

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Akute Intermittierende Porphyrie (AIP) ist eine extrem seltene Erkrankung. In Deutschland existiert kein zentrales Register für AIP-Patienten und viele Ärzte sind ungeübt, diese Erkrankung zu erkennen. Nur durch eine deutschlandweite Publikation über die Akute Intermittierende Porphyrie (Petrides, 1997) war es möglich, Proben von 20 AIP-Patienten zusammenzustellen; damit ist diese Arbeit die bisher größte genanalytische Untersuchung von AIP-Patienten in Deutschland. Bis zu dieser Studie waren die Genanalysen von drei AIP-Patienten aus Deutschland veröffentlicht worden (Petrides, 1998; Puy *et al.*, 1998). Bezogen auf alle relevanten Veröffentlichungen bisher, wurden in dieser Arbeit 20 von 28 (71%) aller in Deutschland nachgewiesenen PBGD-Mutationen identifiziert (Petrides, 1998; Puy *et al.*, 1998; Gross *et al.*, 1999; Von Brasch *et al.*, 2004). Dabei wurden 11 von 17 Neuentdeckungen von Mutationen des PBGD-Gens in Deutschland gemacht. Das sind ca. 5% aller seit 1989 veröffentlichten PBGD-Mutationen weltweit. Die Ergebnisse der Genanalyse zeigen außerdem, daß es in Deutschland keine prädominierenden AIP-Mutationen gibt, wie z.B. in Schweden, sondern daß es viele verschiedene, private Mutationen gibt.

Die Genanalysen wurden mit drei verschiedenen Ansätzen durchgeführt: Erstens, die Denaturierende-Gradientengel-Elektrophorese-Analyse mit anschließender Sequenzierung, zweitens, die Sequenzielle Exon-Analyse (SEA), d.h. Sequenzierung einzelner Exons nach Auswahl durch statistische Kriterien und drittens, die Exon-Intron-Sequenzierung (EIS), d.h. Sequenzierung großer, zusammenhängender Stücke des PBGD-Gens.

Mit allen drei Methoden konnten Mutationen identifiziert werden. Die dritte Methode, die Exon-Intron-Sequenzierung (EIS) ermöglichte es aber, eine neue Mutation zu entdecken die in einem Intronbereich lag, der mit den bisher in der medizinischen Literatur publizierten, genanalytischen Methoden nicht untersucht worden war. Von den, in dieser Arbeit beschriebenen 11 neu entdeckten Mutationen, 7 in Intronsequenzen identifiziert worden; 6 davon mit der EIS-Methode. Damit zeichnet sich diese Methode gegenüber den vorangegangenen durch ihre hohe Sensitivität aus.

Enzymaktivitätstests können zu falsch negativen und falsch positiven Resultaten führen, da sich die Referenzwerte für Gesunde und für AIP-Patienten überlappen. Außerdem kann die variante AIP-Form mit dem normalen PBGD-Aktivitätstest nicht nachgewiesen werden. Innerhalb dieser Studie hätte die Patientin M.K. durch den normalen PBGD-Aktivitätstest nicht als Porphyrpatientin nachgewiesen werden können. Bei den Patienten W.L. und U.K. wäre fraglich geblieben, ob sie AIP-krank sind. In solchen unklaren Fällen ist eine Genanalyse der PBGD-Aktivitätsmessung überlegen, und sollte zur Absicherung der Diagnose durchgeführt werden.

Auf eine Genotyp-Phänotyp-Beziehung bei PBGD-Mutationen konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geschlossen werden. Auch die Durchführung von Familienuntersuchungen im Rahmen dieser Arbeit, war diesbezüglich nicht aufschlussreich. Bezieht man die Resultate anderer Studien mit ein, ist eine Genotyp-Phänotyp Korrelation unwahrscheinlich.