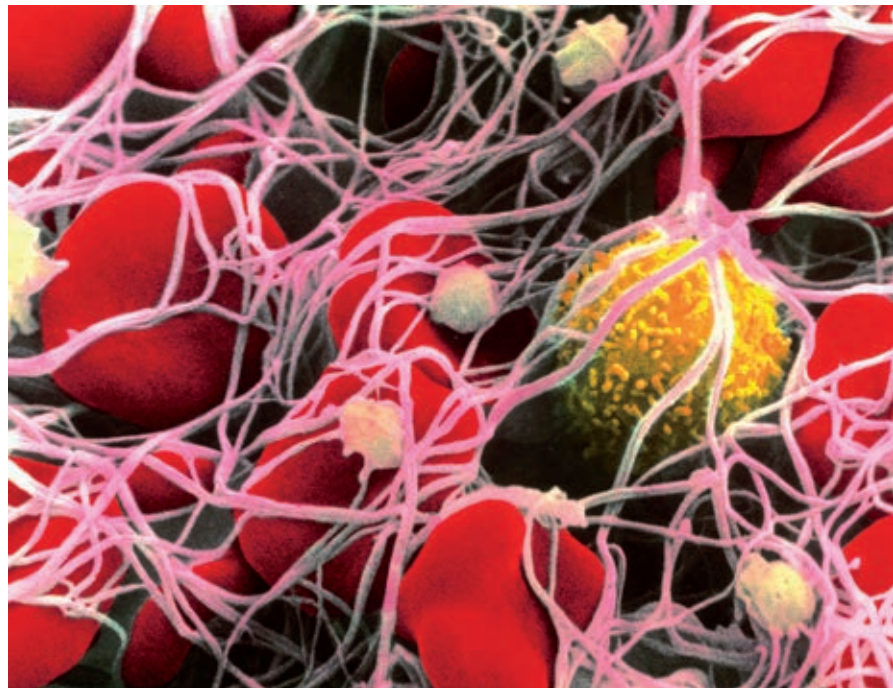


# Wenn das Blut in den Adern stockt

## Seltene Thrombosen können genetische Ursache haben

von **Eva Maria Siefert**

Jährlich erkranken etwa 80 000 Deutsche an einer Thrombose, die meisten trifft es im höheren Lebensalter, als Folge einer längeren Immobilisation oder der Einnahme von Hormonpräparaten. Bei einigen aber wird das Gerinnsel, das Venen oder Arterien verstopft, durch eine angeborene oder erworbene Thrombophilie verursacht. Manche dieser Gerinnungsneigungen sind häufig, andere sehen selbst die Ärzte im Schwerpunkt Angiologie/Hämostaseologie des Gefäßzentrums der Frankfurter Uniklinik höchstens ein-, zweimal im Monat. Weshalb belastbare Erkenntnisse auch zur Therapie dieser seltenen Thromboseformen fehlen. Dies zu ändern, ist das Ziel des Teams um Professor Edelgard Lindhoff-Last an der Frankfurter Uniklinik.



■ Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Blutgerinnsels. Die Bildung des Netzes aus weißen Fibrinfäden wird durch die kleinen weißen Blutplättchen ausgelöst. In dem Netz sind rote Blutkörperchen und ein weißes Blutkörperchen (gelb eingefärbt) gefangen. Ein Gerinnsel bildet sich meist in einem verletzten oder erkrankten Gefäß, kann aber auch durch genetisch bedingte Blutgerinnungsstörungen verursacht sein. Die Folgen sind – je nach Lokalisation des Gerinnsels – Thrombosen, Embolien, Herzinfarkt oder Schlaganfall.

Alle Erkrankungen der Gefäße außerhalb des Herzens, so kurz beschreibt Prof. Dr. Edelgard Lindhoff-Last den Patienten und oft auch Medizinstudenten ihr Fachgebiet Angiologie. Während Fachbezeichnungen wie Kardiologie oder Gastroenterologie längst auch medizinischen Laien flüssig über die Lippen kommen, tun sich die meisten mit dem Begriff Angiologie schwer. Kein Wunder, denn den entsprechenden Facharzt gibt es erst seit 1997, die Angiologie ist der jüngste Zweig der Inneren Medizin. Das schlägt sich auch in der Zahl der Angiologen bundesweit nieder: Gerade mal 850 ausgebildete Fachärzte zählt die entsprechende Fachgesellschaft – dagegen gibt es rund 7400 Kardiologen –, und nur an vier der 36 Medizinischen Fakultäten in Deutschland gibt es bisher einen Lehrstuhl für Angiologie. In Frankfurt heißt die Inhaberin der Professur Edelgard Lindhoff-Last, zur Angiologie kam sie 1987 über ihre Doktorarbeit, schon damals gab es eine entsprechende Abteilung hier in Frankfurt. Sie hat die Grabenkämpfe um die Gebietsbezeichnung miterlebt, die Argumente anderer Fachdisziplinen, die sich sicher waren, diese peripheren Gefäßerkrankungen auch noch »nebenbei« mitversorgen zu können. Letztlich gaben der rasante Anstieg sogenannter Zivilisationskrankheiten wie die arterielle Verschlusskrankheit, aber auch die durch immer tiefer gehende Einblicke weitere Spezialisierung innerhalb der Medizin den Ausschlag, dass das »Nebenbei« nun doch auch von Experten gemacht werden muss. Drei Jahre ihrer

sechsjährigen internistischen Weiterbildungszeit müssen die angehenden Fachärzte dafür in einer angiologischen Einrichtung tätig sein, nur an wenigen Zentren bundesweit werden sie mit einer so großen Zahl unterschiedlicher Krankheiten konfrontiert wie in Frankfurt.

### Gestörte Blutgerinnung

In das Gefäßzentrum der Frankfurter Uniklinik kommen vor allem Patienten, die bereits von anderen Fachdisziplinen überwiesen worden sind. Diese Vorselektion bedingt, dass die Ärzte am Zentrum auch seltene angiologische Krankheiten sehen, diagnostizieren und behandeln können und müssen. »Wir reden bei uns im Zentrum von seltenen Thrombosen, wenn es die Armvenen, die Bauchvenen oder die Hirnvenen betrifft«, erklärt Privatdozentin Dr. Birgit Linnemann, leitende Oberärztin der Abteilung. »Das sind Thrombosearten, die wir nicht täglich sehen, sondern die wirklich nur ein-, zweimal im Monat vorkommen, und im Umgang mit diesen Krankheitsbildern haben wir eben entsprechend wenig Erfahrung.« Verursacht werden

Gerinnungsstörung	Prävalenz Normalbevölkerung (%)	Relatives Risiko	Thrombosen Anteil (%)
<b>Faktor V Leiden (heterozygot) G1691A</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>19–40</b>
<b>Prothrombinmutante (heterozygot) G20210A</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>7–16</b>
Faktor V L + Prothrombinmut. (heterozygot)	<0,05	20	2,3
Faktor V Leiden (homozygot)	0,02	40	3
<b>Persistierend erhöhter Faktor VIII</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>25</b>
Heterozygoter Protein C-Mangel	0,4	7–10	4–5
Heterozygoter Protein S-Mangel	0,7–2,3	5–11	2–4
Heterozygoter Antithrombin-Mangel	0,1	4–50	1,5–3
<b>Erworben: Antiphospholipid-Syndrom</b>	<b>1–5</b>	<b>5–10</b>	<b>? 2–10</b>

Koster et al.: Blood 1995; 85: 2756–2761  
 Seligsohn et al.: N Engl J Med 2001; 344: 1222–1231  
 Kujovich et al.: Br J Haematol 2004; 126: 443–454  
 Emmerich et al.: Thromb Haemost 1997; 77: 620–623  
 Samama et al.: Haematologica 2003; 88: 1410–1421

Salomon et al.: Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19: 511–518  
 Emmerich et al.: Thromb Haemost 2001; 86: 809–816  
 Kraaijnshagen et al.: Thromb Haemost 2000; 83: 5–9  
 Pabinger et al.: Blood Coagul Fibrinolysis 1992; 3: 547–553  
 Lindhoff-Last et al.: Vasa. 2008 Feb; 37(1):19–30

■ Dass häufig wiederkehrende venöse Thrombosen durch genetische Defekte verursacht werden können, rückt erst allmählich ins Bewusstsein. Zwar treten die Gendefekte, die zu einer erhöhten Gerinnungsneigung führen, in der Normalbevölkerung relativ selten auf, aber in der Gruppe der Patienten mit venösen Thrombosen ist der Anteil der Betroffenen deutlich erhöht. Für eine erfolgreiche Therapie ist es von entscheidender Bedeutung, die Ursache der Erkrankung zu kennen.

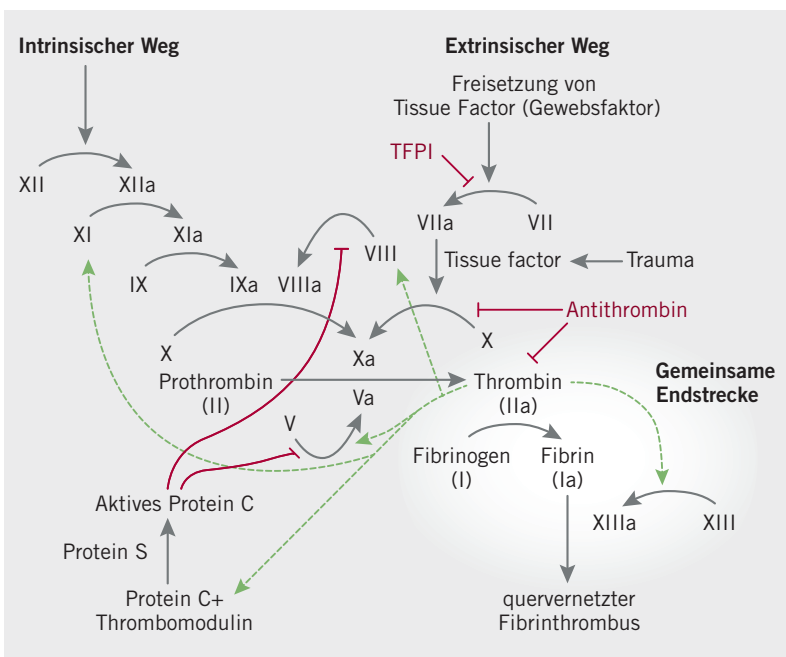
Thrombosen in der Regel durch verschiedenste Faktoren. Bei den seltenen Formen ist das Risiko oft durch eine genetisch bedingte oder erworbene Thrombophilie erhöht. »Der Pathomechanismus ist meist eine gestörte Regulation der Gerinnung«, so Edelgard Lindhoff-Last, »entweder als Folge verminderter Gerinnungsinhibitoren, durch eine erhöhte Aktivität plasmatischer Gerinnungsfaktoren oder durch eine verminderte Aktivität des Fibrinolysesystems.« ■

**Balance entscheidend**

Während Laien beim Stichwort »Blutgerinnung« meist an maßgebliche und sichtbare Verletzungen


denken, geschieht die wesentliche Aufgabe des Blutgerinnungssystems eher alltäglich und unbemerkt: Nahezu in jeder Sekunde gibt es irgendwo im Körper eine kleine Verletzung, die durch die vielen kleinen Puzzlesteine des Blutgerinnungssystems unmerklich »repariert« wird. Dabei ist die Balance zwischen Gerinnung und damit primärem und sekundärem Verschluss solcher mikroskopischer Verletzungen und dem Überwiegen entweder der gerinnungsfördernden oder gerinnungshemmenden Anteile dieses komplizierten Systems entscheidend. ■ Als einfaches und meist auch Laien geläufiges Beispiel sei der vererbte Faktor VIII-Mangel, die Bluterkrankheit, genannt. Durch die Erbkrankheit ist die Aktivität dieses Faktors verringert, im Falle einer Verletzung hört eine Wunde nicht auf zu bluten, noch entscheidender für die Lebensqualität der Betroffenen aber sind die wiederkehrenden Blutungen in allen Gelenken als Folge einer ganz natürlichen Bewegung und Gelenkbeanspruchung. Die Balance innerhalb des Systems macht Sinn, denn so wie der Faktor VIII-Mangel seine Träger früher verbluten lässt, bleibt auch eine überschießende Gerinnung nicht ohne Folgen: wiederkehrende Thrombosen, oft sowohl im arteriellen als auch im venösen System, führen zum Verlust von Extremitäten oder gar zum Tod, manche Mutation lässt bei einer Schwangerschaft den Fötus bereits im Mutterleib sterben. Während die häufigste Thrombophilie im europäischen Raum, die Faktor V-Leiden-Mutation, längst verstanden und gut untersucht ist [siehe »Faktor V-Leiden-Mutation«, Seite 13], geben Erkrankungen wie der angeborene Antithrombin-, Protein-C- oder Protein-S-Mangel den Wissenschaftlern noch Rätsel auf, so Edelgard Lindhoff-Last: »Es gibt über 200 verschiedene Mutationen allein am Protein-S-Gen, die alle zu einem Protein-S-Mangel führen können. Das


■ Die Gerinnungskaskade ist ein vergleichsweise komplexes System aus zwei Signalwegen, die in eine gemeinsame Endstrecke münden. Der reibungslose Ablauf beruht auf dem Ineinandergreifen verschiedener Gerinnungsfaktoren, die einander aktivieren oder hemmen. So ist gewährleistet, dass eine Verletzung schnell durch einen Blutpfropf verschlossen wird, andererseits aber auch keine unerwünschten Blutgerinnsel entstehen.



können Missense-Mutationen, Deletionen, Insertionen oder Spleißstellen-Mutationen sein – da hat fast jede Familie ihre eigene Mutationsvariante.«

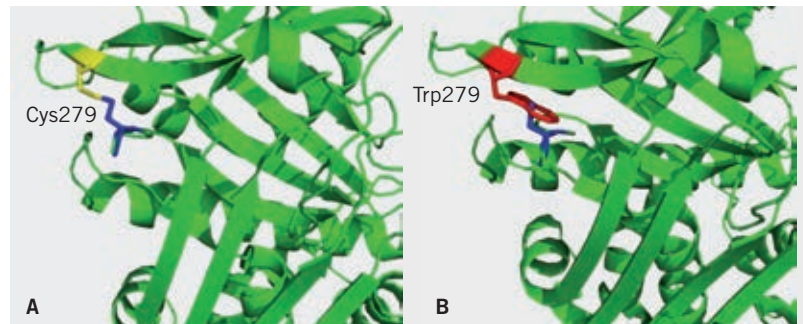
### Rezidive verhindern


Anders als bei der häufigen Faktor V-Leiden-Mutation, deren Punktmutation die Frankfurter Angiologen in ihren eigenen Laboren nachweisen können, sind bei den seltenen angeborenen Thrombophilien für die genetischen Untersuchungen Spezialisten gefragt. Antithrombin, Protein C oder Protein S sind Inhibitoren der Gerinnung, die bei den alltäglichen »Reparaturen« verhindern, dass es zu einer überschießenden Gerinnung und damit zu wiederkehrenden Thrombosen und Embolien kommt. Mangelzustände dieser Inhibitoren sind in der Normalbevölkerung insgesamt selten,  werden jedoch bei Thrombosepatienten häufiger entdeckt. Sie frühzeitig zu entdecken, ist wesentlich für das Rezidivrisiko, das Wiederauftreten der Thrombose, das die Angiologen durch eine geeignete Therapie verhindern wollen. Beispielsweise beim seltenen angeborenen Antithrombinmangel. »Hier kommt noch hinzu, dass Heparin als Gerinnungshemmer nicht gut wirkt. Weil Heparin als Cofaktor ja Antithrombin benötigt«, erklärt Lindhoff-Last. »Diese Patienten können trotz volltherapeutischer Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin weiter thrombosieren.« Die Vielzahl genetischer Varianten bei diesen seltenen Thromboseformen schafft Probleme, denn die Feststellung des Mangels allein reicht oft nicht aus, erklärt Lindhoff-Last: »Beim Antithrombinmangel gibt es Patienten, die haben nur ein ganz niedriges Thromboserisiko. Und dann andere, die haben ein sehr hohes Risiko. Und wenn wir da mehr differenzieren könnten, könnten wir die Patientengruppen mit den seltenen Mutationsformen einfach viel besser beraten.« Auch weil es scheinbar eine Korrelation zwischen der genetischen Mutation und dem Erscheinungsbild, also dem Auftreten der Thrombosen gibt. Die Forscherinnen hoffen deshalb, dass eine konsequente Sammlung aller seltenen Thrombosen und eine genetische Kartierung dieser Mutationen auch Informationen darüber geben, wie hoch das Rezidivrisiko ist und wie sie die Betroffenen am besten behandeln. Dafür arbeitet der Schwerpunkt eng mit Dr. Beate Luxembourg beim Blutspendedienst in Frankfurt zusammen. Die ehemalige Ärztin des Gefäßzentrums hat sich auf die genetische Typisierung spezialisiert, aus ihren Untersuchungen stammen die spiralförmigen Farbbilder, die den fehlerhaften Inhibitor der

Patienten für das menschliche Auge sichtbar machen.  Noch aber steckt dieser Forschungsansatz in den Kinderschuhen, können die Forscherinnen eine Korrelation zwischen Geno- und Phänotyp nur in Einzelfällen nachweisen.

### APS – Chamäleon unter den erworbenen Thrombophilien

Wenn Prof. Edelgard Lindhoff-Last in ihrer Vorlesung über das Antiphospholipidsyndrom referiert, bekommen die Medizinstudenten erst mal Kunst statt komplizierter Diagramme zu Gesicht: Ein Selbstbildnis von Frida Kahlo [siehe »Frida Kahlo«, Seite 12], denn die Krankheitsgeschichte der mexikanischen Malerin legt nahe, dass sie an einem Antiphospholipidsyndrom gelitten haben könnte (APS, im angloamerikanischen Sprachraum auch als »Hughes-Syndrom« bekannt). Zu Lebzeiten Kahlos aber kannte diese Krankheit noch niemand, erstmals beschrieben wurde sie 1983 durch den Londoner Rheumatologen Dr. Graham Hughes.



 Nicht jede Veränderung der genetischen Sequenz führt zu einer Beeinträchtigung der Struktur eines Proteins. Durch die grafische Darstellung von Mutationen können mögliche Auswirkungen auf die Molekülstruktur sichtbar gemacht werden, wie in diesem Beispiel. Die linke Abbildung zeigt die Aminosäure Cystein an Position p.279 im Antithrombin-Molekül. Diese Aminosäure ist an der Ausbildung einer Disulfidbrücke beteiligt. Durch den Austausch der Aminosäure Cystein durch Tryptophan (rechtes Bild) wird die Disulfidbrücke zerstört.

Ihm waren unter seinen Rheumapatienten jene aufgefallen, die unter der Autoimmunerkrankung Lupus erythematodes litten, und gehäuft bereits in jungen Jahren unter wiederkehrenden Thrombosen, Kopfschmerzen bis hin zum Schlaganfall litten. Die Mehrzahl der Betroffenen waren Frauen, die zusätzlich noch häufige Fehlgeburten und Aborte hatten. Bei seinen Forschungen entwickelte Hughes einen Test, der bei diesen Patienten spezifische Anti-Cardiolipin-Antikörper nachwies. Erst durch weitere Fortschritte bei den antikörperbasierten Nachweisverfahren kristallisierte sich heraus, dass es sich dabei um Antikörper gegen körpereigene Phospholipid-Gerinnungsproteinkomplexe handelt, so Lindhoff-Last: »Diese Antikörper sind ganz vielfältig in ihrer Aktivität, sie setzen sich an Endothelzellen und verursachen dort eine vermehrte Thromboseneigung an der Endotheloberfläche. Sie können die Gesamtstruktur des Von-Willebrand-Faktors verändern, aber auch eine Verlängerung der Blutgerinnungszeit verursachen.« Wie bei vielen anderen Autoimmunerkrankungen bietet auch das APS ein buntes Bild an Symptomen: Der Erkrankungsgipfel liegt bei etwa 34 Jahren, Frauen sind viermal so oft betroffen wie Männer, die Thrombosen

## Die Autorin



**Eva Maria Siefert**, 51, ist Ärztin für Notfallmedizin und arbeitet seit zehn Jahren als Medizinerjournalistin, unter anderem für den Hessischen Rundfunk und verschiedene Fachmagazine. Ihre besondere Beziehung zur Angiologie resultiert noch aus ihrer Zeit als Assistenzärztin in der Herz-Thorax- und Gefäßchirurgie an der Uniklinik Gießen.

eva.siefert@t-online.de

## Frida Kahlo

Die mexikanische Malerin Frida Kahlo ist eine der maßgeblichen Vertreterinnen des volkstümlichen Surrealismus. Sie wurde 1907 in Coyoacán, Mexiko-Stadt, geboren und erkrankte mit sechs Jahren an Kinderlähmung. Nach monatelanger Krankheit blieb ihr linkes Bein verkürzt und deutlich dünner als das rechte. Im September 1925 erlitt sie durch ein Busunglück eine schwere Beckenverletzung, die sie wiederum monatelang auf das Krankenlager zwang. Als Folge des Unfalls musste sie auch in ihrem späteren Leben immer wieder liegen und oft ein Stahlkorsett tragen. Entgegen allen Voraussagen ihrer Ärzte lernte sie jedoch wieder laufen, ein Jahr nach dem Unfall malte sie ihr erstes Selbstbildnis. Im Alter von 23 und 25 Jahren erlitt sie zwei Fehlgeburten, man mutmaßte, dies sei eine Folge der schweren Verletzungen durch den Unfall. Ab 1945 musste sie mehrfach an der Wirbelsäule operiert werden, war wieder wochenlang ans Bett gefesselt. 1953 wurde ihr vermutlich wegen eines arteriellen Verschlusses am rechten Bein der Unterschenkel amputiert. 1954 erkrankte sie an einer Lungenentzündung, kurz nach ihrem 47. Geburtstag starb sie mutmaßlich an einer Lun-



Frida Kahlo und ihr Arzt Dr. Juan Farill. Auf der Staffelei ein Selbstbildnis, in dem sie ihr Gefäßleiden thematisiert.

genembolie. Ihr Ehemann und politischer Weggefährte Diego Rivera verweigerte die Obduktion, die die endgültige Todesursache klären sollte.

können sowohl im venösen als auch im arteriellen System auftreten, Hautblutungen können auftreten, es kann scheinbar zu einem übermäßigen Verbrauch von Thrombozyten und dadurch zu schwankenden Thrombozytenzahlen beim Blutbild kommen. Und auf den Herzklappen dieser Patienten finden sich im Ultraschall »sterile Klappenveränderungen, die aber wie eine Endokarditis imponieren können«, beschreibt die Leiterin der Angiologie.


### Antworten für die Behandlung finden

Allerdings sagt der Nachweis der Antikörper (AK) ohne entsprechende klinische Symptome gar nichts aus, denn die AK lassen sich bei 1 bis 2 Prozent der gesunden Bevölkerung nachweisen, häufiger bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen, insbesondere beim systemischen Lupus erythematoses. Hier finden sich die Antikörper bei bis zu einem Drittel der Betroffenen, doch nur bei einem viel geringeren Prozentsatz besteht auch eine Thrombophilie. »Auch bei 3 bis 5 Prozent unserer Thrombosen finden wir die AK«, ergänzt Birgit Linnemann. Doch selbst hier reicht für die Diagnose ein einzelner Nachweis nicht aus, »denn die AK können auch nach einigen Monaten wieder weg sein. Dann würde es nicht unsere Definition des Syndroms erfüllen, weil dafür eigentlich verlangt wird, dass die AK für mindestens drei Monate persistieren.« Diese Patienten aber interessieren die Oberärztin, sie sollen in einer gerade beginnenden Studie in Frankfurt genauer untersucht werden. Denn selbst bei den Thrombose-Patienten können die AK wieder verschwinden, sich Monate, vielleicht Jahre nicht nachweisen lassen. Welche Therapieempfehlungen soll man diesen Patienten geben? Lebenslang blutverdünnende Medikamente wie Phenprocoumon einnehmen oder absetzen und dann viel-


leicht einen Schlaganfall riskieren? »In einer laufenden Studie überwachen wir jetzt die Therapie mit Gerinnungshemmern bei unseren Patienten, indem wir sie mehrmals im Jahr testen. Dabei erhalten wir auch Aufschluss über die Persistenz der Antikörper«, so Linnemann. »Auch über die AK-Titer im Langzeitverlauf weiß man wenig.« Eines aber wissen die Forscherinnen inzwischen: Dass die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten Thrombosen verhindern kann. Aber auch, dass die Standard-Überwachungsmethode der Blutgerinnung unter diesen Medikamenten mittels Blutgerinnungszeit (INR) hier ihre Tücken hat. »Denn es kann Phasen geben im Krankheitsverlauf, in denen zusätzlich AK gebildet werden, durch die der INR-Wert falsch zu hoch gemessen wird«, erklärt Edelgard Lindhoff-Last. »Wenn man das nicht merkt, dann bekommen die Patienten trotz Antikoagulation neue Thrombosen oder Schlaganfälle.« Weshalb die Blutgerinnung der APS-Patienten am Frankfurter Zentrum doppelt überprüft wird. »Wir haben hier in unserem Labor einen Spezialtest entwickelt, bei dem wir mit einer sogenannten chromogenen Faktor X-Methode, also einer Farbmethode den Faktor X messen können. Und dieser Test wird durch die AK nicht beeinflusst.« Auch diese Testmethode muss noch weiter evaluiert und standardisiert werden, dafür aber müssten die Angiologen viel mehr Patienten testen können.

### Das Problem der kleinen Zahlen

Die Rechenaufgabe ist einfach: Wenn selbst die Angiologen am spezialisierten Frankfurter Zentrum seltene Thromboseformen wie APS, Antithrombin-, Protein-C- oder Protein-S-Mangel höchstens zwei-, dreimal im Monat sehen, wie viele Jahre müssten sie wohl Daten erheben, um Ergebnisse zu erhalten, die den Anforderungen der heutigen evidenz-

basierten Medizin standhalten könnten? Es braucht also ein breites Netzwerk an Angiologen, in dem jeder nach vorgegeben Standards diese Patienten erfasst und untersucht. Prof. Edelgard Lindhoff-Last träumt von diesem Netzwerk seit gut zehn Jahren, nun nimmt es endlich die Gestalt an, die sie sich schon lange wünschte. 2012 geht Maisthro, das Main-Isar-Thromboseregister, in die zweite Runde. Das Register gibt es schon seit zehn Jahren, dafür haben die Frankfurter Angiologen zusammen mit den Unikliniken Würzburg und München bereits unzählige Daten erhoben. »Anfangen haben wir mit einer Access-Datenbank, die gespiegelt wurde«, erinnert sie sich. »Wir hatten die Vorstellung, jeder sammelt, und einmal im Jahr führen wir die Daten zusammen.« Doch weil die Datenbank jeweils an die klinikeigenen Systeme der drei Mitwirkenden angepasst wurde, Plausibilitätsprüfungen fehlten, die Datenbanken dadurch kaum noch kompatibel waren, und zudem die Pflege und Betreuung durch einen speziellen Dokumentationsassistenten fehlte, musste dieser Versuch scheitern. »Wir haben hier in den zehn Jahren die Daten von 1400 Patienten gesammelt, da kommen auch unsere jetzigen Publikationen her, die Frau Linnemann gemacht hat«, so Lindhoff-Last. Weil selbst bei den Frankfurtern viele Datensätze unvollständig waren, mussten die Akten per Hand aufgerufen werden, oftmals war eine Wiedereinbestellung der Patienten nötig. Das soll nun alles Vergangenheit sein, das »neue« Maisthro  ist eine webbasierte Datenbank, in die sozusagen als Pilotprojekt 2012 zunächst drei Abteilungen der Frankfurter Uniklinik, die Angiologie, die Kinderklinik und das Hämophiliezentrum ihre Da-



 Die webbasierte Datenbank Maisthro, ein Projekt mit den Unikliniken Würzburg und München, erfasst Daten von Patienten mit seltenen Thromboseformen.

tensätze eingeben. Betreut wird die Datenbank durch die lang gewünschte Dokumentationsassistentin, eine Entlastung für die vorwiegend klinisch tätigen Angiologinnen. Starthilfe in Form von finanzieller Unterstützung gab es dafür von der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung. »2013 wollen wir dann webbasiert auch für andere Zentren außerhalb der Frankfurter Uniklinik starten«, hofft die Leiterin der Angiologie. Wenn alles wie geplant läuft und sich entwickelt, wollen sich die Frankfurter Angiologen dann auch um Unterstützung bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft oder dem Bundesministerium für Bildung und Forschung bemühen. ◆

## Faktor V-Leiden-Mutation – vom Evolutionsvorteil zum Risiko

Bei etwa 5 bis 8 Prozent der europäischen Bevölkerung findet sich eine Punktmutation im Chromosom 1, sie ist die häufigste Ursache für eine Thromboseneigung in der kaukasischen Bevölkerung. Durch die Mutation wird nur ein Nukleotid dieses Chromosoms im Faktor V-Gen an der Position 1691 verändert, was zum Aminosäureaustausch führt: Statt Guanin komplettiert nun Adenin das Basentriplett. Als Folge kommt es zu einem »Baufehler« des für die Blutgerinnung wichtigen Faktor V, bei dem ebenfalls eine falsche Aminosäure eingebaut wird (Glutamin statt Arginin an Position 506).

### Faktor Va-Abbau gehemmt

Was nach einem kleinen banalen Fehler klingt, hat weitreichende Auswirkungen. Denn normalerweise wird der Gerinnungsfaktor Va durch das aktivierte Protein C (abgekürzt APC) mit Proteolyse abgebaut und damit wirkungslos. Dadurch wird eine überschießende Gerinnung in diesem Teil der komplexen Kaskade verhindert. Durch

die Mutation und den daraus resultierenden Baufehler aber wird der Abbau durch APC gehemmt, und der Faktor V behält seine gerinnungsfördernde Wirkung, woraus eine Thromboseneigung resultiert. Dieses Phänomen wird als APC-Resistenz bezeichnet. Die Mutation wird autosomal dominant vererbt, weshalb Menschen, die nur von einem Elternteil (heterozygote Vererbung) das defekte Chromosom erhalten, bereits eine fünffach höhere Thromboseneigung haben. Bei homozygoter Vererbung (also von beiden Eltern) zirkuliert im Blut nur der fehlerhafte Faktor V, das Thromboserisiko steigt auf das über Zehnfache an.

### Höhere Überlebenschancen bei Geburten oder Kriegen

Entdeckt wurde das Phänomen APC-Resistenz 1993 vom schwedischen Forscher Björn Dahlbäck, der Zusatz »Leiden« steht schlicht für die unter Genomforschern übliche Nennung des Ortes, in dem der Gendefekt erstmals entdeckt wurde: der holländischen

Stadt Leiden. Spannend ist diese Mutation aber auch unter anthropologischen Gesichtspunkten, weil sie ausschließlich in der kaukasischen Bevölkerung zu finden ist, aber fast nie in rein asiatischen oder afrikanischen Familien. Denn die Mutation lässt sich auf einen einzigen Menschen zurückverfolgen, der vor etwa 20 bis 25 tausend Jahren in Schweden lebte, weshalb sich die Mutation hier auch bei bis zu 15 Prozent der Bevölkerung findet. Durchsetzen konnte sich die Mutation, da sie bis vor 100 oder 200 Jahren einen Evolutionsvorteil für die Betroffenen bot: Die Frauen mit dieser Genveränderung verloren bei Geburten weniger Blut, lebten länger, konnten mehr Kinder gebären. Den Männern verschaffte die Mutation Überlebensvorteile bei Verletzungen, beispielsweise infolge kriegerischer Auseinandersetzungen. Erst heute, in Zeiten, wo durch Pille oder fehlende Bewegung noch weitere Thrombose-begünstigende Faktoren hinzukommen, ist aus dem einstigen Vorteil ein Nachteil geworden.