

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 Schädels mit Besonderheiten bei der Katze	3
2.1.2	Überblick über die Suturen des Kraniaums der Katze	6
2.2	Kranialer Index	7
2.3	Embryologische Entwicklung des Schädels	8
2.3.1	Entwicklung der Primitivorgane	8
2.3.2	Allgemeine Entwicklung des Schädels	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- β -Signalweg	19
2.4.5	Hedgehog-Signalweg	21
2.4.6	Notch-Signalweg.....	22
2.4.7	Zusammenspiel der Signalwege in der Suture.....	25
2.4.8	Lokalisation der Liganden, Rezeptoren und Transkriptionsfaktoren in der Suture.....	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	Brachycephalie bei Hund und Katze.....	35
2.6.1	Brachycephalie der Perserkatze und damit einhergehende gesundheitliche Probleme	39
2.6.2	<i>Hydrocephalus internus</i>	41

3	Material und Methoden.....	43
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 Kandidatengen.....	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
4	Ergebnisse.....	61
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 <i>CNTN6</i> und <i>FOXL2</i> im Studienkollektiv... 69	
	4.7.1 Rekonstruktion von Mutationen im <i>CNTN6</i> - & <i>FOXL2</i> -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 Aufreten eines <i>Hydrocephalus internus</i>	87
4.8.4	Analyse der Assoziation zwischen den Variablen und der Entwicklung eines <i>Hydrocephalus internus</i>	90
5	Diskussion	93
5.1	Diskussion der Methoden	94
5.2	Stammbaum	96
5.3	Kandidatengene <i>CNTN6</i> und <i>FOXL2</i>	96
6	Zusammenfassung	103
7	Summary.....	105
V.	Literaturverzeichnis	107
Anhang	129