

# **Samenvatting**

(Dutch summary)

## Achtergrond

Elke dag begeven we ons in sociale interactie met anderen, op het werk met collega's of thuis met familieleden en vrienden. De meeste mensen ervaren deze interacties als prettig, en weten hoe ze zich in deze situaties moeten bewegen. Patiënten met een psychotische aandoening ervaren echter vaak problemen in sociale interacties, of ontwijken deze geheel. Om de ontwikkeling naar psychose te begrijpen is kennis van de ontwikkeling van sociaal cognitieve processen die ten grondslag liggen aan de *skill and will*, de mogelijkheid en motivatie om sociale interacties aan te gaan, essentieel.

## Doelen

Deze dissertatie bevat een literatuurstudie en vijf *functional magnetic resonance imaging* (fMRI) studies, gebaseerd op een grote dataset bestaande uit patiënten met een eerste psychotische episode (FEP), patiënten met een klinisch hoog risico op het ontwikkelen van een psychose (CHR) en gezonde controled deelnemers. De deelnemers waren tussen 16 en 29 jaar oud, bestaande uit laat-adolescenten en jongvolwassenen. In de hersenscanner hebben zij twee neuro-economische taken uitgevoerd waarin zij geld moesten investeren of moesten kiezen tussen twee voorwerpen. Deel I (hoofdstukken 2 en 3) bespreekt het 'social mindfulness' paradigma, en deel II (hoofdstukken 4 en 5) gaat over de 'trust game'. Van beide paradigma's is er een hoofdstuk over gezonde deelnemers, en een hoofdstuk over FEP en CHR. Deel III (hoofdstukken 6 en 7) onderzoekt op hersenniveau de associatie tussen psychose en *urbanicity*, de graad van verstedelijking. In hoofdstuk 6 wordt er gekeken naar de link tussen urbanicity en vertrouwen, en hoofdstuk 7 is een literatuurstudie naar de risicofactoren van een stedelijke omgeving voor het ontwikkelen van een psychose. Hoofdstuk 8 bevat een samenvatting van de dissertatie.

**Hoofdstuk 1** geeft een algemeen overzicht van de inhoud van deze dissertatie en een introductie in alle onderwerpen die aan bod komen. Vervolgens staat in deel I de neurale activatie tijdens de social mindfulness taak centraal, in gezonde deelnemers en patiënten. Social mindfulness is een vorm van *low-cost* samenwerken (of pro sociaal gedrag) die er vanuit gaat dat men de consequenties van zijn of haar keuzes voor anderen ziet, en ook naar dit inzicht handelt. In de SoMi taak worden daarom vier voorwerpen gepresenteerd, waarvan er drie identiek zijn, en één uniek is (bv. drie groene appels en één rode appel). Als de eerste speler het unieke voorwerp kiest wordt de tweede speler de mogelijkheid van keuze ontnomen. Deze beslissing noemen we 'sociaal niet-mindful'. Bij een keuze die 'mindful' is daarentegen, een keuze voor één van de drie identieke voorwerpen, heeft de tweede speler nog altijd de keuze tussen twee verschillende voorwerpen. **Hoofdstuk 2** beschrijft voor het eerst de neurale

activatie tijdens deze taak, in een steekproef van 47 gezonde adolescenten en jongvolwassenen. Zij deden de taak twee keer tijdens een fMRI-scan. Voorafgaande aan de eerste ronde kregen de deelnemers slechts algemene informatie die geen specifiek gedrag uitlokte, maar bij de tweede keer werden zij gevraagd om "het belang van de andere speler" in gedachten te houden. De gevonden hersenactivatie tijdens de SoMi taak bleek vergelijkbaar met activatie tijdens andere neuro-economische taken. Deze low-cost vorm van sociale beslissingen nemen lijkt dus hersengebieden te activeren die overeenkomen met andere en meer complexe sociale keuzes. Keuzes die als mindful gelden (keuzes voor één van de drie identieke voorwerpen) activeerden een gebied dat geassocieerd wordt met andermans perspectief nemen, in de rechter pariëtale cortex. Keuzes die niet sociaal niet-mindful waren (keuzes voor het unieke voorwerp) activeerden gebieden in de linker prefrontale cortex, geassocieerd met bewust nadenken en plannen. Explorerende analyses in het gehele brein toonden aan dat keuzes die mindful waren het fronto-pariëtale netwerk (FPN) activeerden, een netwerk dat in verband wordt gebracht met verschillende cognitieve processen zoals plannen, aandacht, cognitieve controle en het integreren van informatie in opgeslagen interne representaties. Keuzes die niet sociaal niet-mindful waren activeerden het default mode netwerk (DMN) dat actief is tijdens interne cognitieve processen, denken over jezelf en tijdens processen die het zelf bevorderen. Het aantal gemaakte keuzes dat mindful was correleerde met de activatie in de caudate, een beloningsgebied. Dit kan erop duiden, dat mindful gedrag voldoening geeft of belonend is voor diegenen die spontaan geneigd zijn dit meer te doen. Daarnaast bleek dat deelnemers die beter waren in het herkennen van emoties in de zogeheten 'Reading the Mind in the Eyes' taak (benoemen van emoties op basis van foto's met een uitsnede van de ogen), meer activatie lieten zien in de dorso-laterale prefrontale cortex (dlPFC) tijdens mindful keuzes, wat meer consideratie voor de tweede speler suggereerde. Het lijkt er dus op dat mensen een natuurlijke, automatische neiging hebben tot social mindfulness, en dat keuzes die sociaal niet-mindful zijn meer bewuste en meer zelfgerichte keuzes zijn.

In **hoofdstuk 3** worden 20 patiënten met een eerste psychose (FEP) en 17 patiënten met een klinisch hoog risico op het ontwikkelen van psychose (CHR), tussen de 16 en 31 jaar oud, vergeleken met een gezonde controlegroep in de SoMi taak. Het gedrag van de CHR was vergelijkbaar met dat van de controlegroep, maar in de FEP-groep werden spontaan meer keuzes gemaakt die sociaal niet-mindful waren dan in de controlegroep. Alle drie groepen lieten een vergelijkbare toename social mindfulness zien na de instructie, wat suggereert dat de vaardigheid tot social mindfulness intact is in FEP indien zij tot dit gedrag aangespoord worden. Inzoomen op specifieke hersengebieden (ROI's), waarvan wij vooraf dachten dat deze een rol zouden spelen

tijdens SoMi toonde verminderde hersenactivatie aan in FEP: tijdens mindful keuzes in de caudate, een gebied dat geassocieerd wordt met het verwerken van beloningen, en in de mediale prefrontale cortex (mPFC); en bij het maken van keuzes die sociaal niet-mindful waren in de anterieure cingulate cortex (ACC), mPFC, en linker dorso-laterale prefrontale cortex (dlPFC), gebieden die zijn doorgaans geassocieerd worden met cognitieve controle en planning. De uitkomsten van deze analyses wijzen erop dat een lage score op social mindfulness voor FEP mogelijk veroorzaakt wordt door een verminderd vermogen om de belonende aspecten van sociaal mindful gedrag te ervaren (een plezierig, fijn gevoel), en door in mindere mate rekening te houden met de gevolgen die de keuze voor anderen (de andere speler) heeft. Daarnaast lijken FEP, en CHR in mindere mate, de keuze die sociaal niet-mindful is als minder incongruent en minder inspannend te ervaren dan controles. Voor deze laatste groep lijkt sociaal mindful kiezen de automatische, in zekere zin natuurlijke optie te zijn.

Deel II van deze dissertatie onderzoekt de ontwikkeling van vertrouwen in vroege psychose en in gezonde adolescenten en jongvolwassenen. Vertrouwen is een onmisbare factor voor positieve sociale interacties. Om vertrouwen te meten hebben de deelnemers twee *trust games* (een taak die vertrouwen meet) gedaan. Hierbij moesten zij een bedrag tussen 0 en 10 euro investeren in de ander. Dit bedrag werd verdrievoudigd en de tweede speler kon een deel van het gekregen bedrag weer terug aan de eerste speler geven. Één spelpartner was coöperatief en te vertrouwen, en gaf altijd hetzelfde bedrag als de investering of meer terug; De ander was oneerlijk en beschaamde het ontvangen vertrouwen en gaf altijd minder dan de investering terug. Met deze taken werd het basisvertrouwen in onbekende andere personen gemeten (de eerste investering), en hoe vertrouwen verandert in respons op positieve of negatieve sociale feedback. In **hoofdstuk 4** is in 43 laat-adolescenten en jong-volwassenen (16-27 jaar; 21 vrouwen, gemiddeld 21.51 jaar oud; en 22 mannen, gemiddeld 20.64 jaar) onderzocht of vertrouwen verschilt per geslacht, en of leeftijd bij vertrouwen een rol speelt. Basisvertrouwen bleek stabiel gedurende deze ontwikkelingsperiode, en veranderde dus niet met toenemende leeftijd, wat suggereert dat vertrouwen zich vroeg ontwikkelt en in de late adolescentie reeds een volwassen niveau heeft bereikt. Mannen hadden echter wel meer vertrouwen in onbekende anderen dan vrouwen. In reactie op de coöperatieve partner, dus op positieve sociale feedback, lieten mannen en vrouwen een vergelijkbare toename in vertrouwen zien, en de gemiddelde investering gedurende de taak verschilde niet. Geslachtsverschillen waren alleen zichtbaar in oneerlijke interacties: In antwoord op negatieve feedback verminderden mannen hun vertrouwen sterker dan vrouwen, en deze verschillen werden sterker met toenemende leeftijd. ROI-analyses toonden leeftijdsafhankelijke toenames in activatie van de

temporo-pariëtale junctie (TPJ) en de dlPFC aan, gebieden geassocieerd met mentaliseren (je mentaal in een ander verplaatsen) en met cognitieve controle. Met de leeftijd nam tijdens zowel de coöperatieve als de oneerlijke rondes de activatie van de caudate toe, een gebied dat gelinkt is aan het verwerken van beloningen en aan beloningsleren. In tegenstelling tot de gedragsdata werden geslachtsverschillen in hersenactivatie alleen in coöperatieve interacties gevonden. Mannen lieten meer activatie in de TPJ zien dan vrouwen, en vrouwen meer in de caudate dan mannen. Samenvattend suggereren de uitkomsten van dit onderzoek dat in de gegeven leeftijdsspanne het vertrouwen 'volwassen' vormen heeft aangenomen in zowel mannen als vrouwen, en dat de grote ontwikkeling van vertrouwen waarschijnlijk eerder in de ontwikkeling plaatsvindt. Het lijkt erop dat mannen en vrouwen verschillende cognitieve strategieën gebruiken in respons op de gegeven sociale feedback, die echter vergelijkbare gedragsresultaten opleveren.

In **hoofdstuk 5** zijn de gezonde controles uit de vorige studie vergeleken met 26 FEP met een non-affectieve psychose, 16-21 jaar, en 17 CHR, 16-31 jaar. ROI-analyses werden uitgevoerd in gebieden die betrokken zijn bij mentaliseren en het verwerken van beloningen, tijdens de investeringen en uitkomsten van de trust game. Vergeleken met de controlegroep lieten zowel FEP als CHR een lager basisvertrouwen in onbekende anderen zien. De ernst van de symptomen van de patiënten verklaarde dit verschil echter niet. Aangezien beide patiëntgroepen (voor en na een eerste psychotische episode) verminderd basisvertrouwen lieten zien, zou dit verband kunnen houden met het risico op psychose, een psychotische kwetsbaarheid of met een verminderde psychische gezondheid in het algemeen. Verminderd basisvertrouwen lijkt dus niet een gevolg te zijn van een eerste psychotisch episode. Het aanpassen van gedrag, het leren van positieve en negatieve feedback was zowel bij CHR als bij FEP nog intact. Echter, hoe meer negatieve symptomen FEP rapporteerden, hoe minder sterk ze op positieve feedback reageerden. Op breinniveau werd er slechts één verschil tussen de groepen gevonden: CHR lieten een sterkere activatie van de TPJ zien dan de andere groepen in oneerlijke interacties tijdens het investeren. Deze hyperactivatie in CHR correleerde met de sterkte van psychotische symptomen, suggererend dat CHR met meer symptomen meer moeite moesten doen om zich in de ander te verplaatsen en deze te begrijpen. Deze vorm van compensatie werd in de FEP groep niet gevonden. Samenvattend lijkt het leren van feedback in CHR en FEP intact te zijn. Dit in tegenstelling tot chronische patiënten, van wie we uit eerdere studies weten dat zij verminderd op positieve feedback reageren. CHR laten een afwijkend patroon van activatie van de TPJ zien, dat mogelijk duidt op verhoogde inspanning of compensatie.

Deel III onderzoekt de relatie tussen urbanicity en psychose op breinniveau. In veel epidemiologische studies is de link tussen urbanicity en non-affectieve psychose, psychotische ervaringen en symptomen beschreven. Deze studies laten zien dat in dichtbevolkte gebieden psychotische symptomen en stoornissen vaker voorkomen. Dit wordt in verband gebracht met momenteel leven in een stad of met in een stedelijke omgeving opgegroeid of geboren zijn. In de literatuur worden veel mogelijke mechanismen voor deze associatie genoemd, maar geen enkele verklaart dit voldoende. Er is weinig onderzoek gedaan naar deze samenhang op neuraal gebied, naar hersenstructuur en -functioneren, en wat we weten is voornamelijk gebaseerd op studies met gezonde populaties, niet op onderzoek met patiënten. In **hoofdstuk 6** is gekeken naar het verband tussen vertrouwen en urbanicity in patiënten met psychotische symptomen en gezonde controles. In deze studie zijn FEP en CHR samengevoegd tot één patiëntengroep op basis van vergelijkbare sterkte in psychotische symptomen. We hebben onderzocht of verminderd vertrouwen, een van de problemen in het sociaal functioneren van patiënten met een psychotische stoornis, gelinkt is aan het opgroeien in een stedelijke omgeving. Negenendertig patiënten (22 FEP en 17 CHR) en 30 controles, tussen 16 en 29 jaar oud, deden twee trust games. Stedelijk opgroeien (tussen 0 en 15 jaar) was gedefinieerd als sterker stedelijk (>2500 inwoners/km<sup>2</sup>) en minder stedelijk (<2500 inwoners/km<sup>2</sup>). Tegen de verwachting in bleek voor patiënten basisvertrouwen niet geassocieerd met urbanicity. Stedelijk opgroeien was echter wel gelinkt een ander patroon van leren van positieve sociale feedback, waarbij patiënten met een minder stedelijke achtergrond een sterkere toename in investeringen lieten zien dan patiënten die in een sterker stedelijke omgeving waren opgegroeid. Op hersenniveau vonden we dat tijdens coöperatieve interacties sterker stedelijk opgroeien was geassocieerd met afwijkende amygdala activatie vergeleken met de controlegroep. De amygdala wordt in verband gebracht met (negatieve) emoties, angst en het verwerken van stress. Tijdens oneerlijke interacties vonden we geen verband tussen hersenactivatie en urbanicity. Minder leren van positieve feedback ondersteunt het idee dat urbanicity een proxy zou kunnen zijn voor sociale stress, die mogelijk tot wantrouwen leidt. Stedelijk opgroeien heeft een sterkere invloed op patiënten dan op gezonde controles, met name gedurende positieve sociale interacties en tijdens het opbouwen van vertrouwen.

**Hoofdstuk 7** is een review, een overzicht van de bestaande literatuur over neurale aspecten van stedelijke omgeving in psychose. Hierin worden verbanden tussen urbanicity, hersenstructuur en functie besproken. Gezien het beperkte aantal studies in deze patiëntgroep wordt er ook aandacht besteed aan studies met gezonde individuen en aan omgevingsfactoren en sociale mechanismen die mogelijk met verstedelijking

samenhangen. Het is moeilijk een directe link te leggen tussen psychose en stedelijke risicofactoren, maar er zijn wel indirecte aanwijzingen dat urbanicity leidt tot een verhoogde stressgevoeligheid, wat invloed heeft op de dopaminehuishouding. Onderzoeken naar stressverwerking en het verwerken van beloning hebben neurale activatie gelinkt aan urbanicity. Hoewel de onderzoekers suggereren dat de uitkomsten ook op psychotische patiënten van toepassing zouden kunnen zijn, zijn de resultaten afkomstig uit een gezonde steekproef. Het onderzoek uit hoofdstuk 6 wordt ook in dit hoofdstuk besproken, aangezien het de enige studie is die bij patiënten de associatie tussen urbanicity en functionele MRI onderzoekt.

De belangrijkste uitkomsten van deze dissertatie worden in **hoofdstuk 8** weergegeven en als volgt samengevat: (a) Sociaal mindful kiezen activeert een naar buiten gericht neuraal netwerk dat sterk op anderen is gericht. Dit roept gevoelens van beloning op en lijkt meer automatisch tot stand te komen dan keuzes te maken die niet sociaal mindful zijn; (b) mannen vertrouwen onbekende anderen meer dan vrouwen dit doen. Dit verschil lijkt voort te komen uit verschillende motivaties om iemand wel of niet te vertrouwen. Vertrouwen lijkt al voor het zestiende levensjaar een volwassen niveau te hebben bereikt; (c) zowel in basale als complexe vorm (in de SoMi taak en in de trust game) vertonen FEP en CHR in aanleg weinig pro-sociale coöperatie, met als uitzondering dat spontaan mindful gedrag in CHR intact is. Dit aanvankelijk lagere niveau van pro-sociaal gedrag in FEP en CHR verdwijnt echter na te worden gewezen op het belang de ander en het ontvangen van sociale feedback; (d) de studies suggereren dat de mogelijkheid tot mentaliseren nog intact is in CHR en in FEP, alsmede het verwerken van beloningen in CHR, maar dat FEP daar al enige problemen mee hebben; (e) urbanicity hangt samen met verminderd leren van positieve sociale feedback. Welk mechanisme hier echter aan ten grondslag ligt is nog onduidelijk. Beperkingen van de onderzoeken en de klinische implicaties worden besproken, en er worden suggesties voor vervolgonderzoek gedaan. Kort samengevat: Initiële problemen die FEP en CHR in de taken lieten zien konden verminderd worden door instructie en positieve sociale feedback. Het lijkt erop dat de neurale mechanismen die ten grondslag aan sociaal gedrag liggen in FEP en CHR verschillen van de mechanismen in de gezonde controlegroep. Voor patiënten zou het versterken van positieve ervaringen in sociale interacties een weg kunnen zijn naar beter functioneren en herstel.