

Vortrag von Prof. Rath zum Thema „Genetik zerebraler kavernöser Malformationen“

Am 15. Mai 2024 durften wir Herrn Prof. Dr. med. habil. Matthias Rath und 24 Interessierte im Rahmen unseres Ärzte-Zoom begrüßen. Er ist Facharzt für Humangenetik und seit Ende 2022 Professor für Humangenetik an der MSH Medical School Hamburg. Er beschäftigt sich seit ca. 10 Jahren mit der Genetik der zerebralen kavernösen Malformationen (CCM) und hat sich daher sehr über die Einladung gefreut.

Nach einer kurzen persönlichen Vorstellung startete Prof. Rath seinen Vortrag, in dem er mittels seiner Präsentation die Grundlagen der Genetik der zerebralen kavernösen Malformationen (CCM) erklärte. Abgerundet wurde der Vortrag durch die anschließende Fragerunde, in der die Teilnehmer die Möglichkeit hatten, konkrete Anliegen zu äußern oder Fragen zu stellen. Sie haben den Vortrag von Prof. Rath verpasst? Dann finden Sie nachfolgend die Kernaussagen zum Nachlesen.

Einleitung zur Genetik zerebraler kavernöser Malformationen (CCM)

Zerebrale und spinale Kavernome sind Gefäßfehlbildungen im Gehirn und Rückenmark mit einem maulbeerartigen Erscheinungsbild. Sie verursachen durch ihre Blutungsneigung Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, Lähmungen und andere neurologische Defizite.

Häufigkeit

Kavernome an sich sind gar nicht so selten mit einem Vorkommen bei 1 auf 200 Personen der Allgemeinbevölkerung. In der Genetik spricht man von selten, wenn 1 auf 2000 Personen diese Erkrankung haben. Von den Kavernom-Erkrankten insgesamt sind jedoch nur 6-7% von der erblichen Form betroffen, die mit einer spezifischen Erbgutveränderung einhergeht. Diese sogenannte „familiäre Form“ ist damit selten und hat spezifische Konsequenzen für die Betroffenen und deren Familien.

Diagnostik der familiären Form

Mit nur 1 von 3500 Personen als Betroffene der Allgemeinbevölkerung insgesamt mit der Erkrankung ist diese Form per Definition eine seltene Erkrankung.

Wann muss man an die erbliche Form denken? Hierzu gibt es spezifische Kriterien:

- a) positive Familiengeschichte (bereits Betroffene in der Familie bekannt)
- b) mehrere Kavernome (ohne positive Familiengeschichte)

Beides sind Indikationen für eine genetische Abklärung.

Erbliche Kavernome haben einen anderen Mechanismus als sporadische, die mit einer sogenannten DVA, einer venösen Anomalie, einhergehen, aus der die Kavernome entstehen.

Die erbliche Form der Kavernome

3,2 Milliarden Bausteine des menschlichen Genoms gibt es. Man würde bei 1 Sekunde pro Buchstabe und 24 Stunden pro Tag circa 100 Jahre benötigen, um alle Bausteine vorzulesen. Schon der Austausch eines einzigen Bausteins kann zur erblichen CCM-Erkrankung führen.

Im Zusammenhang mit der erblichen Form von Kavernomen sind 3 Gene bekannt, die verändert sein können: CCM1, CCM2 und CCM3. In der Regel ist nur eines davon verändert.

Diese Gene haben wichtige Funktionen in den sogenannten Endothelzellen, um Blutungen zu verhindern.

Was ist der Wert der Humangenetik dabei? Was kann sie bei seltenen Erkrankungen leisten?

Sie kann zum Ende einer Diagnose-Odyssee beitragen und so mit klinischen Informationen weiterhelfen. Auch kann sie dadurch Zugang zur Forschung erleichtern und die Familien genauer beraten und informieren, um Antworten auf das WARUM und die Folgen zu bekommen.

Genetische Diagnostik

Wie und von wem darf eine genetische Diagnostik eingeleitet werden? Hier gibt es viele Unklarheiten, auch unter den niedergelassenen Medizinern. Häufig wird einfach eine Überweisung zur Humangenetik ausgestellt. Aber: Jeder Arzt darf eine diagnostische genetische Untersuchung einleiten.

Bei auffälligen Untersuchungsergebnissen ist natürlich eine genetische Beratung notwendig und sinnvoll, aber das muss nicht zwingend vorher erfolgen.

Es gibt nur eine Ausnahme: Eine prädiktive (vorhersagende) Untersuchung – die Abklärung eines Risikos in der Zukunft (bei bsp. gesunden Kindern betroffener Familien) – darf nur durch Fachärzte der Humangenetik oder andere speziell qualifizierte Ärzte eingeleitet werden.

Für die genetische Abklärung braucht man zwei Blutproben. Eine würde zwar reichen, aber mit einer zweiten Blutprobe kann man das Ergebnis noch ein zweites Mal überprüfen, um ganz sicher zu sein.

Es wird außerdem ein Überweisungsschein für die genetische Untersuchung benötigt.

Ganz wichtig ist dabei, dass diese Labor-Diagnostik nicht das Laborbudget des Hausarztes belastet, sodass dies kein Hemmnis für eine Einleitung einer diagnostischen Untersuchung darstellen sollte.

Konsequenzen einer erblichen CCM für Familienangehörige

Wesentlich ist dabei die Unterscheidung der sporadischen, also zufällig entstandenen Mutation (spontane Mutationsereignisse) von der erblichen, bei der in jeder Körperzelle die Veränderung des Erbgutes bereits vorhanden ist.

Welche Risiken ergeben sich daraus für die Angehörigen? Der Vererbungsmechanismus bedeutet eine Wahrscheinlichkeit von 50% Zufall, die ursächliche Erbgutveränderung mitzubekommen. Wie die veränderte Komponente weitergegeben werden, bestimmt sich dabei aus dem Verwandtschaftsverhältnis:

1. Grad 50% (Kind, Mutter, Vater, Geschwister)
2. Grad 25% (Großeltern, Enkelkinder, Halbgeschwister, Onkel, Tante, Nichte, Nefte)
3. Grad 12,5% (Urgroßeltern, Urenkel, Cousin/Cousine 1. Grades, Großtante, Großonkel)
- 4.

Aber: Erkrankungsrisiko ≠ sichere Erkrankung

Nicht jeder Träger einer pathogenen Erbgutveränderung entwickelt Symptome. Man nennt dies unvollständige Penetranz.

Kliniknahe CCM-Forschung

Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit zwei Themen:

1. Welche genetischen Veränderungen führen zur erblichen CCM-Erkrankung?
2. Wie kommt es von der Erbgutveränderung zur CCM-Entstehung? – welche Mechanismen. Wie kann man das dann verhindern, dass die bluten oder wachsen

Es ist wie die Suche nach der Nadel im Heuhaufen. Bei einer positiven Familiengeschichte ist die Wahrscheinlichkeit eines auffälligen Befundes extrem hoch, bis zu 98%.

Bei nicht familiären Fällen mit mehreren Kavernomen ist diese Wahrscheinlichkeit mit 60% deutlich geringer.

Einige Genomvarianten sind schwierig nachzuweisen mit den klassischen diagnostischen Verfahren.