



universität
wien

Magisterarbeit

Titel der Magisterarbeit

Rolle der Genetik bei Band- und Sehnenverletzungen

Verfasser

Markus Kerschner, Bakk. rer. nat.

angestrebter akademischer Grad

Magister der Naturwissenschaft (Mag. rer. nat.)

Wien, im Dezember 2010

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 066 826

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Magisterstudium Sportwissenschaft

Betreuerin:

Dipl.-Ing. Dr. Barbara Wessner

Literaturverzeichnis

Vorwort	5
Zusammenfassung	7
Abstract	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Problem.....	9
1.2 Ziele der Forschung auf diesem Gebiet.....	10
1.3 Fragestellungen.....	11
1.4 Methoden der Themenbearbeitung.....	12
1.5 Kapitelüberblick	12
2 Hauptteil	15
2.1 Allgemeiner Teil.....	15
2.1.1 Aufbau von Sehnen und Bändern	15
2.1.2 Kreuzband	17
2.1.3 Achillessehne	18
2.1.4 Rotatorenmanschette	19
2.1.5 Verletzungsmechanismus.....	20
2.1.6 Begriffe der Genetik.....	21
2.1.7 Formen von Polymorphismen	23
2.1.8 Auswirkungen von Polymorphismen	25
2.1.9 Studien im Bereich der Genetik	26
2.1.9.1 Kandidatengen-Assoziationsstudie	26
2.1.9.2 Genomweite Assoziationsstudie	28
2.1.9.3 Kopplungsstudien	28
2.1.9.4 Interpretation der Studienergebnisse	28

2.2	Spezieller Teil.....	32
2.2.1	Relevante Gene.....	32
2.2.1.1	COL1A1.....	32
2.2.1.2	COL5A1.....	38
2.2.1.3	Tenascin-C Gen.....	46
2.2.1.4	MMP3 Gen	52
2.2.1.5	COL12A1 und COL14A1.....	58
2.2.1.6	Weitere Gene.....	61
2.2.2	Ergebnisse der Studien	65
2.2.3	Limitation der Studien	66
2.2.4	Studienvorschlag	67
2.2.4.1	Mögliche Kandidatengene.....	67
2.2.4.2	Geschlechtsspezifische Unterschiede.....	68
2.2.4.3	Samplegröße	69
2.2.4.4	Optimale Studie	69
2.2.4.5	Konkrete Umsetzung einer prospektiven Studie.....	70
3	Zusammenfassung	72
3.1	Wie ist der aktuelle Wissensstand bezüglich des Zusammenhangs zwischen menschlicher Genetik und Verletzungen von Sehnen und Bändern?	72
3.2	Zu welchen Ergebnissen kommen die vorliegenden Studien und welche Relevanz haben diese Ergebnisse?	73
3.3	In welche Richtung sollte weiter geforscht werden und wie sollten zukünftige Studien ablaufen?	74
3.4	Welche zukünftigen Möglichkeiten bietet die Forschung auf diesem Gebiet? ...	75
4	Ausblick	76
4.1	Forschung	76
4.2	Polygenetischer Ansatz	77
4.3	Genetisches Profil	77
4.4	Gentherapie	78

4.5	Ethische Aspekte.....	78
5	Resümee	80
	Literaturverzeichnis.....	82
	Abbildungsverzeichnis	88
	Tabellenverzeichnis	90

Vorwort

Ich möchte mich ganz herzlich bei Frau Dipl.-Ing. Dr. Barbara Wessner für die gute Betreuung bedanken. Sie ist mir stets mit gutem Rat zur Seite gestanden und hatte immer ein offenes Ohr für meine Fragen. Außerdem möchte ich mich bei meiner Freundin Lisa bedanken, die mich immer wieder dazu angetrieben hat, an dieser Arbeit weiter zu schreiben.

Ursprünglich sollte diese Arbeit von Kreuzbandverletzungen im Fußballsport handeln, nach Rücksprache mit einigen Professoren und Professorinnen und einem Gespräch mit Frau Dr. Wessner habe ich mich aber dazu entschlossen, unter ihrer Betreuung eine Arbeit über den Zusammenhang der menschlichen Gene mit Band- und Sehnenverletzungen zu schreiben.

Obwohl vor allem am Beginn dieser Arbeit verschiedenste wichtige Begriffe der Genetik erklärt werden, sollten Leser/innen bereits über ein gewisses Basiswissen verfügen, damit ein richtiges Verstehen des Textes gewährleistet ist.

Trotz der Tatsache, dass fast alle für das Verfassen dieser Arbeit herangezogenen Texte (mit Ausnahme einiger Bücher) in Englisch geschrieben sind, habe ich mich schlussendlich dazu entschlossen, diese Arbeit in Deutsch zu verfassen. Zwar bringt das die Gefahr mit sich, dass die Sinnhaftigkeit übersetzter Textstellen manchmal vielleicht nicht zu hundert Prozent richtig übernommen werden kann, des Verständnis für die vermutlich zum größten Teil deutsch sprechenden Leser/innen soll jedoch dadurch erleichtert werden. Wo auch immer es mir möglich war, wurden englische Fachausdrücke sinngetreu ins Deutsche übersetzt. Zum besseren Verstehen wurden oft sowohl die deutsche Übersetzung als auch der englische Begriff niedergeschrieben. Zumindest beim ersten Vorkommen in der Arbeit wurden Abkürzungen ganz ausgeschrieben, in weiterer Folge wurde dann oft nur noch die Kurzform verwendet.

Da ich selber Sportwissenschaft an der Universität Wien studiere, ich also persönlich bis jetzt – mit Ausnahme einer Vorlesung - äußerst wenig mit Begriffen wie „Genetik“, „Polymorphismen“, „DNA“, „mRNA“ und vielen mehr zu tun hatte, ist es mir am Beginn

dieser Arbeit sehr schwer gefallen, nicht die Motivation zu verlieren. Ich musste mir erst einmal einen Überblick verschaffen und die englischen Texte oft mühevoll übersetzen. Die übersetzten Wörter und Texte musste ich dann aber auch verstehen. Nach und nach kam es aber dann zu immer mehr „Aha-Erlebnissen“ und die einzelnen Wissensfetzen ergänzten sich allmählich zu einem Ganzen.

Trotz anfänglichen Schwierigkeiten bin ich heute schlussendlich froh, dieses hochinteressante Gebiet der Wissenschaft für die Verfassung meiner Masterarbeit gewählt zu haben.

Ich wünsche den Leserinnen und Lesern dieser Arbeit viel Vergnügen.

Zusammenfassung

Mehrere Studien der vergangenen Jahre haben gezeigt, dass bestimmte Gene mit dem Auftreten von Band- und Sehnenverletzungen in Verbindung stehen. Polymorphismen beziehungsweise Sequenzvarianten dieser Gene treten dabei signifikant häufiger oder seltener bei Personen mit Achillessehnen-, Kreuzband- oder Rotatorenmanschettenverletzungen auf.

Im Hauptteil dieser Arbeit werden jene Studien analysiert und deren Ergebnisse zusammengefasst, die untersucht haben, ob ein Zusammenhang zwischen Genen und Band- oder Sehnenverletzungen bestehen. Im Konkreten sind das die Gene *COL1A1*, *COL5A1*, *TNC*, *MMP3*, *COL12A1* und *COL14A1*. Zuvor wird noch grundlegendes Wissen vermittelt, dass ein besseres Verstehen des Inhaltes dieser Arbeit gewährleisten soll. Anschließend wird darauf eingegangen, wie zukünftige Studien in diesem Bereich der Forschung ablaufen sollten.

Schließlich wird auch auf die zukünftigen Möglichkeiten eingegangen, die durch weitere Forschung auf diesem Gebiet entstehen könnten.

Abstract

In recent years several studies have shown an association between specific genes and the appearance of tendon and ligament injuries. Polymorphisms or sequence variants of these genes significantly more often or rarer appear in persons with injuries of the Achilles'tendon, the cruciate ligament or the rotator cuff.

The main part of this paper analyses and summarizes the results of those studies that have investigated, if there is a relationship between genes and ligament or tendon injuries. The genes *COL1A1*, *COL5A1*, *TNC*, *MMP3*, *COL12A1* and *COL14A1* have been tested in those studies. Basic knowledge at the beginning of the main part shall ensure a better understanding of this paper. In addition it is shown how future studies in this area of science should be executed.

Finally the future possibilities of research in this area are shown.

1 Einleitung

Die Menschen, so September et al. (2007), unterscheiden sich nur etwa durch 0,1% ihrer Nukleotide innerhalb der DNA-Sequenz. Diese Unterschiede des menschlichen Genoms führen dazu, dass unterschiedliche Ausprägungen eines Gens auftreten und in weiterer Folge die Genexpression und/oder die Funktion des jeweiligen Proteinprodukts beeinflusst werden können (September et al., 2007). Das menschliche Genom enthält mehr als eine Million Polymorphismen¹ (The International SNP Map Working Group, 2001).

Sowohl intrinsische als auch extrinsische Risikofaktoren bestehen, die für das Auftreten einer Verletzung verantwortlich sind (Barr, 2004; Gomoll et al., 2004; Riley, 2004; Bahr & Krosshaug, 2005; Hewett, Myer & Ford, 2006; Matava, Purcell & Rudzki, 2005). Die oben beschriebenen Polymorphismen im menschlichen Genom zählen zu den intrinsischen Risikofaktoren. Es wird vermutet, dass Polymorphismen innerhalb bestimmter Gene teilweise für die zwischen Personen unterschiedliche Anfälligkeit für Weichteilverletzungen des Bewegungsapparates verantwortlich sind (Collins & Raleigh, 2009).

Auf Grund der schnellen Entwicklungen im Bereich der DNA-Analyse ist es für Wissenschaftler/innen heute möglich, eine große Zahl an Genen und genetischen Markern² zu identifizieren und in weiterer Folge mit physischen Merkmalen in Verbindung zu setzen (Gibson, 2009a). So ist es heute unter anderem möglich, Genvarianten beziehungsweise Bereiche des Genoms auszuforschen, die die Anfälligkeit für Band- und/oder Sehnenverletzungen positiv oder negativ beeinflussen.

¹ Die Existenz von zwei oder mehr Varianten eines Gens in einer Population. Die Häufigkeit der Variante in der Population muss mindestens 1% sein, andernfalls spricht man von einer Mutation (Attia et al., 2009a, S. 75).

² Ein genetischer Marker ist ein Allel mit leicht erkennbarem Phänotyp, der es ermöglicht, die Vererbung des entsprechenden Gens während eines Kreuzungsversuchs zu verfolgen (Brown, 1999).

In den letzten Jahren wurden viele Studien durchgeführt, in denen ein Zusammenhang zwischen bestimmten Genvarianten und dem Auftreten von Sehnen- und Bandverletzungen nachgewiesen werden sollte (Mokone et al., 2005; Mokone et al., 2006; September et al., 2008; Khoschnau et al., 2008; Posthumus et al., 2009a; Posthumus et al., 2009b; Posthumus et al., 2009c; Posthumus et al., 2009d; September et al., 2009; Collins, Posthumus & Schwellnus, 2009b; Raleigh et al., 2009). Verschiedenste Gene und deren Polymorphismen wurden dahingehend untersucht, ob sie mit einer gesteigerten oder reduzierten Verletzungsanfälligkeit in Verbindung stehen. Auf die Ergebnisse dieser Studien wird in einem späteren Teil dieser Arbeit eingegangen. Durch die eben genannten Literaturquellen wird schnell deutlich, dass die Thematik der Genetik und Sehnen- und Bandverletzungen in den letzten Jahren sehr ausführlich behandelt wurde, was die Relevanz dieser Arbeit unterstreichen soll.

Als nächstes soll das wissenschaftliche Problem, das dieser Arbeit zu Grund liegt, beschrieben werden.

1.1 Problem

Sportverletzungen betreffen oft Sehnen und Bänder der Sportler/innen. Achillessehnenprobleme etwa treten sehr häufig bei Athleten/Athletinnen als auch in der allgemeinen Bevölkerung auf (Maffulli & Kader, 2002). Ungefähr 30-50% aller Sportverletzungen, so Jarvinen et al. (2005), sind Sehnenverletzungen. Einer/eine von 10000 Sportlern/Sportlerinnen erleidet jährlich eine Kreuzbandverletzung (Mountcastle, 2007), eine der schwersten Sportverletzungen überhaupt.

Wie bereits erwähnt resultieren akute (Risse) und chronische Verletzungen von Sehnen und Bändern aus einer komplexen Interaktion von intrinsischen und extrinsischen Faktoren. Das wissenschaftliche Problem besteht nun darin, jene genetischen Polymorphismen aufzuspüren, die das Verletzungsrisiko erhöhen oder auch reduzieren. Dies gestaltet sich jedoch als nicht sehr einfach, da Sehnen- und Bandverletzungen multifaktoriell und unter anderem durch ein komplexes Zusammenspiel von Genen und Umwelt bedingt sind (September, 2007). September (2007, S. 242) schreibt:

„...the identification of the genes predisposing individuals (from a population and not from a family) to an increased risk of developing a multifactorial condition is more difficult. This search is further complicated by the likelihood that a number of genes are involved, each having a small contribution, and by the gene-environment interactions.”

Gen-Gen und Gen-Umwelt Interaktionen, so September (2007), sind also vermutlich in die Ätiologie von Band- und Sehnenverletzungen involviert.

In dieser Arbeit soll der genetische Hintergrund folgender Verletzungen betrachtet und untersucht werden:

- Achillessehnenverletzungen
- Kreuzbandrisse
- Risse der Sehnen der Rotatorenmanschette

Natürlich gibt es im menschlichen Körper noch viele andere Sehnen und Bänder. Ausführliche Studien bezüglich des Zusammenhangs von Genetik und Verletzungen von Sehnen und Bänder wurden aber bis jetzt nur hinsichtlich der soeben genannten durchgeführt. Deshalb beschränkt sich diese Arbeit auf diese Verletzungen der Achillessehne, des Kreuzbandes und der Rotatorenmanschette.

1.2 Ziele der Forschung auf diesem Gebiet

Warum werden überhaupt Studien durchgeführt, die das Ziel haben, jene Gene auszuforschen, die im Zusammenhang mit einer erhöhten Anfälligkeit für Band- und/oder Sehnenverletzungen stehen?

In Bezug auf Achillessehnenverletzungen schreiben September et al. (2009), dass das Identifizieren von Risikofaktoren in weiterer Folge dazu beitragen kann, erfolgreiche Präventions- und Behandlungsstrategien zu entwerfen und umzusetzen. So könnte die Forschung auf diesem Gebiet dazu beitragen, die therapeutischen Interventionen bei unterschiedlichen Personen zu optimieren (September et al., 2009).

Die Auswirkungen bestimmter Gene auf die Verletzungsanfälligkeit kann außerdem zu einem besseren Verständnis des genauen zellulären Mechanismus' beitragen, der zu Verletzungen führt (Collins, 2010).

Zusätzlich kann möglicherweise auf Grund genetischer Risikofaktoren in Zukunft eine Prognose für Verletzungen abgegeben werden (vgl. September et al., 2009).

Schließlich kann die Forschung in diesem Bereich in Zukunft möglicherweise zu einem Einsatz der Gentherapie bei Band- und Sehnenverletzungen beitragen (siehe 4.4).

Neben diesen Zielen können durch die Forschung auf diesem Gebiet auch ethische Aspekte aufgeworfen werden, die es zu beachten und zu diskutieren gibt (siehe 4.5).

Als nächstes sollen die Fragestellungen für diese Arbeit erarbeitet werden.

1.3 Fragestellungen

Wie bereits erwähnt, wurden in den letzten Jahren ausführliche Studien durchgeführt, die für Band- und Sehnenverletzungen mitverantwortliche Genvarianten ausfindig machen sollten. Einige wichtige Fragen konnten durch die Ergebnisse dieser Studien beantwortet werden, andere Fragen sind dazugekommen und wieder andere blieben unbeantwortet.

Nun sollen jene Fragen formuliert werden, die es im Verlauf der Arbeit möglichst zu beantworten gilt.

- Wie ist der aktuelle Wissensstand bezüglich des Zusammenhangs zwischen menschlicher Genetik und Verletzungen von Sehnen und Bändern?
- Zu welchen Ergebnissen kommen die vorliegenden Studien und welche Relevanz haben diese Ergebnisse?
- In welche Richtung sollte weiter geforscht werden und wie sollten zukünftige Studien ablaufen?
- Welche zukünftigen Möglichkeiten bietet die Forschung auf diesem Gebiet?

Als nächstes soll die Vorgehensweise bei der Bearbeitung des Themas beschrieben werden.

1.4 Methoden der Themenbearbeitung

Die Bearbeitung dieses Themas erfolgt zum größten Teil hermeneutisch. Als Ausgangspunkt der Arbeit wird eine systematische Literatursuche in PubMed durchgeführt, mit dem Ziel, jene Studien zu finden, die den Zusammenhang von Genetik und Verletzungen von Sehnen und Bändern untersuchen. Aus den Literaturverzeichnissen dieser Texte sollen dann zusätzliche, für diese Arbeit relevante Zeitschriftenartikel herausgefiltert werden. Zur Bearbeitung des gewählten Themas und zur Beantwortung der Fragestellungen sollen alle vorhandenen und relevanten Artikel verwendet werden, um dadurch eine möglichst vollständige systematische Übersicht zu schaffen. Im Allgemeinen Teil der Arbeit wird aktuellen Artikeln der Vorzug gegenüber älteren gegeben. Bücher werden, mit Ausnahme des allgemeinen Teils und das im speziellen Teil verwendete Buch „Genetics and Sports“ von Collins (2009), für die Bearbeitung des Themas nicht verwendet.

Durch dieses Vorgehen sollte eine fundierte, vollständige und aktuelle Auseinandersetzung mit dem Thema gewährleistet sein und alle relevanten Texte miteinbezogen werden.

Im folgenden Kapitel folgt eine kurze Beschreibung des Aufbaus dieser Arbeit.

1.5 Kapitelüberblick

Nach der vorangegangenen Beschreibung des wissenschaftlichen Problems, der Aufzählung der Ziele auf diesem Forschungsgebiet, der Formulierung der Fragenstellung und der Beschreibung des Vorgehens bei der Abfassung dieser Arbeit, folgt nun der Hauptteil dieser Arbeit, beginnend mit einem allgemeinen Teil. Darin soll auf die verschiedensten Eigenschaften von Sehnen und Bändern eingegangen und

unterschiedliche Daten, Fakten und Grundlagen vor allem aus dem Bereich der Genetik präsentiert werden. Es soll dem/der Leser/in dadurch verdeutlicht werden, wie Sehnen und Bänder aufgebaut sind und welche Funktion sie haben. Die bisherigen Erkenntnisse betreffend Kreuzband-, Achillessehnen- und Rotatorenmanschettenverletzungen und das wissenschaftliche Interesse an diesen Verletzungen wird kurz zusammengefasst. In diesem allgemeinen Teil wird außerdem erklärt, wie Gene aufgebaut sind und welche Funktion sie haben. Es folgt eine Erklärung des Begriffs „Polymorphismus“, eine Auflistung der unterschiedlichen Polymorphismen und eine Beschreibung, welche Auswirkungen diese haben. Danach wird erklärt, welche unterschiedlichen Studien es im Bereich der Genetik gibt und wie sich diese unterscheiden. Zum Abschluss des allgemeinen Teils dieser Arbeit wird darauf hingewiesen, welche Faktoren bei der Durchführung und Interpretation von genetischen Studien beachtet werden sollten.

Der anschließende spezielle Teil beschäftigt sich dann konkret mit dem Zusammenhang zwischen Genetik und Sehnen- und Bandverletzungen. Darin sollen die Studien analysiert werden, die für die Beantwortung der in der Einleitung formulierten Fragen von Bedeutung sind.

Die Lage und Funktion der untersuchten Gene wird dabei ebenso beschrieben, wie die Art des/der im jeweiligen Gen auftretenden Polymorphismus/Polymorphismen. Es wird erklärt, wie die unterschiedlichen Studien abgelaufen und zu welchen Ergebnissen sie gekommen sind. Anschließend werden diese Untersuchungsergebnisse diskutiert und interpretiert, wobei auch die Stärken und Schwächen der jeweiligen Studie beachtet werden sollen. In Kapitel 2.2.1.6 werden jene Gene aufgelistet und teilweise genauer beschrieben, die, neben den bereits untersuchten Genen, möglicherweise ebenfalls mit Sehnen- und/oder Bandverletzungen in Verbindung stehen und deshalb in zukünftigen Studien untersucht werden sollten. Anschließend folgt eine Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse der analysierten Studien und zusätzlich werden limitierende Faktoren dieser Untersuchungen angesprochen. Zum Abschluss dieses Kapitels wird beschrieben, wie zukünftige Studien auf diesem Gebiet ablaufen sollten, um möglichst effektiv und richtig in diesem Forschungsbereich zu arbeiten.

In Kapitel 3 folgt dann eine Zusammenfassung der vorliegenden Ergebnisse. Die in der Einleitung gestellten Fragen sollen beantwortet, offen gebliebene Fragen thematisiert werden.

Danach folgt im 764. Kapitel ein kurzer Ausblick, in dem erläutert werden soll, welche (noch) ungenutzten Möglichkeiten dieser Bereich der Wissenschaft bietet. Der Begriff der „Gentherapie“ wird hier ebenso thematisiert wie die Integration von genetischen Risikofaktoren in multifaktorielle Modelle zur Beschreibung von Sehnen- und Bandverletzungen. Außerdem werden ethische Aspekte in diesem Forschungsbereich diskutiert.

Im 5. Kapitel folgt ein kurzes Resümee, in dem beschrieben werden soll, ob die Ziele dieser Arbeit erfüllt werden konnten und was möglicherweise offen geblieben ist.

Abschließend folgen Literatur-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis und der Anhang, der eine deutsche und englische Zusammenfassung dieser Arbeit beinhaltet.

2 Hauptteil

2.1 Allgemeiner Teil

In dem nun folgenden allgemeinen Teil soll grundlegendes Wissen vermittelt werden, wodurch das Verständnis der späteren Abschnitte dieser Arbeit erleichtert werden soll. Unter anderem wird hier der Aufbau der Sehnen und Bänder beschrieben, als auch auf die Eigenschaften der Achillessehne, des Kreuzbandes und der Rotatorenmanschette eingegangen. Außerdem soll dem Leser verdeutlicht werden, wie Verletzungsmechanismen ablaufen, wie es also zum Auftreten einer Verletzung kommt. Zusätzlich werden in diesem Kapitel Grundlagen bezüglich Genen, Polymorphismen und deren Auswirkungen beschrieben.

Danach wird beschrieben, wie Studien in diesem Bereich der Wissenschaft ablaufen, wie sich diese in ihrem Aufbau und Ablauf unterscheiden und welche Ziele die jeweiligen Untersuchungen verfolgen. Schließlich wird auch kurz darauf eingegangen, worauf bei der Interpretation von Studienergebnissen geachtet werden sollte.

2.1.1 Aufbau von Sehnen und Bändern

Sehnen und Bänder haben einen ähnlichen Aufbau (Hoffmann & Gross, 2007). Sie bestehen etwa zu zwei Drittel aus Wasser, wobei der Anteil in Sehnen etwas höher ist, als der in Bändern. Der Rest wird hauptsächlich von Typ I Kollagenfibrillen und teilweise auch Typ III Kollagenfibrillen gebildet, die in engen, parallelen Bündeln angeordnet sind. Die Typ I Kollagenfibrillen machen ungefähr 60 bis 80 Prozent der Trockenmasse von Sehnen und Bändern aus und sind verantwortlich für deren hohe Zugbelastbarkeit. Außerdem sind diese Fasern verantwortlich für den hierarchischen Aufbau von Sehnen und Bändern, wie durch Abbildung 1 veranschaulicht werden soll (Hoffmann & Gross, 2007).

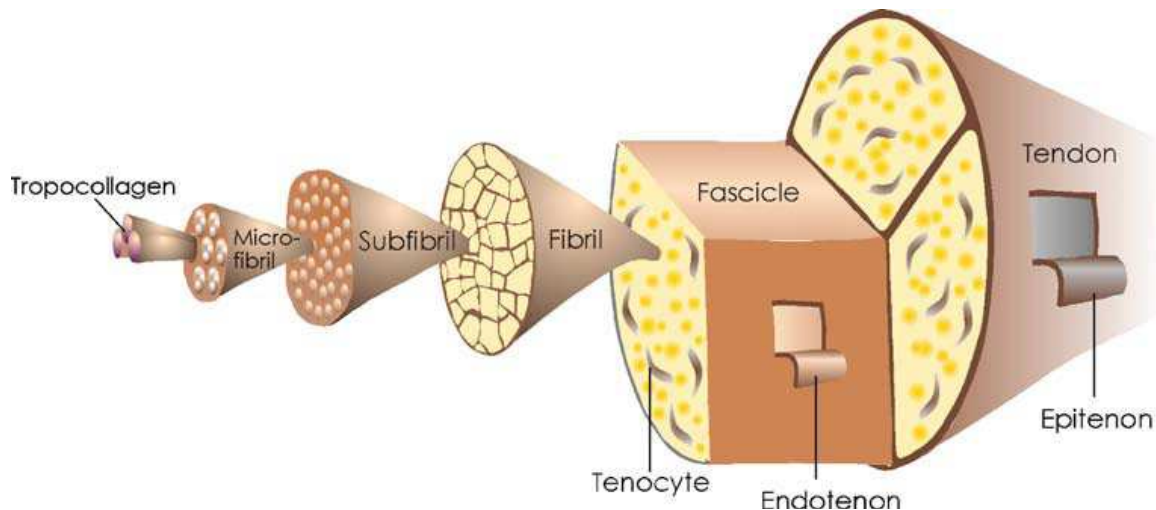


Abbildung 1: Struktureller Aufbau von Sehnen; Quelle: Hoffmann & Gross, 2007, S. 792.

Viele Fibrillen vereinigen sich zu Fasern und diese bilden wiederum eine Sehne oder ein Band (siehe Abbildung 1) (Hoffmann & Gross, 2007).

Zusätzlich werden Sehnen und Bänder von einem lockeren Bindegewebe, dem Endotenon zusammengehalten. Dieses beinhaltet Blut- und Lymphgefäße und Nerven und geht über in das Epitenon, das die gesamte Sehne umgibt. Die Oberfläche dieses Epitenon ist wiederum von einer dünnen Schicht, dem Paratenon umgeben, das ein freies Bewegen der Sehne im umliegenden Gewebe ermöglicht (Hoffmann & Gross, 2007).

Andere Kollagentypen sind ebenfalls Bestandteile von Fibrillen und der umgebenden extrazellulären Matrix. Hierzu zählen die Typen III-VI, XII und XIV. Verschiedene Proteoglycane, wie Decorin, Lumican und Versican, aber auch Glycoproteine, wie Elastin und Tenascin C, sind ebenfalls wichtige Bausteine von Sehnen und/oder Bändern (Frank, 2004; Silver, Freeman & Seehra, 2003).

Regionen von Sehnen, die neben den normalen Belastungen auch Druck- und Scherkräften ausgesetzt sind, enthalten außerdem zusätzlich faserknorpelig-spezifische Proteine wie die Kollagentypen II und IX-XI und die Proteoglycane Biglycan und Aggrecan (Riley, 2004).

Abbildung 2 zeigt den Aufbau einer Kollagenfibrille, der grundlegenden strukturellen Einheit von Sehnen und Bändern.

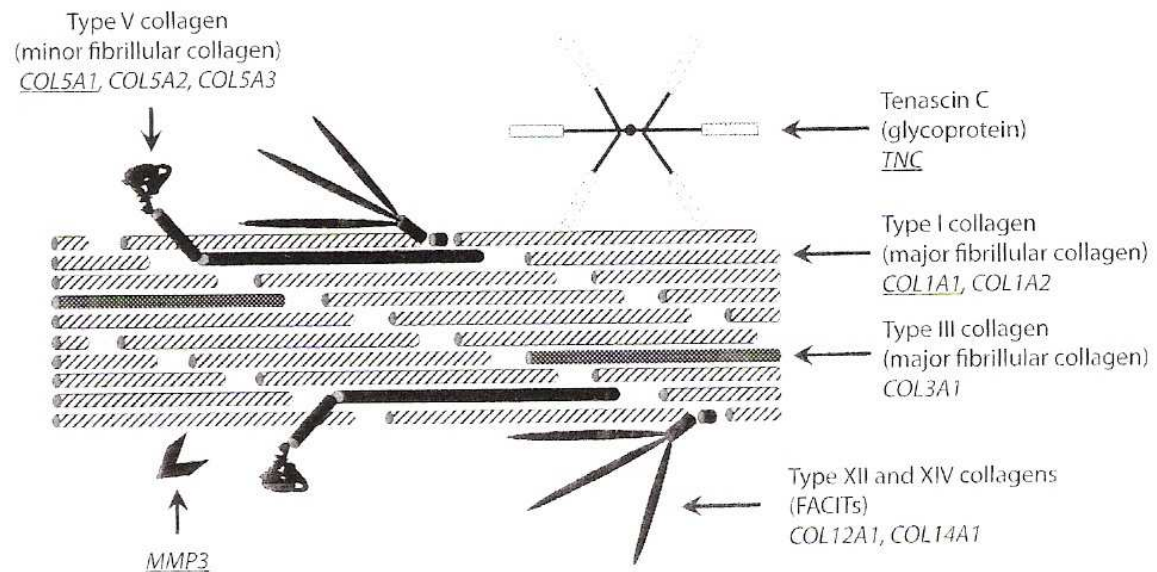


Abbildung 2: Schematischer Aufbau der Kollagenfibrille; Quelle: Collins & Raleigh, 2009, S. 138.

Während der Aufbau von Sehnen und Bändern also vergleichbar ist, ist deren Funktion jedoch sehr unterschiedlich. Bänder verbinden zwei Knochen über ein Gelenk und unterstützen die Stabilität dieses Gelenks. Sehnen wiederum stellen eine Verbindung zwischen Muskel und Knochen dar und sind dafür verantwortlich, dass die eingesetzte Muskelkraft zu einer Bewegung im Gelenk führt (September et al., 2007; Hoffmann & Gross, 2007).

2.1.2 Kreuzband

Bezogen auf die Gesamtbevölkerung unterziehen sich jährlich etwa 35 von 100 000 Personen einer Operation des vorderen Kreuzbandes. In der Gruppe der 16 bis 39-jährigen sind es mehr als doppelt so viele (Granán et al., 2008). Frauen haben gegenüber den Männern ein höheres Risiko, einen Kreuzbandriss zu erleiden (Griffin et al., 2006). Regelmäßige sportliche Aktivitäten, in speziellen Sportarten, die schnelle Richtungsänderungen, Landungen und Drehungen erfordern, erhöhen das Risiko eines Kreuzbandrisses signifikant (Griffin et al., 2005). Regelmäßige Teilnahme am

organisierten Sport führt zu einem bis zu 10mal höherem Risiko, einen Kreuzbandriss zu erleiden (Parkkari et al., 2008). Ungefähr 70% der Kreuzbandrisse passieren ohne Gegnereinwirkung (Boden et al., 2000). Personen die einen Kreuzbandriss erleiden, haben ein bis zu 105mal höheres Risiko, an Osteoarthritis zu erkranken (Deacon et al., 1997).

Obwohl die genaue Ätiologie für Kreuzbandrisse noch nicht ganz geklärt ist, steht jedoch fest dass verschiedene intrinsische und extrinsische Risikofaktoren dabei eine Rolle spielen (Griffin et al., 2006).

In mehreren Studien wurde ermittelt, ob ein Zusammenhang zwischen bestimmten Genvarianten und einem erhöhten beziehungsweise reduzierten Risiko von Kreuzbandverletzungen besteht. Dabei wurden die Gene *COL5A1* (Posthumus et al., 2009b), *COL1A1* (Khoschnau et al., 2008; Posthumus et al., 2009a; Collins, Posthumus & Schwellnus, 2009b) und *COL12A1* (Posthumus et al., 2009c) untersucht.

Sequenzvarianten bestimmter Gene sollten, so Posthumus et al. (2009c), bei den intrinsischen Risikofaktoren berücksichtigt werden.

2.1.3 Achillessehne

Die Achillessehne verbindet den Musculus triceps surae, bestehend aus dem Musculus gastrocnemius und dem Musculus soleus, mit dem Fersenbein (Wünnemann & Rosenbaum, 2009). Sie ist die stärkste Sehne des menschlichen Körpers (Jarvinen et al., 2001) und ist im gesunden Zustand in der Lage, eine Belastung von 2500 – 3000 N, das entspricht etwa dem 3-4fachen Körpergewicht, zu tolerieren (Leonhardt et al., 1998).

Bei Sportlern und Sportlerinnen (Jarvinen et al., 2001) und hier besonders bei Läufer/innen (Kader et al., 2002) tritt eine chronische Tendinopathie (auch Tendinose) der Achillessehne sehr häufig auf. Bezogen auf Beschwerden der unteren Extremitäten weisen 23,7% der Läufer und 16,5% der Läuferinnen dieses Beschwerdebild auf (Mayer et al. (2000). Sportler/innen, die Sportarten ausüben, die viele Sprünge und Sprints

beinhalten, sind ebenfalls sehr häufig von einer Tendinopathie der Achillessehne betroffen (Kvist, 1994; Silbernagel et al., 2007 a & b).

Die Achillessehne muss in vielen Alltags- und Freizeitsituationen sehr widerstandsfähig sein. Reicht diese Widerstandsfähigkeit nicht mehr aus, kommt es zur Ruptur (Wünnemann & Rosenbaum, 2009). Für Personen, die bereits einen Riss der Achillessehne erlitten haben, besteht ein erhöhtes Risiko, sich auch die andere Achillessehne zu reißen (Aroen et al., 2004). Diese Erkenntnis deutet darauf hin, dass gewisse genetische Komponenten bestehen könnten, die die Anfälligkeit für Achillessehnenrisse beeinflussen.

Studien, die einen Zusammenhang spezifischer Genvarianten mit Achillessehnenverletzungen überprüfen sollten, untersuchten die Gene *COL5A1* (Mokone et al., 2006; September et al., 2009), *COL1A1* (Posthumus et al., 2009d, Collins, Posthumus & Schwellnus, 2009b), *Tenascin-C* (Mokone et al., 2005), *MMP3* (Raleigh et al., 2009) *COL12A1* (September et al., 2008) und *COL 14A1* (September et al., 2008).

2.1.4 Rotatorenmanschette

Nach der Wirbelsäule und dem Knie liegt die Schulter an 3. Stelle, wenn es um die Verletzungshäufigkeit des menschlichen Bewegungsapparates geht (Urwin et al., 1998). Risse der Rotatorenmanschette zählen zu den häufigsten Gründen für Schmerz und Dysfunktion in der Schulter (Bunker, 2002).

Theorien bezüglich der Ursachen von Rissen der Rotatorenmanschette variieren sehr stark. Am wahrscheinlichsten ist jedoch, dass eine Kombination aus sich wiederholenden Mikrotraumata, verbunden mit einer altersbedingten Degeneration der Sehnen die Hauptursache für Risse der Sehnen der Rotatorenmanschette darstellt (Harvie et al., 2004). Harvie et al. (2004) konnten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Genen und dem Auftreten von vollständigen Rissen der Rotatorenmanschette nachweisen. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe hatten Geschwister von Personen mit Riss der Rotatorenmanschette ein mehr als 2mal so hohes Risiko, ebenfalls solch eine Verletzung zu erleiden.

Lediglich das Gen *COL1A1* (Khoschnau et al., 2008; Collins, Posthumus & Schwellnus, 2009b) wurde hinsichtlich eines Zusammenhanges mit Verletzungen der Rotatorenmanschette untersucht.

2.1.5 Verletzungsmechanismus

In diesem Kapitel wird erklärt, welche Voraussetzungen bestehen müssen, damit eine Band- oder Sehnenverletzung auftritt.

Wie von Bahr und Krosshaug 2005 beschrieben, sollte ein multifaktorieller Ansatz zur Erklärung des Verletzungsmechanismus verwendet werden. Dieser Ansatz umfasst sowohl externe und interne Risikofaktoren, als auch das auslösende Ereignis. Die intrinsischen Faktoren, so Meeuwisse (1994), prädisponieren Personen zu einer bestimmten Verletzung. Die Verletzungsanfälligkeit wird in weiterer Folge von der Aussetzung unter extrinsische Risikofaktoren bestimmt. Zusätzlich bedarf es eines bestimmten auslösenden Ereignisses, das schlussendlich eine Verletzung hervorrufen kann.

Nachfolgende Abbildung 3 stellt den zu einer Verletzung führenden Ablauf schematisch dar.

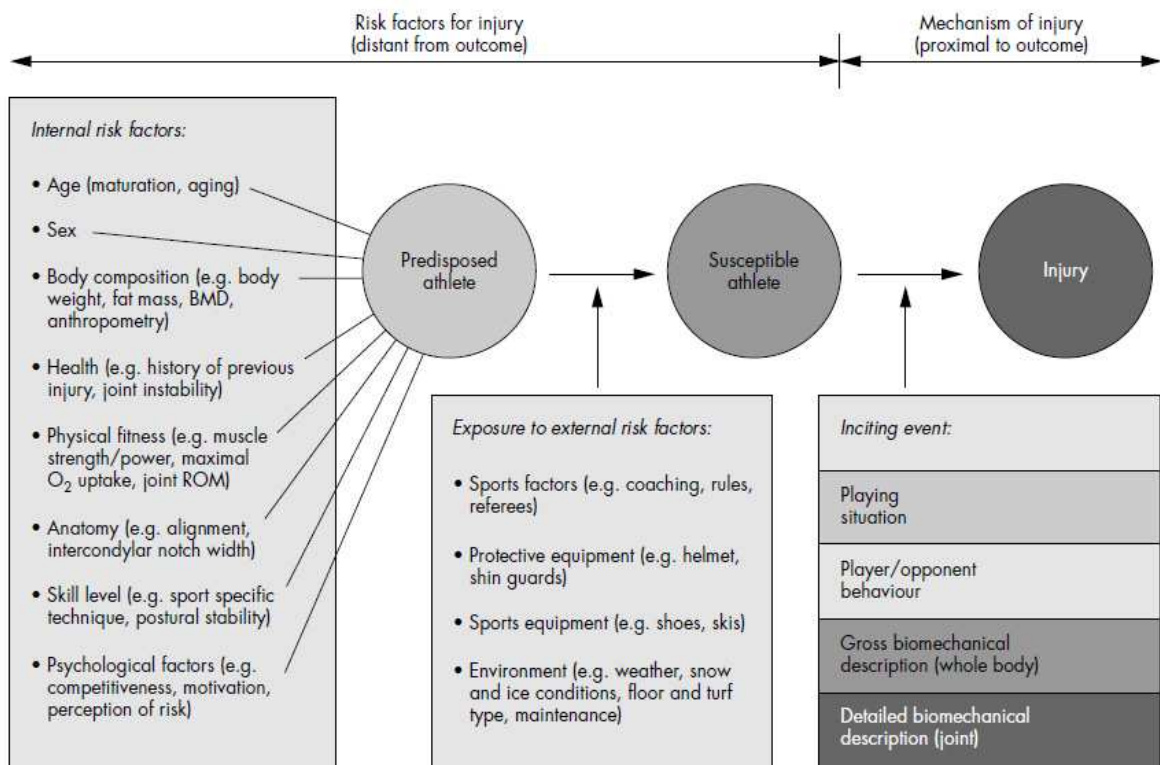


Abbildung 3: Umfassendes Modell für Verletzungsursachen. BMD=Body mass density, ROM=range of motion; Quelle: Bahr und Krosshaug, 2005, S. 327.

Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, gibt es eine Vielzahl an intrinsischen und extrinsischen Faktoren, die für das Auftreten oder auch Nichtauftreten einer Verletzung mitverantwortlich sind.

Die Gene der Menschen, wenn auch in dieser Abbildung nicht explizit genannt, zählen zu den intrinsischen Risikofaktoren (Collins & Raleigh, 2009).

2.1.6 Begriffe der Genetik

Zum besseren Verständnis dieser Arbeit werden nun einige wichtige Begriffe aus dem Bereich der Genetik erläutert.

Die Definitionen der Begriffe „Gen“ und „Genom“ sind laut Knippers (2001, S. 19) folgende:

„Gen ist ein Abschnitt der DNA, der die Informationen zur Herstellung eines Proteins trägt. Als Genom bezeichnet man die Gesamtzahl der Gene einer Zelle oder eines Organismus.“

Als Gen wird also ein Sequenzbereich des DNA-Strangs bezeichnet, der ein bestimmtes biologisches, aktives Produkt produziert. Der DNA-Strang setzt sich wiederum aus verschiedenen Kombinationen von vier chemischen Basen zusammen. Diese Basen sind Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G) und Cytosin (C). Eine Abfolge dieser Basen am DNA-Strang ergibt eine DNA-Sequenz, wie zum Beispiel AATGCG (Gibson, 2009a). Abbildung 4 stellt den Aufbau eines DNA-Abschnitts schematisch dar.

Der Anteil funktionsfähiger Gene am Genom liegt vermutlich bei unter 3% (Feuk et al., 2006) und die durchschnittliche Kodierungslänge eines Gens beträgt 1500 Basenpaare (Eyre-Walker & Keightley, 1999). Knippers (2001, S. 19) nennt hier andere Zahlen. Laut ihm besteht ein Gen durchschnittlich aus 600 bis 1200 Basenpaaren.

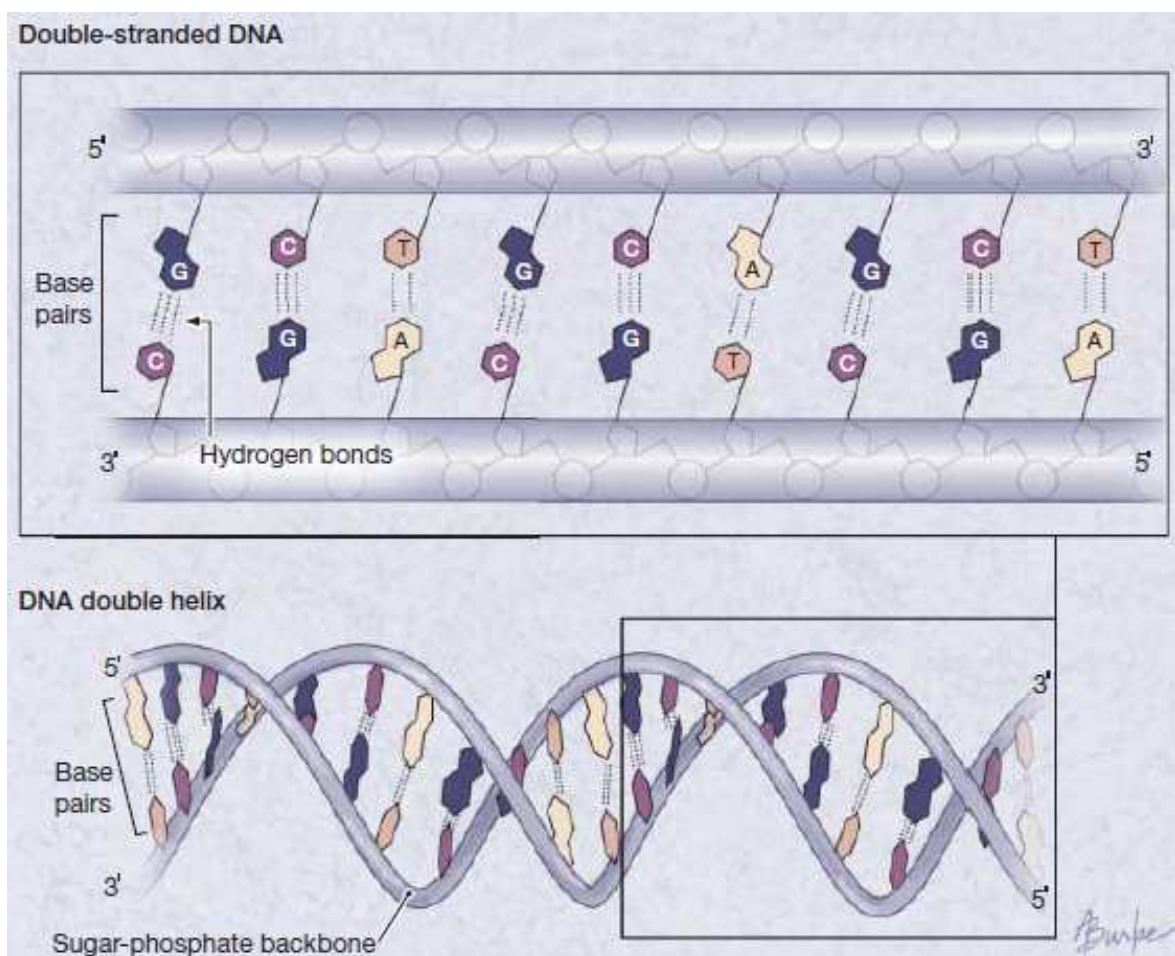


Abbildung 4: Aufbau der DNA; Quelle: Attia et al., 2009a, S. 76.

Existieren in einer Population unterschiedliche Sequenzen innerhalb eines Gens, so besitzt dieses Gen unterschiedliche Formen, die Allele genannt werden. Besitzt eine Person für ein bestimmtes Gen auf den einzelnen Strängen eines Chromosomenpaares unterschiedliche Allele, so wird sie als heterozygotisch bezüglich dieses Gens bezeichnet, sind die Allele identisch, wird sie homozygotisch genannt (Gibson, 2009a).

2.1.7 Formen von Polymorphismen

Kommt in einer Region des Genoms an Stelle der „normalen“ Abfolge der Basenpaare eine geänderte Abfolge vor, so handelt es sich hierbei um einen Polymorphismus beziehungsweise Sequenzvariante. Dabei sind viele verschiedene Varianten möglich. Ändert sich etwa lediglich eine Base in einer Sequenz, so nennt man das eine Punktmutation oder auch „single nucleotide polymorphism“ (SNP; Abbildung 5). Bezüglich der genauen Definition des Begriffs „Mutation“ ist man sich jedoch nicht ganz einig (Gibson, 2009a). Üblicherweise wird jedoch eine Variante des ursprünglichen Allels, deren Häufigkeit in der Population unter einem Prozent liegt, als Mutation bezeichnet. Andernfalls handelt es sich, wie bereits erwähnt, um einen Polymorphismus.

Die Nucleotid-Sequenzen zwischen verschiedenen Personen, so Knippers (2001, S. 477) unterscheiden sich im Durchschnitt an jeder 1000. bis 2000. Position. Es gibt unterschiedliche Formen von Polymorphismen. Nachfolgende Abbildung 5 stellt diese dar.

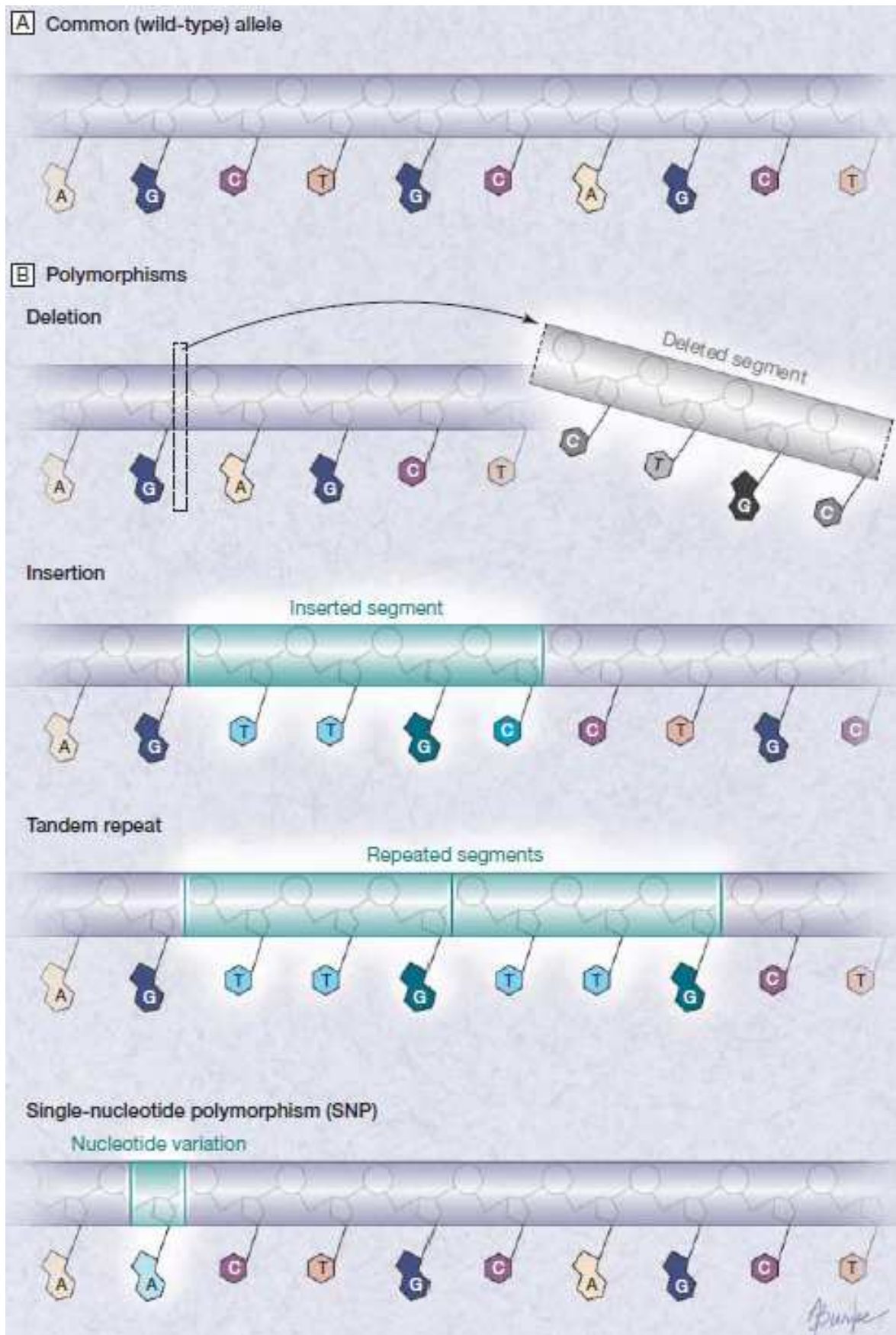


Abbildung 5: DNA Polymorphismen; Quelle: Attia et al., 2009a, S. 80.

Die erst in Abbildung 5 gezeigte DNA-Sequenz stellt das „normale“, in einer Population am häufigsten auftretende Allel dar. Darunter werden unterschiedliche Polymorphismen dargestellt, beginnend mit der „Deletion“, bei der ein Abschnitt der DNA-Sequenz gelöscht wird. Bei der „Insertion“ wiederum wird ein bestimmtes Segment dem ursprünglichen Allel hinzugefügt.

Es ist auch möglich, dass sich Sequenzen mehrere Male wiederholen. Hier spricht man von einem Genkopie-Polymorphismus (Copy Number Polymorphism/Copy Number Variant bzw. CNP/CNV).

Die letzte DNA-Sequenz zeigt die häufigste Form eines Polymorphismus, nämlich einen Single-Nucleotide-Polymorphismus (SNP), bei dem es zu einem Austausch eines einzelnen Basenpaares kommt (Attia et al., 2009a). Im menschlichen Genom tritt durchschnittlich etwa bei jedem 200. Nukleotidenpaar ein SNP auf (vgl. Crawford, Akey & Nickerson, 2005; International HapMap Consortium, 2005).

Bis heute wurden mehr als 12 Millionen SNPs von Wissenschaftlern katalogisiert (International HapMap Consortium, 2005).

2.1.8 Auswirkungen von Polymorphismen

Während bestimmte SNPs keine Auswirkungen auf die Aminosäuresequenz eines resultierenden Proteins haben (synonyme SNPs), können andere SNPs jedoch sehr wohl zu einer Veränderung dieser Sequenz führen (nichtsynonyme SNPs). Das in weiterer Folge veränderte Protein wird Isoform genannt. Andere SNPs wiederum befinden sich in Regionen, die nicht direkt für ein bestimmtes Protein kodieren, die jedoch die Funktion einer Zelle auf einem anderen Weg beeinflussen können, wie etwa durch die Änderung der durch die Zelle produzierten Menge an Proteinen (Attia et al., 2009a).

Bei den im speziellen Teil dieser Arbeit vorgestellten Studien wird näher darauf eingegangen, um welche Art von Polymorphismus es sich jeweils handelt und wie sich dieser möglicherweise auf die Funktionsweise des zugehörigen Genprodukts auswirken kann.

2.1.9 Studien im Bereich der Genetik

Um die im speziellen Teil dieser Arbeit vorgestellten Studien auch richtig verstehen, analysieren und interpretieren zu können, bedarf es auch eines grundlegenden Wissens bezüglich des Ablaufs dieser Studien. Welche unterschiedlichen Studiendesigns gibt es und was untersuchen diese? Welche möglichen Fehlerquellen bestehen? Sind die Ergebnisse der Studie eindeutig? Diese Fragen sollen nun beantwortet werden.

2.1.9.1 Kandidatengen-Assoziationsstudie

Untersuchen Wissenschaftler/innen auf Grund früherer Ergebnisse oder bereits bekannten beziehungsweise postulierten biologischen Funktionen ein bestimmtes Gen, so wird dieser Ansatz Kandidatengen-Assoziationsstudie (candidate gene association study) genannt (Attia et al., 2009a).

Ziel solcher Studien ist es, einen Zusammenhang zwischen einem bestimmten genetischen Polymorphismus oder mehreren bestimmten genetischen Polymorphismen und einem Merkmal, wie etwa einer Erkrankung nachzuweisen (Cordell & Clayton, 2005; September et al., 2006). Allerdings mangelt es bei dieser Untersuchungsmethode augenscheinlich häufig an der Reproduzierbarkeit. Studienergebnisse zu verschiedenen Genvarianten sind somit oft widersprüchlich (Cardon & Bell, 2001).

Gibson (2009) spricht von mehreren Fehlerquellen im Design und in der Interpretation von solchen Studien, die dafür verantwortlich sind, dass Untersuchungsergebnisse oft nicht bestätigt werden können.

Die Qualität einer genetischen Assoziationsstudie, so Hattersley und McCarthy (2005), wird von mehreren Faktoren beeinflusst. So bedarf es etwa einem angebrachten Auswahlverfahren der zu untersuchenden Personen, einer logischen Auswahl der Genvarianten, der Minimierung der Fehler bei der Genotypisierung, einer relevanten Datenanalyse und einer gültigen Interpretation des Wesentlichen um somit aussagekräftige Erkenntnisse zu erlangen. Die Qualität der jeweiligen Studie sollte im

Mittelpunkt stehen um die Ergebnisse der Untersuchung zu deuten, weniger jedoch Signifikanzwerte.

Cardon & Bell (2001, S. 92) nennen unter anderem folgende mögliche Fehlerquellen bei der Durchführung von genetischen Assoziationsstudien:

- kleine Samplegröße
- Untergruppen-Analysen und mehrfaches Testen
- zufällige Fehler
- schlecht zusammengestellte Kontrollgruppe
- Fehlen des Versuchs einer Studienwiederholung
- Überinterpretation von Ergebnissen
- Neigung zu positiven Publikationen

Neben den unterschiedlichen Studiendesigns kann auch noch in der Auswahl der an der Studie teilnehmenden Personen unterschieden werden.

Laut Cardo und Palmer (2003) wurde während des letzten Jahrzehnts eine Wende, weg von den Fall-Kontroll- und Kohortstudien hin zu familienbasierten Assoziationsstudien festgestellt. Bei solchen Studien treten weniger Probleme mit der Stratifikation einer Population auf, allerdings bringen solche Untersuchungsmethoden auch Nachteile mit sich. Es bestehen größere Anforderungen an die Genotypisierung und an das Sampling und es kann sehr schwierig oder auch unmöglich sein, ausreichend Daten zu erhalten.

Bei den Studien, die in dieser Arbeit berücksichtigt werden, handelt es sich jedoch ausschließlich um Fall-Kontroll-Studien. Familienbasierte Assoziationsstudien wurden vermutlich auf Grund der eben genannten Nachteile dieser Studienform in diesem Bereich der Wissenschaft (der Überprüfung, ob ein Zusammenhang eines Gens mit Band- und/oder Sehnenverletzungen besteht) noch nicht durchgeführt.

2.1.9.2 Genomweite Assoziationsstudie

Wird im Gegensatz zu einem einzelnen Gen das gesamte Genom bezüglich möglichen Zusammenhängen mit Merkmalen untersucht, so bezeichnet man diesen Vorgang als genomweite Assoziationsstudie (genome-wide association study; GWA). 100 000 bis hin zu mehr als eine Million Marker werden bei diesen Untersuchungen verwendet. Bei so vielen getesteten Genen ist natürlich die Gefahr groß, dass viele verfälschte Assoziationen festgestellt werden. Aus diesem Grund werden SNPs, denen in diesen Untersuchungen ein Zusammenhang mit einem bestimmten Merkmal nachgewiesen werden kann, abermals in zusätzlichen Studien getestet (Attia et al., 2009a).

Das gleichzeitige Testen von so vielen potentiellen Genen bringt auch das Risiko mit sich, dass auch falsche Zusammenhänge gefunden werden. Deshalb sollten SNPs, denen in GWAs ein Zusammenhang mit einem bestimmten Leiden nachgewiesen wird, in weiteren Studien überprüft werden (Attia et al., 2009a).

2.1.9.3 Kopplungsstudien

Genetische Kopplungsstudien, so Teare und Barrett (2005), werden durchgeführt, um Regionen (genetic loci) im menschlichen Genom zu bestimmen, die für bestimmte Krankheiten prädisponieren. Miteinander verwandte Personen werden für diese Untersuchung herangezogen. Bei dieser Untersuchungsmethode können jedoch nur große Regionen identifiziert werden, wobei diese Abschnitte oft hunderte Gene beinhalten und es somit meist nicht möglich ist, das kausale Gen zu bestimmen (Teare & Barrett, 2005).

2.1.9.4 Interpretation der Studienergebnisse

Alleine die Tatsache, dass unterschiedliche Studien, die die gleichen Genvarianten bezüglich deren Zusammenhanges mit bestimmten Merkmalen testen, zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, lässt erkennen, dass Studien oft auch fehlerhafte Ergebnisse liefern können. Deshalb ist es wichtig, diese Ergebnisse kritisch

auf deren Gültigkeit hin zu hinterfragen. Mehrere wichtige Faktoren müssen dabei beachtet werden.

2.1.9.4.1 Korrekte Definition des Phänotyps

Wurde das in einer Studie zu untersuchende Leiden beziehungsweise Merkmal nicht korrekt definiert, so kann dies in weiterer Folge zu einem verfälschten Zusammenhang führen (Contopoulos-Ioannidis et al., 2006). Eine falsche Kategorisierung von Personen kann ebenfalls zu einer Beeinflussung der Studienergebnisse führen. Außerdem sollten Personen, die die Genotypisierung durchführen, die Ergebnisse der Phänotypisierung nicht kennen (und auch umgekehrt), damit es hier nicht zu Verzerrungen der Studienergebnisse kommen kann (Attia et al., 2009b).

2.1.9.4.2 Unterschiede in Fall- und Kontrollgruppe

Ein großes Problem bei der Durchführung von genetischen Studien stellt die so genannte Populations-Stratifikation dar. Damit wird die Situation bezeichnet, in der sich eine Population aus mehreren Subgruppen unterschiedlicher Ethnizität zusammensetzt. Bestehen bei einer Studie Differenzen bei der Zusammensetzung der Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich der ethnischen Herkunft, so kann dies in weiterer Folge zu falschen Ergebnissen führen. Um diese mögliche Fehlerquelle zu vermeiden, sollten bei Untersuchungen Populationen mit homogener Abstammung verwendet werden (Attia et al., 2009b).

2.1.9.4.3 Fehlerfreie Messung der Genvarianten

Fehler bei der Genotypisierung können ebenfalls die Ergebnisse einer Studie beeinflussen. So können Unterschiede im biologischen Material der Fall- und Kontrollgruppe zu Verfälschungen führen (Attia et al., 2009b). Der Prozentsatz an Fehlern bei der Genotypisierung kann von unter einem Prozent bis zu 30 Prozent betragen (Akey et al., 2001). Für Leser/innen eines Artikels zu einer bestimmten Studie, so Attia et al. (2009b) ist es zwar unmöglich, solche Fehlerquellen zu erkennen, es sollte jedoch darauf

geachtet werden, welche Methoden zur Genotypisierung verwendet wurden, ob Qualitätschecks durchgeführt wurden und ob Daten aus bestimmten Gründen nicht verwendet werden konnten.

2.1.9.4.4 Hardy-Weinberg-Equilibrium

Wird das so genannte Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE)³ bei Untersuchungen nicht eingehalten, so kann das ebenfalls auf Fehler bei der Genotypisierung hindeuten (Hosking et al., 2004). Als Grenze wird hier meist ein ermittelter P-Wert von unter 0,05 angenommen (Montoya-Delgado et al., 2001). Attia et al. (2009a) nennen folgende mögliche Gründe für die Abweichung vom HWE: Inzucht, Gendrift, Migration, neue Mutationen, Selektion und – im Kontext dieser Arbeit besonders wichtig - methodologische Probleme einer Studie, wie Fehler in der Genotypisierung oder Populations-Stratifikation.

Bei der Interpretation von Studienergebnissen sollte berücksichtigt werden, ob bezüglich HWE getestet wurde (Attia et al., 2009b).

2.1.9.4.5 Mehrfaches Testen

Eine weitere Fehlerquelle bei Studien stellt die Alphafehler-Kumulierung bei mehrfachem Testen (multiple comparisons) dar. Würden man etwa, so Attia et al. (2009b), 100 SNPs bezüglich eines Zusammenhangs mit einem Leiden testen und dabei die Grenze des p-Werts um ein signifikantes Ergebnis zu erhalten mit 0,05 unverändert lassen, so läge die Wahrscheinlichkeit, einen falschen positiven Zusammenhang zu entdecken, bei 99,4 Prozent. Deshalb sollte bei Mehrfachtestungen die Bonferroni-Methode angewandt werden. Dabei wird die Grenze für den p-Wert durch die Anzahl der Tests dividiert (Attia et al., 2009b). Bei 100 SNPs würde das also bedeuten, dass ein Ergebnis erst signifikant ist, wenn der p-Wert kleiner als 0,05/100 ist.

³ Eine Situation, in der eine definierte Population von Generation zu Generation konstante Genotyp-Häufigkeiten aufweist. Basierend auf der HWE-Formel können diese Genotyp-Häufigkeiten aus den Allel-Häufigkeiten berechnet werden (Attia et al., 2009b).

2.1.9.4.6 Übereinstimmung mit anderen Studien

Wurden Ergebnisse einer Studie noch nicht in weiteren Untersuchungen mit ähnlichen Populationen wiederholt, so sollten diese mit Vorsicht interpretiert werden (Ioannidis et al., 2008).

2.2 Spezieller Teil

Nach dem vorangegangenen allgemeinen Teil wird im nun folgendem speziellen Teil dieser Arbeit genauer auf jene Studien eingegangen, deren Ziel es war, einen Zusammenhang zwischen bestimmten Genvarianten und dem Auftreten von Sehnen- und Bandverletzungen nachzuweisen. Dabei sollen die Ergebnisse der Untersuchungen zusammengefasst und auf mögliche Mängel in der Durchführung der Studien hingewiesen werden.

2.2.1 Relevante Gene

In den nun folgenden Unterkapiteln 2.2.1.1 bis 2.2.1.5 werden jene Gene behandelt, die bereits in Studien hinsichtlich eines Zusammenhanges mit Sehnen- und Bandverletzungen untersucht wurden. Relevant sind hierbei die Gene *COL1A1*, *COL5A1*, *COL12A1*, *COL14A1*, *MMP3* und *Tenascin-C*. Anschließend werden auch jene Gene vorgestellt, bei denen ein Zusammenhang mit den besagten Verletzungen als möglich erscheint, die jedoch noch nicht in Studien untersucht wurden.

2.2.1.1 COL1A1

Das *COL1A1*-Gen codiert für das Polypeptid Kollagen I α 1, welches gemeinsam mit Kollagen I α 2 im Verhältnis 2:1 das Typ I Kollagen, einem der Hauptbestandteil von Sehnen und Bändern (siehe Kapitel 2.1.1) bildet (Huerre et al., 1982; Khoschnau et al., 2008). Das Gen befindet sich am Chromosom 17 (Khoschnau et al., 2008).

In früheren Studien wurde bereits ein Zusammenhang des *COL1A1* Sp1 Bindungsstellen-Polymorphismus innerhalb Intron⁴ 1 des *COL1A1*-Gens und Knochenbrüche auf Grund von Osteoporose (Mann et al., 2001), Osteoarthritis (Lian et al., 2005), Myokardinfarkt

⁴ Einer der Abschnitte eines gestückelten Gens, der keine biologischen Informationen enthält (Brown, 1999, S. 480).

(Speer et al., 2006), Erkrankungen der Bandscheiben der Lendenwirbeln (Tilkeridis et al., 2005) und Belastungsharninkontinenz bei Frauen (Skorupski et al., 2006) nachgewiesen.

Dieser Polymorphismus (SNP rs1800012⁵) betrifft eine Bindungsstelle für den Transkriptionsfaktor Sp 1 innerhalb des *COL1A1*-Gens. Dabei wird Guanin durch Thymin ersetzt, was zu einer gesteigerten Expression des *COL1A1*-Gens führt (Grant et al., 1996; Mann et al., 2001).

Wegen des hohen Vorkommens von Kollagen I in Sehnen und Bändern und dem nachgewiesenen Zusammenhang mit den bereits genannten Leiden, wird vermutet, dass eine Verbindung zwischen diesem Kollagen I α 1-Polymorphismus und dem Auftreten von Band- und Sehnenverletzungen bestehen könnte (Khoschnau et al., 2008; Posthumus et al., 2009a & 2009d). In schmerzenden Achillessehnen wurde außerdem eine signifikant gesteigerte Expression des *COL1A1*-Gens nachgewiesen (Ireland et al., 2001; de Mos et al., 2007). Dies deutet ebenfalls auf einen möglicherweise bestehenden Zusammenhang hin.

In drei vorliegenden Studien wurde dieser Polymorphismus des *COL1A1*-Gens hinsichtlich eines Zusammenhanges mit Band- und Sehnenverletzungen untersucht. Khoschnau et al. (2008), Posthumus et al. (2009d) und Posthumus et al. (2009a) führten Studien durch, die einen Zusammenhang zwischen dem *COL1A1*-Gen und Achillessehnen-, Kreuzband- und Schulterverletzungen überprüfen sollten. Collins, Posthumus und Schwellnus (2009) kombinierten dann die Daten der erstgenannten Untersuchungen und analysierten diese.

Teilnehmer/innen:

An der von Khoschnau et al. (2008) durchgeführten Studie nahmen 233 schwedische Frauen und Männer mit Kreuzband- und 126 schwedische Frauen und Männer mit Schulterluxation teil. 325 Frauen wurden für die Kontrollgruppe ausgewählt. Die Wissenschaftler gingen davon aus, dass das Fehlen von Männern in der Kontrollgruppe kein Problem darstelle, da sich das *COL1A1*-Gen auf Chromosom 17 und nicht auf dem Geschlechtschromosom befindet und somit die Untersuchungsergebnisse nicht beeinflusst würden.

⁵ Gängigstes System zur Nomenklatur der Polymorphismen. „rs“ steht dabei für Referenz SNP.

Ergebnisse:

Die wichtigsten Ergebnisse der Studie von Khoschnau et al. (2008) werden in Tabelle 1 dargestellt. In der Kontrollgruppe gehörten 71% dem SS-Genotyp (homozygotisch für Guanin) und 4% dem ss-Genotyp (homozygotisch für Thymin) an. Die anderen 25% waren heterozygotisch. Die in der Untersuchung erhobenen Daten befanden sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium (siehe Kapitel 2.1.9.4.4).

Für Personen mit dem seltenen ss-Genotyp wurde im Vergleich zu jenen mit dem SS-Genotyp ein um 85% reduziertes Risiko nachgewiesen, eine Kreuzband- oder Schulterverletzung zu erleiden. Für heterozygotische Personen hingegen wurde kein signifikanter Unterschied entdeckt.

Tabelle 1: Alterskorrigierte Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervall (CI); S steht für Guanin und s für Thymin; Quelle: Khoschnau et al., 2008, S. 2434.

Injury	Genotype	Cases	Controls	Odd Ratio (95% CI)
All	SS	257	230	1.0
	Ss	99	83	1.06 (0.76-1.49)
	ss	2	12	0.15 (0.03-0.68)
Cruciate ligament rupture	SS	162	230	1.0
	Ss	70	83	1.19 (0.82-1.75)
	ss	1	12	0.12 (0.02-0.92)
Shoulder dislocation	SS	95	230	1.0
	Ss	30	83	0.88 (0.54-1.41)
	ss	1	12	0.20 (0.03-1.56)

Diskussion:

Da der ss-Genotyp nur sehr selten bei den untersuchten Personen nachgewiesen wurde (siehe Tabelle 1), sind die Ergebnisse dieser Studie mit Vorsicht zu betrachten. Es wurden die Erfordernisse des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts erfüllt. Die absolute Risikoreduktion einer Kreuzband- oder Schulterverletzung durch den untersuchten COL1A1 Sp1-Polymorphismus erscheinen jedoch als sehr gering wodurch die Relevanz für die Vorhersage dieser Verletzungen durch diesen SNP stark begrenzt ist.

Ein limitierender Faktor diese Studie ist die Zusammensetzung der Kontrollgruppe, da diese nur aus weiblichen Testpersonen besteht. Khoschnau et al. (2008) haben angenommen, dass das keine Einflüsse auf die Studienergebnisse hat. Wie aber auf Grund der Ergebnisse anderer Studien vermutet (Posthumus et al., 2009c; Posthumus et al., 2009b), kann es jedoch möglicherweise zu geschlechterspezifischen Gen-Hormon

Interaktionen kommen und das Verletzungsrisiko dadurch beeinflusst werden (siehe 2.2.1.2.2 und 2.2.1.5).

Khoschnau et al. (2008) vermuten, dass dieser Polymorphismus des COL1A1-Gens und das damit verbundene veränderte Gleichgewicht von Kollagen I α 1- und Kollagen I α 2-Ketten die Zugbelastbarkeit von Sehnen und Bändern erhöht und somit die Anfälligkeit für Kreuzband- und Schulterverletzungen reduziert. Gleichzeitig wird aber auch angenommen, dass durch diese Änderung des Gleichgewichts die Qualität von Knochen negativ beeinträchtigt wird und somit Personen mit ss-Genotyp häufiger Knochenbrüche erleiden (Mann et al., 2001).

Die Auswirkung einer gesteigerten Expression der Kollagen I α 1-Kette ist noch nicht ausreichend geklärt und bedarf weiterer Forschung.

Um die Ergebnisse von Khoschnau et al. (2008) zu überprüfen, führten Posthumus et al. (2009a) in Südafrika eine Studie durch, in der analysiert werden sollte, ob es einen Zusammenhang zwischen dem COL1A1 Sp1 Polymorphismus und einem vermehrten Auftreten von Rissen des vorderen Kreuzbandes gibt.

Teilnehmer/innen:

117 weiße Personen mit überstandenen Rissen des vorderen Kreuzbandes (ACL) und 130 weiße, gesunde und sportlich aktive Personen (CON) nahmen an der Studie von Posthumus et al. (2009a) teil. Im Gegensatz zu der Untersuchung von Khoschnau et al. (2008) setzte sich sowohl die Fall- als auch die Kontrollgruppe aus Personen beider Geschlechter zusammen. Die ACL-Gruppe wurde zusätzlich noch in Subgruppen unterteilt. Jene, die den Kreuzbandriss durch direkten Gegnerkontakt (n=15), durch indirekten Gegnerkontakt (n=18) oder ohne Gegnerkontakt (n=50) erlitten haben. Anschließend wurden die DNA Proben der Probanden hinsichtlich des Sp1 Bindungsstelle-Polymorphismus (SNP rs1800012) genotypisiert.

Zusätzlich wurden die teilnehmenden Personen auch befragt, ob es in ihrer Familie schon Bandverletzungen gegeben hat.

Ergebnisse:

Bei der Untersuchung kam man zu dem Ergebnis, dass keine Person der ACL-Gruppe zwei T-Allele (in der Studie von Khoschnau et al. als ss-Genotyp bezeichnet) aufwies und somit diese Allelkombination möglicherweise vor Kreuzbandverletzungen schützt. Dieses Erkenntnis stimmt mit jener von Khoschnau et al. (2008) überein.

Die Befragung der Personen ergab, dass in den Familien der Gruppe der Kreuzbandverletzten signifikant häufiger Bandverletzungen aufgetreten sind, als in den Familien der gesunden Testpersonen (39,6% vs. 13,5%; P-Wert kleiner 0,001).

Diskussion:

Die getesteten Personen entsprachen einer homogenen Gruppe und sowohl die Fall- als auch die Kontrollgruppe bestand etwa zum gleichen Verhältnis aus Männern und Frauen. Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht war sowohl in der Fall-, als auch in der Kontrollgruppe gegeben.

Wie auch bei Khoschnau's et al. (2008) Studie, kommt der TT-Genotyp nur sehr selten bei den untersuchten Personen vor, wodurch die Aussagekraft bezüglich der Auswirkungen dieses Genotyps geschwächt wird (OR = 0.08, 95% CI <0,01 bis 1.46) (Posthumus et al., 2009a).

Neben dem Zusammenhang des COL1A1-Polymorphismus mit Kreuzband- und Schulterverletzungen, wurde von Posthumus et al. (2009d) auch ein möglicher Einfluss auf Achillessehnenverletzungen untersucht. Hier konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Eine Verbindung zwischen einem der anderen Polymorphismen des COL1A1-Gens und Achillessehnenverletzungen wollen Posthumus et al. (2009d) jedoch nicht ausschließen.

Collins, Posthumus und Schwellnus (2009) kombinierten schließlich die Daten von Khoschnau et al. (2008), Posthumus et al. (2009a) und Posthumus (2009d) und analysierten diese. Abbildung 6 verdeutlicht die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchung.

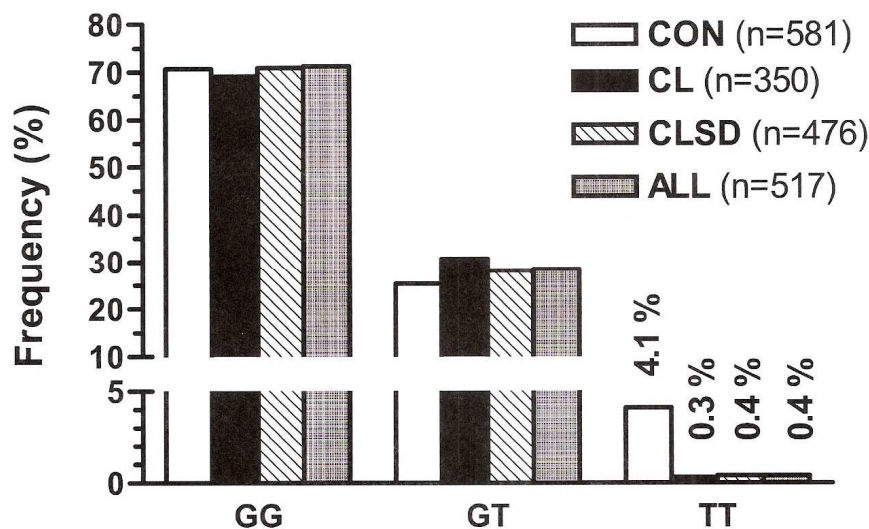


Abbildung 6: Häufigkeiten des COL1A1 Sp1 Polymorphismus'; CON = Kontrollgruppe, CL = Kreuzbandrissgruppe, CLSD = Kreuzbandriss + Schulterluxation, ALL = Kreuzbandriss + Schulterluxation + Achillessehnenverletzung; Quelle: Collins, Posthumus & Schwellnus, 2009b,S.7.

Ergebnisse:

4.1% der Personen der Kontrollgruppe (CON) hatten den TT-Genotyp. In der Gruppe der Personen mit Kreuzbandriss (CL) trat der TT-Genotyp nur einmal auf (0.3%, $n = 1$ von 350, OR = 15, 95% CI 2.0 bis 111,7, $P = 0.0002$). In der kombinierten Gruppe der Kreuzband- und Schulterverletzten (CLSD) bzw. der Kreuzband-, Schulter- und Achillessehnenverletzten (ALL) war dieser TT-Genotyp nur bei 0.4% der Personen vorhanden (Collins, Posthumus & Schwellnus, 2009).

Diskussion:

In die Arbeit von Collins, Posthumus und Schwellnus (2009) hat sich ein Fehler eingeschlichen. Die Forscher geben nämlich unter anderem an, dass der Sp1 Bindungsstellen-Polymorphismus des COL1A1-Gens in der Studie von Posthumus et al. (2009d) mit Achillessehnenrissen in Verbindung gebracht werden konnte. Das ist jedoch nicht der Fall.

Zusammenfassung:

Dass der COL1A1 Sp1 Bindungsstellen-Polymorphismus (SNP rs1800012) vor allem mit Kreuzbandverletzungen in Zusammenhang steht, dürfte als sehr wahrscheinlich erachtet

werden. Auf Grund der geringen Häufigkeit des TT-Genotyps bedarf es jedoch weiteren Studien mit größeren Samples um noch genauere Aussagen hinsichtlich der Auswirkungen dieses Polymorphismus' treffen zu können (Collins, Posthumus & Schwellnus, 2009). Das seltene Vorkommen dieser Allelkombination bedingt aber auch, dass die klinische Relevanz dieses Polymorphismus zur Vorhersage von Band- und Sehnenverletzungen nicht sehr groß ist. Das Miteinbeziehen dieser Sequenzvariante in multifaktorielle Modelle zur Beschreibung von akuten Band- und Sehnenverletzungen sollte jedoch, wie auch von Collins, Posthumus und Schwellnus (2009) vorgeschlagen, erfolgen.

Auswirkungen anderer Polymorphismen innerhalb der Exons und Introns des *COL1A1*-Gens auf die besagten Verletzungen wurden bis heute noch nicht untersucht (Collins, Posthumus & Schwellnus, 2009).

2.2.1.2 COL5A1

Das *COL5A1*-Gen ist ein weiteres Gen, das hinsichtlich eines Zusammenhanges mit Band- und Sehnenverletzungen untersucht wurde.

Wie in Abbildung 7 dargestellt, befindet sich das *COL5A1*-Gen ganz in der Nähe des *ABO* Gens am Ende des langen Arms von Chromosom 9 (Bennett et al., 1995). Da die Blutgruppe ABO von mehreren Forschern mit einem erhöhten Risiko für Achillessehnenverletzungen in Verbindung gebracht wurde (vgl. Kannus & Natri, 1997; Josza et al., 1989; Kujala et al., 1992), kommt das *COL5A1*-Gen auf Grund seiner Nähe zum *ABO*-Gen und seiner biologischen Funktion aus Kandidatengen in Frage.

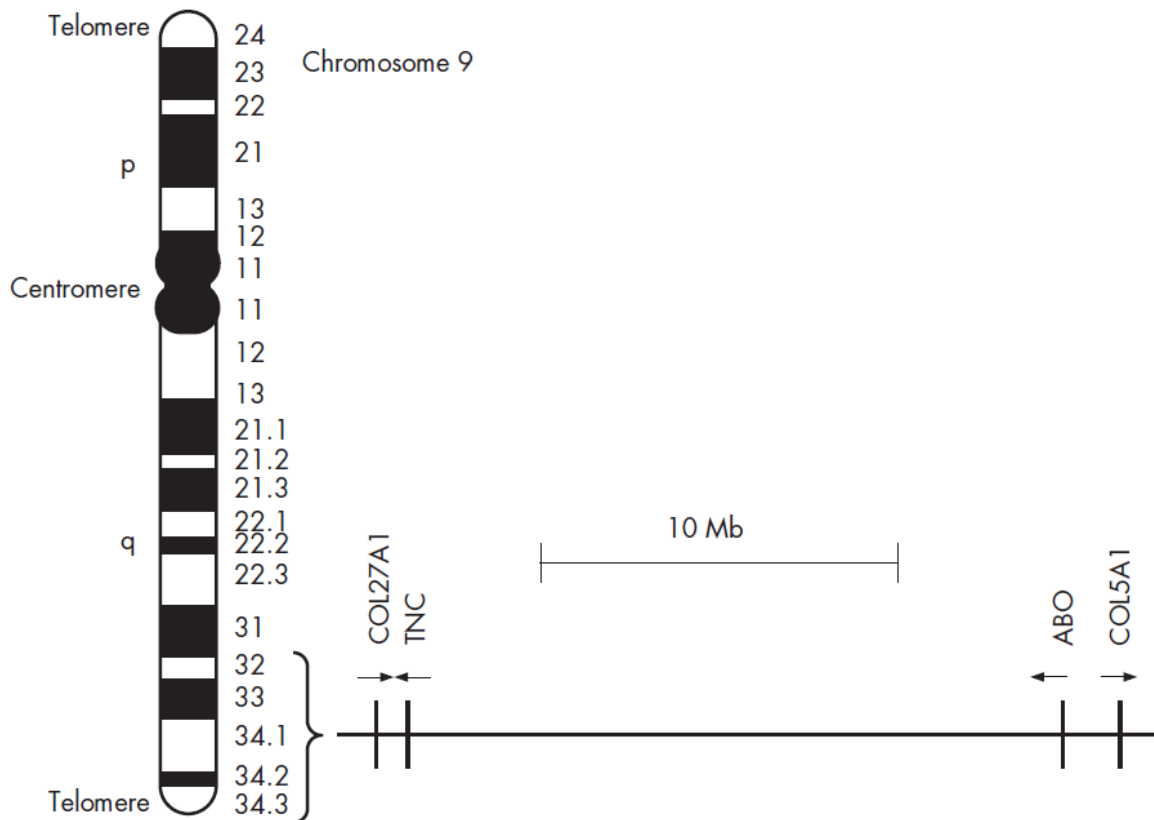


Abbildung 7: Schematische Darstellung des menschlichen Chromosoms 9; Quelle: September, Schwellnus & Collins, 2007, S. 241.

Das *COL5A1*-Gen kodiert für eine bestimmte Komponente des Typ V Kollagens, spielt daher möglicherweise eine wichtige Rolle in der Regulierung der Fibrillogenese und ist demzufolge für die Belastbarkeit einer Sehne mitverantwortlich (Silver et al., 2003; Birk, 2001).

In 4 vorliegenden Studien wurde das besagte Gen untersucht. Zwei Untersuchungen sollten eine mögliche Verbindung dieses Gens mit Achillessehnenverletzungen überprüfen (Mokone, Schwellnus, Noakes & Collins, 2006; September, Cook, Handley, van der Merwe, Schwellnus & Collins; 2009). Die Studie von Posthumus, September, O’Cuinneagain, van der Merwe, Schwellnus und Collins (2009b) sollte das *COL5A1*-Gen hinsichtlich eines Zusammenhanges mit Kreuzbandverletzungen untersuchen. Schließlich untersuchten Raleigh, van der Merwe, Ribbans, Smith, Schwellnus und Collins (2009), ob eine Interaktion des *MMP3*-Gens und einer bestimmten Variante des *COL5A1*-Gens die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine Achillessehnenverletzung zu erleiden.

2.2.1.2.1 COL5A1 und Achillessehnenverletzungen

Mokone et al. (2006) untersuchten, ob es einen Zusammenhang zwischen diesem Gen und den Symptomen einer Achillessehnen-Pathologie gibt.

Teilnehmer/innen:

Dazu führten sie eine Fall-Kontroll-Untersuchung an 111 hellhäutigen Personen mit diagnostizierter Achillessehnen-Pathologie (ATP) und 129 Kontrollpersonen (CON) durch. Bei der Untersuchung wurde die ATP-Gruppe zusätzlich in Subgruppen unterteilt. Jene mit Symptomen von Achillessehnen-Tendinopathie (TEN) und jene mit Rissen der Achillessehne (RUP).

Ergebnisse:

Sowohl der *Bst*UI (rs12722) als auch der *Dpn*II⁶ (rs13946) Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus⁷ (RFLP) wurden in dieser Studie untersucht. Die Auswirkungen der untersuchten Polymorphismen auf die Genexpression und die schlussendliche Funktion des Typ V Kollagens sind zum heutigen Zeitpunkt nicht bekannt (Mokone et al., 2006).

Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass das A2 Allel (entspricht der Allelkombination CC) des *Bst*UI (RFLP) in der Kontrollgruppe (CON: 29,8%) signifikant häufiger auftritt als in der Fallgruppe (ATP: 18%, P-Wert=0,006). Betrachtete man nur die Subgruppe der Personen mit Tendinopathie, so wurde dieses Ergebnis noch signifikanter. Zwischen der Subgruppe der Personen mit Rissen der Achillessehne und der Kontrollgruppe wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt (Mokone et al., 2006). In der Abbildung 8 sind die eben genannten Ergebnisse grafisch dargestellt.

⁶ *Bst*UI und *Dpn*II sind Restriktionsendonucleasen. Diese erkennen spezifische DNA-Basenpaare und können die DNA an bestimmten Stellen schneiden (Knippers, 2001, S. 26).

⁷ Bestehen Unterschiede in der Nucleotid-Sequenz, so können Schnittstellen von Restriktionsnucleasen betroffen sein, wodurch ein- und dieselbe Restriktionsnuclease allele Genombereiche in unterschiedliche Fragmente zerlegt. Diese Unterschiede werden als verschiedene Restriktionsfragmentmuster sichtbar (Knippers, 2001, S. 477-478).

Bei der Untersuchung des *DpnII* RFLPs wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der relativen Häufigkeit in den unterschiedlichen Gruppen festgestellt (Mokone et al., 2006). Dieses Ergebnis der Untersuchung soll durch die Abbildung 9 veranschaulicht werden.

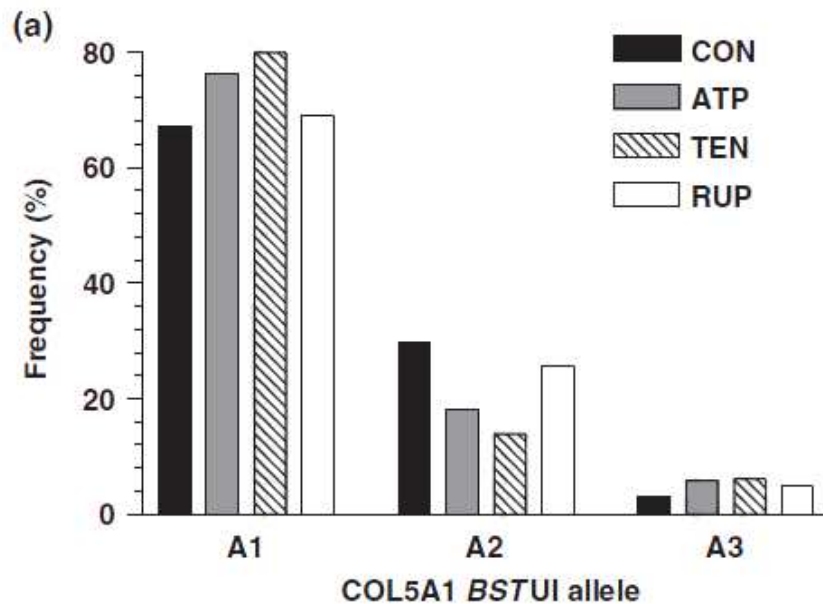


Abbildung 8: Allelhäufigkeit des *BstUI* Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus' des *COL5A1* Gens; Quelle: Mokone et al., 2006, S. 19.

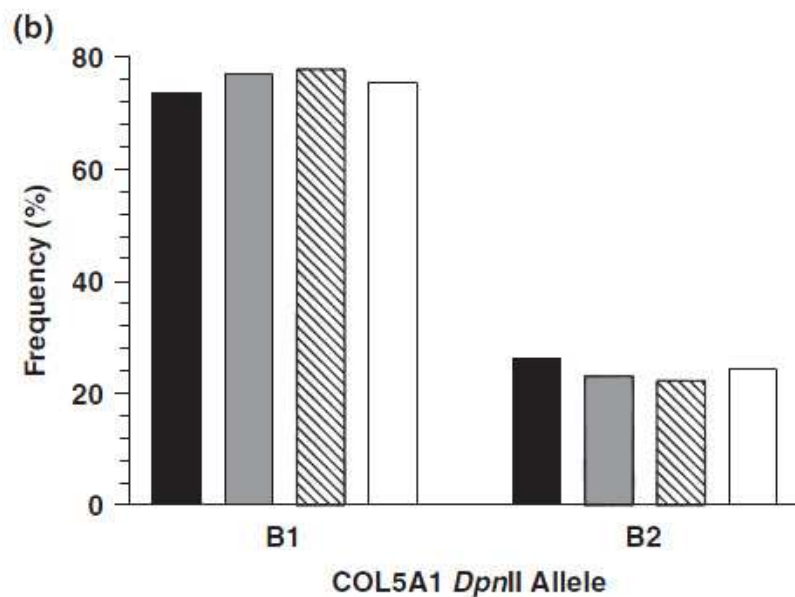


Abbildung 9: Allelhäufigkeit des *DpnII* Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus' des *COL5A1* Gens; Quelle: Mokone et al., 2006, S. 19.

Diskussion:

Es wurden genaue Kriterien für chronische Achillessehnen-Tendinopathie festgelegt und die Probanden und Probandinnen nach diesen Kriterien untersucht. Die Kontrollgruppe wurde so zusammengestellt, dass sowohl Alter, als auch Geschlecht und Geburtsland möglichst mit der Fallgruppe identisch sind. Außerdem wurden bestimmte Ausschlusskriterien definiert (Mokone et al. 2006).

Da die Personen der Fallgruppe in dieser Studie signifikant schwerer sind als die Personen der Kontrollgruppe und außerdem über einen längeren Zeitraum bewegungsintensiven Sport ausgeübt haben, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Entwicklung der Achillessehnenenerkrankungen auf Interaktionen von Gewicht und/oder erhöhte sportliche Betätigung und dem *COL5A1*-Gen zurückzuführen sind (Mokone et al., 2006).

In der Studie wurde leider nicht erwähnt, ob die untersuchten Gruppen das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht erfüllen. Das lässt vermuten, dass das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht nicht erfüllt wurde.

Laut dieser Studie von Mokone et al. (2006) besteht ein Zusammenhang zwischen dem *Bst*UI RFLPs (rs12722) des *COL5A1*-Gens und Achillessehnenpathologie und hier vor allem chronischer Achillessehnen-Tendinopathie. Für Personen mit der CC-Allelkombination dieses Gens ist es unwahrscheinlicher, Symptome einer solchen Erkrankung zu entwickeln.

Später wurde von September, Cook, Handley, van der Merwe, Schwellnus und Collins (2009) eine Untersuchung durchgeführt, die die von Mokone et al. (2006) gefundenen Ergebnisse anhand australischer und südafrikanischer Probanden verifizieren sollte.

Teilnehmer/innen:

Wieder wurde eine Fall-Kontroll-Studie mit 85 australischen und 93 südafrikanischen Testpersonen mit Achillessehnen-Tendinopathie und 210 australischen und 132 südafrikanischen gesunden Testpersonen durchgeführt. Neben dem *Bst*UI RFLP (rs12722) und dem *Dpn*II RFLP (rs13946) wurden auch einige andere Markergene untersucht.

Ergebnisse:

Auch in dieser Studie von September et al. (2009) wurde ein Zusammenhang des *BstUI* RFLP und dem Auftreten von Achillessehnen-Tendinopathie festgestellt. In der Gruppe der Kontrollpersonen war der CC Genotyp etwa doppelt so häufig vertreten wie in der Gruppe der Fallpersonen.

Diskussion:

Wie in der Untersuchung von Mokone et al. (2006) wurden auch hier genaue Kriterien für die Bestimmung der Verletzung der Studienteilnehmer/innen definiert. Sowohl die südafrikanischen, als auch die australischen Fall- und Kontrollgruppen wurden, um Populations-Stratifikation vorzubeugen, ähnlich nach ihrem Geburtsland zusammengestellt. Es wurde überprüft, ob bei den verschiedenen getesteten Polymorphismen ein Hardy-Weinberg-Gleichgewicht vorliegt. Bei den australischen Gruppen wurde dieses Gleichgewicht beim SNP rs12722 nicht erfüllt. Möglicherweise repräsentieren die untersuchten Personen nicht eine Population mit zufälliger Paarung, oder aber die Samplegröße der Studie ist zu gering. Das durchschnittliche Körpergewicht der Fallgruppen ist auch hier signifikant höher als jenes der Kontrollgruppe (September et al., 2009).

Dies Studie von September et al. (2009) bestätigt die Ergebnisse von Mokone et al. (2006), dass der *BstUI* RFLP des *COL5A1*-Gens und Achillessehnen-Tendinopathie signifikant in Zusammenhang stehen. Auch hier wird jedoch darauf hingewiesen, dass die funktionellen Auswirkungen dieses Polymorphismus nicht bekannt sind und dass außerdem möglicherweise ein sich in der Nähe des *COL5A1*-Gens befindende Gen das tatsächliche kausale Gen ist, das die Anfälligkeit einer Person für Achillessehnenverletzungen erhöht.

2.2.1.2.2 COL5A1 und Kreuzbandverletzungen

Eine weitere Fall-Kontroll-Studie wurde von Posthumus, September, O’Cinneagain, van der Merwe, Schwellnus und Collins (2009b) durchgeführt. In dieser Untersuchung sollte erforscht werden, ob die unterschiedlichen Sequenzvarianten des *COL5A1*-Gens zu

einem erhöhten Risiko eines Risses des vorderen Kreuzbandes führen. Außerdem sollte untersucht werden, ob hier geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen.

Teilnehmer/innen:

129 weiße Probanden und Probandinnen (38 Frauen) mit Riss des vorderen Kreuzbandes und 216 Probanden und Probandinnen (84 Frauen) ohne frühere Kreuzbandverletzung nahmen an dieser Studie teil. In der Abbildung 3 sieht man zwei Diagramme die einen Teil der Ergebnisse dieser Untersuchung veranschaulichen sollen.

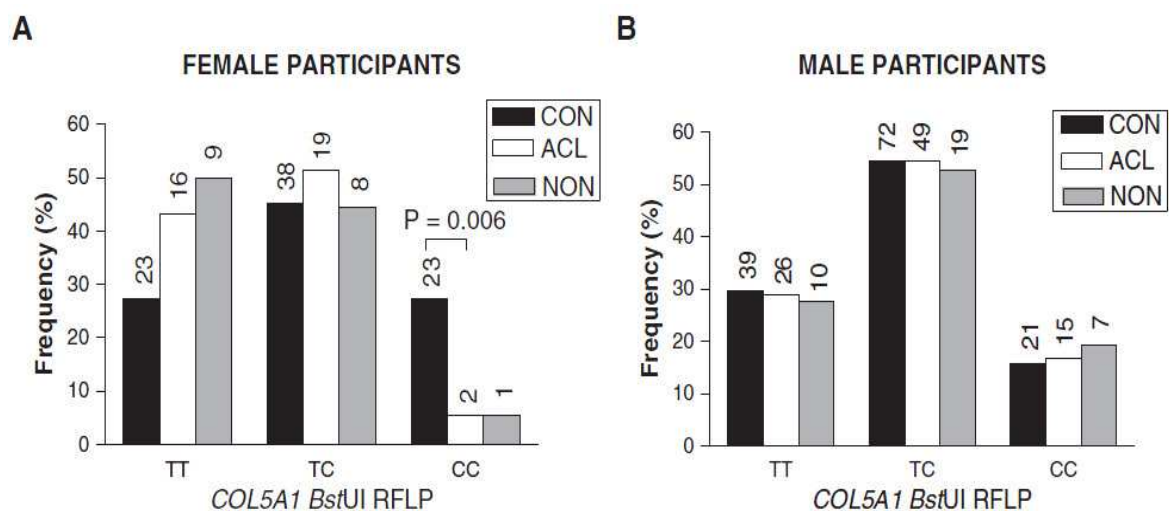


Abbildung 10: Relative Häufigkeit der Genotypen des COL5A1 *BstUI* RFLPs bei Frauen und Männern; Quelle: Posthumus et al., 2009b, S. 2238.

Die schwarzen Balken in Abbildung 10 stehen für die Häufigkeitsverteilung der Genotypen in der Kontrollgruppe, die weißen Balken repräsentieren die Personen mit einem Kreuzbandriss und die grauen Balken stehen für die Subgruppe jener Personen, die sich einen Kreuzbandriss ohne Gegnerkontakt zugezogen haben. Das linke Diagramm zeigt die Häufigkeitsverteilung bei den Frauen und das rechte Diagramm zeigt die Häufigkeitsverteilung bei den Männern.

Ergebnisse:

Diese Studie sagt aus, dass der CC Genotyp des *BstUI* RFLP (rs12722) des *COL5A1*-Gens signifikant seltener bei Frauen mit Kreuzbandrissen auftritt als die Varianten TT und TC. Frauen, die den CC-Genotypen in sich tragen hätten demnach ein um das 6,6-fache

reduzierte Risiko, einen Riss des vorderen Kreuzbandes zu erleiden (95% CI, 1,5-29,7). Hinsichtlich der Varianten des *DpnII* RFLP (rs13946) und der des *BstUI* RFLP (rs12722) bei Männern wurden keine signifikanten Unterschiede ersichtlich (Posthumus et al., 2009b).

Diskussion:

Die Kontrollgruppe wurde bezüglich ihrer sportlichen Aktivität, Körpergröße, Alter und Herkunft möglichst der Fallgruppe entsprechend zusammengestellt. Alle untersuchten Gruppen befanden sich im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Die männliche Fallgruppe war signifikant schwerer als die Kontrollgruppe (Posthumus et al., 2009b).

Eine von Posthumus et al. (2009b) genannte Schwäche dieser Studie ist die relativ geringe Zahl weiblicher Probandinnen. Weitere Untersuchungen mit größerer Zahl an Teilnehmerinnen sollten deshalb folgen, um die Ergebnisse dieser Untersuchung zu bestätigen oder zu widerlegen.

Unklar ist, warum diese Genvariante das Auftreten von Kreuzbandverletzungen bei Frauen, nicht jedoch bei Männern beeinflusst. Posthumus et al. (2009b) vermuten, dass hier möglicherweise Gen-Hormon Interaktionen bei Frauen auftreten und zu einer signifikant gesteigerten Anfälligkeit für Kreuzbandverletzungen führen. Durch Regulation der Genexpression könnten etwa Sexualhormone hier Einfluss nehmen und insbesondere die Expression vieler *MMPs*⁸ beeinflussen (Raleigh et al., 2009).

Auf Grund der geringen Zahl der Teilnehmerinnen in dieser Studie, sollte eine zweite Studie mit einer größeren Zahl an Teilnehmerinnen durchgeführt werden.

2.2.1.2.3 Interaktion mit anderen Genen

Neben den soeben beschriebenen Studien wurde von Raleigh et al. (2009) noch eine weitere durchgeführt, in der unter anderem analysiert werden sollte, ob Varianten des

⁸ Bei den sogenannten Matrix Metalloproteasen (MMPs) handelt es sich um Enzyme, die für die Regulation der extrazellulären Matrix mitverantwortlich sind. (Birkedal-Hansen et al., 1993).

COL5A1-Gen und des *MMP3*-Gens interagieren und somit die Wahrscheinlichkeit von Achillessehnenverletzungen beeinflussen. Dabei kamen die Forscher zu dem Ergebnis, dass die Variante rs12722 des *COL5A1*-Gens und die Variante rs679620 des *MMP3*-Gens interagieren und somit das Risiko beeinflussen, an Achillessehnen-Tendinopathie zu erkranken. Auf den genauen Ablauf und weitere Ergebnisse dieser Studie soll erst in Kapitel 2.2.1.4 eingegangen werden.

2.2.1.2.4 Zusammenfassung

Auf Grund der gesammelten Ergebnisse dürfte es als sehr wahrscheinlich erachtet werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem *Bst*UI Restriktionslängen-Polymorphismus des *COL5A1*-Gens (rs12722) und Achillessehnenverletzungen besteht. Personen mit der Allelkombination CC haben demnach ein geringeres Risiko, eine Achillessehnenverletzung zu erleiden (vgl. Mokone et al., 2006; September et al., 2009).

Der oben genannte Zusammenhang zwischen dem *COL5A1*-Gen und Achillessehnenverletzungen beweist jedoch nicht, wie bereits von Mokone et al. (2006) angemerkt, dass das Typ V Kollagen direkt für die Entstehung von Achillessehnenverletzungen verantwortlich ist. Es könnten nämlich auch andere Gene, die sich in der Nähe des *COL5A1*-Gens befinden, (mit)verantwortlich sein.

Die von Posthumus et al. (2009b) genannten Ergebnisse bezüglich dem *COL5A1*-Gen und Kreuzbandverletzungen bei Frauen sollten mit Vorsicht betrachtet werden. Eine von diesem Autor genannte Gen-Hormon Interaktion und somit beeinflusste Verletzungshäufigkeit ist hier durchaus vorstellbar, es bedarf aber auf jeden Fall noch weiterer Forschung.

2.2.1.3 Tenascin-C Gen

Dieses Gen befindet sich, wie auch das *COL5A1*-Gen, auf der Spitze des langen Arms von Chromosom 9 (9q32-q34) in der Nähe des *ABO*-Gens (Bennett et al., 1995) (siehe

Abbildung 7). Jozsa et al. (1989) weisen darauf hin, dass das *ABO*-Gen oder eng verbundene Gene mit Achillessehnenverletzungen in Verbindung stehen könnten.

Das *Tenascin-C* Gen, kurz *TNC*, kodiert für Tenascin-C, einem wichtigen strukturellen Baustoff von Sehnen (Jarvinen et al., 1999; Jarvinen et al., 2003). Es bindet andere Komponenten der extrazellulären Matrix und der Zellrezeptoren und spielt eine wichtige Rolle der Zell-Matrix Interaktion (Jones & Jones, 2000). In Sehnen erfolgt die Expression von Tenascin-C hauptsächlich in Regionen, die für die Übertragung hoher mechanischer Kräfte zuständig sind (Jarvinen et al., 1999). So erfolgt die Expression dieses Proteins auch um die Zellen und Kollagenfasern der Achillessehne (Jarvinen et al., 2003).

Das Protein Tenascin-C kann in mehreren verschiedenen Isoformen⁹ mit individuellen Funktionen auftreten. Diese Isoformen entstehen durch alternatives Spleißen¹⁰ (Jones & Jones, 2000).

Mechanische Impulse regulieren die Expression von *TNC* (Jarvinen et al., 1999; Jarvinen et al., 2003). Während Sehnenverletzungen ist diese Expression gestört (Ireland et al., 2001; Riley et al., 1996). So haben Riley et al. (1996) gezeigt, dass in gesunden Sehnen eine kleinere Isoform des Tenascin-C Proteins hergestellt wird, als in degenerierten Sehnen. Außerdem, so Chiquet et al. (2003), könnten abnormale mechanische Beanspruchungen zu einer geänderten Synthese von *TNC* und somit in weiterer Folge zu Achillessehnen-Tendinopathie führen.

Mokone et al. (2005) untersuchten, ob ein Zusammenhang zwischen dem *Tenascin-C*-Gen und Achillessehnenverletzungen besteht. Folgende Gründe werden von den Forschern genannt, warum sie dieses Gen als ideales Kandidatengen für Sehnenverletzungen ansehen:

Zum einen befindet sich dieses Gen, wie bereits erwähnt, in der Nähe des *ABO*-Gens auf der Spitze des langen Arms des Chromosoms 9 (Bennett et al., 1995). Zum anderen

⁹ Eine Isoform ist eine Version mit leichten bis größeren Unterschieden.

¹⁰ Unter Spleißen versteht man die Entfernung von Introns aus dem Primärtranskript eines gestückelten Gens (Brown, 1999, S. 494).

handelt es sich beim Tenascin-C Protein um eine wichtige Komponente von Sehen (Jarvinen et al., 1999; Jarvinen et al., 2003). Zusätzlich wird die Expression dieses Gens von mechanischen Reizen stimuliert (Jarvinen et al., 1999; Jarvinen et al., 2003).

Das *Tenascin-C* Gen enthält einen Guanin-Thymin (GT) Dinucleotid Repeat-Polymorphismus (Genkopie-Polymorphismus, siehe Kapitel 2.1.7) im Intron 17 des 9. Chromosoms. Ziel dieser Studie war es, zu erforschen, ob bestimmte Varianten dieses Polymorphismus' die Wahrscheinlichkeit einer Achillessehnenverletzung erhöhen.

Teilnehmer/innen:

114 körperlich aktive, weiße Personen mit symptomatischen Achillessehnenverletzungen (ATI) und 127 gesunde, aktive und weiße Personen (CON) nahmen an der Studie von Mokone et al. (2005) teil. Diese Personen wurden hinsichtlich des GT Dinukleotid-Repeat-Polymorphismus genotypisiert. Bei dieser Untersuchung wurden insgesamt 18 verschiedene Allelvarianten dieses Polymorphismus' des *TNC*-Gens festgestellt, was in der Tabelle 2 veranschaulicht wird.

Tabelle 2: Die Verteilung der 18 Allele der Guanin-Thymin (GT) Dinucleotide Repeat-Polymorphismen des TNC-Gens innerhalb der Kontrollgruppe (CON) und der Achillessehnenverletzung-Gruppe (ATI); Quelle: Mokone et al., 2009, S. 1019.

Number of GT Repeats ^b	CON (n = 254)	ATI (n = 228)
3	0.4 (1)	0.4 (1)
4	0.4 (1)	0.0 (0)
5	0.4 (1)	0.4 (1)
6	0.4 (1)	1.3 (3)
7	0.0 (0)	0.4 (1)
8	0.4 (1)	0.0 (0)
9	0.0 (0)	0.4 (1)
11	0.0 (0)	1.3 (3)
12 ^c	10.2 (26)	18.9 (43)
13 ^d	24.0 (61)	8.8 (20)
14 ^c	0.8 (2)	9.2 (21)
15	17.3 (44)	21.5 (49)
16	22.8 (58)	28.9 (66)
17 ^d	20.1 (51)	7.5 (17)
18	1.2 (3)	0.4 (1)
19	0.4 (1)	0.0 (0)
20	0.4 (1)	0.4 (1)
21	0.8 (2)	0.0 (0)

^aValues are expressed as percentages (numbers of alleles).

^bThe number of GT repeats was calculated from the size of the polymerase chain reaction products and the published sequence, accession no. Z11654.

^cAlleles significantly overrepresented within the ATI group (12 repeats, $P = .010$ and 14 repeats, $P < .001$).

^dAlleles significantly underrepresented in the ATI group (13 repeats, $P < .001$ and 17 repeats, $P < .001$).

Ergebnisse:

Es wurde ein signifikante Unterschied in der Verteilung der Allele zwischen der ATI-Gruppe und der Kontrollgruppe festgestellt (P-Wert: 0,001). Allele mit 12 und 14 GT Wiederholungen traten in der ATI-Gruppe signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe (P-Wert: kleiner 0,001), während Allele mit 13 und 17 GT Wiederholungen in der ATI-Gruppe signifikant seltener auftraten als in der Kontrollgruppe (P-Wert: kleiner 0,001). Anschließend wurden die Allele in 3 Gruppen eingeteilt. Jene Gruppe von Allele, die in der ATI-Gruppe signifikant häufiger auftraten (O für overrepresented), jene Gruppe von Allele, die in der CON-Gruppe signifikant häufiger auftraten (U für underrepresented) und jene Gruppe von Allele, bei deren Verteilung kein signifikanter Unterschied erkennbar war (E).

Genotypen mit den Allelkombinationen OO, OE oder OU traten signifikant häufiger in der ATI-Gruppe auf (siehe Abbildung 11) (Mokone et al., 2005).

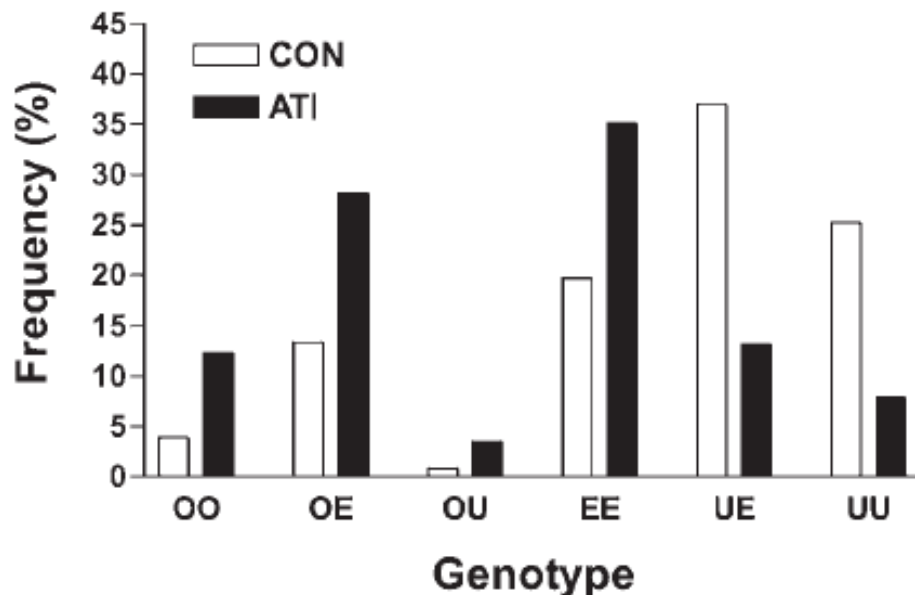


Abbildung 11: Häufigkeit der Genotypen des Guanin-Thymin (GT) Dinucleotid Repeat Polymorphismus' des Tenascin-C Gens; Quelle: Mokone et al., 2009, S. 1019.

Die Untersuchung ergab außerdem eine um das 6,2-fache verringerte Wahrscheinlichkeit für Personen mit den homo- oder heterozygotischen Allelvarianten mit 13 und 17 GT-Wiederholungen eine Achillessehnenerkrankung zu erleiden (Mokone et al., 2005).

Diskussion:

Genaue Kriterien wurden in dieser Untersuchung festgelegt, um die Verletzungen der Probanden und Probandinnen der Fallgruppe zu bestimmen. Die Kontrollgruppe wurde so zusammengestellt, dass sowohl Alter, als auch Geschlecht, Körpergröße und Herkunft möglichst mit der Fallgruppe übereinstimmten. Wie auch bei fast allen anderen Untersuchungen war auch in dieser die Fallgruppe signifikant schwerer als die Kontrollgruppe. Außerdem übten die Teilnehmer/innen der Fallgruppe signifikant länger eine high-impact Sportart aus als jene der Kontrollgruppe.

Aus dem Text von Mokone et al. (2005) geht nicht hervor, ob die Anforderungen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts erfüllt werden.

Laut dieser Studie erhöhen die Varianten des *Tenascin-C*-Gens mit 12 und 14 GT-Wiederholungen das Risiko einer Achillessehnenenerkrankung, während die Varianten mit 13 und 17 GT-Wiederholungen dieses Risiko senken.

Trotz den Ergebnissen dieser Studie wird von Mokone et al. (2005) darauf hingewiesen, dass das *TNC*-Gen nicht unbedingt in eine Ursachen-Wirkung Beziehung involviert sein muss, da auch ein anderes Gen bzw. andere Gene innerhalb dieses Lokus mit dem Auftreten von Achillessehnenverletzungen in Verbindung stehen könnten. Außerdem, so Mokone et al. (2005) weiter, ist es höchst unwahrscheinlich, dass ein einzelnes Gen des Chromosoms 9p32-p34 mit der Entstehung von Achillessehnenverletzungen in Verbindung steht.

Die funktionellen Effekte der Polymorphismen sowohl des *TNC*-Gens als auch die des im Kapitel 2.2.1.2 genannten *COL5A1*-Gens auf die Genexpression oder Proteinfunktion sind, wie September, Schweltnus und Collins (2007) hinweisen, nicht bekannt. Viele Polymorphismen liegen außerdem außerhalb des Genoms. In genetischen Assoziationsstudien ist es jedoch gängig, eine statistische Korrelation eines Krankheitsmerkmals mit Sequenzvarianten unbekannter Funktion zu finden (Palmer & Cardon, 2005). Obwohl ein bestimmter Polymorphismus also keinen funktionellen Effekt auf ein Krankheitsmerkmal hat, wird er gemeinsam mit der tatsächlich kausalen Variante vererbt. Dieses Phänomen wird als Kopplungsungleichgewicht (linkage disequilibrium) bezeichnet. Der Polymorphismus, dem eine Assoziation mit einem Leiden nachgewiesen wird und die für das Leiden tatsächlich verantwortliche Variante müssen sich nicht einmal innerhalb desselben Gens befinden (September, Schweltnus & Collins, 2007).

So ist es möglich, dass zwar unter anderem Polymorphismen der Gene *TNC* und *COL5A1* signifikant mit dem Auftreten von Achillessehnenverletzungen in Verbindung zu bringen sind, in Wahrheit aber andere, mit diesen Polymorphismen gekoppelt vererbte Genvarianten die tatsächliche Ursache für dieses Leiden darstellen.

Da es sich bei der von Mokone et al. (2005) durchgeführten Studie um die einzige handelt, die das *TNC*-Gen auf einen Zusammenhang mit Achillessehnenverletzungen hin untersucht hat, sollte eine weitere Untersuchung in einer anderen Population folgen, um die oben beschriebenen Ergebnisse zu bestätigen.

Wie September, Schwellnus und Collins (2007) schreiben, könnten Sequenzvarianten des *TNC*-Gens neben jenen des *COL5A1*-Gens in Zukunft potentielle genetische Marker darstellen, um Personen zu identifizieren, die einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, Achillessehnenverletzungen zu erleiden. Es wird jedoch von ihnen auch darauf hingewiesen, dass diese Marker nicht als diagnostische Werkzeuge für Achillessehnenenerkrankungen angewendet werden können und dass noch viel Forschung in diesem Bereich erforderlich ist.

2.2.1.4 MMP3 Gen

Bei den sogenannten Matrix Metalloproteasen (MMPs) handelt es sich um Enzyme, die für die Regulation der extrazellulären Matrix mitverantwortlich sind. Zu ihnen zählt auch das Enzym MMP3, das katalytisch mehrere Substrate zerlegen kann, wie etwa die Kollagene Typ II, IV, V, IX und X, Laminin, Fibronectin, Proteoglycan, Decorin und Aggrecan (Birkedal-Hansen et al., 1993; Somerville, Oblander & Apte, 2003). Außerdem ist dieses Enzym in der Lage, andere MMPs zu aktivieren (Somerville, Oblander & Apte, 2003). Bei Genexpressions-Studien wurde gezeigt, dass in verletzten Achillessehnen die Expression des *MMP3*-Gens gesenkt und die des *MMP2*-Gens erhöht ist (Ireland et al., 2001; Alfredson et al., 2003). Es wurde auch gezeigt, dass die *MMP3* und *MMP13*-Expression in der Achillessehne und in der Supraspinatussehne durch Änderungen der mechanischen Belastungen beeinflusst wird (Thornton et al., 2010). In der Synovialflüssigkeit von Personen mit Kreuzbandriss wurde außerdem ein erhöhter Gehalt des MMP3-Proteins gemessen (Higuchi et al., 2006).

Auf Grund ihrer Funktion (siehe Tabelle 3) und den eben genannten Studienergebnissen werden die MMPs als mögliche Kandidatengene für Achillessehnenverletzungen genannt (Magra & Maffulli, 2007; September, Schwellnus & Collins, 2007). Aber auch anderen Sehnen- und Bandverletzungen könnten durch die MMPs beeinflusst werden.

Tabelle 3: Hauptaufgaben einiger Matrix Metalloproteasen (MMPs) und Gewebsinhibitoren von Metalloproteasen (TIMPs), Quelle: Magra & Maffulli, 2005, S. 790.

MMP1	● Upregulated in acute tendon tears³ ● Upregulated in tendinopathy¹⁴ ● Upregulated in response to shear stress¹⁵ ● Downregulated in response to cyclical strain and static tensile load^{16 17}
MMP2	● Upregulated in tendinopathy⁸ ● May be upregulated¹³ or downregulated³ in complete tendon tears ● Inhibits TIMP1 and TIMP2 in response to exercise¹⁰
MMP3	● Plays a major role in maintenance and remodelling of normal tendon^{3 7} ● Downregulated in tendinopathy and complete tendon tears^{3 6 8 12} ● Upregulated in response to shear force⁸
MMP13	Upregulated in complete tendon tears ¹²
MMP9	Upregulated following exercise ^{9 10}
TIMP1	● Downregulated in tendinopathy^{7 14} ● Upregulated transiently following an acute tendon tear¹³ ● Inhibits excessive degeneration of ECM by MMP2¹³
TIMP2, TIMP3, TIMP4	Downregulated in tendinopathy ⁷ and complete tendon tears ¹²

Da ein Zusammenhang zwischen Varianten der *MMP*-Gene und Achillessehnen-Tendinopathie vermutet wurde, führten Raleigh, van der Merwe, Ribbans, Smith, Schwellnus und Collins (2009) eine Studie betreffend der Varianten des *MMP3*-Gens durch. Ziel war es, nachzuweisen, ob ein Zusammenhang zwischen den Varianten des *MMP3*-Gens und Achillessehnen-Tendinopathie oder Achillessehnenrissen besteht und ob es Interaktionen zwischen dem *MMP3*-Gen und dem *COL5A1*-Gen (siehe 2.2.1.2) gibt, die Personen anfälliger für Achillessehnenenerkrankungen machen. Das *MMP3*-Gen befindet sich am langen Arm des elften Chromosoms.

Teilnehmer/innen:

Untersucht wurden 114 weiße Testpersonen mit diagnostizierten Achillessehnenverletzungen, davon 75 Personen mit chronischer Achillessehnen-Tendinopathie (Subgruppe TEN) und 39 Personen mit Rissen der Achillessehne (Subgruppe RUP). 98 gesunde weiße Personen stellten die Kontrollgruppe (CON) dar. Alle Personen wurden hinsichtlich der *MMP3*-Genvarianten rs679620, rs591058 und rs650108 untersucht. Bei der Sequenzvariante rs679620 handelt es sich um einen

nichtsynonymen Polymorphismus¹¹. Bei einem G Allel (Codon GAA) wird für Glutamin kodiert, bei einem A Allel (Codon AAA) hingegen für Lysin (Raleigh et al., 2009).

Ergebnisse:

In der Abbildung 12 sieht man die relative Häufigkeit der Genotypen (A-C) und Allelen (D-F) der MMP3 SNPs rs679630, rs591058 und rs650108. Der weiße Balken steht für die Kontrollgruppe, der schwarze Balken für die Personen mit chronischer Achillessehnen-Tendinopathie und der graue Balken für die Personen mit Rissen der Achillessehne.

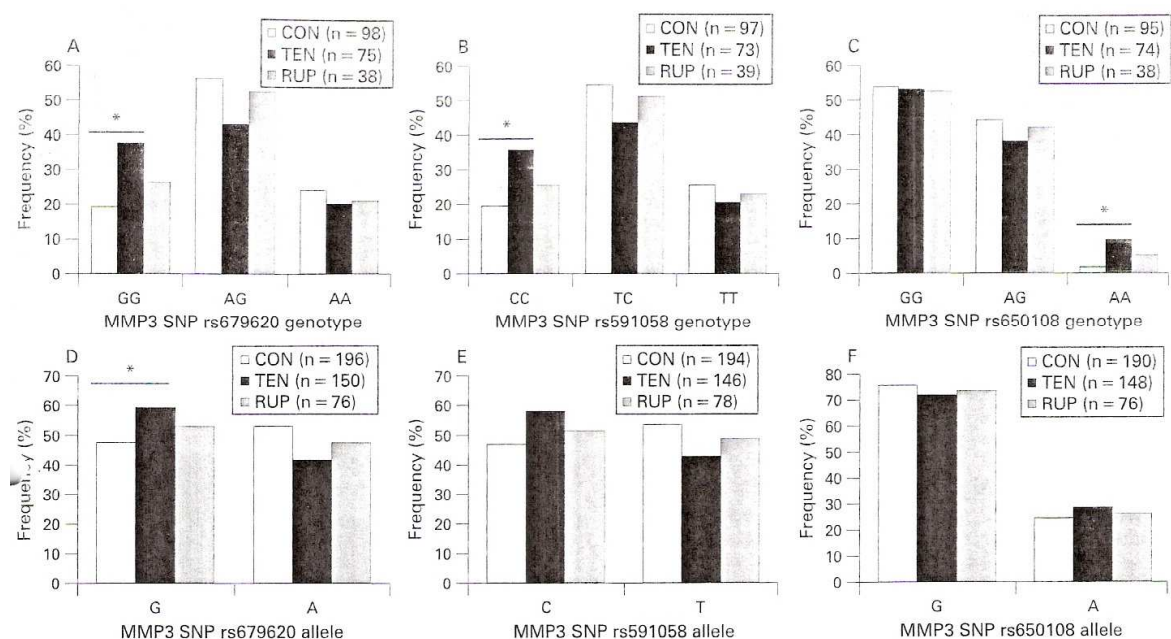


Abbildung 12: Relative Häufigkeit der Genotypen (A-C) und Allele (D-F) der drei MMP3 SNPs. CON = Kontrollgruppe, TEN = Gruppe mit chronischer Tendinopathie, RUP = Ruptur der Achillessehne; Quelle: Raleigh et al., 2009, S. 517.

Die Genotypen GG (rs679630; P-Wert: 0,010), CC (rs591058; P-Wert: 0,023) und AA (rs650108; P-Wert: 0,043) gehen dabei mit einer signifikant erhöhten Zahl von Achillessehnen-Tendinopathie einher (Raleigh et al., 2009).

¹¹ Bei einem nichtsynonymen Polymorphismus kommt es zu einer Änderung in der Aminosäuresequenz. Bei einem synonymen Polymorphismus bleibt die ursprüngliche Aminosäuresequenz hingegen erhalten (Attia et al., 2009b).

Die beiden SNPs rs679620 und rs591058 befinden sich beinahe in einem perfekten Kopplungsungleichgewicht (linkage disequilibrium). Das Allel G des erstgenannten und Allel C des zweitgenannten SNPs treten dabei fast immer gemeinsam auf. Deshalb übersteigen nur die Haplotypen GC und AT dieser beiden SNPs eine Häufigkeit von 1%, wobei der GC-Haplotyp signifikant häufiger in der Tendinopathie-Gruppe auftritt (47% CON vs. 59% TEN, p-Wert = 0,031) (Raleigh et al., 2009).

Alle drei SNPs gemeinsam bringen drei Haplotypen hervor, deren Vorkommen die 1%-Marke übersteigt. Der ATG-Haplotyp (rs679630, rs591058 und rs650108) ist mit 53% in der Kontrollgruppe gegenüber den 41% der Tendinopathie-Subgruppe überrepräsentiert (p-Wert = 0,038) was in der nachfolgenden Abbildung 13 gezeigt wird (Raleigh et al., 2009).

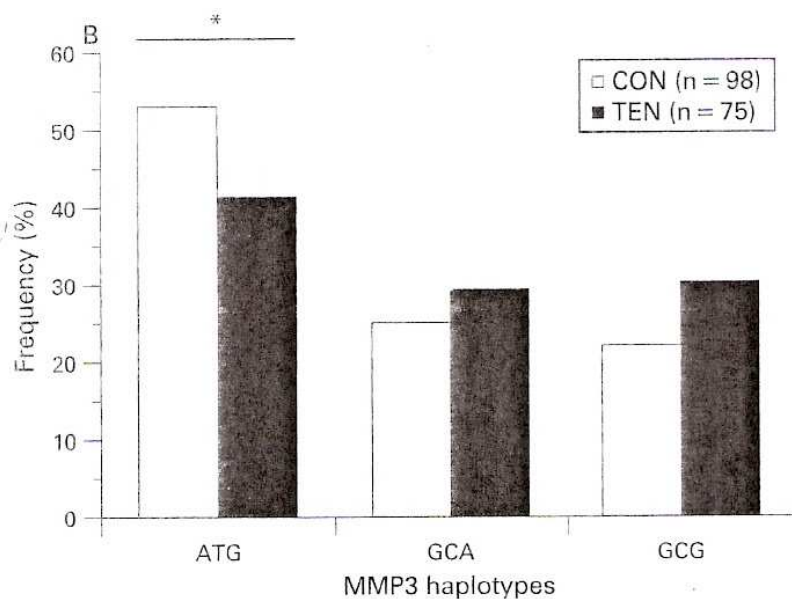


Abbildung 13: Häufigkeit der Haplotypen der MMP3 SNPs rs679620, rs591058 und rs650108. TEN = Tendinopathie-Subgruppe, CON = Kontrollgruppe. p-Wert des ATG-Haplotyps = 0,038; Quelle: Raleigh et al., 2009, S. 518.

Zusätzlich wurde in dieser Studie noch untersucht, ob Sequenzvarianten des *MMP3*-Gens und des *COL5A1*-Gens (siehe 2.2.1.2) interagieren und sich auf eine gesteigerte Anfälligkeit für Achillessehnenverletzungen auswirken. Eine Kombination des G-Allels des *MMP3* SNPs rs679620 und des T-Allels des *COL5A1* SNPs rs12722 führt zu einem signifikant erhöhtem Risiko, an Achillessehnen-Tendinopathie zu erkranken (P-Wert:

0,006). Bei der Kombination des A und des C-Allels tritt eine Tendinopathie signifikant seltener auf (P-Wert: 0,002) (Raleigh et al., 2009). Dieses Ergebnis wird in Abbildung 14 dargestellt.

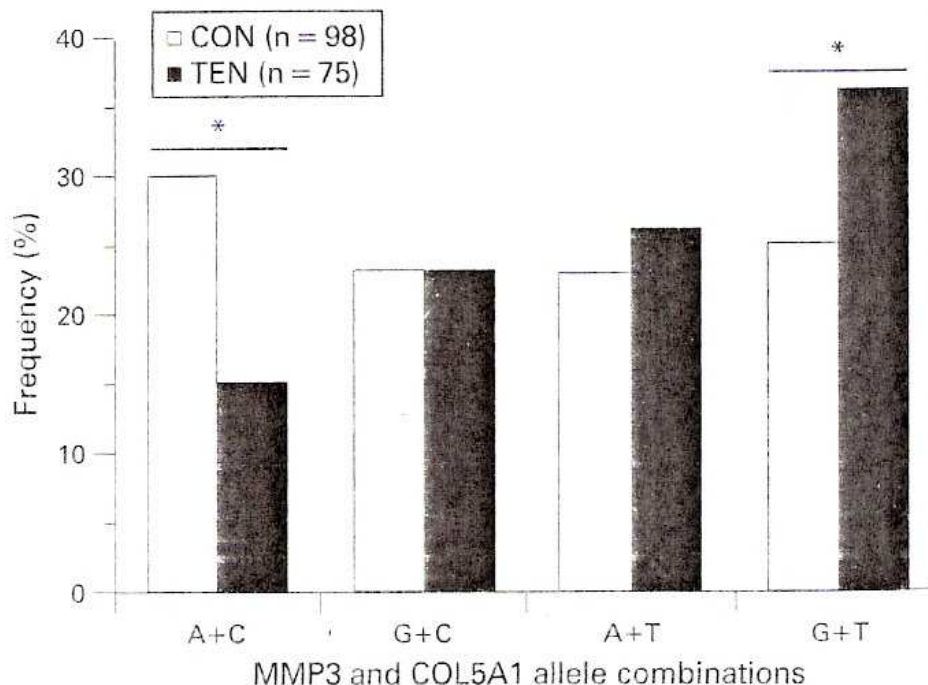


Abbildung 14: Relative Verteilung der Allelkombinationen des *MMP3* SNPs rs679620 (A/G) und des *COL5A1* SNPs (C/T). CON = Kontrollgruppe, TEN = Tendinopathie-Subgruppe. Haplotyp AC, p-Wert = 0,002; Haplotyp GT, p-Wert = 0,006. Quelle: Raleigh et al., 2009, S. 518.

Diskussion:

In früheren Studien wurde bereits eine reduzierte Expression von *MMP3*-RNA in degenerierten (Ireland et al., 2001) und gerissenen Achillessehnen (Jones et al., 2006) nachgewiesen. Warum das so ist, ist jedoch nicht bekannt. Raleigh et al. (2009) vermuten, dass eine Reduktion der *MMP3*-RNA bzw. *MMP3*-Proteine ohne einem entsprechenden Rückgang von Gewebsinhibitoren der Metalloproteine (tissue inhibitors of metalloproteins = TIMPS) möglicherweise zu einem Anstieg von Proteoglycanen führt, wie es bereits in degenerierten Sehnen nachgewiesen wurde (Chard et al., 1994). Aber nicht nur ein reduziertes, sondern auch ein erhöhtes *MMP3*-Niveau kann, so Corps et al. (2002), möglicherweise zur Entstehung von Achillessehnen-Tendinopathie führen.

Die Studie von Raleigh et al. (2009) zeigt einen Zusammenhang zwischen Sequenzvarianten des *MMP3*-Gens und Achillessehnenleiden. Die Verteilung der Genotypen in den drei Testgruppen befindet sich im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Fehler in der Genotypisierung oder Stratifikation der Population können darum wahrscheinlich ausgeschlossen werden.

Trotz dem Testen mehrerer SNPs wurde der p-Wert jedoch nicht korrigiert (vgl. 2.1.9.4.5). Würde dies geschehen, so müssten die p-Werte kleiner als 0,017 sein, um als signifikant zu gelten. Bei der Studie von Raleigh et al. (2009) wäre also nur die Sequenzvariante rs679630 mit einem p-Wert von 0,010 signifikant. Dieser SNP ist auch der einzige der getesteten, der nichtsynonym ist und, so Raleigh et al. (2009), möglicherweise die Funktion des MMP3-Enzyms beeinflusst.

Diese Variante ist es auch, die mit einem *COL5A1*-Polymorphismus interagiert und das Risiko für Achillessehnenleiden verändert. Typ V Kollagen wurde als Substrat für MMP3 nachgewiesen (Birkedal-Hansen et al., 1993). Die Synthese und Aktivierung des MMP3-Enzyms wird also möglicherweise durch *COL5A1* beeinflusst (Raleigh et al., 2009). Raleigh et al. (2009) schlagen vor, in einer zukünftigen Studie zu untersuchen, ob sich die Expression des *MMP3*-Gens und des *COL5A1*-Gens bei Tendinopathie-Leidenden mit den Allelen G (rs679620) und T (rs12722) von den Nichtträgern dieser Allele unterscheidet. Diese Daten würden helfen, zu beurteilen, welche Rolle diese Gene im Krankheitsbild der Achillessehnen-Tendinopathie spielen.

Da sich das *MMP3*-Gen zusammen mit 8 weiteren MMPs in einem Cluster auf Chromosom 11 befindet, kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass einer dieser MMPs mit der Ausbildung von Achillessehnenverletzungen in Verbindung steht (Raleigh et al., 2009).

Abschließend stellen Raleigh et al. (2009) fest, dass ihre Untersuchung in einer größeren Population wiederholt werden sollte, um ihre Ergebnisse zu bestätigen. Außerdem sollte auch geforscht werden, ob sich Varianten des *MMP3*-Gens auch auf andere Sehnen- und Bandverletzungen, wie etwa Kreuzbandverletzungen auswirken (Collins & Raleigh, 2009).

2.2.1.5 COL12A1 und COL14A1

Weitere Gene, die hinsichtlich eines Zusammenhanges mit Sehnenverletzungen in Studien untersucht wurden, sind die Gene *COL12A1* und *COL14A1*. Es wird vermutet, dass diese Gene für Proteine kodieren, die in ähnliche biologische Prozesse wie Tenascin-C und Type V Kollagen verwickelt sind und dadurch möglicherweise das Risiko einer Person erhöhen, eine Achillessehnenverletzung zu erleiden (Chiquet, 1999; Young et al., 2002).

Kollagen Typ 12 und Typ 14 gehören zu der Familie der FACITs (fibril associated collagens with interrupted triple helices). Diese Kollagene bilden selbst keine Fibrillen, sondern interagieren mit fibrillären Kollagenen. So können sie etwa interfibrilläre Verbindungen herstellen und mit anderen extrazellulären Molekülen und Molekülen der Zelloberfläche innerhalb von Sehnen und Bändern interagieren (Keene et al., 1991; Schuppan et al., 1990). Diese Interaktionen könnten auch die Dichte der Fibrillen und der Matrix beeinflussen, was vermuten lässt, dass die Kollagene Typ 12 und Typ 14 in die Fibrillogenese miteingebunden sind (Young et al., 2002). Zusätzlich wird vermutet, dass diese Kollagene, wie Tenascin C, die zelluläre Antwort des Gewebes auf mechanischen Stress beeinflussen (Chiquet, 1999; Nishiyama et al., 1994). Eine erhöhte Expression des Typ 12 Kollagens wurde in der heilenden Supraspinatussehne bei Ratten nachgewiesen (Thomopoulos et al., 2002).

Das *COL12A1*-Gen codiert für die $\alpha 1$ Kette des Typ 12 Kollagens und befindet sich auf Chromosom 6 (6q12-6q13) (Gerecke et al., 1997), *COL14A1* codiert für die $\alpha 1$ Kette des Typ 14 Kollagens (8q23) (Schnittger et al., 1995).

Auf Grund der oben genannten vermuteten Aufgaben der Gene *COL12A1* und *COL14A1* handelt es sich bei ihnen um ideale Kandidatengene, um einen möglichen Zusammenhang mit Band- oder Sehnenverletzungen zu ermitteln (September et al., 2008).

In einer Studien wurden das *COL12A1*-Gen und das *COL14A1*-Gen hinsichtlich eines Zusammenhanges mit Achillessehnenverletzungen untersucht (September et al., 2008)

und in einer weiteren Studie wurde geprüft, ob das *COL12A1*-Gen mit Kreuzbandverletzungen in Verbindung steht (Posthumus et al., 2009c).

In der Studie von September et al. (2008) wurden jeweils zwei SNPs jedes Gens für die Untersuchung herangezogen. Die zu untersuchenden SNPs wurden so ausgewählt, dass sie möglichst im Bereich eines Exons liegen, nichtsynonym sind und eine hohe Heterozygotie¹² aufweisen. Beim *COL12A1*-Gen erfüllen zwei SNPs diese Kriterien, beim *COL14A1*-Gen ist es nur ein SNP. Es wurde jedoch auch eine zweite Sequenzvariante des *COL14A1*-Gens getestet.

Teilnehmer/innen:

137 Personen (93 mit Achillessehnen-Tendinopathie und 44 mit Achillessehnenrissen) bildeten die Fall- und 131 Personen die Kontrollgruppe.

Ergebnisse:

Es wurde in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen den getesteten Sequenzvarianten und einer erhöhten Verletzungswahrscheinlichkeit der Achillessehne festgestellt.

In einer weiteren Studie, durchgeführt von Posthumus et al. (2009c), wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem *COL12A1*-Gen und einem erhöhten Risiko eines Risses des vorderen Kreuzbandes gibt. Die Teilnehmer/innen der Untersuchung wurden bezüglich der Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismen *AluI* (rs970547, Exon 65) und *BsrI* (rs240736, Exon 29) genotypisiert. Beide Sequenzvarianten sind nichtsynonym.

Teilnehmer/innen:

129 Personen (davon 38 weiblich) mit erlittenem Kreuzbandriss und 216 gesunde Personen (davon 83 weiblich) nahmen an dieser genetischen Fall-Kontroll Assoziationsstudie teil.

¹² SNPs mit einer hohen Heterozygotie sind informativer als solche mit einer niedrigen (September et al., 2008).

Ergebnisse:

Ein signifikantes Ergebnis lieferte dabei die Untersuchung des Zusammenhanges einer bestimmten Genvariante und einer erhöhten Verletzungswahrscheinlichkeit bei Frauen. Trägerinnen des AA Genotypen des *AluI* RFLP (Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus; siehe 2.2.1.1) hatten nämlich ein um das 2,4-fache erhöhtes Risiko, einen Riss des vorderen Kreuzbandes zu erleiden. Bei den Männern konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Diese Ergebnisse werden in der Abbildung 15 dargestellt.

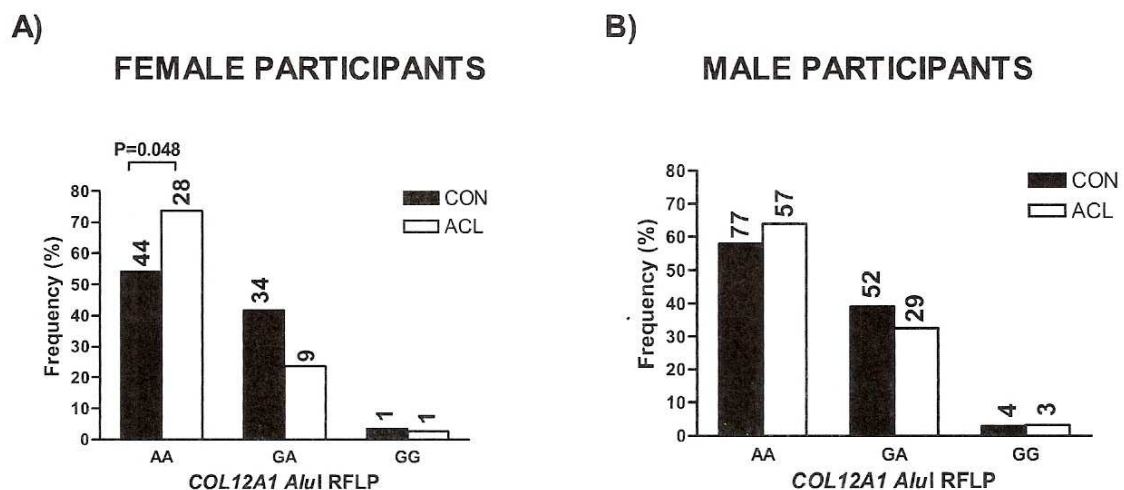


Abbildung 15: Die relative Genotyp-Häufigkeit des *COL12A1* *AluI* RFLPs bei Frauen (A) und Männern (B). CON = Kontrollgruppe, ACL = Fallgruppe; Quelle: Posthumus et al., 2009c.

Zwischen der Sequenzvariante *BsrI* des *COL12A1*-Gens und Rissen des vorderen Kreuzbandes wurde sowohl bei Männern als auch bei Frauen kein signifikanter Zusammenhang festgestellt.

Diskussion:

Der Grund für diesen geschlechterspezifischen Zusammenhang ist unbekannt. Möglicherweise spielen auch hier, wie bei dem Zusammenhang des *COL5A1*-Gens mit Kreuzbandverletzungen bei Frauen von Posthumus et al. (2009b) vermutet, geschlechtsspezifische Hormone eine wichtige Rolle. Obwohl auch bei den Männern eine Tendenz erkennbar ist, dass Träger der Kombination AA häufiger Kreuzbandrisse

erleiden, ist das Ergebnis jedoch nicht signifikant. Vielleicht, so Posthumus et al. (2009c) würde eine höhere Probandenzahl ebenfalls zu einem signifikanten Ergebnis führen.

Der *AluI* RFLP (rs970547) ist eine nichtsynonyme Sequenzvariante, bei der in weiterer Folge die Aminosäure Glycin anstatt Serin produziert wird. Diese Änderung in der Aminosäuresequenz hat jedoch keine bekannten funktionalen Auswirkungen. Auf Grund der Ergebnisse dieser Studie kann jedoch spekuliert werden, dass der untersuchte Polymorphismus möglicherweise zu einem veränderten Protein des Typ 12 Kollagens führt und die Kollagenfibrille dadurch andere biomechanische Eigenschaften aufweist. Um diese Hypothese zu überprüfen, sind weitere Studien erforderlich (Posthumus et al., 2009c).

Die Studie ist dahingehend eingeschränkt, dass die Zahl der teilnehmenden Probandinnen klein war. Um die Ergebnisse der Studie zu untermauern, sollte diese Untersuchung an einer größeren Teilnehmerinnengruppe wiederholt werden.

2.2.1.6 Weitere Gene

Neben den in den Kapiteln 2.2.1.1 bis 2.2.1.5 beschriebenen und in Studien untersuchten Genen werden in der Literatur noch zahlreiche andere Gene genannt, die für Bestandteile von Sehnen und Bändern codieren und die möglicherweise das Auftreten von Sehnen- und Bandverletzungen beeinflussen. Außerdem könnten auch Gene eine wichtige Rolle spielen, die biologische Prozesse, wie etwa den Aufbau, den Erhalt oder den Abbau von Sehnen und Bändern, regeln (vgl. September, Schwellnus & Collins, 2007; Magra & Maffulli, 2007; Collins & Raleigh, 2009).

Magra und Maffulli (2007) nennen mehrere Gene, die für Bestandteile von Sehnen und Bändern kodieren und deshalb näher untersucht werden sollten. In Frage kommen etwa jene Gene, die für Kollagen Typ I, III, V, XI, XII und XIV, Elastin und Fibronectin kodieren.

Da bereits ein Zusammenhang zwischen den Genen *COL5A1* und *TNC* und Achillessehnenverletzungen und Kreuzbandverletzungen bei Frauen in Studien nachgewiesen wurde, so Collins und Raleigh (2009), kommen auch all jene Gene als

Kandidaten für Band- und Sehnenverletzungen in Frage, die an ähnlichen biologischen Prozesse wie die zwei eben genannten beteiligt sind. Gemeint sind damit Proteine, die eine Rolle in der Regulation der Aufrechterhaltung der Homöostase der extrazellulären Matrix einnehmen (Raleigh et al., 2009). Zum Beispiel die Proteine Decorin, Lumican, Fibromodulin und Thrombospondin 2 (vgl. Magra & Maffulli, 2007; Collins und Raleigh, 2009).

Außerdem könnten auch andere Gene in unmittelbarer Nähe der Gene *COL5A1* und *TNC* mit Sehnen- und Bandverletzungen in Verbindung stehen. Diese Voraussetzung würde etwa das Gen *COL27A1* erfüllen, das sich in dieser Region am 9. Chromosom befindet (siehe Abbildung 7) (September, Schwellnus & Collins, 2007). September, Schwellnus und Collins (2007) schreiben in diesem Zusammenhang, dass etwa eine nicht-codierende Promotervariante die Expression des *COL27A1*-Proteins senken könnte, ohne dabei die Gensequenz zu beeinflussen. So könnte auch das Gen *COL27A1* ein potentieller Risikofaktor für Tendinopathie sein und sollte deshalb untersucht werden.

Auch andere *MMPs* als das *MMP3*-Gen werden von Raleigh et al. (2009) und September, Schwellnus und Collins (2007) als mögliche Kandidaten für Untersuchungen genannt (siehe 2.2.1.4).

September, Schwellnus und Collins (2007) zählen zudem ADAMTs¹³, TIMPs (tissue inhibitor of metalloproteinases), Wachstumsfaktoren, Zytokine und Interleukine zu den möglichen Kandidatengenen. In Tabelle 4 sind jene Gene aufgelistet, denen in der Studie von Jones et al. (2006) eine veränderte Expression in Achillessehnen mit chronischer Tendinopathie oder gerissenen Achillessehnen nachgewiesen werden konnte und die deshalb auch als Kandidatengene in Frage kommen.

¹³ ADAMTs (a disintegrin like and metalloprotease-thrombospondin with type 1 motif) sind eine Familie von 19 strukturverwandten Metalloproteasen die Zink enthalten. Sie können eine Reihe von Substraten katalysieren, darunter Proteoglycans und mehrere Prokollagene (Apte, 2005), Thrombospondin 1 und 2 (Lee et al., 2006) und den Von Willebrand Faktor (Jones & Riley, 2005).

Tabelle 4: Zusammenfassung einiger Gene mit einer veränderten Expression in Sehnen von Personen mit chronischer Tendinopathie oder Achillessehnenruptur verglichen mit normalen Achillessehnenproben; Quelle: Jones et al., 2006, S. 838.

	Painful tendinopathy	Ruptured tendon
Higher gene expression under pathologic conditions		
MMP	-11, -16, -23	-1, -9, -11, -14, -17, -19, -25
ADAMTS	-2, -3	-4
ADAM	-12	-8, -12
TIMP	–	-1
Lower gene expression under pathologic conditions		
MMP	-3, -10, -12, -27	-3, -7, -24, -28
ADAMTS	-5	-7, -13
ADAM	–	–
TIMP	-3	-2, -3, -4

Möglicherweise spielt auch, wie von Murrall (2002) beschrieben, die Apoptose¹⁴ eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Tendinopathie. Ein Anstieg der Menge und Dauer der Belastung, der eine Sehne ausgesetzt ist, führt möglicherweise zu einer andauernden Aktivierung von bestimmten Protein-Kinasen, die diesen programmierten Zelltod einleiten. Eine erhöhte Zelltod-Rate resultiert dann in einer schwächeren und verletzungsanfälligeren Sehne. In Abbildung 16 wird der soeben beschriebene Vorgang schematisch dargestellt.

¹⁴ Programmierter Zelltod (Murrall, 2002)

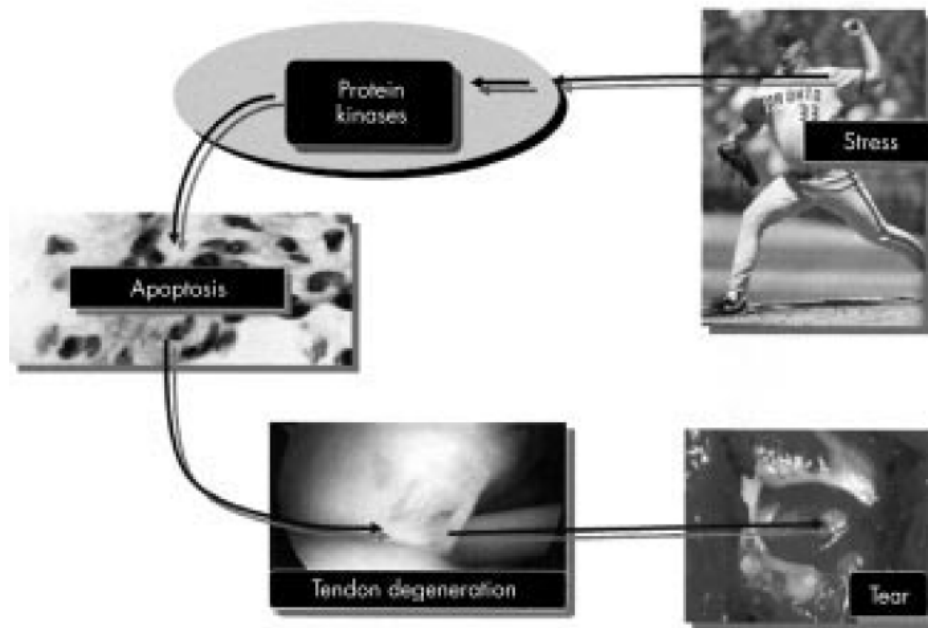


Abbildung 16: Schematische Darstellung der möglichen Entstehung von Tendinopathie durch Apoptose; Quelle: Murrall, 2002, S. 392.

Einige Gene die in die Apoptose involviert sind, befinden sich, wie die Gene *TNC* und *COL5A1*, in der Region des langen Arms des neunten Chromosoms im Bereich des Telomers (Mokone, 2006). Der Zusammenhang von Polymorphismen der Gene *TNC* und *COL5A1* mit Achillessehnenverletzungen könnte dadurch möglicherweise einer für die Apoptose zuständigen Sequenzvariante eines Gens in diesem Chromosomenbereich zugeschrieben werden (September, Schwellnus & Collins, 2007).

Neben bereits genannten Genen ist auch die Expression des *COL3A1*-Gens während einer schmerzhaften Tendinopathie signifikant erhöht (Riley, 2005). Auch eine Sequenzvariante dieses Gens könnte möglicherweise die Anfälligkeit für Sehnen- und Bandverletzungen beeinflussen. September, Schwellnus und Collins (2007) nennen das *COL3A1*-Gen auch als gutes Kandidatengen für Achillessehnenrisse.

Auf Grund der Vielzahl der eben genannten möglichen Kandidatengene und der zusätzlich bereits untersuchten Gene ist klar ersichtlich, dass in diesem Wissenschaftsbereich noch sehr viel Forschung erforderlich ist.

Nun sollen die Ergebnisse der in dieser Arbeit analysierten Studien nochmal kurz zusammengefasst werden.

2.2.2 Ergebnisse der Studien

Eine bestimmte Sequenzvariante des *COL1A1*-Gens dürfte mit der Anfälligkeit für Kreuzbandverletzungen in Verbindung stehen (siehe 2.2.1.1). Der TT-Genotyp des Sp1 Bindungsstelle-Polymorphismus (rs1800012) kommt hier, verglichen mit der Kontrollgruppe, signifikant seltener bei Personen mit Kreuzbandrissen vor. Allerdings kommt diese Allelkombination generell selten vor, was die Relevanz dieser Erkenntnisse abschwächt (vgl. Khoschnau et al., 2008; Collins, Posthumus & Schwellnus, 2009; Posthumus et al., 2009a; Posthumus et al., 2009d).

Die Studienergebnisse bezüglich des *COL5A1*-Gens deuten darauf hin, dass eine bestimmte Sequenzvariante dieses Gens¹⁵ (rs12722) eine Person weniger anfälliger für Achillessehnenverletzungen macht (Mokone et al., 2006; September et al., 2009).

Möglicherweise treten bei Frauen auch Gen-Hormon Interaktionen auf, die das Risiko von Kreuzbandverletzungen beeinflussen (siehe 2.2.1.2) (Posthumus et al., 2009b).

Neben dieser Sequenzvariante des *COL5A1*-Gens konnten auch Polymorphismen des *TNC*-Gens mit Achillessehnenverletzungen in Verbindung gebracht werden. Die Varianten mit 12 und 14 GT Wiederholungen erhöhen und jene mit 13 und 17 GT Wiederholungen senken demnach das Risiko, diese Verletzungen zu erleiden (siehe 2.2.1.3) (Mokone et al., 2005).

Sowohl Varianten des *COL5A1*-Gens, als auch des *TNC*-Gens könnten in Zukunft Marker darstellen, die auf ein erhöhtes Risiko für Personen hindeuten, von einer Verletzung der Achillessehne betroffen zu sein. Ihre exakte Rolle in der Entstehung von Achillessehnenverletzungen bedarf jedoch weiteren Untersuchungen (Mokone et al., 2007; Magra & Maffulli, 2007).

¹⁵ CC-Allele des *Bst*UI Restriktionslängen-Polymorphismus

Auch Sequenzvarianten des *MMP3*-Gens und hier im speziellen der Polymorphismus rs679620 beeinflussen das Risiko, an Achillessehnen-Tendinopathie zu erkranken. Es wurde außerdem eine Interaktion mit der Sequenzvariante rs12722 des *COL5A1*-Gens nachgewiesen (siehe 2.2.1.4) (Raleigh et al., 2009). *MMP3* und auch andere *MMPs* könnten ein wichtiger Faktor in der Entstehung von Achillessehnenverletzungen sein. Ihre genaue Bedeutung gehöre jedoch noch weiter untersucht (Magra & Maffulli, 2005).

Polymorphismen der Gene *COL12A1* und *COL14A1* stehen vermutlich in keinem Zusammenhang mit Achillessehnenverletzungen (September et al. 2008). Allerdings wurde herausgefunden, dass möglicherweise eine Zusammenhang einer Sequenzvariante des *COL12A1*-Gens (rs970547) und Rissen des vorderen Kreuzbandes bei Frauen besteht (siehe 2.2.1.5) (Posthumus, 2009c). Wie bei dem Zusammenhang des *COL5A1*-Gens mit Kreuzbandverletzungen bei Frauen, bedarf es auch hier weiteren Untersuchungen.

2.2.3 Limitation der Studien

Ein bestehendes Problem in beinahe allen hier behandelten Studien, die sich mit Kreuzband-, Achillessehnen-, und Rotatorenmanschettenverletzungen befassen, ist ein signifikant höheres Körpergewicht der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieser nichtgenetische Faktor, so schreiben Posthumus et al. (2009c), verfälscht möglicherweise die Bestimmung des tatsächlichen Verletzungsrisikos und stellt somit eine Limitation dieser Studien dar.

Da es sich bei den analysierten Studien gänzlich um retrospektive Untersuchungen handelt, konnte das tatsächliche Körpergewicht der Personen zum Zeitpunkt der Verletzung nicht aufgezeichnet werden. Das gegenüber der Kontrollgruppe signifikant höhere Körpergewicht der Fallgruppe ist vermutlich auf ein reduziertes Ausmaß der sportlichen Betätigung nach erlittener Verletzung zurückzuführen. Dies wird auch von den betroffenen Probanden und Probandinnen meist so beschrieben (siehe Mokone et al., 2006).

Mokone et al. (2006) meinen dazu, dass ein eventuell bestehender Zusammenhang von nicht-genetischen Faktoren, wie etwa Körpergewicht oder Ausmaß sportlicher Aktivität, mit dem *COL5A1*-Gen und auch anderen Genen untersucht werden sollte.

Hier wäre die Durchführung prospektiver Studien erforderlich, um ausschließen zu können, dass bestimmte Verletzungen nicht lediglich auf ein erhöhtes Körpergewicht des/der Betroffenen zurückzuführen sind (vgl. Posthumus et al., 2009b; Collins & Raleigh, 2009; Gibson, 2009a).

2.2.4 Studienvorschlag

Wie in der Einleitung dieser Arbeit angekündigt, sollen nun auch Empfehlungen abgegeben werden, in welche Richtung in diesem Bereich der Wissenschaft weiter geforscht werden sollte und wie zukünftige Studien ablaufen und welche Voraussetzungen sie erfüllen sollten.

2.2.4.1 Mögliche Kandidatengene

Wie bereits beschrieben wurde, gibt es noch eine Vielzahl an noch nicht untersuchten Kandidatengenen, deren Polymorphismen möglicherweise die Anfälligkeit für Band- und /oder Sehnenverletzungen reduzieren oder erhöhen (siehe 2.2.1.6). In Tabelle 4 etwa sind gleich mehrere Gene aufgelistet, deren Expression bei verletzten und gerissenen Achillessehnen erhöht ist und die möglicherweise mit dem Risiko des Auftretens von Band- und Sehnenverletzungen in Verbindung stehen.

Einen interessanten Ansatz verfolgt Gibson (2009a). Er vergleicht hier SNPs (single nucleotide polymorphisms) und CNVs (copy number variants) (siehe Abbildung 5) und deren Bedeutung. Laut Gibson könnte der Einfluss von CNVs auf die physischen Eigenschaften des Menschen größer sein als der Einfluss von SNPs. CNVs tendieren nämlich dazu, außerhalb von Genen aufzutreten. Auf Grund der Tatsache, dass genreiche Bereiche des Genoms relativ frei von CNVs sind, hätten CNVs, die in oder in der Nähe von Genen auftreten, vermutlich einen schädigenden Effekt auf diese Gene. Würde dieser Effekt nicht bestehen, so Gibson weiter, würden die CNVs zufälliger verteilt im menschlichen Genom vorkommen. CNVs in Genregionen hätten somit vermutlich mit höherer Wahrscheinlichkeit Auswirkungen auf biologische Effekte als SNPs. Gibson ergänzt aber auch, dass bei nichtsynonyme SNPs, also SNPs, die die

Aminosäuresequenz des Proteinprodukts ändern, hier möglicherweise eine Ausnahme gemacht werden müsse.

Es fällt auf jeden Fall nicht einfach, eine Empfehlung abzugeben, welches Gen als nächstes untersucht werden sollte. Das Untersuchen verschiedenster Kandidatengen würden hier wahrscheinlich einige interessante Ergebnisse liefern.

Hattersley und McCarthy (2005) nennen verschiedene Kriterien, die bei der Auswahl von Kandidatengen beachtet werden sollten. So sollte etwa die Funktion des kodierten Proteins mit der Biologie der Erkrankung oder des Leidens verwickelt sein. Ein weiteres Auswahlkriterium wäre ein Zusammenhang des Gens mit monogenetischen Erkrankungen. Führt etwa eine seltene Mutation innerhalb eines Gens zu einer bestimmten Erkrankung, so ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Varianten dieses Gens auch mit polygenetischen Erkrankungen in Verbindung stehen könnten. Bei der Auswahl eines Kandidatengens soll auch die Position des Gens im Genom berücksichtigt werden. Genomweite Kopplungs- oder Assoziationsstudien können nämlich Regionen anzeigen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit ein anfälliges Gen enthalten. Schließlich sollen auch vorangegangene Studienergebnisse bei der Auswahl eines Kandidatengens berücksichtigt werden.

2.2.4.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Da sich vermutlich bestimmte Sequenzvarianten bei Frauen, nicht jedoch bei Männern auf die Anfälligkeit für gewisse Verletzung auswirken (vgl. Posthumus et al., 2009c; Posthumus et al., 2009b), sollten auch hier weitere Studien erfolgen. Größere Samples sollten herangezogen werden, um zu klären, ob hier tatsächlich geschlechterspezifische Unterschiede bestehen. Wenn dies der Fall ist, sollte in weiterer Folge untersucht werden, wie diese Polymorphismen konkret die Anfälligkeit für bestimmte Verletzungen beeinflussen. Verändert die untersuchte Sequenzvariante etwa das am Aufbau der Sehne oder des Bandes beteiligte Protein? Wird die Expression eines Proteins durch einen außerhalb der Exons liegenden Polymorphismus beeinflusst? Bestehen Wechselwirkungen mit Hormonen und falls ja, mit welchen? Welche Auswirkungen haben diese Wechselwirkungen? Das sind nur einige der Fragen, die sich in diesem

Zusammenhang stellen und für deren Beantwortung vermutlich eine große Zahl an Studien erforderlich ist.

2.2.4.3 Samplegröße

Ein wichtiger Faktor für die Qualität einer Assoziationsstudie ist die Wahl der Samplegröße (Ioannidis et al., 2003). Die Wahl der richtigen Samplegröße erlaubt, so Hattersley und McCarthy (2005), dass häufig vorkommende Genvarianten mit niedrigem relativen Risiko und seltene Genvarianten mit höherem relativen Risiko ausgemacht werden können. Ein Beispiel für die Anforderung an die Samplegröße zur Findung eines signifikanten Zusammenhanges wird in Tabelle 5 gezeigt.

Tabelle 5: Erforderliche Samplegröße um einen signifikanten Zusammenhang (Power=90%, zweiseitiges $\alpha=0,001$) zu erkennen; Quelle: Hattersley & McCarthy, 2005, S. 1318.

γ (allelic odds ratio)	Frequency of susceptibility allele in controls					
	1%	5%	10%	20%	30%	40%
1.1	221 927	46 434	24 626	13 987	10 759	9505
1.2	58 177	12 217	6509	3730	2896	2581
1.3	27 055	5702	3051	1763	1380	1240
1.5	10 604	2249	1213	712	566	516
2.0	3193	687	377	229	188	177
4.0	598	134	78	52	46	47

Calculations assume multiplicative effect on disease risk (ie, homozygous susceptibility genotype has penetrance that exceeds that of heterozygote by factor γ , the genotype relative risk, and that of wild-type homozygote by γ^2). Under such model, each allele has independent effects on disease risk, and allelic odds ratio is also equal to γ . Sample sizes presented are total number of cases needed in case control study where controls are present in equal numbers. These sample size derivations assume best-case scenario in which susceptibility variant itself (or a perfect proxy) has been typed.

Je geringer die Häufigkeit des untersuchten Polymorphismus in der Kontrollgruppe und je geringer das Odds-Ratio des Allels, umso größer muss das Sample sein. Auf Grund der geringeren erforderlichen Samplegröße sollte deshalb jenen Sequenzvarianten für Untersuchungen ausgewählt werden, die häufiger in einer Population auftreten.

2.2.4.4 Optimale Studie

Um mit Sicherheit sagen zu können, dass auf Grund eines bestimmten Kandidatengens tatsächlich das Risiko für Band- oder Sehnenverletzungen vorausgesagt werden kann, wäre eine über einen langen Zeitraum ablaufende prospektive Studie erforderlich (vgl. Posthumus et al., 2009b; Collins & Raleigh, 2009; Gibson, 2009a). Innerhalb einer großen Kohorte von Personen müssten dabei DNA-Proben gesammelt werden. Anschließend müssten diese Personen so lange beobachtet werden, bis ausreichend viele dieser Personen eine Band- oder Sehnenverletzung erlitten haben.

Ein großer Vorteil hierbei wäre auch, dass das tatsächliche Körpergewicht der untersuchten Person zum Zeitpunkt der Verletzung gemessen werden könnte um somit ein möglicher Zusammenhang eines erhöhten Körpergewichts und bestimmten Genen zur Entstehung von Band- oder Sehnenverletzungen widerlegt werden könnte.

Nachteil einer solchen Studie wären natürlich der hohe Aufwand an Zeit und Kosten (Gibson, 2009a).

2.2.4.5 Konkrete Umsetzung einer prospektiven Studie

Wie könnte eine prospektive Studie zur Überprüfung eines möglichen Zusammenhanges zwischen bestimmten Genvarianten und Band- oder Sehnenverletzungen konkret ablaufen?

2.2.4.5.1 Ziele und Fragestellungen

Ein mögliches Ziel könnte sein, einen bereits in retrospektiven Studien nachgewiesenen Zusammenhang einer Genvariante mit einer erhöhten Anfälligkeit für Band- bzw. Sehnenverletzungen zu überprüfen. Ein weiteres Ziel wäre es, ausschließen zu können, dass nicht-genetische Faktoren die tatsächliche Ursache für eine gesteigerte Verletzungsanfälligkeit darstellen. Bestimmte Daten, wie etwa das Körpergewicht oder der Trainingsumfang der Testpersonen zum Verletzungszeitpunkt können in retrospektiven Studien nicht genau bestimmt werden. Dieses Problem würde in einer prospektiven Studie nicht auftreten, da diese Daten unmittelbar erfasst werden könnten.

Eine konkrete Fragestellung könnte sein, den Zusammenhang zwischen Kreuzbandverletzungen und genetischen Ursachen in einer speziellen Sportart wie etwa im Fußball zu überprüfen.

2.2.4.5.2 Auswahl der Probanden/Probandinnen

Von großer Bedeutung ist auch die Auswahl der an der Studie teilnehmenden Personen. Um eine hohe Objektivität zu gewährleisten, wäre es ideal, wenn möglichst wenige Personen die auftretenden Verletzungen der Studienteilnehmer/innen dokumentieren. Für eine monozentrische Studie müsste die räumliche Verteilung der Testpersonen gering gehalten werden. Andernfalls müsste man auf ein multizentrisches Studiendesign ausweichen.

Gleichzeitig müsste die Zahl der Probanden/Probandinnen bzw. deren Trainings- und Wettkampfstunden groß sein, um genügend Verletzungen dokumentieren zu können und somit aussagekräftige Ergebnisse zu erlangen. Soll etwa anhand einer prospektiven Studie überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen einem beliebigen Polymorphismus und einem erhöhten Risiko von Kreuzbandrissen besteht, müssten von den Probanden/Probandinnen eine sehr hohe Zahl an Trainings- und Wettkampfstunden absolviert werden, damit eine ausreichende Zahl an Kreuzbandrissen erfolgt. In der Studie von Le Gall, Carling und Reilly (2008) etwa kam es bei fast 100 000 Trainings- und Wettkampfstunden bei jungen Fußballerinnen zu 12 Rissen des vorderen Kreuzbandes. Bei Männern würden wahrscheinlich weniger Kreuzbandrisse auftreten, da Frauen ein höheres Risiko haben, einen Kreuzbandriss zu erleiden (Griffin et al., 2006). Laut Arendt und Dick (1995) kommen Kreuzbandrisse bei Fußballerinnen 2,4mal häufiger vor als bei ihren männlichen Kollegen. Eine Gruppe männlicher Fußballer müsste somit etwa 2 Millionen Trainings- und Wettkampfstunden absolvieren, damit sich 100 Kreuzbandrisse ereignen.

Würden alle Spieler der beiden höchsten österreichischen Fußballligen an einer prospektiven Studie teilnehmen, würde es etwa 8 Jahre dauern, bis diese hohe Zahl an Trainings- und Wettkampfstunden erreicht wäre¹⁶.

Durch dieses Beispiel wird schnell klar, wie zeit- und kostenintensiv sich die Durchführung einer prospektiven Studie in diesem Forschungsbereich gestalten würde.

¹⁶ Gerechnet wurde mit 20 Mannschaften mit jeweils 25 Spielern pro Mannschaft, 7 Trainings-/Wettkampfeinheiten à 1,5 Stunden pro Woche, 48 Wochen im Jahr.

3 Zusammenfassung

In diesem Kapitel sollen die in der Einleitung dieser Arbeit gestellten Fragestellungen zusammenfassend beantwortet werden.

3.1 Wie ist der aktuelle Wissensstand bezüglich des Zusammenhangs zwischen menschlicher Genetik und Verletzungen von Sehnen und Bändern?

Durch den Einsatz von genetischen Assoziationsstudien konnten verschiedene Gene (*COL1A1*, *COL5A1*, *TNC*, *MMP3*, *COL12A1*) mit Sehnen- oder Bandverletzungen in Verbindung gebracht werden. Bestimmte Sequenzvarianten dieser Gene (rs1800012, rs12722, rs679620, rs970547, Varianten mit 12 oder 14 bzw. 13 oder 17 GT Wiederholungen beim *TNC*-Gen) sind dabei signifikant häufiger bzw. signifikant weniger häufig bei Personen mit Sehnen- oder Bandverletzungen anzutreffen. Ob diese Verletzungen direkt durch die untersuchten Sequenzvarianten der oben genannten Gene verursacht werden, oder aber durch benachbarte Gene innerhalb des Genoms, ist noch nicht geklärt (vgl. September et al., 2009; Posthumus et al., 2009b; Mokone et al., 2006; Khoschnau et al., 2008; Posthumus et al., 2009a; Posthumus et al., 2009d; Collins, Posthumus & Schwellnus, 2009; Mokone et al., 2005; Raleigh et al., 2009; Posthumus et al., 2009c).

Dass sich Sequenzvarianten der menschlichen Gene auf die Anfälligkeit für Band- und Sehnenverletzungen auswirken dürfte als erwiesen angesehen werden. Welche Polymorphismen sich wie auswirken ist jedoch noch unklar.

Außerdem dürfte es als bewiesen angesehen werden, dass nicht nur ein Gen, sondern mehrere Gene das Risiko für solche Verletzungen beeinflussen. Das Risiko für das Erleiden einer Band- bzw. Sehnenverletzungen wird, neben anderen extrinsischen und intrinsischen Faktoren, also mit hoher Wahrscheinlichkeit von den polygenetischen Voraussetzungen einer Person mitbeeinflusst (vgl. Collins 2010).

3.2 Zu welchen Ergebnissen kommen die vorliegenden Studien und welche Relevanz haben diese Ergebnisse?

Von den bisher untersuchten Genen wurde das *COL5A1*-Gen sehr umfangreich hinsichtlich eines Zusammenhanges mit Band- und Sehnenverletzungen untersucht (siehe 2.2.1.2). Eine bestimmte Variante dieses Gens dürfte mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Indikator für die Anfälligkeit für Achillessehnenverletzungen sein und könnte somit in Zukunft eine wichtige Rolle in diesem Forschungsbereich darstellen (vgl. Mokone et al., 2006; September et al., 2009; Posthumus et al., 2009b). Ein Zusammenhang von Kreuzbandverletzungen bei Frauen und dem besagten Gen ist zwar möglich, bedarf aber noch weiteren Untersuchungen (vgl. Posthumus et al., 2009b).

Eine Sequenzvariante des *COL1A1*-Gens konnte mit Kreuzbandverletzungen in Verbindung gebracht werden (siehe 2.2.1.1). Dabei schützt eine bestimmte Allelkombination offenbar vor Kreuzbandverletzungen. Da diese Allelkombination jedoch nur sehr selten in der Bevölkerung vorkommt, ist sie für die Vorhersage von Kreuzbandverletzungen nicht besonders relevant (Khoschnau et al., 2008; Posthumus et al., 2009a; Collins, Posthumus & Schwellnus, 2009).

Verschiedene Varianten des *TNC*-Gens konnten mit dem Auftreten von Achillessehnenverletzungen in Verbindung gebracht werden. Zur Verifizierung dieser Erkenntnis bedarf es jedoch noch weiteren Untersuchungen. Das *TNC*-Gen könnte neben dem *COL5A1*-Gen dazu beitragen, das Risiko für Achillessehnenverletzungen zu bestimmen (vgl. Mokone et al., 2005).

Die Gruppe der *MMP*-Gene gehören auf jeden Fall noch weiter erforscht. Sequenzvarianten des *MMP3*-Gens und Achillessehnenleiden konnten in einer Studie in Zusammenhang gebracht werden. Dieses Ergebnis sollte in einer weiteren Studie überprüft werden. Aber auch weitere MMPs beeinflussen möglicherweise das Risiko, eine Band- bzw. Sehnenverletzung zu erleiden (vgl. Raleigh et al., 2009).

Das *COL12A1*-Gen steht möglicherweise mit Kreuzbandverletzungen bei Frauen in Verbindung. Auch hier sind noch zusätzliche Untersuchungen mit einer größeren Zahl an Probandinnen vonnöten, um Klarheit zu schaffen (vgl. Posthumus et al., 2009c). Sollten sich die Ergebnisse bestätigen und Gen-Hormon Interaktionen nachgewiesen werden, so sollten zukünftig auch geschlechterspezifische Gen-Hormon Interaktionen zur Beschreibung von Band- und Sehnenverletzungen berücksichtigt werden.

Collins (2010) fasst die Relevanz der Ergebnisse der Studien in diesem Forschungsbereich zusammen. Band- und Sehnenverletzungen entstehen demnach aus einer Interaktion mehrerer genetischer und umweltbedingter Faktoren. Es bestehen außerdem vermutlich sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede genetischer Sequenzvarianten in Verbindung mit:

- Sehnen- und Bandverletzungen
- Akuten und chronischen Verletzungen
- Verletzungen bei Frauen und Männern.

3.3 In welche Richtung sollte weiter geforscht werden und wie sollten zukünftige Studien ablaufen?

Auf Grund der großen Zahl an möglichen Kandidatengenen die eventuell mit Band- und/oder Sehnenverletzungen in Verbindung stehen, muss noch in viele verschiedene Richtungen geforscht werden. Im Kapitel 2.2.1.6 werden viele Gene genannt, deren Erforschung möglicherweise zu neuen Erkenntnissen führt. Die Auswahl von geeigneten Kandidatengenen sollte auf jeden Fall auf Grund gewisser Kriterien erfolgen (siehe Kapitel 2.2.4.1).

Die biochemischen Mechanismen, die hinter den beobachteten Zusammenhängen zwischen bestimmten Sequenzvarianten und Band- bzw. Sehnenverletzungen stecken, sind zum jetzigen Zeitpunkt noch unbekannt und sollten daher zukünftig im Zentrum der Untersuchungen zu diesem Thema stehen (Raleigh et al., 2009). Geeignete Zell- und Molekularbiologie-Techniken sollten deshalb eingesetzt werden, um die funktionelle Bedeutung unterschiedlichster Polymorphismen herauszufinden (Collins, 2010).

Außerdem sollte überprüft werden, ob tatsächlich geschlechterspezifische Unterschiede bei der Anfälligkeit für Band- und Sehnenverletzungen bestehen und worauf diese Unterschiede zurückzuführen sind (vgl. Posthumus et al., 2009b; Posthumus et al., 2009c).

Vor allem der Qualität zukünftiger Studien sollte ein noch stärkerer Stellenwert zugeschrieben werden, um somit das Risiko von falschen Untersuchungsergebnissen zu minimieren (siehe Kapitel 2.1.9.4.1 - 2.1.9.4.5.) (vgl. Attia et al., 2009b).

- So sollte etwa auf eine korrekte Definition des zu untersuchenden Phänotyps geachtet werden (vgl. Contopoulos-Ioannidis et al., 2006; Attia et al., 2009b).
- Besonderes Augenmerk sollte darauf gerichtet werden, dass bei Fall-Kontroll-Studien die Untersuchungsgruppen möglichst vergleichbarer Herkunft sind, um somit das Problem der Populations-Stratifikation zu reduzieren (vgl. Attia et al., 2009b).
- Eine möglichst fehlerfreie Messung der Genvarianten (vgl. Attia et al., 2009b) sollte ebenso erfolgen wie die
- Überprüfung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (vgl. Hosking et al., 2004; Montoya-Delgado et al., 2001; Attia et al., 2009a).
- Bei mehrfachem Testen müssen außerdem die Signifikanzwerte angepasst werden (vgl. Attia et al., 2009b).
- Schließlich sollte auch darauf geachtet werden, dass die Samplegröße richtig gewählt wird (vgl. Hattersley und McCarthy, 2005; Ioannidis et al., 2003).

Auf jeden Fall Vorteilhaft wäre die Durchführung von lange andauernden prospektiven Studien zur Überprüfung von vergangenen Untersuchungsergebnissen (vgl. Kapitel 4.1).

3.4 Welche zukünftigen Möglichkeiten bietet die Forschung auf diesem Gebiet?

Einige der zukünftigen Möglichkeiten der Forschung auf diesem Gebiet werden in Kapitel 4 beschrieben. Die Erstellung von individuellen genetischen Profilen zur Bestimmung des Verletzungsrisikos von Sportlern und Sportlerinnen (vgl. Janssens, A.C. & Duijn, C.M. 2008) beziehungsweise der Verwendung solcher genetischen Profile in der Rehabilitation ist dabei ebenso vorstellbar wie ein zukünftiger Einsatz im Bereich der Gentherapie (vgl. Magra und Maffulli, 2007).

Für eine erfolgreiche Anwendung in diesen Bereichen bedarf es jedoch noch viel weiterer Forschung.

4 Ausblick

In diesem Kapitel sollen einige wichtige Aspekte dieses Bereichs der Wissenschaft thematisiert werden. Möglichkeiten zur Verbesserung der Forschung werden dabei ebenso angesprochen, wie auch ein zukünftiges Erstellen von genetischen Profilen zur Bewertung des individuellen Verletzungsrisikos und der Nutzen wissenschaftlicher Erkenntnisse auf diesem Gebiet für die Gentherapie.

Außerdem wird dargestellt, wie durch die Integration genetischer Risikofaktoren in Modelle zur Beschreibung von Verletzungen dazu beigetragen werden kann, in Zukunft die Verletzungsanfälligkeit von Sportlern und Sportlerinnen zu reduzieren beziehungsweise deren Rehabilitation zu beschleunigen.

Schließlich werden ethische Aspekte diskutiert und wichtige offene Fragen dieses Bereichs der Forschung aufgeworfen, die es in Zukunft zu beantworten gilt.

4.1 Forschung

Im Bereich der Forschung auf diesem Gebiet wäre noch viel zu verbessern und zu beschleunigen. Collins und Raleigh (2009, S. 145) schreiben etwa zu diesem Thema:

“Research in the area could be accelerated if international consortia, which use high throughput genome-wide association or sequencing technologies on cohorts consisting of larger sample sizes, were established. Prospective follow-up studies are also required to confirm these initial findings, while any proposed molecular mechanism should to be tested using cell culture and other systems.”

Aufgestellte Hypothesen sollten also durch prospektive Studien untersucht und vermutete molekulare Mechanismen anhand unterschiedlicher Methoden, wie eben der Einsatz von Zellkulturen (Collins und Raleigh, 2009) überprüft werden.

Auch der Einsatz von Tierversuchen ist hier vorstellbar. Durch gezieltes Ausschalten von Genen könnten hier ebenfalls Fortschritte in diesem Bereich der Wissenschaft gemacht werden.

Eine wertvolle Ergänzung zu Studien, in denen Polymorphismen untersucht wurden, könnten außerdem Familienstudien darstellen. Die Untersuchung der DNA der verletzten Person und deren Verwandten würden den Vorgang der Identifikation kausaler Gene vermutlich beschleunigen. Genauso könnten aber auch jene Gene ausgeforscht werden, die eine Person vor dem Auftreten bestimmter Verletzungen schützen (Magra & Maffulli, 2007).

4.2 Polygenetischer Ansatz

Auf Grund der bereits in Studien getesteten Genen und der großen Zahl an möglichen Kandidatengenen ist es, wie von mehreren Studienautoren (Mokone et al., 2006; Collins und Raleigh, 2009) beschrieben, sehr wahrscheinlich, dass sich mehrere Sequenzvarianten auf das Verletzungsrisiko einer Person auswirken, dieser Zustand also polygenetisch ist.

Um den Mechanismus besser zu beschreiben und zu verstehen, der hinter Weichteilverletzungen des Bewegungsapparates steckt, sollten genetische Risikofaktoren zukünftig in multifaktorielle Modelle integriert werden (Collins & Raleigh, 2009). Solche Modelle könnten in Zukunft auch dabei helfen, individuelle Trainingsprogramme für Sportler/innen zu entwickeln, um deren Verletzungswahrscheinlichkeit zu senken. Außerdem könnten diese Programme für eine bessere Rehabilitation von bereits verletzten Sportlern/Sportlerinnen beitragen (Collins & Raleigh, 2009).

4.3 Genetisches Profil

Das Testen von Personen zur Erstellung eines individuellen genetischen Profils könnte in Zukunft dabei helfen, jene Personen zu identifizieren, die einem erhöhten Verletzungsrisiko ausgesetzt sind. Der Vorhersagewert für Verletzungen dürfte jedoch nicht ausreichen, um möglicherweise teure Interventionen zu setzen oder präsymptomatische Diagnosen zu erstellen. Im Gegensatz zu monogenetischen Erkrankungen ist nämlich die Vorhersage bestimmter polygenetischer Leiden viel

schwieriger. Personen, die etwa mehrere das Risiko einer Erkrankung erhöhende Genotypen besitzen, könnten dennoch ein im Vergleich zur Population reduziertes Erkrankungsrisiko aufweisen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass diese Personen auch ‚schützende‘ Genotypen in sich tragen. Je nachdem, ob die Einflüsse der risikosteigernden oder risikominimierenden Genotypen überwiegen, ergibt sich dann das tatsächliche Risiko (Janssens, A.C. & Duijn, C.M. 2008).

4.4 Gentherapie

Unterstützte Genexpression hält ungefähr 6 Wochen an. Eine klinische Anwendung ist daher möglich (Gerich et al., 1997). Ist die Bedeutung bestimmter Gene in der Entstehung von Band- und Sehnenverletzungen geklärt, so könnte dies die Basis für eine zukünftige Gentherapie darstellen. Spezifische Gene könnten dann zu therapeutischen Zwecken genutzt werden (Magra & Maffulli, 2007).

4.5 Ethische Aspekte

Durch die Fortschritte im Bereich der Genforschung und der klinischen Anwendung dieser Wissenschaft werden auch ethische Fragen aufgeworfen. Den Vorteilen der Erforschung von Genen, die das Risiko verschiedenster Verletzungen beeinflussen, steht die Möglichkeit gegenüber, dass dadurch Sportler/innen auch benachteiligt werden könnten (Collins, 2010).

Ein Bericht der Australian Law Reform Commission (ALRC 96) mit dem Titel „Essentially Yours: The Protection of Human Genetic Information in Australia“ (Zugriff am 16.09.2010 unter <http://www.austlii.edu.au/au/other/alrc/publications/>) beschäftigt sich unter anderem mit der Erforschung der Prädisposition für Verletzungen und den damit verbundenen Vor- und Nachteilen. Für Sportler/innen wäre es etwa ein gravierender Einschnitt, falls sie auf Grund ihrer Gene, die sie im Vergleich zu anderen Athleten/Athletinnen anfälliger für ernsthafte Verletzungen machen, ihre Sportart nicht mehr ausüben dürften. Australische Sportorganisationen etwa ziehen bereits genetische Informationen heran, um Athleten und Athletinnen von der Teilnahme an bestimmten Sportarten auszuschließen. Das Testen der Gene von Spitzensportlern/Spitzensportlerinnen zur Bestimmung der

Prädisposition für Verletzungen sei deshalb ein wichtigeres Thema als die Identifikation von Talenten mit Hilfe genetischer Tests.

Nach der Diskussion diese Aspekte sollten Standardprozeduren entwickelt werden, die im Bereich des Testens der Gene zur Vorhersage der Verletzungswahrscheinlichkeit Anwendung finden sollten (ALRC 96).

Wichtige Fragen ergeben sich auch im Hinblick auf den versicherungstechnischen Umgang mit auf Grund ihrer Gene verletzungsanfälligeren Personen. Sollten diese Sportler/innen etwa höhere Versicherungsprämien zahlen?

Außerdem könnten genetische Informationen in Zukunft von Sportvereinen bei der Auswahl von Sportlern/Sportlerinnen beziehungsweise bei der Erstellung von Verträgen eine Rolle spielen. Sportler/innen, die wegen ihrer Gene einem erhöhten Verletzungsrisiko ausgesetzt sind, könnten auch hier benachteiligt werden.

Auf Grund der Entwicklung im Bereich der Erforschung der menschlichen Gene werden die eben angesprochenen Punkte in Zukunft immer stärker thematisiert werden.

5 Resümee

Durch den Inhalt dieser Arbeit wird verdeutlicht, dass verschiedenste Polymorphismen beziehungsweise Sequenzvarianten mit einer erhöhten Anfälligkeit für Sehnen- und Bandverletzungen in Verbindung stehen. Mehrere Gene werden in Studien mit diesen Verletzungen in Zusammenhang gebracht. Manche dieser Studien sollten jedoch auf Grund gewisser Limitationen in der Durchführung (geringe Probandenzahl, HWE nicht erfüllt,...) mit Vorsicht betrachtet und kritisch hinterfragt werden. Die polygenetischen Voraussetzungen von Personen sollten auf jeden Fall in Modelle zur Beschreibung von Band- und Sehnenverletzungen integriert werden.

Offen bleibt, ob sich die untersuchten Gene direkt auf eine veränderte Verletzungsanfälligkeit auswirken, oder ob an die getesteten Gene gekoppelte Gene die tatsächlichen Verursacher sind. Hier sollte in Zukunft intensiv geforscht werden, um diese Frage beantworten zu können.

Eine Vielzahl an Genen, die ebenfalls mit Band- und Sehnenverletzungen in Verbindung stehen könnten, wird in dieser Arbeit genannt. Hier wird erkennbar, dass in diesem Bereich der Wissenschaft noch viel Forschung vonnöten ist. Auf Grund der vielen möglichen Kandidatengenen fällt es auch sehr schwer, eine Empfehlung dahingehend abzugeben, welches Gen beziehungsweise welche Gene als nächstes untersucht werden sollte/n. Es sollten aber auf jeden Fall gewisse Kriterien bei der Auswahl von Kandidatengenen beachtet werden, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, eine kausale Variante für eine Untersuchung heranzuziehen. Außerdem sollte die Qualität der Studien auf diesem Forschungsgebiet möglichst hoch gehalten werden, um das Risiko für falsche Studienergebnisse möglichst gering zu halten. Wichtige Qualitätskriterien werden in dieser Arbeit genannt. Bei der Interpretation bereits erfolgter Untersuchungen sollte ein größeres Augenmerk auf die Qualität als auf Signifikanzwerte gelegt werden.

Bei den bis zum heutigen Zeitpunkt durchgeführten Studien, in denen Sequenzvarianten hinsichtlich eines Zusammenhanges mit Band- und Sehnenverletzungen getestet wurden, handelt es sich ausschließlich um retrospektive Untersuchungen. Um einen Einfluss bestimmter physischer Faktoren (z.B.: Körpergewicht oder das Ausmaß der Sportausübung) auf die Studienergebnisse ausschließen zu können, sollten zukünftig auch prospektive Studien durchgeführt werden. Auch die Durchführung von Familienstudien könnte dazu beitragen, für Band- und Sehnenverletzungen verantwortliche Sequenzvarianten schneller auszuforschen.

In Zukunft können möglicherweise individuelle genetische Profile erstellt werden, um das Risiko für Band- und Sehnenverletzungen zu bestimmen. Dieses Wissen könnte dann auch in der Prävention und der Rehabilitation eingesetzt werden. Auch eine Anwendung im Bereich der Gentherapie erscheint vorstellbar.

Gleichzeitig gewinnen auch ethische Aspekte im Zuge der Erforschung der menschlichen Gene immer mehr an Bedeutung und sollten diskutiert werden.

Literaturverzeichnis

- Akey, J.M., Zhang, K., Xiong, M., Doris, P., Jin, L., (2001). The effect that genotyping errors have on the robustness of common linkage-disequilibrium measures. *American Journal of Human Genetics*, 68 (6), 1447-1456.
- Alfredson, H., Lorentzon, M., Bäckman, S., Bäckman, A., Lerner, U.H. (2003). cDNA-arrays and real time quantitative PCR techniques in the investigation of chronic Achilles tendinosis. *Journal of Orthopaedic Research*, 21, 970-975.
- Apte, S.S. (2004). A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motifs: the ADAMTS family. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 36, 981-985.
- Arendt, E., Dick, R. (1995). Knee injury pattern among men and women in collegiate basketball and soccer: NCAA data and review of literature. *The American Journal of Sports Medicine*, 23, 695-701.
- Arøen, A., Helgø, D., Granlund, O.G., Bahr, R. (2004). Contralateral tendon rupture risk is increased in individuals with a previous Achilles tendon rupture. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 14 (1), 30-3.
- Attia, J., Ioannidis, J.P., Thakkestian, A., McEvoy, M., Scott, R.J., Minelli, C., Thompson, J., Infante-Rivard, C., Guyatt, G. (2009a). How to use an article about genetic association: A: Background concepts. *The Journal of the American Medical Association*, 301 (3), 74-81.
- Attia, J., Ioannidis, J.P., Thakkestian, A., McEvoy, M., Scott, R.J., Minelli, C., Thompson, J., Infante-Rivard, C., Guyatt, G. (2009b). How to use an article about genetic association: B: Are the results of the study valid? *The Journal of the American Medical Association*, 301(2), 191-197.
- Bahr, R., Krosshaug, T. (2005). Understanding injury mechanisms: a key component of preventing injuries in sport. *British Journal of Sports Medicine*, 39, 324-329.
- Barr, K.P. (2004). Rotator cuff disease. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 15, 475-491.
- Bennett, E. P., Steffensen, R., Clausen, H., Weghuis, D. O., Vankessel, A..G. (1995). Genomic Cloning of the Human Histo-Blood Group ABO Locus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 206 (1), 318-325.
- Birk, D.E. (2001). Type V collagen: heterotypic type I/V collagen interactions in the regulation of fibril assembly. *Micron*, 32 (3), 223-237.
- Birkedal-Hansen, H., Moore, W.G., Bodden, M.K., Windsor, L.J., Birkedal-Hansen, B., DeCarlo, A., Engler, J.A. (1993). Matrix metalloproteinases: a review. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 4, 197-205.
- Boden, B.P., Dean, G.S., Feagin, J.A. Jr., Garrett, W.E. Jr. (2000). Mechanisms of anterior cruciate ligament injury. *Orthopedics*, 23 (6), 573-578.
- Brown, T.A. (1999). *Moderne Genetik* (2. Auflage). Berlin: Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg.
- Bunker, T. (2002). Rotator cuff disease. *Current Orthopaedics*, 16, 223-233.
- Cardon, L.R., Palmer, L.J. (2003). Population stratification and spurious allelic association. *Lancet*, 361, 598-604.
- Cardon, L.R., Bell, J.I. (2001). Association study designs for complex diseases. *Nature Reviews Genetics*, 2, 91-99.
- Chanock, S.J., Manolio, T., Boehnke, M. et al. (2007). Replicating genotype-phenotype associations. *Nature*, 447, 655-660.
- Chard, M.D., Cawston, T.E., Riley, G.P., Gresham, G.A., Hazleman, B.L. (1993). Rotator cuff degeneration and lateral epicondylitis: a comparative histological study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 53 (1), 30-34.
- Chiquet, M. (1999). Regulation of extracellular matrix gene expression by mechanical stress. *Matrix Biology*, 18, 417-426.

- Chiquet, M., Renedo, A.S., Huber, F., Flück, M. (2003). How do fibroblasts translate mechanical signs into changes in extracellular matrix production? *Matrix Biology*, 22, 73-80.
- Collins, M., Posthumus, M., Schwellnus, M.P. (2009). The COL1A1 gene and acute soft tissue ruptures. *British Journal of Sports Medicine*.
- Collins, M., Raleigh, S.M. (2009). Genetic risk factors for musculoskeletal soft tissue injuries. In: J. Collins (Hrsg.), *Genetics and Sports* (S. 136-149). Basel: Karger.
- Collins, M. (2010). Genetic risk factors for soft-tissue injuries 101: a practical summary to help clinicians understand the role of genetics and 'personalised medicine'. *British Journal of Sports Medicine*, 44, 915-917.
- Contopoulos-Ioannidis, D.G., Alexiou, G.A., Gouvas, T.C., Ioannidis, J.P. (2006). An empirical evaluation of multifarious outcomes in pharmacogenetics: beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms in asthma treatment. *Pharmacogenetics and Genomics*, 16 (10), 705-711.
- Cordell, J.H., Clayton, D.G. (2005). Genetic association studies. *The Lancet*, 366, 1121-1131.
- Corps, A.N., Harrall, R.L., Curry, V.A., Fenwick, S.A., Hazleman, B.L., Riley, G.P. (2002). Ciprofloxacin enhances the stimulation of matrix metalloproteinase 3 expression by interleukin-1beta in human tendon-derived cells. A potential mechanism of fluoroquinolone-induced tendinopathy. *Arthritis and Rheumatology*, 46, 3034-3040.
- Crawford, D.C., Akey, D.T., Nickerson, D.A. (2005). The patterns of natural variation in human genes. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 6, 287-312.
- Deacon, A., Bennell, K., Kiss, Z.S., Crossley, K., Brukner, P. (1997). Osteoarthritis of the knee in retired elite Australian Rules footballers. *The Medical Journal of Australia*, 166, 187-190.
- Eyre-Walker, A., Keightley, P.D. (1999). High genomic deleterious mutation rates in hominids. *Nature*, 397, 344-347.
- Feuk, L., Marshall, C.R., Wintle, R.F., Scherer, S.W. (2006). Structural variants: changing the landscape of chromosomes and design of disease studies. *Human Molecular Genetics*, 15, R57-R66.
- Frank, C.B. (2004). Ligament structure, physiology and function. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 4 (2), 199-201.
- Gerecke, D.R., Olson, P.F., Koch, M., Knoll, J.H.M., Taylor, R., Hudson, D.L., Champlaud, M.-F., Olsen, B.R., Burgeson, R.E. (1997). Complete primary structure of two splice variants of collagen XII, and assignment of $\alpha 1(\text{XII})$ of collagen (COL12A1), $\alpha 1(\text{IX})$ collagen (COL9A1), and $\alpha 1(\text{XIX})$ collagen (COL19A1) to human chromosome 6q12-q13. *Genomics*, 41, 236-242.
- Gerich, T.G., Kang, R., Fu, F.H., Robbins, P.D., Evans, C.H. (1997). Gene transfer to the patellar tendon. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 5 (2), 118-123.
- Gibson, W.T. (2009a). Key Concepts in Human Genetics: Understanding the Complex Phenotype. In: J. Collins (Hrsg.), *Genetics and Sports* (S. 1-10). Basel: Karger.
- Gibson, W.T. (2009b). Genetic association studies for complex traits: relevance for the sports medicine practitioner. *British Journal of Sports Medicine*, 43 (5), 314-316.
- Granan, L.-P., Bahr, R., Steindal, K., Furnes, O., Engebretsen, L. (2008). Development of a national cruciate ligament surgery registry: the Norwegian national knee ligament registry. *American Journal of Sports Medicine*, 36, 308-315.
- Grant, S.F., Reid, D.M., Blake, G., Herd, R., Fogelman, I., Ralston, S.H. (1996). Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nature Genetics*, 14 (2), 203-205.
- Griffin, L.Y., Albohm, M.J., Arendt, E.A., Bahr, R., Beynnon, B.D., de Maio, M., Dick, R.W., Engelbrechtsen, L., Garrett, W.E. Jr., Hannafin, J.A., Hewett, T.E., Huston, L.J., Ireland, M.L., Johnson, R.J., Lephart, S., Mandelbaum, B.R., Mann, B.J., Marks, P.H., Marshall, S.W., Myklebust, G., Noyes, F.R., Powers, C., Shields, C. Jr., Shultz, S., Silvers, H., Slauterbeck, J., Taylor, D.C., Teitz, D.C., Wojtyls, E.M., Yu, B. (2006). Understanding and preventing noncontact anterior cruciate ligament injuries: a review of the Hunt Valley II meeting. *American Journal of Sports Medicine*, 34, 1512-1532.
- Gomoll, A.H., Katz, J.N., Warner, J.J.P., Millett, P.J. (2004). Rotator cuff disorders: Recognition and management among patients with shoulder pain. *Arthritis & Rheumatism*, 50 (12), 3751-3761.

- Harvie, P., Ostlere, S.J., The, J., McNally, E.G., Clipsham, K., Burston, B.J., Pollard, T.C., Carr, A.J. (2004). Genetic influences in the aetiology of tears of the rotator cuff. Sibling risk of a full-thickness tear. *Journal of Bone Joint Surgery*, 86-B (5), 696-700.
- Hattersley, A.T., McCarthy, M.I. (2005). What makes a good genetic association study? *The Lancet*, 366, 1315-1323.
- Hewett, T.E., Myer, G.D., Ford, K.R. (2006). Anterior cruciate ligament injuries in female athletes: Part 1, Mechanisms and risk factors. *American Journal of Sports Medicine*, 34, 299-311.
- Higuchi, H., Shirakura, K., Kimura, M., Terauchi, M., Shinozaki, T., Watanabe, H., Takagishi, K. (2006). Changes in biochemical parameters after anterior cruciate ligament injury. *International Orthopaedics*, 30, 43-47.
- Hoffmann, A., Gross, G. (2007). Tendon and ligament engineering in the adult organism: mesenchymal stem cells and gene-therapeutic approaches. *International Orthopaedics*, 31, 791-797.
- Hosking, L., Lumsden, S., Lewis, K., Yeo, A., McCarthy, L., Bansal, A., Riley, J., Purvis, I., Xu, C.-F. (2004). Detection of genotyping errors by Hardy-Weinberg equilibrium testing. *European Journal of Human Genetics*, 12 (5), 395-399.
- Huerre, C., Junien, C., Weil, D., Chu, M.L., Morabito, M., von Cong, N., Myers, J.C., Foubert, C., Gross, M.S., Prockop, D.J., Boue, A., Kaplan, J.C., de la Chapelle, A., Ramirez, F. (1982). Human type I procollagen genes are located on different chromosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 79 (21), 6627-6630.
- International HapMap Consortium. (2005). A haplotype map of the human genome. *Nature*, 437 (7063), 1299-1320.
- Ioannidis, J.P.A., Boffetta, P., Little, J., O'Brien, T.R., Uitterlinden, A.G., Vineis, P., Balding, D.J., Chokkalingam, A., Dolan, S.M., Flanders, W.D., Higgins, J.P.T., McCarthy, M.I., McDermott, D.H., Page, G.P., Rebbeck, T.R., Seminara, D., Khoury, M.J. (2008). Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines. *International Journal of Epidemiology*, 37 (1), 120-132.
- Ioannidis, J.P.A., Trikalinos, T.A., Ntzani, E.E., Contopoulos-Ioannidis, D.G. (2003). Genetic associations in large versus small studies: an empirical assessment. *Lancet*, 361, 567-571.
- Ireland, D., Harrall, R., Curry, V., Holloway, G., Hackney, R., Hazleman, B., Riley, G. (2001). Multiple changes in gene expression in chronic human Achilles tendinopathy. *Matrix Biology*, 20 (3), 159-169.
- Janssens, A.C., Duijn, C.M. (2008). Genome-based prediction of common diseases: advances and prospects. *Human Molecular Genetics*, 17 (2), R166-R173.
- Jarvinen, T.A., Jozsa, L., Kannus, P., Jarvinen, T.L., Hurme, T., Kvist, M., Peltto-Huikko, M., Kalimo, H., Jarvinen, M. (2003). Mechanical loading regulates the expression of tenascin-C in the myotendinous junction and tendon but does not induce de novo synthesis in the skeletal muscle. *Journal of Cell Science*, 116, 857-866.
- Jarvinen, T. A., Jozsa, L., Kannus, P., Jarvinen, T.L., Kvist, M., Hurme, T., Isola, J., Kalimo, H., Jarvinen, M. (1999). Mechanical loading regulates tenascin-C expression in the osteotendinous junction. *Journal of Cell Science*, 112, 3157-3166.
- Jarvinen, T.A., Kannus, P., Maffulli, N., Khan, K.M. (2005). Achilles tendon disorders: etiology and epidemiology. *Foot and Ankle Clinics*, 10 (2), 255-266.
- Jarvinen, T.A., Kannus, P., Paavola, M., Jarvinen, T.L., Jozsa, L., Larvinen, M. (2001). Achilles tendon injuries. *Current Opinion in Rheumatology*, 13, 150-155.
- Jones, F.S., Jones, P.L. (2000). The tenascin family of ECM glycoproteins: Structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodelling. *Developmental Dynamics*, 218 (2), 235-259.
- Jones, G.C., Corps, A.N., Pennington, C.J., Clark, I.M., Edwards, D.R., Bradley, M.M., Hazleman, B.L., Riley, G.P. (2006). Expression profiling of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in normal and degenerate human Achilles tendon. *Arthritis & Rheumatism*. 54, 832-842.
- Jones, G.C., Riley, G.P. (2005). ADAMTS proteinases: a multi-domain, multi-functional family with roles in extracellular matrix turnover and arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 7, 160-169.

- Jozsa, L., Balint, J.B., Kannus, P., Reffy, A., Barzo, M. (1989). Distribution of blood groups in patients with tendon rupture. An analysis of 832 cases. *Journal of Bone Joint Surgery*, 71-B (2), 272-274.
- Kader, D., Saxena, A., Movin, T., Maffulli, N. (2002). Achilles tendinopathy: some aspects of basic science and clinical management. *British Journal of Sports Medicine*, 36, 239-249.
- Kannus, P., Natri, A. (1997). Etiology and pathophysiology of tendon ruptures in sports. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 7 (2), 107-112.
- Keene, D.R., Lunstrum, G.P., Morris, N.P., Stoddard, D.W., Burgeson, R.E. (1991). Two type XII-like collagens localize to the surface of banded collagen fibrils. *Journal of Cell Biology*, 113, 971-978.
- Khoschnau, S., Melhus, H., Jacobson, A., Rahme, H., Bengtsson, H., Ribom, E., Grundberg, E., Mallmin, H., Michaëlsson, K. (2008). Type I collagen alpha1 Sp1 polymorphism and the risk of cruciate ligament ruptures or shoulder dislocations. *American Journal of Sports Medicine*, 36 (12), 2432-2436.
- Knippers, R. (2001). *Molekulare Genetik* (8. neu bearbeitete Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Kujala, U.M., Jarvinen, M., Natri, A., Lehto, M., Nelimarkka, O., Hurme, M., Virta, L., Finne, J. (1992). ABO blood groups and musculoskeletal injuries. *Injury*, 23, 131-133.
- Kvist, M. (1994). Achilles tendon injuries in athletes. *Sports Medicine*, 18, 173-201.
- Laird, N.M., Lange, C. (2006). Family-based designs in the age of large-scale gene-association studies. *Nature Reviews*, 7, 385-394.
- Lee, N.V., Sato, M., Annis, D.S., Loo, J.A., Wu, L., Mosher, D.F., Iruela-Arispe, M.L. (2006). ADAMTS1 mediates the release of antiangiogenic polypeptides from TSP1 and 2. *EMBO Journal Online*, 25, 5270-5283.
- Le Gall, F., Carling, C., Reilly, T. (2008). Injuries in young elite female soccer players. An 8-season prospective study. *The American Journal of Sports Medicine*, 36 (2), 276-284.
- Leppilahti, J., Puranen, J., Orava, S. (1996). ABO blood group and Achilles tendon rupture. *Annales chirurgiae et gynaecologiae*, 85 (4), 369-371.
- Leonhardt, H., Tillmann, B., Töndur, G., Zilles, K. (1998). In Rauber, Kopsch (Hrsg.) *Anatomie des Menschen. Lehrbuch und Atlas. Band I Bewegungsapparat*. Thieme Verlag, Stuttgart: Thieme Verlag.
- Lian, K., Zmuda, J.M., Nevitt, M.C., Lui, L., Hochberg, M.C., Greene, D., Li, J., Wang, J., Lane, N.E. (2005). Type I collagen alpha1 Sp1 transcription factor binding site polymorphism is associated with reduced risk of hip osteoarthritis defined by severe joint space narrowing in elderly women. *Arthritis and Rheumatism*, 52 (5), 1431-1436.
- Jones, G.C., Corps, A.N., Pennington, C.J., Clark, I.M., Edwards, D.R., Bradley, M.M., Hazleman, B.L., Riley, G.P. (2006). Expression profiling of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in normal and degenerate human achilles tendon. *Arthritis and Rheumatism*, 54, 832-842.
- Maffulli, N., Reaper, J.A., Waterston, S.W., Ahya, T. (2000). ABO blood groups and Achilles tendon rupture in the Grampian region of Scotland. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 10 (4), 269-271.
- Magra, M., Maffulli, N. (2005). Matrix metalloproteinases: a role in overuse tendinopathies. *British Journal of Sports Medicine*, 39 (11), 789-791.
- Magra, M., Maffulli, N. (2007). Genetics: does it play a role in tendinopathy? *Clinical Journal of Sport Medicine*, 17 (4), 231-233.
- Magra, M., Maffulli, N. (2008). Genetic aspects of tendinopathy. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 11 (3), 243-247.
- Mann, V., Hobson, E.E., Li, B., Stewart, T.L., Grant, S.F.A., Robins, S.P., Aspden, R.M., Ralston, S.H. (2001). A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *Journal of Clinical Invest*, 107, 899-907.
- Matava, M.J., Purcell, D.B., Rudzki, J.R. (2005). Partial-thickness rotator cuff tears. *American Journal of Sports Medicine*, 33, 1405-1417.
- Mayer, F., Grau, S., Bäurle, W., Beck, M., Krauss, I., Maiwald, C., Baur, H. (2000). Achilles tendon complaints in running – a review. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 5, 161-167.

- Mokone, G.G., Gajjar, M., September, A.V., Schwellnus, M.P., Greenberg, J., Noakes, T.D., Collins, M. (2005). The guanine-thymine dinucleotide repeat polymorphism within the tenascin-C gene is associated with achilles tendon injuries. *American Journal of Sports Medicine*, 33 (7), 1016-1021.
- Mokone, G.G. (2006). Risk factors for Achilles tendon injuries: an emphasis on the identification on specific genetic factors. South Africa: University of Cape Town.
- Mokone, G.G., Schwellnus, M.P., Noakes, T.D., Collins, M. (2006). The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 16 (1), 19-26.
- Montoya-Delgado, L.E., Irony, T.Z., de Pereira, C.A., Whittle, M.R. (2001). An unconditional exact test for the Hardy-Weinberg equilibrium law: sample-space ordering using the Bayes factor. *Genetics*, 158 (2), 875-883.
- de Mos, M., van El, B., DeGroot, J., Jahr, H., van Schie, H.T.M., van Arkel, E.R., Tol, H., Heijboer, R., van Osch, G.J.V.M., Verhaar, J.A.N. (2007). Achilles Tendinosis: Changes in Biochemical Composition and Collagen Turnover Rate. *American Journal of Sports Medicine*, 35, 1549-1556.
- Mountcastle, S.B., Posner, M., Kragh, Jr, J.F., Taylor, D.C. (2007). Gender differences in anterior cruciate ligament injury vary with activity: epidemiology of anterior cruciate ligament injuries in a young, athletic population. *American Journal of Sports Medicine*, 35, 1635-1642.
- Murrell, G.A. (2002). Understanding tendinopathies. *British Journal of Sports Medicine*, 36 (6), 392-393.
- Nishiyama, T., McDonough, A.M., Bruns, R.R., Burgeson, R.E. (1994). Type XII und XIV collagens mediate interactions between banded collagen fibers in vitro and may modulate extracellular matrix deformability. *Journal of Biological Chemistry*, 269, 28193-28199.
- Palmer, L.J., Cardon, L.R. (2005). Shaking the tree: mapping complex disease genes with linkage disequilibrium. *Lancet*, 366, 1223-1234.
- Parkkari, J., Pasanen, K., Mattila, V.M., Kannus, P., Rimpelä, A. (2008). The risk for a cruciate ligament injury of the knee in adolescents and young adults: a population-based cohort study of 46 500 people with a 9 year follow-up. *British Journal of Sports Medicine*, 42, 422-426.
- Posthumus, M., September, A.V., Keegan, M., O'Cuinneagain, D., van der Merwe, W., Schwellnus, M.P., Collins, M. (2009a). Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. *British Journal of Sports Medicine*, 43 (5), 352-356.
- Posthumus, M., September, A.V., O'Cuinneagain, D., van der Merwe, W., Schwellnus, M.P., Collins, M. (2009b). The COL5A1 gene is associated with increased risk of anterior cruciate ligament ruptures in female participants. *American Journal of Sports Medicine*, 37 (11), 2234-2240.
- Posthumus, M., September, A.V., O'Cuinneagain, D., van der Merwe, W., Schwellnus, M.P., Collins, M. (2009c). The association between the COL12A1 gene and anterior cruciate ligament ruptures. *British Journal of Sports Medicine*.
- Posthumus, M., September, A.V., Schwellnus, M.P., Collins, M. (2009d). Investigation of the Sp1-binding site polymorphism within the COL1A1 gene in participants with Achilles tendon injuries and controls. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 12 (1), 184-189.
- Raleigh, S.M., van der Merwe, L., Ribbons, W.J., Smith, R.K., Schwellnus, M.P., Collins, M. (2009). Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy: possible interaction with the COL5A1 gene. *British Journal of Sports Medicine*, 43 (7), 514-520.
- Riley, G. (2004). The pathogenesis of tendinopathy. A molecular perspective. *Rheumatology*, 43, 131-142. Review.
- Riley G. (2005). Gene expression and matrix turnover in overused and damaged tendons. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 15 (4), 241-251.
- Riley, G.P., Harrall, R.L., Cawston, T.E., Hazleman, B.L., Mackie, E.J. (1996). Tenascin-C and human tendon degeneration. *American Journal of Pathology*, 149 (3), 933-943.
- Schuppan, D., Cantaluppi, M.C., Becker, J., Veit, A., Bunte, T., Troyer, D., Schuppan, F., Schmid, M., Ackermann, R., Hahn, E.G. (1990). Undulin, an extracellular matrix glycoprotein associated with collagen fibrils. *Journal of Biological Chemistry*, 265, 8823-8832.

- September, A.V., Cook, J., Handley, C.J., van der Merwe, L., Schwellnus, M.P., Collins, M. (2009). Variants within the COL5A1 gene are associated with Achilles tendinopathy in two populations. *British Journal of Sports Medicine*, 43 (5), 357-365.
- September, A.V., Posthumus, M., van der Merwe, L., Schwellnus, M., Noakes, T.D., Collins, M. (2008). The COL12A1 and COL14A1 genes and Achilles tendon injuries. *International Journal of Sports Medicine*, 29 (3), 257-263.
- September, A.V., Schwellnus, M.P., Collins, M. (2007). Tendon and ligament injuries: the genetic component. *British Journal of Sports Medicine*, 41, 241-246.
- Silbernagel, K.G., Thomeé, R., Eriksson, B.I., Karlsson, J. (2007a). Continued sports activity, using a pain-monitoring model, during rehabilitation in patients with Achilles tendinopathy. A randomized controlled study. *American Journal of Sports Medicine*, 35, 897-906.
- Silbernagel, K.G., Thomeé, R., Eriksson, B.I., Karlsson, J. (2007b). Full symptomatic recovery does not ensure full recovery of muscle-tendon function in patients with Achilles tendinopathy. *British Journal of Sports Medicine*, 41, 276-280.
- Silver, F.H., Freeman, J.W., Seehra, G.P. (2003). Collagen self-assembly and the development of tendon mechanical properties. *Journal of Biomechanics*, 36, 1529-1553.
- Skorupski, P., Krol, J., Starega, J., Adamiak, A., Jankiewicz, K., Rechberger, T. (2006). An alpha-1 chain of type I collagen Sp1-binding site polymorphism in women suffering from stress urinary incontinence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194, 346-350.
- Somerville, R.P., Oblander, S.A., Apte, S.S. (2003). Matrix metalloproteinases: old dogs with new tricks. *Genome Biology*, 4, 216.
- Speer, G., Szenthe, P., Kósa, J.P., Tabák, A.G., Folhoffer, A., Fuszek, P., Cseh, K., Lakatos, P. (2006). Myocardial infarction is associated with Sp1 binding site polymorphism of collagen type 1A1 gene. *Acta Cardiologica*, 61 (3), 321-325.
- Teare, M.D., Barrett, H.J. (2005). Genetic linkage studies. *The Lancet*, 366, 1036-1044.
- The International SNP Map Working Group. (2001). A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*, 409, 928-933.
- Thomopoulos, S., Hattersley, G., Rosen, V., Mertens, M., Galatz, L., Williams, G.R., Soslowsky, L.J. (2002). The localized expression of extracellular matrix components in healing tendon insertion sites: an in situ hybridization study. *Journal of Orthopaedic Research*, 20, 454-463.
- Thornton, G.M., Shao, X., Chung, M., Sciore, P., Boorman, R.S., Hart, D.A., Lo, I.K. (2010). Changes in mechanical loading lead to tendonspecific alterations in MMP and TIMP expression: influence of stress deprivation and intermittent cyclic hydrostatic compression on rat supraspinatus and Achilles tendons. *British Journal of Sports Medicine*, 44 (10), 698-703.
- Tilkeridis, C., Bei, T., Garantziotis, S., Stratakis, C.A. (2005). Association of a COL1A1 polymorphism with lumbar disc disease in young military recruits. *Journal of Medical Genetics*, 42 (7), e44.
- Urwin, M., Deborah, S., Allison, T., Brammah, T., Busby, H., Roxby, M., Simmons, A., Williams, G. (1998). Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 57, 649-655.
- Young, B.B., Zhang, G., Koch, M., Birk, D.E. (2002). The roles of types XII and XIV collagen in fibrillogenesis and matrix assembly in the developing cornea. *Journal of Cellular Biochemistry*, 87, 208-220.
- Wünnemann, M., Rosenbaum, D. (2009). Chronische Tendinopathie der Achillessehne – ein multifaktorielles Beschwerdebild. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 60 (11), 339-344.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktureller Aufbau von Sehnen; Quelle: Hoffmann & Gross, 2007, S. 792.	16
Abbildung 2: Schematischer Aufbau der Kollagenfibrille; Quelle: Collins & Raleigh, 2009, S. 138.....	17
Abbildung 3: Umfassendes Modell für Verletzungsursachen. BMD=Body mass density, ROM=range of motion; Quelle: Bahr und Krosshaug, 2005, S. 327.....	21
Abbildung 4: Aufbau der DNA; Quelle: Attia et al., 2009a, S. 76.	22
Abbildung 5: DNA Polymorphismen; Quelle: Attia et al., 2009a, S. 80.	24
Abbildung 6: Häufigkeiten des COL1A1 Sp1 Polymorphismus'; CON = Kontrollgruppe, CL = Kreuzbandrissgruppe, CLSD = Kreuzbandriss + Schulterluxation, ALL = Kreuzbandriss + Schulterluxation + Achillessehnenverletzung; Quelle: Collins, Posthumus & Schwellnus, 2009b,S.7.	37
Abbildung 7: Schematische Darstellung des menschlichen Chromosoms 9; Quelle: September, Schwellnus & Collins, 2007, S. 241.	39
Abbildung 8: Allelhäufigkeit des <i>Bst</i> UI Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus' des COL5A1 Gens; Quelle: Mokone et al., 2006, S. 19.....	41
Abbildung 9: Allelhäufigkeit des <i>Dpn</i> II Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus' des COL5A1 Gens; Quelle: Mokone et al., 2006, S. 19.....	41
Abbildung 10: Relative Häufigkeit der Genotypen des COL5A1 <i>Bst</i> UI RFLPs bei Frauen und Männern; Quelle: Posthumus et al., 2009b, S. 2238.	44
Abbildung 11: Häufigkeit der Genotypen des Guanin-Thymin (GT) Dinucleotid Repeat Polymorphismus' des Tenascin-C Gens; Quelle: Mokone et al., 2009, S. 1019....	50
Abbildung 12: Relative Häufigkeit der Genotypen (A-C) und Allele (D-F) der drei MMP3 SNPs. CON = Kontrollgruppe, TEN = Gruppe mit chronischer Tendinopathie, RUP = Ruptur der Achillessehne; Quelle: Raleigh et al., 2009, S. 517.....	54
Abbildung 13: Häufigkeit der Haplotypen der MMP3 SNPs rs679620, rs591058 und rs650108. TEN = Tendinopathie-Subgruppe, CON = Kontrollgruppe. p-Wert des ATG-Haplotyps = 0,038; Quelle: Raleigh et al., 2009, S. 518.	55

Abbildung 14: Relative Verteilung der Allelkombinationen des <i>MMP3</i> SNPs rs679620 (A/G) und des <i>COL5A1</i> SNPs (C/T). CON = Kontrollgruppe, TEN = Tendinopathie-Subgruppe. Haplotyp AC, p-Wert = 0,002; Haplotyp GT, p-Wert = 0,006. Quelle: Raleigh et al., 2009, S. 518.	56
Abbildung 15: Die relative Genotyp-Häufigkeit des <i>COL12A1</i> AluI RFLPs bei Frauen (A) und Männern (B). CON = Kontrollgruppe, ACL = Fallgruppe; Quelle: Posthumus et al., 2009c.....	60
Abbildung 16: Schematische Darstellung der möglichen Entstehung von Tendinopathie durch Apoptose; Quelle: Murrall, 2002, S. 392.	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alterskorrigierte Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervall (CI); S steht für Guanin und s für Thymin; Quelle: Khoschnau et al., 2008, S. 2434.	34
Tabelle 2: Die Verteilung der 18 Allele der Guanin-Thymin (GT) Dinucleotide Repeat-Polymorphismen des TNC-Gens innerhalb der Kontrollgruppe (CON) und der Achillessehnenverletzung-Gruppe (ATI); Quelle: Mokone et al., 2009, S. 1019. ...	49
Tabelle 3: Hauptaufgaben einiger Matrix Metalloproteasen (MMPs) und Gewebsinhibitoren von Metalloproteasen (TIMPs), Quelle: Magra & Maffulli, 2005, S. 790.	53
Tabelle 4: Zusammenfassung einiger Gene mit einer veränderten Expression in Sehnen von Personen mit chronischer Tendinopathie oder Achillessehnenruptur verglichen mit normalen Achillessehnenproben; Quelle: Jones et al., 2006, S. 838.	63
Tabelle 5: Erforderliche Samplegröße um einen signifikanten Zusammenhang (Power=90%, zweiseitiges $\alpha=0,001$) zu erkennen; Quelle: Hattersley & McCarthy, 2005, S. 1318.	69

Erklärung:

„Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit *selbstständig verfasst habe* und nur die ausgewiesenen Hilfsmittel verwendet habe. Diese Arbeit wurde also weder an einer anderen Stelle eingereicht noch von anderen Personen vorgelegt.“

LEBENS LAUF

ANGABEN ZU MEINER PERSON

Name:	Markus Kerschner
Geburtsdatum:	25. März 1984
Geburtsort:	Scheibbs
Eltern:	Josef Kerschner, Versicherungsmakler Hermine Kerschner, Verkäuferin
Geschwister:	Sylvia (27), Krankenschwester
Staatsangehörigkeit:	österreichische

SCHULBILDUNG

1990-1994:	Volksschule in Kirnberg an der Mank
1994-1998:	Hauptschule in Mank
1998-2003:	ORG für Leistungssportler in St. Pölten
2004-2008:	Bakkalaureatsstudium Sportmanagement in Wien
2008-	Magisterstudium Sportwissenschaft in Wien

BESONDERE KENNTNISSE

Sport:	Landesverbandstrainerausbildung im Fußball
PC-Kenntnisse:	MS Office, Word, Excel, Power Point, Bildbearbeitungsprogramme
Sprachen:	Grundkenntnisse: Access, Typo3, SPSS
sonstiges:	Englisch, Grundkenntnisse in Französisch 10 Finger Maschinenschreiben Massagediplom

HOBBYS

Fußball, Schwimmen, Ski fahren, (Lang)Laufen, PC, Kino, Musik,...

KONTAKT

E-Mail:	kerschi10@gmx.at
---------	------------------