

## Nederlandse samenvatting (Dutch summary)

### *Sociale disfunctie bij neuropsychiatrische aandoeningen: Cognitieve en neurobiologische studies*

#### **Achtergrond**

In de afgelopen decennia is de ontdekking en ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor neuropsychiatrische aandoeningen gestagneerd [1]. Deze stagnatie vloeit voort uit een beperkte kennis van de onderliggende mechanismen van deze aandoeningen en hun symptomen, evenals uit de grote klinische en neurobiologische heterogeniteit van deze aandoeningen [1]. Deze complexiteit heeft geleid tot inconsistente onderzoeksresultaten, een ontoereikend *proof-of-concept* op mechanistisch niveau voor de ontwikkeling van nieuwe medicatie en het ontbreken van klinisch bruikbare biomarkers ter ondersteuning van gepersonaliseerde behandelingen (d.w.z. behandeling op maat) [1, 2]. Om deze beperkingen op te lossen zijn er alternatieve onderzoekskaders ontwikkeld, zoals het Research Domain Criteria (RDoC) systeem [3]. RDoC is ontworpen om psychopathologie te bestuderen door verschillende gradaties van (dis)functioneren te onderzoeken in belangrijke neurobiologische en psychologische domeinen die de traditionele diagnostische categorieën overstijgen [3, 4].

Binnen het RDoC-systeem vormt het domein ‘sociale processen’ een belangrijk aandachtsgebied [5]. Sociale disfunctie kan breed worden gedefinieerd als een verminderd vermogen om gedragsmatige, cognitieve en affectieve vaardigheden te integreren die nodig zijn om door de sociale omgeving te navigeren [6, 7]. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat sociale disfunctie een grote impact heeft op de kwaliteit van leven en het sterfterisico [8-10]. Sociale disfunctie komt al in een vroeg stadium tot uiting bij verschillende neuropsychiatrische aandoeningen, waaronder schizofrenie (SZ), de ziekte van Alzheimer (AD) en depressie (MDD) [6]. Hoewel de kernsymptomen van deze aandoeningen uiteenlopen, wijzen eerdere studies sociale disfunctie aan als een potentieel transdiagnostisch kenmerk, deels onafhankelijk van andere klinische symptomen en mogelijk gekoppeld aan gedeelde onderliggende biologische substraten [6, 11, 12]. Om gerichte behandelstrategieën te ontwikkelen die inspelen op de gemeenschappelijke

(neuro)pathofysiologie die ten grondslag ligt aan sociale disfunctie, los van diagnostische categorieën, is het cruciaal om een dieper inzicht te krijgen in sociale disfunctie vanuit zowel cognitieve als neurobiologische transdiagnostische perspectieven. Dit proefschrift maakt daartoe gebruik van data uit drie projecten: het Psychiatric Ratings using Intermediate Stratified Markers (PRISM1) project, het PRISM2 project en the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA).

## Doel van het proefschrift

Dit proefschrift heeft als doel de transdiagnostische cognitieve en neurobiologische kenmerken van sociale disfunctie bij neuropsychiatrische stoornissen te onderzoeken, met een belangrijke focus op het default mode network (DMN) van de hersenen.

## Belangrijkste bevindingen

In **hoofdstuk 2** onderzochten we de sociaal-cognitieve factoren die mogelijk samenhangen met sociale disfunctie bij SZ, AD en gezonde controles (HC). Concreet keken we of Theory of Mind (ToM) transdiagnostisch verband hield met sociaal functioneren bij 56 SZ- en 50 AD-patiënten en 57 HC, en in welke mate deze potentiële associaties gerelateerd waren aan informatieverwerkingsnelheid en gezichtsemotieherkenning. ToM verwijst naar het vermogen om mentale toestanden, zoals overtuigingen, intenties en emoties, aan zichzelf en aan anderen toe te schrijven. De gedragsmatige aspecten van sociaal functioneren werden gemeten met de Schaal voor Sociaal Functioneren (SFS) en de subjectieve ervaringen van sociaal functioneren (i.e., ervaren eenzaamheidsgevoelens) met de Eenzaamheidsschaal van De Jong-Gierveld (LON) [13, 14]. ToM werd gemeten met de Hinting Task, informatieverwerkingsnelheid met de Digit Symbol Substitution Test en gezichtsemotieherkenning met een gezichts-emotieherkenningstaak [15-17]. Analyses toonden aan dat ToM-beperkingen voorkwamen bij zowel SZ- als AD-patiënten en transdiagnostisch geassocieerd waren met grotere gedragsmatige én subjectieve sociale disfunctie. Bovendien verklaarde een lagere informatieverwerkingsnelheid gedeeltelijk de associatie tussen ToM-beperkingen en gedragsmatige aspecten van sociale disfunctie, maar niet de subjectieve ervaringen van sociale disfunctie. Deze bevindingen laten zien dat verslechterde ToM een belangrijke sociaal-cognitieve factor is die transdiagnostisch geassocieerd is met sociale disfunctie bij

uiteenlopende neuropsychiatrische aandoeningen, deels vanwege tragere informatieverwerkingssnelheid.

In **hoofdstuk 3** werd onderzocht of de neurale verwerking van gezichtsemoties een transdiagnostische neurobiologische factor is die verband houdt met sociale disfunctie bij 46 SZ- en 40 AD-patiënten en 53 HC. Met een impliciete fMRI-taak waarbij gezichtsemoties werden vertoond, bepaalden we de hersenactivatie op verdrietige, blij en angstige gezichten en relateerden deze aan SFS- en LON-scores. Sterkere gedragsmatige aspecten van sociale disfunctie waren transdiagnostisch geassocieerd met een verhoogde activatie in frontale-pariëtale-limbische regio's, waaronder belangrijke hubs binnen het DMN (bijv. de mediale prefrontale cortex (PFC) en de lobulus parietalis inferior), bij het bekijken van verdrietige gezichten. Omgekeerd werd bij blij gezichten juist verminderde activatie in gedeeltelijk dezelfde hersengebieden waargenomen. Voor eenzaamheidsgevoelens werden echter geen relaties gevonden met hersenactivatie in reactie op de gezichtsemoties.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we of vergelijkbare neurobiologische factoren konden worden aangetoond bij mensen met een depressieve stoornis, angststoornis en bij HC. Concreet onderzochten we of een veranderde neurale verwerking van gezichtsemoties verband hield met sociale disfunctie bij 46 patiënten met een depressieve stoornis, 45 met een angststoornis, 57 met zowel een depressieve als een angststoornis en 52 HC. Subjectieve sociale beperkingen werden gemeten met vijf items uit de World Health Organization Disability Assessment Schedule-2.0, terwijl eenzaamheidsgevoelens werden gemeten met de LON-schaal [18]. Een verhoogde activatie in de linker lobulus parietalis inferior (d.w.z. gyrus angularis), een belangrijke hub van het DMN, bij het bekijken van verdrietige gezichten was geassocieerd met grotere subjectieve sociale beperkingen, maar niet met eenzaamheidsgevoelens. Daarnaast werden er geen verbanden gevonden tussen de sociale maten en de neurale verwerking van algemene negatieve (verdrietige, boze en angstige) of positieve (blij) gezichtsemotie-stimuli.

**Hoofdstuk 5** had als doel de eerder gerapporteerde associaties tussen sociale disfunctie en verminderde functionele connectiviteit in rusttoestand [19], evenals de taak-gebaseerde fMRI-bevindingen uit hoofdstuk 3, te repliceren in een onafhankelijk cohort en te toetsen of deze bevindingen ook gelden voor patiënten met MDD. De studie volgde strikt

dezelfde inclusie- en exclusiecriteria, dataverzamelingsprotocollen (inclusief dezelfde MRI-scanners) en statistische analyses als de oorspronkelijke onderzoeken, en beschikte over een grotere, zeer vergelijkbare steekproef (resting-state fMRI: N=167; taak-gebaseerde fMRI: N=152). We slaagden erin belangrijke aspecten van eerdere bevindingen [19] te repliceren en te generaliseren. Wat betreft *de functionele connectiviteit van het DMN in rusttoestand*, bevestigden we opnieuw dat grotere sociale disfunctie verband hield met verminderde intrinsieke functionele connectiviteit bij SZ-, AD- en MDD-patiënten en HC, met name binnen de dorsomediale PFC, waarbij de effectgroottes zeer consistent waren over de verschillende studies. Echter, voor *de functionele activatie van het DMN in reactie op gezichtsemoties* konden we de eerder gerapporteerde associaties uit hoofdstuk 3 tussen sociale disfunctie en veranderde functionele activatie niet repliceren. Tot slot voerden we mega-analyses uit (resting-state fMRI: N=317; taak-gebaseerde fMRI: N=291) waarin we data uit eerdere studies (PRISM1-data) en het huidige cohort (PRISM2-data) combineerden om de statistische power te vergroten en Type I-fouten te verminderen. Deze mega-analyses bevestigden de consistentie van de resultaten met betrekking tot functionele connectiviteit in rusttoestand, terwijl de taak-gebaseerde DMN-activatie wederom geen significante relatie met sociale disfunctie liet zien.

In **hoofdstuk 6** pasten we normatieve modellering [20] toe om te onderzoeken in hoeverre individuele afwijkingen in corticale dikte, corticale oppervlakte en functionele connectiviteit tussen het DMN en andere hersennetwerken verschillen tussen SZ-, AD-, MDD- en HC-participanten, en hoe deze individuele afwijkingen transdiagnostisch samenhangen met sociale disfunctie. De structurele MRI-steekproef omvatte 270 participanten (SZ=86, MDD=44, AD=82, HC=58), terwijl de resting-state-steekproef uit 258 participanten (SZ=80, MDD=44, AD=76, HC=58) bestond. Sociale disfunctie werd gemeten met een samengestelde score, afgeleid van de SFS en LON. Binnen elke groep zagen we grote heterogeniteit in extreme afwijkingen ( $z\text{-score} \geq |1,96|$ ) voor alle de drie DMN-maten, met als algemeen patroon dat AD-patiënten de meest extreme negatieve en/of de minst extreme positieve afwijkingen vertoonden. Er werden geen transdiagnostische associaties gevonden tussen DMN-afwijkingen en sociale disfunctie.

## Discussie

Onze bevindingen laten zien dat een beperkte ToM een transdiagnostische factor is die samenhangt met zowel gedragsmatige als subjectieve aspecten (i.e., ervaren eenzaamheidsgevoelens) van sociale disfunctie bij SZ-, AD- en HC-participanten, gebruikmakend van geharmoniseerde en psychometrisch gevalideerde meetinstrumenten [13-17, 21-23]. Individuen met sociale disfunctie binnen deze groepen zouden daarom baat kunnen hebben bij interventies gericht op het versterken van ToM-vaardigheden. Bovendien suggereren onze resultaten dat gerichte ToM-interventies, om gedragsmatige aspecten van sociaal functioneren effectief te kunnen verbeteren, óók aandacht moeten besteden aan cognitieve tekorten.

De sociaal-cognitieve tekorten die in dit proefschrift aan sociale disfunctie worden gekoppeld zouden mogelijk voor een deel verklaard kunnen worden door structurele en functionele veranderingen in grootschalige hersennetwerken, zoals het DMN [6]. De meest consistente transdiagnostische neurobiologische factor die verband houdt met sociale disfunctie, gebaseerd op eerder onderzoek [12, 19] en op de bevindingen in dit proefschrift (hoofdstuk 5), was verminderde intrinsieke functionele connectiviteit binnen het DMN, voornamelijk in de dorsomediale PFC, bij SZ-, AD-, MDD- en HC-participanten. Samengevat wijzen deze bevindingen erop dat de functionele integriteit van het DMN een stoornis overstijgend aangrijpingspunt vormt voor de behandeling van sociale disfunctie. Dit proefschrift pakt daarbij een kritiek punt aan binnen het *neuroimaging* onderzoek, namelijk de wijdverspreide replicatieproblemen [24-26], door eerdere bevindingen te bevestigen [12, 19] en aan te tonen dat transdiagnostisch onderzoek repliceerbare bevindingen kan opleveren.

Hoewel bevindingen minder consistent waren dan die gerelateerd aan intrinsieke functionele connectiviteit binnen het DMN, vonden we daarnaast ook aanwijzingen voor een verstoorde verwerking van sociale informatie in de hersenen bij individuen met een hogere mate van sociale disfunctie, gemeten met een impliciete fMRI-taak waarbij gezichtsemoties werden vertoond. Deze bevindingen wijzen erop dat sociale disfunctie met name samenhangt met een verhoogde neurale activatie in frontale-pariëtale-limbische hersengebieden, waaronder het DMN, tijdens de verwerking van verdrietige emoties. Bovendien vonden we enig bewijs voor een transdiagnostisch verband tussen verminderde

neurale responsen op blijde gezichten in diverse frontale-pariëtale-limbische hersengebieden en de gedragsmatige aspecten van sociale disfunctie. Deze verminderde neurale responsen duiden mogelijk op een verminderde verwerking van sociale beloning, wat op zijn beurt kan samenhangen met minder beloningsgericht gedrag, zoals sociale terugtrekking.

Om de transdiagnostische cognitieve en neurobiologische kenmerken van sociale disfunctie nog beter te kunnen begrijpen is een multimodale benadering nodig. Deze benadering zou idealiter verschillende elementen moeten integreren, waaronder -omics methoden, aanvullende beeldvormende technieken (zoals elektro-encefalografie, diffusie-MRI en dynamische functionele connectiviteit), andere cognitieve domeinen, een bredere reeks aandoeningen, objectievere metingen van sociale disfunctie en het terugvertalen van klinische bevindingen naar diermodellen.

## **Conclusie**

Transdiagnostisch onderzoek is essentieel om de neuropsychiatrie verder te brengen. Sociale disfunctie, een vroeg en veelvoorkomend symptoom, komt voor bij verschillende neuropsychiatrische aandoeningen. In dit proefschrift zijn gegevens uit meerdere domeinen geïntegreerd, zoals (sociaal) gedrag, cognitie en neuro-imaging. Dit heeft geleid tot bewijs voor diverse transdiagnostische cognitieve en neurobiologische factoren die samenhangen met sociale disfunctie, met een sleutelrol voor de functionele integriteit van het DMN. Onze bevindingen hebben belangrijke implicaties voor het verbeteren van precisiegeneeskundige benaderingen gebaseerd op sociaal gedrag, en zouden in toekomstig onderzoek meegenomen moeten worden om effectievere, gepersonaliseerde behandelingen van sociale disfunctie mogelijk te maken.