

Paper of the Quarter – QIV/2023 – [CONNECT-GENERATE](#)

Human NMDAR autoantibodies disrupt excitatory-inhibitory balance, leading to hippocampal network hypersynchrony

Cell Rep. 2023 Oct 31. [>>PubMed-Link<<](#)

Mihai Ceanga, Vahid Rahmati, Holger Haselmann, Lars Schmidl, Daniel Hunter, Anna-Katherina Brauer, Sabine Liebscher, Jakob Kreye, Harald Prüss, Laurent Groc, Stefan Hallermann, Josep Dalmau, Alessandro Ori, Manfred Heckmann, Christian Geis

Die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist eine schwere Autoimmunerkrankung des Gehirns, die, unter anderem, Gedächtnis- und Verhaltensstörungen, Psychosen und Halluzinationen, Bewegungsstörungen und epileptische Anfälle verursachen kann. Die Erkrankung, die erst 2007 erkannt wurde, betrifft häufig junge Patienten, insbesondere Frauen, und ähnelt in vielerlei Hinsicht der Schizophrenie. Bei dieser Erkrankung werden vom Immunsystem krankheitsverursachende Antikörper gegen einen exzitatorischen Neurotransmitterrezeptor namens NMDA-Rezeptor (NMDAR) gebildet. NMDAR-Antikörper führen zu einer Verringerung der Anzahl von NMDAR auf neuronalen Membranen. Wie dies zu klinischen Symptomen führt, ist jedoch noch unbekannt.

In dieser Studie untersuchten wir die Auswirkungen von NMDAR-Antikörpern auf die Netzwerkfunktion des Hippocampus, einer Lern- und Gedächtniszentrale des Gehirns. Als wir die NMDAR-Antikörper von Patienten in Mäuse übertrugen, stellten wir fest, dass in den Hauptneuronen des Hippocampus ein Ungleichgewicht zwischen erregenden und hemmenden Signalen bestand. Wir stellten fest, dass auch andere erregende Rezeptoren, die so genannten AMPA-Rezeptoren, von den NMDAR-Antikörpern sekundär beeinflusst waren, ebenso wie hemmende Rezeptoren, die so genannten GABAA-Rezeptoren. Dieses gestörte Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung führte einerseits zu einer verringerten Erregbarkeit einzelner Neuronen, andererseits aber zu einer erhöhten Netzwerkaktivität bei plötzlicher Stimulation. Diese Netzwerkaktivität organisiert sich in rhythmischen Oszillationen, den so genannten Gamma-Oszillationen, die für Gedächtnis und Lernen wichtig sind. In dem Krankheitsmodell waren die Gamma-Oszillationen stark erhöht. Um die offensichtliche Diskrepanz zwischen der verringerten Aktivität auf zellulärer Ebene und der erhöhten Aktivität auf Netzwerkebene zu verstehen, haben wir in einem Netzwerkmodell die gewonnenen biologischen Daten eingeführt. Die Computermodellierung zeigte, dass das Zusammenspiel zwischen den erregenden Neuronen und verschiedenen Klassen von hemmenden Interneuronen gestört ist, was zu einer Hypersynchronie auf Netzwerkebene führt. Die Modellierung legte auch eine therapeutische Intervention zur Normalisierung der Netzwerkaktivität durch Erhöhung der Aktivität von AMPA-Rezeptoren nahe. Wir bestätigten diese Vorhersage, indem wir die exzitatorische Aktivität der AMPA-Rezeptoren chemisch erhöhten, was zu einer Normalisierung der Amplitude der Gamma-Oszillationen führte. Dies unterstützt die Idee, dass das Ungleichgewicht zwischen erregenden und hemmenden Signalen ein Schlüsselfaktor für die durch diese Antikörper verursachten Symptome ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass NMDAR-Antikörper bei NMDAR-Enzephalitis die normale Gehirnaktivität auf der Ebene einzelner Zellen und auf der Ebene des Netzwerks stören, indem sie das Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung beeinträchtigen. Das Verständnis dieser Störungen hilft uns, potenzielle Ziele für künftige Behandlungen zu identifizieren.

Autor:innen: Mihai Ceanga, Vahid Rahmati, Holger Haselmann, Lars Schmidl, Daniel Hunter, Anna-Katherina Brauer, Sabine Liebscher, Jakob Kreye, Harald Prüss, Laurent Groc, Stefan Hallermann, Josep Dalmau, Alessandro Ori, Manfred Heckmann, Christian Geis

Kontakt: christian.geis@med.uni-jena.de

Paper of the Quarter – QIV/2023 – [CONNECT-GENERATE](#)

Human NMDAR autoantibodies disrupt excitatory-inhibitory balance, leading to hippocampal network hypersynchrony

Cell Rep. 2023 Oct 31. [>>PubMed-Link<<](#)

Mihai Ceanga, Vahid Rahmati, Holger Haselmann, Lars Schmidl, Daniel Hunter, Anna-Katherina Brauer, Sabine Liebscher, Jakob Kreye, Harald Prüss, Laurent Groc, Stefan Hallermann, Josep Dalmau, Alessandro Ori, Manfred Heckmann, Christian Geis

NMDA-receptor encephalitis is a severe autoimmune disease of the brain that can cause memory and behavior problems, psychosis and hallucinations, movement disorders and seizures, among other symptoms. The disorder that has only been identified in 2007 usually affect young patients, particularly women, and resembles schizophrenia in many respects. In this disorder, disease-causing antibodies against an excitatory neurotransmitter receptor called the NMDA-receptor (NMDAR) are produced by the immune system. NMDAR-antibodies cause a reduction in the number of NMDAR on neuronal membranes, but how this translates to clinical symptoms is still unknown.

In this study, we investigated the effects of NMDAR-antibodies on the network function of the hippocampus, a learning and memory hub of the brain. When we transferred patients' NMDAR-antibodies into mice, we noticed that there was an imbalance between excitatory and inhibitory signals in the principal neurons of the hippocampus. We found that other excitatory receptors, called AMPA-receptors, were secondarily affected by NMDAR-antibodies, as were inhibitory receptors called GABAA-receptors. This disturbed balance between excitation and inhibition caused reduced excitability of single neurons on the one hand, but an increased burst of network activity upon sudden stimulation, on the other. This network activity organized into rhythmic oscillations called gamma oscillations, which are important for memory and learning. In the disease model, gamma oscillations were strongly increased. To understand the apparent disagreement between the reduced activity at the cellular level and the increased activity at the network level, we modeled the network on a computer, implementing the acquired biological data. Computer modeling showed that the interplay between excitatory neurons and different classes of inhibitory interneurons is disturbed, leading to hypersynchrony at the network level. Modeling also suggested a therapeutic intervention to normalize network activity by increasing the activity of AMPA-receptors. We confirmed this prediction by chemically increasing the response of AMPA-receptors, which resulted in a normalization of the power of gamma oscillations. This supports the idea that the imbalance between excitatory and inhibitory signals is a key factor in the symptoms caused by these antibodies.

In summary, NMDAR-antibodies in NMDAR encephalitis disrupt normal brain activity at the level of individual cells and the network level by interfering with the excitatory-inhibitory balance. Understanding these disruptions helps us identify potential targets for future treatments.

Authors: Mihai Ceanga, Vahid Rahmati, Holger Haselmann, Lars Schmidl, Daniel Hunter, Anna-Katherina Brauer, Sabine Liebscher, Jakob Kreye, Harald Prüss, Laurent Groc, Stefan Hallermann, Josep Dalmau, Alessandro Ori, Manfred Heckmann, Christian Geis

Contact: christian.geis@med.uni-jena.de