

Kurzinformation
zur humangenetischen Untersuchung

Antithrombin-Defizienz (MIM ID #613118)
infolge einer Mutation im SERPINC1-Gen (MIM ID #107300)

Antithrombin ist einer der wichtigsten antikoagulatorisch wirkenden Faktoren des Gerinnungssystems. Es gehört wie α -1-Antitrypsin und der C1-Esterase-Inhibitor zur Proteinfamilie der Serinprotease-Inhibitoren (Serpine) und wird vor allem in der Leber als 58 kDa-Glykoprotein synthetisiert, das eine Halbwertszeit von rund zweieinhalb Tagen hat. Im Blut kann sich Antithrombin mit aktivierten Gerinnungsfaktoren verbinden, so daß diese irreversibel blockiert und inaktiviert werden. Wie der Name schon sagt, entstehen bevorzugt Komplexe mit Thrombin (TAT). Weiterer wichtiger Reaktionspartner ist der aktivierte Gerinnungsfaktor X. Aber auch Faktor IXa, Faktor XIa, Faktor XIIa, tPA, Urokinase, Trypsin, Plasmin und Kallikrein werden durch Bindung inaktiviert. Die *in vivo* relativ langsam verlaufende Komplexbildung wird durch Heparin und das Heparan-Sulfat des Gefäßendothels mindestens um den Faktor 1000 beschleunigt, so daß Antithrombin auch als Heparin-Kofaktor bezeichnet wird. Dementsprechend ist das Nichtansprechen auf eine Heparin-Therapie bzw. die Notwendigkeit einer höheren Dosierung ein wichtiger Hinweis auf eine Antithrombin-Defizienz.

Zusätzlich wirkt Antithrombin auch antiinflammatorisch. Durch die Komplexbildung mit Thrombin und Faktor Xa wird die durch diese beiden Proteine verursachte Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine Interleukin-6 und Interleukin-8 reduziert. Durch Bindung an die Heparan-Sulfate wird zudem die Bildung des antiinflammatorischen Zytokins Prostacyclin stimuliert, wodurch es zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen und dementsprechend zu einer Vasodilatation kommt. Darüberhinaus wird die Thrombozyten-Aggregation gehemmt.

Ein angeborener Mangel an Antithrombin, der zuerst von Olav Egeberg im Jahre 1965 beschrieben wurde, führt auf Grund des Überwiegens prokoagulatorischer Faktoren zu dem höchsten Thrombembolie-Risiko aller bekannten hereditären Thrombophilien. Eine komplette Antithrombin-Defizienz ist mit wenigen Ausnahmen offensichtlich nicht mit dem Leben vereinbar, denn die meisten Betroffenen sind nur heterozygote Träger einer autosomal dominant vererbten Mutation im SERPINC1-/AT3-Gen. Dabei wird wie beim hereditären Angioödem ein quantitativer Defekt (Typ I) mit einer auf rund 40 – 60 % verminderten Proteinkonzentration und Aktivität auf Grund eines Protein-Synthesedefektes (vor allem einer Deletion, Insertion oder Spleißstellen-Mutation) von einem qualitativen Defekt (Typ II) unterschieden, bei dem die Plasmakonzentration normal, die Aktivität infolge eines Strukturdefektes (vor allem einem Aminosäure-Austausch in der reaktiven oder Heparin-bindenden Domäne) aber vermindert ist.

Die Prävalenz des Antithrombin-Mangels in der Bevölkerung wird auf 1:500 bis 1:5000 geschätzt. Dabei soll es sich in etwa 88 % der Fälle um einen Typ II und in ca. 12 % um einen Typ I handeln, während bei Thrombose-Patienten der Typ I mit einem Verhältnis von rund 60:40 überwiegt. Die betroffenen Patienten sind charakteristischerweise jünger als 45, aber älter als 20 Jahre und haben zum Teil rekurrende Thrombosen teils auch an ungewöhnlicheren Prädispositionsstellen (Mesenterialvenen, Gehirnarterien). Eine durch einen Antithrombin-Mangel bedingte Venen-Thrombose tritt in ca. 60 % der Fälle spontan auf, während in etwa 40 % der Fälle transiente Risikofaktoren (z. B. Schwangerschaft, *Zeit post partum*) mitverantwortlich sind. Rauchen und die Einnahme von Kontrazeptiva sollen das Risiko ebenfalls steigern. Im Alter von 50 Jahren haben rund 50 % der betroffenen Patienten eine Thrombose erlitten.

Davon abzugrenzen ist ein erworbener Antithrombin-Mangel vor allem auf Grund einer eingeschränkten Synthese in der Leber, z. B. infolge einer Leberzirrhose. Proteinverluste über die Nieren (z. B. Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom), die Haut (großflächige Verbrennungen) und den Gastrointestinaltrakt (z. B. exsudative Enteropathie infolge eines M. Crohn oder einer Colitis ulcerosa) können ebenfalls zu einer Abnahme des Antithrombins führen.

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

Methode: Die genomische DNA des Patienten wird aus einer EDTA-Blutprobe isoliert. Anschließend werden die sieben Exons des SERPINC1-/AT3-Gens auf Chromosom 1q23-q25 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert. Läßt sich dadurch keine Mutation detektieren, wird anschließend mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der einzelnen Exons bestimmt, um auch größere Deletionen und Duplikationen identifizieren zu können.

Zeitdauer: ca. zwei bis drei Wochen
