

Referat Öffentlichkeitsarbeit

Leitung:
Sigrid Wolff, Dipl.-Psychologin

Telefon: 06 21 / 17 03-1301, -1302
Telefax: 06 21 / 17 03-1305
E-Mail: sigrid.wolff@zi-mannheim.de
E-Mail: info@zi-mannheim.de
Internet: www.zi-mannheim.de

Information zur Pressemitteilung vom 30. Juni 2009

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) – bisher unbekannter Kaliumkanal erhöht das Schizophrenierisiko

Eine neue Studie zu Schizophrenie hat einen Mechanismus identifiziert, der den Kaliumfluss in die Zelle steuert, ein potentiell molekulares Ziel für neue Behandlungsansätze. Die bislang unbekannt Form eines Schlüsselkaliumkanals war im Gehirn von Menschen mit chronisch psychischer Erkrankung um das 2,5-fache erhöht und mit einer genetischen Risikovariation verbunden.

Die selektive Unterdrückung dieses Kanalproteins könnte dazu beitragen, die bei Schizophrenie gestörte Hirnaktivität zu korrigieren. In der Maiausgabe der Fachzeitschrift *Nature Medicine* liefern Wissenschaftler des National Institute of Health und Kollegen, einschließlich Prof. Andreas Meyer-Lindenberg vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim/Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, hierfür eine Reihe konvergenter Anhaltspunkte.

Es gibt Hinweise dafür, dass Schizophrenie auf komplexe Interaktionen multipler Gene und Umweltfaktoren zurückzuführen ist. So konnten im Rahmen groß angelegter Genomstudien unlängst eine Reihe von Kandidatengenstatistischer mit dieser Erkrankung in Verbindung gebracht werden.

"Unsere Studie geht einen Schritt weiter und reicht von der Entdeckung einer neuen Genvariante, der Bestätigung ihrer Verbindung mit der Erkrankung bis hin zu mehrstufigen Untersuchungen zu den entsprechenden Wirkmechanismen, und zwar post-mortem im menschlichen Gehirngewebe, dem lebenden menschlichen Gehirn sowie in Neuronen", fügte Dr. Daniel Weinberger, Direktor der Forschungsabteilung am National Institute of Mental Health (NIMH), der dieses Forschungsprojekt leitete, hinzu.

Durch die Regulierung des Zuflusses von Kaliumionen kontrollieren Kaliumkanäle, wann Neuronen feuern, d.h. elektrische Impulse entladen und einen chemischen Botenstoff freigeben, der entsprechende Signale an benachbarte Neuronen des Schaltkreises weitergibt.

Ein spezieller Kaliumkanal mit der Bezeichnung KCNH2 zog dabei die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich, da dieser möglicherweise in der Aufrechterhaltung jener neuronaler Impulse eine Rolle spielt, die gerade jene komplexeren Denkprozesse unterstützen, die bei Schizophrenie gestört sind. Angespornt durch erste Ergebnisse im Rahmen von post-mortem Studien, die auf eine genetische Variante im Bereich von KCNH2 in Verbindung mit Schizophrenie deuten, analysierten die Forscher die Verbindung des Gens mit der Erkrankung in fünf voneinander unabhängigen Proben mit hunderten Familien. Durch diese Analyse gelang die genaue Bestimmung von vier Varianten, die mit Schizophrenie in Zusammenhang gebracht werden, innerhalb einer kleinen Region des KCNH2-Gens.

"Diese statistische Assoziation ließ aber auf keinen Mechanismus schließen", erklärte Weinberger. "Sie lieferte keine Erklärung dafür, wie KCNH2 das Risiko für Schizophrenie erhöht. Weshalb wir uns auf unserer Suche nach Antworten nochmals der Untersuchung von post-mortem Gehirngewebe zuwandten."

Erst in diesem Zusammenhang stießen die Forscher auf eine bis dato unbekannt Variante von KCNH2, nämlich Isoform 3.1, die im Hippocampus (dem Gedächtniszentrum) schizophrener Patienten um das 2.5-fache erhöht war, und hier insbesondere bei jenen Patienten, die die genetische Risikovariante aufzeigten. Erhöhte Werte von Isoform 3.1 fanden sich außerdem auch in gesunden Personen, die als Träger der Risikovariante bekannt waren. Insgesamt lieferten diese Ergebnisse deutliche Hinweise für die Existenz einer risikoassoziierten Variante des KCNH2 Gens.

Gesunde Träger der Risikogenvariante zeigten außerdem

- deutlich unter der Norm liegende Leistungen bei Messungen von IQ und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Frühere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen ähnlichen Leistungsmerkmalen und dem genetischen Risiko für Schizophrenie.
- Ineffiziente Gedächtnisverarbeitung im Hippocampus sowie im Präfrontalen Cortex, die durch funktionelle Kernspintomographie gezeigt werden konnten.
- ein deutlich reduziertes Hippocampusvolumen in anatomischen Magnetresonanzenaufnahmen.

Zusätzlich zeigte Isoform 3.1

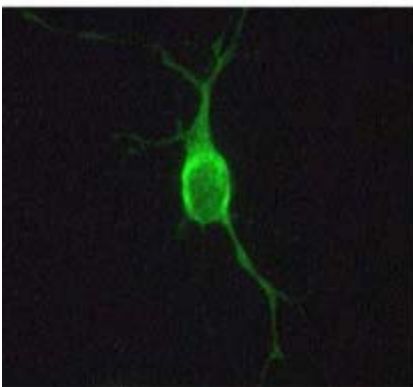
- 1000-fach niedrigere Werte in der Herzmuskulatur im Vergleich zu einer weiteren Hauptvariante von KCNH2. Im Herzgewebe angesiedelte Mutationen von KCNH2 können Arrhythmien und sogar plötzlichen Herztod verursachen, ein seltenes Risiko in Verbindung mit der Einnahme von Neuroleptika, von denen viele mit KCNH2 in Wechselwirkung stehen. Außerdem ist Isoform 3.1 bei niedriger entwickelten Tieren nicht vorhanden, was wiederum den Schluss auf die Entwicklung einer besonderen Rolle im Primatenhirn nahe legt. Die gezielte Auswahl dieser spezifischen im Gehirn angesiedelten Form des Proteins öffnet möglicherweise neue Wege zur Entwicklung neuer Therapieansätze ohne schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen.

- eine deutlich höhere pränatale Expression der Variante im Vergleich zu einer zweiten Hauptform von *KCNH2*, was wiederum auf die besondere Rolle dieser Form in den frühen Entwicklungsstadien des Gehirns schließen lässt.

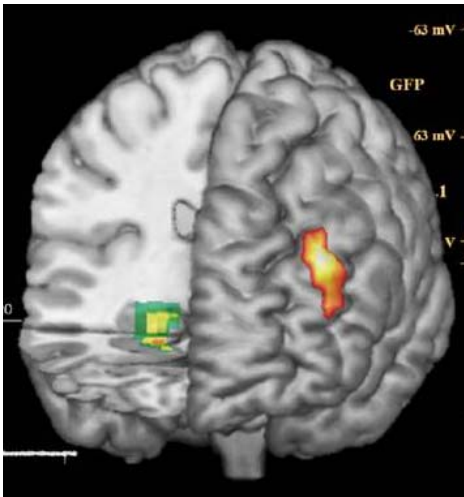
Obwohl Isoform 3.1 normalerweise für die Ausführung höherer Exekutivfunktionen wichtig ist, könnte die pathologisch erhöhte Expression von Isoform 3.1 in Zusammenhang mit Schizophrenie zu einer "abnorm gesteigerten neuronalen Erregbarkeit, unkontrollierter neuronaler Aktivität und ineffizienter Informationsverarbeitung führen", so Stephen Huffaker, der Erstautor dieses Artikels und derzeit Medizinstudent an der renommierten Harvard Universität. Die Wissenschaftler geben zu überlegen, dass sich durch einen Behandlungsansatz, der darauf zielt nur Isoform 3.1 zu unterdrücken, herzscheidigende Nebenwirkungen vermeiden ließen und dabei gleichzeitig eine Verbesserung der desorganisierten neuronalen Entladungseigenschaften des Gehirns bei Schizophrenie erzielt werden könnte.

Publikation:

A novel, primate-specific, brain isoform of *KCNH2* impacts cortical physiology, cognition, neuronal repolarization and risk for schizophrenia. Huffaker SJ, Chen J, Nicodemus KK, Sambataro F, Feng Y, Mattay V, Lipska B, Hyde TM, Song J, Rujescu E, Giegling I, Mayilyan K, Proust MJ, Soghoyan A, Caforio G, Callicott JH, Bertolino A, Meyer-Lindenberg A, Chang J, Ji Y, Egan MF, Goldberg TE, Kleinman JE, Lu B, Weinberger DR. *Nature Medicine*, May 2009.



*Ein modifiziertes Neuron einer Ratte, das Isoform 3.1 exprimiert, eine Variante des *KCNH2* Kaliumkanal-Gens, das genetisch mit Schizophrenie in Zusammenhang gebracht wird.
Quelle: NIMH Genes Cognition and Psychosis Program*



*Unterschiedlich aktivierte Areale im Präfrontalen Cortex (rechts) und im Hippocampus (links) gesunder Kontrollen während einer Denkaufgabe, in Abhängigkeit des Vorhandenseins der Risikogenvariante des KCNH2 Kaliumkanals. Die fMRI-Daten zeigen auf einer 3-D MRI Rekonstruktion des Gehirns die überlagerten Daten aller gesunden Probanden.
Quelle: NIMH Genes Cognition and Psychosis*

Quellen:

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH
NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH

Jules Asher

NIMH press office

301-443-4536

NIMHpress@nih.gov