

Constanze Bettina Thomas-Feles  
Dr. med.

## **Zur Rolle des ELN-Gens in der Pathogenese spontaner Dissektionen hirnversorgender Arterien**

Geboren am 13.11.1968 in Vaihingen an der Enz

Staatsexamen am 20.06.2001 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. T. Brandt

Zervikale arterielle Dissektionen sind Gefäßwandinrisse der hirnversorgenden Arterien mit Hämatombildung in der betroffenen Gefäßwand, die zu Schlaganfällen, meist thrombembolischer Genese, führen können und von denen besonders junge Patienten betroffen sind. In vielen Hautbiopsien von Patienten mit spontan aufgetretenen Dissektionen der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien (sCAD) waren ultrastrukturelle Anomalien des Bindegewebes, insbesondere der Kollagenfibrillen und der elastischen Fasern nachgewiesen und nach Einbeziehung von Angehörigen eine Heredität der phänotypischen Störung mit vermutlich autosomal dominantem Erbgang festgestellt worden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, herauszufinden, ob ein genetischer Defekt im Tropoelastin kodierenden Gen (ELN-Gen) als prädisponierender Risikofaktor für die Entstehung einer spontanen cervicalen arteriellen Dissektion bei den untersuchten Patienten vorliegt. Dafür wurde bei 10 Patienten mit spontaner Dissektion hirnversorgender Arterien und ausgeprägten morphologischen Störungen der elastischen Fasern eine Mutationssuche im kodierenden Bereich des ELN-Gens sowie zusätzlich eine Untersuchung der Expression der Tropoelastin-RNA durchgeführt.

Mittels PCR, Sequenzierung und Fragmentanalyse konnte eine genetische Aberration im Tropoelastin kodierenden Gen ausgeschlossen werden. Es wurde keine Mutation oder Deletion in der GC-reichen und hochrepetitiven ELN-komplementären DNA (cDNA) aus kultivierten Fibroblasten der untersuchten Patienten mit spontaner Dissektion der hirnversorgenden Arterien und mittel- bis hochgradigen Veränderungen der elastischen Fasern des retikulären Bindegewebes der Haut gefunden. Ein ausgeprägtes alternatives Splicing trat im letzten Drittel des Gens (in Richtung 3'-Ende) auf, dessen Muster ebenfalls keine Auffälligkeiten zeigte. Ein bereits bekannter Polymorphismus (Position 1315 der cDNA-Sequenz M36860), der zu einem konservativen Aminosäureaustausch führt und auch bei gesunden Personen vorkommt, konnte mittels Sequenzierung bestätigt werden.

Da dennoch erhebliche ultrastrukturelle, autosomal dominant vererbte Bindegewebsstörungen bei vielen Patienten mit spontaner Dissektion der hirnversorgenden Arterien (sCAD) vorliegen, bislang jedoch in den vorrangig in Frage kommenden Genen keine Aberrationen gefunden wurden und zudem, wie kürzlich veröffentlicht, drei Gruppen von Patienten

aufgrund der Pathomorphologie ihrer Bindegewebsanomalien unterschieden werden können, ist nicht auszuschließen, dass die Ursache der Bindegewebsstörungen komplexer Natur ist und möglicherweise in verschiedenen Genen liegt. Eine weitere aufwendige Sequenzierung kodierender Bereiche ganzer Gene erscheint daher z.Zt. nicht mehr sinnvoll. Stattdessen wäre die Weiterführung der genetischen Suche nach der pathologischen Ursache spontaner cervicaler arterieller Dissektionen mit Hilfe von Kopplungsanalysen großer Familien betroffener Patienten effektiver und umfassender, da sie die Möglichkeit bietet, eine große Anzahl von Genen in vergleichsweise kurzer Zeit auf Mutationen oder Deletionen zu untersuchen.