

## I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis .....	V
II. Abkürzungsverzeichnis .....	VIII
III. Tabellenverzeichnis .....	X
IV. Abbildungsverzeichnis.....	XI
 1 Einleitung.....	1
2 Literaturübersicht .....	3
2.1 Anatomische Grundlagen.....	3
2.1.1 Anatomie des Schädel mit Besonderheiten bei der Katze .....	3
2.1.2 Überblick über die Suturen des Kraniums der Katze .....	6
2.2 Kranialer Index .....	7
2.3 Embryologische Entwicklung des Schädel .....	8
2.3.1 Entwicklung der Primitivorgane .....	8
2.3.2 Allgemeine Entwicklung des Schädel .....	10
2.3.3 Ursprungsgewebe der Schädelknochen und Suturen .....	12
2.4 Signalwege und ihre Bedeutung in den Suturen .....	13
2.4.1 FGF-Signalweg .....	14
2.4.2 Wnt-Signalweg.....	16
2.4.3 BMP-Signalweg .....	18
2.4.4 TGF- $\beta$ -Signalweg .....	19
2.4.5 Hedgehog-Signalweg .....	21
2.4.6 Notch-Signalweg.....	22
2.4.7 Zusammenspiel der Signalwege in der Sutur .....	25
2.4.8 Lokalisation der Liganden, Rezeptoren und Transkriptionsfaktoren in der Sutur.....	26
2.5 Kraniosynostose .....	29
2.5.1 Kausale Genmutationen für Kraniosynostosen .....	30
2.5.2 Kraniosynostose beim Menschen.....	33
2.5.3 Tiermodelle für Kraniosynostosen .....	34
2.6 Brachyzephalie bei Hund und Katze.....	35
2.6.1 Brachyzephalie der Perserkatze und damit einhergehende gesundheitliche Probleme .....	39
2.6.2 <i>Hydrocephalus internus</i> .....	41

<b>3</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>43</b>
3.1	Probenmaterial .....	43
3.2	Chemikalien, Puffer und Lösungen .....	44
3.3	Kits, Enzyme und Größenstandards.....	45
3.4	Geräte .....	45
3.5	Software und Datenbanken .....	46
3.6	Kranialer Index .....	46
3.7	DNA-Isolation.....	47
	3.7.1 DNA-Isolation mit dem NucleoSpin® Blood Kit.....	47
	3.7.2 Isolierung genomischer DNA aus Vollblut mittels Aussalzmethode.....	47
3.8	Gesamtgenomsequenzierung .....	48
	3.8.1 <i>Library preparation</i> und Sequenzierung mittels Illumina HiSeq3000 .....	48
	3.8.2 Primärdaten .....	49
	3.8.3 <i>Variant calling</i> , funktionelle Annotation und Identifizierung von Kandidaten-Genen .....	49
3.9	Visuelle Auswertung der Genomsequenzen im Bereich von Kandidatengenen.....	52
3.10	Sanger-Sequenzierung von Kandidatengen-Bereichen.....	53
	3.10.1 Polymerase Kettenreaktion (PCR).....	53
	3.10.2 Kontrolle der Amplifikation .....	56
	3.10.3 Reinigung der PCR-Produkte .....	57
	3.10.4 Vorbereitungen der PCR Produkte für die Sanger-Sequenzierung .....	57
	3.10.5 Automatische Sequenzierung mittels Sanger, Genotypisierung der Varianten.....	57
3.11	Computergestützte Datenauswertung .....	58
	3.11.1 Auswertung von Chromatogrammen.....	58
	3.11.2 Konservierungsgrad der Proteine.....	59
	3.11.3 Statistische Auswertung durch das kommerzielle Statistikprogramm SPSS.....	60
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>61</b>
4.1	Patientendaten im Studienkollektiv .....	61
4.2	Kranialer Index der untersuchten Perserkatzen .....	61
4.3	Auftreten eines <i>Hydrocephalus internus</i> innerhalb der Studiengruppe .....	62
4.4	Stammbaumrekonstruktion des Studienkollektivs.....	63
4.5	Gesamtgenom-Analyse und Identifikation potenziell kausaler Varianten .....	64
4.6	Phylogenetischer Konservierungsgrad der Proteine CNTN6 und FOXL2.....	68
4.7	Genotypisierung der Varianten der Gene CNTN6 und FOXL2 im Studienkollektiv... 69	
	4.7.1 Rekonstruktion von Mutationen im CNTN6- & FOXL2-Gen innerhalb des Stammbaumes des Studienkollektivs.....	72

4.7.2 Verteilung der Mutationen bezogen auf den kranialen Index .....	74
4.8 Statistische Auswertung der Ergebnisse .....	79
4.8.1 Korrelation der Variablen untereinander und mit dem kranialen Index .....	79
4.8.2 Wirkung verschiedener Variablen auf den kranialen Index .....	80
4.8.3 Vorkommen der untersuchten Genvarianten in Assoziation mit dem Auftreten eines <i>Hydrocephalus internus</i> .....	87
4.8.4 Analyse der Assoziation zwischen den Variablen und der Entwicklung eines <i>Hydrocephalus internus</i> .....	90
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>93</b>
5.1 Diskussion der Methoden .....	94
5.2 Stammbaum .....	96
5.3 Kandidatengene <i>CNTN6</i> und <i>FOXL2</i> .....	96
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>103</b>
<b>7 Summary.....</b>	<b>105</b>
<b>V. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>107</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>129</b>