

Christiane Wagner

Dr. med.

Genetische Assoziationsanalyse des Genlokus Col3A1/Col5A2 bei Patienten mit spontaner Dissektion der zervikalen hirnversorgenden Arterien

Geboren am 18.11.1981 in Künzelsau

Staatsexamen am 15.05.2009 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Caspar Grond-Ginsbach

Eine spontane arterielle Dissektion ist ein plötzlicher nicht-traumatischer Einriss einer Arterienwand. Spontane Dissektionen der Halsarterien (spontaneous cervical artery dissection - sCAD) stellen eine Hauptursache für einen ischämischen Schlaganfall bei jungen Menschen und Menschen mittleren Alters dar. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist unbekannt. Es wird vermutet, dass eine genetische Bindegewebsschwäche zur Erkrankung prädisponiert. Das Ehlers-Danlos Syndrom Typ IV (vaskulärer Typ), eine erbliche Bindegewebserkrankung, bei der arterielle Dissektionen gehäuft auftreten, beruht auf Mutationen im Prokollagen 1(III) kodierenden Gen (COL3A1). Mutationen des Prokollagen 2(V) Gens (COL5A2) wurden bei einigen Patienten mit dem klassischen Typ (Typ I) des Ehlers-Danlos Syndroms gefunden. COL3A1 und COL5A2 sind benachbart auf Chromosom 2q32.2 lokalisiert. In dieser Studie haben wir untersucht, ob genetische Variation im Col3A1/Col5A2 Locus das Risiko für eine sCAD erhöhen.

In einer genetischen Fall-Kontroll Studie wurden zehn Polymorphismen im Col3A1/Col5A2 Genlocus bei 212 Patienten mit einer sporadischen (nicht-familiären) sCAD und 202 gesunden Kontroll-Probanden genotypisiert und statistisch getestet. Die Power der Untersuchung lag – abhängig von Modell-Annahmen und Allelfrequenz – zwischen 64% und 80%.

Weder die Auswertung der Ergebnisse der einzelnen Polymorphismen, noch die Auswertung der rekonstruierten Haplotypen, ergaben einen signifikanten

Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen. Auch gab der Vergleich von Kopplungsungleichgewicht im untersuchten Locus zwischen Patienten und Kontrollen keinen Hinweis auf das Vorliegen von erhöhter Verwandtschaft innerhalb der Patientengruppe.

Folglich konnte unsere Studie keine Variante im Col3a1/Col5A2 Genlocus identifizieren, die das Risiko für die Entstehung einer sCAD erhöht. In der Gesamtschau unserer Ergebnisse, sowie der Ergebnisse früherer Forschungsarbeiten, ist der Col3A1/Col5A2 Genlocus als Kandidatenlocus für nicht familiäre sCAD als unwahrscheinlich anzusehen.