

VU Research Portal

Social interactions and reward in the schizophrenia spectrum

Hanssen, E.M.E.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Hanssen, E. M. E. (2019). *Social interactions and reward in the schizophrenia spectrum*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

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

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

Sociale interacties en beloning
in het schizofreniespectrum

In ons dagelijks leven moeten we door een complexe sociale wereld navigeren door interacties met andere mensen aan te gaan. Belangrijke factoren die de basis vormen voor succesvol sociaal functioneren zijn: sociaal-cognitieve vaardigheden, vertrouwen en sociale beloning. Een verstoring in deze factoren kan problemen veroorzaken in sociaal gedrag. Volgens diagnostische handleidingen (d.w.z. de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-5, en de International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; ICD-10) zijn schizofreniespectrumstoornissen gerelateerd aan bijvoorbeeld sociale- en werkgerelateerde problemen, sociale isolatie en moeite met het ontwikkelen en behouden van sociale relaties. Het onderzoeken van sociale interacties en de onderliggende mechanismen kan helpen om meer inzicht te krijgen in sociaal disfunctioneren in het dagelijks leven van patiënten met een schizofreniespectrumstoornis.

Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is drieledig: 1) kennis vergroten op het gebied van de (neurale) mechanismen die ten grondslag liggen aan sociale interacties. Hierbij ligt de focus op vertrouwen, het verwerken van sociale contexten en sociale beloning bij schizofreniespectrumstoornissen; 2) sociale- en niet-sociale beloningsmechanismen bij schizofreniespectrumstoornissen en de impact van de familiale kwetsbaarheid in kaart brengen; en 3) het verminderen van symptomen en verbeteren van sociaal functioneren in het dagelijks leven van patiënten met een schizofreniespectrumstoornis door middel van een smartphone interventie die gepersonaliseerde feedback biedt.

Samenvatting

In **hoofdstuk 1** wordt een inleiding gegeven over de onderwerpen van dit proefschrift. In dit hoofdstuk worden schizofreniespectrumstoornissen geïntroduceerd, waaronder de fenomenologie en etiologie. Stoornissen binnen het schizofreniespectrum staan vooral bekend om positieve symptomen, zoals hallucinaties en waanideeën en negatieve symptomen, zoals afgevlakt affect en een verminderd vermogen om plezier te ervaren. Echter, naast deze symptomen komen vaak problemen voor op het gebied van sociale cognitie. Sociaal-cognitieve vaardigheden zijn nodig om succesvol deel te nemen aan interacties met andere mensen en om sociaal gedrag te sturen. Daarnaast wordt sociaal gemotiveerd en doelgericht gedrag beïnvloed door het gevoel van beloning dat ontstaat in sociale interacties.

Het bestuderen van sociale interacties en (sociaal) beloningsleren is belangrijk om meer inzicht te krijgen in sociaal disfunctioneren bij patiënten met een classificatie binnen het schizofreniespectrum. Hoofdstuk 1 beschrijft de twee belangrijkste taken, ofwel games, die zijn gebruikt in het onderzoek in dit proefschrift: 1) de *trust game*, om interacties tussen twee individuen te bestuderen, 2) de *public goods game* (PGG), om de meer complexe dynamiek in interacties in groepen te onderzoeken. Door dit in real time te bekijken kan de complexe aard van interpersoonlijke interacties onderzocht worden. Om uit te zoeken of beperkingen in sociale interacties en (sociaal) beloningsleren een mogelijk endofenotype van de stoornis zijn, is het belangrijk om eerstegraads familieleden (zonder een psychotische stoornis) van patiënten te includeren. Binnen deze doelgroep bestaat de mogelijkheid om de familiale kwetsbaarheid te onderzoeken.

Hoofdstuk 1 beschrijft de huidige inzichten in vertrouwen, samenwerking en beloningsleren bij schizofreniespectrumstoornissen. Daarnaast wordt in dit hoofdstuk een kort overzicht gegeven over de mogelijkheden van smartphone interventies om het (sociaal) functioneren van patiënten met een schizofreniespectrumstoornis te verbeteren.

In **hoofdstuk 2** worden cognitieve problemen die gezien worden in het schizofreniespectrum beschreven. De onderzoeksbevindingen tot nu toe geven een redelijk consistent beeld. Neurocognitieve vaardigheden, zoals executief functioneren, geheugen, aandacht en verwerkingssnelheid, zijn beperkt bij mensen met een stoornis in het schizofreniespectrum. Naast verstoorde neurocognitieve functies zijn ook sociale cognitieve vaardigheden beperkt, zoals mentaliseren en het interpreteren van sociale signalen en emoties. Net als bij neurocognitie worden beperkingen in de sociale cognitie al waargenomen voordat de stoornis zich volledig manifesteert. Ook zijn de beperkingen, zij het in mindere mate, aanwezig bij eerstegraads familieleden. Dit wijst er mogelijk op dat zowel neurocognitie als sociale cognitie een *trait* kenmerk zijn in plaats van een *state* kenmerk en potentieel een endofenotype van de stoornis vertegenwoordigen. Problemen in sociale cognitie zorgen mogelijk voor sociaal disfunctioneren. Uit de literatuur blijkt dat zowel neuro- als sociale cognitie voorspellers zijn van het functioneren in het dagelijkse leven, waarbij sociale cognitie de grootste relatie laat zien.

Hoofdstuk 2 beschrijft daarnaast ook metacognitieve problemen die gepaard kunnen gaan met een classificatie in het schizofreniespectrum. De term metacognitie

verwijst naar hogere orde cognitieve processen die betrekking hebben op overtuigingen ten aanzien van de eigen cognities. In schizofreniespectrumstoornissen zijn metacognitieve vaardigheden vaak beperkt, bijvoorbeeld bij het trekken van conclusies (ofwel *reasoning bias*), het monitoren van zelf-genererende acties en ziekte-inzicht. Tot slot geeft het hoofdstuk een overzicht van hoe (sociaal) cognitieve mechanismen bij kunnen dragen aan het ontstaan van psychotische symptomen.

In **hoofdstuk 3** zijn de neurale mechanismen die ten grondslag liggen aan het verwerken van beloning onderzocht bij eerstegraads familieleden (broers en zussen) van patiënten met een schizofreniespectrumstoornis. Tijdens *functional magnetic resonance imaging (fMRI)* hebben 94 broers en zussen van patiënten en 57 gezonde controles een *monetary incentive delay (MID)* taak uitgevoerd. In deze taak zagen deelnemers een *cue* voor geen beloning d.m.v. een rode pijl naar beneden, een kleine beloning d.m.v. een smalle groene pijl omhoog of een grote beloning d.m.v. een brede groene pijl omhoog. Daarna werd aan de deelnemers gevraagd om zo snel mogelijk op een knop te drukken wanneer zij een target, in dit geval een wit vierkant, zagen. Vervolgens zagen de deelnemers of en welke beloning zij ontvingen, gebaseerd op de gegeven beloningcue en hun reactiesnelheid. Met deze taak werd zowel het verwachten van een beloning als het daadwerkelijk ontvangen van een beloning onderzocht.

Broers en zussen lieten tijdens de taak in gedrag geen verschillen zien in vergelijking tot controles. De *region-of-interest (ROI)* analyses wezen niet op afwijkende hersenactiviteit in klassieke beloning-gerelateerde hersengebieden, zoals het ventrale striatum. De *whole-brain* analyses onthulden wel groepsverschillen; tijdens het verwachten van de beloning toonden broers en zussen hogere activiteit in de insula, posterior cingulate cortex (PCC) en mediale frontale gyrus (MFG), dan controles. Tijdens de ontvangst van de beloning werd er bij broers en zussen hogere activiteit gemeten in de PCC, de precuneus en de bilaterale MFG, vergeleken met controles. Deze gebieden worden vaak geassocieerd met het *default mode network (DMN)*. Dit kan wijzen op verminderde taak-gerelateerde onderdrukking van het DMN tijdens een beloningstaak. Daarnaast maakt de insula deel uit van een *cognitive task control network*, waarvan wordt aangenomen dat het een centrale rol speelt in de overgang van het DMN naar taak-gerelateerde netwerken. Deze resultaten kunnen mogelijk een afspiegeling zijn van toegenomen inspanning tijdens de taak bij broers en zussen, ook al komt dit niet tot uiting op gedragsniveau. Deze abnormale neurale reacties bij eerstegraads familieleden suggereren dat problemen in het verwerken van beloning,

in ieder geval gedeeltelijk, veroorzaakt worden door een familiair risico bij schizofreniespectrumstoornissen.

In **hoofdstuk 4** zijn sociaal- en niet-sociaal beloningsleren onderzocht in een steekproef van 50 patiënten met een classificatie in het schizofreniespectrum, 20 eerstegraads familieleden en 49 gezonde controles. In deze studie zijn twee interactieve investeringsgames gebruikt: de *trust game*, waarbij twee spelers een interactie met elkaar aangaan in een investeringsspel en de *lottery game*, waarin niet-sociale besluitvorming werd onderzocht. In de *trust game* moesten de deelnemers een bedrag tussen 0 en 10 Britse pond investeren in de tweede speler. Dit bedrag werd verdrievoudigd en de tweede speler kon een deel van dit bedrag weer teruggeven aan de eerste speler. In de *trust game* speelt vertrouwen een belangrijke rol, omdat je de andere speler moet vertrouwen dat je de investering terugverdient. In de *lottery game* speelden de deelnemers eenzelfde spel, maar dan tegen een computer in plaats van met een andere speler. In beide games werden de terugbetalingen voorgeprogrammeerd om investeringen subtiel te belonen, d.w.z. na het maken van een hogere investering ontvingen de deelnemers een hogere terugbetaling. Aanpassingen in gedrag naar aanleiding van de terugbetalingen, ofwel de feedback, werd gebruikt als maat voor beloningsleren.

Uit de bevindingen bleek dat controles in zowel de sociale als niet-sociale context even goed van de feedback konden leren, zo bleek uit een toename van de investeringen over de spelrondes heen in beide games. Patiënten en eerstegraads familieleden lieten daarentegen een verminderde beloning zien, ongeacht het sociale of niet-sociale karakter van het spel. Dit uitte zich door afname van de investeringen over de spelrondes heen in beide games. Deze resultaten wijzen op de aanwezigheid van een algemene verminderde gevoeligheid voor beloning, ongeacht het sociale of niet-sociale karakter. Er werd geen effect gevonden van symptomen op het leren, wat erop wijst dat alle patiënten, ongeacht de ernst van de symptomen, niet in staat waren om de subtiele beloningen op te pikken. Gezien het feit dat hetzelfde patroon werd waargenomen bij patiënten en eerstegraads familieleden lijkt de verminderde gevoeligheid voor beloningen een familiale kwetsbaarheid voor schizofreniespectrumstoornissen aan te tonen in plaats van ziekte-gerelateerde factoren.

In **hoofdstuk 5** is samenwerking en gevoeligheid voor sociale feedback bij patiënten met een classificatie in het schizofreniespectrum in een public goods game onderzocht, om de dynamiek van sociale groepsinteracties te bestuderen. In de PGG kregen de deelnemers een sociaal dilemma voorgelegd. Hierbij moesten ze een keuze maken tussen het vergroten van hun eigen winst, ten nadele van de groep, of samenwerken in voordeel van de groep, ten nadele van hun eigen winst. In een tweede spelconditie bestond er de mogelijkheid om groepsleden te straffen. In deze ronde konden de deelnemers een boete opleggen aan de deelnemers die niet in het belang van de groep kozen. Op deze manier kon samenwerking en gedrag na straffen, ofwel sociale feedback, onderzocht worden. De steekproef bestond uit 27 patiënten met een schizofreniespectrumstoornis en 27 gezonde controles.

De bevindingen laten zien dat patiënten een lagere initiële neiging hebben om samen te werken in sociale groepen. Dit blijkt uit een lager niveau van investeringen voor het groepsbelang in de eerste speelronde, in vergelijking tot controles. Daarnaast lijken patiënten even gevoelig te zijn als controles voor de mogelijkheid om bestraft te worden in groepen. Dit blijkt uit een toename van de samenwerking in beide groepen wanneer sociale feedback (d.w.z. een straf) was toegestaan vergeleken met de spelconditie waarbij het opleggen van boetes niet was toegestaan. Eenzelfde gedragsverandering werd waargenomen direct na negatieve sociale feedback (d.w.z. na het daadwerkelijk ontvangen van een boete van een andere speler).

De resultaten wijzen er ook op dat patiënten in vergelijking tot controles even gevoelig zijn voor sociale regels en bereid zijn andere spelers altruïstisch te straffen om sociale normen te handhaven. Om sociale interacties aan te gaan moet men vertrouwen hebben in de bereidheid van de ander om samen te werken, wat een belangrijke voorloper lijkt te zijn in de ontwikkeling van samenwerking in een PGG. Samenvattend kan gezegd worden dat patiënten de neiging hebben om sociale groepsinteracties te benaderen met minder bereidheid tot samenwerking. Dit kan bijdragen aan sociaal disfunctioneren in het dagelijks leven. Daarnaast lijkt de aanwezigheid van gevoeligheid voor sociale handhaving en negatieve feedback erop te wijzen dat patiënten in staat zijn hun gedrag aan te passen in sociale groepen.

In **hoofdstuk 6** is vertrouwen, sociaal beloningsleren en de impact van sociale contextuele informatie in sociale interacties onderzocht. Daarnaast zijn de onderliggende neurale processen in kaart gebracht, door hersenactiviteit te meten tijdens het spelen van een aangepaste versie van de trust game. Dit is door middel van

fMRI onderzocht. Drieëntwintig patiënten met een stoornis in het schizofreniespectrum en 25 gezonde controles speelden de trust game drie keer: zonder sociale contextuele informatie, met positieve en met negatieve informatie over de betrouwbaarheid van de andere speler. In werkelijkheid gedroegen alle vooraf geprogrammeerde spelers zich op dezelfde betrouwbare manier. Omdat er weinig bekend is over hoe hersenactiviteit zich vertaalt naar het functioneren in het dagelijks leven werd de *experience sampling method (ESM)* gebruikt om sociaal contact in het dagelijks leven te meten en de relatie met de onderliggende neurale processen te onderzoeken.

Patiënten lieten, vergeleken met controles, geen effect zien van de gegeven sociale context op het basisvertrouwen (gemeten o.b.v. de eerste investering waar nog geen gedragsfeedback van de partner is ontvangen). Dit wijst op een algemene verminderde gevoeligheid voor informatie over de sociale context. Controles lieten wel een duidelijk effect van de informatie over de sociale context zien. Er was een lineaire toename van het basisvertrouwen zichtbaar van negatieve, naar geen, naar positieve sociale contextuele informatie. In de spelrondes zonder context en met negatieve sociale contextuele informatie was bij patiënten geen toename in vertrouwen te zien na het krijgen van hogere terugbetalingen (d.w.z. positieve gedragsfeedback). Controles lieten in deze situaties wel een toename in vertrouwen zien. Op neurale niveau werd bij patiënten tijdens het krijgen van de sociale contextuele informatie, in vergelijking tot controles, een lagere activiteit gemeten in de linker dorsolaterale prefrontale cortex (dlPFC). Hierbij werd geen verschil gevonden tussen de gegeven sociale contexten. Dit wijst erop dat een algemene verminderde gevoeligheid voor sociale context zowel op gedragsniveau als op neurale niveau aanwezig is. Tijdens het ontvangen van de terugbetaling in de trust game werd bij patiënten een lagere activiteit gemeten in de rechter caudate nucleus, een belangrijk gebied voor beloningsleren, vergeleken met controles. Dit is in overeenstemming met de verminderde mate van beloningsleren op gedragsniveau. Deze bevindingen laten zien dat schizofreniespectrumstoornissen mogelijk samengaan met een algemene verminderde gevoeligheid voor sociale contexten en met een verminderde gevoeligheid voor sociale beloning. Beide mechanismen spelen mogelijk een cruciale rol in sociaal functioneren in het dagelijks leven. In deze studie werd echter bij patiënten geen verband gevonden tussen sociaal contact in het dagelijks leven en afwijkende hersenactiviteit. Wel werd gevonden dat patiënten meer tijd alleen doorbrachten in het dagelijks leven dan controles.

In **hoofdstuk 7** wordt een *randomized controlled trial* beschreven, waarin de haalbaarheid en de effectiviteit van een *ecological momentary intervention* zijn onderzocht. In deze studie werd onderzocht of een interactieve smartphoneapplicatie, met geïntegreerde gepersonaliseerde feedback, een positief effect had op een afname van symptomen en een verbetering in het sociaal functioneren van patiënten met een schizofreniespectrumstoornis. Er werd gebruik gemaakt van de ESM in een smartphone applicatie (de SMARTapp), om gedachten, gevoelens en gedrag in het dagelijks leven in kaart te brengen. Hierdoor kon een hoge ecologische validiteit worden gewaarborgd. Er zijn twee groepen geïnccludeerd: één groep (van 27 patiënten) kreeg gepersonaliseerde feedback op basis van hun ESM-antwoorden en de andere groep (van 23 patiënten) vulde de ESM-vragenlijsten in, maar kreeg geen feedback. Gepersonaliseerde feedback was gericht op de volgende categorieën: psychotische symptomen, sociale betrokkenheid, gezond gedrag (slaap en eten), fysieke activiteit en stemming en emotie. De deelnemers gebruikten de SMARTapp gedurende drie weken.

De resultaten lieten zien dat de deelnemers de app trouw gebruikten en dat de app als gebruiksvriendelijk en duidelijk werd ervaren. Ongeacht of er wel of geen gepersonaliseerde feedback werd ontvangen namen de gevoelens van eenzaamheid af en nam de ernst van de in het lab gemeten psychotische symptomen af. Daarnaast lijkt het geven van gepersonaliseerde feedback te helpen om psychotische symptomen die gemeten worden in het dagelijks leven te verbeteren, vergeleken met de ESM-controlegroep. Deze resultaten wijzen erop dat smartphone interventies met en zonder gepersonaliseerde feedback mogelijkheden bieden voor eenvoudige en toegankelijke interventies. Ze bieden ook een manier om patiënten in staat te stellen een actieve rol aan te nemen in hun herstel. De gegeven feedback was niet specifiek gericht op sociaal functioneren. Toekomstige studies die specifiek gericht zijn op sociale feedback kunnen mogelijk effectiever zijn in het verbeteren van het sociaal functioneren in het dagelijks leven.

In **hoofdstuk 8** worden de belangrijkste bevindingen samengevat en geïntegreerd. Hier wordt een kritische discussie over de belangrijkste conclusies gepresenteerd en worden de resultaten in een breder perspectief geplaatst. Mogelijke klinische implicaties en beperkingen van het in dit proefschrift gepresenteerde werk worden besproken. Als laatste worden ideeën voor toekomstig onderzoek voorgesteld.