

The many faces of psychosis

Citation for published version (APA):

van de Burgt, N. A. (2023). *The many faces of psychosis: a novel approach to identify and classify rare forms*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20231107nb>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20231107nb](https://doi.org/10.26481/dis.20231107nb)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

A diagnosis of a psychotic disorder consists of one or more psychotic episodes characterized by a variation of symptoms, among them hallucinations, delusions, a lack of motivation, and cognitive impairment. The cause of a psychotic disorder is often not precisely known, although several risk factors for developing psychotic symptoms have been described. In some cases, an underlying disease may cause the occurrence of psychotic symptoms. This thesis focused on a few of these rare underlying causes of psychosis, among them inborn errors of metabolism (IEMs) and the presence of antibodies against receptors, complexes, and proteins in the brain. Additionally, this thesis focused on the role of sphingolipids in psychotic symptoms. For this purpose, this thesis is divided into three sections, each focusing on one of these rare causes of psychotic symptoms. In these sections, several techniques are combined, both genetic and molecular methods. These techniques are combined to determine how these causes relate to psychotic symptoms.

The first section of this thesis focused on IEMs. It is known that EMs may manifest with psychiatric symptoms, especially in the case of more mild forms. The more mild variants usually manifest during adolescence, making distinguishing between psychiatric symptoms due to an IEM or a primary mental disorder difficult. To gain more insight into the variety of psychiatric manifestations among IEMs, to determine whether there is a difference between psychiatric manifestations due to an IEM or a primary mental disorder, and to determine whether the described manifestations are based on standardized clinical scales, we conducted an extensive literature review in **chapter 2** of this thesis. In this review, we discuss the different IEMs associated with psychiatric manifestations and describe the standardized clinical scales used to measure the severity of these manifestations. We emphasize the combination of atypical psychiatric symptoms, such as visual hallucinations, confusion, and cognitive impairment, together with developmental delay, gastrointestinal complaints, and exercise intolerance. Therefore, a suspicion of an IEM should be raised in case a combination of these symptoms is observed in a patient within the psychiatric field. In order to help and guide psychiatrists or other clinicians, a diagnostic screener has been proposed, which consists of several steps and diagnostic methods. By combining standardized clinical scales with the proposed diagnostic screener within the psychiatric field, patients with an underlying IEM should be recognized sooner, and diagnostic delays may be prevented in the future.

Subsequently, in **chapter 3**, we screened for IEMs in blood samples of 60 patients with a psychotic disorder by using next generation sequencing (NGS), a method to sequence (parts of the) DNA with only one blood sample. In this chapter, we aimed to investigate whether this screening tool could act as an alternative for the currently used methods, usually invasive and extensive, to detect IEMs. Blood samples of 60 patients with a psychotic disorder were used to detect various homozygous and heterozygous mutations associated

with IEMs and compared to a reference genome, GoNL, as a control. No homozygous mutations were found in the patients with a psychotic disorder, although several pathogenic heterozygous mutations were observed. Additionally, no differences were observed in the number of heterozygous mutations found in the patients with a psychotic disorder and the controls. However, we did confirm that NGS could be used as an alternative to detect mutations that are associated with IEMs.

In section 2 of this thesis, the focus shifted to the presence of antibodies against neuronal receptors, complexes, and proteins as a rare underlying cause of psychosis. These autoantibodies may cause an autoimmune response after binding to surface proteins, leading to neuroinflammation and a variety of (psychiatric) symptoms, of which psychosis is one of them. In **chapter 4**, we discuss the results of a clinical study in which the blood of 45 patients with at least one psychotic episode was tested for the presence of these autoantibodies by immunohistochemistry (IHC). Additionally, in 19 out of these patients, cerebrospinal fluid (CSF) was used to screen for these autoantibodies as well. Initial analysis showed that one patient's blood tested positive for the presence of these autoantibodies, resembling already known patterns. This patient was initially diagnosed with a psychotic disorder not otherwise specified, and the duration of illness was less than one year. To determine the specific antigen to which these autoantibodies bind and to determine whether these antibodies bind to the surface of the neurons, cell-based assays, and primary hippocampal neurons will be used in the future.

In **chapter 5** of this thesis, we screened for the presence of autoantibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG). This protein is located on the surface of oligodendrocytes and myelin and was recently associated with (isolated) psychotic symptoms. In this study, we screened for the presence of autoantibodies against MOG in blood samples of 262 patients with at least one psychotic episode by using cell-based assays and flow cytometry. Additionally, we compared our findings of these two methods with the blood samples of 163 controls. In total, four patients and none of the controls tested positive for the presence of MOG autoantibodies. In the case of 3 out of 4 patients, their psychotic symptoms included visuals, hallucinations, and/or strong cognitive decline. The final section of this thesis, section 3, investigates if there are changes in lipid levels in the CSF in patients with psychotic symptoms. In **chapter 6**, we investigated whether a disbalance in lipids in the CSF of 18 patients with psychotic symptoms compared to 18 controls could be observed. Our results showed changes in levels of lipids in specific lipid classes and individual lipid species in patients with psychotic symptoms compared to controls. However, whether these changes are unique to psychotic symptoms and whether they are associated with other specific clinical characteristics is yet to be determined.

Finally, in **chapter 7** of this thesis, the different studies are integrated and their relevance within research and the clinic, as well as their limitations, are discussed. Additionally, possibilities for future research are proposed.

Samenvatting

Een psychotische stoornis wordt gekenmerkt door een of meerdere psychotische episodes, welke zich uiten in klachten zoals hallucinaties, waanbeelden, een gebrek aan motivatie en cognitieve achteruitgang. Het is vaak niet duidelijk hoe een psychotische stoornis precies ontstaat, ondanks dat er wel een aantal risicofactoren zijn beschreven. In een aantal zeldzame gevallen, ligt er echter een onderliggende ziekte ten grondslag aan de psychotische symptomen. Dit proefschrift heeft zich gefocust op een aantal van deze zeldzame onderliggende oorzaken van psychose, waaronder aangeboren stofwisselingsziekten en de aanwezigheid van antistoffen tegen receptoren en andere antigenen in de hersenen. Ook hebben we onderzocht welke rol svingolipiden spelen in het hebben van psychotische symptomen. Dit proefschrift is onderverdeeld in drie secties, waarin elke van deze zeldzame onderliggende oorzaken worden besproken en onderzocht. Hierbij worden een aantal verschillende technieken gecombineerd, zowel genetisch als moleculair, om te onderzoeken hoe deze oorzaken samenhangen met de symptomen die patiënten met een psychotische stoornis ervaren.

De eerste sectie focust zich op zeldzame stofwisselingsziekten, welke in het Engels inborn errors of metabolisme worden genoemd. Het is bekend dat deze stofwisselingsziekten, met name de meer mildere vormen die zich later in het leven manifesteren, zich kunnen uiten in psychiatrische klachten. Om meer inzicht te krijgen in de variëteit aan psychiatrische klachten, te kunnen beoordelen hoe goed gestandaardiseerde psychiatrische hulpmiddelen zijn geïntegreerd in de tot nu toe gepubliceerde wetenschappelijke onderzoeken en te kunnen beoordelen hoe deze klachten zich onderscheiden van primaire psychotische symptomen, bevat **hoofdstuk 2** een kritisch literatuuroverzicht waarin we de relatie tussen deze zeldzame stofwisselingsziekten en psychiatrische klachten bespreken. De verschillende stofwisselingsziekten die zijn geassocieerd met psychiatrische klachten en de gebruikte gestandaardiseerde psychiatrische hulpmiddelen worden samengevat. Dit kritische literatuuroverzicht benadrukt dat de psychiatrische klachten vaak atypisch zijn, zoals het ervaren van visuele hallucinaties, verwarring, grote cognitieve achteruitgang, een (lichte) ontwikkelingsachterstand en het niet reageren op psychotrope geneesmiddelen zoals verwacht. Bovendien ervaren patiënten vaak andere klachten, zoals gastro-intestinale klachten en/of inspanningsintolerantie, naast de psychiatrische klachten. De combinatie van psychiatrische en lichamelijke klachten dient de behandelend psychiater of arts alert te maken op het feit dat een mogelijke stofwisselingsziekte ten grondslag ligt aan de psychiatrische klachten. Om klinici te helpen hebben we op basis van de resultaten van het kritisch literatuuroverzicht een beslisboom gemaakt, waarin de verschillende stappen en meetmethodes worden genoemd om te bepalen of er inderdaad sprake is van een onderliggende stofwisselingsziekte. Door gestandaardiseerde psychiatrische hulpmiddelen te combineren met deze beslisboom hopen we dat patiënten met een stofwisselingsziekte binnen de psychiatrie in de toekomst sneller worden herkend en zo sneller een adequate

behandeling krijgen, waarin de focus ligt op het behandelen van de stofwisselingsziekte, in plaats van alleen de psychiatrische klachten.

In **hoofdstuk 3** hebben we onderzocht of een vernieuwende manier van DNA sequenzen, namelijk next generation sequencing (NGS), een alternatief zou kunnen zijn voor de invasieve en vele meetmethoden die in de huidige klinische praktijk worden gebruikt om een zeldzame stofwisselingsziekte te diagnosticeren. In dit onderzoek hebben we bloedmonsters van 60 patiënten met een psychotische stoornis onderzocht op een variëteit aan mutaties die zijn geassocieerd met een zeldzame stofwisselingsziekte en deze resultaten vergeleken met "het genoom van Nederland", een zogenaamd referentiegenoom. Dit referentiegenoom bevat een digitale database met nucleïnezuursequenties van 498 Nederlanders. De aanwezigheid van homozygote en heterozygote mutaties tussen patiënten met een psychotische stoornis en de gemiddelde Nederlander zijn vergeleken. Er werden geen homozygote mutaties, maar wel een aantal pathogene heterozygote mutaties in de patiënten met een psychotische stoornis gedetecteerd. Het verschil tussen het aantal heterozygote mutaties tussen patiënten met een psychotische stoornis en het referentiegenoom was niet significant. Onze resultaten laten ook zien dat NGS een geschikte methode is om mutaties, die zijn geassocieerd met een zeldzame stofwisselingsziekte, te detecteren.

In sectie 2 hebben we ons vervolgens gefocust op de aanwezigheid van antistoffen en hun associatie met psychotische klachten. Deze antistoffen kunnen zich binden aan antigenen in de hersenen en zorgen voor een auto-immuun reactie, wat kan resulteren in een verscheidenheid aan (psychiatrische) klachten. In **hoofdstuk 4** bespreken we de resultaten van een studie waarin we het bloed 45 patiënten hebben onderzocht op de aanwezigheid van deze antistoffen door middel van immunohistochemie (IHC). Van 19 van de 45 patiënten is ook het hersenvocht getest. In totaal is één patiënt positief getest op de aanwezigheid van deze antistoffen, met een patroon wat lijkt op het patroon zoals beschreven bij antistoffen tegen de NMDAR of DPPX. Deze patiënt is een man van 20 jaar met een diagnose psychotische stoornis niet anders gespecificeerd met een ziekte duur van minder dan een jaar. Het bloedmonster zal nog verder worden onderzocht door middel van cel-gebaseerde tests en een primaire neuronale cellijn om te bepalen aan welk specifiek antigen deze antistoffen zijn gebonden.

In **hoofdstuk 5** hebben we onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van een relatief nieuwe antistof binnen de psychiatrie, namelijk de antistof die zich bindt aan myelin oligodendrocyte glycoprotein, ofwel MOG. Dit eiwit bevindt zich aan de oppervlakte van de myeline en de oligodendrocyten in ons zenuwstelsel. In deze studie hebben we de aanwezigheid van deze antistoffen in bloedmonsters van in totaal 262 patiënten die

minimaal één psychotische episode hebben doorgemaakt onderzocht door middel van cel-gebaseerde tests en flowcytometrie. Deze bevindingen hebben we vervolgens vergeleken met de aanwezigheid van deze antistof in bloedmonsters van 163 controle proefpersonen. In totaal zijn er 4 patiënten positief getest op de aanwezigheid van deze antistoffen.

In sectie 3 van dit proefschrift verschuift de focus naar de rol van lipiden in psychotische klachten. In **hoofdstuk 6** hebben we het hersenvocht van patiënten met psychotische klachten geanalyseerd door middel van vloeistofchromatografie-massaspectrometrie (LC-MS/MS) en deze vergeleken met die van controle proefpersonen. Een verschil in zowel individuele lipiden als een verschil in een aantal lipide klassen werd gedetecteerd, alhoewel het nog niet duidelijk is of deze verschillen uniek zijn voor patiënten met psychotische symptomen en of deze verschillen een associatie vormen met andere klinische kenmerken.

In **hoofdstuk 7** worden vervolgens de verschillende studies uit dit proefschrift besproken en geïntegreerd om de wetenschappelijke en klinische implicaties als ook de beperkingen te bespreken. Bovendien worden er suggesties gedaan voor vervolgonderzoek.