



UniversityHospital Heidelberg

Welche Rolle spielt die Genetik in der Schlaganfalldiagnostik

jetzt und zukünftig

*Caspar Grond-Ginsbach
Neurologische Klinik der Universität Heidelberg*



	Pairs, n		
	Concordant for Stroke	Discordant	Concordant for Nonstroke
Stroke death, 1943–1993			
Monozygotic	35	316	3501
Dizygotic	34	605	7073

Bak S et al. Genetic liability in stroke: a long-term follow-up study of Danish twins. Stroke (2002)



	Pairs, n		
	Concordant for Stroke	Discordant	Concordant for Nonstroke
Stroke death, 1943–1993			
Monozygotic	35	316	3501
Dizygotic	34	605	7073

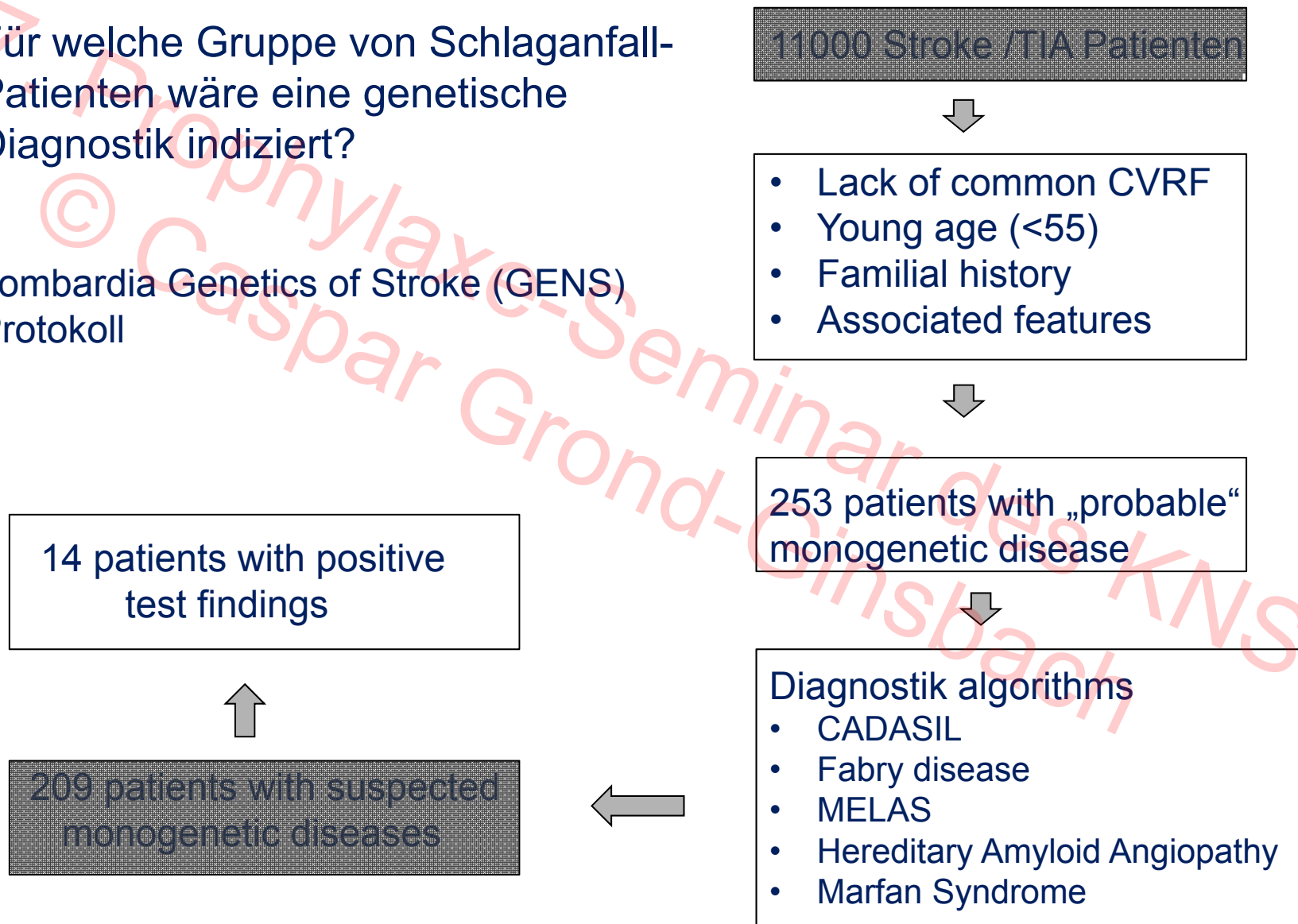
Erwartete Zahlen unter der Annahme, dass Tod nach Stroke des einen Zwillings und Tod nach Stroke des anderen Zwillings unabhängig von einander sind:

Monozygotic	8	337	3507
Dizygotic	16	658	7022



Für welche Gruppe von Schlaganfall-Patienten wäre eine genetische Diagnostik indiziert?

Lombardia Genetics of Stroke (GENS) Protokoll





Disease	n (%) of Tests, n=227	n (%) of Positive Tests, n=14	Gene	Type of Event	Mutation (cDNA)
CADASIL	103	9 (9)	<i>NOTCH3</i>	Left carotid TIA (aphasia)	c.268C>T (Shahien et al ¹⁶)
				Lacunar stroke	c.328C>T (Joutel et al ¹⁷)
				Lacunar stroke	c.349T>C (Wang et al ¹⁸)
				Lacunar stroke	c.752G>A (Mykkänen et al ¹⁹)
				Lacunar stroke	c.1732C>T (Joutel ¹⁷ et al)
				Vertebrobasilar TIA	c.1819C>T (Escary et al ²⁰)
				Lacunar stroke	c.2953C>T (Joutel ¹⁷ et al)
				Vertebrobasilar lacunar stroke	c.2953C>T (Joutel et al ¹⁷)
				Lacunar stroke	c.3691C>T (Joutel et al ¹⁷)
Fabry disease	33	1(3)	<i>GLA</i>	Ischemic cortical–subcortical stroke	c. 187T>G (Shabbeer et al ²¹)
H-CAA	70	1 (1)	<i>APP</i>	Hemorrhagic stroke	c.2077G>A (Bugiani et al ²²)
MELAS	16	2 (12)	<i>MT-TL1</i>	Ischemic cortical–subcortical stroke	m.3243A>G (Goto et al ²³)
Marfan syndrome	5	1 (20)	<i>FBN1</i>	Hemorrhagic stroke	c.1185T>G*



Patienten mit zervikalen Dissektionen

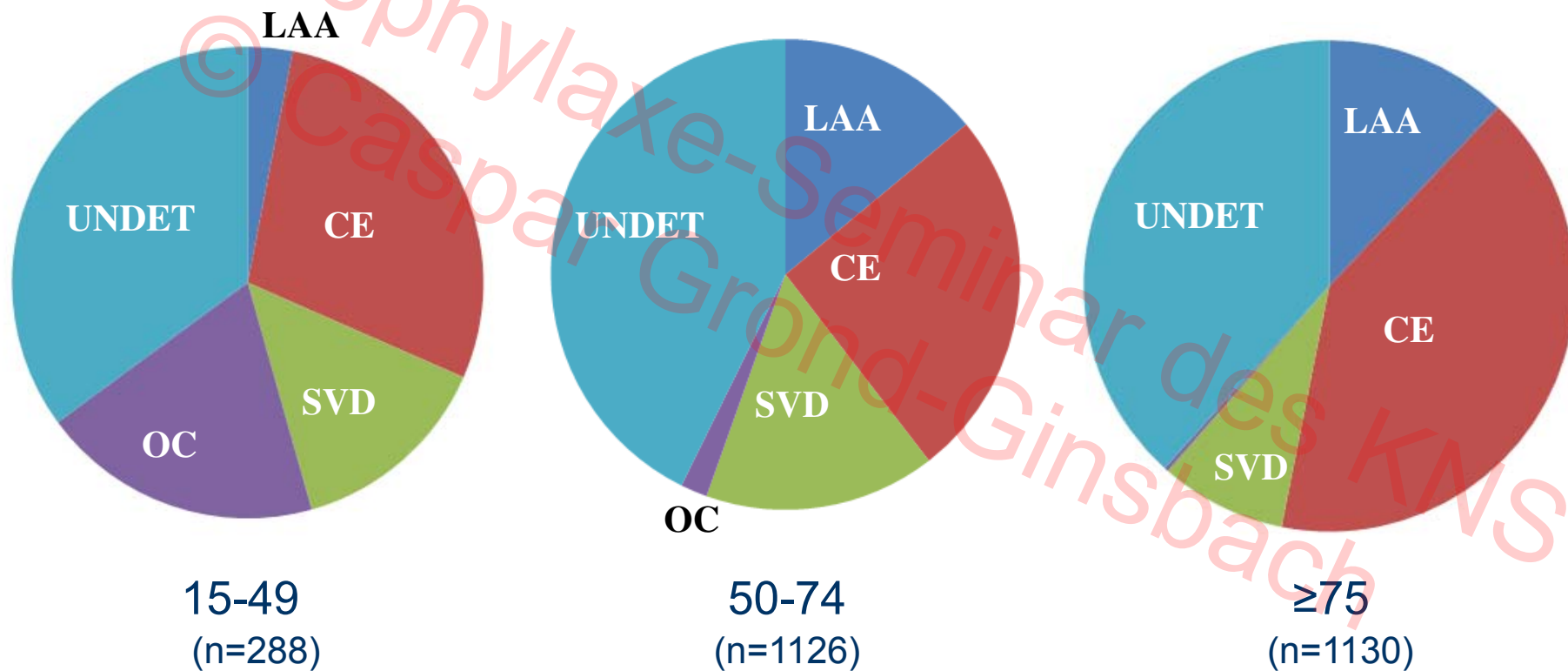
- | | | |
|-----------------------|---|---|
| • Lack of common CVRF | → | Cholesterol (-) BMI (-) Diabetes (-) |
| • Young age (<55) | → | 40.-50. Lebensjahr |
| • Familial history | | |
| • Associated features | → | Bindegewebsveränderungen (+), Migräne (+) |

“Patients with dissection less frequently reported a family history of stroke (30.4% versus 36.3%; $p=0.018$)”, (compared to patients with stroke due to other causes).

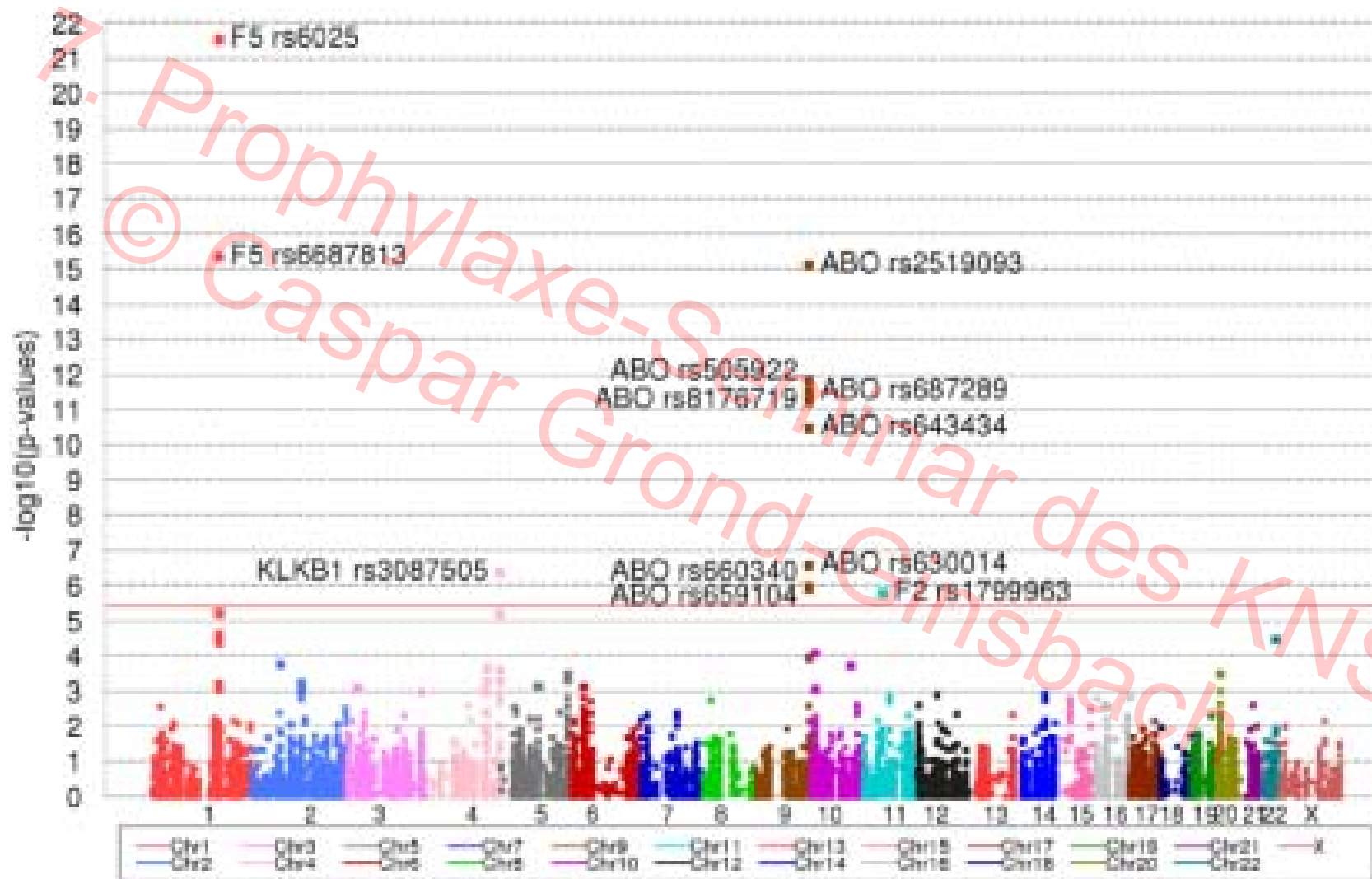
Thijs V et al. Family History in Young Patients With Stroke. Stroke (2015)



Verteilung der Schlaganfall-Ursachen verschiebt sich mit Alter



Nacu A et al: Age dependency of ischaemic stroke subtypes and vascular risk factors in western Norway: the Bergen Norwegian Stroke Cooperation Study. Acta Neurol Scand 2016.



Manhattan plot of association results between venous thromboembolism and candidate gene SNPs by chromosome



Factor V Leiden Mutation

	Patienten	Kontrollpersonen
Aarhus*	4.9 %	3.4 %
Berlin**	10.3 %	4.2 %
Leiden***	7.8 %	5.5 %

*) 361 Schlaganfallpatienten 18-50 Jahr

***) 41 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall

***) 179 Patientinnen 20-49 Jahr



Bestimmungen zur genetischen Diagnostik

- Das Gen-Diagnostik Gesetz
- Die Gendiagnostik Kommission (GEKO)

7. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Caspar Grund Ginsbach



Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG)

§ 1 Zweck des Gesetzes

Zweck dieses Gesetzes ist es, die Voraussetzungen für genetische Untersuchungen und im Rahmen genetischer Untersuchungen durchgeführte genetische Analysen sowie die Verwendung genetischer Proben und Daten zu bestimmen und eine Benachteiligung auf Grund genetischer Eigenschaften zu verhindern, um insbesondere die staatliche Verpflichtung zur Achtung und zum Schutz der Würde des Menschen und des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung zu wahren.



Zur genetischen Untersuchung

- Ärztliche Tätigkeit
- Immer: Aufklärung und schriftliche Einwilligung
- Diagnostische versus prädiktive Untersuchung
 - Prädiktives Testen nie ohne humangenetische Beratung
(fachgebundene Zusatzausbildung / Überweisung in die Humangenetik)
- Ergebnismitteilung nur an die ärztliche Person, die Analyse beauftragte.
- Schriftliches Einverständnis falls Aufbewahrung des Befundes > 10 Jahre.
- Vermeidung unklarer Befunde (VUS): Einzel-Gen / Panel-Diagnostik
- „Recht auf Nichtwissen“ / Unerwartete Befunde

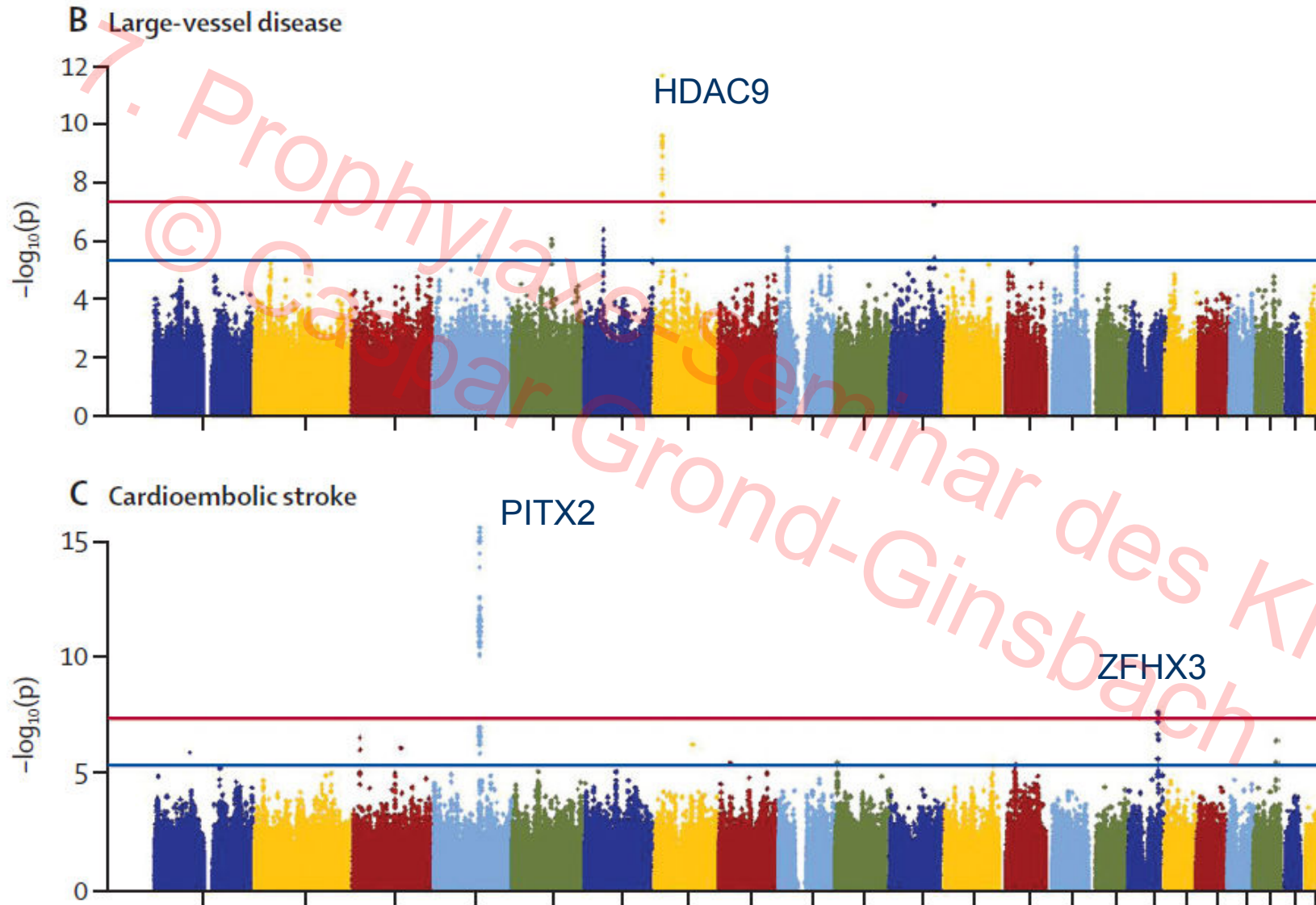


„P4“-Medizin: prädiktiv, personalisiert, präventiv, partizipatorisch

proaktive Medizin beginnt beim gesunden Menschen

- Detect disease at an earlier stage,
when it is easier and less expensive to treat effectively
- Stratify patients into groups that enable the selection of optimal therapy
- Reduce adverse drug reactions early assessment of
individual drug responses
- Improve the selection of new biochemical targets for drug discovery
- Reduce the time, cost, and failure rate of clinical trials for new therapies
- Shift the emphasis in medicine from reaction to prevention
and from disease to wellness

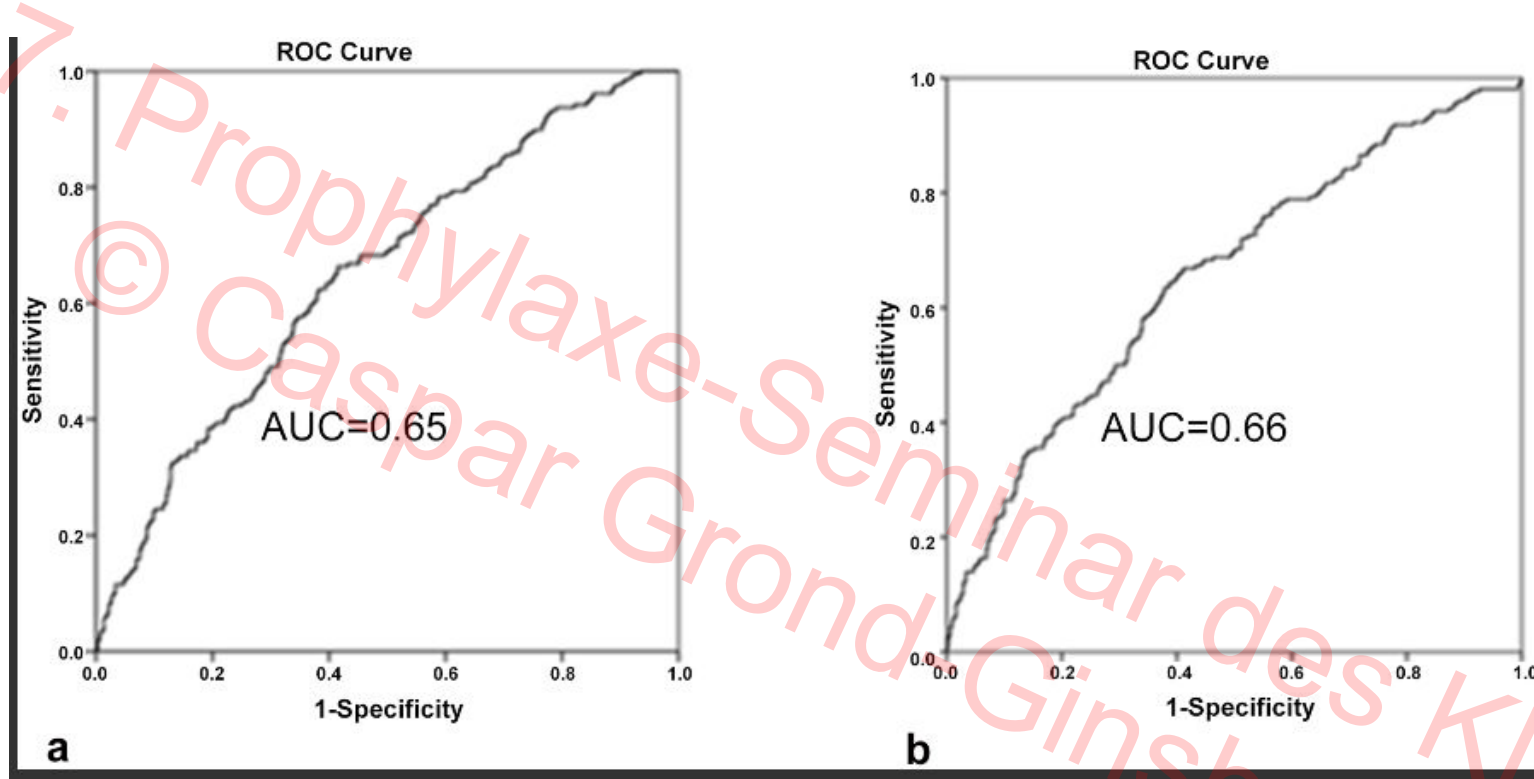
Sagner M et al. The P4 Health Spectrum - A Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Continuum for Promoting Healthspan. Prog Cardiovasc Dis. (2016)



Traylor et al. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes. Lancet Neurol (2012)



Indicator	<i>M1</i>		<i>M2</i>	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Demographic characteristics				
Male	1.47	1.06–2.04	1.35	0.86–2.11
Age	1.05	1.03–1.06	1.02	1.00–1.04
History				
Myocardial infarction	1.78	1.25–2.55	1.72	1.03–2.87
Hypertension	1.08	0.82–1.43	1.56	1.05–2.33
Intermittent Claudication	1.76	1.14–2.72	1.55	0.80–2.97
Diabetes Mellitus	1.37	0.96–1.97	1.34	0.81–2.24
Vascular surgery	1.79	1.30–2.46	1.50	0.93–2.40
Genetic risk score	1.13	0.92–1.38	1.17	0.91–1.50
AUC-ROC				
Only classical risk factors	0.65	0.61–0.69	0.60	0.54–0.65
Plus genetic risk core	0.66	0.61–0.70	0.60	0.54–0.66



(a) based on classical risk factors only; (b) based on classical risk factors plus the genetic risk score.

Achterberg S, et al. No Additional Prognostic Value of Genetic Information in the Prediction of Vascular Events after Cerebral Ischemia of Arterial Origin: The PROMISE Study. PLoS One (2015)



7. Prophylaxe-Seminar
© Caspar Gronwaldsch KMS

		CYP2C9					
		*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
VKORC1	G/G	Normal responder 5.9 (2.2) mg, 24.0%	Normal responder 4.9 (1.9) mg, 7.0%	Sensitive responder 4.2 (1.8) mg, 4.2%	Sensitive responder 3.6 (1.4) mg, 0.6%	Sensitive responder 3.2 (1.0) mg, 0.4%	Highly sensitive responder 1.5 (0.7) mg, 0.1%
	G/A	Normal responder 4.4 (1.8) mg, 30.7%	Sensitive responder 3.7 (1.5) mg, 8.4%	Sensitive responder 3.2 (1.3) mg, 5.5%	Sensitive responder 2.7 (1.0) mg, 0.5%	Highly sensitive responder 2.0 (1.2) mg, 0.6%	Highly sensitive responder 1.2 (0.5) mg, 0.2%
	A/A	Sensitive responder 2.9 (1.3) mg, 13.4%	Sensitive responder 2.4 (0.8) mg, 2.5%	Highly sensitive responder 2.0 (0.8) mg, 1.5%	Highly sensitive responder 1.5 (0.8) mg, 0.2%	Highly sensitive responder 1.4 (0.5) mg, 0.3%	Highly sensitive responder 1.0 (0.0) mg, 0.1%

Figure 1: Final warfarin dose and proportions of patients per category, across genotype bins
Data are mean (SD) and proportion (%).

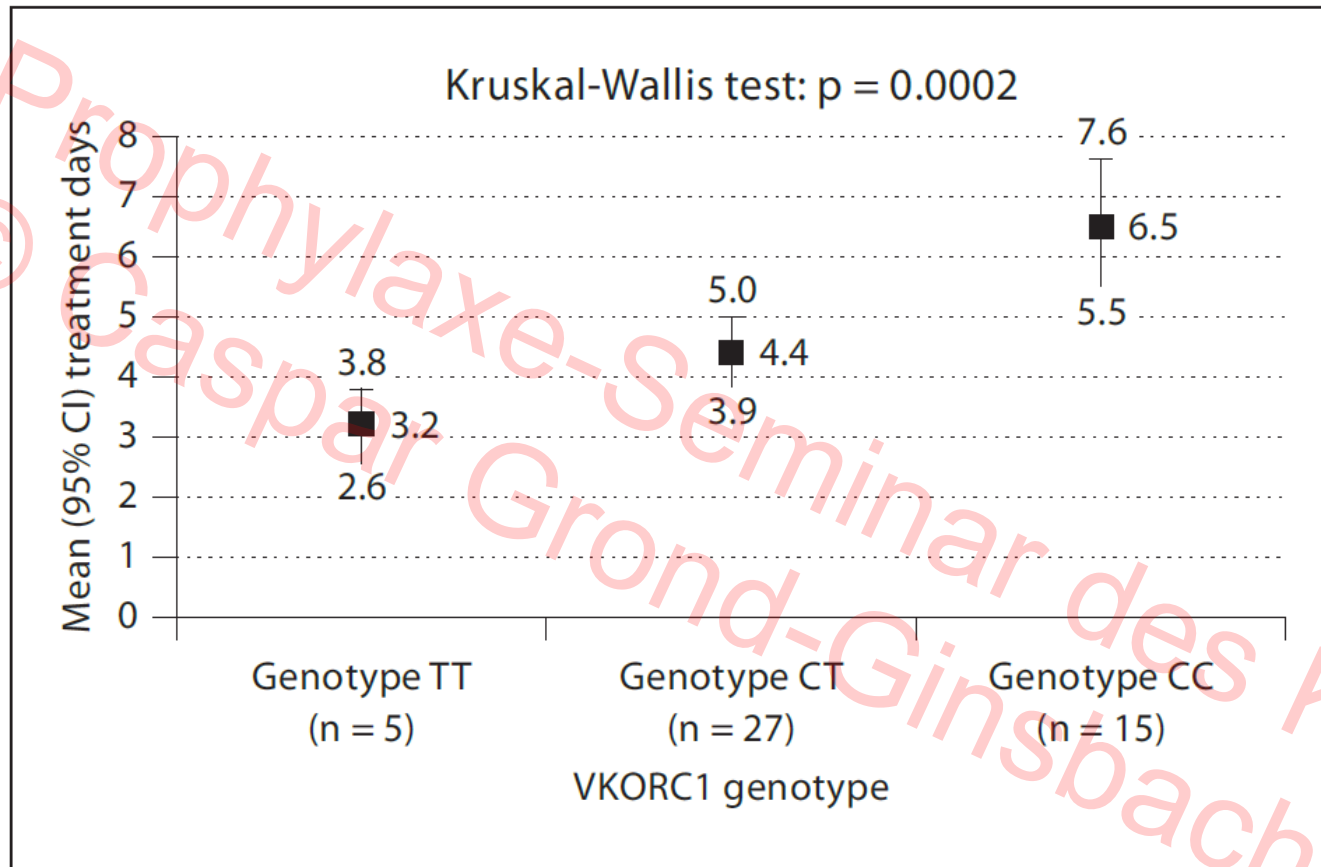


Fig. 1. VKORC1 genotypes and time for anticoagulation.

Arnold ML et al. Pharmacogenetic testing for guiding de novo phenprocoumon therapy in stroke patients. Cerebrovasc dis (2009)



7. Prophylaxe Seminar des KNS
 © Caspar Grottel-Ginsbach

	Normal responders (n=2982)		Sensitive responders (n=1711)		Sensitive vs normal responders HR (95% CI)	Highly sensitive responders (n=140)		Highly sensitive vs normal responders HR (95% CI)
	Number of events	Kaplan-Meier rates	Number of events	Kaplan-Meier rates		Number of events	Kaplan-Meier rates	
Any overt bleed	179	6.2%	134	8.0%	1.31 (1.05-1.64)	21	15.6%	2.66 (1.69-4.19)
Major or clinically relevant non-major bleed	133	4.6%	96	5.8%	1.26 (0.97-1.64)	19	14.1%	3.21 (1.99-5.18)
Major bleed	31	1.1%	23	1.4%	1.29 (0.75-2.21)	3	2.3%	2.12 (0.65-6.92)
Clinically relevant non-major bleed	109	3.8%	78	4.7%	1.25 (0.93-1.67)	18	13.4%	3.69 (2.25-6.06)

HR=hazard ratio.

Table 2: Bleeding outcomes among patients taking warfarin in the first 90 days of treatment, across genotype bins



Drug-Metabolismus und assoziierte Gen-Varianten

Warfarin

VKORC1 / CYP2C9

Clopidogrel

CYP2C19

Aspirin

COX2 / ITGA2 / CES2 / COX1

Dabigatran

CES1

Simvastatin

SLCO1B1

Hydrochlorothiazide

NEDD4L

β-Blocker

ADRB1, YEATS4



Schlußfolgerung

Genetische Diagnostik

1. spielt in der aktuellen Schlaganfalldiagnostik keine nennenswerte Rolle
 - sehr seltene monogene schlaganfall-Ätiologien
 - sehr junge Patienten
2. ist durch das Gen-Diagnostik-Gesetz recht streng reglementiert
3. Genomik könnte ein wichtiger Baustein in eine zukünftige, prädiktiv-orientierte personalisierte Medizin werden.