

Schizophrenie: Die Mechanismen besser verstehen lernen

Schizophrene Erkrankungen sind oft schwere und chronisch verlaufende psychische Erkrankungen, die das Leben eines betroffenen Patienten massiv beeinträchtigen. Das Erscheinungsbild ist sehr heterogen. Im internationalen Projekt NMDAR-PSY von European Research Area (ERA-NET) Neuron forschen Wissenschaftler aus fünf Ländern gemeinsam, um die glutamatergen Mechanismen von Psychosen besser zu verstehen. Ziel ist es, neue Massnahmen zur Vorbeugung und Behandlung zu entwickeln. Die Koordination des Forschungsverbunds liegt bei Prof. Dr. med. Dragos Inta von den Universitären Psychiatrischen Kliniken (UPK) Basel und beim Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim. Im Interview gibt er Auskunft über das Projekt.



Dragos Inta

Psychiatrie + Neurologie: An der Studie sind Zentren aus Israel, Deutschland, der Schweiz, Norwegen und Rumänien beteiligt. Wie kam es zu dieser Zusammenarbeit, und wie teilt sich die Forschung auf? Welcher Zeitraum ist für das Projekt eingeplant?

Prof. Dragos Inta: Im Projekt geht es darum, die Mechanismen der Psychose, die kognitiven Einschränkungen und die motorischen Symptome, die durch die NMDAR-Rezeptor-Dysfunktion des NMDA-Rezeptors (NMDAR) entsteht, zu untersuchen und das therapeutische Potenzial von NMDAR-Agonisten wie D-Serin zu evaluieren. Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung, die gemäss der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den zehn Erkrankungen mit der grössten Anzahl durch Behinderung beeinträchtigter Lebensjahre zählt. Kernsymptome wie eine gestörte Kognition können durch die heute verfügbaren Antipsychotika, die hauptsächlich auf das Dopaminsystem wirken, nicht wesentlich verbessert werden. Jedoch wissen wir aus Studien bei Patienten mit anti-NMDAR-Enzephalitis, dass schwere und lang anhaltende kognitive Defizite mit einem Schrumpfen des Hippocampus, einer Gehirnregion, die eine Schlüsselrolle im Lernen und Erinnern einnimmt, assoziiert sind. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind noch unklar. Deswegen streben wir einerseits eine Klärung auf molekularer und zellulärer Ebene der klinischen Manifestation der NMDAR-Dysfunktion in ausgewählten genetischen Mausmodellen in den teilnehmenden Labors im ZI Mannheim und am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg an. Andererseits wollen wir *translational*, also sowohl in diesen experimentellen Modellen als auch in klinischen Studien bei Patienten mit Schizophrenie, die therapeutische Wirkung von D-Serin untersuchen. Im klinischen Teil werden wir zwei Kohorten analysieren: eine Kohorte mit prodromalen Symptomen und eine mit chronischer therapieresistenter Schizophrenie. Die UPK Basel sind durch die Forschung von Prof. Riecher-Rössler und Prof. Borgwardt ein Kompetenzzentrum in

der Früherkennung von Schizophrenie, während Prof. Heresco-Levy aus Jerusalem viel Erfahrung in der Behandlung von therapieresistenten Patienten mit D-Serin hat, aber in Pilotprojekten auch dessen Wirkung bei anti-NMDAR-Enzephalitis untersucht hat. Deswegen hat unser Projekt nicht nur eine psychiatrische, sondern auch eine neurologische Dimension: Es gibt zurzeit keine wirksame Behandlung der kognitiven Störungen bei anti-NMDAR-Enzephalitis, deswegen könnte D-Serin als «prophylaktisches» Mittel die Neurodegeneration des Hippocampus und die damit verbundene kognitive Störung mildern oder gar verhindern. Wir streben eine enge Zusammenarbeit zwischen den präklinischen und klinischen Gruppen an, so zum Beispiel werden die *in vivo* elektrophysiologischen Daten aus den Tiermodellen zusammen mit den EEG-Ergebnissen der Gruppe in Rumänien verglichen und integriert. Da D-Serin auch endogen im Gehirn gebildet wird, hoffen wir durch die Analyse der norwegischen Forschungsgruppe, Erkenntnisse über genetische Faktoren, die den Krankheitsverlauf und die therapeutische Antwort auf D-Serin beeinflussen, zu gewinnen. Das Projekt ist für drei Jahre geplant, wir sehen es auch als Startpunkt für weiterführende Kollaborationen.

Welche Bedeutung hat der NMDA-Rezeptor? Was ist bekannt?

Dragos Inta: N-Methyl-D-Aspartat oder NMDAR sind im Gehirn ubiquitär vorkommende Bindungsstellen für Glutamat, den wichtigsten erregenden Neurotransmitter. NMDAR sind involviert in zahlreiche Hirnfunktionen wie der Steuerung kognitiv-mnestischer Prozesse. Seit Längerem wird eine Störung der Glutamat-Signalübertragung, spezifisch der NMDAR, bei der Schizophrenie vermutet. Dementsprechend wurde eine *Glutamat-hypothese der Schizophrenie* postuliert, basierend auf der psychotischen Wirkung von NMDAR-Antagonisten wie Ketamin. Die anti-NMDAR-Enzephalitis wurde erstmalig 2007 als paraneoplastische Autoimmunerkrankung bei

jungen Frauen mit einem Eierstocktumor (Teratom) entdeckt. Eine bekannte Beschreibung liefern das Buch und der Spielfilm «Brain on Fire». Sie geht in der Anfangsphase mit psychotischen Symptomen einher, die man nur schwer von einer Schizophrenie unterscheiden kann. Deswegen werden zirka 80 Prozent dieser Patienten zunächst falsch diagnostiziert und in psychiatrische Kliniken eingewiesen. Das ist von Bedeutung, denn (dopaminerge) Antipsychotika sind völlig wirkungslos bei diesen Patienten. Mittlerweile ist bekannt, dass Antikörper gegen den NMDAR bei einem beträchtlichen Teil der Bevölkerung in allen Altersgruppen vorkommen, dabei vermehrt bei Patienten mit Schizophrenie. Die Bandbreite der klinischen Manifestation ist sehr gross und reicht von asymptomatischen/milden Verläufen bis zum Bild einer schweren Schizophrenie mit ausgeprägten katatonen Zuständen, die oft raptusartig mit starker Agitation alternieren. Am Beispiel dieser pleiotropen motorischen Symptomatik zeigt sich die besondere Komplexität der Wirkung der NMDAR-Dysfunktion: Je nach Hirnregion, nach Art der Neuronen, auf der sie lokalisiert sind (exzitatorisch versus inhibitorisch), sowie der molekularen Zusammensetzung (verschiedene NR2-Untereinheiten) kann diese zu unterschiedlichen, sogar gegensätzlichen Effekten führen. Im Hinblick auf die Glutamat hypothesis erscheint es kontraintuitiv, dass NMDAR-Antagonisten wie Amantidin hochwirksam in der Behandlung von Katatonien bei Schizophrenie sein können. Wir haben in *Schizophrenia Research* ein Erklärungsmodell dazu vorgeschlagen, in dem die pharmakologische Blockade von NMDAR dosisabhängig unterschiedliche Hirnareale/Neuronen beeinflusst und zu Hyper- oder Hypoaktivität führt. Mehr Forschung ist jedoch notwendig, um solche Mechanismen besser zu verstehen und auch die Wirkung von NMDAR-Enhancern auf motorische Symptome der Schizophrenie und der anti-NMDAR-Enzephalitis zu prüfen.

Gibt es bereits Medikamente, die auf diesen Rezeptor wirken? Welchen pharmakogenetischen Ansatz verfolgen Sie in der Studie?

Dragos Inta: Mehrere neue glutamaterge Substanzen wie Bitopertin von Roche wurden in den letzten Jahren als potenzielle alternative Antipsychotika entwickelt, jedoch wurde keines zugelassen. Der unbefriedigende Therapieerfolg liess Zweifel an der Validität der Glutamat hypothesis aufkommen. Wir verfolgen die Hypothese, dass es sich bei der Schizophrenie um grundlegend verschiedene Subtypen handelt, mit dementsprechend unterschiedlicher Pathophysiologie und unterschiedlich therapeutischem Response. Dabei sind glutamaterge Mechanismen nur bei einem Teil der Patienten (prodromale Erkrankung, Therapieresistenz) involviert. Leider wird die Schizophrenie auch in klinischen Studien weitgehend noch als einheitliche Erkrankung betrachtet. Die aktuelle Nosologie ist jedoch veraltet, basiert nur auf klinischen Krankheitszeichen und berücksichtigt nicht Ergebnisse der modernen biologischen Psychiatrieforschung. Prof. Howes und Prof. Kapur vom Institute of Psychiatry am King's College in London haben eine neue «pathophysiologische» Klassifikation der Schizophrenie vorgeschlagen. Dabei wird unterschieden zwischen Patienten, die eine erhöhte striatale Dopaminsynthese aufweisen, hyperdopami-

nerg sind (Typ A), und normodopaminerge Patienten (Typ B) ohne Dopaminstörung, aber mit wahrscheinlichen glutamaterger Dysfunktion. Typ A würde demnach gut auf Antipsychotika reagieren, im Gegensatz zu Typ B, der womöglich auf D-Serin ansprechen würde. Unser Ziel ist es, diese Subgruppen von Patienten zu identifizieren und die therapeutische Antwort, auch in Bezug auf die Rolle spezifischer genetischer Faktoren, zu bestimmen.

Könnte das Projekt dazu beitragen, dass man diese Subpopulationen früher entdeckt, die auf Antipsychotika therapieresistent sind?

Dragos Inta: Wir wissen bereits, dass es Unterschiede zwischen Patienten gibt, die auf Antipsychotika reagieren oder nicht. Prof. Heresco-Levy hat die Wirksamkeit von D-Serin bei therapieresistenten Patienten evaluiert. Es gibt nur wenige Studien zur Effektivität bei prodromaler Schizophrenie, jedoch deuten neuroimagistische Studien auf morpho-funktionelle Veränderungen in der prodromalen Schizophrenie, die sich denjenigen, hervorgerufen durch Ketamingabe, sehr ähneln. Hier wäre ein therapeutischer Effekt von sehr grosser klinischer Bedeutung, da es eine Chronifizierung mit irreversiblen morphologischen Veränderungen womöglich verhindern könnte. Bei uns im Fokus stehen aber auch Patientengruppen, die potenziell von D-Serin profitieren würden, und solche, die anti-NMDAR-Antikörper aufweisen. Wir erwarten erste Ergebnisse frühestens in einem Jahr.

Diskutiert wird auch die therapeutische Wirkung von Magnesium in der Behandlung der Schizophrenie. Lern- und Gedächtnisfunktionen verbessern sich. Wäre das auch ein therapeutischer Ansatz?

Dragos Inta: Magnesiumionen spielen eine grosse Rolle in der Modulation des NMDAR, es wurden im Tiermodell sowohl eine prokognitive als auch eine Anti-Aging-Wirkung gezeigt. Allerdings scheinen nicht die Magnesiumpräparate, die in Drogerien oder Apotheken verfügbar sind, sondern Magnesium-L-Threonat, welches die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, wirksam zu sein. Die Studien fokussieren sich jedoch momentan, wie gesagt, hauptsächlich auf Effekte der Hirnalterung, eine eventuelle klinische Wirksamkeit in der Schizophrenie oder der anti-NMDAR-Enzephalitis muss noch untersucht werden. ●

Korrespondenzadresse:

Prof. Dragos Inta
Klinik für Erwachsene
Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel
Wilhelm Klein-Strasse 27
4012 Basel
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J5
D-68159 Mannheim
E-Mail: Dragos.Inta@upkbs.ch,
Dragos.Inta@zi-mannheim.de

Sehr geehrter Herr Prof. Inta, wir danken Ihnen für das Interview.

Das Gespräch führte Annegret Czernotta.