

# Genetik des Schlaganfalls

Schlaganfälle sind die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für bleibende Behinderung in den Industrienationen. Etwa 80% der Schlaganfälle beruhen auf einer Ischämie, in den übrigen Fällen handelt es sich um intrazerebrale (ICB) oder subarachnoidale Blutungen (SAB).

Die wichtigsten Ursachen des ischämischen Hirninfarktes sind Atherosklerose der großen Gefäße („Makroangiopathie“), kardiale Embolien und Veränderungen der kleinen Gefäße („Mikroangiopathie“), es existieren jedoch zahlreiche weitere Mechanismen. Konventionelle Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotin, Hypercholesterinämie, Lebensalter, männliches Geschlecht etc.) erklären das individuelle Risiko nur unvollständig. Es gibt zahlreiche Hinweise, dass genetische Einflüsse eine Rolle spielen: In Zwillingsstudien war die Konkordanz für den ischämischen Schlaganfall bei eineiigen Zwillingen um 65% höher als bei zweieiigen, Fall-Kontroll-Studien zeigten ein um ca. 75% höheres Risiko bei positiver Familienanamnese [5]. Die Größe des genetischen Einflusses scheint allerdings vom Alter des Patienten und vom Subtyp des Schlaganfalls abzuhängen: Sie ist z. B. bei jungen Patienten, bei makroangiopathischen und bei lakunären Schlaganfällen höher als bei ätiologisch ungeklärten („kryptogenen“) Schlaganfällen. Es gibt bislang keine Evidenz für eine Rolle genetischer Faktoren bei kardioembolischen Schlaganfällen [3, 5].

Genetische Einflüsse können auf verschiedenen Ebenen wirken: Sie beeinflussen konventionelle Risikofaktoren und die Auswirkungen von Umwelteinflüssen, können aber auch direkt zur Entstehung einer vaskulären Pathologie, wie

z. B. der Atherosklerose, beitragen. Weiterhin möglich sind Einflüsse auf die Ischämiesensitivität des Gehirns sowie auf Reparatur- und Erholungsprozesse.

Intrazerebrale Blutungen werden im Wesentlichen durch die gleichen Risikofaktoren begünstigt wie ischämische Hirninfarkte. Auch einige erbliche Erkrankungen können beide Formen des Schlaganfalls auslösen, was eine gemeinsame Besprechung rechtfertigt. Zwar spielen Faktoren wie arterielle Hypertonie und Nikotinkonsum auch für das Auftreten von Subarachnoidalblutungen eine Rolle, Blutungsquelle sind hier jedoch meist intrakranielle Aneurysmen, die ebenfalls genetischen Einflüssen unterliegen.

## Monogene Erkrankungen

Erkrankungen mit Mendel-Erbgang finden sich insbesondere bei jüngeren Schlaganfallpatienten. Bei einigen Erkrankungen sind Schlaganfälle die wichtigste klinische Manifestation, bei anderen sind sie Teil eines breiteren phänotypischen Spektrums. Die meisten monogenen Erkrankungen sind mit spezifischen Schlaganfallsubtypen assoziiert, was in Zusammenschau mit anderen Krankheitsmanifestationen zur Diagnose führen kann. Obwohl nur ein relativ kleiner Teil aller Schlaganfälle durch monogene Erkrankungen ausgelöst wird, ist ihre Berücksichtigung in der Praxis wichtig.

## CADASIL

CADASIL (zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie) ist eine Erkrankung der kleinen Gefäße („Mikroangiopathie“), die durch Mutationen

im Notch3-Rezeptor hervorgerufen wird. Zu den häufigsten Symptomen zählen rezidivierende Ischämien in Form lakunärer Schlaganfälle und TIAs, zunehmende kognitive Beeinträchtigung und Migräne mit Aura. Die meisten Patienten werden im mittleren Lebensalter symptomatisch [7]. In der kraniellen Bildgebung zeigen sich multiple Marklagerläsionen bis hin zu einer schweren Leukenzephalopathie, ähnlich wie bei der sporadischen Mikroangiopathie. Typisch sind Läsionen im tempopolaren Marklager und die Beteiligung der Capsula externa. Ein komplett unauffälliges MRT nach dem 30.–35. Lebensjahr schließt die Diagnose weitgehend aus. Die Diagnosesicherung ist über Hautbiopsie (spezifische Gefäßveränderungen) und Mutationsnachweis möglich.

## Morbus Fabry

Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte, durch einen Defekt des lysosomalen Enzyms  $\alpha$ -Galaktosidase hervorgerufene Erkrankung. Männer sind in der Regel schwerer betroffen als heterozygote Frauen. Häufige Erstsymptome in der Kindheit und im jungen Erwachsenenalter umfassen schmerzhafte Akroparästhesien, Angiokeratome und Hypohidrosen; Manifestationen an Herz, Niere und Gehirn folgen oft im mittleren Lebensalter. Die Erkrankung ist bei jungen Patienten mit Schlaganfall überraschend häufig: Eine neuere Studie an Patienten mit kryptogenem Schlaganfall im Alter von 18–55 Jahren zeigte eine Häufigkeit von 4,9% bei Männern und 2,4% bei Frauen. Typisch sind mikroangiopathische Schlaganfälle sowie embolische Schlaganfälle mit einer Bevorzugung der hinteren Strombahn. Eine Enzymsubstitutionsthe-

rapie steht zur Verfügung, eine Verringerung des Schlaganfallrisikos ist jedoch bislang nicht belegt. Die Diagnosesicherung erfolgt biochemisch (Nachweis einer verminderten Enzymaktivität) und durch den Mutationsnachweis [3].

### Sichelzellanämie

Die Sichelzellanämie ist die weltweit häufigste Ursache von Schlaganfällen bei Kindern. Die Hämoglobinopathie wird durch einen Aminosäureaustausch in der  $\beta$ -Kette hervorgerufen. Sowohl homozygote Mutationsträger als auch Individuen, die Träger eines gemischt heterozygoten Status mit anderen Hämoglobinopathien sind, erkranken. Ischämische Hirninfarkte treten am häufigsten bei Kindern zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr auf, im Gegensatz dazu zeigen intrazerebrale Blutungen einen Altersgipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr [3]. Bei vielen Erkrankungen mit Mendel-Erbgang werden die Schwere und die Art des Phänotyps durch modifizierende Gene beeinflusst, die Sichelzellanämie ist hierfür ein klassisches Beispiel. Fetales Hämoglobin (HbF), dessen Konzentration genetisch reguliert ist, hemmt die Polymerisation des bei der Erkrankung mutierten Hämoglobins (HbS) und hat somit Einfluss auf sämtliche Symptome. Spezifischer wurden für etliche Gene (u. a. VCAM, P-Selectin, Interleukin-4-Rezeptor) modifizierende Einflüsse auf das Schlaganfallrisiko bei der Sichelzellanämie gezeigt.

### Homocystinurie

Eine Reihe von überwiegend autosomal-rezessiv vererbten Enzymdefekten führt zu hohen ( $>100 \mu\text{mol/L}$ ) Plasmaspiegeln von Homocystein, das nach Dimerisierung als Homocystin im Urin ausgeschieden wird. An die Erkrankung sollte bei jedem Kind mit Schlaganfall, mentaler Retardierung, Linsenluxation oder Marfan-ähnlichen Skelettveränderungen gedacht werden [3]. Abzugrenzen sind mildere Formen der Hyperhomocysteinämie ( $15\text{--}100 \mu\text{mol/l}$ ) in der Allgemeinbevölkerung, die entweder durch einen Mangel der Vitamine  $B_6$ ,  $B_{12}$  und Folsäure oder durch einen Polymorphismus im Methy-

lentetrahydrofolat-Reduktase-Gen hervorgerufen werden (s. unten).

### MELAS

MELAS („mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes“) wird durch verschiedene Mutationen der mitochondrialen DNA hervorgerufen. Wie auch bei anderen mitochondrialen Erkrankungen kann sich die Verteilung von Mitochondrien mit Wildtyp- und mutierter DNA in verschiedenen Geweben unterscheiden, was das breite klinische Spektrum erklärt. Monosymptomatische Erkrankungen mit Schlaganfällen kommen vor. Zu den häufigen Symptomen zählen eine verzögerte Entwicklung bei Kindern, retrochleäre Hörminderung, Kleinwüchsigkeit, Epilepsie, Diabetes, rezidivierendes Erbrechen, migräneartiger Kopfschmerz und kognitive Defizite. Die ischämischen Läsionen sind meist auf die Hirnrinde beschränkt und überschreiten die Grenzen von Gefäßversorgungsgebieten. In der Regel können keine Stenosen oder Emboliequellen nachgewiesen werden [3].

### Bindegewebserkrankungen

Schlaganfälle treten als Komplikationen bei verschiedenen Bindegewebserkrankungen auf. Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung die v. a. das muskuloskeletale und kardiovaskuläre System sowie das Auge betrifft. Die Diagnose wird normalerweise klinisch gestellt, da ein Mutationsnachweis im ursächlichen Fibrillin-1-Gen wegen dessen Größe sehr aufwendig ist. Zerebrovaskuläre Komplikationen umfassen sowohl Ischämien (vorwiegend ausgelöst durch kardiale Embolien) als auch Subduralhämatome. Ob Dissektionen der Halsgefäße tatsächlich gehäuft auftreten, ist umstritten.

Das autosomal-dominant vererbte Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV (vaskulärer Typ) wird durch Mutationen im Kollagen-III-Gen *COL3A1* hervorgerufen. Der Anteil an Neumutationen ist hoch, etwa 50% der Indexpatienten haben keine eindeutig positive Familienanamnese. Zerebrovaskuläre Komplikationen sind häufig und umfassen nicht nur ischämische Infarkte

als Folge von Dissektionen, sondern auch intrakranielle Blutungen durch Rupturen von Hirnarterien und die Ausbildung von Carotis-cavernosus-Fisteln durch das Auftreten von Aneurysmen der A. carotis interna. Schlaganfälle treten außerdem als Komplikationen bei einigen Formen der Osteogenesis imperfecta und beim Pseudoxanthoma elasticum auf [3].

### Moyamoya-Erkrankung

Die Moyamoya-Erkrankung tritt fast ausschließlich in der asiatischen Bevölkerung auf und ist durch beidseitige Stenosen oder Verschlüsse der Endabschnitte der A. carotis interna, seltener auch anderer Arterien des Circulus arteriosus Willisii gekennzeichnet. Charakteristisch sind erweiterte Gefäße (sog. „Wundernetze“) im Bereich der Hirnbasis, die durch Kollateralkreisläufe entstehen und der Erkrankung aufgrund des angiographischen Bildes ihren Namen gegeben haben (Moyamoya=Rauchwolke). Die meisten Fälle treten sporadisch auf, in etwa 10% besteht eine familiäre Belastung, wobei der Vererbungsmodus noch unklar ist [3].

### Kollagen Typ IV $\alpha$ 1 und intrazerebrale Blutungen

Kollagen Typ IV ist ein integraler Bestandteil vaskulärer Basalmembranen. Mutationen im Kollagen-Typ-IV $\alpha$ 1-Gen (*COL4A1*) führen zu einer autosomal-dominant vererbten zerebralen Mikroangiopathie mit breitem phänotypischem Spektrum: Zu den Hauptmanifestationen zählen die Entwicklung einer Leukenzephalopathie und klinisch stumme Mikroblutungen sowie gelegentlich symptomatische intrakranielle Blutungen [4].

### Zerebrale kavernöse Malformationen

Zerebrale kavernöse Malformationen („cerebral cavernous malformations“, CCM) kommen sporadisch wie auch als autosomal-dominant erbliche Erkrankung vor. Bei Letzteren ist das Auftreten multipler Läsionen charakteristisch. Als Ursache wurden bislang Mutationen in 3 Genen (*CCM1/KRIT1*, *CCM2/MGC4607* und

CCM3/PDCD10) identifiziert. Klinisch stehen epileptische Anfälle und intrazerebrale Blutungen im Vordergrund [9].

### Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT, M. Osler-Weber-Rendu)

Die HHT ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung des Gefäßbindegewebes. Neben den charakteristischen Teleangiektasien, die zu Komplikationen an verschiedensten Organen führen können, treten beim M. Osler auch zerebrale arteriovenöse Malformationen (AVM) und arteriovenöse Fisteln (AVF) auf. Die Häufigkeit wird mit bis zu 15% der Patienten mit M. Osler angegeben. Wegen der hohen Blutungsgefahr sind daher nach neueren Erkenntnissen Screeninguntersuchungen (kraniale Bildgebung) sinnvoll [1].

### Zerebrale Amyloidangiopathie (CAA)

Die meisten Fälle der CAA treten sporadisch auf, nur ein kleiner Teil ist erblich. Ursächlich sind Mutationen im „amyloid- $\beta$ -precursor-protein“ (APP) und anderen Genen. Am besten charakterisiert ist die autosomal-dominant vererbte und durch eine Punktmutation (E22Q) hervorgerufene holländische Variante (sog. „Dutch type“). Charakteristisch für die CAA sind das Auftreten von intrakraniellen Parenchymlutungen, Mikroblutungen (MRT) und eine demenzielle Entwicklung. Erbliche Formen zeichnen sich durch einen frühen Symptombeginn und schweren Verlauf aus [10].

### Autosomal-dominantes polyzystisches Nierenleiden (ADPKD)

Etwa 5–10% der Patienten mit dieser Erkrankung haben intrakranielle Aneurysmen. Die Inzidenz ist relativ hoch (1:400–1:1000), 85% der Fälle sind durch Mutationen im PKD1-Gen verursacht. Wegen der Blutungsgefahr ist bei diesen Patienten eine Kernspinalangiographie der intrakraniellen Gefäße als Screening zu empfehlen [6].

### Verschiedenes

Neben den oben genannten Erkrankungen können Schlaganfälle auch als Komplikationen von erblichen Kardiomyopathien, Herzrhythmusstörungen, Hämoglobinopathien, Gerinnungsstörungen, Fettstoffwechselstörungen und Vaskulopathien auftreten.

### Risikogene für Schlaganfall

Es wird angenommen, dass das individuelle Risiko für sporadische, multifaktorielle Formen des Schlaganfalls durch zahlreiche Gene beeinflusst wird. Die meisten der bislang identifizierten Risikogene wurden durch Kandidatengenansätze identifiziert, einige auch über genomweite Kopplungsanalysen. Die Identifikation und Validierung von Polymorphismen mit schwachen Effekten (relatives Risiko <1,5) erfordert große Fallzahlen (1000 Patienten und mehr). Allerdings konnten nur wenige der bislang publizierten Studien solche Zahlen liefern, was die Häufigkeit von unreplizierten Assoziationsstudien erklären dürfte. Im Folgenden werden einige der am intensivsten untersuchten Kandidatengene und Stoffwechselwege herausgegriffen. Für einen vollständigen Überblick wird auf die einschlägige Literatur verwiesen [2, 3]. Die Bedeutung von Risikogenen liegt u. a. in der Identifikation von Risikopersonen, der Entwicklung neuer Therapiestrategien und der Stratifizierung von Patienten in Richtung maßgeschneiderter Therapien (Pharmakogenomik).

### Homocysteinstoffwechsel

Erhöhte Homocysteinplasmaspiegel sind mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert (s. oben). Der durch einen häufigen Polymorphismus im 5'10'-Methylentetrahydrofolatreduktase- (*MTHFR*)-Gen hervorgerufene Aminosäureaustausch C677T macht das Enzym hitzeinstabil, führt im homozygoten TT-Genotyp, der bei ca. 10% der Bevölkerung vorliegt, zu einer Erhöhung der Homocysteinplasmaspiegel von ca. 20% und ist mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert [2, 3].

## Zusammenfassung · Abstract

medgen 2007 · 19:321–324  
DOI 10.1007/s11825-007-0039-x  
© Springer Medizin Verlag 2007

A. Gschwendtner · M. Dichgans  
**Genetik des Schlaganfalls**

### Zusammenfassung

Schlaganfälle umfassen ischämische Hirninfarkte, intrazerebrale Blutungen und Subarachnoidalblutungen. Monogene Erkrankungen sind zwar nur für einen geringen Teil der Schlaganfälle verantwortlich, bei jüngeren Patienten sind sie allerdings eine wichtige Differenzialdiagnose. Bei den sporadischen Fällen spielen genetische Einflüsse neben konventionellen Risikofaktoren eine in zunehmendem Maß als bedeutsam erkannte Rolle. Der Beitrag liefert eine Übersicht über die wichtigsten monogenen Schlaganfallsursachen und neuere Entwicklungen bei der Identifizierung von Risikogenen für den sporadischen Schlaganfall.

### Schlüsselwörter

Schlaganfall · Genetik

### Genetics of stroke

### Abstract

Genetic factors are important in influencing stroke risk. A variety of mendelian conditions are associated with an increased risk of stroke mostly through one or a few defined stroke mechanisms such as small vessel disease, large artery disease, or cardioembolism. Recent advances in high throughput genotyping have enabled the identification of susceptibility genes for cardiovascular risk including stroke. This article summarizes some of the recent discoveries in both mendelian stroke syndromes and sporadic stroke.

### Keywords

Stroke · Genetics

## Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Polymorphismen in Genen des RAAS scheinen das Schlaganfallrisiko zu beeinflussen. Am besten untersucht ist ein Insertions-/Deletions- (I/D-) Polymorphismus im Gen für das „angiotensin converting enzyme“ (ACE), das über die Produktion von Angiotensin II und den Abbau von Bradykinin den Gefäßtonus und den Blutdruck beeinflusst. Die ACE-Aktivität bei Individuen mit DD-Genotyp ist in etwa doppelt so hoch wie bei solchen mit dem II-Genotyp. Eine neuere Metaanalyse zeigte ein leicht erhöhtes Schlaganfallrisiko für den DD-Genotyp; seitdem sind mehrere Studien mit negativen Ergebnissen erschienen, die jedoch allesamt zu klein waren, um auch schwache Effekte zu detektieren [3].

## Gerinnungssystem

Genetische Veränderungen von Faktoren der plasmatischen Gerinnung, wie z. B. der Faktor-V-Leiden-Polymorphismus oder die Prothrombin-G20210A-Mutation sind einigen Studien zufolge mit einem erhöhten Risiko für ischämische Hirninfarkte assoziiert [2]. Die Datenlage ist allerdings kontrovers.

## Phosphodiesterase 4D (PDE4D)

Neueren Daten zufolge sind Polymorphismen im *PDE4D*-Gen in der isländischen Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle assoziiert. Die verantwortliche Genregion („STRK1-Lokus“) war zunächst durch eine genomweite Kopplungsanalyse identifiziert worden. Phosphodiesterasen spalten den „second messenger“ cAMP und nehmen so Einfluss auf zahlreiche zelluläre Vorgänge. Der PDE4D-Isoform werden v. a. Effekte auf Endothelien, glatte Gefäßmuskelzellen und inflammatorische Zellen zugeschrieben. Die ursprünglichen Befunde konnten in Replikationsstudien bislang allerdings nicht bestätigt werden [3].

## „Arachidonate 5-lipoxygenase activating protein“ (ALOX5AP)

Ein häufiger Haplotyp („HapA“) im *ALOX5AP*-Gen war in der isländischen Bevölkerung mit einem 1,8-fachen relativen Risiko für Herzinfarkt und einem 1,7-fachen Risiko für Schlaganfall assoziiert. Replikationsstudien in anderen Populationen haben unterschiedliche Ergebnisse geliefert. *ALOX5AP* hat eine wichtige Funktion im Leukotriensignalweg, dem eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Atherosklerose zugeschrieben wird [3].

## Epoxidhydrilase Typ 2 (EPHX2)

Neueren Befunden zufolge beeinflussen Polymorphismen in dem Gen für die lösliche Form der Epoxidhydrilase (Typ 2, EPHX2) das Schlaganfallrisiko ([8], eigene unveröffentlichte Ergebnisse). EPHX2 spielt eine wichtige Rolle im Eicosanoidstoffwechsel, Mechanismus könnte ein protektiver Effekt auf Neurone bei Ischämien sein [8].

## Intrakranielle Aneurysmen und Subarachnoidalblutung (SAB)

Epidemiologische Studien zeigen einen starken Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung intrakranieller Aneurysmen und damit auf das Auftreten einer SAB. Das Risiko einer SAB steigt um den Faktor 4–6 wenn Verwandte 1. Grades von der Erkrankung betroffen sind. In den letzten Jahren wurden über genomweite Kopplungsanalysen zahlreiche Geneorte eingegrenzt. Zu den wenigen konkreten Assoziationen, die berichtet wurden, gehört ein Risikohaplotyp, der die 3'-untranslatierte Region des Elastingens (*ELN*) und das gesamte „LIM-domain-kinase-1-Gen“ (*LIMK1*) umfasst [4].

## Ausblick

Hier konnte nur eine Auswahl von Kandidatengen vorgestellt werden. Die Möglichkeiten zur Hochdurchsatzgenotypisierung und zur statistischen Analyse der immer größeren Datenmengen entwickeln sich rapide. Zum limitierenden Faktor bei der Identifikation weiterer Assoziationen wird damit in zunehmendem

Maße die Verfügbarkeit von großen und v. a. klinisch gut charakterisierten Patientenkollektiven.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. M. Dichgans**  
Neurologische Klinik und Poliklinik,  
Klinikum Großhadern,  
Ludwig-Maximilians-Universität München,  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
martin.dichgans@med.uni-muenchen.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL (2003) Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 79: 18–24
- Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P (2004) Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol* 61: 1652–1661
- Dichgans M (2007) Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 6: 149–161
- Dichgans M, Hegele RA (2007) Update on the genetics of stroke and cerebrovascular disease 2006. *Stroke* 38: 216–218
- Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM (2004) Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 35: 212–227
- Gieteling EW, Rinkel GJ (2003) Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. *J Neurol* 250: 418–423
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A et al. (1996) Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 383: 707–710
- Koerner IP, Jacks R, DeBarber AE et al. (2007) Polymorphisms in the human soluble epoxide hydrolase gene EPHX2 linked to neuronal survival after ischemic injury. *J Neurosci* 27: 4642–4649
- Labauge P, Denier C, Bergametti F, Tournier-Lasserre E (2007) Genetics of cavernous angiomas. *Lancet Neurol* 6: 237–244
- Maia LF, Mackenzie IR, Feldman HH (2007) Clinical phenotypes of cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci* (Epub ahead of print)