

Studying biomarkers in populations at genetic and clinical high risk for psychosis

Citation for published version (APA):

de Koning, M. B. (2013). *Studying biomarkers in populations at genetic and clinical high risk for psychosis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20131129mk>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20131129mk](https://doi.org/10.26481/dis.20131129mk)

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.

Samenvatting

Deel I: Algemene inleiding

In **hoofdstuk 1** wordt een inleiding gegeven, inclusief onder andere een samenvatting van recente bevindingen op het gebied van symptomen, beloop, pathofysiologie en etiologie van psychose en schizofrenie, en een discussie over het concept 'schizofrenie'. Daarna volgt achtergrondinformatie over twee groepen met verhoogd risico op het ontwikkelen van een psychose die in dit proefschrift worden bestudeerd: de 'ultra hoog risico' (UHR) groep (klinisch verhoogd risico) en de groep met het 22q11 deletie syndroom (22q11DS) (genetisch verhoogd risico). Vervolgens komen de biomarkers en genen aan bod die in dit proefschrift worden bestudeerd, evenals de rationale voor de keuze van deze biomarkers en genen. Tot slot volgt een overzicht van de in dit proefschrift beschreven studies en de doelstellingen per studie.

Deel II: Klinisch verhoogd risico: de 'ultra hoog risico' benadering

In **hoofdstuk 2** wordt het UHR-concept uitgelegd. Wij hebben een literatuuronderzoek gedaan (tot 2008) naar de vraag of de effecten van interventies in de fase voorafgaand aan een eerste psychose (de prodromale fase) opwegen tegen de risico's ervan. Verschillende interventies zijn beschreven en onderzocht (verschillende types medicatie, maar ook cognitieve gedragstherapie (CGT) en andere psychologische interventies), maar een definitieve conclusie over de effectiviteit en veiligheid van deze interventies kan nog niet worden getrokken. De tot dan bekende literatuur over effectiviteit en risico's rechtvaardigen interventie in de prodromale fase (nog) niet. Het is echter wel van groot belang om UHR-patiënten nauwkeurig en actief te volgen. Daarnaast dienen comorbide stoornissen zoals een depressie adequaat behandeld te worden. Het verbeteren van de voorspellende waarde van het UHR-concept, waardoor het aantal 'vals-positieven' kan dalen, kan leiden tot een gunstiger verhouding tussen effecten en risico's van interventies.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we de resultaten van een 'diffusion tensor magnetic resonance imaging' (DT-MRI) onderzoek bij UHR-patiënten en gezonde controles. Met deze methode wordt de zogenaamde fractionele anisotropie (FA) bepaald, een maat die afhankelijk is van de dichtheid van neuronen en van de mate van myelinisatie, en die een indicatie vormt voor de integriteit van en verbinding tussen witte stofbanen. Wij vergeleken de FA bij de nulmeting van UHR-patiënten die later een psychose ontwikkelden (UHR-P) met de FA bij de nulmeting van UHR-patiënten die geen psychose ontwikkelden (UHR-NP), en ook met de FA van gezonde controles. Vergeleken met UHR-NP patiënten, hadden de UHR-P patiënten een lagere FA lateraal van het rechter putamen en in de linker lobus temporalis superior, en een hogere FA in de linker lobus temporalis medialis. Vergeleken met gezonde controles, hadden UHR-P patiënten een lagere FA in de beide lobi frontales mediales. Al deze hersengebieden zijn in eerdere onderzoeken geassocieerd met schizofrenie. De frontale verschillen in FA tussen gezonde controles en UHR-P patiënten waren vrij groot, maar de verschillen in FA tussen UHR-P en UHR-NP patiënten waren veel kleiner. Verschillen in FA wijzen waarschijnlijk op verschillen in de mate van verbinding tussen witte stof banen, wat een rol kan spelen bij de ontwikkeling van psychose. We konden niet bepalen of verschillen in FA oorzaak of gevolg zijn van de ontwikkeling van een psychose, maar onze resultaten suggereren dat verschillen in integriteit van de

wittestofbanen in temporale en striatale gebieden invloed uitoefenen op het wel of niet ontstaan van een psychose bij UHR-patiënten.

In **hoofdstuk 4** beschrijven we een onderzoek naar de synaptische dopamineconcentratie in het striatum bij UHR-patiënten en gezonde controles. De dopamineconcentratie hebben we gemeten door de striatale dopamine $D_{2/3}$ -receptorbezetting twee keer te meten, voor en na dopaminedepletie. Veertien UHR-patiënten en 15 gezonde controles ondergingen twee keer een [123 I]IBZM 'single photon emission computed tomography' (SPECT) scan: een uitgangsmeting en nogmaals één na acute dopaminedepletie met 'alpha-methyl-para-tyrosine' (AMPT). Het verschil in striatale dopamine $D_{2/3}$ -receptorbinding (ΔBP_{ND}) tussen de twee scans is een gevalideerde maat voor de synaptische dopamineconcentratie. De UHR-groep als geheel verschilde niet van de controlegroep. Positieve symptomen bij UHR-patiënten namen af na dopaminedepletie met AMPT, vergelijkbaar met de bevindingen bij patiënten met schizofrenie. Een hogere synaptische dopamineconcentratie hing samen met ernstiger positieve symptomen en een grotere afname van deze symptomen na dopaminedepletie.

In **hoofdstuk 5** hebben we de amplitude van de schrikreactie (SR) en de mate van prepuls inhibitie (PPI) van de akoestische schrikreactie vergeleken tussen UHR-patiënten en gezonde controles. Daarnaast hebben we PPI gecorreleerd aan de striatale synaptische dopamineconcentratie. We hebben de SR en PPI gemeten bij 14 UHR-patiënten en 14 gezonde controles. Elf UHR-patiënten en elf controles ondergingen tevens tweemaal een [123 I]IBZM SPECT scan: een uitgangsmeting en nogmaals na dopaminedepletie met AMPT. We hebben het verschil gemeten tussen de twee scans in de mate van striatale dopamine $D_{2/3}$ -receptorbinding door de radiotracer (ΔBP_{ND}), als maat voor synaptische dopamineconcentratie. In eerder onderzoek is een verlaagde PPI bij UHR-patiënten aangetoond in vergelijking met controles. Deze bevinding konden wij repliceren. Bij de UHR-patiënten en bij de controles waren er geen significante correlaties tussen de striatale synaptische dopamineconcentratie en PPI. Wij veronderstellen dat deze twee biomarkers verschillende aspecten van het pathofysiologische proces meten.

Deel III: Genetisch verhoogd risico: het 22q11 deletie syndroom

In **hoofdstuk 6** beschrijven wij de eerste studie bij volwassenen met 22q11DS naar de amplitude van de SR en de PPI van de akoestische SR en de invloed van het *COMT* Val¹⁵⁸Met polymorfisme op de SR en PPI. De SR en PPI werden gemeten bij 23 volwassenen met 22q11DS en 21 gezonde controles. Bij de 22q11DS patiënten werd het genotype van het functionele *COMT* Val¹⁵⁸Met polymorfisme bepaald. Tegen onze verwachtingen in vonden we geen verschil in de SR of PPI tussen de 22q11DS patiënten en de gezonde controles. Een mogelijke verklaring hiervoor is de aanwezigheid van zes 22q11DS patiënten in onze groep die antipsychotische medicatie gebruikten, wat een verstoorde PPI kan normaliseren. Deze hypothese moet verder onderzocht worden. In de 22q11DS groep hadden de Met hemizygoten een verlaagde SR en PPI in vergelijking met de Val hemizygoten. Het effect van het *COMT* Val¹⁵⁸Met polymorfisme op PPI was niet meer significant als we controleerden voor de SR. Met hemizygotie hangt bij volwassenen met 22q11DS dus samen met een verlaagde SR, en indirect met verlaagde PPI. Een van de mogelijke verklaringen voor de verlaging van de SR bij volwassenen met 22q11DS met het Met genotype is een verminderd functioneren van de prefrontale cortex ten gevolge van een te hoog dopamineniveau.

In **hoofdstuk 7** bestudeerden wij het effect op het functioneren van de hersenen bij volwassen patiënten met 22q11DS van drie bekende polymorfismen in twee genen in de deletie-zone (*PRODH* rs450046, *PRODH* rs372055 en *COMT* Val¹⁵⁸Met). We bepaalden het genotype van deze polymorfismen bij vijfenveertig volwassenen met 22q11DS, alsmede proline in plasma, het intelligentiequotiënt (IQ), de SR en PPI. Vijfendertig % van de 22q11DS patiënten hadden een verhoogd proline in plasma. Patiënten met het mutant C allel van het *PRODH* rs450046 polymorfisme hadden een lager IQ dan patiënten met het wild-type T allel, wat erop kan wijzen dat het mutant allel een risico-allel is. Er was sprake van een significant interactie-effect van prolinewaarden en het *COMT* Val¹⁵⁸Met genotype op de SR, maar niet op de PPI en het IQ. Bij patiënten met hyperprolinemie was het *COMT* Val¹⁵⁸Met-genotype-effect op de SR groter dan bij patiënten met een normaal proline. Deze studie levert opnieuw bewijs voor het eerder beschreven risico-effect van een verhoogd proline in combinatie met het *COMT* Met allel.

Conclusies

Het overkoepelende doel van alle studies die beschreven worden in dit proefschrift, was het vergroten van onze kennis over de genetische variatie en verstoring van hersenfuncties die een rol spelen bij het risico op schizofrenie. Dit is gedaan door biomarkers te bestuderen in twee groepen met een verhoogd risico op psychose: een groep met patiënten met een 'ultra hoog risico' op psychose (klinisch verhoogd risico) en een groep met 22q11DS (genetisch hoog risico). We kozen voor deze patiëntengroepen om nieuwe inzichten te verwerven over de biologische processen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van psychose.

De voornaamste conclusies van dit proefschrift zijn de volgende:

1. Een definitieve conclusie over de effectiviteit en veiligheid van interventies voor UHR-patiënten, met als doel het verkleinen van het risico op transitie naar psychose, kon in 2009 niet worden getrokken. Het is echter van groot belang om UHR-patiënten nauwkeurig en actief te volgen. Daarnaast dienen comorbide stoornissen zoals een depressie adequaat behandeld te worden.
2. Vergeleken met UHR-patiënten die later geen psychose ontwikkelden (UHR-NP), hebben UHR-patiënten die later wel een psychose ontwikkelden (UHR-P) een lagere fractionele anisotropie (FA) van de witte stof lateraal van het rechter putamen en in de linker lobus temporalis superior, en een hogere FA in de linker lobus temporalis medialis.
3. Vergeleken met gezonde controles, hebben UHR-P patiënten een lagere FA in de beide lobi frontales mediales.
4. Er is geen verschil in striatale dopamine $D_{2/3}$ -receptorbezetting door endogeen dopamine tussen onze groep UHR-patiënten als geheel en de gezonde controles.
5. Bij UHR-patiënten is een hogere striatale dopamine $D_{2/3}$ -receptorbezetting door endogeen dopamine geassocieerd met ernstiger positieve symptomen en een grotere afname van deze symptomen na dopaminedepletie met AMPT.
6. UHR-patiënten hebben een verlaagde prepuls inhibitie (PPI) van de akoestische schrikreactie in vergelijking met gezonde controles.
7. Bij UHR-patiënten en bij gezonde controles zijn er geen significante correlaties tussen PPI enerzijds en striatale dopamine $D_{2/3}$ -receptorbezetting door endogeen dopamine anderzijds.
8. Volwassenen met 22q11DS met het *COMT* Met allel hebben een significant verlaagde SR en PPI in vergelijking met volwassenen met 22q11DS met het *COMT* Val¹⁵⁸Met effect op de PPI is niet meer significant als gecontroleerd wordt voor de SR; dit is dus een indirect effect.
9. Bij volwassenen met 22q11DS is er een significante invloed van het *PRODH* rs450046 genotype op de intelligentie (IQ): patiënten met het mutant C allel hebben een significant lager IQ dan patiënten met het wild-type T allel.
10. Er is een significant interactie-effect van prolinewaarden en het *COMT* Val¹⁵⁸Met genotype op de SR: bij patiënten met hyperprolinemie is het *COMT* Val¹⁵⁸Met-genotype-effect op de SR (waarbij Met hemizygoten een lagere SR hebben dan Val hemizygoten) groter dan bij patiënten met normaal proline.

Summary

Part I: General introduction

In **chapter 1** a background was provided, summarizing recent findings on symptoms, course, pathophysiology and etiology of psychosis and schizophrenia, and discussing the concept of schizophrenia. The two populations at high risk for developing psychosis and studied in this thesis were introduced: the ultra high risk (UHR) group (clinical high risk) and the 22q11 deletion syndrome (22q11DS) group (genetic high risk). Furthermore, the biomarkers and genes studied in this thesis were explained and the rationale for the use of these biomarkers and genes was given. Finally, the aim of the studies and the outline of the thesis were presented.

Part II: Clinical high risk: the ultra high risk approach

In **chapter 2** we discussed the UHR concept and we conducted a literature review (until 2008), examining whether interventions in the prodromal phase prior to a first psychosis have a favourable benefit/risk ratio. Several treatments have been proposed and investigated (different types of medication as well as cognitive behavioral therapy (CBT) and other psychological interventions), but a definitive conclusion about the efficacy and safety of those interventions could not be drawn. The data at that time concerning benefits and risks did not justify prodromal intervention as standard clinical practice. However, UHR patients should be monitored regularly and actively and common comorbid syndromes such as depression should be dealt with adequately. Improving prediction algorithms, thus lowering the number of false positives, might lead to a more favourable benefit/risk ratio.

In **chapter 3** we described the results of a Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging (DT-MRI) study in UHR subjects and healthy controls, investigating fractional anisotropy (FA), a measure depending on fiber density and myelination, which is thought to be an indication of connectivity and integrity of white matter tracts. We compared baseline FA of UHR subjects who later developed psychosis (UHR-P) with baseline FA of UHR subjects who did not develop psychosis (UHR-NP) and healthy controls. Compared with UHR-NP subjects, UHR-P subjects had lower FA lateral to the right putamen and in the left superior temporal lobe, and higher FA in the left medial temporal lobe. Compared with healthy controls, UHR-P subjects had lower FA in medial frontal lobes bilaterally. These brain areas have previously been associated with schizophrenia. The frontal differences in FA between healthy controls and UHR-P subjects were quite extensive, but the FA differences between UHR-P subjects and UHR-NP subjects were more subtle. FA differences are thought to represent differences in connectivity, which may play a role in the development of psychosis. We could not determine if FA differences are the cause or the result of the development of psychosis, but our data suggest that differences in white matter integrity in temporal and striatal brain regions may influence whether an UHR subject develops psychosis.

In **chapter 4** we reported on synaptic dopamine concentration in the striatum, by measuring striatal dopamine $D_{2/3}$ receptor binding following acute dopamine depletion, in subjects at UHR for developing psychosis and matched healthy controls. Fourteen UHR patients and 15 healthy controls completed an [123 I]IBZM single photon emission computed tomography (SPECT) scan at baseline and

again after dopamine depletion with alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT). We measured changes in radiotracer binding potential (ΔBP_{ND}), which is a proxy of striatal synaptic dopamine concentration. The UHR group as a whole did not differ significantly from controls. Positive symptoms decreased following dopamine depletion by AMPT, comparable to observations in patients with schizophrenia. Higher synaptic dopamine concentration was associated with more severe positive symptoms and greater reduction of these symptoms following depletion.

In **chapter 5** we compared startle reactivity (SR) and prepulse inhibition (PPI) of the acoustic startle response in UHR subjects versus healthy controls and we correlated PPI to striatal synaptic dopamine concentration. We measured SR and PPI of the acoustic startle response in 14 UHR subjects and 14 healthy controls. Eleven UHR subjects and 11 controls completed [^{123}I]IBZM SPECT imaging at baseline and after dopamine depletion with AMPT. We measured changes in radiotracer binding potential (ΔBP_{ND}). We replicated previous findings of reduced PPI in UHR subjects compared with control subjects. In UHR and control subjects there were no significant correlations between striatal synaptic dopamine concentration and PPI. We hypothesized that these two biomarkers are measuring different aspects of pathophysiology.

Part III: Genetic high risk: 22q11 deletion syndrome

In **chapter 6** we reported the first study in adults with 22q11DS to examine SR and PPI of the acoustic startle response and its modulation by *COMT* Val¹⁵⁸Met polymorphism. SR and PPI were measured in 23 adults with 22q11DS and 21 healthy controls. The 22q11DS subjects were genotyped for the functional *COMT* Val¹⁵⁸Met polymorphism. Contrary to our expectations, we found no difference in SR or PPI between the 22q11DS subjects and the healthy controls, which might be explained by six 22q11DS subjects using antipsychotic medication, which may have normalized PPI deficits. This hypothesis should be further investigated. In the 22q11DS group, Met hemizygotes showed reduced SR and PPI compared with Val hemizygotes. The effect of the *COMT* Val¹⁵⁸Met polymorphism on PPI was no longer significant when controlling for baseline SR. Thus, Met hemizygosity in 22q11DS is associated with reduced SR and influences PPI indirectly. Decreased functioning of the prefrontal cortex (PFC) following excessive PFC dopamine levels may be one of the mechanisms by which the Met genotype in 22q11DS is disrupting SR.

In **chapter 7** we focused on the effects on brain functioning in adults with 22q11DS of previously identified polymorphisms in two genes in the deleted region (*PRODH* rs450046, *PRODH* rs372055 and *COMT* Val¹⁵⁸Met). We genotyped 45 adults with 22q11DS for these polymorphisms and we measured plasma proline levels, full-scale intelligence (FSIQ), SR and PPI. Thirty-five % of the subjects were hyperprolinemic. Subjects with the mutant C allele of *PRODH* rs450046 had a lower FSIQ compared with subjects with the wild type T allele, an indication that the mutant allele might be a risk allele. A significant interaction effect of proline levels and *COMT* Val¹⁵⁸Met genotype was found for SR, but not for PPI and FSIQ. In subjects with hyperprolinemia, the *COMT* Val¹⁵⁸Met genotype effect on SR was stronger than in subjects with normal proline levels. This study provides further evidence for the previously suggested risk effect of elevated proline levels combined with the *COMT* Met allele.

Conclusions

The overall aim of the studies described in this thesis was to increase our knowledge on the genetic variation and disturbances in brain function underlying schizophrenia risk, by studying biomarkers in two populations at high risk for psychosis: a group with clinically identified subjects at ultra high risk (UHR) for psychosis and a group of patients with 22q11DS. We focused on these groups of patients to increase our knowledge on the biological processes underlying the development of psychosis.

I will present the main conclusions of this thesis, reflect on our main results and give recommendations for future research.

1. A definitive conclusion about the efficacy and safety of interventions for UHR subjects, aimed at reducing the risk of transition to psychosis, could not be drawn in 2009. UHR patients should be monitored regularly and actively and common comorbid syndromes such as depression and substance-use disorders should be dealt with adequately.
2. UHR subjects that later develop psychosis (UHR-P) have reduced fractional anisotropy (FA) of white matter lateral to the right putamen and in the left superior lobe, and higher FA in the left medial temporal lobe.
3. UHR-P subjects have lower FA of white matter in medial frontal lobes bilaterally compared with healthy controls.
4. There is no difference in striatal dopamine D_{2/3} receptor occupancy by endogenous dopamine between a group of UHR subjects as a whole and healthy controls.
5. In UHR subjects, higher striatal dopamine D_{2/3} receptor occupancy by endogenous dopamine is associated with more severe positive symptoms and greater reduction of these symptoms following dopamine depletion with AMPT.
6. UHR subjects have reduced prepulse inhibition (PPI) of the acoustic startle reflex compared with healthy controls.
7. In UHR and control subjects there are no significant correlations between PPI on the one hand and striatal dopamine D_{2/3} receptor occupancy by endogenous dopamine on the other hand.
8. Adults with 22q11DS with the *COMT* Met allele showed significantly reduced startle reactivity and PPI compared with 22q11DS adults with the Val allele; the *COMT* Val¹⁵⁸Met effect on PPI was no longer significant when controlling for baseline startle reactivity and was therefore an indirect effect.
9. In adults with 22q11DS *PRODH* rs450046 genotype significantly affects full-scale intelligence (FSIQ): individuals with the mutant C allele have significantly lower FSIQ compared with individuals with the wild type T allele.
10. There is a significant interaction effect of proline levels and *COMT* Val¹⁵⁸Met genotype on startle reactivity: in subjects with hyperprolinemia, the *COMT* Val¹⁵⁸Met genotype effect (Met subjects having lower startle reactivity than Val subjects) is stronger than in subjects with normal proline.

