



SCHMERZKLINIK KIEL

Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Hartmut Göbel
Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzlinik Kiel
Heikendorfer Weg 9-27
24149 Kiel
Tel: +49 431 200 99 150
Telefax +49 431 200 99 109
E-mail: hg@schmerzlinik.de
<http://www.schmerzlinik.de>



ulm university universität
uulm

Prof. Dr.med. Christian Kubisch
Institut für Humangenetik
Universität Ulm
Albert-Einstein-Allee 11
89081 Ulm
Tel: +49 731 500 65400 (Büro)
Tel: +49 731 500 65401 (Sekretariat)
Fax: +49 731 500 65402
E-mail: christian.kubisch@uni-ulm.de

Presseinformation

Kiel, Köln, Ulm – 31.8.2010

Erstmals Risikofaktor für weit verbreitete Migräneformen im Erbgut entdeckt

Wissenschaftler der Schmerzlinik Kiel und der Universität Köln/Ulm haben im Rahmen einer internationalen Kooperation gemeinsam mit Forschern u. a. des Wellcome Trust Sanger Institutes (Cambridge), der Ludwig-Maximilians-Universität München und des Leiden University Medical Center erstmalig einen genetischen Risikofaktor identifiziert, der mit der Migräne mit und ohne Aura in Zusammenhang steht. Die gefundene genetische Variante auf Chromosom 8 steuert über die in der Nachbarschaft liegenden Gene PGCP und MTDH die Menge des Nervenüberträgerstoffes Glutamat in den Nervenübergängen. Glutamat aktiviert wichtige Nervenfunktionen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentration und Wahrnehmung. Die neue Entdeckung wird als entscheidend für den Start der häufigsten Migräneattacken angesehen. Sie ermöglicht neue Einblicke in die Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten der Volkskrankheit Migräne. Das internationale Forscherteam beschreibt die völlig überraschenden Entdeckungen im aktuellen Fachmagazin „Nature Genetics“.

Durch eine internationale einzigartige Vernetzung von 65 Forschern aus 13 Ländern in der bisher weltweit größten Migränestudie ist es erstmalig gelungen, eine Genvariante für die häufigsten Formen der Volkskrankheit Migräne zu entdecken. Frühere Studien konnten bisher nur bei seltenen Unterformen der Migräne mit Aura Genveränderungen finden. Die jetzt aufgedeckte Genvariante auf Chromosom 8 ist bei Migräne mit oder ohne neurologische Begleitsymptome zu finden.

Die Forscher hatten bereits in früheren Untersuchungen Genorte entdeckt, die für sehr schwere, aber seltene Unterformen der Migräne verantwortlich gemacht werden konnten. Offen war jedoch, welche Risikofaktoren im Erbmaterial für die weit verbreitete übliche Migräne, also für die Migräne mit und ohne Aura, verantwortlich sind. Auf der Suche nach dem Schlüssel für die gewöhnliche Migräne wurde das Erbgut von insgesamt über 6.000 Migränepatienten mit denen von gesunden Kontrollpersonen verglichen. Forscher aus über 13 Ländern waren dabei international vernetzt. Die Patientengruppe aus der Schmerzlinik Kiel war im Netzwerk eine der größten Untergruppen, die die jetzige Identifizierung der Genvariante ermöglichte. Zur Erarbeitung der Daten wurden dabei von einer Forschergruppe der Schmerzlinik Kiel über mehrere Jahre in Deutschland Blutproben von betroffenen Patientinnen und Patienten sowie deren Familienmitgliedern gesammelt und klassifiziert. Das Projekt wurde in Schleswig-Holstein auch durch die AOK Schleswig-Holstein unterstützt. Die Proben waren maßgeblich für die Entdeckung der völlig neuartigen Befunde.

Völlig unerwartet konnten so die Grundlagenforscher eine Variante auf Chromosom 8, genannt rs1835740, als ersten jetzt bekannten genetischen Risikofaktor für Migräne aufschlüsseln. In der Ausgangsstudie wurde initial Genmaterial von über 2.500 Migränepatienten und 10.000 gesunden Menschen verglichen. Aufgrund des unerwarteten Befundes wurde in einer zweiten sehr umfangreichen Replikations-Untersuchung an über weiteren 3.200 Migränepatienten und 40.000 Kontrollpersonen dieser Genort erneut überprüft. Das internationale Migränenetzwerk konnte dabei seinen initialen Verdacht bestätigen. Damit ist erstmalig belegt, dass die entdeckte Genvariante eine grundlegende Rolle in der Entstehung der Volkskrankheit Migräne einnimmt.

Die erstmalig entdeckten Regelkreise können zukünftig helfen, einige klinische Besonderheiten der Migräne zu erklären. Betroffene charakterisieren sich durch eine hohe Konzentrationsleistung. Sie sind in der Lage, Reize sehr genau zu differenzieren. Sie können ihre Aufmerksamkeit gleichzeitig auf verschiedene Reize richten. Auch gewöhnen sie sich nicht an wiederholte Reizdarbietungen, sondern bleiben auf wiederkehrende Reize konzentriert. Sie charakterisieren sich durch eine besonders hohe Wahrnehmungsempfindlichkeit und hohe Aktivierungsbereitschaft ihres Nervensystems.

Durch einen u.a. genetisch bedingten hohen Glutamatspiegel scheint es möglich, dass die Übertragung der Nervenimpulse über den so genannten synaptischen Spalt zwischen den Nerven sehr schnell, nachhaltig und intensiv erfolgt. Stress und unregelmäßiger Tagesrhythmus sind die stärksten Migräneauslöser. Wird das Nervensystem zu stark, zu intensiv, zu übermäßig und zu plötzlich aktiviert, können zunächst eine Überaktivierung und schließlich eine Erschöpfung der Überträgerstoffe resultieren. Die nervale Steuerung könnte entgleisen und sekundär Entzündungsstoffe im Nervensystem freisetzen. Diese können zu einer schmerzhaften Entzündung von Blutgefäßen der Hirnhäute führen, die den pulsierenden und pochenden Migränekopfschmerz bedingen.

Die jetzt gefundenen Forschungsansätze erleichtern es zukünftig, gezielter in die Grundlagen der Migräneentstehung einzugreifen. Aus aktuellen klinischen Untersuchungen ist bekannt, dass Betroffene sich bei häufigen Attacken durch eine hohe Empfindlichkeit des Nervensystems und des Schmerzverarbeitungssystems charakterisieren. Sowohl Verhaltens- und Erlebensfaktoren, die die übermäßige Aktivierung von Glutamat-Level bedingen, könnten jetzt gezielt in klinischen Forschungsprogrammen aufgegriffen werden. Die spezielle Entwicklung von Substanzgruppen, die zu einer Normalisierung der Glutamatspiegel führen, könnten weitere Schritte in der erfolgreichen zukünftigen Vorbeugung von Migräneanfällen bilden.

„Die neuen Erkenntnisse eröffnen uns völlig neue Visionen und Entwicklungsmöglichkeiten für die Migränetherapie der Zukunft. Die Entdeckung eröffnet neue Türen im Verständnis, aber auch insbesondere in der Behandlung der großen Volkskrankheit Migräne“ führt der Coautor der Studie, Prof. Dr. Hartmut Göbel von der Schmerzambulanz Kiel, aus. Erst durch die internationale Forschungskooperation und durch die Zusammenführung der klinischen Kenntnisse mit der Grundlagenforschung konnten die neuen Ergebnisse ermöglicht werden.

„Es war völlig überraschend, dass der jetzt gefundene Genort eine Bedeutung für das Migräne-Risiko hat“ sagt der Coautor der Studie, Prof. Christian Kubisch von der Universität Köln (seit 1.8.2010 Universität Ulm). In weiteren Studien soll geklärt werden, welche zusätzlichen DNA-Varianten darüber hinaus für die Ausbildung der Migräne relevant sind.

Migräne

Die Volkskrankheit Migräne ist eine der häufigsten Erkrankungen des Nervensystems des Menschen. Migräne verursacht eine ausgeprägte Behinderung bei den betroffenen Menschen. Migräne kann während der gesamten Lebensspanne auftreten. Der Gipfel liegt in der 4. Lebensdekade. Jede dritte Frau und jeder zwölfte Mann können betroffen sein. Die Migräne tritt episodisch in Attacken auf. Die Dauer

der einzelnen Attacken beträgt bis zu drei Tage. Der Kopfschmerz ist pulsierend und pochend. Körperliche Tätigkeit verstärkt die Schmerzen, sodass meist Bettlägerigkeit entsteht. Die Attacken können mit Übelkeit, Erbrechen, Lärm- und Lichtüberempfindlichkeit sowie mit weiteren schweren Begleitstörungen einhergehen. Die Attackenhäufigkeit kann unterschiedlich ausgeprägt sein. Besonders schwer betroffen sind Patienten mit chronischer Migräne. Hier treten regelmäßig an mehr als 15 Tagen pro Monat Migräneattacken auf. Den betroffenen Patienten bleibt zwischen den einzelnen Anfällen kaum noch Zeit zur Erholung. Das gesamte Erleben und Verhalten kann so durch die Erkrankung beeinträchtigt sein. Migräne gilt als eine der teuersten Erkrankungen des Nervensystems. Die Weltgesundheitsorganisation zählt sie zu den am stärksten behindernden Erkrankungen, insbesondere bei Frauen.

Migräne wird heute als progressive Erkrankung des zentralen Nervensystems aufgefasst. Durch langanhaltende und hochfrequente Migräneattacken entstehen strukturelle Veränderungen im Nervensystem. Eine Reihe von Begleiterkrankungen wird dadurch begünstigt. Diese schließen im neurologischen Bereich Epilepsie, Medikamentenübergebrauchskopfschmerz und Schlaganfall ein, auf dem Gebiet der Psychiatrie Depressionen, Angsterkrankungen und Panikerkrankungen, im internistischen Bereich Herzinfarkte, koronare Herzerkrankungen und Bluthochdruck. Die ständige Überaktivierung des Nervensystems durch erhöhte Glutamatspiegel könnte auch bei dem Auftreten anderer Erkrankungen neben der Migräne eine entscheidende Rolle spielen. Der jetzt aufgefundene genetische Risikofaktor auf dem Chromosom 8 könnte als eine gemeinsame Grundlage dieser vielfältigen Erkrankungen relevant sein.

Förderung

Die Kieler Wissenschaftler der Schmerzlinik Kiel und ihre Kölner Kollegen aus dem Institut für Human-genetik wurden in ihrer Arbeit maßgeblich durch eine finanzielle Förderung im Rahmen des nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN-plus) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) sowie durch das Zentrum für Molekulare Medizin Köln (ZMMK) unterstützt. Die Studie wurde am 29.08.2010 im renommierten Wissenschaftsjournal *Nature Genetics* publiziert.

Teilnehmende Zentren

Die komplette Liste der teilnehmenden Zentren kann auf der Internetseite von *Nature* eingesehen werden: <http://www.nature.com>

Details der Publikation

Anttila, V et al. (2010) Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nature Genetics*. DOI: 10.1038/ng.652, Published online 29 August 2010

Fotos zum Thema

<http://www.schmerzlinik.de/ueber-uns/presse/>

Kontaktdetails:

Prof. Dr.med. Dipl. Psych. Hartmut Göbel,
Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzlinik Kiel
Heikendorfer Weg 9-27, D-24149 Kiel
Telefon: +49 431 200 99 150, Telefax +49 431 200 99 109
E-mail: hg@schmerzlinik.de
Homepage: www.schmerzlinik.de
Community für Betroffene: <http://netz.schmerzlinik.de>
Internationale Kopfschmerzklassifikation: www.ihs-classification.org