

# Kynurenineroute en schizofrenie-spectrumstoornissen: een meta-analyse

## Waarom dit onderzoek?

Recent onderzoek wijst op de betrokkenheid van andere mechanismen dan neurotransmitterveranderingen in de pathofysiologie van schizofreniespectrumstoornissen (SSD). Immuunafwijkingen spelen een sleutelrol als katalysator voor het ontstaan en de klinische manifestaties van SSD. In deze hypothese is de kynurenineroute (KR) de 'missing link' die verklaart hoe systemische immuunresponsen resulteren in de ontwikkeling van klinisch relevante symptomen. Via deze route wordt 95% van het centraal beschikbare tryptofaan door microglia en astrocyten verder gekataboliseerd tot metabolieten, die op hun beurt N-methyl-D-asparaginezuur (NMDA)- en nicotinerge receptoren moduleren, effecten die kunnen worden geassocieerd met psychotische, cognitieve, negatieve en depressieve symptomen van SSD. De literatuur rond perifere concentraties van KR-metabolieten bij patiënten met SSD is echter onderhevig aan sterke discrepanties.

## Onderzoeksvraag

Welk effect hebben symptomatische toestand, leeftijd en ziekte duur op de perifere concentraties van 6 KR-metabolieten (tryptofaan, kynurenine, xanthureninezuur, 3-hydroxykynurenine, quinolinezuur en kynureninezuur) gemeten in serum of plasma, van patiënten met SSD vergeleken met controlepersonen? Welk effect hebben vertekende factoren zoals geslacht, medicatiestatus en jaar van publicatie?

## Hoe werd dit onderzocht?

In deze meta-analyse zetten wij 30 onderzoeken naar perifere bloedconcentraties van meerdere belangrijke

KR-metabolieten bij patiënten met SSD versus controlegroepen zonder SSD tegen elkaar af. In totaal waren in deze studies 1506 patiënten en 1432 controlepersonen geïncludeerd.

## Belangrijkste resultaten

Waarden van tryptofaan (gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD):  $-0,30$ ;  $p = 0,003$ ) en van xanthureninezuur (SMD:  $-0,80$ ;  $p < 0,001$ ) waren significant verlaagd bij patiënten met SSD vs. controlepersonen, terwijl die van quinolinezuur (SMD:  $-0,40$ ;  $p = 0,08$ ) en kynureninezuur (SMD:  $-0,39$ ;  $p = 0,04$ ) alleen significant verlaagd waren bij patiënten met een acute of zeer symptomatische ziekte. Ten slotte bleken bij relatief oudere patiëntengroepen kynurenine- (SMD:  $-0,31$ ;  $p = 0,02$ ) en kynureninezuurwaarden (SMD:  $-0,40$ ;  $p = 0,002$ ) afgenomen te zijn.

We zagen een partiële neerwaartse regulatie van de KR bij patiënten met SSD, vooral tijdens de acute symptomatische fase en op oudere leeftijd. Deze effecten waren bovendien onafhankelijk van elkaar. Daarentegen vertoonden jongere patiënten en patiënten in een stabiele fase of in remissie beperkte tot geen KR-metabolietafwijkingen.

## Consequenties voor de praktijk

In plaats van deze immuunveranderingen te benaderen als stabiele ziektegerelateerde tekorten, illustreert onze meta-analyse de dynamische aard van deze afwijkingen. Dit bevestigt de noodzaak van uitgebreider onderzoek naar de longitudinale effecten van ziektefase, ernst van symptomen, behandelingseffecten en chroniciteit.

## LITERATUUR

Morrens M, De Picker L, Kampen JK, Coppens V. Blood-based kynurenine pathway alterations in schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2020; 223: 43-52.

## AUTEUR

Manuel Morrens

E-mail: Manuel.Morrens@uantwerpen.be