

Zerebrale kavernöse Malformationen

Ute Felbor¹, Ulrich Sure²

- 1) Institut für Humangenetik,
Universität Würzburg
- 2) Klinik für Neurochirurgie,
Universitätsklinikum Giessen
und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Zusammenfassung

Zerebrale Kavernome bestehen aus undifferenzierten, kavernenähnlich dilatierten, blutgefüllten Gefäßen, die wenige Millimeter bis mehrere Zentimeter groß werden. Kavernome manifestieren sich klinisch in der Regel zwischen der 2. bis 4. Lebensdekade. Die Symptomatik reicht von rezidivierenden Kopfschmerzen über epileptische Anfälle bis hin zum hämorrhagischen Schlaganfall. Kavernome treten sporadisch oder familiär mit autosomal-dominantem Erbgang auf. Kavernomverursachende Mutationen wurden in drei Genen identifiziert: CCM1, CCM2 und CCM3. Eine molekulargenetische Diagnostik ist bei Patienten mit positiver Familienanamnese und bei sporadischen Fällen mit multiplen Kavernomen sinnvoll. Die Identifizierung einer Mutation erlaubt eine eindeutige prädiktive genetische Diagnostik in der Verwandtschaft und damit gezielte klinische Kontrollen und kernspintomographische Untersuchungen bei Mutationsträgern. Ziele der chirurgischen Therapie sind das Verhindern von Massenblutungen, die Vermeidung oder Verbesserung neurologischer Defizite sowie eine Verbesserung der Anfallstherapie.

Schlüsselwörter

Vaskuläre Fehlbildungen, zerebrale kavernöse Malformationen, Kavernome, CCM1, CCM2, CCM3

Cerebral cavernous malformations

Summary

Cerebral cavernous malformations (CCM) consist of blood-filled, enlarged, immature capillaries without intervening neural tissue and range from a few millimeters to several centimeters in size. Cavernous angioma become symptomatic during the second to fourth decade of life. Clinical symptoms include recurrent headaches, seizures, intracranial hemorrhage, and stroke. Cavernoma occur sporadically or in an autosomal dominantly inherited form. Inactivating mutations were identified in three genes, CCM1, CCM2, and CCM3. Genetic testing is available for patients with a positive family history and for sporadic cases with multiple lesions. Mutation carriers require clinical and neuroradiological surveillance enabling timely neurosurgical intervention. Surgery aims at avoiding or improving neurological deficits caused by major hemorrhages or rapid cavernoma growth.

Key words

Vascular malformations, cerebral cavernous malformations, CCM1, CCM2, CCM3

Zerebrale kavernöse Malformationen (CCMs), auch kavernöse Angiome oder Kavernome genannt, sind vaskuläre Fehlbildungen, deren Prävalenz zwischen 0,3% und 0,53% in autopsischen und zwischen 0,4% und 0,9% in neuroradiologischen Kollektiven liegt (Übersicht in Siegel et al., 2005). Seit der Erstbeschreibung der „heredofamiliären Angiomatose“ des Gehirns durch Hugo Friedrich Kufs im Jahr 1928 (Kufs, 1928) wurden weltweit über 300 Stammbäume publiziert. Während ein Großteil aller Kavernomträger mexikanisch-amerikanischer Herkunft aufgrund eines Gründereffekts die familiäre Form aufweist, sind in Europa 10% bis 20% der Fälle hereditär. Zerebrale Kavernome folgen einem autosomal-dominanten Erbgang mit unvollständiger Penetranz und variabler inter- und intrafamiliärer Expressivität. Im Gegensatz zu sporadischen Patienten finden sich bei familiären Fällen in der Regel multiple Läsionen, deren Anzahl mit zunehmendem Alter steigt. In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung zeigte sich, dass mindestens 64% der scheinbar sporadisch betroffenen Patienten mit multiplen Kavernomen Träger einer CCM1-, CCM2- oder CCM3-Mutation sind (Felbor et al., unpublizierte Daten). Neuroradiologische Nachuntersuchungen der Eltern ergaben, dass 75% der Patienten mit multiplen Kavernomen, aber negativer Familienanamnese, asymptotische Eltern mit Kavernomen hatten (Labauge et al., 1998). Bislang wurden nur wenige Neumutationen publiziert (Übersicht in Felbor et al., 2006).

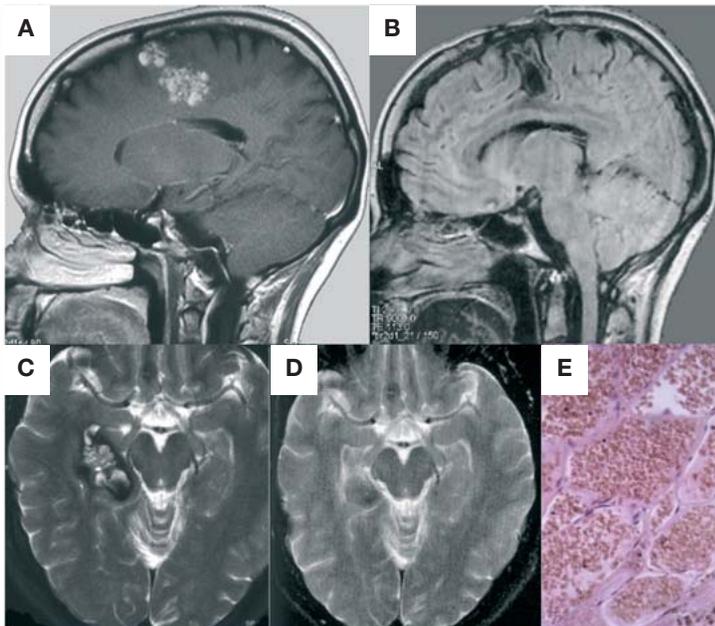


Abb 1 Neuro-radiologische und histologische Darstellung von Kavernomen

- (A) Ein präoperatives, sagittales T1-gewichtetes MRT mit Kontrastmittel zeigt zwei Kavernome in der rechten Präzentralregion bei einer 31-jährigen *CCM1*-Mutationsträgerin mit positiver Familienanamnese, die seit ihrer Kindheit über Kopfschmerzen und Schwindel klagt. Ihr fünfjähriger Sohn hat eine angeborene kutane vaskuläre Malformation am rechten Oberschenkel. Bei ihm wurde im Alter von 2 Jahren eine Läsion in der Zentralregion reseziert. Wegen der möglichen Blutungsgefahr wurden die Kavernome der Mutter elektiv entfernt.
- (B) Postoperative Kontrolle der neurologisch unauffälligen Patientin.
- (C) Präoperatives, axiales T2-gewichtetes MRT eines weiteren temporo-mesialen Kavernoms mit frischen Blutungsanteilen und Größenzunahme bei derselben Patientin zwei Jahre später.
- (D) Postoperative Kontrolle.
- (E) Blutgefüllte, kavernomatöse Gefäßstrukturen, die nur aus einem einreihigen Endothel ohne glatte Muskelzellen und Perizyten bestehen (HE-Färbung). Durch den langsamen Blutfluss kann es zu Thrombosierung, Phlebolithbildung und Gefäßwandverkalkung kommen. Blutungen führen zu Hämosiderin- und Cholesterinkristallablagerungen.

Klinisches Bild

Etwa 25% der neuro-radiologisch gesicherten Kavernomträger bleiben Zeit ihres Lebens asymptomatisch. Von den symptomatischen Individuen haben 40-50% epileptische Anfälle, 30-40% Hirnblutungen, 10-20% chronische Kopfschmerzen und 15% fokale neurologische Defizite. Junge Patienten haben ein höheres Risiko für Massenblutungen und eine höhere Rate an Rezidiven. Auch für Schwangerschaften gilt, dass Kavernome wachsen und das Blutungsrisiko höher sein kann. Gelegentlich sind zerebrale Kavernome mit kutanen, hepatischen, retinalen und ossären Kavernomen assoziiert. Das Manifestationsalter liegt bei 72% der Kavernomträger zwischen dem 10. und 40. Lebensjahr. 9% der Patienten erkranken bereits vor dem 10. und 19% nach dem 40. Lebensjahr (Siegel et al., 2005).

In dem bislang größten molekulargenetisch analysierten, französischen Patientenkollektiv lag das mittlere Erkrankungsalter von *CCM1*-, *CCM2*- und *CCM3*-Mutationsträgern bei 29,4, 34,9 bzw. 23,4 Jahren. *CCM3*-Mutationsträger scheinen ein früheres Manifestationsalter und eine größere Blutungsneigung aufzuweisen. Ferner steigt die Zahl der in Gradientenecho-Sequenzen darstellbaren Kavernome bei *CCM1*-Mutationsträgern mit zunehmendem Alter schneller an als bei *CCM2*-Mutationsträgern (Denier et al., 2006).

Neuro-radiologische Diagnostik

Bei Patienten mit klinischen Symptomen erfolgt die Diagnosestellung neuro-radiologisch mittels Magnetresonanztomographie (MRT) (Abb. 1A-D). Bei gesicherten *CCM1*-Mutationsträgern lag die durchschnittliche Kavernomzahl mit der T2-gewichteten MRT bei fünf und mit hochauflösenden Gradientenecho-Sequenzen bei 20. Jedoch kommen auch bei familiären Fällen singuläre Kavernome vor. Ferner schließt ein negatives MRT oder Gradientenecho-MRT auch im Erwachsenenalter einen Mutationsträgerstatus nicht aus: In 5 von 202 untersuchten *CCM1*-Mutationsträgern konnten selbst mit der Gradientenecho-Methode keine Kavernome detektiert werden (Denier et al., 2004b). Eine 100%ige Ausschlussdiagnostik ist folglich mit neuro-radiologischen Verfahren nicht möglich.

Molekulargenetik und Pathogenese

Drei kausale Gene wurden in den vergangenen Jahren identifiziert (Bergametti et al., 2005; Laberge-le Couteux et al., 1999; Liquori et al., 2003) und sind in Tabelle 1 aufgelistet. Durch Direktsequenzierung der kodierenden Exons von *CCM1*, *CCM2* und *CCM3* wird eine Mutationsdetektionsrate von ca. 70% erreicht. Bei zusätzlicher Durchführung einer Mutationsanalyse auf Transkriptebene steigt die Erfolgsquote auf 94% (90/96; Denier et al., 2006) für familiäre Fälle. Zwei große *CCM2*-Deletionen und eine große *CCM3*-Deletion (Abb. 2) haben zur Identifizierung der entsprechenden Gene beigetragen (Bergametti et al.,

2005; Denier et al., 2004a) und die Verfasser zur Anwendung der MLPA-Genosisanalyse motiviert. Nach Analyse einer kleinen deutschen und einer Schweizer Kohorte stieg der Anteil der nachweisbaren genomischen Rearrangements bereits auf 9% der publizierten *CCM1*-3-Mutationen (Abb. 2) (Gätzner et al., 2006 sowie unpublizierte Daten). Durch eine kombinierte DNA- und RNA-basierte Mutationsanalyse unter Einschluss der MLPA-Methode wird eine über 90%ige Mutationsdetektionsrate bei der familiären Kavernomatose erreicht. Bei konsequenter Anwendung aller Screeningverfahren dürften auch deutlich mehr als die Hälfte (derzeit 57% nach Denier et al., 2006, ohne MLPA) der Patienten mit multiplen Kavernomen, aber negativer Familienanamnese eine *CCM1*-3-Keimbahnmutation aufweisen.

CCM1

Die Mutationen im *CCM1*-Gen (auch *KRIT1*) sind über das gesamte Gen verteilt (Abb. 2). Fast alle bekannten *CCM1*-Mutationen führen zu einem vorzeitigen Stoppkodon. Die molekulargenetische *CCM*-Diagnostik erfolgt derzeit in 6 Stufen. Im Rahmen der ersten Stufe werden die Exons 9 bis 18 des *CCM1*-Gens inklusive der entsprechenden Exon-Intron-Übergänge sequenziert, da in dieser Genregion die meisten Mutationen beschrieben wurden. Anschließend werden die restlichen kodierenden *CCM1*-Exons, das *CCM2*- und *CCM3*-Gen sequenziert. In der 5. Stufe wird eine MLPA-Analyse und in der 6. Stufe eine Transkriptanalyse durchgeführt.

Tab 1 Chromosomale Lokalisation und Krankheitsgene zerebraler kaverner Malformationen (CCM)

Klassifizierung	Vererbung	Genlocus	Gen	Protein	Häufigkeit
CCM1	AD	7q21.2	<i>CCM1/KRIT1</i>	CCM1/KRIT1	43-54%
CCM2	AD	7p13	<i>CCM2/MGC4607</i>	CCM2/Malavernin	13-22%
CCM3	AD	3q26.1	<i>CCM3/PDCD10</i>	CCM3/PDCD10	ca. 10%

AD = autosomal dominant

KRIT1 = Krev Interaction Trapped-1

PDCD10 = Programmed Cell Death10 (modifiziert nach Felbor et al., 2006)

Die angegebenen Prozentzahlen sind vorläufig, da sie mehrheitlich auf Studien basieren, die ausschliesslich eine Sequenzierung genomischer DNA durchführen und zwischen familiären und sporadischen Fällen mit multiplen Kavernen nicht differenzieren.

Dem 84 kDa großen *CCM1*-Genprodukt CCM1 (auch KRIT1: **KREV Interaction Trapped-1**) wird eine Rolle während der Gefäßmorphogenese zugeschrieben. Über eine Interaktion mit ICAP-1 α (**Integrin Cytoplasmic Associated Protein-1 α**) und eine Assoziation mit β -Tubulin scheint es die Endothelzelladhäsion, -migration und -morphologie zu modulieren. Das Akronym KRIT1 war entstanden, bevor krankheitsverursachende Mutationen in CCM1-Familien identifiziert wurden. Eine Interaktion mit dem mutmaßlichen RAS-Antagonisten RAP1A/KREV konnte in nachfolgenden Experimenten jedoch nicht bestätigt werden. *Ccm1*-knock-out-Mäuse zeigen ab dem 8. embryonalen Entwicklungstag dilatierte arterielle Gefäße, in denen die arterienspezifischen Marker *Dll4*, *Notch4* und *Efnb2* herunterreguliert sind, und überleben den 11. embryonalen Entwicklungstag nicht. Ein geringfügig proliferatives Verhalten von Endothelzellen bei unauffälligem Apoptoseindex wurde sowohl in *Ccm1*-knock-out-Mäusen als auch in dünnwandigen Regionen menschlicher Kavernomgewebe mit immunhistochemischen Methoden nachgewiesen. Der menschliche Phänotyp konnte in heterozygoten *Ccm1*^{-/-}-Mäusen jedoch erst reproduziert werden, nachdem diese mit *p53*-knock-out-Mäusen gekreuzt worden waren (Referenzen in Felbor et al., 2006).

CCM2

Das *CCM2*-Gen (auch *MGC4607*) kodiert für das 444 Aminosäuren/50 kDa große Protein CCM2 (auch Malcaver-

nin: **cavernous malformation**). CCM2 ist in Vertebraten, nicht aber in Invertebraten konserviert und wird ebenso wie CCM1 ubiquitär exprimiert. Ähnlich wie der CCM1-Interaktionspartner ICAP-1 α besitzt CCM2 eine Phosphotyrosin-Bindungsdomäne. Inzwischen konnte eine direkte Interaktion von CCM1 und CCM2 *in vitro* und *in vivo* im Zebrafischmodell nachgewiesen werden (Mably et al., 2006; Zawistowski et al., 2005). Die einzige bekannte *CCM2*-Missensemutation (Abb. 2) verhindert diese Interaktion. Parallel zur Identifizierung von *CCM2*-Mutationen wurde publiziert, dass das murine Ortholog OSM ein „*osmosensing scaffold for MEKK3*“ ist (Uhlir et al., 2003). Folglich scheint CCM2 (auch OSM) nicht nur über den Integrin-Signalweg an der Vaskulogenese beteiligt zu sein, sondern auch die stressinduzierte p38-MAP-Kinase-Aktivität zu regulieren.

CCM3

Das *CCM3*-Gen (auch *PDCD10*: **Programmed Cell Death10**) ist in apoptotischen Zelllinien hochreguliert. Das *CCM3*-Genprodukt ist ein 212 Aminosäuren/25 kDa großes, evolutionär hoch konserviertes, neuartiges Protein unbekannter Funktion. Die 2005 erstmals beschriebenen Mutationen schließen Deletionen von Exon 5 ohne Verschiebung des Leserasters ein (Abb. 2). Wegen ihrer Lage inmitten helikaler Strukturen führen diese Mutationen ebenso wie die Stoppmutationen in Exon 10 wahrscheinlich zu inkorrekt gefalteten Proteinen oder zur Destabilisierung des Moleküls. Es ist unklar, ob CCM3 direkt mit CCM1

und CCM2 interagiert bzw. ob die drei Moleküle in einem gemeinsamen Signalweg liegen.

Bei fast allen bekannten *CCM*-Mutationen handelt es sich um Loss-of-function Mutationen. Das Auftreten von multiplen fokalen Läsionen in hereditären Fällen und von singulären Läsionen bei sporadisch betroffenen Patienten legt zudem eine Zweischritt-Inaktivierung der Gene bei der Kavernomentstehung nahe. Somatische *CCM1*-Mutationen in Kavernomgeweben wurden bislang jedoch nur in zwei Studien gefunden (Gault et al., 2005; Kehrer-Sawatzki et al., 2002). In den zerebralen Gefäßfehlbildungen von 2-14 Monate alten heterozygoten *Ccm1*^{+/-}*Trp53*^{-/-}-Mäusen konnte keine zweite somatische *Ccm1*-Mutation nachgewiesen werden (Plummer et al., 2004). Gründe dafür liegen u.a. in der Zytoarchitektur von Kavernen (Abb. 1E).

Genetische Beratung

Bei nachgewiesener hereditärer Kavernomatose kann trotz bisher unbekannter Neumutationsrate davon ausgegangen werden, dass Kinder, Geschwister und Eltern (Verwandte 1. Grades) ein annähernd 50%iges Risiko haben, Mutationsträger zu sein. Das formale Risiko, symptomatischer Kavernomträger zu sein, reduziert sich aufgrund der unvollständigen Penetranz. Die Penetranz wurde für CCM1 mit 63%, für CCM2 mit 55% und für CCM3 mit 68% beziffert (Denier et al., 2006). Aufgrund der intrafamiliären Variabilität sind bezüglich

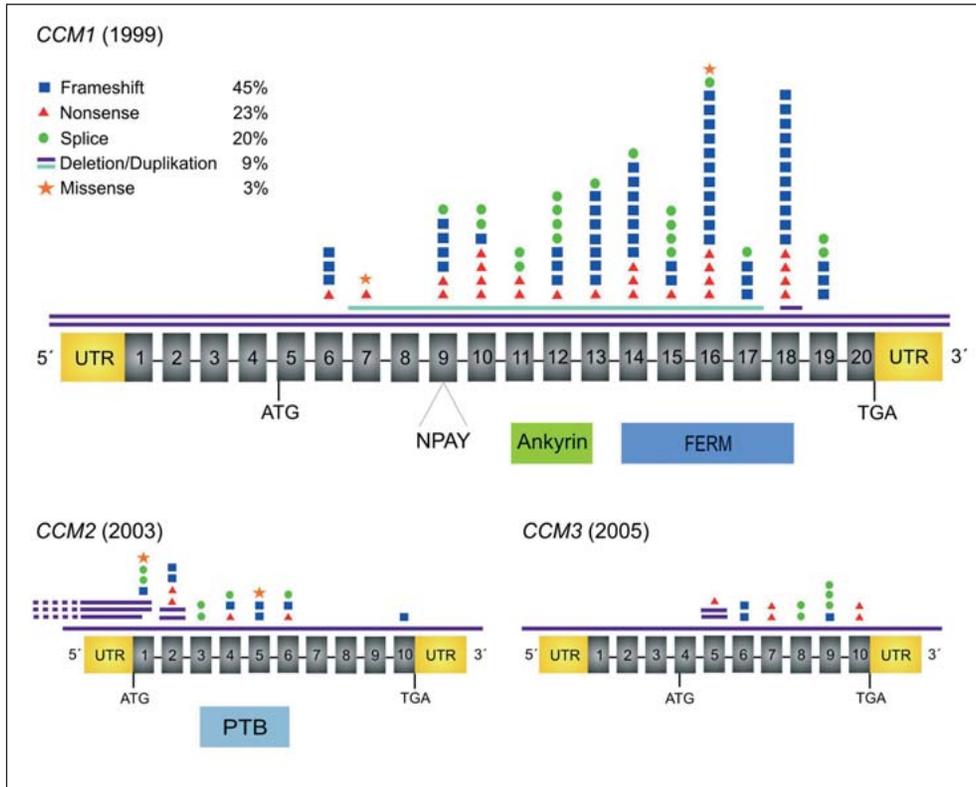


Abb 2 Schematische Darstellung von Lokalisation und Mutationsart in CCM1-3.

Exons sind als graue Kästen, Introns als schwarze Balken dargestellt.

UTR = nicht translatierte Region
 ATG = Startkodon
 TGA = Stoppkodon

Über den Genen sind publizierte sowie eigene, teilweise unpublizierte Mutationen notiert: Nonsense- (rotes Dreieck), Frameshift- (blaues Viereck), Spleiss- (grüner Kreis) und Missensemutationen (orangefarbener Stern; eine betrifft das CCM2-Startkodon), große Deletionen (lila waagrechte Balken) sowie eine Duplikation (türkis waagrechter Balken).

Unterhalb sind den Genabschnitten bekannte Proteindomänen zugeordnet:

NPAY = ICAP-1 α -Bindungsmotiv
 FERM = *Four-point one*, Ezrin, Radixin, Moesin
 PTB = Phosphotyrosin-Bindungsdomäne (modifiziert nach Felbor et al., 2006).

des Krankheitsverlaufs keine Vorhersagen möglich.

Bereits im Kleinkindalter können klinisch relevante Komplikationen auftreten, für die konkrete Präventionsbeziehungswise Therapiemöglichkeiten bestehen. Kavernome können auch im Schulalter und insbesondere in der Pubertät eine erhebliche Progredienz aufweisen. Asymptomatische Risikopersonen werden derzeit jedoch häufig erst mit beginnender Pubertät neuroradiologisch untersucht (Siegel et al., 2005), um die bei Kleinkindern notwendige Sedierung für eine MRT zu vermeiden. Diese klinische Praxis macht das Problem der Diagnosestellung bei pädiatrischen Risikopersonen deutlich.

Die molekulargenetische Identifizierung von Mutationen bei hereditären Kavernompatienten ermöglicht eine eindeutige präsymptomatische genetische Diagnostik von Risikopersonen in der Verwandtschaft. Der molekulargenetische Ausschluss einer zuvor nachgewiesenen elterlichen Mutation würde 50% der Risikopersonen die Angst vor Kavernom-bedingten neurologischen Defiziten nehmen und damit eine unbeschwertere Berufs- und Lebensplanung ohne kernspintomographische Überwachung ermöglichen. Bei Mutationsträgern sind klinische Kontrollen und kernspintomographische Untersuchungen zur Erfassung neuer bzw. progredienter Ka-

vernome indiziert. Eine zerebrale Bildgebung sollte in jedem Fall einer neurologischen Symptomatik folgen. Bei asymptomatischen Mutationsträgern wird eine neuroradiologische Basisdiagnostik empfohlen. Abhängig vom Ergebnis dieser sind Kontrolluntersuchungen nach 6-12 Monaten bzw. 4-5 Jahren sinnvoll. Die Identifikation einer Mutation würde auch für Kinder die Aufnahme in ein neuroradiologisches Überwachungsprogramm bedeuten, um rechtzeitig operativ intervenieren zu können. Folglich sind die in der „Stellungnahme zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen“ von der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik formulierten Bedingungen zur prädiktiven genetischen Diagnostik im Kindesalter gegeben. Diese wird für sinnvoll erachtet, „wenn mit dem Auftreten einer Erkrankung regelmäßig in diesem Lebensalter zu rechnen ist und wenn sinnvolle medizinische Maßnahmen zur Prävention der Erkrankung selbst bzw. von Komplikationen oder zur Therapie ergriffen werden können“ (medgen 7 (1995) 358-9).

Therapie

Generell sollten Kavernomträger wegen des dadurch erhöhten Blutungsrisikos auf die Einnahme von Aspirin und auf Extremsportarten wie Bungee-Jumping verzichten. Bei asymptomatischen Kavernomen, die beispielsweise in Kernspintomographien zur Abklärung anderer Erkan-

kungen gefunden werden können, werden Kavernomträger häufig mittels engmaschiger (6 Monate bis 1 Jahr) Bildgebung observiert, um den klinischen Verlauf zu dokumentieren und in einigen Fällen, zum Beispiel bei einer Größenzunahme bzw. rezidivierenden Blutungen, rechtzeitig vor dem Eintreten irreversibler neurologischer Defizite operativ intervenieren zu können. Bei entsprechenden klinischen Konstellationen wie jungem Alter, fehlenden Begleiterkrankungen, eloquenter Lokalisation der Läsion (Bereiche des Gehirns, in denen wichtige neurologische Funktionen kortikal repräsentiert sind bzw. wichtige Bahn- und Kernsysteme) oder rezidivierenden Blutungen kann die Indikation zur Behandlung auch bei klinisch asymptomatischen bzw. wenig symptomatischen Patienten (Kopfschmerzen) gestellt werden, um das Blutungsrisiko zu minimieren (Bertalanffy et al., 2002).

In der Regel besteht eine Behandlungsindikation, wenn eine Kavernomblutung stattgefunden hat beziehungsweise eine neurologische Symptomatik vorliegt. Bei gegebener Therapieoption sollte unabhängig von

einer unter Umständen tiefen Lokalisation der Läsion eine mikrochirurgische Exstirpation angestrebt werden. Neben der Operation wurden auch strahlenchirurgische Behandlungsoptionen diskutiert, die jedoch den erheblichen Nachteil von strahleninduzierten Nekrosen bzw. nicht ausreichender Reduktion der Blutungswahrscheinlichkeit aufweisen. Zudem wurden zahlreiche Fälle von neu aufgetretenen Kavernomen nach Bestrahlung aus anderen Indikationen beschrieben. Betroffen sind insbesondere Patienten, die sich in der Kindheit einer Strahlentherapie des Neurokraniums unterziehen mussten. Es ist folglich zu vermuten, dass Kavernome als Bestrahlungsfolge auftreten können. Genetische Untersuchungen strahleninduzierter Läsionen wurden jedoch noch nicht durchgeführt (Bertalanffy et al., 2002).

Danksagung

Ute Felbor dankt dem Emmy-Noether-Programm der DFG, dem Graduiertenkolleg 1048 „Molecular basis of organ development in vertebrates“ sowie dem Bayerischen Genomforschungsnetzwerk für die Unterstützung ihrer Forschungsarbeiten.

Literaturverzeichnis

Bergametti F, Denier C, Labauge P, Arnoult M, Boetto S, Clanet M, Coubes P, Echenne B, Ibrahim R, Irthum B, et al. (2005) Mutations within the programmed cell death 10 gene cause cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* 76:42-51.

Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U (2002) Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev* 25:1-53.

Denier C, Goutagny S, Labauge P, Krivosic V, Arnoult M, Cousin A, Benabid AL, Comoy J, Frerebeau P, Gilbert B, et al. (2004a) Mutations within the *MGC4607* gene cause cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* 74:326-337.

Denier C, Labauge P, Brunereau L, Cavé-Riant F, Marchelli F, Arnoult M, Cecillon M, Maciazek J, Joutel A, Tournier-Lasserre E (2004b) Clinical features of cerebral cavernous malformations patients with *KRIT1* mutations. *Ann Neurol* 55:213-220.

Denier C, Labauge P, Bergametti F, Marchelli F, Riant F, Arnoult M, Maciazek J, Vicaut E, Brunereau L, Tournier-Lasserre E (2006) Genotype-phenotype correlations in cerebral cavernous malformations patients. *Ann Neurol*, online publiziert am 13. Oktober 2006.

Felbor U, Sure U, Grimm T, Bertalanffy H (2006) Genetics of cerebral cavernous angioma. *Zentralbl Neurochir* 67:110-116.

Gaetzner S, Stahl S, Sürücü O, Schaafhausen A, Halliger-Keller B, Bertalanffy H, Sure U, Felbor U (2006) *CCM1* deletion identified by MLPA in type 1 cerebral cavernous malformation. *Neurosurg Rev*, im Druck.

Gault J, Shenkar R, Recksiek P, Awad IA (2005) Biallelic somatic and germ line *CCM1* truncating mutations in a cerebral cavernous malformation lesion. *Stroke* 36:872-874.

Kehrer-Sawatzki H, Wilda M, Braun VM, Richter HP, Hameister H (2002) Mutation and expression analysis of the *KRIT1* gene associated with cerebral cavernous malformations (CCM1). *Acta Neuropathol (Berl)* 104:231-240.

Kufs H (1928) Über die heredofamiliäre Angiomatose des Gehirns und der Retina, ihre Beziehungen zueinander und zur Angiomatose der Haut. *Z Neurol Psychiatrie* 113:651-686.

Labauge P, Laberge S, Brunereau L, Levy C, Tournier-Lasserre E (1998) Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. *Lancet* 352:1892-1897.

Laberge-le Couteux S, Jung HH, Labauge P, Houtteville JP, Lescoat C, Cecillon M, Marechal E, Joutel A, Bach JF, Tournier-Lasserre E (1999) Truncating mutations in *CCM1*, encoding KRIT1, cause hereditary cavernous angiomas. *Nat Genet* 23:189-193.

Liquori CL, Berg MJ, Siegel AM, Huang E, Zawistowski JS, Stoffer T, Verlaan D, Balogun F, Hughes L, Leedom TP, et al. (2003) Mutations in a gene encoding a novel protein containing a phosphotyrosine-binding domain cause type 2 cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* 73:1459-1464.

Mably JD, Chuang LP, Serluca FC, Mohideen MA, Chen JN, Fishman MC (2006) *santa* and *valentine* pattern concentric growth of cardiac myocardium in the zebrafish. *Development* 133:3139-3146.

Plummer NW, Gallione CJ, Srinivasan S, Zawistowski JS, Louis DN, Marchuk DA (2004) Loss of p53 sensitizes mice with a mutation in *Ccm1* (KRIT1) to development of cerebral vascular malformations. *Am J Pathol* 165:1509-1518.

Siegel AM, Bertalanffy H, Dichgans JJ, Elger CE, Hopf H, Hopf N, Keidel M, Kleider A, Nowak G, Pfeiffer RA, et al. (2005) Familiäre Kavernome des Zentralnervensystems. Eine klinische und genetische Studie an 15 deutschen Familien. *Nervenarzt* 76:175-180.

Uhlik MT, Abell AN, Johnson NL, Sun W, Cuevas BD, Lobel-Rice KE, Horne EA, Dell'Acqua ML, Johnson GL (2003) Rac-MEKK3-MKK3 scaffolding for p38 MAPK activation during hyperosmotic shock. *Nat Cell Biol* 5:1104-1110.

Zawistowski JS, Stalheim L, Uhlik MT, Abell AN, Ancrile BB, Johnson GL, Marchuk DA (2005) CCM1 and CCM2 protein interactions in cell signaling: implications for cerebral cavernous malformations pathogenesis. *Hum Mol Genet* 14:2521-2531.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Ute Felbor
Institut für Humangenetik
Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg

Tel 0931-888 4092
Fax 0931-888 4069

felbor@biozentrum.uni-wuerzburg.de