

Pinar Bambul
Dr.med.

Genetische Kopplungsanalyse bei hereditären Ultrastrukturstörungen des Bindegewebes als Risikofaktor für Dissektionen hirnversorgender Arterien und zur Rolle des CSPG4-Gens in deren Pathogenese

Geboren am 28.05.1982 in Acipayam / Türkei
Staatsexamen am 09.06.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. C. Grond-Ginsbach

Zervikale arterielle Dissektionen sind Gefäßwandinrisse der hirnversorgenden Arterien mit Hämatombildung in der betroffenen Gefäßwand, die bei 60-80% der Patienten zu Schlaganfällen, meist thromboembolischer Genese führen. Diese zählen zu den häufigsten Ursachen ischämischer zerebrovaskulärer Ereignisse bei jüngeren Patienten.

Die bei der Mehrzahl der Dissektionspatienten nachgewiesenen ultrastrukturellen Bindegewebsanomalien lassen einen strukturellen Defekt in der extrazellulären Matrix vermuten. In der dieser Arbeit vorausgehenden Studie durchgeführte genomweite Kopplungsanalyse ergaben sich zwei Kandidatenloci; auf dem Chromosom 10 zwischen den Loci D10S1782 - D10S1483 und auf dem Chromosom 15 zwischen den Loci D15S131 - D15S1023.

Im ersten Abschnitt dieser Arbeit wurde eine weitere Kopplungsanalyse in einer neuen Familie mit hereditären Bindegewebsveränderungen durchgeführt. Es zeigte sich, dass bei den elektronenmikroskopisch sichtbaren Bindegewebsanomalien Locus-Heterogenität besteht. Denn die Kandidatenloci der ersten Familie konnten mit Hilfe der zweiten Familie ausgeschlossen werden.

Im zweiten Abschnitt wurde untersucht, ob ein genetischer Defekt im CSPG4 Gen, welches auf dem Kandidatenlocus auf dem Chromosom 15q2 liegt, als prädisponierender Risikofaktor für die Entstehung spontaner zervikaler arterieller Dissektionen vorliegt. Es wurden ca. 71% des kodierenden Bereichs des CSPG4 Gens mittels Sequenzanalyse untersucht, wobei eine Mutation in diesem Bereich ausgeschlossen werden konnte. Der gefundene SNP mit G/A Austausch an der Nukleotid-Position 5525 wurde als ein Polymorphismus ohne Effekt auf die Pathogenese von CAD betrachtet, da diese Veränderung auch bei Personen mit normalem Phänotyp auftrat.