

Marion Morcher

Dr. sc. hum.

Genetische und morphologische Untersuchungen zur Pathogenese der spontanen Dissektionen der Arteria carotis interna

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. C. Grond- Ginsbach

Um die Frage zu beantworten, in wie weit bei Patienten mit sCAD Mutationen im ABCC6-Gen aufweisen, wurden 12 Dissektionspatienten mit elektronenmikroskopischen Veränderungen des dermalen Bindegewebes sowie 2 Patienten mit der gesicherten Diagnose eines PXE untersucht. Zur Amplifikation der 31 Exons des ABCC6-Gen wurde genomische DNA aus EDTA-Blut isoliert. Die verwendeten Primer wurden so gewählt, dass sie ca. 50bp vom jeweiligen Exon entfernt in den Introns gelagert waren. Das ABCC6-Gen weist 2 zwei Pseudogene auf. Um eine Amplifikation dieser Sequenzen zu vermeiden wurden die Exons 1-9 mit allel-spezifischen Oligos amplifiziert. Die Analyse der amplifizierten DNA-Sequenzen erfolgte mittels automatischer Sequenzierung und SSCP (*single-stranded conformation polymorphism*) – Analyse.

Daraus resultierend ergaben sich 6 stumme Polymorphismen, die zu keiner Aminosäuresubstitution führen, sowie 5 Missense-Mutationen in der kodierenden Sequenz. Von diesen Missense-Mutationen wurden drei in Patienten so wie auch in Kontrollen gefunden. Ein an PXE erkrankter Patient wies zwei weiteren Missense-Mutationen, auf die weder in Patienten mit sCAD noch bei 25 Kontrollen zu finden waren. In dem zweiten PXE-Patient wurden keine Genveränderungen gefunden.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass für Patienten mit sCAD der kodierende Bereich dieses Gen als Kandidatengen auszuschließen ist (Morcher et al. 2003). Für den zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurden histologisch und ultrastrukturell von 8 Patienten mit sCAD die ACI und von zwei weiteren Patienten zusätzlich die Aorta untersucht. Als Kontrollen wurden Gefäße von Personen untersucht, die nicht an einer vaskulären Erkrankung starben Jedes Gefäß wurde lichtmikroskopisch so geschnitten, dass es möglich war alle drei Gefäßschichten zu beurteilen. Die Färbung erfolgte mittels Methylenblau. Zur Beurteilung der Biopsien am Elektronenmikroskop wurden die Gefäße so geschnitten, dass

die Ultradünnschnitte aus Intima / Media und Media / Adventitia bestanden. Die Ergebnisse wurden mit denen in teils älterer Literatur verglichen. Schwerpunkte wurde vor allem gelegt auf Veränderungen die als fibromuskuläre Dysplasie (FMD), segmentale mediolytische Arteriopathie (SMA), mukoide Mediadegeneration und Atherosklerose beschrieben wurden.

Die Untersuchungen der Kontrollpräparate ergaben, bis auf eine Ausnahme, einen regelmäßigen Aufbau des vaskulären Bindegewebes. Die ACI einer Kontrollperson wies Merkmale medialer FMD auf, die weiteren Kontrollbiopsien waren wie oben beschrieben.

Allgemeine histologische Auffälligkeiten der dissezierten Karotispräparate waren die Unregelmäßigkeiten der Gefäßschichtungen, die Lamina elastica interna wies Auffälligkeiten auf, die glatten Muskelzellen der Media waren teils stark degeneriert. Die Gefäßpräparate von zwei Dissektionspatienten wurden mit der Bindegewebserkrankung FMD charakterisiert.

Alle Biopsien hatten sogenannte mukoide Mediadegenerationen, bei zwei Patienten war die Degeneration derart ausgeprägt, dass die Media große Zysten aufwies. Dieses Erscheinungsbild wurde unter SMA eingeordnet. Die Mediadegeneration aller Gefäßpräparate war besonders auffällig an der Media-Adventitia-Grenze. Mehrere Gefäße wiesen sog. Schaumzellen (*Foam Cells*) in der Intima auf, wie sie bei Atherosklerose typisch sind.

Der letzte Teil dieser Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, in wie weit die Bindegewebsveränderungen der Gefäße mit dem Bindegewebe der retikulären Dermis korrelieren. Hierfür konnten von 6 der 8 Dissektionspatienten das dermale Bindegewebe untersucht werden.

Die ultrastrukturellen Untersuchungen erbrachten bei allen Hautbiopsien Anomalien des dermalen Bindegewebes, wobei die Veränderungen der Gefäße ausgeprägter waren. Es konnte jedoch der Nachweis erbracht werden, dass im dermalen Bindegewebe der Haut ein generalisierter Strukturdefekt in der Bindegewebsmorphologie nachzuweisen ist, der zu einer Schwächung der Gefäßwand führen könnte und diese für eine spontane Dissektion prädisponiert.

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen die hypothetisierte herabgesetzte Stabilität der Gefäßwände durch eine bisher noch nicht näher bekannte Arteriopathie. Damit korrelieren diese Veränderungen zu einem gewissen Grad mit denen wie sie bei Hautbiopsien dieser Patienten gefunden wurden.