

Interactions in psychosis : linking environment, brain and genes

Citation for published version (APA):

Collip, D. (2011). *Interactions in psychosis : linking environment, brain and genes*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20110914dc>

Document status and date:

Published: 01/01/2011

DOI:

[10.26481/dis.20110914dc](https://doi.org/10.26481/dis.20110914dc)

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

Increased sensitivity to stress has been proposed as a vulnerability marker for psychosis. Moreover, increased stress sensitivity is particularly associated with positive psychotic symptoms, at clinical as well as subclinical levels. This thesis "Interactions in Psychosis – Linking environment, brain and genes", tries to further explore underlying mechanisms of clinical and subclinical positive psychotic symptoms as well as underpinnings of the stress sensitivity endophenotype of psychosis.

Chapter 1 provides an introduction to psychotic disorders. The phenomenology of psychotic disorders and its heterogeneity is described. It is argued that an extended psychosis phenotype exists in nature that often consists of transient psychotic experiences and shows etiological and familial continuity with clinical psychosis. Moreover, evidence is reviewed putting increased stress sensitivity forward as an underlying vulnerability marker for a stress reactive subtype of psychotic disorders with high levels of positive psychotic symptoms. Moreover, we present the importance of social factors, including environmental exposures as well as interpersonal functioning, in the development of subclinical and clinical positive psychotic symptoms. In addition, potential underlying biological markers of increased stress reactivity, including HPA axis functioning, hippocampal volume and COMT genotype, are promoted. The chapter finishes with the aims and outline of the thesis.

The present thesis consists of two parts. In the first part (chapter 2, 3 and 4) we examined the role and mechanisms of social factors in the development of clinical and subclinical positive psychotic symptoms.

In **chapter 2**, epidemiological research is reviewed that has shown that stressful environmental factors can play an etiological role in the development of psychosis. However, the mechanism underlying the link between stress and psychosis is still not fully understood. It is argued that the interaction between stressful environmental factors and (epi)genetic factors can bring about different psychological and biological alterations. Both types of alterations can be referred to as a

process called 'sensitization'. The underlying mechanism of sensitization can be interpreted on the one hand as cognitive misinterpretations (psychological sensitization) and on the other hand as altered dopaminergic neurotransmission (biological sensitization). Both of these deviations can facilitate the onset and persistence of psychotic symptoms. The chapter finishes with arguing that, at the psychometric level, sensitization can be quantified as (i) stress-induced persistence of the normally transient expression of subclinical psychotic experiences during adolescence and early adulthood and as (ii) the increased risk of transition from gradually more persistent subclinical psychotic experiences to a clinical psychotic disorder.

Chapter 3 presents a longitudinal study, in which the bi-directional association between interpersonal functioning and several subclinical symptom dimensions was examined. Cross-lagged path modelling was used to analyse bi-directional, longitudinal associations between four dimensions of subclinical psychotic experiences (Persecutory ideation, Bizarre experiences, Perceptual abnormalities, Magical thinking) and interpersonal functioning in an adolescent general population sample (N=813), followed three times over three years. The results suggest that, while all symptom dimensions showed some association with interpersonal functioning over time, only Bizarre experiences and Persecutory ideation were consistently longitudinally associated with interpersonal functioning. A lower level interpersonal functioning predicted higher levels of Bizarre experiences and Persecutory ideation at later measurement points (both T1 to T2 and T2 to T3). Hence, within the domain of subthreshold experiences of psychosis during adolescence, a decrease in interpersonal functioning may form the starting point of a deteriorating development predicting persecutory ideas and bizarre experiences in particular.

Chapter 4 focused on the microenvironment of everyday life to examine associations between social context and paranoid experiences. The hypothesis that psychometric paranoia risk would moderate the association between contextual variables and momentary increases in the intensity of paranoid thinking was examined in a sample (n=154) consisting of 30 currently paranoid patients, 34 currently non-paranoid patients, 15 remitted psychotic patients, 38 high-schizotypy participants, and 37 control subjects of which three groups with different degrees of paranoia were defined.

Momentary social context, perceived social threat and paranoia in daily life were assessed using ESM. The results demonstrated differences in the effect of social company on momentary levels of paranoia and perceived social threat across the range of trait paranoia. The low and medium paranoia groups reported higher levels of perceived social threat when they were with less-familiar compared to familiar individuals. The medium paranoia group reported more paranoia in less-familiar company. The high paranoia group, however, reported no difference in the perception of social threat or momentary paranoia between familiar and unfamiliar contacts. These results suggest that paranoid thinking is context dependent in individuals with medium or at-risk levels of trait paranoia. Perceived social threat seems to be context dependent in the low paranoia group. At high levels of trait paranoia, however, momentary paranoia and momentary perceived social threat become autonomous and independent of social reality.

The second part of this thesis (chapter 5, 6 and 7) concentrates on biological and genetic markers of positive psychotic symptoms and increased stress sensitivity.

The aim of the study described in **Chapter 5** was to investigate whether HPA axis functioning is altered in individuals at above average genetic risk for psychotic disorder, examining diurnal cortisol profiles, cortisol reactivity to daily stressors and the association between HPA axis activity and subclinical psychotic experiences. Siblings of patients with a psychotic disorder (n=60) and a healthy comparison group (n=63) participated in an ESM study in which we assessed stress, psychotic experiences, negative affect and salivary cortisol repeatedly in the flow of daily life. Results revealed higher diurnal cortisol levels and heightened cortisol reactivity to negative daily events in siblings compared with controls. Diurnal cortisol slope did not differ between the two groups, but momentary increases in psychotic experiences and negative affect were associated with increased cortisol in the sibling group. Thus, altered HPA axis activity seems to be present in individuals at above average genetic risk for psychotic disorder. Results also suggest a dynamic association between cortisol secretion and the intensity of psychotic-like experiences and negative emotions in daily life, although the direction of this association remains to be elucidated.

The study presented in **Chapter 6**, investigated the association between hippocampal volume and daily life stress reactivity, indexed by negative emotions as well as by cortisol reactions to daily hassles, and whether genetic risk (the contrast between controls, patients and siblings of patients) moderated this relationship. Hippocampal volume was measured in 20 patients with schizophrenia, 38 healthy siblings at higher than average genetic risk for schizophrenia and 33 controls. ESM in combination with salivary sampling was used to assess emotional stress reactivity (the effect of momentary stress on momentary negative affect) and, for the control and sibling groups, cortisol stress reactivity. Results revealed that the association between (emotional and cortisol) stress sensitivity and hippocampal volume was different between the groups. Increased emotional stress reactivity was associated with smaller left hippocampal volume in patients and larger total hippocampal volume in controls. In line with the results in patients, siblings with small hippocampal volume demonstrated increased emotional and cortisol stress reactivity compared to those with large hippocampal volume. Thus, the findings suggest that hippocampal volume may index risk and possibly disease-related mechanisms underlying daily life emotional and cortisol stress reactivity in psychotic disorder.

The goal of the study in **Chapter 7** was to investigate whether psychosis risk (patient vs. control) moderated the association between (emotional and psychotic) stress reactivity and the COMT Val158Met polymorphism. In case of a significant interaction, the aim was to examine how the COMT Val158Met polymorphism moderates affective and psychotic reactions to momentary stress within the two groups. In patients with a non-affective psychotic disorder (n=89) and control participants (n=127) ESM was administered to examine stress, negative affect and momentary psychotic symptoms in the flow of daily life. Results demonstrated group (patient or control) differences in the effect of COMT genotype on stress reactivity. In patients, COMT genotype was associated with emotional as well as psychotic reactivity to momentary stress. Met/Met genotype patients showed significantly increased psychotic and emotional reactivity to stress in comparison to the Val/Met and Val/Val genotypes. In contrast, healthy controls did not display large or significant COMT Val158Met X stress interactions. Thus, important differences might exist in the

effect of COMT Val158Met on stress reactivity, which may depend on background risk for psychotic disorder.

In **Chapter 8**, the results of this thesis are discussed and directions for future research are provided. The results of the different studies are integrated and differences in mechanisms along the psychosis continuum are discussed. Finally, some clinical implications of the findings in this thesis are provided.

Samenvatting

Uit epidemiologisch onderzoek is gebleken dat stress een rol speelt bij het ontstaan van psychotische stoornissen. Stressvolle gebeurtenissen, zoals trauma tijdens de kindertijd, kunnen leiden tot verhoogde gevoeligheid voor stress op latere momenten in het leven. Verschillende studies hebben aangetoond dat een verhoogde stressgevoeligheid vooral voorkomt bij die subgroep van patiënten, die vooral veel last heeft van positieve psychotische symptomen.

We weten echter nog onvoldoende van het mechanisme achter het verband tussen stress en psychose. In mijn proefschrift met de titel "Interactions in Psychosis – Linking environment, brain and genes" hebben we daarom biologische en genetische markers van stressgevoeligheid en mechanismen die ten grondslag liggen aan psychotische ervaringen onderzocht.

Hoofdstuk 1 beschrijft de fenomenologie en heterogeniteit van psychotische stoornissen en introduceert het continuüm model van psychotische ervaringen. Dit model veronderstelt dat het psychose fenotype zowel subklinische psychoseachtige ervaringen die voorkomen in de algemene bevolking als klinische psychoses omvat. Subklinische psychotische ervaringen zijn vaak van korte duur en liggen op één continuüm met klinische psychose, qua etiologie en erfelijke factoren. Verder wordt een verhoogde stress gevoeligheid geïntroduceerd als een marker van psychotische stoornissen. We presenteren het belang van sociale factoren, omgevingsfactoren en interpersoonlijk functioneren bij het ontstaan van subklinische en klinische positieve psychotische symptomen. Ook beschrijven we welke mechanismen aan een verhoogde stress reactiviteit ten grondslag kunnen liggen, zoals het functioneren van de HPA-as, het volume van de hippocampus en het COMT genotype. Het hoofdstuk sluit met de doelen en de opzet van dit proefschrift.

In het eerste deel van dit proefschrift (hoofdstuk 2, 3 en 4) hebben we de rol van sociale factoren bij het ontstaan van klinische en subklinische positieve psychotische symptomen onderzocht.

In **hoofdstuk 2** wordt beschreven hoe epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat stressvolle omgevingsfactoren een etiologische rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van psychose. Het

mechanisme dat ten grondslag ligt aan de associatie tussen stress en psychose wordt echter nog onvoldoende begrepen. In dit hoofdstuk wordt beargumenteerd dat stressvolle omgevingsfactoren, in interactie met (epi)genetische factoren, psychologische en biologische veranderingen teweeg kunnen brengen die samen zijn te vatten onder de noemer 'sensitisatie'. Er worden twee aspecten van sensitivatie onderscheiden: psychologische en biologische sensitivatie. Psychologische sensitivatie kan begrepen worden als cognitieve vertekeningen en biologische sensitivatie kan worden opgevat als veranderde dopaminerge neurotransmissie. Sensitivatie kan met behulp van epidemiologisch onderzoek op psychometrisch niveau worden gekwantificeerd als stressgeïnduceerde persistentie (als indicator van blijvende sensitivatie) van de normaliter voorbijgaande expressie van subklinische psychotische ervaringen tijdens de adolescentie en vroege volwassenheid.

Hoofdstuk 3 presenteert een longitudinale studie, met drie meetmomenten over een periode van drie jaar, waarin de associatie tussen interpersoonlijk functioneren en subklinische psychotische ervaringen is onderzocht. In een steekproef van jongeren uit de algemene bevolking (N=875), hebben wij de relatie tussen met vier subdimensies van subklinische psychotische ervaringen (achterdochtige ideeën, bizarre ervaringen, perceptuele afwijkingen, magisch denken) en interpersoonlijk functioneren (met betrekking tot familie en leeftijdsgenoten) gemodelleerd. De resultaten tonen aan dat verminderd interpersoonlijk functioneren vooral het ontstaan van bizarre ervaringen en achterdochtige ideeën voorspelt. De kwaliteit van de relatie met leeftijdsgenoten was vooral geassocieerd met bizarre ervaringen, terwijl de kwaliteit van de relatie met de familie de sterkste associatie met achterdochtige ideeën liet zien. Een verslechtering in interpersoonlijk functioneren tijdens de adolescentie zou dus ten grondslag kunnen liggen aan het ontstaan van psychotische ervaringen.

In **Hoofdstuk 4** onderzochten wij de associatie tussen de sociale context en paranoïde ideeën, in de micro-omgeving van het dagelijks leven. We onderzochten hoe gevoeligheid voor psychotische ervaringen de sterkte van deze associatie beïnvloedt. Een groep van 154 mensen (bestaande uit mensen met en zonder een psychotische stoornis) werd ingedeeld in drie groepen met

verschillende mate van gevoeligheid. Met behulp van de Experience Sampling Method (ESM) onderzochten we de invloed van sociale context (samenzijn met bekenden versus met onbekenden), ervaren sociale dreiging en paranoïde ideeën in het dagelijkse leven. De resultaten lieten zien dat het effect van sociaal gezelschap op paranoïde ideeën verschilt per groep. De groepen met een lage of gemiddelde gevoeligheid voor paranoia ervoeren meer sociale dreiging en paranoïde ideeën wanneer ze met onbekenden samen waren dan wanneer ze met bekenden samen waren. De groep met de grootste gevoeligheid voor paranoia rapporteerde echter geen verschil in het niveau van sociale dreiging en paranoïde ideeën tussen het samenzijn met bekenden en onbekenden. Paranoïde ervaringen blijken dus context-afhankelijk te zijn in mensen met een laag of gemiddeld risico op paranoia. Bij mensen met een hoog risico op paranoia blijkt het ervaren van paranoïde ideeën en het gevoel van sociale dreiging onafhankelijk te zijn van de sociale context.

In het tweede deel van dit proefschrift (hoofdstuk 5, 6 en 7) wordt gezocht naar biologische en genetische markers voor positieve psychotische symptomen en een verhoogde stress sensitiviteit.

Hoofdstuk 5 rapporteert een studie die veranderingen in het functioneren van de HPA-as in mensen met een verhoogd genetisch risico op psychose onderzoekt. Hiervoor hebben we de cortisol reacties op dagelijkse stressoren en de associatie tussen HPA-as activiteit en subklinische psychotische ervaringen onderzocht. Aan deze ESM studie namen 60 broers en zussen van patiënten met een psychotische stoornis en 63 gezonde controle personen deel. Met behulp van ESM hebben wij stress, psychotische ervaringen, negatieve emoties en cortisol (in speeksel) in het dagelijks leven gemeten, op meerdere momenten per dag. We vonden verhoogde cortisol waarden en een verhoogde cortisol reactie op dagelijks stress in mensen met een genetische kwetsbaarheid voor psychose. Deze verhoogde cortisol reactie was ook geassocieerd met het hebben/rapporteren van subklinische psychotische ervaringen. Veranderde HPA-as activiteit lijkt dus aanwezig te zijn in mensen met een verhoogde genetische kwetsbaarheid voor psychose.

De resultaten doen ook vermoeden, dat er een associatie bestaat tussen de afgifte van cortisol en de intensiteit van subklinische psychotische ervaringen en negatieve emoties in het dagelijks leven. De richting van deze associatie moet echter nog verder onderzocht worden.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we de associatie tussen het volume van de hippocampus en dagelijkse stress reactiviteit (emotionele en cortisol reacties op dagelijkse stress). Ook onderzochten we of deze associatie wordt beïnvloed door het genetisch risico op psychose. Het hippocampus volume werd gemeten in 20 patiënten met een psychotische stoornis, 38 gezonde broers en zussen van patiënten met een psychose (zij hebben dus een hoger dan gemiddeld genetisch risico voor psychotische stoornissen) en 33 controle personen. ESM werd gebruikt om emotionele stress reactiviteit te meten. In zowel de controle als de broers en zussen groep werd ook speeksel verzameld om cortisol stress reactiviteit te meten. De resultaten lieten zien dat de associatie tussen (emotionele en cortisol) stress sensitiviteit en hippocampus volume verschillend was tussen de groepen. Een verhoogd emotionele stress reactiviteit was geassocieerd met kleiner hippocampus volume in patiënten en een groter hippocampus volume in controles. Net zoals patiënten, lieten broers en zussen met een kleiner hippocampus volume de grootste emotionele en cortisol stress reactiviteit zien. Deze resultaten suggereren dat hippocampus volume geassocieerd is met risico gerelateerde patronen van dagelijkse emotionele en cortisol stress reactiviteit in mensen met een verhoogd risico voor psychotische stoornissen.

Hoofdstuk 7 beschrijft een studie waarin we de gen-omgevingsinteractie tussen het Catechol-O-Methyltransferase Val¹⁵⁸Met polymorfisme (COMT) en stress onderzochten. Eerdere studies naar deze gen-omgevingsinteractie hadden inconsistente bevindingen. We hebben dit onderzocht met behulp van ESM in 89 patiënten met een psychotische stoornis en 127 gezonde proefpersonen. In de analyses onderzochten we de invloed van het COMT Val¹⁵⁸Met genotype op stress-geïnduceerde psychotische fenomenen (psychotische stress-activiteit). We vonden dat de interactie tussen stress en COMT verschillend was in de patiënten- en controlegroep. In de patiënten groep was er sprake van een significante interactie tussen COMT Val¹⁵⁸Met genotype en stress, maar dit was niet

het geval in de controlegroep. Patiënten met het Met/Met genotype lieten een sterkere psychotische reactie zien na stressvolle gebeurtenissen dan patiënten met het Val/Met of Val/Val genotype. Het effect van dagelijkse stress op psychose is dus afhankelijk van COMT Val¹⁵⁸Met genotype en diagnostische groep. Met behulp van deze resultaten, werden eerdere studies die een verhoogde stressgevoeligheid in patiënten met een Met/Met genotype aantoonde, gerepliceerd. Opvallend is de sterkere psychotische reactie op stress in de patiënten met het Met/Met genotype, die mogelijk verklaard kan worden met behulp van de epigenetica. Kortom, er zijn belangrijke verschillen in het effect van COMT Val¹⁵⁸Met op stress reactiviteit, die afhankelijk zijn van het genetisch risico op psychose.

In **Hoofdstuk 8** worden de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift samengevat en worden suggesties voor verder onderzoek gegeven. Resultaten van de verschillende studies worden geïntegreerd en de verschillen tussen mechanismen in de verschillende fases van het psychose continuüm worden besproken. Tot slot worden enkele klinische implicaties van deze bevindingen gegeven.