

1 Einleitung

1.1 Der Schlaganfall

1.1.1 Definition und Pathophysiologie

Der Schlaganfall ist eine der am längsten bekannten Krankheiten, gehört jedoch nach wie vor zu den wenig verstandenen. Er stellt die verbreitetste lebensbedrohende neurologische Erkrankung dar und ist nach der KHK und Krebserkrankungen die dritthäufigste Todesursache in der westlichen Welt (11, 12, 14, 15, 17, 27, 33, 47, 55). In Deutschland starben 1995 über 100.000 Menschen an einem Schlaganfall (47). Die WHO definierte den Schlaganfall 1980 als „sich rasch entwickelnde klinische Symptome einer fokalen, bisweilen globalen, zerebralen Funktionsstörung, offensichtlich infolge keiner anderen als vaskulären Ursache, die länger als 24 Stunden andauern oder zum Tode führen“ (12). Diese Definition kann grundlegend als allgemein gültig angesehen werden, obwohl das Kriterium der 24-Stunden-Frist heute aufgrund von Veränderungen in der modernen Bildgebung auch schon innerhalb dieses Zeitraums immer wieder infrage gestellt wird.

Klinische Schlaganfälle unterliegen den zwei pathophysiologischen Hauptmechanismen Hämorrhagie und Ischämie, wobei die hämorrhagischen nach der Lokalisation in Subarachnoidalblutung (SAB) und intrazerebrale Blutung (ICB) zu unterteilen sind. Alle haben ihren jeweils eigenen pathogenetischen sowie genetischen Hintergrund (41) und treten verschieden häufig auf. Für diesbezügliche Angaben wird oft die vom US-amerikanischen National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) 1978 initiierte Stroke Data Bank (SDB) herangezogen, für die insgesamt 1.805 Patienten mit einem plötzlich aufgetretenen und länger als 24 Stunden anhaltenden fokalen neurologischen Defizit nicht konvulsiver Genese in vier Universitätskliniken der USA untersucht wurden (**Abbildung 1**) (14).

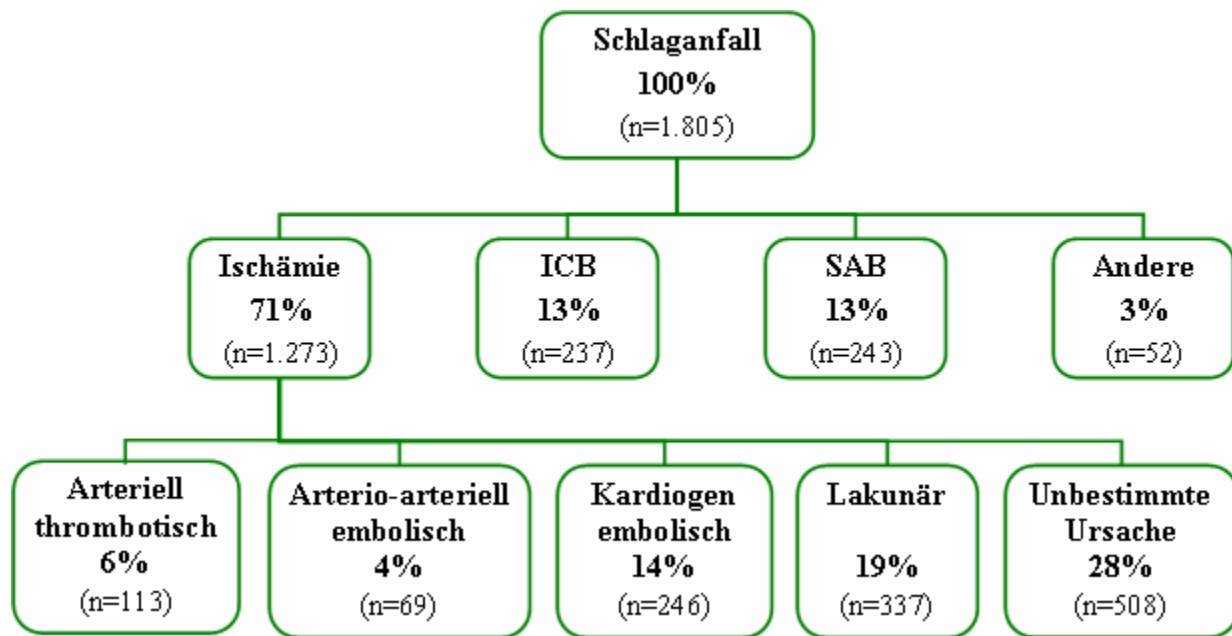


Abbildung 1: Schlaganfall-Klassifikation mit Häufigkeiten gemäß Stroke Data Bank des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (nach 14)

ICB: intrazerebrale Blutung; SAB: Subarachnoidalblutung

Ischämische Infarkte, die die Mehrzahl aller Schlaganfälle ausmachen und um die es im Folgenden gehen soll, können nach ihrer Ätiologie gemäß der Kriterien des Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST-Kriterien) in verschiedene Subtypen klassifiziert werden (1):

1. Atherosklerose der großen Arterien (arteriell thrombotischer und arterio-arteriell embolischer Infarkt),
2. kardiale Embolie (kardiogen embolischer Infarkt),
3. Verschluss kleiner Arterien (lakunärer Infarkt),
4. andere bestimmte Ursache, z. B. Vaskulopathien (exkl. Atherosklerose), Hyperkoagulabilität oder hämatologische Erkrankungen,
5. unbestimmte Ursache.

Angaben zu den Häufigkeiten der einzelnen Subtypen schwanken in verschiedenen Untersuchungen. Die Gründe hierfür liegen zum einen in regionalen oder ethnischen Differenzen, zum anderen jedoch auch in der unterschiedlichen Art und Weise der Klassifikation zum Durchführungszeitpunkt der jeweiligen Untersuchung. So wurden im 1972 initiierten Harvard

Cooperative Stroke Registry die Patienten mit ischämischen Schlaganfällen lediglich in die Subtypen 1 bis 3 unterteilt, was besonders zu einer Häufung des ersten Subtyps führte. Durch die Einführung von Infarkten unbestimmter Ursache als zusätzliches Klassifikationskriterium verschoben sich in späteren Untersuchungen die Relationen teilweise erheblich (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Subtypen ischämischer Schlaganfälle mit jeweiligen Häufigkeiten (als prozentualer Anteil aller einbezogenen Patienten mit ischämischen Schlaganfällen) in verschiedenen krankenhausbezogenen Studien

| Subtyp | 1. | 2. | 3. | 4. | 5. |
|---|-------|-----|-------|-----|-----|
| Harvard Cooperative Stroke Registry – USA (694 Patienten ab 1972, davon 579 mit ischämischem Schlaganfall) (39) | 58% | 19% | 23% | --- | --- |
| Lausanne Stroke Registry – Schweiz (1.000 Patienten ab 1982, davon 891 mit ischämischem Schlaganfall) (5) | 43% | 18% | 15% | 16% | 8% |
| Stroke Data Bank – USA (1.805 Patienten 07/1983–06/1986, davon 1.273 mit ischämischem Schlaganfall) (14) | 14% | 19% | 27% | --- | 40% |
| Yonsei Stroke Registry – Korea (1.000 Patienten 10/1994–03/1999 mit ischämischem Schlaganfall) (31) | 16,5% | 18% | 21,5% | 3% | 41% |

Insgesamt kann man also davon ausgehen, dass je etwa 20% dem 1. und 2., ca. 20-30% dem 3., <5% dem 4. und etwa 30-40% dem 5. Subtyp zugeordnet werden können (12).

1.1.2 Epidemiologie des Schlaganfalls

Die Inzidenz klinischer Schlaganfälle variiert stark. Sie bewegt sich je nach Region und Geschlecht etwa zwischen 100 und 300 pro 100.000 und Jahr (6, 10, 16, 21, 28, 33, 47, 51, 55) und steigt exponentiell mit dem Alter an (6, 49, 55). In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass jährlich mehr als 700.000 Personen in den USA erkranken (17, 24), in der BRD erleiden laut Gesundheitsbericht für Deutschland fast 500.000 Menschen jährlich einen Schlaganfall (47). Allerdings existieren hier Unterschiede hinsichtlich der Subtypen ischämischer Schlaganfälle. Nach dem populationsbasierten Erlangen Stroke Project betragen die Inzidenzraten (95% KI) für kardioembolische 30,2 (25,6-35,7),

mikroangiopathische 25,8 (21,5-30,9) und makroangiopathische Schlaganfälle 15,3 (12,0-19,3) pro 100.000, jedoch wiederum mit geschlechtsspezifischen Differenzen, vor allem in der letztgenannten Untergruppe (Frauen 9,2 resp. Männer 23,6 pro 100.000) (28).

Die klinischen Folgen eines Schlaganfalls sind oft schwerwiegend. Einen ersten Schlaganfall überleben etwa 80-85% der Patienten in der Akutphase, von diesen erleiden 8-15% im ersten Jahr ein Zweitereignis, wobei das Risiko in den ersten Wochen am höchsten ist (10). Bei etwa der Hälfte der Patienten, die einen Schlaganfall überlebt haben, tritt eine Hemiparese auf, von denen wiederum jeder Zweite gehunfähig ist, ein Drittel leidet an einer klinischen Depression und ein Sechstel an einer Aphasie (15). Auch an den finanziellen Aufwendungen wird die Tragweite dieser Erkrankung deutlich, wobei ein Vergleich zwischen verschiedenen Ländern aufgrund der unterschiedlichen Epidemiologie sowie Therapie von Schlaganfällen nur begrenzt möglich ist. In Deutschland lagen nach Schätzungen die direkten Kosten zur Behandlung zerebrovaskulärer Erkrankungen 1994 bei knapp DM 12,2 Mrd. (€ 6,2 Mrd.), wovon DM 8,9 Mrd. (€ 4,6 Mrd.) auf die stationäre Versorgung entfielen (47). In den USA betragen die direkten und indirekten Kosten bezüglich Schlaganfall mehr als US\$ 50 Mrd. pro Jahr (17).

In der krankenhausbasierten Berlin Acute Stroke Study, bei der 383 Patienten mit ischämischem Schlaganfall (65%), TIA (30%) und hämorrhagischem Schlaganfall (5%) in die Kostenanalyse einbezogen wurden, wurden für den Zeitraum von 12 Monaten nach Krankenhausaufnahme krankheitsbezogene mittlere Kosten (\pm SD) von insgesamt € 11.466 (\pm 9.384) pro Patient ermittelt. Diese setzten sich aus direkten Kosten von € 9.452 (\pm 7.599), welche sich hauptsächlich auf den initialen Krankenhausaufenthalt, die Rehabilitation sowie stationäre Wiederaufnahmen verteilten, und indirekten Kosten von € 2.014 (\pm 5.312) zusammen (**Abbildung 2**). Betrachtete man lediglich die Subgruppe der ischämischen Schlaganfälle, ergaben sich mittlere Gesamtkosten von € 12.366 (\pm 9.397) pro Patient, wovon 17% auf indirekte Kosten entfielen (42). Welchen Anteil an der Behandlung und damit auch an den Kosten geriatrische Abteilungen bzw. Einrichtungen hatten, wurde nicht im Einzelnen untersucht. Es ist jedoch zu vermuten, dass die Geriatrie hauptsächlich in den Bereichen Rehabilitation und Wiederaufnahmen repräsentiert ist.

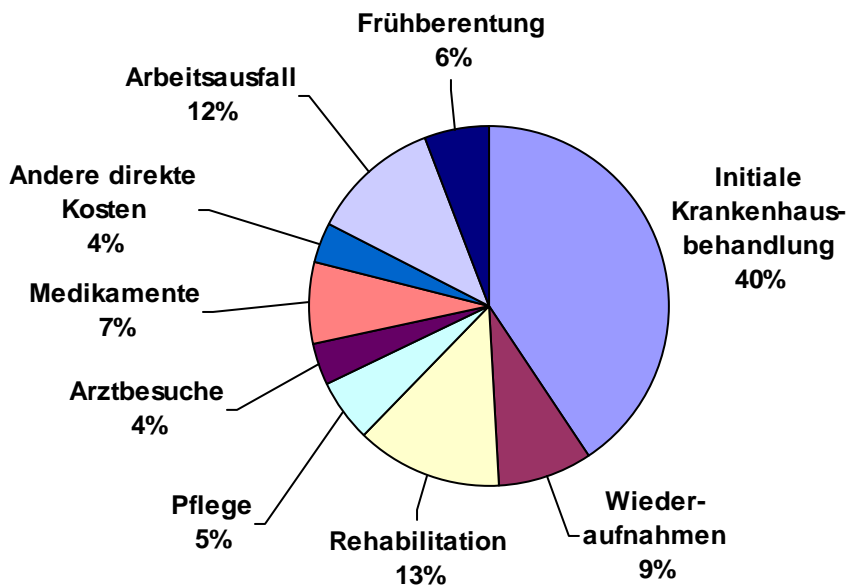


Abbildung 2: Verteilung der Gesamtkosten der ersten 12 Monate nach Auftreten eines Schlaganfalls aus Daten der Berlin Acute Stroke Study (nach 42)

Im Erlangen Stroke Project, das mit seinem populationsbezogenen Design auf einer differentiellen Datensammlung basierte, wurden mittlere direkte Kosten von € 18.517 im ersten Jahr nach dem ersten ischämischen Schlaganfall berechnet. Hierbei wurde lediglich nach stationären, ambulanten, Rehabilitations- und Pflegekosten aufgeschlüsselt, wobei die Rehabilitationskosten mit einem Anteil von 37% sogar etwas höher als die Kosten der stationären Behandlung (36%) lagen. In den folgenden vier Jahren entstanden jährliche Kosten von durchschnittlich € 5.479 pro Patient, woraus Lebenszeitkosten von insgesamt € 43.129 für einen Hirninfarkt-Patienten berechnet wurden. Dies bedeutete Ausgaben für die deutschen Kranken- und Pflegekassen von schätzungsweise € 108,6 Mrd. bis zum Jahr 2025 (27).

1.1.3 Risikofaktoren für Schlaganfälle

Nach heutigen Erkenntnissen wird der Schlaganfall als eine multifaktorielle Erkrankung angesehen, wobei starke Wechselwirkungen zwischen genetischen und Umweltfaktoren existieren (41). Es gibt verschiedene, zum Teil gut untersuchte Risikofaktoren, die zu dieser Erkrankung führen können (10). Dabei spielen einzelne Faktoren erwartungsgemäß verschiedene Rollen bezüglich der

Schlaganfall-Typen, weshalb im Folgenden nur die Risikofaktoren für ischämische Schlaganfälle dargestellt sind (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Risikofaktoren (RF) für ischämische Schlaganfälle (nach 17)

| Nicht beeinflussbare RF | Gut untersuchte beeinflussbare RF | Weniger gut untersuchte bzw. potenzielle beeinflussbare RF |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Lebensalter • Geschlecht • Ethnische Zugehörigkeit • Positive Familienanamnese bezüglich Schlaganfall/TIA • Niedriges Geburtsgewicht | <ul style="list-style-type: none"> • Bestehende kardiovaskuläre Erkrankung • Arterielle Hypertonie • Nikotinkonsum • Diabetes mellitus • Vorhofflimmern • Dyslipidämie (Cholesterin ↑, HDL-Cholesterin ↓) • Asymptomatische Karotis-Stenose • Sichelzellenkrankheit • Postmenopausale Hormonsubstitution • Ernährung (Na⁺ ↑, K⁺ ↓, Obst und Gemüse ↓) • Bewegungsmangel • Adipositas, v. a. abdominelle Adipositas | <ul style="list-style-type: none"> • Metabolisches Syndrom • Alkoholabusus • Drogenabusus (inkl. Kokain, Amphetamine und Heroin) • Hormonelle Kontrazeption • Nächtliche Atemregulationsstörungen (Schlafapnoe) • Migräne • Hyperhomocysteinämie • Erhöhtes Lipoprotein(a) • Erhöhte Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A₂ • Hyperkoagulabilität • Inflammatorische und infektiöse Prozesse |

Gut untersuchte beeinflussbare Risikofaktoren: eindeutiger epidemiologischer Nachweis sowie mittels randomisierter Prüfung nachgewiesene Risikoreduktion bei Modifikation des jeweiligen Faktors;

Weniger gut untersuchte bzw. potenzielle beeinflussbare Risikofaktoren: kein eindeutiger epidemiologischer Nachweis oder kein Nachweis der Reduktion des Schlaganfall-Risikos mittels randomisierter Prüfung;

TIA: Transitorische ischämische Attacke; Na⁺: Natrium-Zufuhr; K⁺: Kalium-Zufuhr

Zum Risikofaktor Hyperkoagulabilität liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Ursache sind verschiedene erworbene und angeborene Störungen des Gerinnungssystems. Charakteristisches und häufiges Symptom dieser Thrombophilien sind Venenthrombosen, wesentlicher seltener können auch, dann oft im Zusammenhang mit Atherosklerose, arterielle Thromboembolien auftreten, so auch im zerebrovaskulären Stromgebiet. Am wahrscheinlichsten ist die Assoziation mit arteriellen

Thrombosen beim Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern (APLA). Dies gilt insbesondere für Frauen, wobei sich vor allem bei jungen Frauen mit ischämischem Schlaganfall eine höhere Prävalenz von APLA zeigt (**Tabelle 3**) (17). Ein Vergleich verschiedener Untersuchungen ist jedoch schwierig, nicht zuletzt weil unterschiedliche Messmethoden verwendet wurden.

Auch andere kongenitale Gerinnungsstörungen wurden in Einzelfallberichten immer wieder mit Hirninfarkten in Verbindung gebracht. Die Mehrzahl der Fall-Kontroll-Studien zu Faktor V-Leiden- oder Prothrombin 20210-Mutation bzw. Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Mangel jedoch zeigte keinen Zusammenhang zur Schlaganfallhäufigkeit (**Tabelle 3**) (17).

Tabelle 3: Risikofaktor Hyperkoagulabilität (nach 17)

| | Prävalenz | RR bzw. OR (95% KI) |
|---|-----------|-------------------------------|
| Antiphospholipid-Antikörper (APLA) | | |
| - Männer | 19,7% | 1,3 (0,7-2,3) ^I |
| - Frauen, gesamt | 17,6% | 1,9 (1,1-3,5) ^I |
| - Frauen, Alter 15–44 Jahre | 26,9% | 1,9 (1,24-2,83) ^{II} |
| Faktor V-Leiden-Mutation (APC-Resistenz) | 7,7% | 0,92 (0,56-1,53) |
| Prothrombin 20210-Mutation (Faktor II-Dimorphismus) | 3,7% | 1,9 (0,5-6,2) |
| Protein C-Mangel | 2,0% | 0,7 (0,2-3,1) |
| Protein S-Mangel | 1,0% | 0,9 (0,1-6,7) |
| Antithrombin (AT III)-Mangel | 4,1% | 1,3 (0,5-3,3) |

^I adjustiert für Alter, vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung, systolischen Blutdruck, Diabetes, Rauchen, Plasma-CRP, Gesamt- und HDL-Cholesterin;

^{II} adjustiert für Alter, Rauchen, Hypertonie, Diabetes, Angina pectoris, Ethnie, BMI und HDL-Cholesterin;

RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall

1.2 Genetische Aspekte zerebrovaskulärer Erkrankungen

Für die Entwicklung von Schlaganfällen bzw. deren einzelnen Risikofaktoren wird neben Umwelteinflüssen immer wieder die Bedeutung der genetischen Komponente diskutiert.

1.2.1 Monogenetische, mit Schlaganfall assoziierte Erkrankungen

Es gibt verschiedene, meist seltene Defekte einzelner Gene, die immer wieder mit Schlaganfällen einhergehen. Dabei sind die verschiedenen genetischen Erkrankungen in der Regel mit jeweils einem bestimmten pathophysiologischen Hirninfarkt-Mechanismus verbunden (18, 19).

Zum thrombotischen bzw. thromboembolischen Schlaganfall können

- metabolische Erkrankungen wie Homocysteinurie, bei der es infolge einer Mutation des Cystathionin- β -Synthase-Gens auf Chromosom 21q22.3 zu exzessiven Homocystein-Plasmakonzentrationen $>100 \mu\text{mol/l}$ kommt, und mit vorzeitiger Atherosklerose assoziierte hereditäre Dyslipidämien, z. B. familiäre Hypoalphalipoproteinämie und monogenetische familiäre Hypercholesterinämie, sowie
- hämatologische Störungen wie Hämoglobinopathien, inkl. Sichelzellenkrankheit, und mit Thrombophilie assoziierte vererbte Koagulopathien, z. B. angeborener Protein C- (Genlokalisierung auf Chromosom 2q13-q14) und Protein S-Mangel (Genlokalisierung auf Chromosom 3p11.1-q11.2), kongenitaler AT III-Mangel (Genlokalisierung auf Chromosom 1q23-25) oder APC-Resistenz, führen.

Kardioembolische Schlaganfälle können beispielsweise auf familiärem Vorhofmyxom, erblichen Herzrhythmusstörungen oder vererbten Kardiomyopathien beruhen.

Mikroangiopathische Hirninfarkte können Folge der zerebralen autosomal-dominanten Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL), der eine Mutation des humanen *Notch3* Gens auf dem Chromosom 19p13.1 zugrunde liegt (23), und des Fabry-Syndroms sein. Bei dieser X-chromosomal-rezessiv vererbten Krankheit kommt es infolge mangelhafter Aktivität des lysosomalen Enzyms α -Galaktosidase A (Genlokalisierung auf Chromosom Xq21.3-q22) zur Ablagerung v. a. von Ceramidtrihexosid in der Gefäß-Intima und -Media mit konsekutiver Lumeneinengung.

Weitere Beispiele für Gendefekte sind das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV (EDS-IV) und das Marfan-Syndrom, die zu Arterienrisse mit konsekutiver Ischämie führen können, sowie das MELAS-Syndrom, die mitochondriale Enzephalomyelopathie mit Laktatazidose und Schlaganfällen (18, 19).

1.2.2 Der polygenetische Schlaganfall

Bei der Mehrzahl der Schlaganfälle handelt es sich jedoch nicht um eine monogenetische Krankheit mit einem klassischen Vererbungsmuster, sondern es wird von einer genetisch komplexen Erkrankung ausgegangen, bei der zahlreiche Genloci verschiedene pathophysiologische Prozesse modulieren und damit das Geschehen beeinflussen. Ein Einfluss genetischer Faktoren auf das Schlaganfall-Risiko ist anzunehmen, wenn epidemiologische Studien eine familiäre Häufung von Erkrankten aufzeigen. Zu solchen Untersuchungen zählen Zwillings-, Familien- sowie Populationsstudien (18, 19).

1.2.2.1 *Zwillingsstudien*

Den überzeugendsten Nachweis für ein genetisch bedingtes Risiko können in der Regel Zwillingsstudien liefern, bei denen üblicherweise mono- und dizygote Zwillingspaare verglichen werden. Eine genetische Beeinflussung der jeweils untersuchten Erkrankung ist dann anzunehmen, wenn bei den monozygoten eine größere Konkordanzrate als bei den dizygoten Zwillingen vorliegt (19, 41).

In Bezug auf Schlaganfälle gibt es eine im Jahr 1985 mittels Fragebogen durchgeführte Untersuchung, die bei gleicher Schlaganfall-Prävalenz von je 3,1% in beiden Gruppen eine höhere Konkordanzrate bei den monozygoten (17,7%) im Vergleich zu den dizygoten Zwillingen (3,6%), entsprechend einem relativen Risiko von $RR=4,3$ ($p<0,05$), nachweisen konnte, was einen deutlichen genetischen Effekt auf die Schlaganfall-Prävalenz in der Studien-Kohorte nahe legt (7). Die Aussagekraft der Studie ist jedoch durch verschiedene Faktoren gemindert, in erster Linie infolge der geringen Anzahl von Zwillingspaaren mit Schlaganfällen (7 Paare der monozygoten und 1 Paar der dizygoten Zwillingspaare). Außerdem ergab eine Verlaufsbeobachtung der Kohorte zehn

Jahre später keine wesentliche Differenz der Konkordanzraten mehr (17,0% bei den monozygoten und 18,4% bei den dizygoten Zwillingen), was als Abnahme des genetischen Einflusses in einer älteren Zwillingspopulation gewertet wurde (19).

1.2.2.2 Familienstudien

Weitere Hinweise auf einen genetischen Hintergrund können Familienstudien erbringen, wobei mehrere große Untersuchungen eine positive Familienanamnese bezüglich Schlaganfällen übereinstimmend als einen wichtigen Schlaganfall-Risikofaktor identifizieren konnten (19). Beispielsweise konnte nach Untersuchung der ursprünglichen Framingham-Kohorte und deren Nachkommen ein Zusammenhang zwischen der Schlaganfall- bzw. TIA-Prävalenz und dem Auftreten eines Schlaganfalls oder einer TIA beim Vater (RR=2,40; 95% KI: 0,96-6,03; $p=0,06$) resp. bei der Mutter (RR=1,40; 95% KI: 0,60-3,25; $p=0,44$) beobachtet werden. Zusätzlich wurde eine Geschwister-Analyse der Original-Kohorte durchgeführt, wonach sich ein relatives Risiko von RR=1,83 (95% KI: 0,68-4,94; $p=0,23$) für das Auftreten eines atherothrombotischen Hirninfarkts ergab, wenn eine Schwester oder ein Bruder einen solchen Infarkt erlitten hatte. Die Konfidenzintervalle sind allerdings, aufgrund der relativ geringen Anzahl dokumentierter Schlaganfälle, weit (26).

In einer finnischen Kohortenstudie wurde ein Schlaganfall bei mindestens einem Elternteil vor dessen 60. Lebensjahr als unabhängiger Schlaganfall-Risikofaktor ermittelt. Hier wurden nicht nur Frauen (RR=1,80; 95% KI: 1,17-2,75; $p=0,007$) und Männer (RR=1,89; 95% KI: 1,23-2,91; $p=0,004$) getrennt untersucht, sondern auch nach den Schlaganfall-Typen differenziert: Für den ischämischen Insult ergab dies ein relatives Risiko von RR=1,79 (95% KI: 1,08-2,97; $p=0,025$) für Frauen resp. RR=1,51 (95% KI: 0,88-2,61; $p=0,136$) für Männer. Dabei war der Zusammenhang bei den 25–49-Jährigen deutlicher ausgeprägt als bei den Älteren (22).

Auch in anderen Untersuchungen konnte eine positive Assoziation ermittelt werden. In der prospektiven Rancho-Bernardo-Studie (Südkalifornien, USA) stellte eine positive Schlaganfall-Anamnese bei einem Verwandten ersten Grades einen unabhängigen Vorhersagewert für die Schlaganfall-Mortalität bei den 1.924 untersuchten 50–79-jährigen weißen Frauen dar (RR=2,3; 95% KI: 1,1-4,9; $p<0,05$), nicht jedoch bei den Männern (RR=0,9; 95% KI: 0,3-2,1) (25). Eine US-

amerikanische Querschnittsstudie der University of North Carolina ermittelte unter 3.168 Probanden eine deutlich höhere Schlaganfall-Prävalenz bei Personen mit einer positiven Familienanamnese als bei den Individuen mit einer negativen. Die Odds Ratio (95% KI) betrug dabei $OR=2,00$ (1,13-3,54) beim Auftreten eines Schlaganfalls in der väterlichen bzw. $OR=1,41$ (0,80-2,50) in der mütterlichen Krankheitsgeschichte (35). Diaz et al. fanden in einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie eine Anhäufung von zwei oder drei vaskulären Risikofaktoren bei 20,9% der Geschwister von Patienten mit Hirninfarkt bzw. TIA im Verhältnis zu 3,6% der Geschwister von nicht Erkrankten ($p<0,001$) (9).

Auch wenn einige Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen der Familienanamnese und dem Schlaganfall-Risiko finden konnten (6, 20), legen die meisten Studien die Folgerung nahe, dass eine positive Familienanamnese einen Schlaganfall-Risikofaktor darstellt, was mit dem Vorhandensein einer genetischen Komponente außerhalb der üblichen Risikofaktoren vereinbar sei (19).

1.2.2.3 Populationsstudien

Abgesehen von Familien- und Zwillingsstudien wurde auch das Auftreten von Schlaganfällen in verschiedenen Populationen untersucht. Zahlreiche, vor allem US-amerikanische und südafrikanische Studien deuteten darauf hin, dass Farbige im Vergleich zu Weißen überproportional häufig von Schlaganfällen betroffen seien. Dabei wurden erhöhte Raten der Inzidenz, Prävalenz, Morbidität und Mortalität ermittelt (41, 55). Ebenso scheinen ethnische Differenzen hinsichtlich der Pathogenese des atherosklerotischen Hirninfarkts zu bestehen: Intrakranielle Atherosklerose bzw. Verschlüsse wurden besonders bei der schwarzen und der asiatischen Bevölkerung sowie auch bei Hispano-Amerikanern, extrakranielle Erkrankungen eher bei der weißen Bevölkerung beobachtet (11, 41, 43, 55).

Daneben existieren auch große geographische Schwankungen bezüglich der Schlaganfall-Inzidenz und -Mortalität. So war gemäß der Mortalitätsstatistiken von 1990 aus 52 Ländern die Zahl der Todesfälle infolge Schlaganfall unter den 35–74-jährigen Frauen und Männern besonders hoch in Portugal, Trinidad, Paraguay, Mauritius, China, Korea und den meisten osteuropäischen Ländern. Am niedrigsten war sie in Kuwait, Puerto Rico, der Schweiz, Kanada, den USA, Frankreich, den

Niederlanden und Schweden. Innerhalb Europas ist dabei die Schlaganfall-Mortalität, bis auf Ausnahmen, im Osten und Norden generell höher als im Westen und Süden (41, 50). Ähnliche Ergebnisse brachte das WHO MONICA (World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Projekt, bei dem in 16 europäischen und 2 asiatischen Populationen zusätzlich zur Sterblichkeit die Schlaganfall-Inzidenz untersucht wurde, die einem vergleichbaren Verteilungsmuster wie die Mortalität folgte (**Abbildung 3**) (51).

Es ist schwer zu beurteilen, wie viel dieser beobachteten Unterschiede auf Differenzen in den Umweltfaktoren, auf die regional unterschiedliche Schwere von Schlaganfällen oder auf die zwischen den Ländern verschiedene Therapie und Pflege von Schlaganfall-Patienten zurückzuführen ist. Für einen Teil ist mit Sicherheit die Variabilität der klassischen Risikofaktoren verantwortlich, deren Auftreten zumindest teilweise genetisch determiniert ist (41). Somit geben auch Populationsstudien wertvolle Hinweise auf eine genetische Komponente in der Ätiologie von Schlaganfällen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der „gemeine“ Schlaganfall sicher nicht zu den „einfachen“ genetischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Chorea Huntington, Muskeldystrophie Typ Duchenne und Dystrophische Myotonie, zählt, sondern vielmehr zu den „komplexen“ genetischen Störungen, bei denen multiple Gen-Interaktionen zu variabler Expression des Phänotyps führen. Weitere Beispiele hierfür sind Diabetes mellitus und Krebserkrankungen (2). Die Erforschung genetischer Grundlagen von Schlaganfällen mag aufgrund des heterogenen Charakters der Erkrankung mit verschiedenen Risikofaktoren sehr anspruchsvoll und auch fragwürdig bezüglich ihres Sinnes sein. Allerdings bietet sie die Möglichkeit, die Ätiologie auf molekularer Ebene zu verstehen und die Primärprävention zu verbessern.

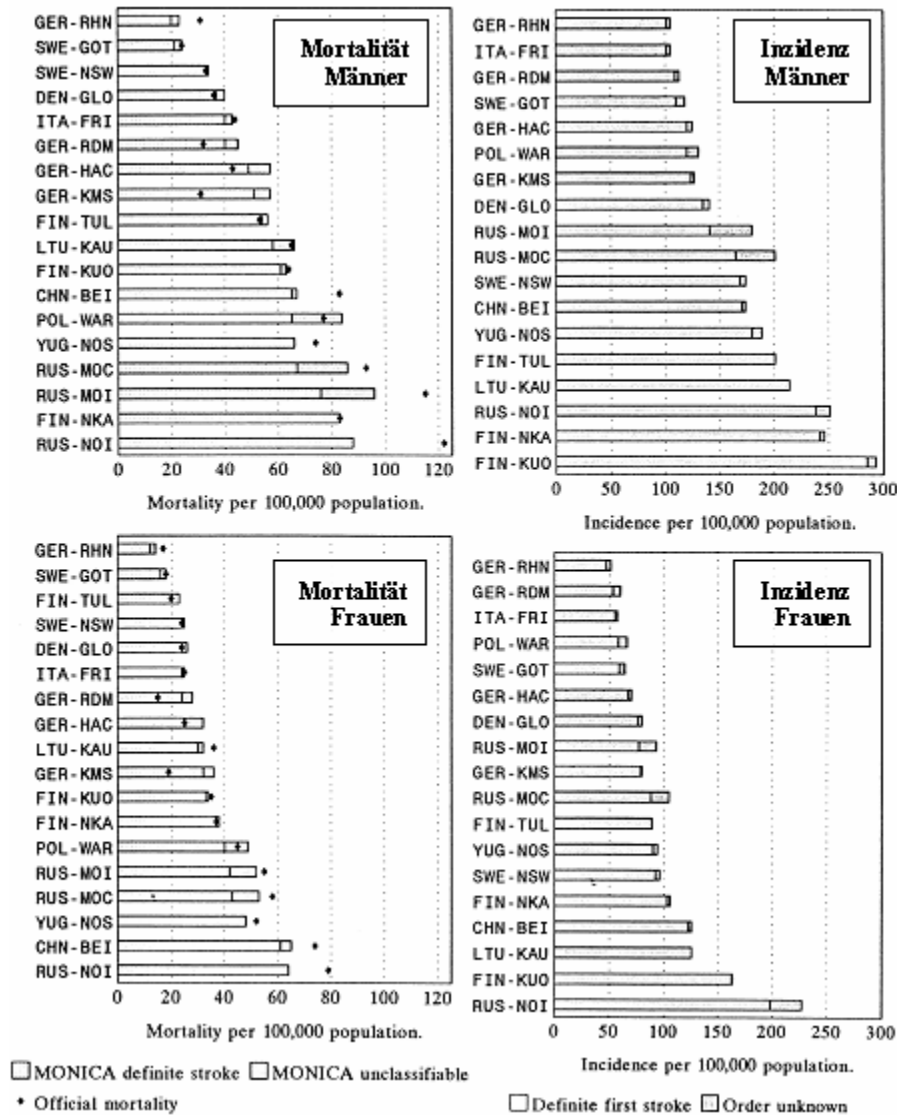


Abbildung 3: Altersstandardisierte Schlaganfall-Mortalitäts- und -Inzidenzraten jeweils für Männer (oben) und Frauen (unten) im Alter von 35 bis 64 Jahren, aufgeteilt gemäß der WHO MONICA Population (51)

MONICA: Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease; CHN-BEI: Peking, China; DEN-GLO: Glostrup, Dänemark; FIN-KUO: Kuopio-Provinz, Finnland; FIN-NKA: Nordkarelien, Finnland; FIN-TUL: Turku / Loimaa, Finnland; GER-HAC: (ehemaliger) Bezirk Halle, Deutschland; GER-KMS: (ehemaliger) Bezirk Karl-Marx-Stadt, Deutschland; GER-RDM: Rest DDR-MONICA, Deutschland; GER-RHN: Rhein-Neckar-Region, Deutschland; ITA-FRI: Friuli, Italien; LTU-KAU: Kaunas, Litauen; POL-WAR: Warschau, Polen; RUS-MOC: Moskau (Kontrolle), Russland; RUS-MOI: Moskau (Intervention), Russland; RUS-NOI: Nowosibirsk (Intervention), Russland; SWE-GOT: Göteborg, Schweden; SWE-NSW: Nordschweden, Schweden; YUG-NOS: Novi Sad, Serbien (ehemals Jugoslawien)

1.3 von-Willebrand-Faktor

Der an der Hämostase beteiligte von-Willebrand-Faktor (vWF) rückte in letzter Zeit zunehmend in den Mittelpunkt der Erforschung von Risikofaktoren atherosklerotisch bedingter Erkrankungen. Dabei wurden zum einen der vWF-Plasmaspiegel, zum anderen verschiedene Polymorphismen des vWF-Gens zu KHK resp. Hirninfarkt in Zusammenhang gesetzt.

1.3.1 Struktur und Funktion

Beim vWF, der in Endothelzellen und Megakaryozyten gebildet wird, handelt es sich um ein großes und hochkomplexes Molekül, welches im Plasma in Form von Polymerisaten mit einem Molekulargewicht von 1.000 bis >20.000 kDa vorliegt, zusammengesetzt aus Protomeren von je ~220 kDa. Die vollständige Sequenz dieser maturen vWF-Untereinheit besteht aus 2.050 Aminosäuren, worunter sich zahlreiche Cystein (Cys)-Reste mit bevorzugter Lage in den äußeren Dritteln der Kette befinden. Diese bilden im intakten vWF-Polymer Disulfidbrücken sowohl innerhalb einer Kette als auch zwischen verschiedenen Ketten, welche für die Tertiär- und Quartärstruktur des Moleküls von grundlegender Bedeutung sind (38, 45, 52).

Das Prä-Pro-vWF-Polypeptid setzt sich aus dem Signalpeptid mit 22 Aminosäuren, dem Propeptid mit 741 Aminosäuren sowie der maturen vWF-Untereinheit mit 2.050 Aminosäuren zusammen und gliedert sich in unterschiedliche funktionelle und strukturelle Domänen (**Abbildung 4**). Dabei bilden die D1- und D2-Domäne das Propeptid, wo die enzymatische Aktivität für die Knüpfung von Disulfidbrücken lokalisiert ist. Diese Domänen sind zusammen mit der cysteinreichen D3-Domäne der maturen vWF-Untereinheit für die Multimerisierung verantwortlich. Die D'-Domäne stellt die Faktor VIII-Bindungsregion dar, sie besitzt zusätzlich eine Bindungsstelle für Heparin. In der A1-Domäne befindet sich die einzige bekannte GP I β -Bindungsstelle, hier liegt außerdem, wie auch in der A3-Domäne, eine Bindungsregion für fibrillen-bildendes Kollagen (vor allem Typ I und III). In der A2-Domäne befindet sich die proteolytische Schnittstelle Tyr842-Met843 für die vWF-spezifische Proteinase ADAMTS13, ein Mitglied der ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motif)-Protein-Familie. Die C1-Domäne enthält die RGD-Sequenz für die GP IIb/IIIa-Bindung und die CK-Domäne ist für die Dimerisierung der vWF-Monomere im Rahmen der posttranslationalen Biosynthese von Bedeutung (38, 45).

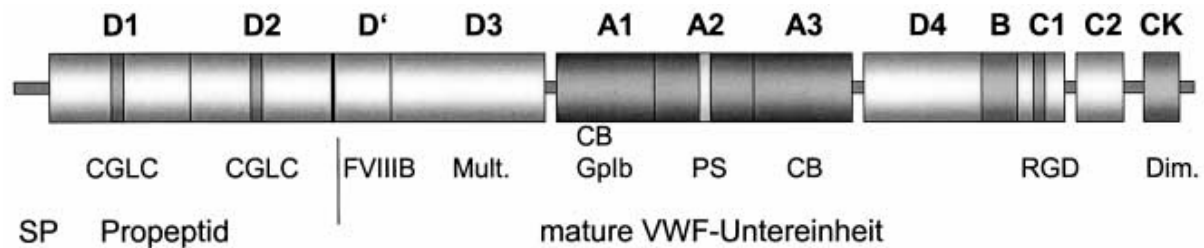


Abbildung 4: Struktur des vWF mit den Domänen D1 – CK (45)

SP: Signalpeptid; CGLC: Konsensussequenz für Disulfid-Isomerasen; FVIIIIB: Faktor VIII-Bindungsregion; Mult.: Multimerisierungsregion; CB: Kollagenbindungsregionen; GpIb: GP Ib-Bindungsstelle; PS: proteolytische Schnittstelle für ADAMTS13; RGD: RGD-Sequenz für GP IIb/IIIa-Bindung; Dim.: Dimerisierungsregion in der CK-Domäne (cystine knot)

Der vWF ist ein multifunktionelles Protein, seine wichtigsten Funktionen bestehen in der Plättchenadhäsion über Thrombozytenoberflächen-GP Ib α und deren Aggregation unter Bedingungen hoher Scherkräfte über Thrombozyten-GP IIb/IIIa sowie in der Bindung von Faktor VIII, wodurch dieser vor enzymatischem Abbau geschützt wird. Dabei werden für die plättchenabhängigen Funktionen in der primären Hämostase die besonders großen Multimere benötigt, welche nur vorübergehend nach Induktion der Sekretion aus den Endothelzellen im Plasma nachweisbar sind, während bei der Faktor VIII-Bindung die Größe der Multimere keine Rolle spielt (29, 45, 52). Die Multimergröße des im Plasma zirkulierenden vWF wird in erster Linie durch proteolytischen Abbau reguliert, spezifisch durch die Metalloproteinase ADAMTS13, welche den vWF in der A2-Domäne spaltet (38, 45).

Das mit ca. 178 Kilobasen (kb), die sich auf 52 Exons und Introns verteilen, sehr große und komplexe vWF-Gen ist am distalen Ende des kurzen Arms vom Chromosom 12 (12p13.3-p13.2) lokalisiert. Es verschlüsselt mit 8.439 Nukleotiden (nt), die sich aus 51 Exons zusammensetzen, das Prä-Pro-vWF-Polypeptid mit 2.813 Aminosäuren (36, 38, 44, 45, 52).

Von diesem primären mRNA-Translationsprodukt wird im endoplasmatischen Retikulum das Signalpeptid abgespalten, das nach initialer Glykosylierung entstandene Pro-vWF-Monomer mit ~350 kDa dimerisiert kurz danach durch intermolekulare Disulfidbrückenbildung zwischen C-terminalen Cys-Resten (Position 1.908 bis 2.050). Die daraufhin im Golgi-Apparat erfolgende nichtkovalente Assoziation der N-terminalen Propeptidsegmente, welche dimerisiert abgespalten werden und als von-Willebrand-Antigen II im zirkulierenden Blut nachweisbar sind, ist essenziell

für die weitere Multimerisierung, indem sie die Disulfidbrückenbildung in der D3-Domäne initiiert. Die Speicherung und Sekretion der vWF-Multimere erfolgt einerseits auf einem konstitutiven Weg über sekretorische Vesikel (α -Granula), die vorwiegend Multimere mit niedrigem Molekulargewicht zur Faktor VIII-Bindung freisetzen, andererseits auf einem regulierten Weg über so genannte Weibel-Palade-Körperchen (**Abbildung 5**), die ausschließlich in Endothelzellen vorkommen und bei Gefäßverletzungen vWF-Multimere mit sehr hohem Molekulargewicht zur Anlagerung von Thrombozyten an Kollagen im Rahmen der primären Hämostase frei setzen (38, 52).

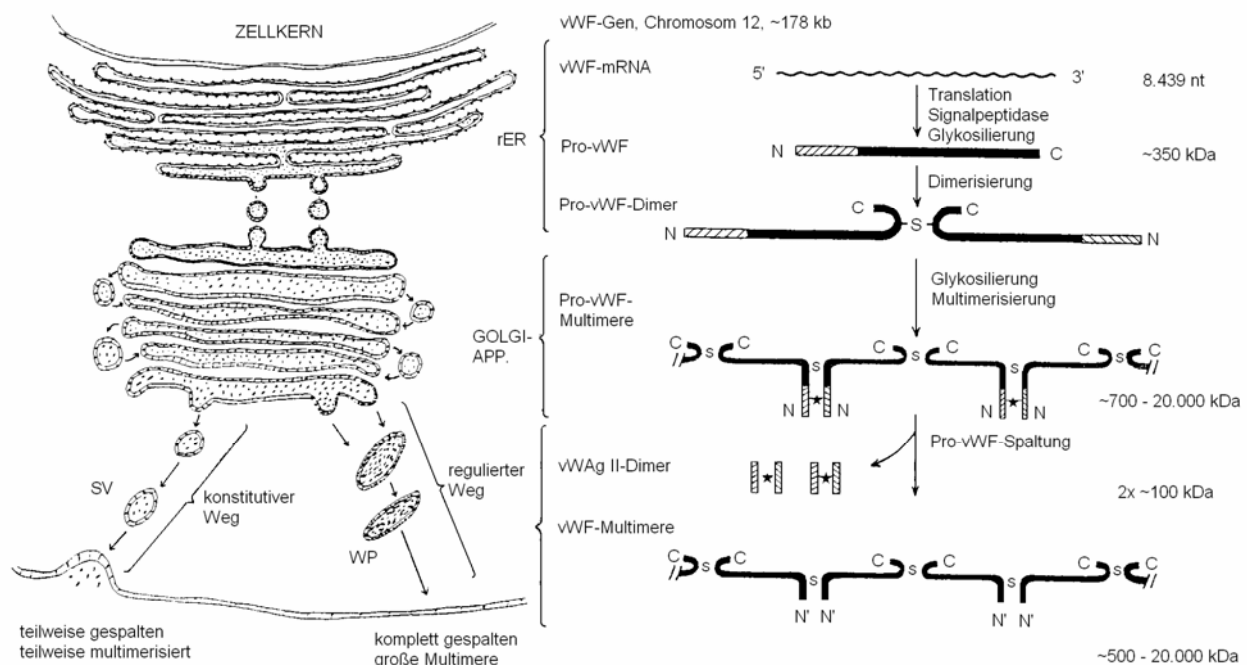


Abbildung 5: Biosynthese und Sekretion des vWF (nach 52)

vWF: von-Willebrand-Faktor; vWAg II: von-Willebrand-Antigen II; kb: Kilobasen; nt: Nukleotide; kDa: Kilo-Dalton; mRNA: Messenger-Ribonukleinsäure; rER: raues endoplasmatisches Retikulum; SV: sekretorische Vesikel; WP: Weibel-Palade-Körperchen

1.3.2 von-Willebrand-Faktor und Hirninfarkt

Informationen zu vWF und zerebrovaskulären Erkrankungen sind spärlich. Der Zusammenhang des vWF und anderer Hämostase-Marker wurde im Rahmen der US-amerikanischen prospektiven Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study untersucht. Dabei wurden zu Beginn der Studie Ende der 1980er Jahre die Plasmaspiegel von 14.713 Teilnehmern im Alter von 45 bis 64 Jahren

untersucht, von denen im Verlauf von im Median 7,2 Jahren 191 Personen einen ischämischen Schlaganfall erlitten. Diese hatten höhere vWF-Antigen-Plasmaspiegel als die Probanden ohne Schlaganfall, was einem relativen Risiko von $RR=1,36$ (95% KI: 1,2-1,5; $p<0,0001$) pro Anstieg um eine Standardabweichung entsprach. Nach multivariater Analyse blieb das Risiko mit $RR=1,26$ (95% KI: 1,12-1,43) signifikant erhöht, wobei sich keine wesentlichen Unterschiede in der jeweiligen Subgruppenanalyse bezüglich Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Blutdruckstatus, Nikotinkonsum und Karotis-Intima-Media-Dicke zeigten (13).

Die Ergebnisse der populationsbasierten, prospektiven Edinburgh Artery Study erbrachten ähnliche, jedoch statistisch nicht signifikante Risikowerte. Hierbei wurden im Jahre 1988 1.592 Personen im Alter von 55 bis 74 Jahren einbezogen, während des Beobachtungszeitraums von 5 Jahren erlitten 45 Teilnehmer einen Schlaganfall. Das relative Risiko betrug dabei $RR=1,27$ (95% KI: 0,95-1,72) bzw. nach multivariater Analyse $RR=1,15$ (95% KI: 0,85-1,57) pro Anstieg um eine Standardabweichung (46). Insgesamt zeigt sich also eine positive Assoziation zwischen erhöhtem vWF-Plasmaspiegel und Schlaganfall, auch wenn der vWF nicht als unabhängiger Risikofaktor bezeichnet werden kann.

1.3.3 Sma I-Polymorphismus des vWF

Der *Sma I*-Polymorphismus, der durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und das *Sma I*-Restriktionsenzym detektiert werden kann, ist im Intron 2 des vWF-Gens lokalisiert und stellt eine C→T-Transition an Position 4.996 dar (36, 44, 48). Der Zusammenhang zwischen dem *Sma I*-Polymorphismus des vWF-Gens und Hirninfarkt wurde nach Datenlage bisher nur in einer chinesischen Population untersucht. Dabei wurden in einem Fall-Kontroll-Design sowohl der vWF-Plasmaspiegel als auch der Genotyp des *Sma I*-Polymorphismus von 107 Patienten mit ischämischem Schlaganfall, 49 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und 113 gesunden Probanden bestimmt. Das entscheidende Ergebnis ist eine erhöhte Prävalenz des C/C-Genotyps in den Patientengruppen gegenüber der Kontrollgruppe mit einer Odds Ratio von $OR=1,81$ (95% KI: 0,68-4,82; $0,30>p>0,20$) für die Herzinfarktgruppe sowie $OR=3,29$ (95% KI: 1,54-7,01; $0,01>p>0,001$) für die Hirninfarktgruppe. Der C/C-Genotyp des *Sma I*-Polymorphismus trat also bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall signifikant häufiger auf als bei den Kontrollprobanden,

sodass dieser einen Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls darstellen könnte (8).

Offen bleibt allerdings die Wirkungsweise des Genotyps auf die Manifestation der Erkrankung, da sich in keiner der untersuchten Gruppen ein Zusammenhang zwischen dem *Sma* I-Polymorphismus und dem vWF-Plasmaspiegel fand. Vergleich man unabhängig vom *Sma* I-Polymorphismus die vWF-Plasmaspiegel zwischen den Gruppen, so zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen Myokardinfarkt- und Kontrollgruppe ($p=0,001$), jedoch keine Differenz zwischen der Hirninfarkt- und Kontrollgruppe ($p=0,195$). Dies scheint in Widerspruch zum o. g. Ergebnis der Genotypen-Untersuchung zu stehen. Dabei sollte allerdings berücksichtigt werden, dass die Genotypen von allen Studienteilnehmern, die vWF-Plasmaspiegel aus logistischen Gründen aber nur von 53 Schlaganfall-, von 22 Herzinfarkt-Patienten und von 47 Kontrollprobanden bestimmt wurden, wenngleich die Genotyp-Verteilung in diesen Untergruppen der der jeweiligen Gesamtgruppen entsprach (8).

Möglich wären jedoch auch andere Wirkwege des Genotyps auf die Atherosklerose-Manifestation als der über den vWF-Plasmaspiegel. Der *Sma* I-Polymorphismus ist lokalisiert im Intron 2 des vWF-Gens und könnte sowohl die zirkulierende Menge als auch die Funktion des vWF beeinflussen, dessen Signalpeptid durch die Exons 2 und 3 kodiert werden. Ein möglicher Mechanismus wäre die Beeinflussung der posttranslationalen Modifikation der oben beschriebenen komplexen vWF-Biosynthese, in welcher die Multimerisierung die Molekülgröße und damit die Funktion des vWF bestimmt. Alternativ könnte durch den *Sma* I-Polymorphismus ein Kopplungsungleichgewicht mit anderen funktionell bedeutsamen Genregionen entstehen, z. B. der kodierenden Region der GP Ib-Bindungsstelle oder der Faktor VIII-Bindungsregion, wodurch die Interaktion zwischen vWF und GP Ib bzw. Faktor VIII im Blutkreislauf beeinflusst würde (8).

Anzumerken bleibt, dass sich die ermittelten Ergebnisse nicht ohne weiteres auf eine weiße Population übertragen lassen, da die C/T-Allelfrequenzen zwischen den Ethnien bekanntermaßen differieren. Diese betragen bei Weißen 0,66:0,34 (4, 44, 48) und bei Chinesen 0,38:0,62 für die Han-, 0,43:0,57 für die Yi- und 0,36:0,64 für die Dai-Nationalität (34). Letztere entsprechen der in der o. g. Untersuchung von Dai et al. ermittelten C/T-Allelfrequenz in der Kontrollgruppe von Gesunden, welche 0,37:0,63 betrug (8).

1.4 Zielsetzung

In einer chinesischen Population wurde eine starke Assoziation des C/C-Genotyps des *Sma* I-Polymorphismus im vWF-Gen mit einem erhöhten Risiko ischämischer Schlaganfälle ermittelt (8). Zu diesem Polymorphismus als möglicher Risikofaktor für Hirninfarkte bei Weißen lagen in der Literatur bisher keine Daten vor. Jedoch war bekannt, dass in den beiden genannten ethnischen Gruppen unterschiedliche Allelfrequenzen des Polymorphismus existieren (4, 34, 44, 48).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Zusammenhang des *Sma* I-Polymorphismus mit dem Auftreten von ischämischen Schlaganfällen an einer ausgewählten Berliner Population von Weißen zu erforschen. Dazu wurde eine krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie im Unmatched Design initiiert. Da es um Untersuchungen zur Atherosklerose ging, sollten Schlaganfälle, die auf primären Hirnblutungen oder einer kardiogen embolischen Genese beruhten, nicht berücksichtigt werden.

Sekundär wurde untersucht, ob sich ein Unterschied der Assoziation zwischen dem vWF-Genotyp und der Hirninfarkt-Häufigkeit in den beiden verschiedenen Populationen feststellen ließ.