. Door rekening te houden met de leeftijd waarop kenmerken van autisme aanwezig waren, verwachtten wij de kans op misdiagnose of selectiebias te verkleinen.

In hoofdstuk II lieten wij zien dat personen met ASS een substantieel hoger risico hebben op het ontwikkelen van een niet-affectieve psychotische stoornis dan personen uit de algemene bevolking (relatief risico [RR] = 25.82 voor het 35^e levensjaar). In totaal waren 74% van de niet-affectieve psychotische stoornissen eerder dan of vrijwel tegelijk met de ASS-diagnose vastgesteld, wat een indicatie kan zijn voor misdiagnose of selectiebias. Echter, het risico op niet-affectieve psychotische stoornissen bleef sterk verhoogd onder personen die al vóór hun 16^e levensjaar gediagnosticeerd waren met ASS (RR = 2.97 vóór het 25^e levensjaar) en onder personen die op latere leeftijd een ASS-diagnose hadden ontvangen en op dat moment (of in het daaropvolgende jaar) nog niet waren gediagnosticeerd met een niet-affectieve psychotische stoornis (RR = 8.35 vóór het 35^e levensjaar).

In hoofdstuk III vonden wij dat kinderen met moeilijkheden in de sociale communicatie meer psychotische ervaringen rapporteerden op leeftijden van 18 tot 24 jaar (odds ratio = 1.43, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.01–2.02). Traumatische ervaringen in de kindertijd, waaronder blootstelling aan fysiek en emotioneel misbruik of verwaarlozing, seksueel misbruik en/of pesten, medeerden een groot deel van dit verband. Bovendien hield dit verband niet sterk samen met polygene risicoscores voor schizofrenie.

Bovenstaande bevindingen ondersteunen de *social defeat*-hypothese. Dat wil zeggen, mensen met ASS of kenmerken van autisme hebben een respectievelijk hoger risico op niet-affectieve psychotische stoornissen en psychotische ervaringen. Misdiagnose of selectiebias lijken deze risico's niet te verklaren, aangezien een vroege ASS-diagnose en vroege kenmerken van autisme samenhangen met een daaropvolgend hoger risico op psychose. Verder lijkt het verband tussen kenmerken van autisme en psychotische ervaringen samen te hangen met traumatische ervaringen in de kindertijd. Daarnaast wordt dit verband niet sterk beïnvloed door het hebben van een genetische gevoeligheid voor schizofrenie.

2.2 Striatale dopaminesynthesecapaciteit

In hoofdstukken IV en V gebruikten wij [¹⁸F]-FDOPA PET om de relatie tussen autisme en striatale dopaminesynthesecapaciteit te onderzoeken. De resultaten lieten zien dat mensen met ASS of met kenmerken van autisme geen verhoging hebben in striatale dopaminesynthesecapaciteit ten opzichte van personen zonder ASS of kenmerken van autisme. Daarnaast hing deze capaciteit in beide groepen niet samen met zelf-gerapporteerde ervaringen van *social defeat*, zoals eenzaamheid en de ervaring te worden buitengesloten (ostracisme). Deze bevindingen lijken de *social defeat*-hypothese dus te weerspreken.

Onze resultaten komen niet overeen met meerdere studies die wel een verband vonden tussen striatale dopaminesynthesecapaciteit en/of dopamine afgifte en indicatoren voor *social defeat*, waaronder studies naar traumatische ervaringen in de jeugd, ernstige gehoorbeperking en migratie (Pruessner et al., 2004; Gevonden et al., 2014; Oswald et al., 2014; Egerton et al., 2016; Egerton et al., 2017). Echter, twee recentere onderzoeken vonden ook geen verhoging in dopamine synthesecapaciteit en dopamine afgifte bij personen blootgesteld aan traumatische ervaringen in de jeugd en/of volwassenheid (Bloomfield et al., 2019; Dahoun et al., 2019).

Er zijn meerdere potentiële verklaringen voor deze uiteenlopende bevindingen. Zo is het mogelijk dat verschillende populaties anders reageren op *social defeat* en/of dat het uitmaakt onder welke omstandigheden *social defeat* wordt ervaren. Toekomstig onderzoek is noodzakelijk om de relatie tussen *social defeat* en activiteit van de neurotransmitter dopamine verder te verhelderen. Zo zou de responsiviteit van het dopaminerge systeem na blootstelling aan psychosociale stress en/of amfetamine bij personen met ASS kunnen worden onderzocht.

In exploratieve analyses binnen de groep personen met ASS vonden wij wel een negatief verband tussen striatale dopaminesynthesecapaciteit en scores op de subschaal ‘aandacht voor detail’ van de Autism Spectrum Quotient (AQ; Baron-Cohen et al., 2001). Kubota et al. (2020) toonden recentelijk ook aan dat de beschikbaarheid van striatale dopamine D₁ receptoren negatief samenhangt met dezelfde AQ subschaal scores. Bij personen met ASS hangt een verminderde activatie van het dopaminerge systeem dus mogelijk samen met de aanwezigheid van bepaalde kenmerken van autisme.

2.3 Een beschouwing van de *social defeat*-hypothese

Hoofdstuk VI bestaat uit een korte beschouwing van de *social defeat*-hypothese. In het hoofdstuk beargumenteerde ik dat er onder onderzoekers geen consensus is over het begrip *social defeat*. Verschillende onderzoekers definiëren *social defeat* op dit moment als lage sociale status, buitenstaander positie, sociale uitsluiting, verliezen van een confrontatie en/of het niet kunnen behalen van bepaalde doelen (Björkqvist, 2001; Gilbert et al., 2002; Selten & Cantor-Graae, 2005). Verder gaf ik aan dat een veronderstelde moeilijke meetbaarheid van *social defeat* eraan bijdraagt dat de hypothese lastig te toetsen is. Een reactie van Selten (2021) op mijn beschouwing resulteerde in een verdere discussie over dit onderwerp, waarin ik concludeerde dat consensus over het begrip *social defeat* en een verbeterde meetbaarheid van *social defeat* kan leiden tot een verdere bijdrage van de *social defeat*-hypothese aan het begrip over de ontwikkeling van psychoses.

3. Conclusie

In de afgelopen jaren heeft de *social defeat*-hypothese meerdere succesvolle voorspellingen gedaan over het risico op psychose bij bepaalde groepen, wat heeft geleid tot nieuwe inzichten en ontdekkingen. De bevindingen in dit proefschrift laten gemengd bewijs zien voor de hypothese. Hoewel de risico's op psychotische stoornissen en psychotische ervaringen bij respectievelijk personen met ASS en personen met kenmerken van autisme verhoogd zijn en deze risico's samenhangen met blootstelling aan negatieve sociale gebeurtenissen, vonden we bij personen met ASS geen verhoging in striatale dopaminesynthesecapaciteit. Verder hing deze capaciteit niet samen met proxies voor *social defeat* of met de aanwezigheid van meer kenmerken van autisme. Gezien het belang van de rol van de sociale omgeving in preventie van psychose is verder onderzoek naar de rol van *social defeat* in het risico op psychose noodzakelijk.

4. Referenties

- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *31*(1), 5-17.
- Bauminger, N., Shulman, C., & Agam, G. (2003). Peer interaction and loneliness in high-functioning children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *33*(5), 489-507.
- Björkqvist, K. (2001). Social defeat as a stressor in humans. *Physiology & Behavior*, *73*(3), 435-442.
- Bloomfield, M. A., McCutcheon, R. A., Kempton, M., Freeman, T. P., & Howes, O. (2019). The effects of psychosocial stress on dopaminergic function and the acute stress response. *eLife*, *8*, e46797.
- Chisholm, K., Lin, A., Abu-Akel, A., & Wood, S. J. (2015). The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *55*, 173-183.
- Constantino, J. N., Davis, S. A., Todd, R. D., Schindler, M. K., Gross, M. M., Brophy, S. L., Metzger, L. M., Shoushtari, C. S., Splinter, R., & Reich, W. (2003). Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *33*(4), 427-433.
- Dahoun, T., Nour, M. M., McCutcheon, R. A., Adams, R. A., Bloomfield, M. A., & Howes, O. D. (2019). The relationship between childhood trauma, dopamine release and dexamphetamine-induced positive psychotic symptoms: a [¹¹C]-(+)-PHNO PET study. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 1-12.
- Egerton, A., Howes, O. D., Houle, S., McKenzie, K., Valmaggia, L. R., Bagby, M. R., Tseng, H.-H., Bloomfield, M. A., Kenk, M., & Bhattacharyya, S. (2017). Elevated striatal dopamine function in immigrants and their children: a risk mechanism for psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *43*(2), 293-301.
- Egerton, A., Valmaggia, L. R., Howes, O. D., Day, F., Chaddock, C. A., Allen, P., Winton-Brown, T. T., Bloomfield, M. A., Bhattacharyya, S., & Chilcott, J. (2016). Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. *Schizophrenia Research*, *176*(2-3), 171-176.
- Ernst, M., Zametkin, A., Matochik, J., Pascualvaca, D., & Cohen, R. (1997). Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children. *The Lancet*, *350*(9078), 638.
- Evans, B. (2017). *The metamorphosis of autism*. Manchester University Press.
- Gevonden, M., Booij, J., van den Brink, W., Heijtel, D., van Os, J., & Selten, J.-P. (2014). Increased release of dopamine in the striata of young adults with hearing impairment and its relevance for the social defeat hypothesis of schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, *71*(12), 1364-1372.
- Gilbert, P., Allan, S., Brough, S., Melley, S., & Miles, J. (2002). Relationship of anhedonia and anxiety to social rank, defeat and entrapment. *Journal of Affective Disorders*, *71*(1-3), 141-151.
- Humphrey, N., & Symes, W. (2010). Responses to bullying and use of social support among pupils with autism spectrum disorders (ASDs) in mainstream schools: A qualitative study. *Journal of Research in Special Educational Needs*, *10*(2), 82-90.
- Johnson, T. D., & Joshi, A. (2016). Dark clouds or silver linings? A stigma threat perspective on the implications of an autism diagnosis for workplace well-being. *Journal of Applied Psychology*, *101*(3), 430-449.
- Kubota, M., Fujino, J., Tei, S., Takahata, K., Matsuoka, K., Tagai, K., Sano, Y., Yamamoto, Y., Shimada, H., & Takado, Y. (2020). Binding of Dopamine D₁ Receptor and Noradrenaline Transporter in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A PET Study. *Cerebral Cortex*, *30*(12), 6458-6468.

- Le Couteur, A., Bailey, A., Goode, S., Pickles, A., Gottesman, I., Robertson, S., & Rutter, M. (1996). A broader phenotype of autism: the clinical spectrum in twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(7), 785-801.
- Linscott, R., & Van Os, J. (2013). An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychological Medicine*, 43(6), 1133-1149.
- Maenner, M. J., Shaw, K. A., & Baio, J. (2020). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016. *MMWR Surveillance Summaries*, 69(4), 1-12.
- Martinez, A. P., Wickham, S., Rowse, G., Milne, E., & Bentall, R. P. (2020). Robust association between autistic traits and psychotic-like experiences in the adult general population: epidemiological study from the 2007 Adult Psychiatric Morbidity Survey and replication with the 2014 APMS. *Psychological Medicine*, online ahead of print, 1-7.
- Mazurek, M. O. (2014). Loneliness, friendship, and well-being in adults with autism spectrum disorders. *Autism*, 18(3), 223-232.
- McGrath, J. J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bromet, E. J., Bruffaerts, R., Caldas-de-Almeida, J. M., Chiu, W. T., de Jonge, P., & Fayyad, J. (2015). Psychotic experiences in the general population: a cross-national analysis based on 31 261 respondents from 18 countries. *JAMA Psychiatry*, 72(7), 697-705.
- Nieminen-von Wendt, T. S., Metsähonkala, L., Kulomäki, T. A., Aalto, S., Autti, T. H., Vanhala, R., Eskola, O., Bergman, J., Hietala, J. A., & von Wendt, L. O. (2004). Increased presynaptic dopamine function in Asperger syndrome. *Neuroreport*, 15(5), 757-760.
- Oswald, L. M., Wand, G. S., Kuwabara, H., Wong, D. F., Zhu, S., & Brasic, J. R. (2014). History of childhood adversity is positively associated with ventral striatal dopamine responses to amphetamine. *Psychopharmacology*, 231(12), 2417-2433.
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., & Kiesepä, T. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry*, 64(1), 19-28.
- Pruessner, J. C., Champagne, F., Meaney, M. J., & Dagher, A. (2004). Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [¹¹C] raclopride. *Journal of Neuroscience*, 24(11), 2825-2831.
- Schroeder, J. H., Cappadocia, M. C., Bebko, J. M., Pepler, D. J., & Weiss, J. A. (2014). Shedding light on a pervasive problem: A review of research on bullying experiences among children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(7), 1520-1534.
- Selten, J.-P. (2021). The social defeat hypothesis of schizophrenia is more topical than ever. Reply to Schalbroeck. *Psychological Medicine*, online ahead of print, 1-2.
- Selten, J.-P., Booij, J., Buwalda, B., & Meyer-Lindenberg, A. (2017). Biological mechanisms whereby social exclusion may contribute to the etiology of psychosis: a narrative review. *Schizophrenia Bulletin*, 43(2), 287-292.
- Selten, J.-P., & Cantor-Graae, E. (2005). Social defeat: risk factor for schizophrenia? *The British Journal of Psychiatry*, 187(2), 101-102.
- Selten, J.-P., van der Ven, E., Rutten, B. P., & Cantor-Graae, E. (2013). The social defeat hypothesis of schizophrenia: an update. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1180-1186.

- Zhou, H.-Y., Yang, H.-X., Gong, J.-B., Cheung, E. F., Gooding, D. C., Park, S., & Chan, R. C. (2019). Revisiting the overlap between autistic and schizotypal traits in the non-clinical population using meta-analysis and network analysis. *Schizophrenia Research*, *212*, 6-14.
- Zürcher, N. R., Bhanot, A., McDougle, C. J., & Hooker, J. M. (2015). A systematic review of molecular imaging (PET and SPECT) in autism spectrum disorder: current state and future research opportunities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *52*, 56-73.
- Zürcher, N. R., Walsh, E. C., Phillips, R. D., Cernasov, P. M., Tseng, C.-E. J., Dharanikota, A., Smith, E., Li, Z., Kinard, J. L., & Bizzell, J. C. (2021). A simultaneous [¹¹C]raclopride positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging investigation of striatal dopamine binding in autism. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 1-11.