

# Blood, bones and brains : peripheral biological endophenotypes and their structural cerebral correlates in psychotic disorder

Citation for published version (APA):

van der Leeuw, C. (2015). *Blood, bones and brains : peripheral biological endophenotypes and their structural cerebral correlates in psychotic disorder*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20150623cl>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2015

**DOI:**

[10.26481/dis.20150623cl](https://doi.org/10.26481/dis.20150623cl)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**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.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER

# Eight

Summary





Psychotic disorders, of which schizophrenia is perhaps the most prominent, are characterized by the presence of altered sensory perception (hallucinations) and/or disturbed thought content (delusions). Reality testing is inherently compromised. The lifetime prevalence rate of schizophrenia is said to be 1%. The exact etiology of psychotic disorder is still unknown. Genetic and environmental risks interact and are thought to converge on a final common pathway to psychotic disorder, on which increased mesolimbic dopamine reactivity leads to hallucinations and delusions. Multiple biological mechanisms may influence or be influenced by dopaminergic function, while the role of other neurotransmitters should not be neglected.

Endophenotypes or intermediate phenotypes are discrete, genetically determined, variables that present at the subclinical level between genotype (genetic vulnerability for disease) and phenotype (clinical entity of disease). They may be indicative of underlying pathogenic processes. Endophenotypes are not discernible by clinical observation. Their identification requires objective quantitative methods (e.g. laboratory-based tests). As trait markers they exist independently, irrespective of the manifestation of disease.

The aim of this thesis was to examine two potential peripheral biological endophenotypes in psychotic disorder, namely cumulative estrogen exposure (reflected by bone mineral density (BMD)) and serum S100B, in relation to structural cerebral measures. This was done by comparing both patients with psychotic disorder and their non-psychotic siblings to controls. To validate these proxy markers as indicators of cerebral status, associations between each peripheral marker and indices of cerebral structure (i.e. grey and white matter status represented by cortical thickness (CT) and fractional anisotropy (FA) respectively) were assessed.

In chapter 2, bone mineral density (BMD) was used as an indicator of lifetime estrogen exposure to elucidate alterations in its neuroprotective effects in relation to varying levels of genetic risk of psychotic disorder. We found that familial risk of psychotic disorder was not associated with BMD. Therefore, reduced BMD is not an endophenotype of psychotic disorder. Femoral BMD was decreased in female patients, potentially reflecting disease effects and non-familial risk associated with low cumulative estrogen exposure.

In chapter 3, the association between cumulative (lifetime) estrogen exposure and cerebral structural measures (CT and FA) was explored in female patients. There was no evidence of association between lifetime estrogen exposure and white matter integrity (represented by FA). However, higher cumulative exposure to estrogen was associated with increased CT in women with psychotic disorder, indicative of the neuroprotective effects of estrogen.

After a follow-up period of 3 years, BMD was reassessed in the original sample (chapter 4). There was no evidence of continuous low estrogen levels in psychotic disorder, as there was no disproportionate BMD loss over a 3-year period in patients using AP medication. Optimistically, our findings may be reassuring for patients who take prolactin-raising AP. However, given the scarcity of longitudinal work and inconsistencies in outcome, it deserves recommendation to remain aware of sequelae of hyperprolactinemia such as hypogonadism and BMD loss, and to assess side-effects of prolactin-raising AP in each individual patient.

For the first time, S100B was investigated as an endophenotype of psychotic disorder in the study delineated in chapter 5. We inspected whether S100B levels were associated with (familial risk of) psychotic disorder in two large and independent samples. Serum S100B levels in patients and siblings were not different from controls. The absence of S100B elevation in (relatively stable) patients and their siblings in our study, in combination with previously reported positive findings in predominantly hospitalized patients (suggesting higher levels of symptomatology), suggests that S100B elevations may reflect fluctuating disease processes in certain patient populations, i.e. it is "state" dependent.

To date, the validity of S100B as a proxy marker of grey and white matter status has not been established in psychotic disorder. Furthermore, it remains unclear whether S100B exhibits neurotrophic or neurotoxic effects in individuals affected by psychosis. We studied the potential association between serum S100B and neuroimaging markers in patients with a psychotic disorder, their non-psychotic siblings and controls, in order to assess S100B-associated altered brain structure in the context of increased risk (patients and siblings) and disease-effects (patients) of psychotic disorder (chapter 6). No evidence was present for S100B as a proxy marker of grey or white matter status in healthy individuals or patients with psychotic disorder. As in our first S100B study that found no association between (risk of) psychotic disorder and S100B, we found no associations between S100B and grey or white matter markers in health or psychotic disorder.

Biomarkers may complement endophenotypes as indicators of vulnerability. In clinical practice, valid biomarkers assist in the diagnostic process and enable monitoring of disease course and treatment response. At present, no biomarkers have been identified that are specific to psychotic disorder or its prodromal stage. Their identification may offer insight into etiological mechanisms of disease and offer new treatment perspectives.

Currently, psychiatric diagnoses are based on clinical observation and course of symptoms. In practice this can be an extended process that requires time while time is an important determinant in prognosis. Fast and correct diagnosis is paramount. An etiological diagnosis would be superior, more reliable with less room for error and may enable individually tailored treatment and prediction of outcome.





CHAPTER

# Nine

Samenvatting





Psychotische stoornissen, waarvan schizofrenie wellicht de meest bekende is, zijn gekenmerkt door de aanwezigheid van zintuiglijke waarnemingen zonder externe stimuli (hallucinaties) en/of gestoorde denkinhoud (wanen). De realiteitstoetsing is niet langer intact. De prevalentie van schizofrenie bedraagt circa 1%. De etiologie is veelal onbekend. Erfelijkheids- en omgevingsfactoren interacteren en komen samen op een "final common pathway" waarop toegenomen dopaminerige activiteit in het mesolimbisch systeem leidt tot hallucinaties en wanen.

Vele biologische mechanismen beïnvloeden of worden beïnvloed door dopamine, waarbij de rol van andere neurotransmitters niet genegeerd moet worden.

Endofenotypen of intermediaire fenotypen zijn discrete, genetisch bepaalde, variabelen die aanwezig zijn op subklinisch niveau tussen genotype (erfelijke kwetsbaarheid voor ziekte) en fenotype (klinisch vastgestelde ziekte). Ze duiden mogelijk op onderliggende pathologische processen. Endofenotypen zijn niet door klinische observatie waarneembaar. Het aantonen van endofenotypen vereist objectieve kwantitatieve methoden (bijvoorbeeld door middel van laboratoriumbepaling). Als "trait" marker zijn zij constant, ongeacht de aanwezigheid van ziekte.

Het doel van de studies in dit proefschrift was om twee potentiële endofenotypen van psychotische stoornis te onderzoeken, namelijk cumulatieve oestrogeenblootstelling (weergegeven door minerale botdichtheid (bone mineral density, BMD)) en het eiwit S100B in serum, in relatie tot structurele breinmaten. Dit werd uitgevoerd door patiënten met een psychotische stoornis en hun niet-aangedane broers en zussen te vergelijken met controles. Associaties met indicatoren van grijze stof (corticale dikte) en witte stof (fractionele anisotropie (FA)) werden onderzocht om hun bruikbaarheid als perifere markers voor het brein te toetsen.

In hoofdstuk 2 werd BMD gebruikt als maat voor cumulatieve oestrogeenblootstelling om de mate van neuroprotectie te onderzoeken bij verschillende niveaus van erfelijk risico voor psychotische stoornissen. Familiale belasting voor psychotische stoornissen was niet geassocieerd met BMD en dus is BMD geen endofenotype voor psychotische stoornissen. BMD gemeten in de femur van vrouwelijke patiënten bleek verlaagd, wijzend op zowel effecten van ziekte en behandeling als primaire lage cumulatieve oestrogeenblootstelling.

In hoofdstuk 3 werd het verband tussen cumulatieve oestrogeenblootstelling (met BMD als indirecte maat) en structurele breinmaten (corticale dikte en FA) onderzocht in vrouwelijke patiënten. Er was geen bewijs voor associatie tussen oestrogeenblootstelling en witte stof integriteit (FA). Echter, hogere BMD (en dus hogere oestrogeenblootstelling) werd geassocieerd met grotere corticale dikte in vrouwen met een psychotische stoornis, mogelijk representatief voor de neuroprotectieve effecten van oestrogenen.

Na drie jaar werd BMD opnieuw bepaald in hetzelfde sample (hoofdstuk 4). Er werd geen bewijs gevonden voor continue lage oestrogeenblootstelling, aangezien BMD niet disproportioneel was gedaald in patiënten met psychotische stoornis die antipsychotica (AP) gebruikten. In het meest gunstige geval, zijn deze bevindingen geruststellend voor patiënten die prolactine-verhogende AP gebruiken. Echter, gezien het gebrek aan longitudinaal BMD onderzoek en de inconsistente bevindingen in de spaarzame follow-up studies die tot heden zijn uitgevoerd, is het aan te raden alert te blijven op iatrogene gevolgen van prolactine-verhogende antipsychotica zoals hypogonadisme en osteoporose in elke individuele patiënt.

S100B werd voor het eerst onderzocht als endofenotype voor psychotische stoornissen in de studie beschreven in hoofdstuk 5. Het verband tussen serum S100B en (familiair risico op) psychotische stoornissen werd onderzocht in twee grote, onafhankelijke samples. Serum S100B waarden bleken niet verhoogd in patiënten en hun broers en zussen vergeleken met controles. Het feit dat S100B niet verhoogd is gebleken in de relatief stabiele patiënten in onze studie, gecombineerd met eerder beschreven S100B verhoging in klinische patiënten in de literatuur, suggereert dat fluctuerende ziekteprocessen ten grondslag liggen aan S100B verhoging in bepaalde patiëntenpopulaties.

Tot op heden is de validiteit van S100B als perifere marker voor grijze en witte stof niet aangetoond bij psychotische stoornissen. Daarnaast is het vooralsnog niet opgehelderd of S100B neurotrofe of neurotoxische effecten uitoefent bij psychose. Het verband tussen serum S100B en structurele breinmaten (corticale dikte en FA) werd onderzocht zoals beschreven in hoofdstuk 6. Patiënten, hun gezonde broers/zussen en controles werden vergeleken om onderscheid te maken tussen S100B-geassocieerde afwijking in breinmaten ten gevolge van verhoogd risico (patiënten en broers/zussen) en effecten van ziekte (patiënten). Er was geen bewijs voor de validiteit van serum S100B als proxy marker voor de breinmaten corticale dikte en FA in patiënten met een psychotische stoornis, hun broers/zussen, noch gezonde controles. Deze bevindingen liggen in dezelfde lijn als die van de eerste S100B studie (hoofdstuk 5), die evenmin verschillen aantoonde tussen de drie groepen.

Biologische markers of biomarkers kunnen endofenotypen aanvullen als indicatoren van kwetsbaarheid voor ziekte. In de klinische praktijk ondersteunen biomarkers diagnostiek en de monitoring van behandeleffecten en beloop. Tot op heden zijn er geen specifieke biomarkers bekend voor psychotische stoornissen of de prodromale fase die aan de stoornis voorafgaat. Het identificeren van biomarkers zou inzicht bieden in de etiologie en de ontwikkeling van nieuwe behandelopties faciliteren. Tot de dag van vandaag worden psychiatrische diagnoses echter gesteld op basis van klinische observatie en het beloop van symptomen. In de praktijk kan dit een tijdsintensief proces zijn terwijl tijd juist een belangrijke determinant is voor prognose. Een snelle en correcte diagnose is van groot belang. Diagnostiek en classificatie van stoornissen op basis van etiologie zou superieur en meer betrouwbaar zijn met een betere individuele behandeling en voorspelling van beloop.

