

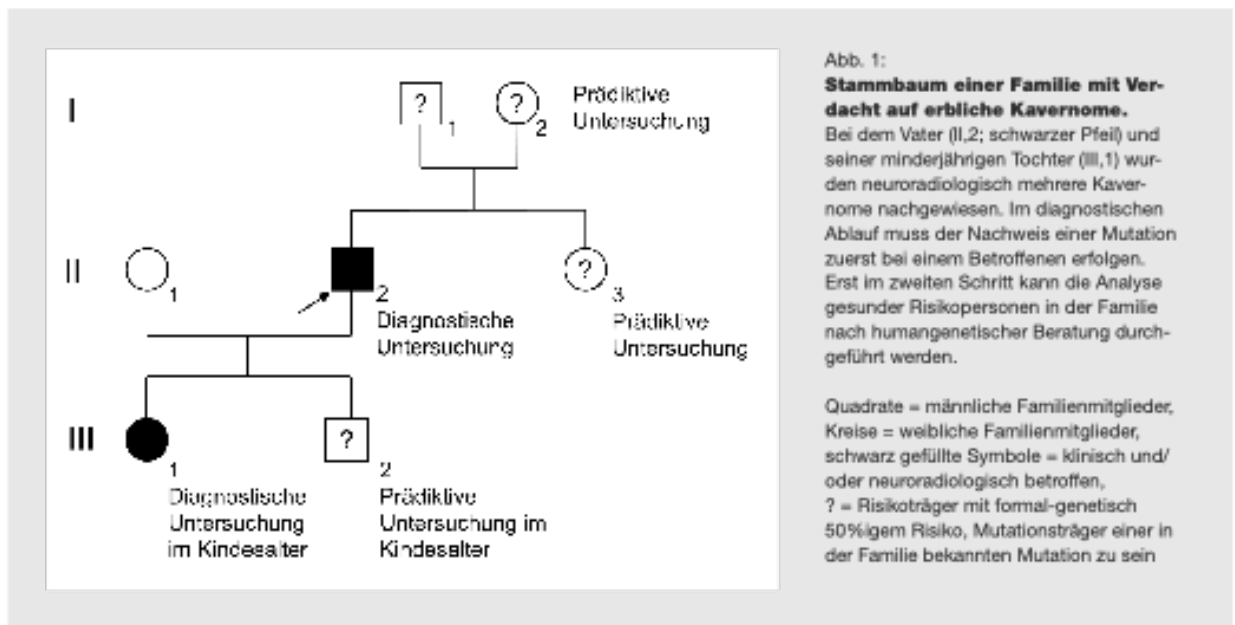
# Sind meine kavernösen Gefäßfehlbildungen erblich?

## Ablauf humangenetischer Untersuchungen am Beispiel familiärer Kavernome

Dr. med. M. Rath & Prof. Dr. med. U. Felbor

Eine weitere oft gestellte Frage lautet beispielsweise: „Bei meinem Bruder und seiner Tochter wurde eine Mutation im *CCM1*-Gen festgestellt. Ich bin gesund, möchte aber gerne wissen, ob ich auch Trägerin dieser Mutation bin. Wie kann ich mich testen lassen?“

Die Titelfrage „Sind meine kavernösen Gefäßfehlbildungen erblich?“ stellen Patienten, die bereits betroffen sind, oder Eltern von betroffenen Kindern (Abbildung 1). Hierbei handelt es sich um die Abklärung einer bereits bestehenden Erkrankung bzw. eine diagnostische humangenetische Untersuchung. Diese kann grundsätzlich von jedem Arzt veranlasst werden. Die Analyse der entnommenen Blutprobe wird in speziellen humangenetischen Einrichtungen durchgeführt. Die entsprechenden Auftragsformulare mit begleitenden Informationen und den notwendigen Einverständniserklärungen können von der Internetseite dieser Einrichtungen heruntergeladen werden.



Die zweite Frage stellt ein gesundes Familienmitglied, welches ein 50%iges Risiko hat, ebenfalls die in der Familie bekannte krankheitsverursachenden Veränderung (= Mutation) zu tragen. Hierbei handelt es sich um eine vorhersagende (= prädiktive) genetische Untersuchung auf eine mögliche zukünftige Erkrankung. Diese darf laut Gendiagnostikgesetz nur nach genetischer Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik oder einen Arzt mit der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung veranlasst werden.

*Zerebrale kavernöse Malformationen (cerebral cavernous malformations = CCM), auch kavernöse Angiome oder Kavernome genannt, können familiär auftreten und folgen dann einem autosomal-dominanten Erbgang.*

Das bedeutet, dass Verwandte 1. Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) ein 50%iges Risiko haben, ebenfalls Träger einer zuvor in der Familie identifizierten Mutation zu sein. Hauptmerkmal der familiären bzw. erblichen Kavernomatose sind eine positive Familienanamnese und/oder das Vorkommen mehrerer Kavernome bei einer betroffenen Person (Tabelle 1).

Einschlusskriterien für eine diagnostische molekulargenetische Untersuchung:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Positive Familienanamnese</li><li>• Multiple Kavernome bei einer Person</li></ul>
Eine Mutationsanalyse bei Patienten mit einem einzelnen Kavernom ist <u>nicht</u> indiziert.

Tabelle 1

Im Rahmen einer diagnostischen molekulargenetischen Untersuchung wird zunächst bei einem betroffenen Familienangehörigen eine Blutprobe entnommen und nach einer Mutation in den *CCM1*-, *CCM2*- oder *CCM3*-Genen gesucht. Wird bei einem Betroffenen eine Mutation gefunden, kann anschließend Risikopersonen in der Familie eine eindeutige prädiktive Diagnostik angeboten werden. Der Ausschluss einer familienspezifischen Mutation senkt das Erkrankungsrisiko auf das der Allgemeinbevölkerung und nimmt damit etwa der Hälfte der Risikopersonen die Angst vor Komplikationen. Auf klinische und neuroradiologische Kontrolluntersuchungen kann verzichtet werden. Bei Nachweis der zuvor in der Familie gefundenen Mutation können individuelle Vorsorgeuntersuchungen und -maßnahmen erfolgen.

Wenn die Einschlusskriterien für eine molekulargenetische Analyse strikt eingehalten werden, ist die Wahrscheinlichkeit, eine Mutation zu finden, bei familiären Kavernomen sehr hoch. Bei etwa 90% der Patienten mit positiver Familienanamnese und bei etwa 60% der Patienten mit multiplen Kavernomen, aber leerer Familienanamnese, werden Mutationen in den drei *CCM*-Genen gefunden.

Es hat sich herausgestellt, dass auch bei klinisch leerer Familienanamnese ein Elternteil eines Patienten mit multiplen Kavernomen und *CCM*-Genmutation Anlageträger für die beim Kind identifizierte *CCM*-Genmutation sein kann und dann oft ebenfalls kleine, klinisch unauffällige Kavernome im Gehirn aufweist. Das Phänomen, dass nicht jeder Mutationsträger auch klinische Symptome zeigt, bezeichnet man als unvollständige Penetranz. Bei der familiären Kavernomatose erkranken durchschnittlich nur etwa 62% der Mutationsträger. Zudem kann Erscheinungsbild und Schweregrad der Krankheit von Kopfschmerzen über Krampfanfälle bis hin zu hämorrhagischen Schlaganfällen sehr unterschiedlich sein.

In seltenen Fällen kann es sich bei *CCM*-Mutationsträgern ohne Familienanamnese um eine Neumutation handeln, die in der elterlichen Keimbahn stattgefunden hat. Neumutationen können ebenso wie die ererbten an Nachkommen weitervererbt werden.

Eine Erklärung für die niedrigere Mutationsdetektionsrate bei Patienten mit multiplen Kavernomen ohne Familienanamnese sind somatische Mutationen. Hierbei handelt es sich um Mutationen, die sich erst in einer frühen Zellteilung nach der Befruchtung ereignet haben. Diese können in den routinemäßig untersuchten weißen Blutzellen nicht vorliegen und somit der Routinediagnostik entgehen.

Erst wenn im Rahmen wissenschaftlicher Studien ein zweites Gewebe untersucht wird – z.B. Mundschleimhaut oder Hautfibroblasten – erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass eine solche Mutation entdeckt wird. Wenn eine somatische Mutation in den Ei- oder Samenzellen vorkommt, kann sie ebenfalls an Nachkommen weitergegeben werden.

Je nach Studie tragen 60-63% der Patienten mit nachweisbar erblichen Kavernomen krankheitsverursachende Veränderungen im *CCM1*-Gen, 18-19% im *CCM2*-Gen und 18-22% im *CCM3*-Gen (Tabelle 2). Fast alle bekannten Mutationen führen zu einem vorzeitigen Stoppkodon, d.h. die Proteinsynthese wird vorzeitig abgebrochen. Ferner kann auch eine ganze *CCM1*-, *CCM2*- oder *CCM3*-Genkopie fehlen. Seit einigen Jahren werden mit Hilfe von neuen Hochdurchsatzsequenzierverfahren neue *CCM*-Gene gesucht. In diese Studien werden Familien ohne nachweisbare Mutation in den derzeit bekannten *CCM1-3*-Genen eingeschlossen.

*Die Art der identifizierten Mutation lässt im Einzelfall keinen Rückschluss auf den individuellen Krankheitsverlauf zu.*

Gen	Erstbeschreibung	Mutationshäufigkeit	Mittleres Alter bei molekulargenetischer Diagnostik	Symptomatik	Penetranz
<i>CCM1</i>	1999	60-63 %	30,5 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kopfschmerzen</li> <li>▪ epileptische Anfälle</li> <li>▪ Neurologische Ausfallserscheinungen</li> <li>▪ hämorrhagische Schlaganfälle</li> <li>▪ Gefäßfehlbildungen der Haut und der Netzhaut des Auges</li> </ul>	63 %
<i>CCM2</i>	2003	18-19 %	40 Jahre		55 %
<i>CCM3</i>	2005	18-22 %	18 Jahre		68 %

Tabelle 2

Gewisse Tendenzen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass die Penetranz der Mutationen unvollständig und der klinische Verlauf variabel ist. So wurden einerseits *CCM1*-Mutationsträger beobachtet, die die Zeit ihres Lebens kein Kavernom und keine klinischen Symptome entwickelten. Andererseits sind in der Literatur vereinzelt auch schwere Verläufe bereits im Kleinkindalter beschrieben worden. Eine vorhersagende genetische Analyse im Kindesalter ist bei der familiären Kavernomatose grundsätzlich möglich, weil sinnvolle medizinische Maßnahmen zur Prävention von Komplikationen ergriffen werden können.<sup>1</sup> Sie darf jedoch nur nach humangenetischer Beratung und sorgfältiger Abwägung aller Vor- und Nachteile durchgeführt werden.

<sup>1</sup> Gendiagnostik-Kommission (GEKO) (2011) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG. Bundesgesundheitsbl 54:1257–1261.