

Bernhard Klima
Dr. med.

Zur Pathogenese der Dissektion zervikaler Arterien: Genetische Kopplungsanalyse bei einer Familie mit hereditären ultrastrukturellen Bindegewebsanomalien assoziiert mit spontaner Dissektion der A. carotis interna

Geboren am 04. 02. 1977 in Ruda Slaska
Reifeprüfung am 29. 05. 1996 in Menden (Sauerland)
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1997/98 bis WS 2003/04
Physikum am 14. 09. 1999 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Schwäbisch Hall
Staatsexamen am 25. 05. 2004 an der Universität Heidelberg

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

Bei einem Teil der Patienten mit sCAD liegen elektronenmikroskopische Veränderungen im Bindegewebe vor. Dies paßt zu der Vermutung, daß ein Defekt in der Gefäßwandstruktur zur Dissektion prädisponiert. Der hypothetische Defekt wurde jedoch noch nicht identifiziert und die Suche nach Mutationen in einigen Kandidatengenen blieb bislang erfolglos.

Es wurden im Vorfeld Hautbiopsien eines Dissektionspatienten und seiner vier gesunden Kinder untersucht. Der Indexpatient und drei der Kinder zeigten milde, aber deutliche Bindegewebsveränderungen. Beim vierten Kind fand man keine morphologischen Veränderungen in der ultrastrukturellen Untersuchung einer Hautbiopsie. Man nahm daraufhin an, daß die Bindegewebsveränderung mit einer autosomal-dominant vererbten Mutation zusammenhängt und betrachtete den Indexpatienten und die drei Kinder mit Bindegewebsveränderungen als Mutationsträger. An isolierter genomischer DNA aller Familienmitglieder wurde eine genetische Kopplungsanalyse (linkage analysis) mit Hilfe von Mikrosatelliten-Markern (CA-repeats) durchgeführt, um den Mutationsort zu bestimmen.

32 mögliche Kandidatengene (auf 26 chromosomalen Loci) konnten in dieser Familie als Mutationsort ausgeschlossen werden, 6 Gene sind als Mutationsort unwahrscheinlich. Darunter sind alle Gene, die für fibrilläre Kollagene kodieren, für Tropoelastin, Fibrillin 1 und 2, einige kleinere Proteoglykane und die meisten Matrix-Metalloproteinasen, deren Inhibitoren, sowie einige wichtige Synthesenzyme für kollagene und elastische Fasern. Vier der Kandidatengene konnten nicht ausgeschlossen werden, darunter das Gen für Lysinhydroxylase (**PLOD**), ein Enzym, das für die Quervernetzung der Kollagene wichtig ist, das Typ XVI Kollagen (**COL16A1**), ein fibrillenassoziiertes Kollagen, Fibulin 2 (**FBLN 2**), ein Glykoprotein, das an Fibronectin bindet und das Gen für den Gewebs-Inhibitor 4 der Matrix-Metalloprotease (**TIMP 4**).

Diese vier Gene sind nun potentielle Mutationsorte für die hereditäre Bindegewebsstörung. Aufgrund der geringen Familiengröße läßt sich statistisch (LOD-Score) allerdings nicht mit Sicherheit sagen, ob eines bzw. mehrere dieser Gene tatsächlich Mutationen tragen, oder ob es sich um ein zufälliges Ergebnis der Kopplungsanalyse handelt. Größtmögliche Sicherheit würde nur eine Sequenzanalyse der Gene und eine Mutationssuche bei den Patienten bieten.