

- ▶ Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy ist die häufigste monogenetische Ursache des ischämischen Schlaganfalls.
- ▶ CADASIL wird autosomal dominant vererbt und tritt bei Mutationen im NOTCH3-Gen am Chromosom 19p auf.
- ▶ Bei dringendem Verdacht auf CADASIL und negativer molekulargenetischer Analyse sollte eine Hautbiopsie erfolgen.
- ▶ Eine der Behandlungssäulen ist die konsequente Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinkarenz, ausreichende körperliche Aktivität).
- ▶ Eine genetische Beratung von PatientInnen und Angehörigen ist unabdingbar.



## CADASIL: keine kausale Therapie möglich

### Fallbeispiel

Eine Patientin wird im Alter von 48 Jahren mit dem Wunsch auf Abklärung bei bereits vorliegender Verdachtsdiagnose auf CADASIL vorstellig. Es bestand die Vorgeschichte von zurückliegenden, mehrzeitigen, bihemisphärischen, subkortikalen ischämischen Hirninfarkten und in einer früheren zerebralen CT-Untersuchung bereits dokumentierte ausgeprägte Leukenzephalopathie. Weiters litt die Patientin unter einer Migräne mit Aura seit dem Jugendalter. In der Familienanamnese ließen sich eine Migräne mit Aura bei Bruder und Schwester der Patientin eruieren, bei der Schwester zusätzlich das Vorliegen einer Leukenzephalopathie in der zerebralen Bildgebung. Über die Eltern der Patientin lagen keine Informationen vor.

Zum Vorstellungszeitpunkt zeigte die Patientin einen unauffälligen kognitiven Status, jedoch eine schwerdepressive Stimmungslage, von den zurückliegenden Schlaganfällen bestand eine residuale, spastische Hemiparese und Gangunsicherheit. Die Patientin bot eine lediglich milde arterielle Hypertonie, die Blutfette lagen im Normalbereich, die Patientin war ehemalige Raucherin (ca. 10 PY), es bestand eine milde supraaortale Gefäßsklerose mit diskreter IMT-Verbreiterung. Die kardiale rhythmologische und strukturelle Diagnostik resultierten unauffällig. Serologie und Liquordiagnostik (inkl. Vaskulitis- und Rheumalabor, Antikörper gegen



Dr. Christian  
Böhme



Dr. Thomas  
Töll



Dr. Martin  
Furtner



Ao. Univ.-Prof. Dr.  
Johann Willeit

Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

neuronale Oberflächenproteine, isoelektrische Fokussierung) erbrachten keine weiterführenden Befunde.

In der zerebralen MRT zeigte sich das Bild einer ausgedehnten, fleckig konfluierenden Leukenzephalopathie, einschließlich symmetrischer Affektion der Temporalpole sowie disseminierter Mikroblutungen (Abb.), jeweils bildmorphologisch zu einer CADASIL-Erkrankung prinzipiell passend.

Nach ausführlicher Aufklärung vonseiten eines Facharztes für Humangenetik erfolgte die molekulargenetische Testung mit Nachweis einer pathogenen Mutation im NOTCH3-Gen (c.719 G>C [p.Cys240Ser]), womit der klinische Verdacht auf CADASIL bestätigt wurde.

Trotz konsequenter Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren, Statintherapie und

Einnahme eines Thrombozytenfunktionshemmers kam es in den Folgejahren zu rezidivierenden ischämischen Hirninfarkten (jeweils neuerliche Abklärung ohne Erhebung alternativer Schlaganfallursachen) mit progredienter Behinderung.

### Einleitung/Epidemiologie

Über 90 % aller ischämischen Schlaganfälle weltweit können auf modifizierbare Risikofaktoren zurückgeführt werden. Neben einer genetischen Prädisposition für das meist multifaktorielle Schlaganfallrisiko (siehe genomweite Assoziationsstudien) gibt es seltene monogenetische Erkrankungen, die als gemeinsames Symptom den ischämischen Schlaganfall zur Folge haben. CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy

with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) gilt hierbei als die häufigste monogenetische Ursache des ischämischen Schlaganfalls („Kleingefäßkrankung“) und wird zusätzlich durch die klinischen und bildgebenden Kardinalsymptome Demenz, Migräne und charakteristische Form der Leukoencephalopathie (Signalalterationen der weißen Hirnsubstanz) charakterisiert. Schätzungen der Prävalenz von CADASIL in Europa liegen bei 1/50.000–1/25.000.

### Pathogenese

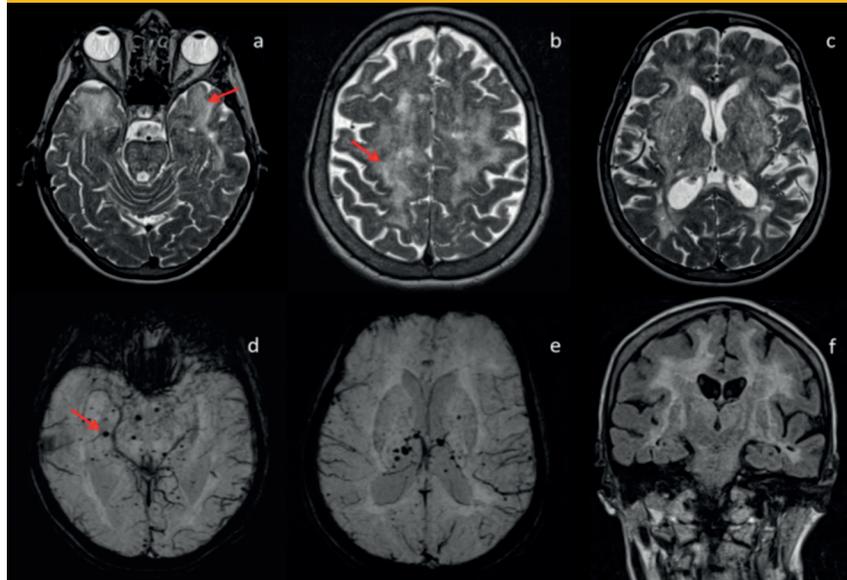
Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt und tritt bei Mutationen (v. a. Missense-Mutationen) im NOTCH3-Gen am Chromosom 19p auf. Dieses Gen kodiert für das NOTCH3-Rezeptor-Protein, welches in glatten Muskelzellen und Perizyten der Gefäßwand exprimiert wird und eine Rolle in der Transkriptionsfaktor-Aktivierung für verschiedene Mechanismen der Zellproliferation spielt. Progressive Degeneration der glatten Muskelzellen und Gefäßwandverdickung (kollagene Umbauprozesse, Einlagerung osmiophiler Granula) resultieren in einer gestörten zerebralen Autoregulation, Hypoperfusion und Ischämie. Betroffen sind vorwiegend kleine arterielle leptomeningeale Gefäße oder perforierende Gefäße capsulostriatal und im Bereich des Hirnstammes.

### Klinische Präsentation

Der Phänotyp von CADASIL ist charakterisiert über die Kernsymptome lakunärer ischämischer Hirninfarkte, Abbau der kognitiven Leistungsfähigkeit, Migräne und den typischen Zeichen in der zerebralen Bildgebung. Neben einer näheren Beschreibung dieser Symptome sollen in diesem Abschnitt auch seltenere klinische Präsentationen angeführt werden.

Die Migräne ist meistens das erste Symptom der Erkrankung (28 Jahre, medianes Erkrankungsalter in Kohorte von 300 PatientInnen) und tritt bei ca. 75 % der PatientInnen mit CADASIL auf. Im Gegensatz zur Normalbevölkerung handelt es sich dabei überwiegend (90 %) um eine Migräne mit Aura, welche

**Abb.:** Zerebrale MRT einer 48-jährigen Patientin mit genetisch gesicherter CADASIL-Erkrankung



Ausgedehnte fleckig-konfluierende Leukoencephalopathie im subkortikalen Marklager (axiale T2 [a–c], coronare T2-flair [f]) und temporopolar beidseits (a) sowie multiple subkortikale, punktförmige Microbleeds/Hämosiderinablagerungen (axiale SWI [d, e])

wiederum häufig als prolongierte oder komplizierte Aura auftritt. Das Ansprechen auf medikamentöse Therapie scheint hierbei vergleichbar zu MigränepatientInnen ohne CADASIL zu sein.

Eine weniger bekannte klinische Präsentation der CADASIL-Erkrankung stellen reversible Episoden von akuten enzephalopathischen Zustandsbildern (10 %), begleitet von Fieber und epileptischen Anfällen, bis hin zum sogenannten „CADASIL-Koma“ reichend, dar. Häufig werden erwähnte Episoden als virale Enzephalitis missinterpretiert.

Typischerweise wird der/die PatientIn mit CADASIL zuerst mit dem oben beschriebenen Migräne-Kopfschmerz klinisch manifest, gefolgt von Enzephalopathie, wiederum gefolgt vom subkortikalen ischämischen Hirninfarkt. Letzterer tritt in einem medianen Erkrankungsalter von ca. 45–50 Jahren auf (in Literatur beachtliche Bandbreite, 3.–8. Lebensdekade) und entsprechend der Affektion kleiner leptomeningealer und perforierender arterieller Gefäße im Bereich der Basalganglien/Kapselschenkel und des Hirnstammes führen in der klinischen Präsentation die sogenannten lakunären Syndrome (pure motor stroke, pure sensory stroke, ataktische

Hemiparese, Dysarthria-Clumsy-Hand-Syndrom etc.). Ein Zusammenhang mit Gefäßsyndromen der großen intrakraniellen Gefäße scheint laut aktuellem Wissensstand nicht vorzuliegen. In Abhängigkeit der Krankheitsdauer erreicht die Prävalenz von ischämischen Schlaganfällen oder transienten ischämischen Attacken (TIA) bei CADASIL-PatientInnen bis zu ca. 85 %. Die Koprävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren nimmt einen ungünstigen Einfluss auf das Erstmanifestationsalter hinsichtlich der ischämischen Ereignisse. Anzahl und Ausdehnung der lakunären Defekte korrelieren erwartungsgemäß mit dem Behinderungsgrad, welcher aus Symptomen wie z. B. Gangstörung, Harninkontinenz, pseudobulbärer Paralyse oder kognitiven Defiziten resultieren kann. Das Vorhandensein von „zerebralen Microbleeds“ ist nicht nur mit einem erhöhten Risiko zerebraler Blutungen assoziiert, sondern scheint auch ein unabhängiger Risikomarker für den ischämischen Schlaganfall bei CADASIL zu sein.

Der kognitive Abbau verläuft typischerweise progressiv und korreliert mit den rezidivierenden ischämischen Ereignissen. Der zur kognitiven Leistungseinbuße führende ►

Pathomechanismus ist jedoch vielseitig und komplex und involviert sowohl subkortikale als auch kortikale Strukturen. Im Vordergrund stehen vor allem reduzierte frontal-exekutive Funktionen und Arbeitsgedächtnis, bei zunächst noch unbeeinträchtigtem episodischem Gedächtnis.

Bei CADASIL weiters häufig zu verzeichnen (z. T. als klinische Erstmanifestation) sind depressive Symptome bis hin zur schweren Depression reichend.

Seltene klinische Manifestationen von CADASIL beinhalten epileptische Anfälle, Psychosen, bipolar-affektive Störungen, periphere Neuropathien, Myopathien, akute vestibuläre Syndrome, Parkinson-Syndrome oder rezidivierende transiente globale Amnesien.

**Die Prognose** der CADASIL-Erkrankung kann insgesamt als ungünstig beschrieben werden, bei progressivem Krankheitsverlauf mit Verlust der Gehfähigkeit und Tod im ca. im 55. bis 75. Lebensjahr.

## Diagnose

Weltweit wurden bisher mehrere tausend Familien mit CADASIL diagnostiziert, dennoch bleibt die Diagnosestellung trotz sehr gut erforschter Krankheitscharakteristika und Diagnosemöglichkeiten eine Herausforderung. Differenzialdiagnosen stellen beispielsweise die subkortikale atherosklerotische Enzephalopathie (Morbus Binswanger), Encephalitis disseminata, primary ZNS-Vasculitis, Morbus Fabry, CARASIL (Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) oder das MELAS-Syndrom (Mitochondrial Encephalomyopathie, Laktatazidose, Stroke-like Episoden) dar.

### Diagnosekriterien nach Davous (Davous et al., Eur J Neurol 1998)

#### Mögliches CADASIL:

1. Alter > 50 Jahre bei Onset
2. - schlaganfallähnliche Episoden ohne permanente Defizite
  - geringe psychiatrische Auffälligkeiten
  - globale Demenz
3. mäßiges vaskuläres Risikoprofil mit milder arterieller Hypertonie, milde

Hyperlipidämie, Rauchen, orale Kontrazeptiva

4. unbekannt oder lückenhafte Familienanamnese
5. abnorme Signalanhebungen in der weißen Substanz im zerebralen MRT

#### Wahrscheinliches CADASIL:

1. Alter < 50 Jahre bei Onset
2. mindestens zwei der folgenden klinischen Charakteristika
  - schlaganfallähnliche Episoden mit permanenten Defiziten
  - Migräne
  - deutliche psychiatrische Auffälligkeiten
  - subkortikale Demenz
3. kein vaskulärer Risikofaktor ursächlich für das neurologische Defizit
4. autosomal dominanter Erbgang in der Familienanamnese
5. abnorme Signalanhebungen in der weißen Substanz im zerebralen MRT ohne Nachweis kortikaler Infarkte

#### Sicheres CADASIL:

Kriterien eines wahrscheinlichen CADASIL mit Nachweis einer NOTCH3-Mutation im Chromosom 19p und/oder Nachweis einer Kleingefäßerkrankung mit osmiophilen Granula in der Hautbiopsie.

#### Ausschlusskriterien:

1. Alter > 70 bei Onset
2. schwere arterielle Hypertonie oder schwere Herz- oder systemische Kreislauferkrankung
3. blande Familienanamnese
4. normale zerebrale MRT-Bildgebung im Alter > 35 Jahren

#### Bildgebung

**Typische bildgebende Befunde:** In der zerebralen MRT zeigen sich neben akuten und subakuten lakunären Infarkten eine ausgeprägte Leukenzephalopathie mit multifokalen und oft symmetrischen, fleckig-konfluierenden T2-Signalanhebungen im subkortikalen Marklager mit temporaler Betonung sowie Signalanhebungen in den Basalganglien, in der Capsula externa und im Hirnstamm. Die typischen temporo-polaren Signalaufhellungen zeigen eine hohe

Sensitivität sowie Spezifität (jeweils ca. 90 %) für das Vorliegen einer CADASIL-Erkrankung (seltenerer Beteiligung in asiatischer Bevölkerung).

Auch Signalalterationen mit topografischem Bezug zum Corpus callosum werden beschrieben, was zu Verwechslungen mit autoimmunentzündlichen Erkrankungen führen kann. Signalabnormalitäten der weißen Substanz im zerebralen MRT lassen sich bei MutationsträgerInnen z. T. schon im Alter von 20–30 Jahren nachweisen. Mikroblutungen werden in einer variablen Häufigkeit der Fälle beschrieben (ca. 30–65 %, v. a. subkortikales Marklager, Thalamus [Lesnik Oberstein et al., Neurology 2001, Lee et al., Front Neurology 2017]) und lassen sich am besten in Gradient-Echo-unterstützten Verfahren (T2\*, SWI) als hypointense Signalauslöschungen darstellen.

#### Molekulargenetische Analyse

Bisher wurden mehr als 200 verschiedene NOTCH3-Genmutationen identifiziert, die mit CADASIL assoziiert sind. Die meisten Mutationen betreffen die EGFR-kodierenden Exons 3 oder 4, jedoch zeigen neue Untersuchungen weitere Mutationen auch in anderen Exons. Daher sollten bei einer molekulargenetischen Analyse alle EGFR-kodierenden Exons miteinbezogen werden. NOTCH3-Mutationen außerhalb der EGFR-kodierenden Exons sind nicht mit dem CADASIL-Phänotyp assoziiert.

Aufgrund des schweren Krankheitsverlaufes und der limitierten Therapiemöglichkeiten ist eine genetische Beratung von PatientInnen und Angehörigen unabdingbar. Im Falle eines Screenings von asymptomatischen Angehörigen muss beachtet werden, dass eine zerebrale MRT-Untersuchung einen ähnlichen Einfluss wie eine molekulargenetische Analyse haben kann, wenn die Untersuchung die typischen bildgebenden Merkmale der CADASIL-Erkrankung offenbart. Die genetische Beratung hat ebenfalls bezüglich der weiteren Familienplanung einen unverzichtbaren Stellenwert.

#### Hautbiopsie

Bei dringendem Verdacht auf CADASIL und negativer molekulargenetischer Analyse soll-

te bei Verfügbarkeit eine Hautbiopsie erfolgen. Die charakteristischen osmiophilen Granula in der Basalmembran von Arteriolen können in extrazerebralen Haut- und Muskelgeweben mittels Elektronenmikroskopie nachgewiesen werden. Die Hautbiopsie zeigt eine Spezifität von 100 % und eine variable Sensitivität je nach Studie von 45–100 %. Mögliche Ursachen für diese Variabilität finden sich in den unterschiedlichen Erkrankungsstadien der PatientInnen sowie der Größe/Lokalisation der Biopsate und der darin enthaltenen Arteriolen (empfohlen ist die Untersuchung von 4–6 Arteriolen). Eine vielversprechende Methode scheint zudem die immunhistochemische Analyse mittels NOTCH3-monoklonalem Antikörper-Test zu sein. Bei Verfügbarkeit sollte eine Kombination der angeführten Methoden erfolgen.

## Therapie

Eine kausale Behandlung der CADASIL-Erkrankung ist nicht möglich. Die konsequente Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinkarenz, ausreichende körperliche Ak-

tivität) stellt eine der Behandlungssäulen im Management von CADASIL-PatientInnen dar. Anhand der aktuellen Datenlage liegt keine Empfehlung für den Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern (TFH) in der Primärprävention bei CADASIL-PatientInnen vor. Bei bereits klinisch oder bildgebend abgelaufenem Schlaganfall/TIA (aufgetreten im Rahmen von CADASIL, keine alternative Ursache) unterstützen generelle Empfehlungen zwar den Einsatz von TFH, Benefit und Sicherheit sind derzeit jedoch nicht sicher belegt. Hinzu kommt das Dilemma der mitunter ausgeprägten Koprävalenz zerebraler Microbleeds, in deren Zusammenhang ein erhöhtes intrazerebrales Blutungsrisiko auch unter TFH zu stehen scheint.

Ein wesentlicher Punkt ist der kognitive Verfall im Rahmen von CADASIL. Untersuchungen konnten Defizite in der cholinergen neuronalen Übertragung nachweisen, jedoch konnte eine Studie mit Donepezil keine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten zeigen (Dichgans et al., *Lancet Neurology* 2008). Depression und Migräne scheinen auf die gängigen symptomatischen Behandlungsstrategien anzusprechen. Der Gebrauch von

Triptanen scheint sicher zu sein (Tan et al., *PLoS ONE* 2016), aufgrund der potenziellen Auslösung von Vasokonstriktion und Endothelschäden bleibt hier jedoch ein Unsicherheitsfaktor. ■

## Literatur:

- Bersano A, Bedini G, Oskam J, Mariotti C, Taroni F, Baratta F et al., CADASIL: Treatment and Management Options. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19(9):31
- Monet-Leprêtre M, Haddad I, Baron-Menguy C, Fouillot-Panchal M, Riani M, Domenga-Denier V et al., Abnormal recruitment of extracellular matrix proteins by excess Notch3ECD: a new pathomechanism in CADASIL. *Brain* 2013; 136(6):1830–1845
- Puy L, De Guio F, Godin O, Duering M, Dichgans M, Chabriat H et al., Cerebral Microbleeds and the Risk of Incident Ischemic Stroke in CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy). *Stroke* 2017; 48(10):2699–2703
- Tan RY, Markus HS, CADASIL: Migraine, Encephalopathy, Stroke and Their Inter-Relationships. *PLoS ONE* 2016; 11(6):e0157613
- Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, Dichgans M, Dotti MT, Duering M et al., Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Med* 2017; 15(1):41
- [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=1001&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=cadasil&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Krankheitsgruppe=Krankheitsgruppe=CADASIL&title=CADASIL&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=1001&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cadasil&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheitsgruppe=Krankheitsgruppe=CADASIL&title=CADASIL&search=Disease_Search_Simple) [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-16\\_11\\_2017](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-16_11_2017)
- <https://www.dgn.org/leitlinien/3413-030-118-leuko-dystrophien-und-hereditaere-leukoencephalopathien-im-erwachsenenalter> (17. 11. 2017)