

Forschung und Technik

Sibylle Wehner-v. Segesser

Wenn die ordnende Kraft im Gehirn wegfällt

Seit etwa zehn Jahren mehren sich die Indizien dafür, dass bei der Entstehung der Schizophrenie das sogenannte Glutamat-System eine massgebliche Rolle spielt - Glutamat dient im Gehirn als erregender Botenstoff. Drei neue Arbeiten liefern nun weitere Details.

Bei der Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung der Schizophrenie liess man sich bisher vor allem von der sogenannten Dopamin-Hypothese leiten, die ein Übermass des Botenstoffs Dopamin in bestimmten Hirnbereichen als Ursache der psychotischen Symptome postuliert. In der Tat haben sich Wirkstoffe, die im Gehirn bestimmte Dopaminrezeptoren blockieren, therapeutisch als hilfreich erwiesen. Allerdings führen sie zu oft schweren Nebenwirkungen. Da sie zudem kognitive Krankheitssymptome kaum beeinflussen, wird seit längerem vermutet, dass die Entgleisung des Dopaminsystems nur einen Teil des neurochemischen Krankheitsgeschehens widerspiegelt. Die Suche nach neuen Angriffspunkten bei der Behandlung der Schizophrenie konzentriert sich deshalb zunehmend auf jene neuronalen Kommunikationswege im Gehirn, an denen der Botenstoff Glutamat beteiligt ist - Glutamat dient im Gehirn als wichtigster erregender Botenstoff.

Die Rolle des Glutamat-Systems

Nach der in den vergangenen zehn Jahren immer stärker favorisierten Glutamat-Hypothese spielt bei der Entstehung der Schizophrenie eine Unterfunktion eines Rezeptors für den Neurobotenstoff Glutamat, des sogenannten NMDA-Rezeptors, eine massgebliche, wenn nicht sogar die entscheidende Rolle. Ein starkes Indiz für die Richtigkeit dieser Hypothese ist die Beobachtung, dass Ketamin, ein Abkömmling der synthetischen Droge PCB (Phencyclidin, auch «Angel Dust» genannt), beim Menschen und bei anderen Säugetieren den NMDA-Rezeptor blockiert und auf diese Weise das ganze Spektrum der Schizophrenie-Symptome erzeugen kann. Zudem lässt sich im Gehirn verstorbener Schizophreniepatienten eine gestörte Funktion dieses Rezeptors nachweisen. Auch die Tatsache, dass die meisten Genvarianten, die beim Menschen die Anfälligkeit für Schizophrenie erhöhen, den NMDA-Rezeptor beeinträchtigen, spricht für eine Beteiligung des Glutamat-Systems am Krankheitsgeschehen.

Bitá Moghaddam und ihre Kollegen an der Universität von Pittsburgh sind nun der Frage nachgegangen, warum eine Blockade der NMDA-Rezeptoren mit Ketamin im präfrontalen Cortex zu desorganisierten Nervenimpulsen führt; denn solche neuronalen Veränderungen gelten als wichtige Ursache der kognitiven Störungen von Schizophreniepatienten.¹ In ihren bei Ratten durchgeführten elektrophysiologischen Studien gingen die Autoren von der Vermutung aus, dass bei diesen gestörten Impulsmustern im Vorderhirn die sogenannten Armleuchter-Nervenzellen und deren NMDA-Rezeptoren eine Schlüsselrolle spielen. Im Normalfall sorgen diese Verbindungsneurone mit Hilfe eines von ihnen gebildeten hemmenden Botenstoffs dafür, dass sich die Nervenimpulse im präfrontalen Cortex geordnet, nämlich in rhythmischen Salven, entladen. Wie die neue Arbeit nun zeigt, bewirkt eine Ketamin-Blockade der NMDA-Rezeptoren, dass die Armleuchter-Neurone ihre hemmende Funktion und damit ihren ordnenden Einfluss auf das neuronale «Timing» im präfrontalen Cortex verlieren.

Klinische Tests mit neuen Wirkstoffen

Einer ganz anderen biochemischen Spur folgten Margarita Behrens und ihre Kollegen an der Universität von Kalifornien in San Diego.² Sie konnten sowohl an Nervenzellen von Mäusen in der Kulturschale als auch an lebenden Mäusen zeigen, dass Ketamin im Gehirn die Produktion eines spezifischen Entzündungsenzyms stimuliert. Dieses löst eine deutliche Zunahme aggressiver Sauerstoff-Radikale aus, die wiederum zu einem Funktionsverlust der Armluchterzellen führt. Wurden die Tiere mit einem Gegenspieler des genannten Enzyms oder einem Antioxidans behandelt, liessen sich der oxidative Stress und dessen Auswirkungen auf die Armluchter-Neurone unterbinden.

Dass oxidativer Stress bei der Schizophrenie im Spiel ist, belegen auch Untersuchungen von **Kim Do** und ihrem Team an der **Universität Lausanne**.³ Sie zeigen, dass bei Schizophreniepatienten die Synthese von Glutathion, dem wichtigsten körpereigenen Antioxidans, oft erheblich beeinträchtigt ist und eine Genvariante, die bei Schizophrenen dreimal häufiger auftritt als bei Gesunden, zur Hemmung der Glutathion-Synthese führt. An Hirnschnitten von Ratten hatten die Autoren bereits früher nachgewiesen, dass Glutathion-Mangel unter anderem die Funktion der NMDA-Rezeptoren beeinträchtigt.

Zusammenfassend belegen diese Arbeiten, dass eine mangelnde Stimulation des Glutamat-Systems im Vorderhirn für bestimmte, vor allem kognitive Schizophrenie-Symptome verantwortlich sein dürfte. Mutationen des NMDA-Rezeptors oder dessen Blockierung durch Ketamin haben eine mangelhafte Aktivierung der Armluchter-Neurone zur Folge. Die damit reduzierte Hemmwirkung dieser Zellen führt zu einer Entgleisung der Aktivität im präfrontalen Cortex. Zusammen mit vielen weiteren Befunden zugunsten der Glutamat-Hypothese unterstützen die neuen Arbeiten die Suche nach Wirkstoffen, die in das Glutamat-System eingreifen und - so die Hoffnung - auch bisher therapieresistente Symptome der Schizophrenie zu lindern vermögen. Eine Reihe solcher Substanzen wird bereits klinisch getestet.

¹ Journal of Neuroscience 27, 11 496-11 500 (2007); ² Science 318, 1645-1647 (2007);

³ PNAS 104, 16 621-16 626 (2007).