

# 4. DISKUSSION

## 4.1 Bedeutung dieser Arbeit

Die vorliegende Genanalyse bei Patienten mit Akuter Intermittierender Porphyrie ist die bisher größte verfügbare Analyse in Deutschland. Zu Beginn dieser Arbeit waren in Deutschland 3 Patienten mit AIP genanalytisch untersucht worden (Petrides, 1998; Puy *et al.*, 1998). Inzwischen sind insgesamt 28 deutsche Patienten und deren Mutationen publiziert worden (Petrides, 1998; Puy *et al.*, 1998; Gross *et al.*, 1999; Von Brasch *et al.*, 2004). Davon sind 20 (71%) in dieser Arbeit identifiziert worden. Die Zusammenstellung des Patientenmaterials gestaltet sich in Deutschland schwierig, nicht nur aufgrund der geringen Prävalenz der AIP, sondern auch weil nicht auf die Blutbank einer zentralen Einrichtung für Porphyriepatienten zurückgegriffen werden kann, wie das in Frankreich der Fall ist (Puy *et al.*, 1997b). Es ist einer Veröffentlichung über die Akute Intermittierende Porphyrie im Deutschen Ärzteblatt zu verdanken, daß Blutproben von AIP-Patienten aus ganz Deutschland für diese Studie eingeschickt wurden (Petrides, 1997).

Durch andere Studien sind sechs Mutationen in Deutschland neu identifiziert worden: durch Gross *et al.* (Gross *et al.*, 1999) waren vier Mutationen neu entdeckt worden: 215 - 216 del GA, 604 G-C, 825 + 2 T-A und 886 ins A und in einer Studie von Puy *et al.* (Puy *et al.*, 1998) waren zwei weitere Mutationen in Deutschland neu entdeckt worden: 33+1 G-A und 33 + 2 T-A. Die Mutationen, die in dieser Arbeit zum ersten Mal beschrieben wurden, 11 Mutationen bei 20 untersuchten Patienten, machen 65% der Mutationen, die in Deutschland neu entdeckt wurden aus. Das sind 5% aller seit 1989 entdeckten Mutationen der PBGD.

## 4.2 Abwägungen zur AIP-Diagnostik

Bei Verdacht auf akute intermittierende Porphyrie, ist es besonders wichtig die Diagnose mit einer schnellen, günstigen und vor allem hochsensitiven Methode zu bestätigen.

Die AIP kann durch erhöhte Mengen von Porphyrinvorläufern im Urin nachgewiesen werden. Die Spiegel der Porphyrinvorläufer im Urin können aber schon bereits kurz nach Ende des

Krankheitsschubs wieder auf normale Werte sinken. In der latenten Phase der Erkrankung sind normalerweise keine erhöhten Werte feststellbar.

Die AIP kann auch durch die messbare Reduktion der erythrozytären Porphobilinogen-Desaminase nachgewiesen werden. Bei der Aktivitätsmessung der PBGD kann es jedoch zu falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen kommen.

Teilweise überlappen sich die Werte beim PBGD-Aktivitätstest, die bei Gesunden festgestellt werden mit den Werten, die sich bei der Untersuchung von AIP-Patienten ergeben. Durch diese Überlappung niedriger PBGD-Aktivitätswerte bei Gesunden und vergleichsweise wenig beeinträchtigter Aktivität der PBGD trotz bestehender Mutation auf dem PBGD-Gen, kann es zu falsch positiven und auch falsch negativen Ergebnissen beim PBGD-Aktivitätstest kommen. Das kann für Betroffene, die für gesund gehalten werden schlimme Folgen haben, oder zu unnötigen Lebenseinschränkungen bei Gesunden führen. In solchen Fällen wird dazu geraten die Genanalyse für das gesamte PBGD-Gen vorzunehmen, damit man eine sichere Aussage getroffen werden kann. Innerhalb dieser Studie sind die Patienten 2 (W.L.), 7 (U.K.) und 17 (A.N.) Beispiele dafür.

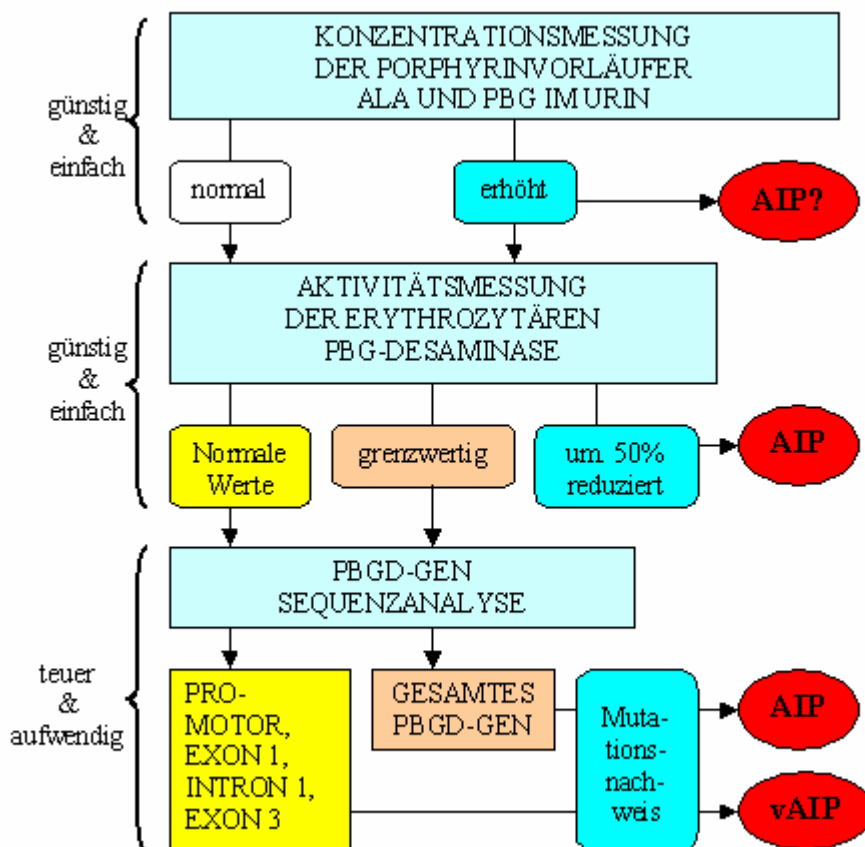
Ein anderer Fall, bei dem es notwendig ist eine Genanalyse vorzunehmen, ist das Vorliegen erhöhter Ausscheidungsmengen von ALA und PBG im Urin bei gleichzeitiger PBGD-Aktivität von 100%. Hierbei handelt es sich um Fälle der seltenen varianten Form der AIP. Der Unterschied zur klassischen Form der AIP liegt darin, daß Exon 1 für die ubiquitär vorkommende PBGD transkribiert wird, nicht jedoch für die Enzymisoform in den Erythrozyten. Mutationen die auf Exon 1, den angrenzenden Promotor- und Intronbereichen liegen, führen daher nicht zu Aktivitätseinschränkungen des Isoenzym, welches beim PBGD-Aktivitätstest untersucht wird, wohl aber zur Beeinträchtigung der Aktivität der PBGD in allen anderen Zellen. Die Anzahl der Mutationen, die zur vAIP führen, machen 4% aller AIP-Mutationen aus. Diese Form der Erkrankung kann mit dem gewöhnlichen PBGD-Aktivitätstest nicht nachgewiesen werden. Beim PBGD-Aktivitätstest wird normalerweise die Aktivität der PBGD in den Erythrozyten gemessen. Die Methode läßt sich auch auf andere Körpergewebe übertragen, und damit ist es möglich das Isoenzym zu untersuchen, welches bei der vAIP betroffen ist. Es wird zu diesem Zweck ein Biopsat aus der Leber gewonnen und die Aktivität der PBGD im Lysat der Leberzellen gemessen. Es handelt sich hierbei um einen invasiven Eingriff mit all seinen Unannehmlichkeiten und Risiken für den Patienten. Zum Nachweis der varianten AIP ist die Genanalyse die am wenigsten invasive Methode.

Es bietet sich daher an, bei Verdacht auf vAIP eine Genanalyse durchzuführen, allerdings kann man sich auf die Sequenzierung von Exon 1 und angrenzenden Promotoren- und

Intronsequenzen beschränken. Da eine Mutation auf Exon 3 bekannt ist, die zu einem Spleißingdefizit und somit auch zur vAIP führt, empfiehlt es sich Exon 3 auch in die Untersuchung mit einzubeziehen (Whatley *et al.*, 2000).

Unter den Patienten, die in dieser Arbeit untersucht wurden befand sich eine Patientin mit varianter AIP, M.K., Patientin 1.

Die Genanalyse ist die sensitivste Methode zum Nachweis der AIP, aber auch die aufwendigste und die kostenintensivste. Das führt zu einem Diagnosealgorithmus für die AIP-Diagnostik, demzufolge die sensitivere und aufwendigere Methode angewandt wird, nachdem die günstigere und einfachere Methode keinen Nachweis erbrachte (**Abbildung 21**).



**Abbildung 21:** Diagnosealgorithmus (eigene Abbildung)

## 4.3 Abwägung zu den genanalytischen Ansätzen dieser Studie

Im Verlauf dieser Arbeit wurden drei verschiedene Methoden angewandt. Gemeinsam war allen Methoden, daß im letzten Schritt die Mutation mit einer Sequenzierung identifiziert wurde.

In Methode 3 (EIS) dieser Arbeit wurde, bis auf wenige Basenpaare im intronischen Bereich, fast das gesamte PBGD-Gen sequenziert. Von den drei verschiedenen Ansätzen der Genanalyse, die angewandt wurden, handelte es sich hierbei um die gründlichste Untersuchung.

Zur ersten Methode bei der die DGGE sozusagen zum Vorentscheid eingesetzt wurde, hat sie den Vorteil, daß nur die Sequenzierung als Methode etabliert werden muß und Mutationsnachweis und Mutationsidentifikation nicht in zwei voneinander separaten, methodischen Schritten erfolgt.

Die zweite Methode, die sequenzielle Exon-Analyse (SEA), kann für die rasche Mutationsidentifikation bei großen Gruppen von AIP-Patienten interessant sein. Nachteilig ist, daß nach Auffinden einer Mutation die Untersuchung der restlichen Gensequenz ausbleibt und das Vorliegen weiterer Mutationen nicht untersucht wird. Patient Nr. 6, B.B., ist ein derartiger Fall, bei dem durch die Untersuchung mit Methode 3 (EIS) zwei verschiedene Mutationen nachgewiesen werden konnten, was bei Methode 2 (SEA) ausgeblieben wäre.

Auch wenn alle Exons bei den Patienten, die mit der Methode 2 (SEA) untersucht wurden sequenziert worden wären, wäre es nicht möglich gewesen alle Mutationen zu identifizieren. Dadurch, daß bei Methode 3 fast die gesamte Gensequenz untersucht wurde, konnte die Mutation von Patient Nr. 4, A.A. ( 267 – 61 del gaagggt ), nachgewiesen werden, die sich in einem Intronbereich befindet, der mit den zuvor verwendeten Primern nicht sequenziert worden wäre. Daß es von Bedeutung ist, die Intronsequenzen zu analysieren, beweisen die Mutationen, die in dieser Studie identifiziert wurden. Von insgesamt 20 nachgewiesenen Mutationen waren 8 (40%) innerhalb von Intronsequenzen. Betrachtet man das Verteilungsmuster der neu entdeckten Mutationen, sieht man daß 7 von 11 neuen Mutationen (64%) in Introns entdeckt wurden und nur 3 (36%) in Exons.

Die Beispiele zeigen, daß Methode 3 den zwei vorangegangenen Ansätzen vorzuziehen ist.

## 4.4 Erläuterungen zu den Resultaten

Da Mutationen spontan entstehen und daraufhin weitervererbt werden, gibt es theoretisch für jede der bekannten Mutationen einen Erstbetroffenen, oder Gründer. Selten, aber möglich ist, daß spontan eine Mutation entsteht, die bereits bekannt ist. Dies liegt daran, daß es Stellen auf dem PBGD-Gen gibt, die für Mutationen besonders anfällig sind. Abhängig von der Abwanderung und Zuwanderung und der damit verbundenen genetischen Durchmischung der Bevölkerung über die Jahrhunderte, ergibt sich heute ein gewisses Verteilungsmuster der bekannten AIP-Mutationen in der Welt. Es gibt Gründereffekte und wiederholt identifizierte Mutationen innerhalb der Populationen folgender Staaten: (**Tabelle 14**)

**Tabelle 14:** Mutationen – Geographie (eigene Tabelle)

Land	Mutation	Exon	Autor
Argentinien	G111R	Exon 7	(De Siervi <i>et al.</i> , 1999b)
Holland	R116W	Exon 8	(Gu <i>et al.</i> , 1993b)
Kanada	R173W <sup>1</sup>	Exon 10	(Greene-Davis <i>et al.</i> , 1997)
Schweden	W198X <sup>2</sup>	Exon 10	(Lee & Anvret, 1991)
Schweiz (dt.)	W283X <sup>3</sup>	Exon 14	(Schneider-Yin <i>et al.</i> , 2000)

*Legende:*

<sup>1</sup>) R173W ist die erste Mutation assoziiert mit einem Gründer-Effekt in Nordamerika, deren Gründerehepaar identifiziert wurde. Die Mutation kommt auch in Südafrika (Whatley *et al.*, 1995), Schweden (Lee *et al.*, 1991), Finnland (Kauppinen *et al.*, 1995) und in Frankreich (Puy *et al.*, 1997b) vor. Von den in Großbritannien vorkommenden Fällen macht sie 10% aus.

<sup>2</sup>) Der Ursprung der Mutation W198X liegt in Arjeplog in Nordschweden (Lundin *et al.*, 1995). Die Mutation betrifft mehr als die Hälfte der AIP-Patienten in Schweden und kommt auch besonders häufig in Nordnorwegen vor.

<sup>3</sup>) Die Mutation W283X wurde bei 72% der Züricher AIP-Patienten gefunden (Schneider-Yin *et al.*, 2000).  
dt. - deutsch

Länder, in denen eine heterogene Gruppe von Mutationen für die AIP verantwortlich ist, sind:  
Finnland (Kauppinen *et al.*, 1995),  
Großbritannien (Whatley *et al.*, 1999),  
Frankreich (> 5% der Fälle: R167W, E250K und R149X) (Puy *et al.*, 1997b),  
Nordamerika (Petersen *et al.*, 1998) und  
Italien (Martinez di Montemuros *et al.*, 2000).

Der in dieser Arbeit untersuchte Pat. Nr. 5 (D.K.), trägt die bekannte und vor allem in der Bevölkerung Argentiniens auftretende Mutation G111R (De Siervi *et al.*, 1999b). Pat. Nr. 7 (U.K.) ist Träger der in Holland häufig identifizierten Mutation R116W (Gu *et al.*, 1993b). Pat. Nr. 13 (T.T.) und 14 (M.T.), die nicht miteinander verwandt sind, wiesen beide die Mutation R173W auf, die in Kanada dominiert (Greene-Davis *et al.*, 1997). Zwei Mutationen, die mehr als 5% der AIP-Fälle in Frankreich zugrunde liegen, wurden interessanterweise auch im vorliegenden Kollektiv identifiziert: R149X bei Pat. Nr. 8 (S.A.) und R167W bei Pat. Nr. 11 (M.M.) (Puy *et al.*, 1997b).

Die Mutationen R149X, R167W und R173W (Pat. Nr. 8 (S.A.), 11 (M.M.), 13 (T.T.) und 14 (M.T.)) betreffen Aminosäuren, die für die Enzymaktivität wichtige Aufgaben erfüllen. Bei der Aktivität des Enzyms kommt den drei Argininresten, R149, R167 und R173, eine herausragende Bedeutung zu (Llewellyn *et al.*, 1993):

R-149 in Exon 9, bildet Salzbrücken mit den sauren Seitenketten des ersten Pyrrolrings (C1) des Cofaktors, der an das Enzym kovalent gebunden wird. Das ist äußerst wichtig für die Vereinigung mit dem Cofaktor und die richtige Proteinfaltung (Shoolingin-Jordan *et al.*, 2003). Bei einer Mutation, wie R149X, liegt das Enzym deshalb als aktivitätsloses Apoprotein vor, weil es den Cofaktor nicht binden kann.

R-167 und R-173 bilden Salzbrücken mit den Seitenketten des zweiten Pyrrolrings (C2) des Cofaktors. Die Argininreste sind bedeutsam für die Bindung des Enzyms mit dem Substrat und für die Kettenverlängerung (Louie *et al.*, 1992).

R-167 befindet sich im aktiven Zentrum des Enzyms, ideal lokalisiert um mit der Acetoacetatseitenkette des Substrats Porphobilinogen zu interagieren. Bei der Mutation R167W ist der Polypyrrolverlängerungsmechanismus, wodurch das Tetrapyrrol geformt wird, behindert. Die Reduktion der Enzymaktivität erfolgt durch die große Bindungsstabilität und längere Dauer der Bindung (30min) zwischen Enzym und Zwischenformen (Shoolingin-Jordan *et al.*, 2003). Beim normalen Enzym werden die Substrate viel schneller umgebaut.

R-173 interagiert mit der Propionsäureseitenkette des C1-Ringes und ist bedeutend bei der Bindung der Propionsäureseitenkette des Substrates Porphobilinogen (Louie *et al.*, 1996). Dadurch hat R-173 Bedeutung für die Erkennung des Cofaktors und dessen korrekte Bindung an die ApoDesaminase (Shoolingin-Jordan *et al.*, 2003). Bei der Mutation R173W kann der Cofaktor nicht gebunden werden, das Enzym kommt nur als Apoprotein ohne enzymatische Aktivität vor.

Zwei der untersuchten Patienten waren Träger derselben Mutation, Patient Nr. 13 (T.T.) und 14 (M.T.). Insgesamt, auch zusammengenommen mit den Ergebnissen anderer Studien, hat es aber nicht den Anschein, daß eine Mutation in Deutschland eine besonders große Prävalenz hätte. Im Gegenteil, es ist zu vermuten, daß viele unterschiedliche Mutationen die AIP in Deutschland begründen.

Ausgehend von über 400 bekannten AIP-Patienten bei einer Bevölkerung von ca. 82,4 Millionen in Deutschland ([www.who.int](http://www.who.int)), wäre für die BRD eine Prävalenz von ca. 1:200'000 anzunehmen.

## 4.5 Genotyp-Phänotyp-Beziehungen

Bisher konnte keine Beziehung zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp nachgewiesen werden (Floderus *et al.*, 2002). Bis auf wenige Ausnahmen gibt es keine Forschungsergebnisse, die es erlauben aufgrund der Mutation eine Prognose über den Verlauf der Erkrankung zu machen (Robreau-Fraolini *et al.*, 2000). Zu diesen Ausnahmen gehören die Mutationen W198X und R173W, die eine hohe klinische Penetranz haben (Floderus *et al.*, 2002), und die Mutationen R167W und R225G, die eine geringere Penetranz und Rückfallquote haben und die zu mildereren Symptomen führen (Fraunberg *et al.*, 2005). Von den hier untersuchten AIP-Patienten war Patientin Nr. 13 (T.T.) und Patientin Nr. 14 (M.T.) von der Mutation R173W betroffen. Patientin Nr. 11 (M.M.) hat die R167W-Mutation, und die Mutation R225Q von Patient Nr. 15 (O.L.) ist der Mutation R225G ähnlich. Die Aussagen über die Penetranz der Mutationen oder die Intensität der Symptome, zu denen sie führen, konnten durch die klinischen Beobachtungen bei den oben genannten Patienten nicht bestätigt werden. Patientin Nr. 13 (T.T.) und Patientin Nr. 14 (M.T.) müssten erwartungsgemäß schwerere Verlaufsformen der AIP haben. Über die klinische Ausprägung bei Patientin Nr. 13 (T.T.) konnte nichts in Erfahrung gebracht werden und die Symptome von Patientin Nr. 14 (M.T.) waren: „Erbrechen, abdominelle Atonie und Schmerzen, psychologische Auffälligkeiten, Beschwerden nach einer Erkrankung mit Fieber“ (**Tabelle 8**). Demgegenüber wäre bei Patientin Nr. 11 (M.M.) und Patient Nr. 15 (O.L.) eine Verlaufsform mit niedriger Penetranz zu erwarten. M.M. litt jedoch an den Symptomen: „Wiederholt abdominelle Schmerzen, Obstipation, Tachykardie, Krämpfe“ und die Symptome traten prämenstruell gehäuft auf. Der Patient O.L. hatte „Akute Attacken abdomineller Beschwerden und

Durchfall“ (**Tabelle 8**). Ein Unterschied in der Intensität der Symptome läßt sich bei diesen Patienten nicht ausmachen und es kann nicht bestätigt werden, daß die Mutation R167W eine niedrigere Penetranz hat.

Generell gestaltet sich die Datenbeschaffung für eine Genotyp-Phänotyp-Analyse schwierig. Es gibt viele private Mutationen und nur geringe Fallzahlen von Patienten, die von einer solchen Mutationen betroffen sind.

Obwohl es sich um eine dominante genetische Störung handelt, manifestiert sich die akute intermittierende Porphyrrie mit klinischen Symptomen nur bei 20 von 100 Merkmalsträgern. Bei solchen Zusammenhängen wird oft der Einfluss von Umweltfaktoren vermutet, aber die porphyrieauslösenden Faktoren zum Beispiel, reichen nicht aus, um diese Art der phänotypischen Ausprägung zu erklären. Zusätzliche Enzymdefekte wurden für die Symptomausprägung als notwendig erachtet, was sich aber nicht bestätigte (Gouya *et al.*, 2004). Auch wurde vermutet, daß irgendwo innerhalb der Introns oder weiter entfernt auf dem Genstrang Mutationen liegen könnten, die zu einer Verringerung oder Verstärkung der Expression von Gendefekten führen (Brett *et al.*, 2002).

Es erscheint unwahrscheinlich, daß der Genotyp der PBG-Desaminase den Phänotyp bestimmt. Das läßt den Schluß zu, daß es andere Gene geben muß, die einen modifizierenden Einfluss auf die Ausprägung der Erkrankung haben, sogenannte „modifier genes“.



## 4.6 Liste aller PBGD-Mutationen (Stand 12/2004) (eigene Liste)

Tabelle 15: Liste aller PBGD-Mutationen (Stand 12/2004)

Mutation #	Exon / Intron	Nucleotid-substitution	Art der Mutation	Aminosäure Substitution	Autor	Jahr
1	Promotor	-154 del G	/	TFIIB binding site	Whatley	2000
2	1	3 G-A	MS	M1I	Chen	1994
3	1	33 G-T	SD	IVS1 67-bp retention FS-Stop+41	Grandchamp	1989
4	IVS 1	33 + 1 G-A	SD	IVS1 67-bp retention FS-Stop+41	Grandchamp	1989
5	IVS 1	33 + 1 G-T	SD	IVS1 67-bp retention FS-Stop+41	Yu	2000
6	IVS 1	33 + 2 T-A	SD	IVS1 67-bp retention FS-Stop+41	Puy	1998
7	IVS 1	33 + 2 T-C	SD	IVS1 67-bp retention FS-Stop+41	Brasch	2004
8	IVS 1	33 + 3 G-T	SD	IVS1 67-bp retention FS-Stop+41	Mustajoki	1998
9	IVS 1	33 + 5 G-C	SD	IVS1 67-bp retention FS-Stop+41	Puy	1998
10	3	41 del A	FS	FS-Stop + 3	Whatley	2000
11	3	53 del T	FS	FS-Stop + 3	Surin	2001
12	3	64 C-T	MS	R22C	Ong	1995
13	3	66 C-G	SD	Exon 3 deletion	Llewellyn	1996
14	3	70 G-A	MS	G24S	Puy	1997
15	3	76 C-T	MS	R26C	Kauppinen	1995
16	3	77 G-A	MS	R26H	Llewellyn	1993
17	3	83 G-A	MS	S28N	Puy	1997
18	3	86 A-T	MS	Q29L	Mustajoki	1998
19	IVS 3	87 + 1 G-A	SD	Exon 3 deletion	Lundin	1995
20	IVS 3	88 - 2 A-G	SD	Exon 4 deletion (?)	Floderus	2002
21	4	91 G-A	MS	A31T	Gu	1994
22	4	91 G-C	MS	A31P	Whatley	1999
23	4	97 del A	FS	FS-Stop + 10	Kauppinen	1995
24	4	100 C-A	MS	Q34K	Mgone	1992
25	4	100 C-T	NS	Q34X	Kauppinen	1995
26	4	101 A-C	MS	Q34P	De Siervi	1999
27	4	104 C-T	MS	T35M	De Siervi	2000
28	4	125 T-A	NS	L42X	Puy	1996
29	4	125 T-C	MS	L42S	Whatley	1999
30	4	134 C-A	NS	S45X	Martinez di Montemuros	2000
31	4	138 C-A	NS	Y46X	Gregor	2002
32	4	148 C-T	NS	Q50X	Floderus	2002
33	4	158 ins A	FS	FS-Stop + 12	Puy	1997
34	IVS 4	160 + 1 G-T	SD	Exon 4 deletion	Puy	1997
35	IVS 4	160 + 1 G-A	SD	Exon 4 deletion	Whatley	1999
36	IVS 4	161 - 6 C-G	SD	Exon 5 deletion	Whatley	1999
37	IVS 4	161 - 2 A-C	SD	Exon 5 deletion	Whatley	1999
38	IVS 4	161 - 1 G-C	SD	Exon 5 deletion	Petersen	1998
39	5	163 G-T	MS	A55S	Gu	1994
40	5	168 - 169 del GT	FS	FS-Stop + 8	Schreiber	1995
41	5	174 del C	FS	FS-Stop + 40	Gu	1994
42	5	180 Alu element ins.	FS	FS-Stop + 18	Mustajoki	1999
43	5	181 G-A	MS	D61N	Whatley	1999
44	5	181 G-C	MS	D61H	Brasch	2004
45	5	181 G-T	MS	D61Y	Gregor	2002

Mutation #	Exon / Intron	Nucleotid-substitution	Art der Mutation	Aminosäure Substitution	Autor	Jahr
46	5	182 ins G	FS	FS-Stop + 5	Gu	1994
47	5	182 del A	FS	FS-Stop + 36	Martinez di Montemuros	2000
48	5	182 ins GA	FS	FS-Stop + 37	Martinez di Montemuros	2001
49	5	184 - 185 del AA	FS	FS-Stop + 3	Whatley	1999
50	5	206 - 207 del CT	NS	S69X	Puy	1997
51	5	207 del T	FS	FS-Stop + 3	Floderus	2002
52	5	210 G-A	Polymorphism	K70K no mutation	Floderus	2002
53	IVS 5	210 + 1 G-A	SD	Exon 5 deletion	Gu	1994
54	IVS 5	210 + 2 ins G	SD	Exon 5 deletion	Puy	1997
55	IVS 5	210 + 2 T-C	SD	Exon 5 deletion	Whatley	1999
56	IVS 5	211 - 1 G-C	SD	Exon 6 deletion	Surin	2001
57	6	215 - 216 del GA	FS	FS-Stop + 10	Gross	1999
58	6	218 - 219 del AG	FS	FS-Stop + 9	Gu	1994
59	6	232 A-C	MS	T78P	Ramdall	2000
60	6	239 A-G	MS	E80G	Ramdall	2000
61	6	254 T-G	MS	L85R	Whatley	1999
62	6	257 A-T	MS	E86V	Floderus	2002
63	IVS 6	266 + 1 G-C	SD	Exon 6 deletion	Lundin	1997
64	IVS 6	267-61 del 8 bp	SD	Exon 7 deletion (?)	Brasch	2004
65	7	269 T-G	MS	V90G	Whatley	1999
66	7	275 T-C	MS	L92P	Floderus	2002
67	7	277 G-T	MS	V93F	Chen	1994
68	7	278 - 280 del TTG	IFD	V93 del	Gregor	2002
69	7	287 C-T	MS	S96F	De Rooij	1995
70	7	291 del G	FS	FS-Stop + 37	Puy	1997
71	7	293 A-G	MS	K98R	Kauppinen	1995
72	7	295 G-C	MS	D99H	De Rooij	1995
73	7	295 G-A	MS	D99N	Martinez di Montemuros	2001
74	7	296 A-G	MS	D99G	Floderus	2002
75	7	308 - 309 del TG	FS	FS-Stop + 18	Martinez di Montemuros	2000
76	7	314 ins C	FS	FS-Stop + 15	Schreiber	1995
77	7	315 del T	FS	FS-Stop + 13	Gregor	2002
78	7	323 - 324 ins T	FS	FS-Stop + 13	Whatley	1999
79	7	331 G-A	MS	G111R	Gu	1993
80	7	338 T-C	MS	I113T	Floderus	2002
81	7	339 - 340 ins T	FS	FS-Stop + 292	Solis	2004
82	7	340 - 341 ins T	FS	FS-Stop + 7	Whatley	1999
83	7	342 C-A	NS	C114X	Puy	1997
84	IVS 7	344 + 1 G-A	SD	15-bp insertion	Robreau-Fraolini	2000
85	IVS 7	344 + 1 G-C	SD	Exon 7 deletion (?)	De Siervi	2001
86	IVS 7	344 + 2 T-C	SD	15-bp insertion	Martinez di Montemuros	2000
87	IVS 7	344 + 2 del TAAG	SD	Exon 7 deletion	Surin	2001
88	IVS 7	344 + 33 G-T	SD	Exon 7 deletion	Whatley	1999
89	IVS 7	345 - 2 A-G	SD	Exon 8 deletion (?)	Floderus	2002

Mutation #	Exon / Intron	Nucleotid-substitution	Art der Mutation	Aminosäure Substitution	Autor	Jahr
90	IVS 7	345 - 1 G-A	SD	Exon 8 deletion	Schreiber	1994
91	IVS 7	345 - 1 G-C	SD	Exon 8 deletion	Brasch	2004
92	8	346 C-T	MS	R116W	Gu	1993
93	8	347 G-A	MS	R116Q	Mgone	1994
94	8	356 C-T	MS	P119L	Lundin	1995
95	8	371 T-A	MS	V124D	Puy	1997
96	8	416 ins CA	FS	FS-Stop + 116	Mustajoki	1998
97	IVS 8	422 + 1 G-T	SD	Exon 8 deletion	Lundin	1995
98	IVS 8	422 del G	SD	Exon 8 deletion	Whatley	1999
99	IVS 8	423 - 1 G-T	SD	15-bp del in exon 9 (because of cryptic site)	De Siervi	1999
100	9	445 C-T	NS	R149X	Kauppinen	1995
101	9	446 G-A	MS	R149Q	Delfau	1991
102	9	446 G-T	MS	R149L	Gu	1994
103	9	453 - 455 del AGC	IFD	A152 deletion	De Siervi	1999
104	9	463 C-T	NS	Q155X	Scobie	1990
105	9	469 del AA	FS	FS-Stop + 46	Di Pierro	2004
106	9	470 ins A	FS	FS-Stop + 52	Schreiber	1994
107	9	489 - 490 ins TCCT	FS	FS-Stop + 1	Whatley	1999
108	IVS 9	498 + 15 G-T	SD	Exon 9 deletion (?)	Brasch	2004
109	IVS 9	498 + 22 G-A	SD	Exon 9 deletion (?)	Martinez di Montemuros	2001
110	IVS 9	499 - 13 del 14 bp ins TGA	SD	Exon 10 deletion (?)	Brasch	2004
111	IVS 9	499 - 1 G-A	SD	Exon 10 deletion	Lundin	1994
112	10	499 C-T	MS	R167W	Gu	1992
113	10	500 G-A	MS	R167Q	Delfau	1990
114	10	500 del G	FS	FS-Stop + 98	Puy	1997
115	10	517 del 17bp	FS	FS-Stop + 30	Puy	1997
116	10	517 C-T	MS	R173W	Lee	1991
117	10	518 G-A	MS	R173Q	Delfau	1990
118	10	530 T-G	MS	L177R	Mgone	1992
119	10	532 G-A	MS	D178N	Puy	1997
120	10	541 C-T	NS	Q181X	Whatley	1999
121	10	552 del T	FS	FS-Stop + 12	Gregor	2002
122	10	576 - 595	FS	FS-Stop + 58	Puy	1997
123	10	580 C-T	NS	Q194X	Martinez di Montemuros	2001
124	10	583 C-T	MS	R195C	Kauppinen	1995
125	10	589 del 17bp	FS	FS-Stop + 30	Puy	1997
126	10	593 G-A	NS	W198X	Lee	1991
127	10	601 C-T	MS	R201W	Lundin	1994
128	10	604 G-C	MS	V202L	Gross	1999
129	10	604 del G	FS	FS-Stop + 53	Schreiber	1994
130	10	610 C-T	NS	Q204X	Mgone	1994
131	10	612 G-T	SD	9-bp deletion	Delfau	1991
132	IVS 10	612 + 2 T-C	SD	Exon 10 deletion	Puy	1997

Mutation #	Exon / Intron	Nucleotid-substitution	Art der Mutation	Aminosäure Substitution	Autor	Jahr
133	IVS 10	612 + 2 TAGGG-CCCTA	SD	Exon 10 deletion	Petersen	1998
134	IVS 10	613 - 31 A-G	SD	Exon 11 deletion	Puy	1997
135	IVS 10	613 - 1 G-T	SD	Exon 11 deletion	Robreau-Fraolini	2000
136	11	623 del C	FS	FS-Stop + 47	Lam	2001
137	11	625 G-A	MS	E209K	Puy	1997
138	11	629 del A	FS	FS-Stop + 45	Lee	1995
139	11	634 A-G	MS	M212V	Solis	1999
140	11	639 T-G	NS	Y213X	Puy	1997
141	11	646 G-A	MS	G216D	Lundin	1997
142	11	650 A-T	MS	Q217L	Schneider-Yin	2000
143	11	651 G-T	MS	Q217H	Puy	1997
144	IVS 11	651 + 1 G-C	SD	Intron 11 retention	Petersen	1998
145	IVS 11	652 + 2 T-C	SD	Intron 11 retention	Whatley	1999
146	IVS 11	652 - 3 C-G	SD	Exon 12 deletion	Llewellyn	1996
147	IVS 11	652 - 2 A-G	SD	Exon 12 deletion	Petersen	1998
148	IVS 11	652 - 2 A-C	SD	Exon 12 deletion	Bor	2000
149	IVS 11	652 - 2 del A	SD	Exon 12 deletion	Martinez di Montemuros	2001
150	IVS 11	652 - 1 del G	SD	Exon 12 deletion	Puy	1997
151	IVS 11	652 - 1 G-C	S	Exon 12 deletion	Puy	1997
152	12	656 C-A	MS	A219D	Whatley	1999
153	12	664 G-A	MS	V222M	Mustajoki	1998
154	12	665 ins A	FS	FS-Stop + 28	De Siervi	1999
155	12	667 G-A	MS	E223K	Gu	1994
156	12	669 - 698 del 30bp	IFD	10-aa deletion	Fernandez-Barreiro	2000
157	12	673 C-G	MS	R225G	Kauppinen	1995
158	12	673 C-T	NS	R225X	Kauppinen	1995
159	12	674 G-A	MS	R225Q	Floderus	2002
160	12	680 - 681 ins AA	FS	FS-Stop + 28	Whatley	1999
161	12	691 - 721 del 30bp	IFD	Truncated protein (?)	Puy	1997
162	12	713 T-G	MS	L238R	Kauppinen	1995
163	12	715 - 716 del CA	FS	FS-Stop + 9	Puy	1996
164	12	716 ins C	FS	FS-Stop + 10	Puy	1997
165	12	723 21bp duplication	IFI	7 amino acid repeat	Puy	1997
166	12	723 del C	FS	FS-Stop + 13	Whatley	1999
167	12	728 del CT	FS	FS-Stop + 6	De Siervi	1999
168	12	730 - 731 del CT	FS	FS-Stop + 6	Mgone	1993
169	12	734 T-G	MS	L245R	Delfau	1991
170	12	739 T-C	MS	C247R	Mgone	1993
171	12	740 G-T	MS	C247F	Chen	1994
172	12	742 ins TTCGCTGC	FS	FS-Stop + 10	Gu	1994
173	12	748 G-C	MS	E250Q	Lundin	1995
174	12	748 G-A	MS	E250K	Gu	1994
175	12	748 - 749 ins CATCGCTG	FS	FS-Stop + 7	Whatley	1999
176	12	749 A-T	MS	E250B	Puy	1997

Mutation #	Exon / Intron	Nucleotid-substitution	Art der Mutation	Aminosäure Substitution	Autor	Jahr
177	12	749 A-C	MS	E250A	Puy	1997
178	12	754 G-A	MS	A252T	Mgone	1993
179	12	755 C-T	MS	A252V	Mgone	1993
180	12	766 C-T	MS	H256Y	Puy	1997
181	12	766 C-A	MS	H256N	Mgone	1992
182	12	771 ins T	FS	FS-Stop + 33	Ong	1996
183	12	771 G-A	SD	Exon 12 deletion	Grandchamp	1989
184	12	771 G-C	SD	Exon 12 deletion	Daimon	1993
185	IVS 12	771 + 1 G-C	SD	Exon 12 deletion	De Siervi	1999
186	IVS 12	771 + 1 G-A	SD	Exon 12 deletion	Puy	1996
187	IVS 12	771 + 1 G-T	SD	Exon 12 deletion	Rosipal	1997
188	IVS 12	771 + 2 T-C	SD	Exon 12 deletion	Martinez di Montemuros	2001
189	IVS 12	772 - 1 G-A	SD	Exon 13 deletion	Puy	1997
190	13	779 G-A	MS	G260D	Floderus	2002
191	13	798 - 799 ins AGCC	FS	FS-Stop + 24	Whatley	1999
192	13	799 G-A	MS	V267M	Puy	1997
193	13	806 C-T	MS	T269I	Mgone	1994
194	13	809 C-A	MS	A270D	Puy	1997
195	13	809 C-G	MS	A270G	Puy	1997
196	13	815 - 818 del AGGA	FS	FS-Stop + 6	De Siervi	1999
197	13	820 G-A	MS	G274R	Mgone	1994
198	13	823 C-T	NS	Q275X	Puy	1997
199	IVS 13	825 + 1 G-A	SD	Exon 13 deletion	Llewellyn	1996
200	IVS 13	825 + 1 G-C	SD	Exon 13 deletion	Brasch	2004
201	IVS 13	825 + 2 T-A	SD	Exon 13 deletion	Gross	1999
202	IVS 13	825 + 2 T-C	SD	Exon 13 deletion	Brasch	2004
203	IVS 13	826 - 2 A-G	SD	Intron 13 retention	Mustajoki	1998
204	IVS 13	826 - 1 G-A	SD	Intron 13 retention	Martinez di Montemuros	2001
205	14	833 T-C	MS	L278P	Mustajoki	1998
206	14	835 - 837 ACT-G	FS	FS-Stop + 10	Solis	1999
207	14	838 G-A	MS	G280R	Kauppinen	1995
208	14	841 - 843 del GGA	IFD	G281 del	De Siervi	2000
209	14	847 - 848 del TG	FS	FS-Stop + 7	Lundin	1997
210	14	848 G-A	NS	W283X	Mgone	1994
211	14	849 G-A	NS	W283X	Schreiber	1995
212	14	854 - 855 del TA	FS	FS-Stop + 4	Puy	1997
213	14	863 C-A	NS	S288X	Puy	1997
214	14	863 C-G	NS	S288X	Petersen	1998
215	14	863 ins T	FS	FS-Stop + 3	Floderus	2002
216	14	866 - 869 del ATAG	FS	FS-Stop + 26	Whatley	1999
217	14	874 C-T	NS	Q292X	Schneider-Yin	2000
218	14	886 C-T	NS	Q296X	Kauppinen	1995
219	14	886 ins A	FS	FS-Stop + 10	Gross	1999
220	14	887 ins A	FS	FS-Stop + 15	King	2002
221	14	900 ins T	FS	FS-Stop + 6	Schreiber	1995
222	14	900 del T	FS	FS-Stop + 15	Delfau	1991
223	IVS 14	912 + 1 G-A	SD	Exon 14 deletion	Gu	1993

Mutation #	Exon / Intron	Nucleotid-substitution	Art der Mutation	Aminosäure Substitution	Autor	Jahr
224	IVS 14	912 + 1 G-T	SD	Exon 14 deletion	Whatley	1999
225	IVS 14	913 - 2 A-G	SD	Exon 15 deletion (?)	Floderus	2002
226	15	913 ins C	FS	FS-Stop + 1	Puy	1996
227	15	948 del A	FS	FS-Stop + 27	De Siervi	1999
228	15	962 G-A	MS	R321H (in cis)	Brasch	2004
229	15	973 C-T	NS	R325X	Petersen	1996
230	15	982 del C	FS	FS-Stop + 16	Whatley	1999
231	15	982 - 983 del CA	FS	FS-Stop + 30	Maeda	2000
232	15	985 del 12bp	IFD	329LAAQ del	De Siervi	1999
233	15	986 ins T	FS	FS-Stop + 30	Petersen	1998
234	15	992 - 1123 del 131bp	?	31 aa del (?)	Gregor	2002
235	15	1002 del G	FS	FS-Stop + 9	Ong	1998
236	15	1003 G-A	MS	G335S	De Siervi	1999
237	15	1004 G-A	MS	G335D	Puy	1997
238	15	1004 del G	FS	FS-Stop + 9	Robreau-Fraolini	2000
239	15	1028 T-C	MS	L343P	Floderus	2002
240	15	1062 ins C	FS	FS-Stop + 4	Daimon	1994
241	15	1067 del A	FS	FS-Stop + 198	Brasch	2004
242	15	1067 ins CGGCA	FS	TAA abolished FS-Stop + 90	Brasch	2004
243	15	1073 del A	FS	TAA abolished FS-Stop + 90	Kauppinen	1995

*Legende:* Bor (Bor *et al.*, 2000), Chen (Chen *et al.*, 1994), Daimon (Daimon *et al.*, 1993; Daimon *et al.*, 1994), De Rooij (De Rooij *et al.*, 1995), De Siervi (De Siervi *et al.*, 1999a; De Siervi *et al.*, 1999b; De Siervi *et al.*, 2000; De Siervi *et al.*, 2001), Delfau (Delfau *et al.*, 1990; Delfau *et al.*, 1991), Di Pierro (Di Pierro *et al.*, 2004), Fernandez-Barreiro (Fernandez-Barreiro *et al.*, 2000), Floderus (Floderus *et al.*, 2002), Grandchamp (Grandchamp *et al.*, 1989a; Grandchamp *et al.*, 1989b; Grandchamp *et al.*, 1989c), Gregor (Gregor *et al.*, 2002), Gross (Gross *et al.*, 1999), Gu (Gu *et al.*, 1992; Gu *et al.*, 1993a; Gu *et al.*, 1993b; Gu *et al.*, 1994), Kauppinen (Kauppinen *et al.*, 1995), King (King *et al.*, 2002), Lam (Lam *et al.*, 2001), Lee (Lee & Anvret, 1991; Lee *et al.*, 1991; Lee *et al.*, 1995), Llewellyn (Llewellyn *et al.*, 1993; Llewellyn *et al.*, 1996), Lundin (Lundin *et al.*, 1994; Lundin *et al.*, 1997), Maeda (Maeda *et al.*, 2000), Martinez di Montemuros (Martinez di Montemuros *et al.*, 2000; Martinez di Montemuros *et al.*, 2001), Mgone (Mgone *et al.*, 1992; Mgone *et al.*, 1993, 1994), Mustajoki (Mustajoki *et al.*, 1998; Mustajoki *et al.*, 1999), Ong (Ong *et al.*, 1995; Ong *et al.*, 1996; Ong *et al.*, 1998), Petersen (Petersen *et al.*, 1996; Petersen *et al.*, 1998), Puy (Puy *et al.*, 1996; Puy *et al.*, 1997a; Puy *et al.*, 1997b; Puy *et al.*, 1998), Ramdall (Ramdall *et al.*, 2000), Robreau-Fraolini (Robreau-Fraolini *et al.*, 2000), Rosipal (Rosipal *et al.*, 1997), Schneider-Yin (Schneider-Yin *et al.*, 2000), Schreiber (Schreiber *et al.*, 1994; Schreiber *et al.*, 1995a; Schreiber *et al.*, 1995b), Scobie (Scobie *et al.*, 1990), Solis (Solis *et al.*, 1999; Solis *et al.*, 2004), Surin (Surin *et al.*, 2001), Von Brasch (Von Brasch *et al.*, 2004), Whatley (Whatley *et al.*, 1999; Whatley *et al.*, 2000) and Yu (Yu *et al.*, 2000).

Beschreibung der Mutationen aus dem Englischen übernommen.