

Genetische Ursachen des Schlaganfalls

Zerebrale Infarkte sind die zweithäufigste Todesursache und der häufigste Grund für eine bleibende Behinderung in den Industrienationen. Verantwortlich für einen ischämischen Hirninfarkt sind entweder arteriosklerotische Veränderungen an den großen gehirnversorgenden Gefäßen (Makroangiopathie), an den kleinen Gefäßen (Mikroangiopathie) oder kardiale Embolien. Neben diesen – meist durch die klassischen Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Nikotin, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus bedingten Mechanismen – gibt es in der Zwischenzeit zunehmend mehr Belege für den genetischen Einfluss auf die Entstehung eines Schlaganfalls.

Zahlreiche Zwillingsstudien zeigen, dass die Konkordanz für den ischämischen Schlaganfall bei eineiigen Zwillingen um 65% höher ist als bei zweieiigen. Auch in Fall-Kontroll-Studien lässt sich ein um 75% erhöhtes Risiko bei positiver Familienanamnese für die Entstehung eines Schlaganfalls kalkulieren. Dieser genetische Einfluss für die Entstehung von meist ischämischen Schlaganfällen lässt sich statistisch insbesondere bei jüngeren Patienten – damit sind nach WHO-Definition vor allem Patienten unter 55 Jahre gemeint – belegen und hier insbesondere bei Patienten mit makroangiopathischen und lakunären Schlaganfällen sowie bei denjenigen, bei denen sich

keine sichere Ursache für den Infarkt nachweisen lässt (so genannte kryptogene Schlaganfälle). Diese Gruppe umfasst ca. 40% aller Patienten. Bei kardioembolischen Schlaganfällen gibt es bislang hingegen keine Belege für eine Rolle genetischer Faktoren.

Bei den unter 55-Jährigen sind lediglich in etwa 10% der Fälle arteriosklerotische oder mikroangiopathische Ursachen nachzuweisen. Wichtige Differenzialdiagnosen sind in dieser Gruppe Gefäßdissektionen, Thrombophilien, migranöse Infarkte und genetische Erkrankungen. Die meisten genetischen Ursachen werden derzeit in multifaktoriellen Modellen gesehen, d. h. dass nicht ein einzelnes

Gen die Ursache bedingt, sondern nur durch das Zusammenspiel von verschiedenen genetischen Faktoren der Phänotyp des Schlaganfalls resultiert. Es gibt jedoch zunehmend mehr monogenetische Erkrankungen, die eindeutig phänotypisch einen Schlaganfall bedingen können, wie z. B. Morbus Fabry, CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) oder MELAS (Mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktat-Azidose und schlaganfallähnliche Symptome, Tab. 1).

Im Folgenden werden einige der häufigsten monogene-



Prof. Arndt Rolfs,
Klinik für Neurologie,
Universität Rostock

tischen Ursachen des Schlaganfalls ausführlicher dargestellt.

MORBUS FABRY

Der Morbus Fabry ist eine X-chromosomale (Xq22), lysosomale Speicherkrankheit, die infolge eines Gendefekts im Bereich des Enzyms α -Galaktosidase A (AGLA) hervorgerufen wird. Das Enzym ist bei normaler Konzentration am Abbauprozess von membranständigen Glycophospholipiden katalytisch beteiligt, weshalb es bei einem Mangel des Enzyms zu einer Anreicherung von Globotriaosylceramiden (Gb3) in fast allen Körperzellen – vor allem in Endothelzellen der Blutgefäße, Kardiomyozyten sowie Nervenzellen – kommt. Infolge der Gb3-Ablagerung kann es im Verlauf der Erkrankung zu multiplen Organschädigungen (z. B. an Gefäßen, Nerven, Nieren, Haut, Herz) kommen. Unbehandelt führt der Morbus Fabry bei einer mittleren Lebenserwartung von 20 bis 50 Jahren zum Tode. Meist stellen dabei schwere renale, kardiale oder zerebrovaskuläre Beeinträchtigungen die lebenslimitierenden Faktoren dar. Typische Veränderungen finden sich in der Haut (Abb. 1) mit Angiokeratomen und im Auge mit dem Bild einer Cornea verticillata (Abb. 2).

Neuere Befunde (Spada und Mitarbeiter, 2006) konnten im Rahmen eines Neugeborenen Screenings eine Inzidenz von 1 : 3.100 nachweisen. Die Diagnosestellung erfolgt unkompliziert aus 5 ml EDTA-Blut, in dem bei Männern bioche-

◆ Arteriosklerose	14,6%
◆ Dissektion	9,5%
◆ Kardioembolische Ursache	11,9%
◆ Offenes Foramen-ovale	5,6%
◆ M. Fabry	4,5%
◆ Anti-Phospholipid Antikörper-Syndrom	3,2%
◆ CADASIL	2,8%
◆ Zerebrale Vasculitis	2,2%
◆ Infektiöse Ursachen	2,0%
◆ MELAS	1,3%
◆ Factor V Leiden Mutation	0,7%
◆ Prothrombin 20210A Mutation	0,6%
◆ APP, CST3, BRI AD Amyloid Angiopathie	0,3%
◆ KRIT1 kavernöse Angiome	0,2%
◆ Multiple Ursachen	0,8%
◆ Kryptogen	39,8%

Tab. 1: Darstellung der Häufigkeit der Ursache von Schlaganfällen bei 18- bis 55-Jährigen aus einer retrospektiven Analyse von 1.045 Patienten.

misch der Gendefekt nachgewiesen wird und bei Frauen – aufgrund der randomisierten Inaktivierung des zweiten X-Chromosoms – direkt genetisch über die Sequenzierung des AGLA-Gens (www.selteneerkrankungen.de).

Einer aktuellen Studie zufolge scheint bei jungen Patienten ein deutlicher Zusammenhang zwischen Morbus Fabry und Schlaganfall zu bestehen (Rolfs A et al. 2005, *Lancet* 366: 1794– 1796). In der prospektiven Untersuchung mit 721 jungen Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 55 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall wurde bei 4,9% der Männer und bei 2,4% der Frauen ein Morbus Fabry festgestellt. Etwa die Hälfte der Patienten mit nachgewiesenem Morbus Fabry wies zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese auf. Hochgerechnet könnten also etwa 1,2% aller Schlaganfälle bei jungen Patienten mit Morbus Fabry zusammenhängen. Damit scheint dies die derzeit häufigste monogenetische Ursache für den jugendlichen Schlaganfall zu sein. Präzise Aussagen über die Häufigkeit des Morbus Fabry bei juvenilem Schlaganfall sowie die Wirksamkeit prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen soll die prospektive, multizentrische und europaweit durchgeführte SIFAP-Studie („Stroke in young Fabry patients“, www.sifap.de) liefern. An dieser Studie sind ca. 50 Zentren aus 14 europäischen Ländern beteiligt, darunter auch die Universitätsklinik Rostock. In der ersten Studienphase (sifap1) werden hier über 18 Monate 5.000 unselektierte Schlaganfallpatienten zwischen 18 und 55 Jahren auf das Vorliegen von Mutationen innerhalb des AGLA-Gens untersucht. Diese Studie erlaubt es damit, die Häufigkeit für das Auftreten von Morbus Fabry und die Anzahl noch nicht diagnostizierter Patienten exakt zu erfassen. Die umfangreichen Patientenbefunde werden webbasiert digitalisiert erfasst; die genetische Analyse des AGLA-Gens erfolgt zentralisiert komplett automatisiert an der Universität Rostock. Es erfolgt eine detail-



Abb. 1: Charakteristische, meist stammnahe, gruppierte, stecknadelkopf-große, leicht livide-bläuliche Angiokeratome bei einem Fabry-Patienten.



Abb 2.: Charakteristische Cornea-Trübung im Sinne einer Cornea verticillata bei einem 24-jährigen männlichen Fabry-Patienten (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. R. Guthoff, Klinik für Augenheilkunde, Universität Rostock).

lierte Darstellung des cerebrovaskulären Ereignisses mit verschiedenen Methoden: TOAST-Klassifikation, Modified Ranking Scale, Barthel Index etc. Mit dieser Studie wird die weltgrößte Datenbank und Biobank zum jugendlichen Schlaganfall aufgebaut werden.

Morbus Fabry kann durch die intravenöse Substitution des defekten AGLA-Enzyms kausal therapiert werden; das Krankheitsbild muss gerade vor dem Hintergrund der kausalen Therapierbarkeit stets bei allen jüngeren Schlaganfallpatienten ausgeschlossen werden.

■ CADASIL

CADASIL ist eine autosomal dominante Erkrankung der kleinen Gefäße. Ursächlich liegen Mutationen im Notch3-Gen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 19 vor, die zu einer Mikroangiopathie der zerebralen Gefäße führen. Oft manifestiert sich die Erkrankung mit migräneähnlichen Schmerzen. Sie tritt meist im mittleren Alter auf und äußert sich mit rezidivierenden Infarkten in den kleinen Gefäßen, auch Pseudobulbärparalyse und Multiinfarktdemenz. Die Patienten haben im CT oder MRT eine deutliche Hirnatrophie, multiple subkortikale Infarkte mit frontaler Betonung und eine SAE, ohne dass die üblichen Risikofaktoren vorliegen. Die Krankheit verläuft meist chronisch-progredient oder verschlechtert sich attackenförmig. Die durchschnitt-

liche Dauer vom Symptombeginn bis zum Tod beträgt 14 Jahre. Zum Zeitpunkt des Todes bestehen meist eine ausgeprägte Pseudobulbärparalyse und eine subkortikale Demenz.

CADASIL ist dann plausibel anzunehmen, wenn die folgenden Kriterien vorliegen: Erstmanifestationsalter unter 50 Jahre, Kombination von schlaganfallähnlichen Ereignissen mit permanenten neurologischen Ausfällen, Migräne und demenzielle Entwicklung. Die Diagnose kann über eine Hautbiopsie gestellt werden, in der sich elektronenmikroskopisch typische Veränderungen finden. Alternativ kann auch aus dem Blut eine direkte genetische Analyse des NOTCH3-Gens erfolgen. Eine kausale Therapie existiert derzeit nicht.

■ MELAS

MELAS gehört zu den mitochondrialen Erkrankungen; das Krankheitsbild ist durch die Kombination aus Enzephalomyopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnlicher Symptome meist vor dem 40. Lebensjahr charakterisiert.

Die Diagnose erfolgt entweder durch den muskelbiptischen Nachweis einer mitochondrialen Myopathie mit ragged red Fasern sowie dem laborchemischen Nachweis einer Laktatazidose im Blut, oder durch den direkten Nachweis der Mutation innerhalb der maternal vererbten mitochondrialen Erbinformation aus

Gen Symbol	Polymorphismus	RR für einen Schlaganfall	Anzahl positiver Studien
APO-E	E2/E3/E4	2,4	50
MTHFR	C677T, A1298C	2,5	52
ACE	I/D	2,6	32
F5	G1691A	3,6	18
F2	G20210A	3,3	18
PAI	4G/5G	3,7	11
IL-6	-174G/C	3,3	10
TNF	-308G/A	4,4	12
FGB	-148C/T, -455G/A	1,9	11
NOS3	G894T	1,8	14
ITGB3	P1(A1/A2)	2,8	11
AGT	M235T	1,2	10
AGTR	A1166C	2,0	9
F13A1	Y204F	4,6	9
GP1BA	-5T/C	1,6	8
PON	Q192R, L55M	2,9	8
ITGA2B	L33P		8
ITGA2	C807T	1,4	7
F7	R353Q	1,6	7
1L1B	-511C/T	2,4	6
ADRB2	G16R	2,6	5

Tab. 2: Kandidatengene, für die eine Assoziation mit der Entstehung von Schlaganfällen beschrieben ist.

EDTA-Blut. Die Enzephalopathie kann sich weiterhin durch Kopfschmerzen mit passageren Bewusstseinsstörungen, epileptischen Anfällen und Demenzentwicklung zeigen. Ein MELAS muss immer dann ausgeschlossen werden, wenn bei jüngeren Patienten Migräne gemeinsam mit schlaganfallähnlichen Symptomen auftritt; damit ist MELAS immer von einer komplizierten klassischen Migräne und von CADASIL abzugrenzen. Gehäuft kommt es auch zu Sehstörungen mit kortikaler Blindheit und Hemianopsie. Eine gezielte Therapie der Erkrankungen steht derzeit nicht zur Verfügung (vgl. die Leitlinien der DGN).

■ SONSTIGE GENETISCHE URSACHEN

Weitere genetische Erkrankungen wie die Homocystinurie, Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV, zerebrale kavernöse Malformationen oder hereditäre hämorrhagische Teleangiektasien (z. B. M. Osler-Weber-Rendu) sind deutlich seltener und sollten vor allem bei Vorliegen von atypischen intrakraniellen Blutungen bedacht werden. Eine Reihe meist autosomal-rezessiv vererbter Enzymdefekte führt zu teilweise exzessiv hohen Konzentrationen von Homocystein. An diese Erkrankung muss vor allem bei Kindern mit Schlaganfall und Linsenluxation oder Skelettveränderungen gedacht werden. Diese Krank-

heitsbilder sind aber abzugrenzen von den meist nur mäßig erhöhten Homocysteinwerten bei älteren Patienten, bei denen das Homocystein nur als Marker genutzt werden kann; Interventionsstudien zur Normalisierung des Homocysteinwertes haben in diesen Kollektiven keine überzeugende Senkung des Schlaganfallrisikos bewirken können.

Die Sichelzellanämie ist zwar weltweit die häufigste Ursache von Schlaganfällen bei Kindern, spielt aber in den mitteleuropäischen Ländern keine große Rolle. Ursächlich wird die Hämoglobinopathie durch einen Aminosäureaustausch in der β -Kette hervorgerufen.

Es sind in der Zwischenzeit zahlreiche Gene bekannt, denen ein Einfluss auf die Entstehung eines Schlaganfalls zugeschrieben wird (Tab. 2). Hier handelt es sich um das Schlaganfallrisiko modifizierende Gene, wobei die Bedeutung dieser Risikogene vor allem in der Identifikation von Risikopersonen und der Entwicklung neuer Therapiestrategien zu sehen ist.

Zunehmende Verbesserungen genetischer Analyseverfahren sowie ein – meist aus Screening-Projekten resultierendes – besseres Verständnis der Pathophysiologie zerebrovaskulärer Prozesse wird in den kommenden Jahren eine schnellere und gezieltere Diagnose genetischer Ursachen des Schlaganfalls erlauben. Wie wir am Beispiel des M. Fabry in den letzten Jahren gelernt haben, ist dies die wichtigste Voraussetzung für eine gezielte Therapie genetischer Ursachen des Schlaganfalls. Gerade die monogenetischen Ursachen dürften sich ideal als Modell für eine verbesserte Therapie von Schlaganfallformen eignen.

*Prof. Dr. med. Arndt Rolfs
Leiter Neurobiologisches Labor
Klinik für Neurologie
Universität Rostock
E-Mail: arndt.rolfs@med.uni-rostock.de*