

# Hebben jongeren met autisme een verhoogd risico op psychose?

Lezing voor Ypsilon Amsterdam,  
19 December 2017  
Jean-Paul Selten,  
Universiteit Maastricht en  
GGZ Rivierduinen, Leiden

# Overzicht lezing

- Wat is autisme?
- Wat zijn de verschillen en overeenkomsten met een psychotische stoornis?
- Hebben jongeren met autisme een verhoogd risico op psychose?
- Hoe verklaar je dat?

# Wat is een autismespectrumstoornis?

DSM-5 criteria:

- A. Tekortkomingen in sociale communicatie en sociale interactie
- B. Beperkte interesses, repetitieve gedragspatronen
- C. Symptomen aanwezig in vroege ontwikkeling
- D. Symptomen veroorzaken ernstig lijden
- E. Niet verklaard door verstandelijke beperking

# A. Tekortkomingen in sociale communicatie en interactie

Tekortkomingen in

- Sociaal-emotionele wederkerigheid. Voorbeeld: kan moeilijk contact maken of emoties delen.
- In non-verbale communicatie. Voorbeeld: slecht oogcontact of onvermogen om gebaren of gezichtsuitdrukkingen te begrijpen
- In ontwikkelen, onderhouden of begrijpen van relaties. Voorbeeld: kan niet deelnemen aan fantasiespel.

## **B. Beperkte interesses, repetitieve gedragspatronen**

- Te veel herhalingen van zinloze bewegingen, gebruik van voorwerpen. Bijv. speelgoed altijd in een rij zetten
- Hardnekkig vasthouden aan hetzelfde. Grote moeite met veranderingen
- Beperkte, gefixeerde interesses. Bijv. sterke gehechtheid aan bepaalde voorwerpen.
- Te veel of te weinig reageren op zintuigelijke prikkels. Bijv. overgevoeligheid voor geluid.

# Grote verschillen in ernst:

- Niveau 1: vereist ondersteuning. Bijv: kan deelnemen aan communicatie, maar pogingen om vriendschap te sluiten zijn vreemd en zonder resultaat.
- Niveau 2: vereist substantiële ondersteuning.
- Niveau 3: zeer substantiële ondersteuning. Geen initiatieven tot interactie. Spreekt slechts enkele verstaanbare woorden. Extreme moeite met veranderingen.

# Enkele feiten

- Voorkomen: 1%
- Oorzaak onbekend. Erfelijkheid speelt een grote rol, maar zegt niet alles.

# “Schizofrenie”

DSM-5: 2 van de volgende 5 gedurende enige tijd aanwezig:

1. Wanen
2. Hallucinaties
3. Gedesorganiseerd spreken (bijv. incoherentie)
4. Chaotisch gedrag of katatonie
5. Negatieve symptomen (verminderde emotionele expressie, initiatiefverlies, spraakarmoede)

Bijkomend probleem: sommige patiënten hebben beperkt vermogen om intenties van andere mensen te begrijpen.



# Overeenkomsten tussen autisme en psychose, 1

## Negatieve symptomen:

- Affectieve vervlakking: vermindering in expressie van emoties in gelaat, in oogcontact, in intonatie, bij bewegingen van handen.
- Sociaal terugtrekgedrag: weinig belangstelling voor sociale interacties. Kan uiting zijn van beperkte mogelijkheden tot sociale interacties.
- Spraakarmoede: verminderde spontane spraak

# Overeenkomsten tussen autisme en psychose, 2

**Bij sommige mensen met psychotische  
stoornis:**

- Beperkt vermogen om intenties van andere mensen te begrijpen
- Beperkt vermogen om gelaatsuitdrukkingen te begrijpen

# Voorbeeld

- Een 25-jarige beveiligiger denkt sinds een maand dat hij wordt achtervolgd door de Russische maffia. Hij denkt dat er op tv over hem wordt gepraat. Hij hoort een stem van een onbekende man die zegt: “Sukkel!”.
- Je krijgt niet echt contact met hem. Hij lacht niet. Je krijgt in het contact geen gevoel van wederkerigheid. Hij kijkt je nauwelijks aan. Hij lijkt erg eenzaam. Hij heeft nooit een seksuele relatie gehad. Hij zegt dat hij het liefst alleen is.

# Vraag

Heeft deze jonge man behalve een psychose  
ook autisme?

# Antwoord

Dat weten we niet, want we weten niet hoe hij was als kind.

- Mogelijkheid 1: als kind **niet** autistisch, in laatste jaren psychotisch en teruggetrokken geworden.
- Mogelijkheid 2: als kind autistisch, nu ook psychotisch.

# Twee Onderzoeken

- Follow-up van Stockholms jeugdcohort (reeds gepubliceerd)
- Studie met twee Nederlandse casusregisters (nog niet gepubliceerd)

## Original Investigation

# Risks for Nonaffective Psychotic Disorder and Bipolar Disorder in Young People With Autism Spectrum Disorder: A Population-Based Study

Jean-Paul Selten, MD, PhD; Michael Lundberg, MPH; Dheeraj Rai, MRCPsych, PhD; Cecilia Magnusson, MD, PhD

**IMPORTANCE** Whether individuals with autism spectrum disorder (ASD) are at increased risk for nonaffective psychotic disorder (NAPD) or bipolar disorder (BD) is unknown.

**OBJECTIVE** To test whether the risks for NAPD and BD in individuals with ASD are increased and whether these risks are higher than those of their siblings not diagnosed as having ASD.


**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** We performed a nested case-control study of all individuals 17 years or younger who ever resided in Stockholm County, Sweden, from January 1, 2001, through December 31, 2011 (Stockholm Youth Cohort). We included cohort members ever diagnosed as having ASD (n = 9062) and their full siblings never diagnosed as having ASD. Each case was matched with 10 control individuals of the same sex born during the same month and year. Using Swedish registers, cases, siblings, and controls were followed up until December 31, 2011. By then, the oldest individuals had reached the age of 27 years.

**EXPOSURES** Autism spectrum disorder, registered before age 16 or 28 years. We distinguished between ASD with and without intellectual disability (ID).

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** We calculated odds ratios (ORs) for NAPD and BD adjusted for age, sex, population density of place of birth, personal or parental history of migration, hearing impairment, parental age, parental income, parental educational level, and parental history of psychiatric disorder.

**RESULTS** The adjusted ORs for NAPD and BD for cases with non-ID ASD registered before age 16 years were 5.6 (95% CI, 3.3-8.5) and 5.8 (95% CI, 3.9-8.7), respectively; the adjusted ORs for cases with ID ASD were 3.5 (95% CI, 2.0-6.0) and 1.8 (95% CI, 0.8-4.1). The adjusted ORs for NAPD and BD in cases with non-ID ASD registered before age 28 years were 12.3 (95% CI, 9.5-15.9) and 8.5 (95% CI, 6.5-11.2), respectively; for cases with ID ASD, these ORs were 6.4 (95% CI, 4.2-9.8) and 2.0 (95% CI, 1.0-3.9), respectively. The ORs for NAPD and BD for the nonautistic full siblings of cases for whom ASD was registered before age 16 years, adjusted for hearing loss, were 1.8 (95% CI, 1.1-2.7) and 1.7 (95% CI, 1.1-2.6), respectively.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** A diagnosis of ASD is associated with a substantially increased risk for NAPD and BD. This finding contributes to our understanding of these disorders and has implications for the management of ASD.

 Supplemental content at [jamapsychiatry.com](http://jamapsychiatry.com)

**Author Affiliations:** School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands (Selten); Rivierduinen Psychiatric Institute, Leiden, the Netherlands (Selten); Department of Public Health Sciences, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden (Lundberg, Magnusson); Centre for Epidemiology and Community

# Studie met Stockholms jeugdcohort

- Zweden volgt sinds 2001 alle personen die ooit in de provincie Stockholm hebben gewoond en bij aanvang niet ouder waren dan 17.
- In deze studie werden mensen gevolgd t/m 2011. Oudste personen waren dus 27 jaar oud.



# Onderzoeksvragen

- Is het risico op psychotische stoornis en bipolaire stoornis verhoogd voor personen met ASS (Autisme Spectrum Stoornis)?

# Bipolaire stoornis

- Bipolaire stoornis = afwisselend depressie en manie.
- Synoniem: manisch-depressieve stoornis

# Methode

- Follow-up van 9.000 patiënten met ASS, hun broers en zussen zonder ASS en 90.000 controles zonder ASS.
- Diagnose ASS vóór leeftijd 16.
- We maakten onderscheid tussen ASS Zonder en met Verstandelijke Beperking.

# Resultaten, 1

Psychotische Stoornis

Voor ASS zonder Verstandelijke Beperking:

**Risico 5.3 keer hoger dan voor andere kinderen**

Voor ASS met Verstandelijke Beperking:

**Risico 3.5 keer hoger dan voor andere kinderen**

# Resultaten, 2

Bipolaire Stoornis

Voor ASS zonder Verstandelijke Beperking:

**Risico 5.8 keer hoger dan voor andere kinderen**

Voor ASS met Verstandelijke Beperking:

**Risico 3.5 keer hoger dan voor andere kinderen**

# Interpretatie

- Dit zou betekenen dat voor personen met ASS het risico op het ontwikkelen van een psychotische stoornis of bipolaire stoornis op volwassen leeftijd niet 1% bedraagt, maar 5%.
- De risico's voor personen bij wie diagnose ASS na 16<sup>e</sup> verjaardag werd gesteld waren nog veel hoger...

# Onderzoek met patiëntenregisters in Noord- en Midden-Nederland

- Methode: we onderzochten lotgevallen van 20.000 personen die ooit diagnose ASS hadden gekregen.
- We schatten het risico om psychotische of bipolaire stoornis te ontwikkelen in leeftijdsperiode 16-34 jaar

# Interpretatie

- Als je niet eist dat diagnose ASS eerder wordt gesteld dan diagnose psychotische stoornis, dan nog hogere cijfers. Mogelijk krijgen sommige patiënten met psychotische stoornis ten onrechte ook een diagnose ASS.
- Desalniettemin: bevestiging resultaten uit Zweden.



# Mogelijke oorzaken

- De genen die risico op autisme verhogen, verhogen ook risico op psychose (genetische overlap).
- Stress door beperkingen behorende bij ASS veroorzaakt psychotische dan wel bipolaire stoornis.

# Genetische overlap, 1

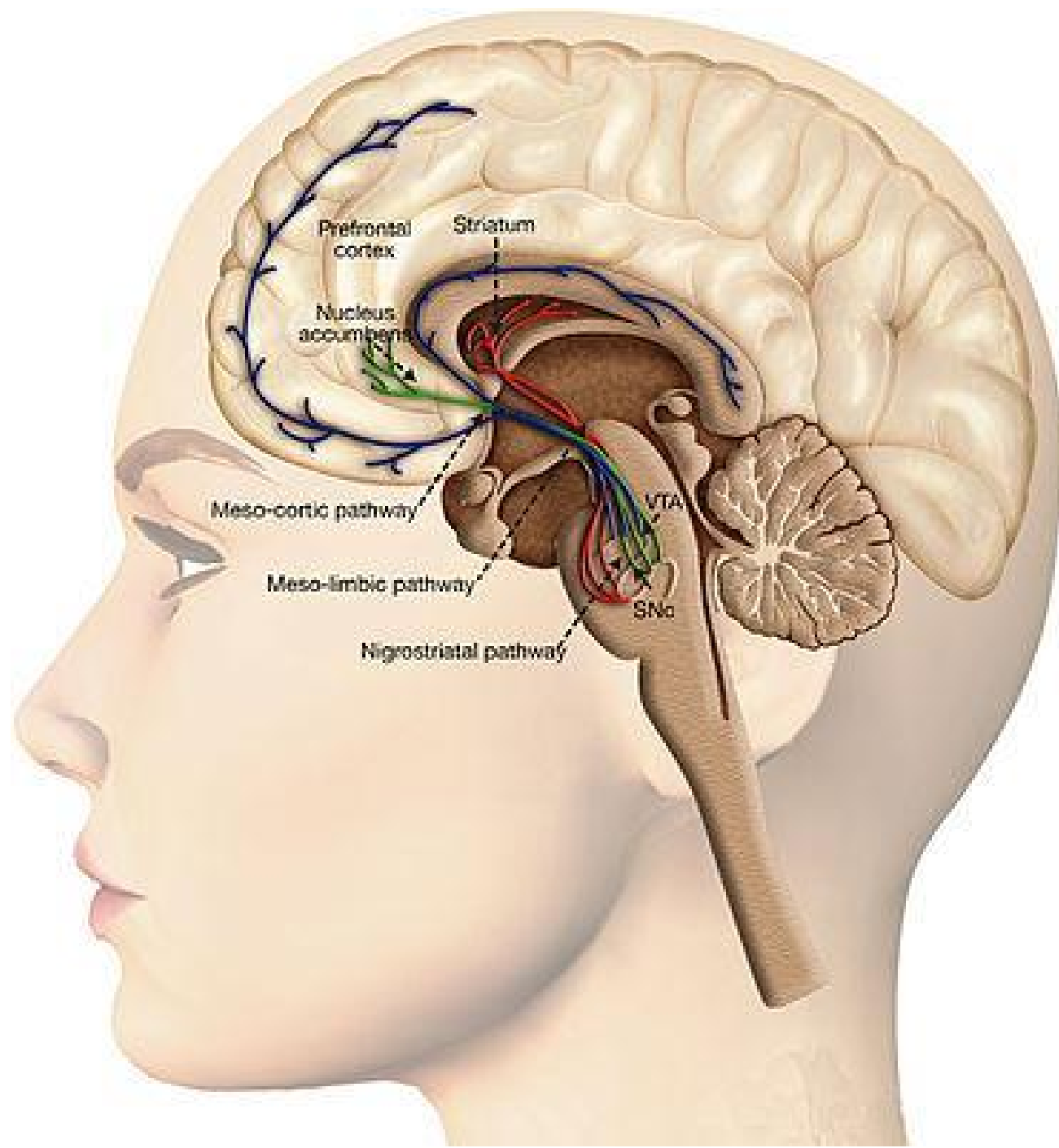
**Peter Moleman (2017):**

“Honderden genen zijn betrokken bij Autisme. Autisme is erfelijk, maar je erft geen autisme. Wat je erft is aanleg voor een specifieke ontwikkeling van je hersenen”.

[www.breininactie.nl](http://www.breininactie.nl)

# Genetische overlap, 2

- Vóór: broers en zussen van patiënten met ASS hebben licht verhoogd risico op psychose en bipolaire stoornis.
- Tegen: zwakke correlatie tussen genvarianten voor ASS en psychose
- Tegen: geen correlatie tussen genvarianten voor ASS en bipolaire stoornis
- **CONCLUSIE: NOG ONDUIDELIJK**



# Psychose en Dopamine

- Tijdens een psychose is er sprake van een verhoogde afgifte van dopamine in het striatum.
- Een te veel aan dopamine leidt tot een ontremde betekenisgeving. Neutrale gebeurtenissen krijgen een lading die ze niet hebben.
- Wat is oorzaak van verhoogde afgifte?

# Belangrijkste risicofactoren voor psychose

- Migratie (hoogste risico's voor groepen die in laag aanzien staan of meest gediscrimineerd worden (Marokkanen, zwarte Afrikanen))
- Opgroeien in stad (meer competitie)
- Laag IQ
- Trauma jeugd
- Druggebruik

# Hypothese: gemeenschappelijke noemer is “*social defeat*”

- De negatieve ervaring sociaal te worden uitgesloten.
- Stress van *social defeat* verschilt van de stress van armoede, oorlog, ziekte.
- Voorbeeld: Somaliër die een plaats moet veroveren in Nederlandse maatschappij.

# Defeated animal

Herhaalde episodes van *social defeat* leiden tot verhoogde afgifte van dopamine na prikkeling.





# ***Social Defeat-Hypothese:***

Chronische ervaring van *social defeat* leidt tot ontregeling van het dopaminesysteem en verhoogt daardoor het risico op het ontwikkelen van een psychose.

Selten & Cantor-Graae, Br J Psychiatry, 2005

# Verdere steun voor *social defeat-hypothese*

Risico op psychose is verhoogd voor

- Personen die slechthorend zijn
- Personen met niet-heteroseksuele oriëntatie
- African-Americans
- **Personen met Autisme**


# Hoe onderzoek je of de *social defeat*-hypothese klopt?

- Kijk bij niet-psychotische personen uit kwetsbare groepen of aanmaak van dopamine al een beetje verhoogd is.
- Aanmaak dopamine meet je met ingewikkelde apparatuur (SPECT of PET) en radio-actieve isotopen.

## Original Investigation

# Increased Release of Dopamine in the Striata of Young Adults With Hearing Impairment and Its Relevance for the Social Defeat Hypothesis of Schizophrenia

Martin Gevonden, MSc; Jan Booij, PhD, MD; Wim van den Brink, PhD, MD; Dennis Heijtel, MSc; Jim van Os, PhD, MD; Jean-Paul Selten, PhD, MD

 Supplemental content at [jamapsychiatry.com](http://jamapsychiatry.com)

**IMPORTANCE** An increased risk for psychosis is observed in people with hearing impairment. According to the social defeat hypothesis, the long-term experience of exclusion leads to enhanced baseline activity and/or sensitization of the dopamine system and puts the individual at increased risk for psychosis.

**OBJECTIVE** To investigate whether young adults with severe hearing impairment (SHI) experience more feelings of social defeat, show greater dopamine release in response to dexamphetamine, and report a stronger subjective reaction to this substance than normal-hearing young adults and to examine whether dopamine release is associated with both self-reported social exclusion and dexamphetamine-induced psychotic experiences.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** A sample of 19 participants with SHI and 19 smoking-, age-, and sex-matched healthy controls underwent single-photon emission computed tomography with iodine 123-labeled iodobenzamide as a radiotracer before and after an amphetamine challenge at an academic hospital.

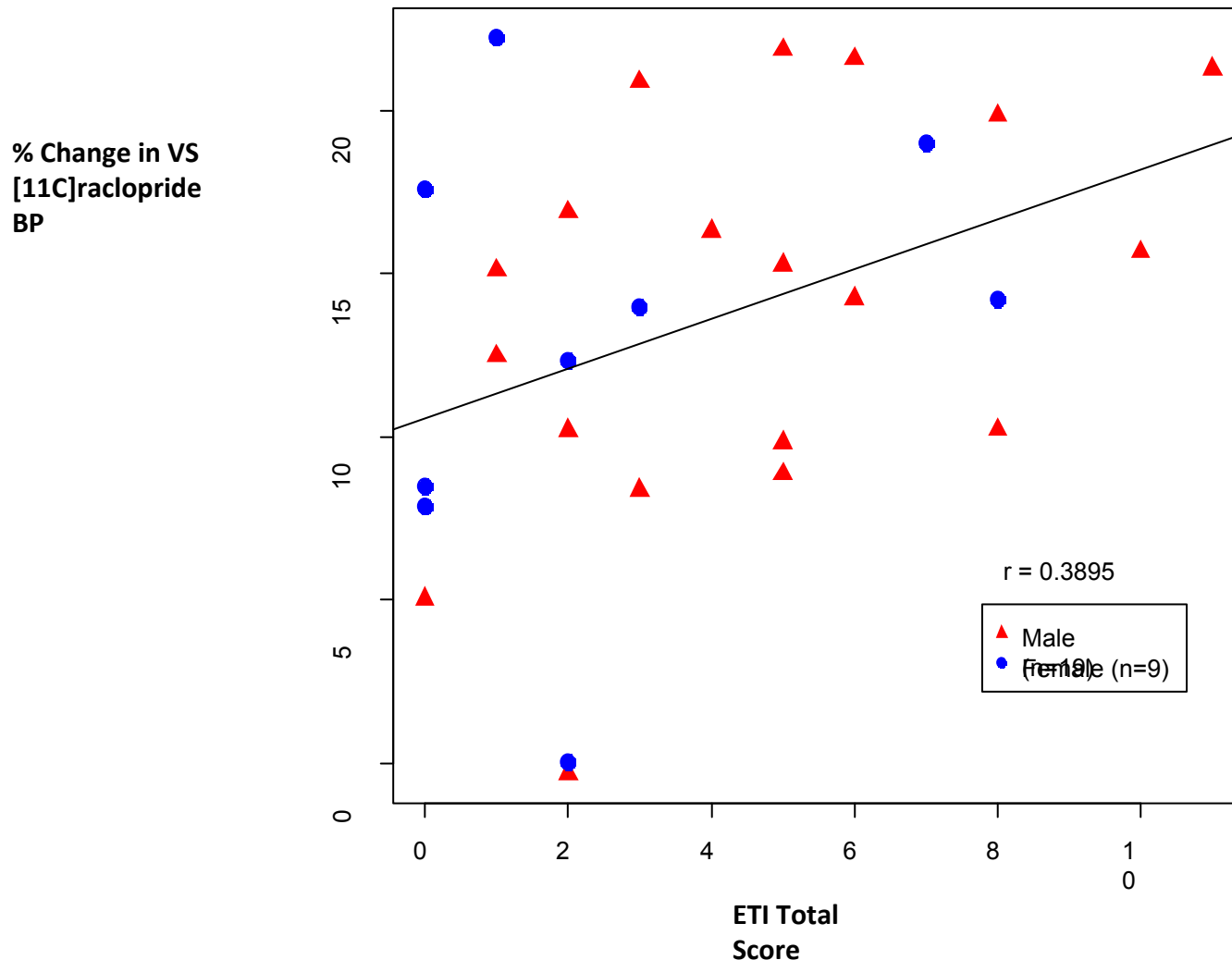
**EXPOSURES** Dexamphetamine sulfate (0.3 mg/kg) administered intravenously.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** Baseline  $D_{2/3}$  receptor binding and endogenous dopamine release.

**RESULTS** The participants with SHI reported experiencing more feelings of social defeat ( $U = 109, z = -2.09, P = .04$ ) and loneliness ( $U = 87.5, z = -2.72, P = <.001$ ) than did healthy controls, but they did not differ from healthy controls with regard to baseline psychotic symptoms ( $U = 156.5, z = -0.70, P = .48$ ). There were no significant group differences in baseline  $D_{2/3}$  receptor binding. However, repeated-measures multivariate analysis of covariance with age (in months) and tobacco smoking (in pack-years) as covariates showed that there was a greater amphetamine-induced striatal dopamine release among the participants with SHI than among the healthy controls ( $F_{1,34} = 4.55, P = .04$ ). After amphetamine administration, the participants with SHI reported more changes in affect than the healthy controls, but not a greater increase in psychotic symptoms. Likewise, reports of social exclusion and an increase in psychotic symptoms were not associated with dopamine release.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Our study presents preliminary evidence of dopamine sensitization in a socially excluded group of people with hearing impairment. If replicated by future studies in other excluded groups, this finding may have major implications for our understanding of the underlying mechanism and for prevention of psychotic disorders.

# Trauma in Jeugd en Dopamine



**Schizophrenia Bulletin** vol. 43 no. 2 pp. 293–301, 2017

doi:10.1093/schbul/sbw181

Advance Access publication January 5, 2017

© The Author 2017. Published by Oxford University Press on behalf of the Maryland Psychiatric Research Center.

# **Elevated Striatal Dopamine Function in Immigrants and Their Children: A Risk Mechanism for Psychosis**

# **Lopend onderzoek: niet-psychotische personen met ASS**

Deelnemers:

- Leeftijd 18-30 jaar
- Geen gebruik van psychofarmaca
- Diagnose ASS

# Onderzoeksvragen

- Is aanmaak van dopamine bij personen met ASS hoger dan bij gezonde personen?
- Correleert aanmaak van dopamine met ernst van sociale uitsluiting?



# Conclusies

- Personen met ASS hebben verhoogd risico op ontwikkelen van psychotische of bipolaire stoornis. Exacte cijfers nog onzeker.
- Oorzaken: onbekend. Wellicht predisponeren genen voor ASS ook voor psychose. Wellicht stress van sociale uitsluiting.
- Dank u wel voor uw aandacht!