

Social defeat as a risk factor for psychosis in autism



R. Schalbroeck, PhD

November 5, 2021

Universiteit Maastricht

Promotores:

Prof. J.P. Selten, MD, PhD

Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD

Prof. J. Booij, MD, PhD

Introductie

Epidemiologische studies hebben in de afgelopen decennia verschillende risicofactoren voor het ontwikkelen van een psychotische stoornis geïdentificeerd. Naast erfelijke factoren valt op dat dit risico onder andere samenhangt met migratie, een lage intelligentie, opgroeien in een stedelijke omgeving, het meemaken van traumatische ervaringen in de kindertijd en drugsgebruik. Volgens de *social defeat*-hypothese is een gemeenschappelijke noemer van deze risicofactoren de blootstelling aan een ondergeschikte positie of een (ongewenste) status van buitenstaander (1). Verder stelt de hypothese dat deze chronische ervaring van *social defeat* tot psychose leidt, doordat het de activiteit of

responsiviteit van dopaminerge systemen in het brein verhoogt (2). Personen met een autismespectrumstoornis (ASS), of met subklinische kenmerken hiervan, worden eveneens veelvuldig blootgesteld aan negatieve sociale gebeurtenissen. Zij worden vaak gepest en gediscrimineerd, ervaren weinig sociale steun en voelen zich vaak eenzaam. Op basis van de *social defeat*-hypothese kan worden voorspeld dat personen met ASS, of met kenmerken van autisme, een verhoogd risico zullen hebben op het ontwikkelen van een psychose. Aangezien het ontwikkelen van een psychose geassocieerd is met een verhoogde activiteit van het dopaminerge systeem in het striatum, kan men dus ook voorspellen dat de activiteit van dit systeem daar verhoogd is.

De nucleaire geneeskunde is bij uitstek in staat om met behulp van SPECT en PET het functioneren van neurotransmitters als dopamine te bestuderen. Echter, tot op heden is het aantal SPECT- en PET-studies bij personen met ASS beperkt. 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 ($n=12$), terwijl amfetamine- of stress-geïnduceerde striatale dopamine afgifte nog niet is onderzocht. 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 in kaart gebracht. In het huidige promotieonderzoek

is eerst met behulp van epidemiologische methoden nagegaan of personen met ASS of kenmerken van autisme een hoger risico hebben op het ontwikkelen van een psychose. Vervolgens is met behulp van [¹⁸F]FDOPA PET/CT onderzocht of de striatale dopaminesynthesecapaciteit van personen met ASS verhoogd is en samenhangt met ervaringen van *social defeat*.

Het risico op het ontwikkelen van een psychose

In een eerste studie maakten wij gebruik van de psychiatrische casusregisters Midden-Nederland en Noord-Nederland om het verband tussen ASS en psychotische stoornissen te onderzoeken (3). Wij vonden dat personen met ASS ($n=17.234$) een substantieel risico hadden op het ontwikkelen van een psychotische stoornis (relatief risico ten opzichte van eerder gerapporteerde cijfers in de algemene bevolking = 2,97 vóór het 25^e levensjaar).

In een tweede studie onderzochten wij de relatie tussen subklinische kenmerken van autisme en psychose, waarbij wij gebruikmaakten 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. Wij vonden dat kinderen met moeilijkheden in de sociale communicatie meer psychotische ervaringen rapporteerden op leeftijden van 18 tot 24 jaar ($n=3384$, 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.

Samenvattend lijkt het risico op psychose, conform de voorspellingen van de social defeat-hypothese, verhoogd te zijn bij personen met ASS of met kenmerken van autisme.

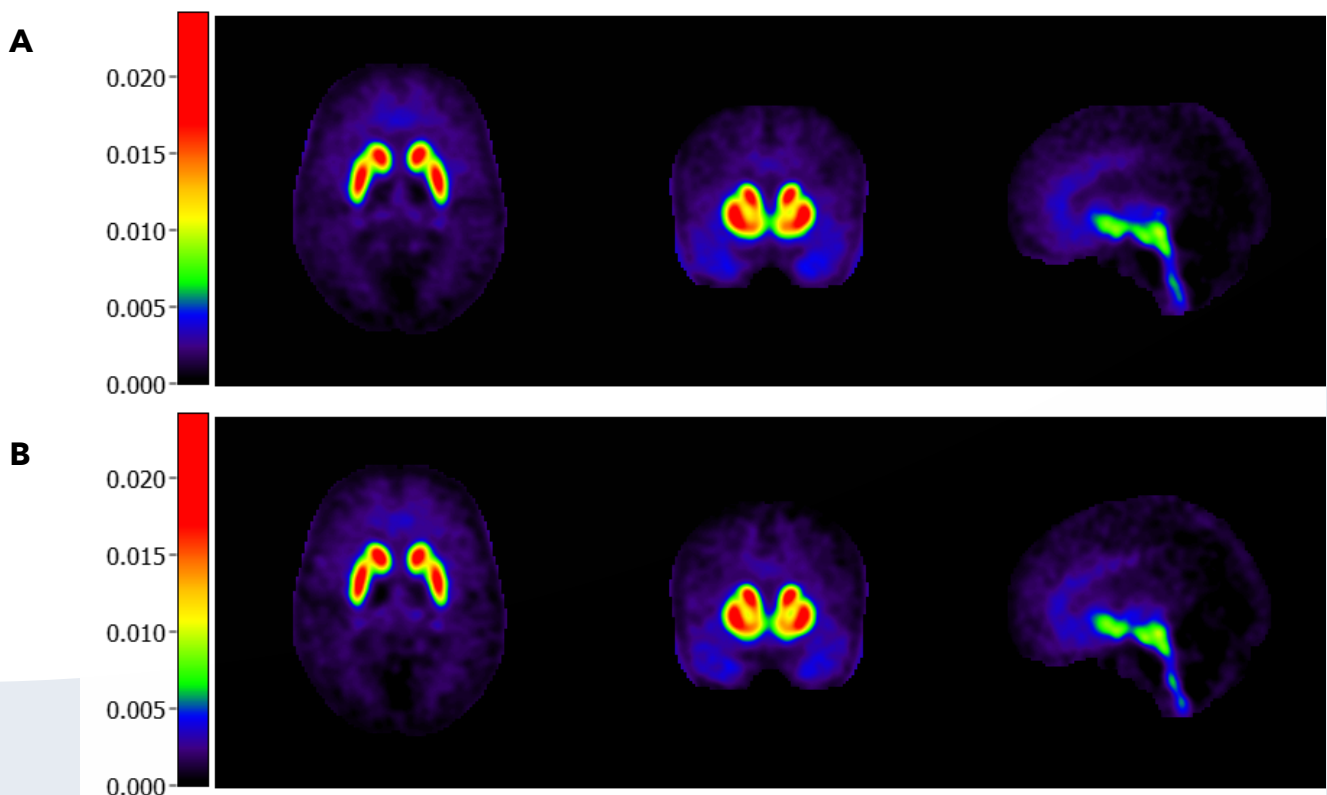
Striatale dopaminesynthesecapaciteit

In een derde studie maakten wij gebruik van [¹⁸F]FDOPA PET/CT om de relatie tussen autisme en striatale dopaminesynthesecapaciteit te onderzoeken. De resultaten lieten zien dat de dopaminesynthesecapaciteit van personen met ASS ($n=44$)

niet verhoogd is ten opzichte van personen zonder ASS ($n=22$) (figuur 1) (4,5). Daarnaast hing deze capaciteit in beide groepen niet samen met zelf-gerapporteerde ervaringen van social defeat, zoals eenzaamheid of de ervaring te worden buitengesloten. Deze bevindingen lijken de *social defeat*-hypothese dus te weerspreken. Onze resultaten komen niet overeen met meerdere SPECT- en PET-studies die wel een verband vonden tussen striatale dopaminesynthesecapaciteit en/of dopamine afgifte en indicatoren voor *social defeat*, zoals studies bij migranten, mensen met een ernstige gehoorbeperking en mensen die zijn blootgesteld aan meer traumatische ervaringen in de kindertijd. Echter, twee recentere onderzoeken vonden ook geen verhoging in

dopaminesynthesecapaciteit en dopamine afgifte bij personen blootgesteld aan traumatische ervaringen in de jeugd en/of volwassenheid.

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 te verhelderen. Zo zou met behulp van [¹¹C]raclopride de responsiviteit van het dopaminerge systeem na blootstelling aan psychosociale stress en/of amfetamine bij personen met



Figuur 1. Transversale (links), coronale (midden) en sagittale (rechts) weergave van de gemiddelde opname van [¹⁸F]FDOPA in het brein ($k^{ic_{er}} \text{ min}^{-1}$) bij (A) personen met een autisme diagnose ($n=44$) en (B) een controlegroep zonder autisme ($n=22$). Figuur uit Schalbroeck et al. (5).

ASS kunnen worden onderzocht.

Conclusie

De bevindingen uit dit promotieonderzoek laten gemengd bewijs zien voor de *social defeat*-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 samenhangen met blootstelling aan negatieve sociale omstandigheden, liet een [¹⁸F]FDOPA PET/CT studie bij personen met ASS geen verhoging zien in de striatale dopaminesynthesecapaciteit. Verder hing deze capaciteit niet samen met ervaringen van *social defeat*. De studies in dit proefschrift tonen de waarde aan van de nucleaire geneeskunde voor onderzoek naar biopsychosociale modellen van

psychose. Toekomstig onderzoek met SPECT en PET zal noodzakelijk zijn om de complexe relaties tussen autisme, *social defeat*, psychose en dopaminerg functioneren in het brein te verhelderen.

rschalbroeck@gmail.com ♦

Referenties

1. Selten J-P, Cantor-Graae E. Social defeat: risk factor for schizophrenia? *Br J Psychiatry*. 2005;187(2):101-2
2. Selten J-P, Booij J, Buwalda B, Meyer-Lindenberg A. Biological mechanisms whereby social exclusion may contribute to the etiology of psychosis: a narrative review. *Schizophr Bull*. 2017;43(2):287-92
3. Schalbroeck R, Termorshuizen F, Visser E, et al. Risk of non-affective

psychotic disorder or bipolar disorder in autism spectrum disorder: a longitudinal register-based study in the Netherlands. *Psychol Med*. 2019;49(15):2543-50

4. Schalbroeck R, van Velden FHP, de Geus-Oei L-F, et al. Striatal dopamine synthesis capacity in autism spectrum disorder and its relation with social defeat: an [¹⁸F]-FDOPA PET/CT study. *Transl Psychiatry*. 2021;11:1-10
5. Schalbroeck R, de Geus-Oei L-F, Selten J-P, et al. Cerebral [¹⁸F]-FDOPA uptake in autism spectrum disorder and its association with autistic traits. *Diagnostics*. 2021;11(12):2404