

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie (Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Ch. Marsch) und dem Institut für Humangenetik (Direktorin: Prof. Dr. med. Katrin Hoffmann) der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Livedo- Vaskulopathie.  
Spielt eine Hyperhomocysteinämie eine ätiopathogenetische  
Rolle?**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Astrid Müller  
geboren am 19. September 1988 in Weimar

Gutachter: Prof. Dr. med. Wolfgang Ch. Marsch  
Prof. Dr. med. Michael Hertl (Marburg)  
Prof. Dr. med. Martin Röcken (Tübingen)

10.02.2015

11.09.2015



**REFERAT**

Die Livedo- Vaskulopathie (LV) ist eine seltene, äußerst schmerzhaftes Hauterkrankung an den Unterschenkeln. Kennzeichnend sind die Symptome der lokalisierten Livedo racemosa mit nachfolgendem Gewebeuntergang und sich rasch ausbreitenden Ulcera. Ätiologisch sind sowohl angeborene als auch erworbene Hyperkoagulabilitäten wirksam. Die Vielfalt thrombophiler Situationen und möglicherweise gar nur passagere kritisch thrombotische Ereignisse erschweren die Ursachendetektion bei vielen LV-Patienten. 2006 wurden 42% der LV- Fälle von Hairston et al. als idiopathisch eingestuft. Unter anderen wird auch die Hyperhomocysteinämie (HHCÄ) als Einflussfaktor für die Entstehung einer LV erwogen.

Bei 40 LV- Patienten aus dem Patientengut der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Halle (Saale) wurde die Häufigkeit der HHCÄ ermittelt. Zudem wurde nach Ursachen einer laborchemisch erfassten HHCÄ in Form von Vitaminmangel, bestehenden Vorerkrankungen oder genetischen Veränderungen im *MTHFR*- Gen an den Loci 677 C>T und 1298 A>C gesucht. Außerdem wurden zusätzliche thrombophile Faktoren, seien sie angeboren oder erworben, analysiert. Durch retrospektive Aufarbeitung der stationären Krankenakten der LV- Patienten von 1994 bis 2014, sowie eine gezielte Vervollständigung der Daten durch die Nachuntersuchung einiger Patienten, wurden mögliche Risikofaktoren und deren Häufigkeiten erfasst.

Eine HHCÄ ist bei 5-10% in der Normalbevölkerung feststellbar. Im vorliegendem Patientengut mit LV konnte in 60% eine HHCÄ nachgewiesen werden. Diese Patienten mit HHCÄ wiesen mit über 90% einen heterozygoten bzw. homozygoten *MTHFR*- Mutationsstatus auf. Nahezu alle LV- Patienten zeigten darüber hinaus noch weitere zusätzliche prokoagulatorische Laborparameter und/oder genetische Veränderungen, sodass die LV als „komplexe Erkrankung“ mit multiplikativ wirkenden ätiologischen, oftmals genetisch determinierten Faktoren einzuordnen ist.

Ein besonders hohes LV- Risiko ergibt sich aus der Konstellation der homozygoten *MTHFR*- Mutation und  $\geq 3$  zusätzlich prokoagulatorischen Markern. Daraus lässt sich die Wichtigkeit der gezielten Suche nach thrombophilen Ursachen bei der LV ableiten. Die erhebliche Häufigkeit des HHCÄ- Vorkommens mit 60% bei LV macht deutlich wie wichtig die HC- Bestimmung, die konsequente HHCÄ- Therapie sowie eine mögliche Prophylaxe im Rahmen eines Monitorings sind.

Müller, Astrid: Livedo- Vaskulopathie. Spielt eine Hyperhomocysteinämie eine ätiopathogenetische Rolle?, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 50 Seiten, 2015

---

---

**INHALTSVERZEICHNIS**

	Seite
Referat	
Inhaltsverzeichnis	I
Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	III
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Livedo- Vaskulopathie- Nomenklatur und Epidemiologie	1
1.1.1 Livedo- Vaskulopathie- klinisches Erscheinungsbild	1
1.1.2 Bestätigung des klinischen Erscheinungsbildes mittels Histologie	3
1.1.3 Livedo- Vaskulopathie- Ätiologie und pathogenetische Hypothesen	4
1.2 Hyperhomocysteinämie- biochemische Hintergründe und Rolle im Stoffwechsel	6
1.3 Ursachen der Hyperhomocysteinämie als prothrombotischer Einflussfaktor	7
<b>2 Ziele</b>	<b>11</b>
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>12</b>
3.1 Material	12
3.1.1 Patientendaten	12
3.2 Methoden	13
3.2.1 Bearbeitung der Blutproben der klinischen Chemie und Hämostaseologie	13
3.2.2 Bearbeitung der Blutproben zur genetischen Analyse	14
3.2.3 Datenerfassung	14
3.2.4 Nachuntersuchung einiger Patienten zur Datenvervollständigung	15
3.2.5 Verarbeitung der erhobenen Daten	16
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>17</b>
4.1 Übersicht zu den Daten der <i>47 ermittelten Livedo-Vaskulopathie- Patienten</i>	17
4.2 Analyse der Daten der <i>40 Patienten Livedo-Vaskulopathie- Patienten mit bekanntem Homocysteinwert</i>	21
4.2.1 Homocysteinbestimmung	21
4.2.2 Varianten 677 C>T und 1298 A>C des <i>MTHFR</i> - Gens	21
4.2.3 Weitere Thrombophilie marker und erfasste Zustände von Vitaminmangel	23
4.2.4 Komorbiditäten	25
4.2.5 Thrombotische/ -embolische Ereignisse	25

---

4.3	Analyse der Daten der <i>24 Livedo- Vaskulopathie- Patienten mit nachgewiesener Hyperhomocysteinämie</i>	25
4.3.1	Homocysteinbestimmung	27
4.3.2	Varianten 677 C>T und 1298 A>C des <i>MTHFR</i> - Gens	28
4.4	Analyse der Daten der <i>13 Livedo- Vaskulopathie- Patienten der Nachuntersuchung mit vervollständigten Datensätzen</i>	30
4.4.1	Allgemeine Daten	30
4.4.2	Homocystein und Lipoprotein (a)	30
4.4.3	Serumspiegel des Homocysteins in Abhängigkeit vom <i>MTHFR</i> 677 C>T Polymorphismus	32
4.4.4	Serumspiegel des Homocysteins in Abhängigkeit vom <i>MTHFR</i> 1298 A>C Polymorphismus	34
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	36
5.1	Fragen der Einleitung	36
5.1.1	Wie häufig ist eine Hyperhomocysteinämie bei Livedo- Vaskulopathie- Patienten?	36
5.1.2	Welchen genotypischen Status bezüglich der <i>MTHFR</i> - Varianten 677 C>T und 1298 A>C haben diese durch Hyperhomocysteinämie gekennzeichneten Livedo- Vaskulopathie- Patienten?	37
5.1.3	Liegt bei diesen Livedo- Vaskulopathie- Patienten eine Assoziation mit zusätzlichen hereditären oder erworbenen Thrombophilie markern vor? Zeichnen sich besondere laborchemische und genotypische Risikokonstellationen ab? Ist die Livedo- Vaskulopathie eine „komplexe Erkrankung“?	39
5.1.4	Ergeben sich daraus prophylaktische oder therapeutische Notwendigkeiten im Rahmen eines Monitorings?	42
5.2	Einschränkungen der Arbeit und Ausblick	44
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	46
7	Literaturverzeichnis	47
8	Thesen	50
	Abbildungsanhang	
	Tabellarischer Lebenslauf	
	Selbstständigkeitserklärung	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
	Danksagung	

---

**VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE**

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
apo (a)	Apolipoprotein a
apoB- 100	Apolipoprotein B- 100
BHMT	Betainhomocysteinmethyltransferase
bzw.	beziehungsweise
CBS	Cystathion- $\beta$ - Synthase
HC	Homocystein
HHCÄ	Hyperhomocysteinämie
KHK	Koronare Herzerkrankung
LV	Livedo- Vaskulopathie
MS	Methionin- Synthase
MTHFR	Methylentetrahydrofolatreduktase
n	Anzahl
PAI	Plasminogenaktivator- Inhibitor
PPURPLE	Painful Purpuric Ulcers with Reticular Pattern of the Lower Extremities
S.	Seite
Tab.	Tabelle
u.U.	unter Umständen
z.B.	zum Beispiel

## 1 EINLEITUNG

Die Livedo- Vaskulopathie (fortan LV; Synonyma: Livedoide Vaskulitis, Segmental-hyalinisierende Vaskulitis Winkelmann oder PPURPLE) ist durch die Symptome der lokalisierten Livedo racemosa und sehr schmerzhafter Ulcera mit rascher flächenhafter Entstehung charakterisiert (Meiss et al., 2006; Criado et al., 2011a; Goerge, 2011). Die früher ebenfalls benannte Atrophie blanche gilt heute als eher unspezifisch, da sie auch bei chronisch venöser Insuffizienz mit Ulcus und nach dessen Abheilung auftritt (Criado et al., 2011a; Goerge, 2011).

### 1.1 *Livedo- Vaskulopathie- Nomenklatur und Epidemiologie*

Die LV wurde erstmals 1955 von Feldaker M, Hines EA Jr und Kierland RR mit dem deskriptiven Terminus „Livedo reticularis mit Sommerulcerationen“ dargestellt. Die Bezeichnung "Segmental-hyalinisierende Vaskulitis" beschreibt den histopathologischen Befund der Erkrankung, den Bard und Winkelmann 1967 charakterisierten. Die Kategorisierung des morphologisch nicht- entzündlichen Prozesses als „Vaskulitis“ ist nun mehr obsolet, da nach den letzten Jahren die Erkrankung morphologisch und laborchemisch Ausdruck eines Gerinnungsleidens und somit von den primär entzündlichen Vaskulitiden strikt abzugrenzen ist (Goerge, 2011). Die LV tritt mit einer Inzidenz von 1/100.000 Patienten pro Jahr auf und zeigt mit ca. 3:1 eine Gynäkotropie (Goerge, 2011; Criado et al., 2011a).

#### 1.1.1 *Livedo- Vaskulopathie- klinisches Erscheinungsbild*

Die Betroffenen berichten von einem lokalisiert brennenden Schmerz in der Knöchelregion der unteren Extremität, meist bevor überhaupt klinische Veränderungen der Haut sichtbar werden (Goerge, 2011). Nach kurzer Zeit deutet die entstehende Livedo racemosa mit rankenförmigen und nicht thermoreagiblen Gefäßzeichnungen auf eine Störung der kutanen Mikrozirkulation hin. Die akut entstehenden schmerzhaften Erosionen und Ulcera werden pathogenetisch als Ausdruck der „kutanen Ischämie mit konsekutiver Unterversorgung der darüber liegenden Hautschichten“ interpretiert (Goerge, 2011). Die schmerzhaften Hautveränderungen betreffen vor allem die untere Extremität, insbesondere den distalen Unterschenkel und die Fußknöchelregion mit Ausläufern auf den Fußrücken (Abb. 1). Allen gemein ist eine rasch entstehende Geschwürbildung mit oftmals schubartig chronisch-rezidivierendem Verlauf (Goerge, 2010). Die Ulcera können an einer oder an beiden unteren Extremitäten auftreten und bei möglicher Verschmelzung beachtliche Ausmaße

annehmen (Criado et al., 2011b). Die Ulcera heilen narbig ab, manchmal als sogenannte Atrophie blanche. Oft sieht man teilweise reversible postinflammatorisch hyperpigmentierte Areale, die gemeinsam mit den Narben zu einem längerfristig entstellenden Hautbild führen (Goerge, 2011). Die Krankheitsgeschichte der Patienten verläuft meist über mehrere Jahre, bis die korrekte Diagnose gestellt wurde. Da das Krankheitsbild sehr dynamisch ist und nicht immer alle Komponenten in beschriebener Art und Weise auftreten, kommen für die behandelnden Ärzte viele Differentialdiagnosen in Betracht (Tab. 1, S. 5). Oft zeigen sich diagnostische und therapeutische Unsicherheiten auf diesem Gebiet (Goerge, 2011). Monate- bis jahrelang offene Wunden und kaum auszuhaltende Schmerzen schränken die Lebensqualität erheblich ein. Die wichtigste klinische Differentialdiagnose ist die Periarteriitis nodosa cutanea (Alavi et al., 2013). Histologisch ist hier eine granulomatöse Vaskulitis der mittelgroßen Arterien beweisend. Klinisch zeigen sich eher kleine und nur oberflächliche Ulcera, die ähnlich der LV von einer umgebenden Livedo racemosa und starker Schmerzhaftigkeit begleitet werden (Sunderkötter, 2012).



Abb. 1 Klinik der Livedo- Vaskulopathie: Distaler medialer Unterschenkel mit unregelmäßig begrenzten, sehr schmerzhaften Ulcera und periulceröser rankenförmig konfigurierter, nicht thermoreagibler Livedo racemosa- Zeichnung. Mit freundlicher Genehmigung der Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Universitätsklinikum Halle (Saale)

### 1.1.2 Bestätigung des klinischen Erscheinungsbildes mittels Histologie

Einen wegweisenden Schritt in der Diagnostik der LV stellt die Biopsie des betroffenen Areals bzw. aus der Ulcusumgebung dar. In der histologischen Aufarbeitung sind zirkulär hyaline Ablagerungen subendothelial im Intimaraum arterieller Gefäße zu finden (Meiss et al., 2006). Diese deutlich PAS-reaktiven Veränderungen sind typisch für die LV und können zu einer subtotalen bzw. totalen Lumeneinengung führen (Abb. 2 und 3). Intravasale Thromben sind seltener (Meiss et al., 2006). Es handelt sich primär folglich nicht um eine Vaskulitis. Im Verlauf der LV kann eine gewebliche Entzündung erkennbar sein. Sie ist aber offensichtlich nicht an der primären LV-Genese beteiligt (Goerge, 2011).

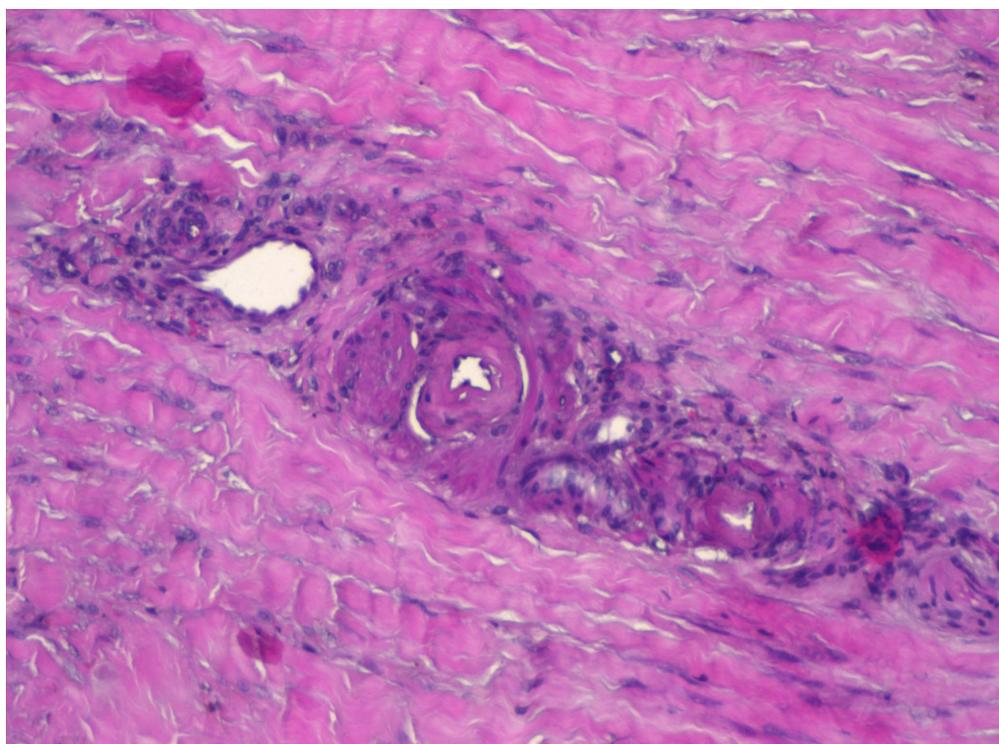


Abb. 2 Histologie der Livedo- Vaskulopathie (Einschlusskriterium): Im unteren Corium erfasste kleine Arterie mit zirkulärer subendothelialer hyaliner Ablagerung und Lumeneinengung. Geringe perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate. Mit freundlicher Genehmigung der Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Universitätsklinikum Halle (Saale)

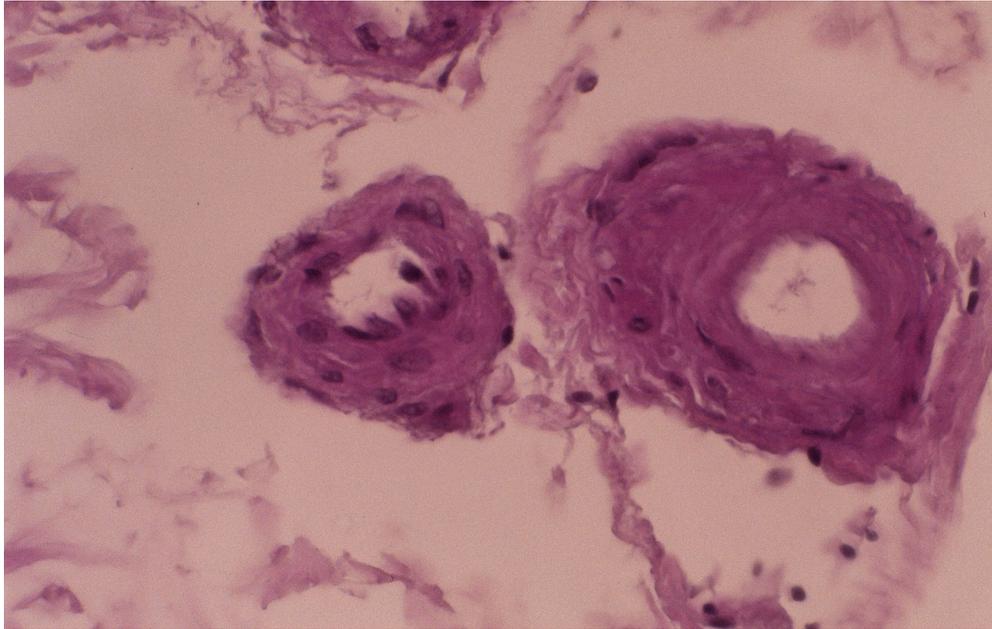


Abb. 3 Histologie der Livedo- Vaskulopathie (PAS- Reaktion): Hyalines Material im subendothelialen Intimaraum positiv (Gefäß rechts). Keine begleitenden Entzündungszellen. Mit freundlicher Genehmigung der Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Universitätsklinikum Halle (Saale)

### 1.1.3 *Livedo- Vaskulopathie- Ätiologie und pathogenetische Hypothesen*

Viele pathophysiologische Mechanismen werden in der Literatur diskutiert und sind Gegenstand aktueller Forschungen. In der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Halle hat man zunächst bis 2002 die meisten Fälle der LV als idiopathisch angesehen und konnte oft keinen Auslöser entdecken. Die eindeutige Klärung der Ursache war meist erschwert. Immerhin erlangte man 2002 erste Erkenntnisse. Hegemann et al. (Halle) beschrieben bei zwei LV- Patienten eine Hyperkoagulabilität durch einen offenbar erworbenen Antithrombin III- Mangel (Hegemann et al., 2002). 2006 stellten Meiss et al. (Halle) eine Patientin mit LV und einer HHCÄ als prokoagulatorischen Faktor vor. Sie konnten das Abheilen der Gewebedefekte innerhalb von 6 Monaten mit Niedermolekularen Heparin und Pentoxifyllin sowie Substitution von Folsäure, Vitamin B6 und B12 erreichen (Meiss et al., 2006).

Ein Großteil der LV scheint mit rund 40% immer noch idiopathisch zu sein (Hairston et al., 2006). Diese Autoren definierten die LV als „idiopathisch“, wenn kein schlüssiger Zusammenhang mit einer Komorbidität und keine prokoagulatorische Ursache mittels laborchemischer Untersuchung nachgewiesen werden konnte. Den Hauptgrund für das klinische Bild der LV stellte das vasookklusive Phänomen, mit oder ohne intraluminaler Thrombenbildung in den kleinen Gefäßen der oberen und mittleren Dermis, dar (Goerge, 2011). Goerge rechtfertigt seine Aussage, die LV als einen Hautinfarkt zu

bezeichnen, durch den starken Ischämie- Schmerz der Haut „Angina cutis“, welchen die Patienten oft schon prodromal vor sichtbaren Hautläsionen spüren. Die Pathophysiologie ähnelte hier also der eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls durch thrombogene Prozesse.

Es handelt sich somit offenbar um eine multifaktorielle Ätiologie. Eine angeborene oder erworbene Hyperkoagulabilität, eventuell sogar nur passager wirksam, ist folglich mit der LV assoziiert (Criado et al., 2011b). Bei vielen Patienten lassen sich nach intensiver Diagnostik pathologische Veränderungen der Gerinnungsfaktoren oder des Fibrinolysesystems ausmachen. Hairston und Kollegen vermuteten deshalb, dass der Anteil an idiopathischen LV- Patienten zu hoch eingeschätzt wird, da nicht ausreichend nach Ursachen gefahndet wurde (Hairston et al., 2006).

Eine Liste bisher detektierter prothrombotischer Marker, die diagnostisch bei einer LV abgeklärt werden sollten, ist nachstehend einzusehen (Tab. 1).

Tab. 1 „Livedovaskulopathie-assoziierte prothrombotische Marker.“ (Goerge, 2011)

Laborparameter	Genetische Untersuchung	Differenzialdiagnosen der Livedovaskulopathie
Kryoglobulin	Faktor-V-G1691A-Mutation	Polyarteriitis nodosa (PAN)
Kryofibrinogen	Prothrombin-G20210A-Mutation	Sneddon-Syndrom
Kälteagglutinin	MTHFR-C677T-Polymorphismus (Methylentetrahydrofolatreduktase) *	Traumatische Ulzerationen
Homozystein (nüchtern)		Lupus erythematodes
Vitamin B <sub>6</sub>	PAI-1-4G/5G-Polymorphismus (Plasminogenaktivator-Inhibitor)	Ulcus cruris jedweder Genese
Vitamin B <sub>12</sub>		Kryoglobulinämie
Folsäure		Sichelzellanämie
Protein C		Pyoderma gangraenosum
Protein S		Antiphospholipidsyndrom
Anti-Thrombin-III-Defizienz		Sjögren-Syndrom
Antinukleäre Antikörper		Myelome
Lupus-Antikoagulans		
Antikardiolipinantikörper		
β2-Glykoprotein-1-Antikörper		
Lipoprotein(a)		

\* Ergänzung zu „Genetische Untersuchung“: *MTHFR*- A1298C-Polymorphismus (Methylentetrahydrofolatreduktase)

Folglich kommen LV-artige Läsionen, wie Unterschenkelulcera mit perifokaler Livedo racemosa, auch bei Erkrankungen vor, die selbst zu einer Hyperkoagulabilität führen oder Veränderungen in der Blutströmung nach sich ziehen. Beispielsweise sind Autoimmun- bzw. Systemerkrankungen wie Kollagenosen oder Tumore zu nennen (Criado et al., 2011b; Goerge, 2011). Auch Immunkomplexe scheinen eine Rolle zu spielen und wurden bereits durch Immunfluoreszenzmikroskopie nachgewiesen (Hairston et al., 2006; Criado et al., 2014).

Völlig unerschlossene Aspekte sind eine wirksame Prophylaxe und hilfreiche Vermeidungsstrategien, die den Ausbruch der Erkrankung verhindern würden.

Wie bei den meisten komplexen Erkrankungen handelt es sich sehr wahrscheinlich auch bei der LV um ein Resultat der Interaktionen mehrerer beteiligter ursächlicher Faktoren. Dabei könnte nicht einfach die bloße Addition bedeutend sein, sondern ein multiplikativer Effekt der Risikofaktoren, der zum Entstehen von Durchblutungsstörungen führt (Utermann, 2011, S. 321). Das Zusammenspiel von genetischen und nicht genetischen Einflüssen würde dann in eine Thrombophilie münden (Utermann, 2011, S. 314, 323). Man spricht in der Humangenetik von Gen-Gen-, als auch Gen- Umwelt- und Umwelt- Umwelt- Interaktionen (Utermann, 2011, S. 323). Bei komplexen Erkrankungen kommen alle Interaktionsvarianten gemeinsam vor (Utermann, 2011, S. 323).

Als jüngstes Mitglied in der Gruppe der thrombogenen Risikofaktoren für eine LV wird die erhöhte Serumkonzentration von Lipoprotein (a) beschrieben (Goerge, 2011). Lipoprotein (a) ist bereits als unabhängiger Faktor für ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bekannt. Durch erhöhte Serumspiegel und durch den Nachweis der Strukturhomologie zum Plasminogen kann man erklären, dass es zu einer Hemmung der körpereigenen Fibrinolyse bzw. Thrombolyse kommt, die ein erhöhtes kutanes Infarktisiko nach sich zieht (Goerge, 2011).

Als weiteren Einflussfaktor auf die Entstehung einer LV wird auch die Hyperhomocysteinämie (fortan HHCÄ) erwogen, die bei 5-10% der Normalbevölkerung in moderater Ausprägung (12- 30  $\mu\text{mol/l}$ ) vorkommt (Didier et al., 1999; Stanger et al., 2003; Meiss et al., 2006).

## 1.2 *Hyperhomocysteinämie - biochemische Hintergründe und Rolle im Stoffwechsel*

Homocystein (fortan HC) ist eine schwefelhaltige Aminosäure und ein wichtiges Zwischenprodukt im zellulären Stoffwechsel. Die Entstehung des HC erfolgt durch die Übertragung von Methylgruppen mit Hilfe von S- Adenosylmethionin (SAM) (Rassow et al., 2008, S. 161). SAM gilt als wichtiger Methylgruppendonor des Stoffwechsels und trägt zur Entstehung von methylierten Basen in der DNA sowie Kreatin, Adrenalin und Cholin bei (Rassow et al., 2008, S. 161-162). Nach der Abgabe der Methylgruppe zerfällt SAM in Adenosin und HC. Durch die Aufnahme einer Methylgruppe kann aus HC durch die Methionin- Synthase (MS) mit dem Cofaktor Methylcobalamin (=Vitamin **B12**) wieder Methionin entstehen (Rassow et al., 2008, S. 162, 300). Die dafür benötigte Methylgruppe wird von der N5- Methyl- Tetrahydrofolsäure geliefert, welche im Folat- Kreis unter anderem durch die Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) entsteht (Rassow et al., 2008, S. 295; Schwartzfarb und Romanelli, 2008). Für die

Remethylierung von HC werden sowohl Methylcobalamin als auch Folsäure (**Vitamin B9**) benötigt (Rassow et al., 2008, S. 300). Wenn HC nicht wieder zu Methionin umgewandelt wird, führt der zweite mögliche Weg des HC durch die Cystathion- $\beta$ -Synthase (CBS) mithilfe des Cofaktors Pyridoxin (**Vitamin B6**) zum Cystathionin (Abb. 4) (Schwartzfarb und Romanelli, 2008).

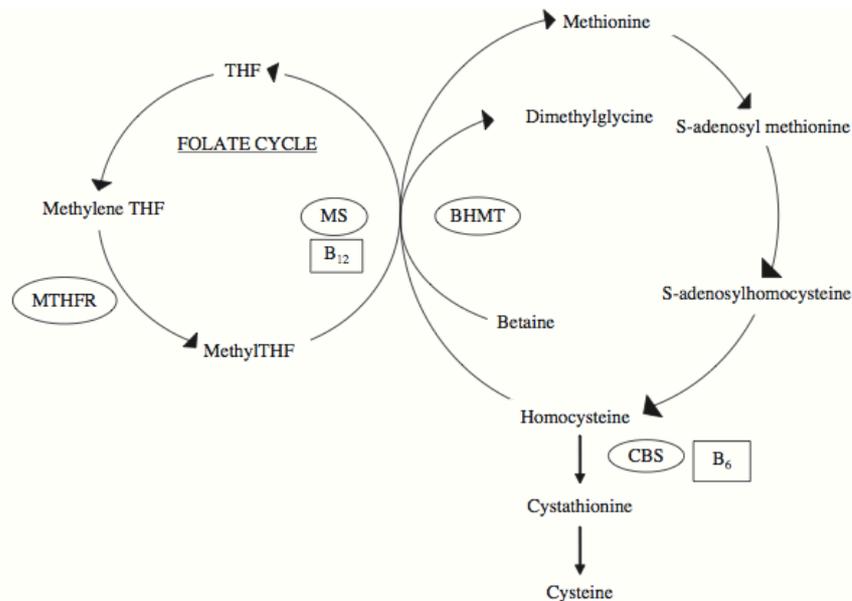


Abb. 4 Homocysteinemetabolismus. (Schwartzfarb und Romanelli, 2008) MTHFR= Methylentetrahydrofolatreduktase, MS= Methionin- Synthase, BHMT= Betainhomocysteinmethyltransferase, CBS= Cystathion-  $\beta$ - Synthase

Für die Aufrechterhaltung eines normwertigen HC- Spiegels im Blut ist also eine ausreichende Versorgung mit Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 vonnöten.

Schon 1969 konnte McCully zeigen, dass eine Erhöhung des HC- Serumspiegels einen Schaden an arteriellen Gefäßen, ähnlich der Arteriosklerose, verursacht. Daraus resultieren Gefäßstenosen und Veränderungen in der Hämostase (McCully, 1969). Ebenfalls bekannt ist, dass eine HHCÄ einen unabhängigen Risikofaktor für Atherosklerose, tiefe Beinvenenthrombose sowie kardiovaskuläre, zerebrale und arterielle Gefäßverschlüsse darstellt (Stanger et al., 2003). Sowohl direkte als auch indirekte schädigende Einflüsse auf das Gefäßsystem konnten in den letzten Jahren nachgewiesen werden, die auf eine Erhöhung der sulfathaltigen Aminosäure HC zurückzuführen waren (Schwartzfarb und Romanelli, 2008; Abb. 5, S. 9).

### 1.3 Ursachen der Hyperhomocysteinämie als prothrombotischer Einflussfaktor

Von einer behandlungsbedürftigen HHCÄ wird ab einem moderat erhöhten HC- Spiegel von  $>12 \mu\text{mol/l}$  bis  $30 \mu\text{mol/l}$  gesprochen. HC- Werte von  $30 \mu\text{mol/l}$  bis  $100$

$\mu\text{mol/l}$  kennzeichnen eine intermediäre HHCÄ und Werte  $>100 \mu\text{mol/l}$  sind laut Definition eine schwere HHCÄ (Stanger et al., 2003). Es können sowohl erworbene Faktoren, als auch angeborene, also genetisch determinierte, Ursachen der HHCÄ ermittelt werden. Zu der ersten Gruppe zählen unter anderem Nierenfunktionsstörungen. Knapp 80%- 85% der Dialysepatienten haben zu hohe HC-Werte im Blut (Pollok, 2006). Ein Mangel der Vitamine B6, B12 und Folsäure, die am Stoffwechsel des HC beteiligt sind, kann zu einer moderaten HHCÄ führen (Stanger et al., 2003). Außerdem haben sogenannte Lifestyle- Faktoren bedeutenden Einfluss. Darunter fallen das Inhalieren von Nikotin und der Genuss von Alkohol oder Kaffee. Auch einige Medikamente wie Methotrexat, Lipidsenker, Metformin oder Omeprazol spielen eine Rolle (Seidel, 2008).

Für die genetisch bedingte HHCÄ sind bisher drei Enzymdefekte wegweisend: der Mangel an 5,10- Methylen- Tetrahydrofolat- Reduktase (MTHFR), der Cystation-  $\beta$ - Synthase- Mangel und der Methionin- Synthase- Defekt (Schwartzfarb und Romanelli, 2008). Veränderungen in den am HC- Stoffwechsel beteiligten Genen führen zu Varianten, welche „das Risiko für die Erkrankung erhöhen oder senken“ können (Utermann, 2011, S. 325). Diese Gene werden als Suszeptilitätsgene bezeichnet (Utermann, 2011, S. 327). Der Defekt des *MTHFR*- Gens beim 677 C>T Polymorphismus führt zum Austausch der Aminosäure Alanin durch Valin. Folge ist eine thermolabile Variante der MTHFR mit 70prozentiger Aktivitätsabnahme (Seidel, 2008). Homozygote *MTHFR* 677 C>T Gen- Mutationsträger, welche sehr hohe Plasmaspiegel von HC aufweisen, sind besonders anfällig für thrombembolische Zwischenfälle (Didier et al., 1999). Auch bei heterozygoten Trägern des *MTHFR*- Gens 677 C>T wirken HC- Werte über der Norm im Blut toxisch (Didier et al., 1999). So konnte durch mehrere klinische und experimentelle Studien gezeigt werden, dass schon eine geringgradige HHCÄ kardiovaskuläre Risiken wie Artherosklerose, Koronare Herzerkrankung (fortan KHK), Arteritiden oder Schlaganfälle birgt (Didier et al., 1999). Der heterozygote *MTHFR* Polymorphismus 677 C>T kommt in der Normalbevölkerung mit einer Frequenz von 43% vor und die homozygote Variante immerhin mit einer Häufigkeit von 10% (Seidel, 2008). Hat man folglich bisher wegen der enormen Häufigkeit der Mutationen die Bedeutung der HC- Erhöhung und deren Folgen auf die LV unterschätzt? Eine weitere Mutation im *MTHFR*- Gen an Position 1298 A>C führt zum Austausch von Glutamat zu Alanin. Dies mündet ebenfalls in einer reduzierten MTHFR- Aktivität, mehr betont bei der homozygoten als bei der heterozygoten Mutation (Van der Put et al., 1998). Das Vorkommen der Compound-Heterozygotie (heterozygote Variante an Locus 677 C>T und 1298 A>C) des *MTHFR*- Gens führe ebenfalls zu einer reduzierten spezifischen Aktivität der MTHFR, höheren

HC- Konzentrationen und niedrigeren Folatspiegeln. Die Auswirkungen der kombinierten Heterozygotie auf die MTHFR- Aktivität scheinen nahezu gleich mit denen der homozygoten *MTHFR* 677 C>T Mutation zu sein (Van der Put et al., 1998). Einige prothrombotische Einflüsse auf das Endothel, auf verschiedene Teile des gerinnungshemmenden bzw. -fördernden Systems und auf die Fibrinolyse durch das erhöhte Serum-HC konnten bereits bewiesen werden (Stanger et al., 2003; Abb. 5). So führt das HC unter anderem zu einem gesteigerten oxidativen Stress der Endothelzellen und einer Hyperplasie der glatten Gefäßmuskulatur, erhöht die Thromboxan- abhängige Plättchenaggregation, hemmt die Expression von Thrombomodulin an der Endothelzelloberfläche, senkt die Protein C- Aktivität und steigert die Wirkung der Gerinnungsfaktoren V, X, XII (Meiss et al., 2006; Schwartzfarb und Romanelli, 2008).

<b>Gefäßarchitektur</b>		<b>Oxidativer Streß</b>	↑
Endothelschäden	↑	Produktion von Peroxynitrit, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> u. a.)	↑
VSMC-Proliferation	↑	Antioxidative Enzyme (SOD, GPx)	↑
Kollagensynthese, Mediafibrose	↑	Lipidperoxidation	↑
Konstriktives Remodelling	↑	<b>Chemotaxis, Leukozytenadhäsion</b>	↑
Schaumzellbildung	↑	Leukozytenadhäsion	↑
Proliferativ-fibröse Plaques	↑	sICAM-1, VCAM-1	↑
<b>Zellstrukturen</b>	↑	Chemotaxis (IL-8, MCP-1), vWF	↑
Mitochondrienschäden	↑	<b>Gerinnungsaktivierung</b>	↑
ER-Streß	↑	Tissue factor	↑
Metalloproteinasen	↑	Inaktivierung von Protein C	↑
Elastolyse	↑	Thrombin (Thrombin-Antithrombin-Komplex)	↑
HSP-70-Expression	↓	D-Dimer	↑
<b>Endotheldysfunktion</b>	↑	<b>Fibrinolyse</b>	↓
<b>NO-System</b>	↑↓	Heparin-Sulfat	↓
NO-Bioverfügbarkeit	↓	Annexin II	↓
ADMA	↑	Thrombomodulin	↓
<b>Transkriptionsfaktoren</b>		PAI-1, t-PA Antigen	↑
Aktivierung von NF-κB, SREBP, PKC	↑	Prothrombinfragment F1+2	↑
Genexpression	↑↓	Inaktivierung des Faktors Va	↓
HMG-CoA-Reduktase	↑	<b>Thrombozytenaggregation</b>	↑
Lipid-Biosynthese	↑	Fibronectin (Funktion)	↓
Inaktivierung von PPARα und γ	↑	COX, Produktion von TXA <sub>2</sub> und TXB <sub>2</sub>	↑

VSMC = vascular smooth muscle cell, ER = endoplasmatisches Retikulum, HSP = heat shock protein, NO = nitric oxide, ADMA = asymmetrisches Dimethylarginin, SREBP = sterol regulatory element binding protein, PKC = Protein-Kinase C, PPAR = peroxisome proliferator activated receptor, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = Wasserstoffperoxid, SOD = Superoxid-Dismutase, GPx = Glutathion-Peroxidase, sICAM = soluble intercellular adhesion molecule, VCAM = vascular cell adhesion molecule, IL = Interleukin, MCP = monozytenchemotaktisches Protein, vWF = von Willebrand-Faktor, PAI-1 = Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1, t-PA = tissue plasminogen activator, COX = Cyclooxygenase, TXA<sub>2</sub> = Thromboxan A<sub>2</sub>

Abb. 5 „Atherogene Homocysteinwirkungen (Auswahl)“ (Stanger et al., 2003)

So könnte man annehmen, dass eine Senkung des HC- Gehalts im Blut zu einer Verminderung der thrombembolischen Ereignisse führt. Im speziellen Falle der LV würde eine Unterbrechung der lokalen Krankheitsprogression und Minderung der Rezidivgefahr begünstigt werden.

1999 konnten Didier et al. durch die Kombination von Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 eine signifikante Besserung der distalen Hautnekrosen bei LV nach vier bis sechs Wochen zeigen. Meiss et al. berichteten 2006 über eine LV- Patientin mit kompletter Abheilung der seit drei Monaten bestehenden schmerzhaften Unterschenkelulcera unter HHCÄ- Therapie innerhalb von 6 Monaten.

---

## 2 ZIELE

Homocystein (HC), eine der essentiellen Aminosäuren im menschlichen Körper, übernimmt wichtige Funktionen im Stoffwechsel. Doch kommt der Organismus in gewisse Mangelsituationen (z.B. Vitaminmangel) bzw. werden verschiedene Organe krank (z.B. Niereninsuffizienz) oder kommen genetische Faktoren und Umweltfaktoren in ungünstiger Konstellation zusammen, steigt der HC- Gehalt im Blut. In erhöhter Konzentration kommen die gefäßverändernden Eigenschaften des HC zum Tragen und lösen verschiedene Erkrankungen aus. Für kardiovaskuläre Erkrankungen wie KHK und Schlaganfälle konnten Zusammenhänge mit einer HHCÄ nachgewiesen werden. Bei der LV ist nach prokoagulatorischen Ursachen, so auch der HHCÄ zu fahnden. Doch welchen Anteil hat die HHCÄ auf das ätiopathologische Geschehen der schmerzhaften und langwierigen Hauterkrankung? Sind doch immerhin 5-10% der Normalbevölkerung von einem erhöhten Blut-HC betroffen. Kann man also bei genauerer Betrachtung des HC- Werts und dessen genetischen Ursachen einen weitaus größeren Zusammenhang zur LV darstellen als bisher vermutet wurde? Kommen bei LV- Erkrankten analog zur Normalbevölkerung auch 5-10% HHCÄ – Fälle vor? Warum haben diese Patienten überhaupt einen erhöhten HC- Spiegel- sind sie etwa genetisch vorgeprägt? Spielen zusätzlich andere Faktoren eine Rolle in der Genese der seltenen Erkrankung LV? Sind bei diesen Patienten deshalb noch weitere Marker für eine Hyperkoagulopathie nachweisbar? Dies soll am Patientengut der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) weitgehend erhellt werden. Folgende Fragen stehen im Fokus der Untersuchung:

1. **Wie häufig ist eine Hyperhomocysteinämie bei Livedo- Vaskulopathie- Patienten?**
2. **Welchen genotypischen Status bezüglich der *MTHFR*- Varianten 677 C>T und 1298 A>C haben diese durch Hyperhomocysteinämie gekennzeichneten Livedo- Vaskulopathie- Patienten?**
3. **Liegt bei diesen Livedo- Vaskulopathie- Patienten eine Assoziation mit zusätzlichen hereditären oder erworbenen Thrombophilie markern vor? Zeichnen sich besondere laborchemische und genotypische Risikokonstellationen ab? Ist die Livedo- Vaskulopathie eine „komplexe Erkrankung“?**
4. **Ergeben sich daraus prophylaktische oder therapeutische Notwendigkeiten im Rahmen eines Monitorings?**

### 3 MATERIAL UND METHODEN

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Erhellung einer möglichen pathogenetischen Beteiligung der HHCÄ bei der LV. Zusätzlich wurden die bekannten *genetischen Varianten des MTHFR- Gens* untersucht, die zu einer HHCÄ geführt haben könnten. Außerdem erfolgte die *Detektion anderer Thrombophilie marker*, die im Zusammenhang mit der LV stehen könnten. Sämtliche Zusammenhänge fußten auf *retrospektiv ermittelten Patientendaten aus früheren stationären Aufenthalten*. Die histologischen Untersuchungen der Hautbiopsien dienten der begründenden Diagnose LV und dem Ausschluss anderer Krankheiten mit Ulcusbildung (begründete diagnostische Indikation). Die klinisch- diagnostischen Nachuntersuchungen einiger Patienten hatten lediglich Forschungsziele, worüber die teilnehmenden Patienten explizit Aufklärung erhielten. Es wurden keine therapeutischen Ziele oder anderweitige Aspekte einer Therapiestudie verfolgt.

#### 3.1 *Material*

##### 3.1.1 *Patientendaten*

Die Untersuchungen fanden am Patientengut der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) statt. Es wurden seit 1994 Patienten/innen mit der Diagnose „Livedo- Vaskulitis“ bzw. „Livedo- Vaskulopathie“ erfasst und durch die Datenbank des Universitätsklinikums erweitert. Mit dessen Hilfe wurden alle Patienten gelistet, die unter der Diagnose gesichert waren. Retrospektiv erfolgte eine systematische Begutachtung der stationären Krankenakten der somit unter der Diagnose LV registrierten Patienten im Zeitraum von 1994 bis Mai 2014.

Die Akten des stationären Aufenthalts der zunächst 54 diagnosegestützt gelisteten Patienten wurden nach folgenden präzisierten Einschlusskriterien und hinsichtlich einer möglichen Vervollständigung der Daten mittels Nachuntersuchung analysiert:

- Anamnestisch und klinische Diagnose der LV mit Auftreten von: lokaler Koinzidenz einer Livedo racemosa, einen Ulcus oder mehrerer Ulcera am distalen Unterschenkel, sowie starken lokalen Schmerzen, fakultativ zusätzlich Atrophie blanche und Hyperpigmentierungen
- Auftreten der genannten Hauterscheinungen entweder einzeln, in verschiedenen Kombinationen sowie gleichzeitig nebeneinander oder zeitlich versetzt
- Histologische Erfassung einer „Segmental-hyalinisierenden Vaskulitis Winkelmann“ mit subendothelial zirkulär hyalinen Ablagerungen und

fakultativen subtotalen bzw. totalen Lumenverlegungen in mindestens einer Biopsie von zumeist multiplen synchronen oder sequenziellen Biopsien (im gesamten Zeitraum von 1994 bis Mai 2014 histologische Befundung durch eine einzige Person: Prof. Dr. W. Ch. Marsch)

Ausschlusskriterien waren:

- Ulcera anderer Genese oder kein histologischer Nachweis einer „Segmentalhyalinisierenden Vaskulitis Winkelmann“ in zumeist multiplen oder sequenziellen Biopsien

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Bearbeitung der Blutproben der klinischen Chemie und Hämostaseologie

Die Entnahme von venösem Blut erfolgte bei den Patienten durch die Schwestern der dermatologischen Klinik. Die Verarbeitung der Blutproben erfolgte im kliniksinternen Labor des Universitätsklinikums Halle (Saale). Dabei wurden pro Patient sechs S-Monovetten® von Sarstedt verwendet:

- 2 EDTA- Monovetten je 2,7 ml zur Bestimmung von:
  - o Homocystein (sofort nach Entnahme gekühlt mit Kühlakkus in einen Styroporbehälter)
    - 10 min. bei 4 Grad Celsius zentrifugiert
    - Messung des Homocysteinwerts mittels Immulite 2000 von Siemens
  - o Mutationen und Polymorphismen *MTHFR* 677/ 1298, *Faktor- V- Leiden*, *Faktor II* 20210, *PAI* -675, *PAI* -844 (diagnostische Bearbeitung siehe 3.2.2)
- 2 Serum- Monovetten je 2,6 ml zur Bestimmung von:
  - o Folsäure, Vitamin B12, Lipoprotein (a)
  - o Vitamin B6 (lichtgeschützt in Alufolie verpackt, Versand an „amedes Medizinisches Versorgungszentrum für Labordiagnostik Halle GmbH“)
  - o 15 min. zentrifugiert durch Hettich® Rontina 38R
    - Ermittlung der Folsäure und Vitamin B12 Werte durch das Gerät Plattform (Bestandteile DXI 800, DXC 800, UCTA) der Firma Beckmen Coulter®
    - Lipoprotein (a)- Serumwert- Ermittlung durch DIMENSION pand Plus von Siemens
- 2 Citrat- Monovetten je 5 ml zur Bestimmung von:
  - o Protein C, Protein S, APC- Ratio, Antithrombin III und Faktor II

- 15 min. zentrifugiert durch Hettich® Rontina 38R
- Messung der Werte mittels Behring Coagulation System (BCS) von Siemens

### 3.2.2 *Bearbeitung der Blutproben zur genetischen Analyse*

Mit einer EDTA- Monovette (2,7 ml) des entnommenen Blutes führte das Humangenetische Institut der Martin- Luther Universität Halle (Saale) die diagnostischen genetischen Untersuchungen durch. Dabei erfolgte die Analyse von:

- Mutationen im *Faktor II*- Gen 20210 G>A
- Mutationen im *Faktor V- Leiden*- Gen
- *MTHFR*- Polymorphismus 677 C>T, *MTHFR*- Polymorphismus 1298 A>C
- *PAI*- Polymorphismus -675, *PAI*- Polymorphismus -844

Mit Hilfe der DNA- STRIP® - Technologie der Firma Hain Lifescience GmbH wurde DNA aus dem entnommenen Material „isoliert, amplifiziert und über eine Hybridisierung und alkalische- Phosphatase- Reaktion auf einem Membran- Streifen detektiert“ (<http://www.hain-lifescience.de/technologie/dnastrip.html>; 29.11.2014). Das so entstandene Bandenmuster gibt Auskunft über das Vorliegen bestimmter Genotypen. Im Speziellen erfolgte die Untersuchung der Mutationen im *Faktor V- Leiden*- und *Faktor II*- Gen sowie der Polymorphismen 677 C>T und 1298 A>C des *MTHFR*- Gens durch das Testsystem ThromboType® -plus. Für die Polymorphismen *PAI* -675 sowie *PAI* -844 wurde das Testsystem GenoType® *PAI* 1 Kit verwendet.

### 3.2.3 *Datenerfassung*

Alle ermittelten Daten der zunächst 54 gelisteten Patienten wurden im Rahmen der routinemäßig durchgeführten stationären Diagnostik erfasst. 7 Patienten wurden wegen unsicherer Diagnose bzw. fehlender histologischer Bestätigung einer LV ausgeschlossen. Von den 47 verbleibenden Patienten wurden Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung, klinische Manifestation, histologische Präparate und deren Befundung, relevante bzw. chronische Begleiterkrankungen und Medikamente, bereits durchgeführte Therapieversuche, die erfolgten genetischen Untersuchungen, der Krankheitsverlauf während des stationären Aufenthalts sowie die Kontaktdaten der Patienten und deren behandelnden Haus- und/oder Hautärzte dokumentiert. Genaueres Augenmerk wurde auf folgende Laborwerte gelegt:

- Laborchemisch: Vitamin B6, Vitamin B9/ Folsäure, Vitamin B12, Protein C und Protein S, APC- Ratio, Antithrombin III, Prothrombin (*Faktor II*)- Aktivität, Lipoprotein (a), Homocystein

- Genetisch: *Faktor- V- Leiden-* Mutation, *Faktor II-* Mutation 20210 G>A, Polymorphismen der Gene *MTHFR* 677 C>T, *MTHFR* 1298 A>C, *PAI* -675, *PAI* -844

Die Vervollständigung fehlender Daten fand mit Hilfe der behandelten Haus- bzw. Hautärzte im ambulanten Bereich statt. Zusätzlich erfolgte eine Zusammenstellung der vorhandenen histologischen Präparate mit Diagnose der „Segmental-hyalinisierenden Vaskulitis Winkelmann“ zu jedem Patienten („proper secondary use“). Außerdem wurden die im Zuge des stationären Aufenthalts durch Fotografien festgehaltenen Hautbefunde zum Zeitpunkt der aktiven LV in digitalisierter Art (auf einer CD- Rom) gesammelt.

### 3.2.4 Nachuntersuchung einiger Patienten zur Datenvervollständigung

Insgesamt sind die Angaben in den Akten zu möglichen Ursachen einer Thrombophilie, sowohl genetisch als auch laborchemisch, unvollständig und wurden teilweise bei den Betroffenen nicht bestimmt. Zur Vervollständigung der Befunde der 47 Patienten wurde eine Nachuntersuchung durchgeführt. Seit 2002 erfolgte die konsequente Erfassung des HC- Spiegels und vereinzelt die Bestimmung der Polymorphismen des *MTHFR*- Gens bei LV- Patienten. In der Nachuntersuchung wurde die Risikofaktoranalyse prospektiv auf Lipoprotein (a) im Serum erweitert.

#### Einschlusskriterien:

- die bereits genannten Einschlusskriterien (S. 12) gelten auch hier
- unbekannter oder einmalig physiologischer HC- Wert <12 µmol/l
- eine bestehende oder passagere HHCÄ >12 µmol/l
- unvollständige oder keine Daten über *MTHFR*- und *PAI*- Polymorphismen
- unvollständige oder keine Daten über *Faktor II-*, *Faktor V-Leiden-* Mutationen

#### Ausschlusskriterien:

- aktuelle gesundheitliche Probleme, die eine Teilnahme an den Gesprächen und Untersuchungen nur schwer oder gar nicht zuließen
- nicht auffindbare Personen und bereits verstorbene Patienten

Die ermittelte Probandengruppe wurde individuell mit einem allgemein verständlichen Anschreiben über das Vorhaben einer Nachuntersuchung informiert (siehe Abb. 14 Abbildungsanhang) und auf ein Telefonat vorbereitet. Nach dem telefonischen Einverständnis seitens der Patienten erfolgte die Einbestellung für Januar 2014 in die Ambulanz für Allgemeine Dermatologie im Universitätsklinikum Halle (Saale).

Die Patienten bat man für einen Zeitraum von 12h vor der Blutentnahme nüchtern zu bleiben und insbesondere keinen Kaffee zu trinken, um einen weitgehend unbeeinflussten HC- Wert im Blut feststellen zu können. Die Einnahme der Dauermedikamente mit einem Schluck Wasser wurde gestattet.

Insgesamt nahmen 12 Patienten an der Nachuntersuchung teil, die zwischen 1994 und 2014 in stationärer Behandlung waren. Eine Person konnte wegen eines therapiebedürftigen Rezidivs der LV in die Gruppe der Nachuntersuchten aufgenommen werden, da die fehlenden Datensätze dann im Rahmen der stationären Wiederaufnahme ergänzt wurden. Die 13 Patienten mit optimierten Datensätzen aus der Nachuntersuchung sind in Tab. 2 und 7 mit zartrosa Farbe unterlegt. Von den restlichen 34 Patienten wurden die vorhandenen Datensätze ausgewertet.

Nach der Blutentnahme wurde der aktuelle Hautbefund ausführlich dokumentiert.

Zusätzlich wurden zur Verlaufsbeurteilung von jedem Hautereignis im Zusammenhang mit der LV und dessen Residuen erneut Bilder erstellt. Diese wurden ebenfalls in digitalisierter Form gespeichert.

Im Anschluss wurden die Patienten durch die Mitarbeiter des Instituts für Humangenetik genetisch beraten sowie über die diagnostisch genetischen Untersuchungen und deren Hintergründe aufgeklärt. Im Rahmen dieses Gesprächs erfolgte erneut eine ausführliche Anamnese mit Fragen nach den aktuellen Medikamenten, dem Verlauf der damaligen Erkrankung, Rezidiven oder erneuten Vorstellungen beim Haus- oder Hautarzt nach dem letzten, von uns datierten, Krankenhausaufenthalt. Ebenfalls wurde nach Risikofaktoren einer Thrombophilie wie Alter, Raucherstatus, Mobilität und Medikamenten gefragt. Außerdem wurden Erkrankungen bzw. Komorbiditäten in der Eigen- oder Familienanamnese eruiert. Dabei wurden insbesondere Krankheiten erfragt, die eine Durchblutungsstörung als Ursache haben: tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Herzinfarkt, Abort oder Schlaganfall.

### 3.2.5 *Verarbeitung der erhobenen Daten*

Die Daten wurden ausgezählt und tabellarisch mittels „Microsoft Excel“ festgehalten. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung LV beschränkt sich die Auswertung der Daten auf eine rein deskriptive Statistik. Für HC und Lipoprotein (a) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson mittels „SPSS Statistics“ Version 21 bestimmt. Boxplots für HC- Werte unter dem jeweils genetischen Aspekt wurden ebenfalls mit „SPSS Statistics“ Version 21 generiert.

4 ERGEBNISSE

4.1 Übersicht zu den Daten der 47 ermittelten Livedo- Vaskulopathie- Patienten

Von den anfangs ermittelten 47 LV- Patienten von 1994 bis Mai 2014 wurde bei 7 (14,9%) Patienten kein HC- Wert gemessen. Die Ermittlung und Auswertung der weiteren Daten erfolgte gezielt bei den 40 Patienten mit bekanntem HC- Wert (Abb 6., Tab. 2). Danach folgen genauere Betrachtungen der 24 Patienten mit nachgewiesener HHCÄ und erfasstem positiven *MTHFR*- Mutationsstatus (n= 13) sowie der Patienten, die einer komplettierenden Nachuntersuchung unterzogen werden konnten.

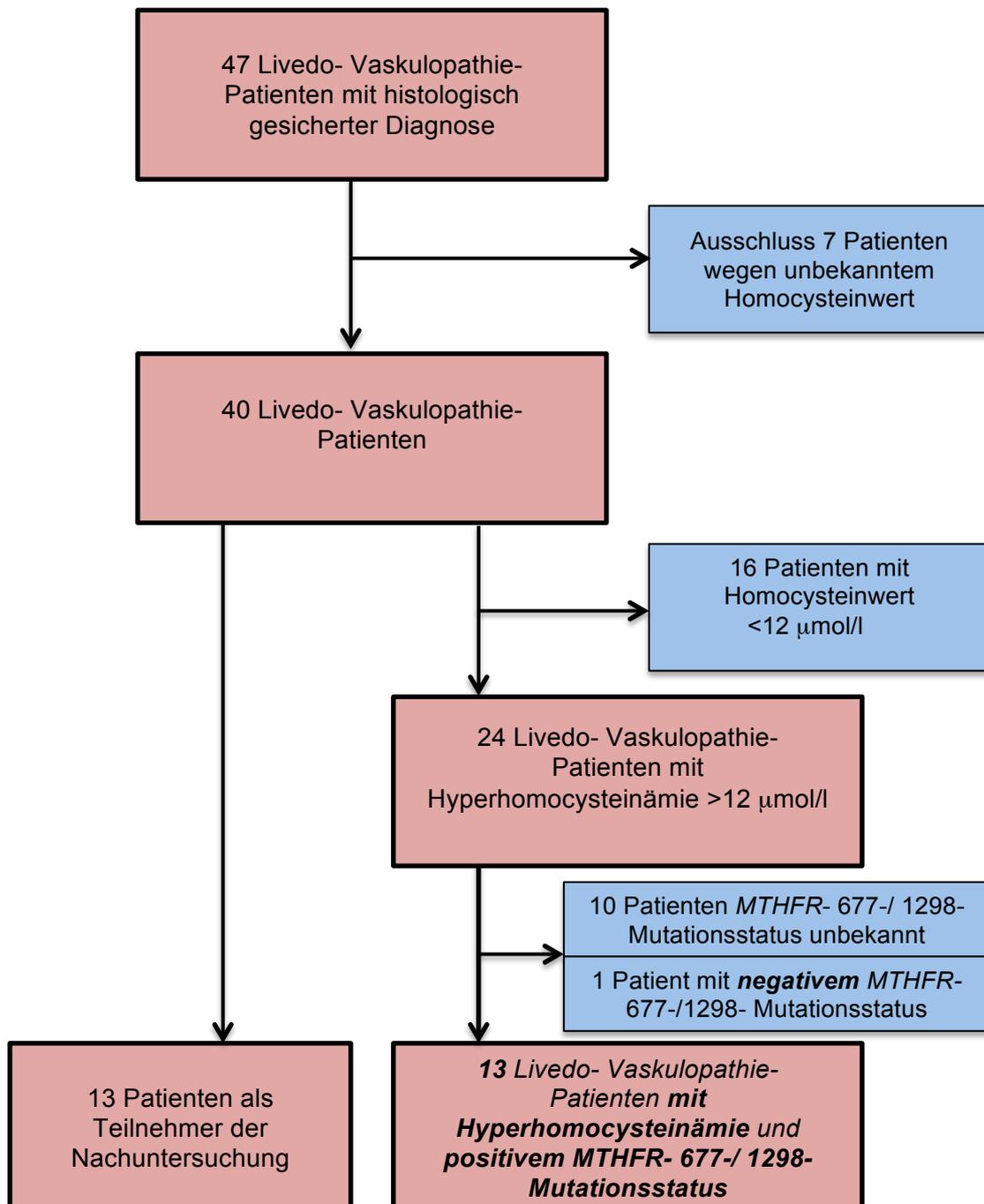


Abb. 6 Gruppierung der Livedo- Vaskulopathie- Patienten

Das Geschlechterverhältnis der insgesamt 47 LV- Patienten war mit 61,7% (n=29) zugunsten der Frauen ausgelegt. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt lag bei 66,4 Jahren.

Tab. 2 (Teil 1) Genostatus und Thrombophilie marker. Befunde bei 40 Livedo- Vaskulopathie- Patienten mit bekanntem Homocysteinwert

Person	Geschlecht	Alter in Jahren	Homocystein-spiegel-erhöhung	MTHFR Polymorphismus 677 C>T	MTHFR Polymorphismus 1298 A>C	Vitamin-mangel	Protein C-/S- Mangel	Lipoprotein (a)- Erhöhung	Faktor-V- Leiden- Mutation	APC Ratio vermindert	Faktor II 20210 G>A Mutation	Faktor II Mangel	Anti-thrombin III Mangel	PAI -675- Polymorphismus	PAI -844- Polymorphismus	Summe zusätzlich pathologischer Faktoren (ohne HHCÄ)
1	m	79	-			B12	S									2
2	w	47	-													0
3	w	78	-				S									1
4	m	75	-													0
5	w	56	-				C									1
6	w	68	-													0
7	m	55	-													0
8	m	65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	2
9	w	68	-	-	-		C+S									1
10	w	57	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	++	2
11	w	74	-	-	+											1
12	w	57	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	3
13	w	24	-	+	-	-	S	-	-	-	-	-	+	+	+	5
14	m	67	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	7
15	w	79	-	+	+											2
16	m	60	-	++	-											1
17	m	75	+			B6										1
18	m	51	+													0
19	m	70	+			B12	C+S									2
20	w	67	+			B12	C+S									2

Legende:

w/m	weiblich/männlich
	Dunkelrosa gefärbte Felder heben alle Werte im pathologischen Bereich/ mit ermittelter Mutation hervor
-	Homocystein <12 µmol/l
+	Homocystein >12 µmol/l
+	Wert im pathologischen Bereich/ in der Genanalyse heterozygot mutiert
++	in der Genanalyse homozygot mutiert
-	Parameter/ Mutation getestet und im physiologischen Bereich/ Wildtyp
	Alle Patienten in zartrosa hinterlegten Feldern haben an der Nachuntersuchung teilgenommen
	leere Felder: Parameter/ Mutation wurde nicht bestimmt

Tab. 2 (Teil 2) Genostatus und Thrombophilie marker. Befunde bei 40 Livedo- Vaskulopathie- Patienten mit bekanntem Homocysteinwert

Person	Geschlecht	Alter in Jahren	Homocystein- spiegel- erhöhung	<i>MTHFR</i> Polymor- phismus 677 C>T	<i>MTHFR</i> Polymor- phismus 1298 A>C	Vitamin- mangel	Protein C-/ S- Mangel	Lipoprotein (a)- Erhöhung	<i>Faktor-V- Leiden- Mutation</i>	APC Ratio vermindert	<i>Faktor II</i> 20210 G>A Mutation	Faktor II Mangel	Anti- thrombin III Mangel	<i>PAI -675- Polymor- phismus</i>	<i>PAI -844- Polymor- phismus</i>	Summe zusätzlich pathologischer Faktoren (ohne HHCÄ)
21	w	62	+													0
22	m	56	+					+								1
23	m	55	+													0
24	w	69	+													0
25	m	66	+			B12	S									2
26	m	81	+			B12										1
27	w	72	+	-	-											0
28	w	49	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	++	-	3
29	w	69	+	-	+											1
30	w	71	+	-	+				+	+						3
31	m	65	+	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	3
32	w	68	+	+	-											1
33	w	66	+	+	+	-	C+S	+	-	-	-	-	-	+	-	5
34	w	61	+	+	+	-	C+S	-	-	-	-	+	-	++	-	5
35	w	62	+	++	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	4
36	w	75	+	++	-	B9	-	-	+	+	-	-	-	+	-	5
37	w	66	+	++	-									++	-	2
38	w	72	+	++	-											1
39	w	83	+	++	-	B12	-	+	-	-	-	-	-	++	-	4
40	m	68	+	++	-	B6	S	-	-	-	-	-	-			3

Legende (siehe S. 19)

Lesebeispiel: Patient 31 männlich, 65 Jahre alt, war Teilnehmer der Nachuntersuchung und hatte eine HHCÄ (HC >12µmol/l), der untersuchte Genlocus *MTHFR* 1298 A>C war homozygot mutiert, er hatte eine erhöhte Lipoprotein (a)- Konzentration und eine heterozygote Mutation im Genlocus *PAI -675*. Insgesamt waren drei der untersuchten Faktoren zusätzlich zur HHCÄ bei Patient 31 pathologisch.

## 4.2 Analyse der Daten der 40 Livedo- Vaskulopathie- Patienten mit bekanntem Homocysteinwert

### 4.2.1 Homocysteinbestimmung

16 Patienten hatten einen HC- Spiegel im Blut  $<12 \mu\text{mol/l}$  im Normbereich. Insgesamt wurde bei 24 von 40 Personen eine HHCÄ mit einem Wert größer  $12 \mu\text{mol/l}$  nachgewiesen. Das Durchschnittsalter der Patienten mit normwertigen HC befand sich zum Diagnosezeitpunkt der LV bei 63,1 Jahren. Das durchschnittliche Alter jener Patienten mit einer HHCÄ lag bei 66,6 Jahren.

*Bewertung: Der Anteil der HHCÄ bei den LV- Patienten, in deren Blut HC bestimmt wurde, lag bei 60%. Eine milde HHCÄ bis  $30 \mu\text{mol/l}$  kommt in der Normalbevölkerung zu ca. 5-10% vor (Stanger et al., 2003).*

### 4.2.2 Varianten 677 C>T und 1298 A>C des MTHFR- Gens

Die Polymorphismen 677 C>T und 1298 A>C des *MTHFR*- Gens wurden bei 17 (42,5%) von 40 LV- Patienten nicht analysiert. Von 23 LV- Patienten (mit und ohne HHCÄ), bei denen eine genetische Analyse erfolgte, zeigten vier Patienten (10%) keine Mutation im *MTHFR*- Gen (Abb. 7). Für den *MTHFR*- Polymorphismus 677 C>T sind von den getesteten Personen sechs (15%) heterozygot und sieben (17,5%) homozygot mutierte Genotypen ermittelt worden (Tab. 3). Beim zweiten Polymorphismus des für die *MTHFR* codierenden Gens an Position 1298 A>C zeigten zwei Betroffene (5%) einen homozygot und acht Personen (20%) einen heterozygot mutierten Genotyp (Tab. 3). Eine doppelte (Compound-) Heterozygotie für beide Polymorphismen (*MTHFR* 677 C>T heterozygot und *MTHFR* 1298 A>C heterozygot) war bei 4 LV- Erkrankten festzustellen. 19 von insgesamt 23 LV- Patienten (mit normalem oder erhöhtem HC-Wert), bei denen eine Analyse des *MTHFR*- Gens erfolgte, zeigten eine Veränderung im *MTHFR*- Gen. Das entspricht einer Mutationshäufigkeit von 82,6% bei den untersuchten LV- Patienten.

*Bewertung: Der Wildtyp für den MTHFR Locus 677 C>T kam mit 10% bei den 23 untersuchten LV- Patienten seltener vor als in der Normalbevölkerung mit 47% (Seidel, 2008). Der Anteil der Heterozygotenfrequenz in der gesunden Normalbevölkerung liegt bei 43% und der der Homozygotenfrequenz bei 10% (Seidel, 2008). Die Homozygotenfrequenz war bei den getesteten LV- Patienten mit 17,5% höher als in der Normalbevölkerung.*

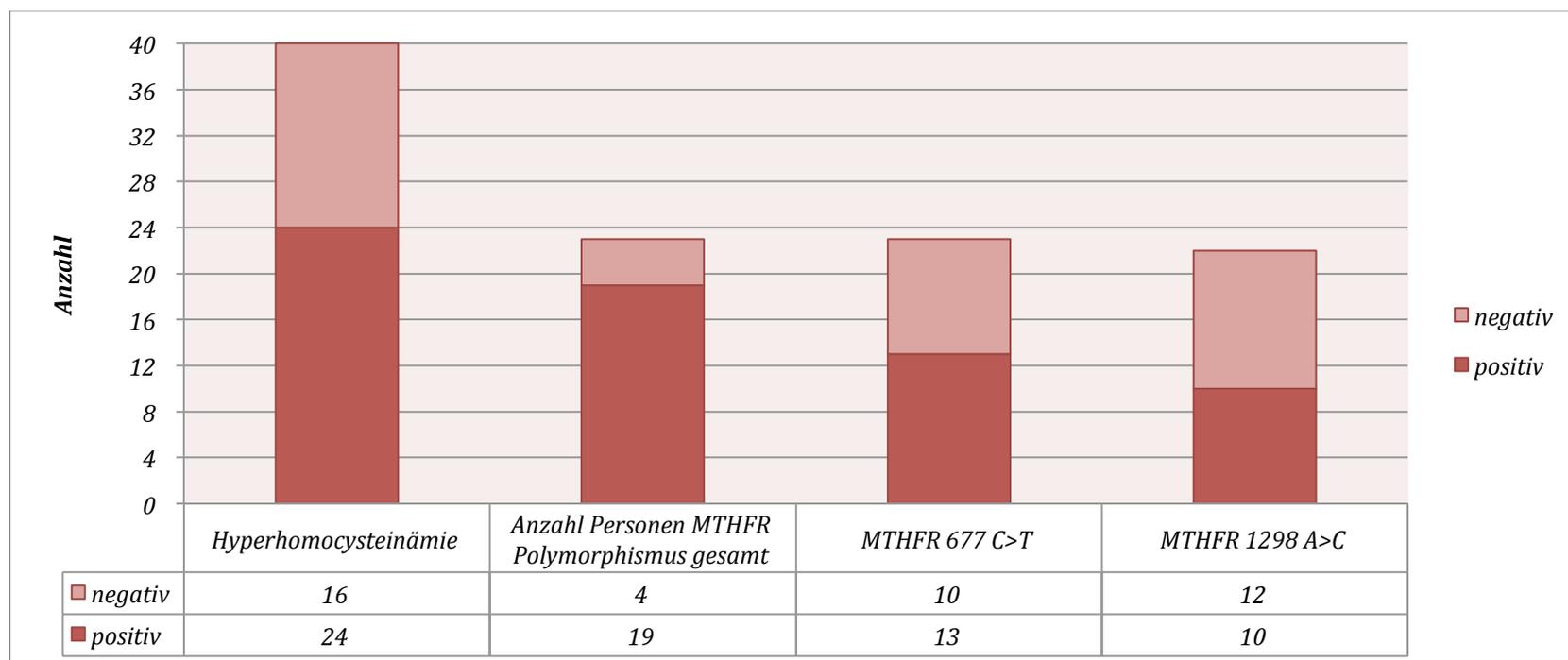


Abb. 7 Ergebnisse bei 40 Livedo- Vaskulopathie- Patienten mit bekanntem Homocysteinwert, inklusive 23 mit erfasstem *MTHFR*- Genostatus

Tab. 3 Anzahl erfasster Polymorphismen des *MTHFR*- Gens bei 23 Patienten mit *MTHFR*- Polymorphismen- Bestimmung

<i>MTHFR</i> 677 C>T		<i>MTHFR</i> 1298 A>C	
T/T homozygot	C/T heterozygot	C/C homozygot	A/C heterozygot
7	6*	2	8*
Σ 13		Σ 10	

4 keine Mutation im *MTHFR*- Gen

\* 4 Patienten mit Compound Heterozygotie *MTHFR* Polymorphismen 677 C>T und 1298 A>C

4.2.3 Weitere Thrombophilie marker und erfasste Zustände von Vitaminmangel

Tab. 4 Weitere Thrombophilie marker und erfasste Zustände von Vitaminmangel der 40 Livedo- Vaskulopathie- Patienten aufgeteilt nach Homocysteinwert < und > 12 µmol/l

Personenanzahl von 24 Patienten mit Hyperhomocysteinämie > 12 µmol/l (getestet bei)	Untersuchter Faktor	Personenanzahl von 16 Patienten mit Homocysteinwert < 12 µmol/l (getestet bei)
1 (14)	<b>MTHFR- Mutation negativ</b>	3 (9)
13 (14)	<b>MTHFR- Mutation positiv</b>	6 (9)
6/3	<b>677 C&gt;T homozygot/ heterozygot</b>	1/3
1/5	<b>1298 A&gt;C homozygot/ heterozygot</b>	1/3
2 (13)	<b>Vitaminmangel - B 6</b>	0 (6)
1 (13)	<b>- B 9</b>	0 (6)
5 (13)	<b>- B 12</b>	1 (6)
6 (11)	<b>Protein C- u./o. Protein S- Mangel</b>	5 (9)
6 (9)	<b>Lipoprotein (a)- Erhöhung</b>	1 (5)
2 (9)	<b>Faktor- V- Leiden- Mutation/ verminderte APC- Ratio</b>	1 (5)
0 (8)	<b>Faktor II 20210 G&gt;A Mutation</b>	1 (5)
1 (8)	<b>Faktor II Mangel</b>	0 (5)
0 (8)	<b>Antithrombin III Mangel</b>	1 (5)
8 (8)	<b>PAI -675- Polymorphismus</b>	4 (5)
1 (8)	<b>PAI -844- Polymorphismus</b>	5 (5)

Von den 40 LV- Patienten mit bekanntem HC- Wert wiesen bei den hier untersuchten Parametern 10% keine weiteren pathologischen Faktoren auf. Von den 24 HHCÄ- Patienten zeigten 79% zusätzlich zur HHCÄ mindestens einen, oftmals sogar mehrere, laborchemisch bzw. genetisch pathologische Ergebnisse. In der Analyse der Gruppe der 16 LV- Patienten mit normwertigen HC- Spiegel hatten 75% mindestens einen, meist mehrere, pathologische laborchemische bzw. genetische Marker.

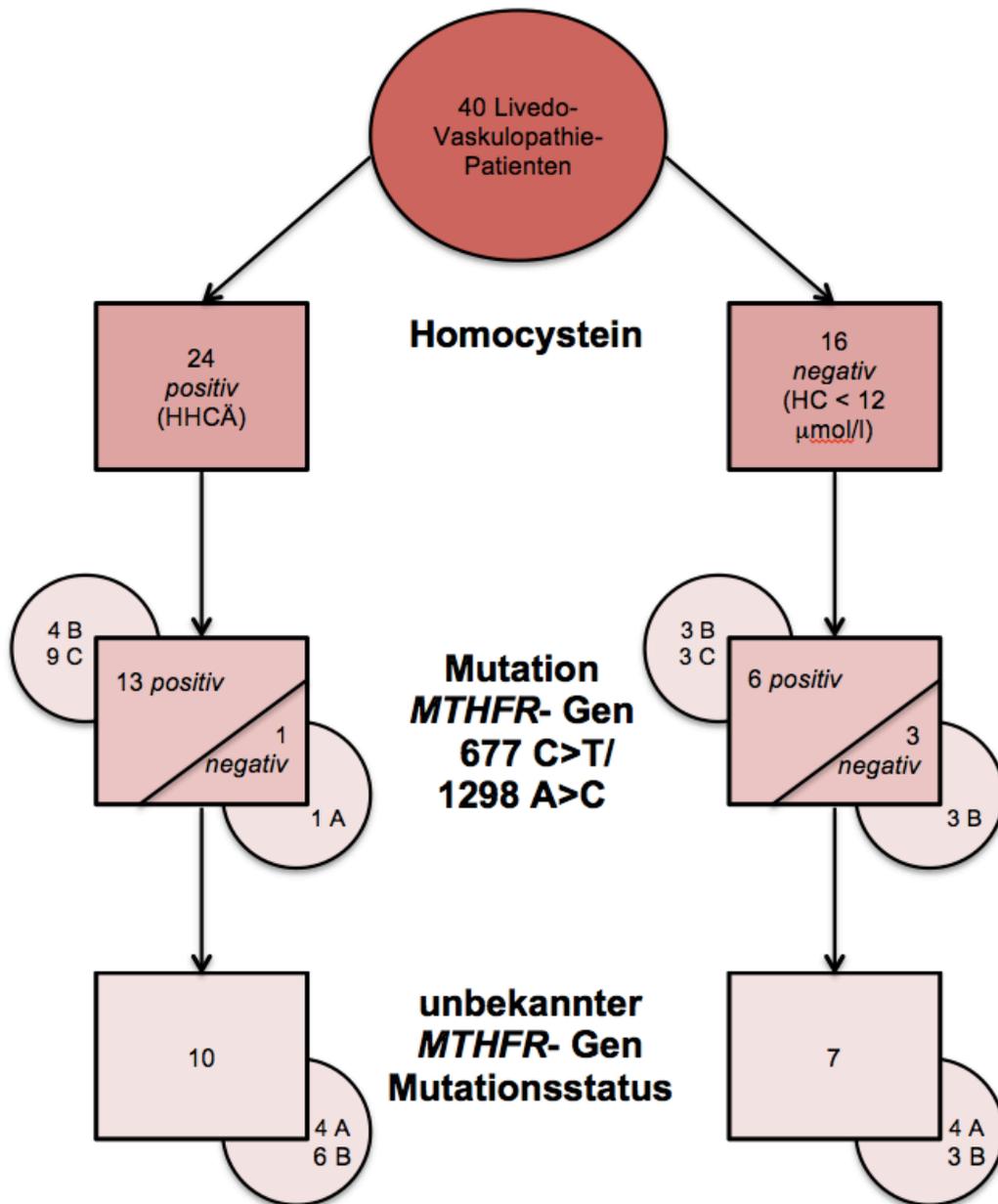


Abb. 8 Übersicht zu 40 Livedo- Vaskulopathie- Patienten aufgeteilt nach Homocysteinstatus und unterteilt in *MTHFR*- Gen- Mutationsstatus (positiv= homozygote oder heterozygote Mutation; negativ= Wildtyp). In den Kreisen ist die Anzahl der Personen und der Mengenumfang zusätzlich pathologischer/ prokoagulatorischer Faktoren (ohne HHCÄ) dargestellt, unterteilt in Kategorie A= keine Faktoren, Kategorie B= 1-2 Faktoren, Kategorie C= 3 und mehr Faktoren.

Die LV- Patienten mit einer HHCÄ wiesen im Vergleich zu denen mit einem HC- Wert <12 µmol/l insgesamt mehr zusätzliche prokoagulatorische Faktoren auf. Vor allem beim Mengenumfang größer drei zusätzlich pathologischer Faktoren waren vermehrt HHCÄ- Patienten betroffen (Abb. 8). In der Gruppe der 13 Patienten mit HHCÄ und positivem *MTHFR*- Mutationsstatus waren prozentual gesehen die meisten Personen mit mindestens drei oder noch mehr pathologischen Markern zu finden.

*Bewertung: Acht dieser 13 Personen waren im Rahmen eines Thrombophiliescreenings nachuntersucht wurden. Damit soll die Wichtigkeit einer ausführlichen und umfassenden Ursachendetektion betont werden.*

4.2.4 *Komorbiditäten*

Tab. 5 Komorbiditäten der 40 Livedo- Vaskulopathie- Patienten aufgeteilt nach Homocysteinwert < und > 12 µmol/l

Personenanzahl von 24 Patienten mit Hyperhomocysteinämie > 12 µmol/l	Erkrankung	Personenanzahl von 16 Patienten mit Homocysteinwert <12 µmol/l
21	<b>Arterieller Hypertonus</b>	16
1	<b>Renaler Hypertonus</b>	0
1	<b>Pulmonaler Hypertonus</b>	0
9	<b>Diabetes mellitus Typ II</b>	5
12 (3)	<b>Chronische Niereninsuffizienz (bereits erfolgte Nierentransplantation)</b>	0 (0)

*Bewertung: Alle Patienten mit Niereninsuffizienz hatten eine HHCÄ. Im Umkehrschluss wiesen 50% der HHCÄ Patienten eine chronische Niereninsuffizienz auf, von diesen sogar 25% mit Transplantationsfolge.*

4.2.5 *Thrombotische/ -embolische Ereignisse*

Tab. 6 Thrombotisch/ -embolische Ereignisse (anamnestisch) der 40 Livedo-Vaskulopathie- Patienten aufgeteilt nach Homocysteinwert < und > 12 µmol/l

Personenanzahl von 24 Patienten mit Hyperhomocysteinämie > 12 µmol/l	Thrombotisch/ -embolisches Geschehen	Personenanzahl von 16 Patienten mit Homocysteinwert < 12 µmol/l
1	<b>Lungenembolie</b>	0
0	<b>Tiefe Beinvenenthrombose</b>	2
2	<b>Myokardinfarkt</b>	2
4	<b>Schlaganfall</b>	2
1	<b>Abort</b>	2

4.3 *Analyse der Daten der 24 Livedo- Vaskulopathie- Patienten mit nachgewiesener Hyperhomocysteinämie*

Tab. 7 Genostatus und Thrombophilie marker. Befunde bei 24 Livedo- Vaskulopathie- Patienten mit nachgewiesener Hyperhomocysteinämie

Person	Geschlecht	Alter in Jahren	Homocystein- spiegel- erhöhung	MTHFR Polymor- phismus 677 C>T	MTHFR Polymor- phismus 1298 A>C	Vitamin- mangel	Protein C-/ S- Mangel	Lipoprotein (a)- Erhöhung	Faktor-V- Leiden- Mutation	APC Ratio vermindert	Faktor II 20210 G>A Mutation	Faktor II Mangel	Anti- thrombin III Mangel	PAI -675- Polymor- phismus	PAI -844- Polymor- phismus	Summe zusätzlich pathologischer Faktoren (ohne HHcÄ)
1	m	75	+			B6										1
2	m	51	+													0
3	m	70	+			B12	C+S									2
4	w	67	+			B12	C+S									2
5	w	62	+													0
6	m	56	+					+								1
7	m	55	+													0
8	w	69	+													0
9	m	66	+			B12	S									2
10	m	81	+			B12										1
11	w	72	+	-	-											0
12	w	49	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	++	-	3
13	w	69	+	-	+											1
14	w	71	+	-	+				+	+						3
15	m	65	+	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	3
16	w	68	+	+	-											1
17	w	66	+	+	+	-	C+S	+	-	-	-	-	-	+	-	5
18	w	61	+	+	+	-	C+S	-	-	-	-	+	-	++	-	5
19	w	62	+	++	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	4
20	w	75	+	++	-	B9	-	-	+	+	-	-	-	+	-	5
21	w	66	+	++	-									++	-	2
22	w	72	+	++	-											1
23	w	83	+	++	-	B12	-	+	-	-	-	-	-	++	-	4
24	m	68	+	++	-	B6	S	-	-	-	-	-	-			3

Legende:

w/m	weiblich/männlich
	Dunkelrosa gefärbte Felder heben alle Werte im pathologischen Bereich/ mit ermittelter Mutation hervor
-	Homocystein <12 µmol/l
+	Homocystein >12 µmol/l
+	Wert im pathologischen Bereich/ in der Genanalyse heterozygot mutiert
++	in der Genanalyse homozygot mutiert
-	Parameter/ Mutation getestet und im physiologischen Bereich/ Wildtyp
	Alle Patienten in zartrosa hinterlegten Feldern haben an der Nachuntersuchung teilgenommen
	leere Felder: Parameter/ Mutation wurde nicht bestimmt

4.3.1 Homocysteinbestimmung

Die Ergebnisse der HC- Messung lagen bei den 24 HHCÄ- Patienten im Bereich von 12,5  $\mu\text{mol/l}$  bis 130  $\mu\text{mol/l}$ . 83,3% hatten eine milde HHCÄ (12  $\mu\text{mol/l}$  - 30  $\mu\text{mol/l}$ ), 12,5% eine intermediäre HHCÄ (>30  $\mu\text{mol/l}$  – 100  $\mu\text{mol/l}$ ) und 4,2% eine schwere HHCÄ (>100  $\mu\text{mol/l}$ ). Der Mittelwert bei den vorhandenen HHCÄ- Werten befand sich bei 25,63  $\mu\text{mol/l}$ , der Median bei 19,3  $\mu\text{mol/l}$ .

In unterschiedlichen zeitlichen Abständen wurde im Verlauf bei sieben Patienten mit HHCÄ eine Nachkontrolle der HC- Konzentration unternommen. Diese wurden alle unter Supplementierung der Vitamine B6, B9 und B12 durchgeführt. Bei allen Patienten konnte der HC- Spiegel im Blut gesenkt werden (Abb. 9).

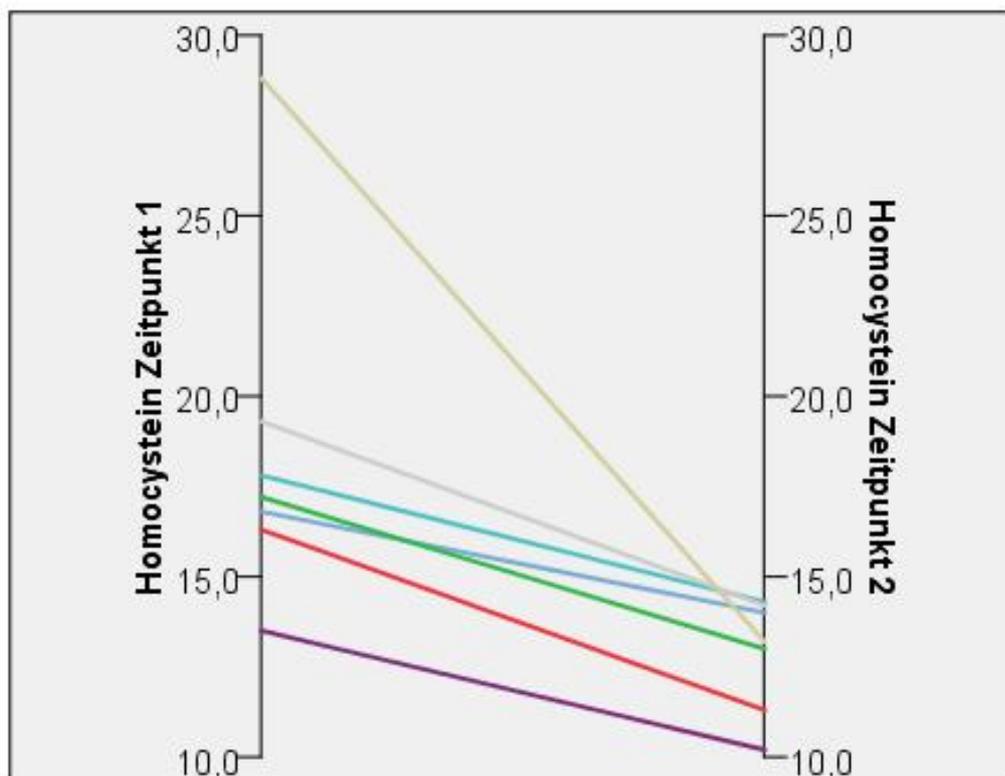


Abb. 9 Homocystein- Serumwerte in  $\mu\text{mol/l}$  unter Vitaminsubstitution zum stationären Aufenthalt (Zeitpunkt 1) und in der Nachkontrolle (Zeitpunkt 2, Mindestabstand der Messungen 2 Tage)

#### 4.3.2 Varianten 677 C>T und 1298 A>C des *MTHFR*- Gens

Bei 10 von 24 ermittelten Patienten mit HHCÄ wurde keine Suche nach *MTHFR*- Mutationen durchgeführt. Bei den restlichen 14 Personen zeigte nur eine den Wildtyp für beide Genloci 1298 C>T und 1298 A>C. Insgesamt hatten 13 akut oder ehemals LV- Betroffene mit erfasster HHCÄ eine genetische Veränderung des *MTHFR*- Gens (Abb. 10). Davon waren sechs (46,2%) homozygot und drei heterozygot (23%) für den *MTHFR* Polymorphismus 677 C>T. Im zweiten getesteten Polymorphismus 1298 A>C war eine Person im *MTHFR*- Gen (7,7%) homozygot und fünf Personen (38,5%) heterozygot mutiert (Tab. 8). Eine doppelte Heterozygotie für beide Polymorphismen bestand bei zwei der Patienten.

*Bewertung: 13 der 14 getesteten HHCÄ- Patienten mit LV hatten eine Veränderung im MTHFR- Gen. Das entsprach einer Häufigkeit von 92,9%. Der Anteil der Heterozygotenfrequenz des MTHFR- Gens 677 C>T in der gesunden Normalbevölkerung liegt bei 43% und der der Homozygotenfrequenz bei 10% (Seidel, 2008). Die Homozygotenfrequenz war bei den getesteten LV- Patienten mit 46,2% höher als in der Normalbevölkerung.*

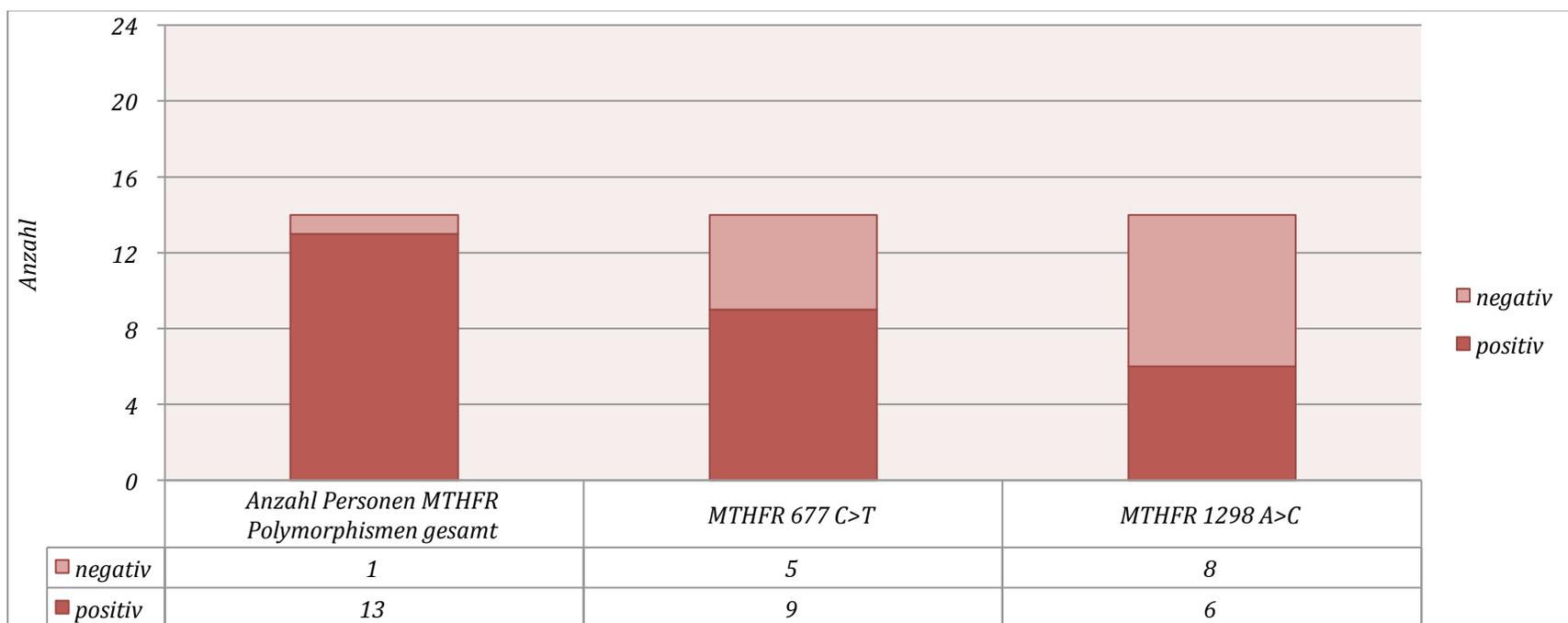


Abb. 10 Ergebnisse bei 24 Livedo- Vaskulopathie- Patienten mit erfasster Hyperhomocysteinämie, inklusive 13 mit erfasstem *MTHFR*- Genostatus (davon 2 mit doppelter Heterozygotie)

Tab. 8 Anzahl erfasster Polymorphismen des *MTHFR*- Gens bei 24 Hyperhomocysteinämie- Patienten, getestet bei 14 dieser Patienten

<i>MTHFR</i> 677 C>T		<i>MTHFR</i> 1298 A>C	
T/T homozygot	C/T heterozygot	C/C homozygot	A/C heterozygot
6	3*	1	5*
Σ 9		Σ 6	

1 keine Mutation im *MTHFR*- Gen

\* 2 Patienten mit Compound Heterozygotie *MTHFR* Polymorphismen 677 C>T und 1298 A>C

4.4 *Analyse der Daten der 13 Livedo- Vaskulopathie- Patienten der Nachuntersuchung mit vervollständigten Datensätzen*

4.4.1 *Allgemeine Daten*

Insgesamt konnten bei 13 Patienten die vorhandenen Daten durch eine erneute Kontrolle ergänzt werden (siehe Tab. 2 Personen in zartrosa unterlegten Feldern). Dabei zeigte sich ein überwiegend weibliches Patientengut mit einem Geschlechterverhältnis von 9 Frauen zu 4 Männern. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt der LV betrug 61,5 Jahre und das zum Zeitpunkt der erneuten Datenerhebung 70,2 Jahre. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass ein Patient wegen eines Rezidivs der LV nochmalig stationär aufgenommen wurde und dabei erweitert laborchemisch untersucht wurde. Bei den restlichen 12 Patienten wurde die Datenerfassung im abgeheilten Stadium der LV (Remission) durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt konnte nur bei einer Person ein Vitamin- B6- Mangel festgestellt werden. Alle anderen Patienten der Nachuntersuchung hatten keine Vitamin- Defizite (in Tab. 2 und 7 Vitaminstatus des stationären Erstaufenthaltes verarbeitet).

4.4.2 *Homocystein und Lipoprotein (a)*

Die Höhe des HC war bei sechs der entnommenen Proben normwertig (5 – 12 µmol/l). Diesbezüglich muss erwähnt werden, dass sich die Patienten *nicht im aktiven Krankheitsstatus einer LV* befanden. Ein Überschreiten der Norm des HC fand sich bei immerhin sieben der ehemaligen LV- Patienten in der Nachuntersuchung (Tab. 9). Der Mittelwert der 13 HC- Ergebnisse betrug 13,05 µmol/l. Der Median derselben Werte lag bei 13,5 µmol/l. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im stationären Aufenthalt zeigten acht Patienten eine HHCÄ (in Tab. 2 und 7 HC- Werte des stationären Erstaufenthaltes verarbeitet). Die Lipoprotein (a)- Serumwerte befanden sich bei sieben der Teilnehmer im Normbereich (<0,3 g/l). Die anderen sechs zeigten erhöhte Lipoprotein (a)- Serumparameter.

Tab. 9 Medianwerte für Homocystein und Lipoprotein (a) der Livedo- Vaskulopathie- Patienten der Nachuntersuchung aufgeteilt nach Homocysteinstatus < und > 12 µmol/l

	7 Patienten mit HHCÄ >12 µmol/l	6 Patienten mit HC < 12 µmol/l
Homocystein in µmol/l	14,2	9,25
Lipoprotein (a) in g/l	0,67	0,135

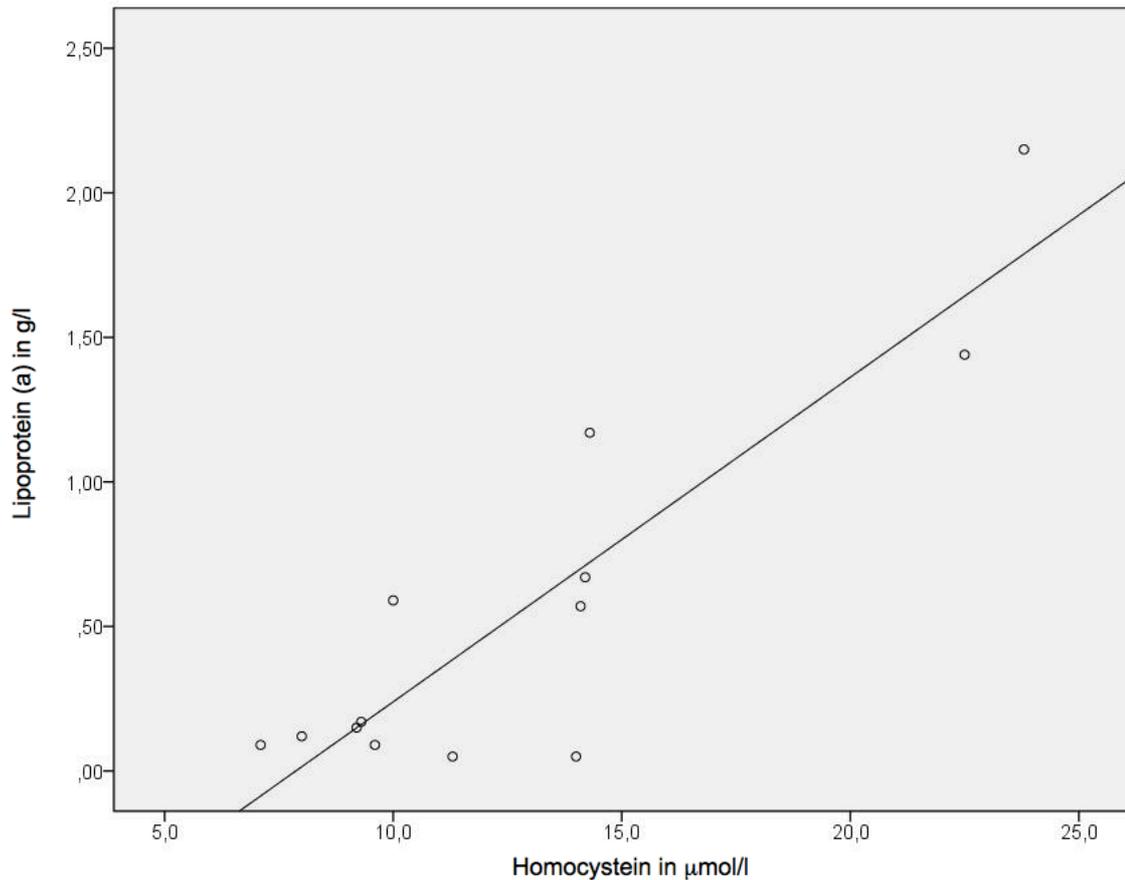


Abb. 11 Lipoprotein (a) und Homocystein bei 13 Livedo- Vaskulopathie- Patienten in einer Nachuntersuchung: Korrelations- und Regressionsanalyse

Mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) nach Pearson und der Regressionsgeraden konnte man den Zusammenhang von HC und Lipoprotein (a) prüfen (Abb. 11). Der Koeffizient  $r$  kann Werte zwischen  $-1$  und  $1$  annehmen, wobei Werte nahe  $0$  einen schwachen Zusammenhang beider Messwerte bedeuten (Weiß, 2008, S. 85). Der errechnete Korrelationskoeffizient ist  $r = 0,889$ . Nach Cohen spricht ein Wert  $> 0,5$  für eine große Effektstärke zwischen den Variablen (Cohen, 1992). Der Wert  $R^2$  gibt das Bestimmtheitsmaß an (Weiß, 2008, S. 93). Im vorliegenden Modell besagt  $R^2 = 0,790$ , dass 79% der Varianz des Lipoproteins durch das Modell der Regressionsgeraden (also durch HC) bedingt waren. Nur 21% würden durch andere, nicht im Modell berücksichtigte Einflüsse verursacht sein (Weiß, 2008, S. 93). Angesichts dieser Daten könnte eine gleichsinnige Korrelation zwischen HC und Lipoprotein (a) bestehen. Immerhin gingen niedrige HC- Werte mit niedrigen Lipoprotein (a)- Werten einher und hohe HC- Werte mit hohen Lipoprotein (a)- Serumwerten.

*Bewertung: Methodisch ist hier einzuräumen, dass aufgrund der geringen Fallzahlen ( $n=13$ ) keine seriöse Aussage zum Zusammenhang von teilweise erhöhtem HC und Lipoprotein (a) getroffen werden kann. Ein Confounder stellt hier die Niereninsuffizienz*

bei mindestens 2 Patienten dar, die sowohl die HC- als auch die Lipoprotein (a)-Konzentration beeinflusst (persönliche Anmerkung em. Univ. Prof. Dr. G. Utermann).

#### 4.4.3 Serumspiegel des Homocysteins in Abhängigkeit vom *MTHFR* 677 C>T Polymorphismus

Bei stationären Patienten mit aktiver LV (n= 12) konnte ein Vergleich der HC- Werte in Abhängigkeit vom *MTHFR*- Mutationsstatus erfolgen (Abb. 12, lachsfarbene Balken). Dem gegenübergestellt sind die HC- Spiegel bei denselben Personen nach ausgeheiltem LV und eventueller Therapie einer HHCÄ mit „Medyn® Forte“ (Kombinationspräparat aus Vitamin B6, Folsäure und Vitamin B12), wenn sie vorbestehend war. Die HC- Werte der Nachkontrolle sind ebenfalls geordnet nach dem Mutationsstatus dargestellt (Abb. 12, rote Balken).

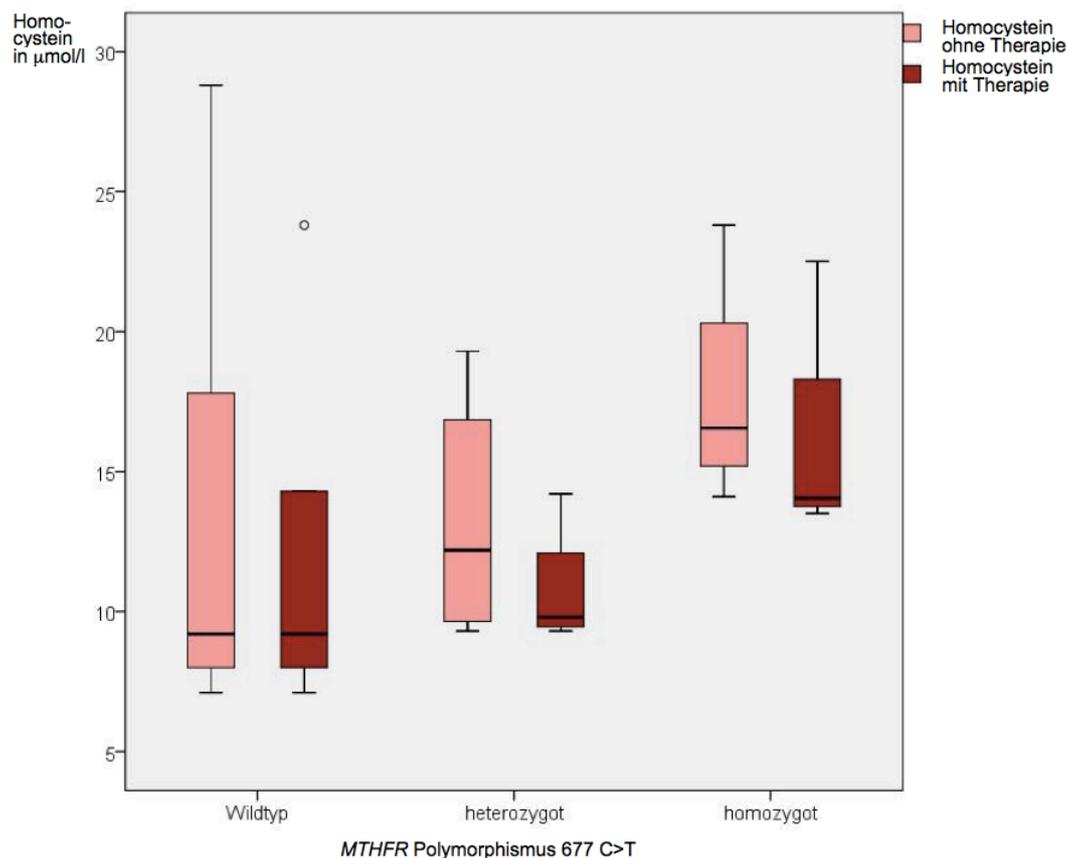


Abb. 12 Boxplot- Homocysteinwert im aktiven Krankheitsstatus und nach ausgeheiltem bzw. therapierter Livedo- Vaskulopathie (u.U. Vitamintherapie bei HHCÄ) in der Nachkontrolle in Abhängigkeit vom genetischen Status des *MTHFR* Polymorphismus 677 C>T (n= 12 Patienten: 5 Wildtyp; 4 heterozygot, davon 2 mit Compound Heterozygotie 677 C>T und 1298 A>C; 3 homozygot)

Die Grafik zeigt, dass der Median des HC- Werts beim Wildtypstatus (n=5) mit 9,2 µmol/l am niedrigsten war. Die beiden „Ausreißer“ mit sehr hohen Werten für den *MTHFR* 677 C>T Wildtyp kamen durch eine Dialysepatientin mit Niereninsuffizienz zustande und waren nicht durch den belastenden genetischen Hintergrund zu erklären. Bei heterozygoter Mutation des *MTHFR*- Gens (n= 4) lag der Median für HC im aktiven Krankheitsstadium und ohne Therapie mit 12,2 µmol/l höher und in derselben Patientengruppe der Nachkontrolle bei 9,8 µmol/l. Die Medianwerte für HC bei homozygot Mutierten (n= 3) waren mit 16,55 µmol/l im aktiven Stadium der LV am höchsten. Bei ausgeheilten Erkrankung in der nochmaligen Untersuchung derselben Personen mit homozygoter Mutation wurde ein Median von 14,05 µmol/l festgestellt. Dieser war immer noch höher als bei der Wildtyp- und Heterozygoten- Genvariante.

*Bewertung: Anhand der Grafik lässt sich ableiten, dass die Höhe des HC vom 677 C>T MTHFR- Mutationsstatus abhängig zu sein scheint. Außerdem ist festzustellen, dass HC im abgeheilten Krankheitsstadium und nach erfolgter Therapie in den homozygoten und heterozygoten Polymorphismen- Gruppen niedriger war als zum Zeitpunkt der aktiven LV.*

4.4.4 Serumspiegel des Homocysteins in Abhängigkeit vom *MTHFR* 1298 A>C Polymorphismus

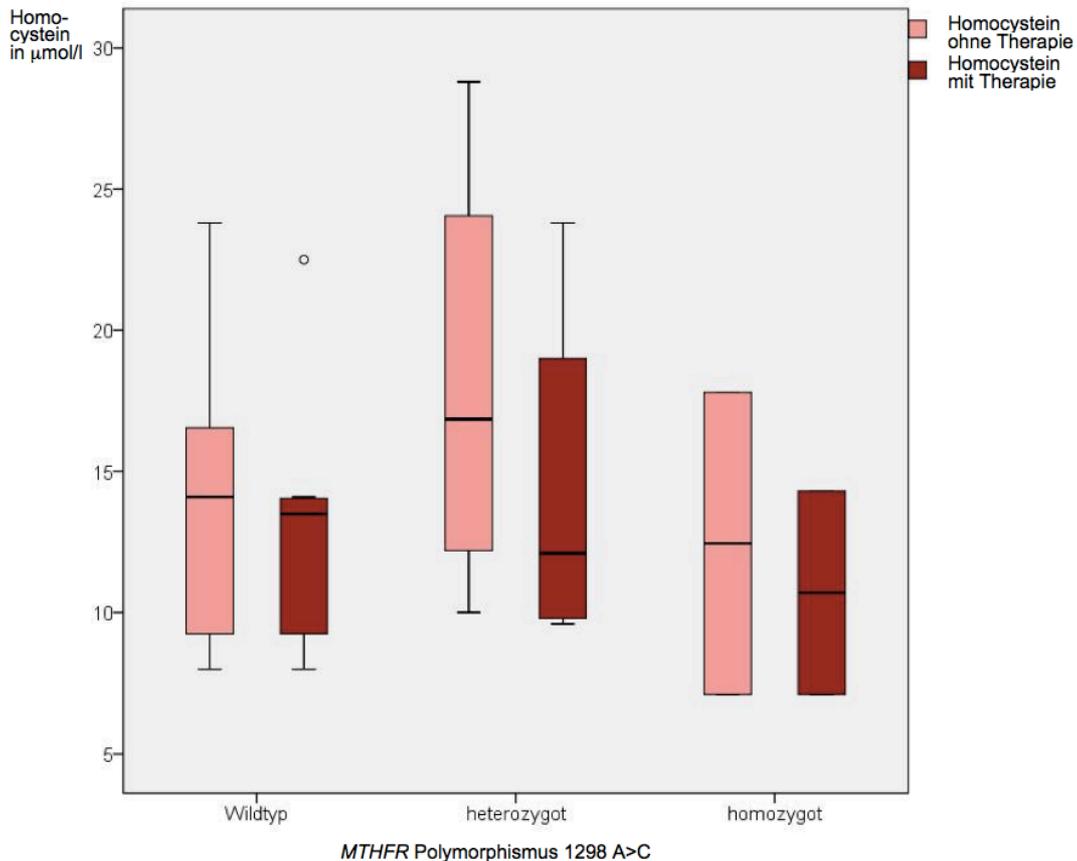


Abb. 13 Boxplot- Homocysteinwert im aktiven Krankheitsstatus und nach ausgeheiltem bzw. therapiertem Livedo- Vaskulopathie (u.U. Vitamintherapie bei HHCÄ) in der Nachkontrolle in Abhängigkeit vom genetischen Status des *MTHFR* Polymorphismus 1298 A>C (n= 12 Patienten: 6 Wildtyp; 4 heterozygot, davon 2 mit Compound Heterozygotie 677 C>T und 1298 A>C; 2 homozygot)

Analog zur Grafik des *MTHFR* 677 C>T Polymorphismus lässt sich auch für den 1298 A>C Polymorphismus ableiten, dass die HC- Konzentrationen im heterozygoten Mutationsstatus höher lagen als bei der Wildtypkonstellation (Abb. 13). Die Medianwerte für HC beim Wildtypstatus (n=6) waren ohne Therapie bei 14,1 µmol/l und mit ausgeheiltem und therapiertem LV bei 13,5 µmol/l. Der Median der HC- Werte der heterozygoten *MTHFR*- Gen- Variante (n=4) 1298 A>C lag ohne Therapie bei 16,85 µmol/l und der mit Therapie bei 12,1 µmol/l. Die Einzelwerte der 2 Patienten mit kombinierter Heterozygotie an den Loci 677 und 1298 lagen vor der Therapie bei 19,3 µmol/l sowie 14,2 µmol/l und nach Therapie bei 14,4 µmol/l und 9,6 µmol/l (Werte gelten für Abb. 12 und 13). Für die homozygot mutierte Genvariante (n=2) konnte man keine erhöhten Medianwerte für HC feststellen. Die Medianwerte befanden sich hier im aktiven Krankheitsstatus bei 12,45 µmol/l und nach Ausheilung der LV bei 10,7 µmol/l.

Allerdings standen für den homozygoten Polymorphismus *MTHFR* 1298 A>C nur zwei HC- Messungen zur Verfügung, sodass die Aussagekraft sehr gering und hier zu vernachlässigen ist.

*Bewertung: Doch auch hier lässt sich ablesen, dass HC vor allem bei nachgewiesenem heterozygoten 1298 A>C MTHFR- Mutationsstatus zum Zeitpunkt der Erkrankung höhere Werte aufwies als nach Abheilung bzw. nach Therapie der LV.*

---

## 5 DISKUSSION

Die grundlegende Frage dieser Arbeit stellte die ätiopathogenetische Rolle der HHCÄ bei der LV dar. Dabei wurde das behandelte Patientenkollektiv der Poliklinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) im Zeitraum von 1994 bis Mai 2014 beschrieben. Zur Vervollständigung der Daten erfolgte eine Nachuntersuchung. Dabei untersuchten wir bei 13 Patienten folgende diagnostische Parameter:

Laborchemisch: Vitamin B6, Vitamin B9/ Folsäure, Vitamin B12, Protein C, Protein S, APC- Ratio, Antithrombin III, Prothrombin (Faktor II) - Aktivität, Lipoprotein (a), Homocystein

Genetisch: *Faktor- V- Leiden- Mutation*, *Faktor II- Mutation 20210 G>A*, Polymorphismen der Gene *MTHFR 677 C>T*, *MTHFR 1298 A>C*, *PAI -675*, *PAI -844*

Anhand dieser ausgewählten Merkmale, die im Zusammenhang zur LV stehen könnten, sollten mögliche Assoziationen indentifiziert und charakterisiert werden.

### 5.1 *Fragen der Einleitung*

#### 5.1.1 *Wie häufig ist eine Hyperhomocysteinämie bei Livedo- Vaskulopathie- Patienten?*

Laut dem Konsensuspapier der D.A.CH.- Liga zum HC könne man bei 40% der Patienten mit Gefäßerkrankungen von einer moderaten HHCÄ ausgehen (Stanger et al., 2003). Bei Patienten mit KHK, mit Schlaganfall, mit peripher arterieller Verschlusskrankheit und mit venösen Thrombosen käme eine HHCÄ zu 20- 40% vor (Herrmann, 2002).

In den Untersuchungen zur LV von Hairston et al. (2006) zeigten 14,3% (3 von 21 Personen) eine HHCÄ auf. Di Giacomo et al. (2010) fanden nur bei 5,9% (2 von 34 Personen) der LV Patienten ein erhöhtes Blut- HC.

Bei dem auf HC getesteten Patientenkollektiv mit LV der Dermatologie im Universitätsklinikum Halle zeigten 60% eine HHCÄ. Die Prävalenz der milden HHCÄ bei LV- Patienten war somit bis zu 10fach höher als in der Normalbevölkerung mit einem Vorkommen von 5-10% (Stanger et al., 2003). In der Nachuntersuchung der Patienten, die nicht mehr aktiv erkrankt waren, war der HHCÄ- Anteil immerhin bei 50%. Die hohe Prävalenz von 50% bzw. 60% weist darauf hin, dass die HHCÄ einen

bislang unterschätzten auslösenden und unterhaltenden Faktor bei LV- Erkrankten gespielt haben könnte.

Die LV ist eine Erkrankung des höheren Alters. Das Durchschnittsalter der 47 untersuchten Erkrankten lag bei 66 Jahren. Die Konzentration des HC nimmt ebenfalls mit dem Alter zu (Stanger et al., 2003). Man nimmt eine weitgehend lineare HC-Erhöhung bis zum 60.-65. Lebensjahr an. Danach steigt das HC im Durchschnitt um ca. 1  $\mu\text{mol/l}$  pro Dekade (Stanger et al., 2003). Gerade bei älteren Personen kommt es also zu einer HHCÄ und damit auch zu den gefäßverändernden und thrombotischen Folgeerscheinungen. Den Effekt des erhöhten HC im Alter konnte durch die Patientendaten der Dermatologie und Venerologie im Universitätsklinikum Halle (Saale) bestätigt werden. Die LV- Patienten mit einer HHCÄ waren, im Durchschnitt mit 66,6 Jahren, 3,5 Jahre älter, als Patienten mit im Normbereich liegendem HC- Wert.

Durch das hohe Vorkommen der HHCÄ mit Prävalenzen von 50% bzw. 60% bei LV- Patienten kann man schlussfolgern, dass ein erhöhter HC- Wert im engen Zusammenhang zur LV steht bzw. auch an deren Entstehung beteiligt ist. Man könnte daraus ableiten, dass das Risiko für die Entstehung einer LV durch eine vorherige Vasookklusion unter einer HHCÄ höher ist, als bei normalem HC- Serumspiegel.

*5.1.2 Welchen genotypischen Status bezüglich der MTHFR- Varianten 677 C>T und 1298 A>C haben diese durch Hyperhomocysteinämie gekennzeichneten Livedo- Vaskulopathie- Patienten?*

Insgesamt wurden 57,5% der 40 Patienten mit LV auf zwei häufige Veränderungen im *MTHFR*- Gen an den Loci 677 und 1298 getestet. Von diesen Patienten hatten 82,6% mindestens eine Mutation im *MTHFR*- Gen. Bei 24 Patienten mit festgestellter HHCÄ erfolgte bei 58,3% eine genetische Bestimmung der *MTHFR*- Polymorphismen. Hierbei zeigten 92,9% auffällige Ergebnisse in den beiden untersuchten *MTHFR*- Polymorphismen. Von diesen 13 HHCÄ- LV- Patienten wiesen sechs (46,2%) den homozygot und drei den heterozygot (23%) veränderten *MTHFR* Polymorphismus 677 C>T auf. Die homozygot veränderte Genvariante kommt folglich mit einer Prävalenz von rund 46% bei LV- Kranken mit HHCÄ viel häufiger vor als in der Normalbevölkerung mit 10%. Gerade auch die relative Dominanz der homozygot mutierten Genvariante gegenüber der, in der Normalbevölkerung Europas mit 43% häufig vorkommenden, heterozygoten Variante ist interessant. Der Einfluss der heterozygoten Variante gilt ohnehin nicht als beeinflussende Komponente auf den HC- Spiegel. Das erklärt, warum viele Menschen diese Mutation ohne phänotypische

---

Erkrankungsfolgen inne haben (Hertfelder et al., 2004). Die homozygote Genvariante mit 70prozentiger Aktivitätsabnahme der MTHFR kann aber unter gleichzeitigem Folsäuremangel zu einer moderaten HHCÄ führen (Hertfelder et al., 2004).

Vuckovic et al. (2013) fanden in einer Fall- Kontroll- Studie mit Patienten mit arteriellen und venösen Thrombosen keinen Zusammenhang zwischen Höhe des HC und Art der *MTHFR*- Mutation. Entgegen deren Untersuchungen konnte in der vorliegenden Arbeit bei den LV- Patienten eine Abhängigkeit der HC- Höhe von der vorhandenen Mutation, zumindest für den *MTHFR* 677 C>T Polymorphismus festgestellt werden. Der homozygote *MTHFR* Polymorphismus 677 C>T geht mit erhöhten HC- Werten einher.

Das spricht trotz der geringen Untersuchungszahlen deutlich für einen Zusammenhang zwischen der homozygot mutierten *MTHFR* 677 C>T Variante, dem darauffolgenden HC- Anstieg (Abb. 12) und der möglichen Entwicklung einer LV.

Im zweiten *MTHFR* Polymorphismus 1298 A>C war von den 14 getesteten LV- Patienten eine Person (7,1%) homozygot und fünf Personen (35,7%) heterozygot mutiert. Van der Put et al. (1998) beschrieben beim Polymorphismus 1298 A>C eine verminderte Aktivität der MTHFR. Dies war deutlicher beim homozygoten als beim heterozygoten Genstatus ersichtlich. Doch weder die homozygote, noch die heterozygote Genvariante schienen mit einer höheren Plasma- HC- Konzentration oder einem erniedrigten Folatspiegel assoziiert zu sein. Insgesamt ist die Bedeutung des Locus 1298 beim *MTHFR*- Gens weniger erforscht als beim Locus 677.

Vier (10%) der 40 LV- Patienten und zwei (8,3%) von 24 HHCÄ- Patienten mit LV zeigten eine kombinierte Heterozygotie an beiden Loci der *MTHFR* 677 C>T und 1298 A>C. Untersuchungen der Gruppe von van der Put zum Thema *MTHFR*- Mutation als Risikofaktor für Neuralrohrdefekte ergaben, dass eine kombinierte Heterozygotie mit einer reduzierten spezifischen Aktivität der MTHFR, höheren HC- Konzentrationen und niedrigeren Folatspiegeln assoziiert zu sein scheint. Sie setzten die Auswirkungen der kombinierten Heterozygotie auf die MTHFR- Aktivität nahezu gleich mit denen der homozygoten *MTHFR* 677 C>T Mutation (Van der Put et al., 1998). Somit sind wahrscheinlich auch LV- Patienten mit kombinierter Heterozygotie der beiden *MTHFR*- Polymorphismen 677 C>T und 1298 A>C einem höherem Risiko für eine HHCÄ ausgesetzt.

Trotz der hohen Mutationsfrequenzen im *MTHFR*- Gen (homozygot 10%, heterozygot 43%) in der Normalbevölkerung haben nur 5-10% eine HHCÄ und nur einer von 100.000 Menschen bekommt eine LV. Das zeigt, dass der vorhandene *MTHFR*- Genotyp nicht zwingend zu einer HHCÄ und auch nicht zu einer LV führen muss,

---

obwohl er immer vorhanden ist. Die Prävalenz des *MTHFR*- Risiko- Genotyps ist deutlich höher als die Prävalenz des phänotypischen Status der HHCÄ. Es müssen also noch andere Faktoren eine Rolle spielen. Allerdings kann man annehmen, dass das Vorhandensein vor allem der homozygoten 677 C>T und der Compound-Heterozygotie 677 C>T und 1298 A>C der *MTHFR*- Mutation grundsätzlich ein höheres Risiko für eine HHCÄ und dadurch auch für das Entstehen von Erkrankungen birgt.

5.1.3 *Liegt bei diesen Livedo- Vaskulopathie- Patienten eine Assoziation mit zusätzlichen hereditären oder erworbenen Thrombophilie markern vor? Zeichnen sich besondere laborchemische und genotypische Risikokonstellationen ab? Ist die Livedo- Vaskulopathie eine „komplexe Erkrankung“?*

Zusätzliche Risikofaktoren für eine Thrombophilie konnten bei 90% der 40 LV- Patienten ermittelt werden. Dabei wurden nicht alle Werte bei allen Patienten getestet, sodass die Dunkelziffer möglicher weiterer Hyperkoagulabilitäten noch höher liegen könnte.

Fast 80% der 24 LV- Patienten mit HHCÄ hatten noch zusätzlich mindestens einen, meist sogar mehrere Risikofaktoren. Von der Gruppe der 13 Patienten mit HHCÄ und nachgewiesener *MTHFR*- Mutation konnten bei ca. 77% Personen zusätzlich ein oder mehrere pathologische bzw. prokoagulatorische Marker festgestellt werden. Besonders die Kombination aus homozygotem 677 C>T *MTHFR*- Mutationsstatus mit möglicher HHCÄ und dem Nachweis von  $\geq 3$  Thrombophilie markern in den laborchemischen bzw. genetischen Analysen kennzeichnete einen Großteil der untersuchten LV- Patienten.

In den internationalen Konsensudokumenten zur Diagnose und dem Management der LV vom September 2013 gilt die Hyperkoagulabilität als Schlüsselrolle in der LV- Genese (Alavi et al., 2013). In einer Studie von Hairston mit insgesamt 45 LV- Patienten hatten von 29 ausführlich gestesteten 41% abnorme Veränderungen in der Thrombophiliediagnostik (Hairston et al., 2006). Di Giacomo und Mitarbeiter haben bei ihrer Untersuchung bei 52% von 34 LV- Patienten Auffälligkeiten gefunden, die mit einer Hyperkoagulabilität assoziiert waren (Di Giacomo et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit konnte mit einem Vorkommen von 90% eine weitaus größere Zahl an thrombophilen Markern aufgedeckt werden. Diese Häufigkeit an multiplen Ursachen, die zu einer auch nur passageren Ischämie durch Thrombosierung der kleinen Hautarterien geführt haben könnte, lässt auf eine multifaktorielle Ätiologie der LV schließen.

---

Multifaktorielle Erkrankungen werden in ihrer Entstehung durch das komplexe Zusammenspiel von genetischen und nicht genetischen Faktoren, allgemein unpräzise bekannt als Umweltfaktoren, charakterisiert. Sie werden deshalb auch als komplexe Erkrankungen bezeichnet (Utermann, 2011, S. 314). Ein bedeutendes Merkmal von komplexen Erkrankungen ist ihre Entstehung durch Interaktionen der ursächlichen Faktoren (Utermann, 2011, S. 314). Eine Interaktion zweier Risikofaktoren wäre jedoch keine bloße Addition. „In der Genetik bedeutet Interaktion, dass ein multiplikativer Effekt von Faktoren vorliegt“ (Utermann, 2011, S. 321). So führt eine heterozygote Gen- Variante des *Faktor- V- Leiden* zu einer 5- fachen Erhöhung für venöse Thrombosen. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva birgt das 4- fache Risiko für eine Thrombenbildung. Bei Vorliegen beider Faktoren käme es nicht zu deren Risikoaddition auf das 9- fache, sondern auf ein 35- fach erhöhtes Risiko für venöse Thromben (Utermann, 2011, S. 323). In der Thrombophilie- Genese als komplexes Krankheitsbild sind sowohl Gen- Gen-, sowie Gen- Umwelt-, als auch Umwelt- Umwelt- Interaktionen bekannt. Letztendlich ist es das Zusammenspiel aller, die z.B. zur venösen Thrombose führen (Utermann, 2011, S. 323). Ähnlich wäre dieses Konstrukt auf die LV übertragbar. Das relative Risiko für eine Thrombose erhöht sich durch eine milde HHCÄ allein auf das 2-6- fache (Pötzsch, 2008). Sind dann zusätzlich nicht nur einer, sondern mehrere passager erworbene oder genetische thrombophile Risikofaktoren, eventuell noch Vorerkrankungen wie die Niereninsuffizienz und all diese Gegebenheiten bei einem Menschen im höheren Lebensalter zu finden, könnte dies zum Ausbruch der LV führen.

Mehr als 90% der LV- Patienten hatten einen arteriellen Hypertonus, 35% einen Diabetes mellitus Typ II und 50% der HHCÄ- Patienten eine Niereninsuffizienz. Im Rahmen der Nachuntersuchung mit Patienteneinbestellung fiel auf, dass mindestens 20% der 40 Personen zeitnah zur stationären Behandlung oder in wenigen Jahren danach verstorben waren. Das zeitnahe individuelle Letalitätsrisiko ist wahrscheinlich bei LV- Erkrankten erhöht. Die HHCÄ im Rahmen der LV könnte also ein klinischer Marker für Multimorbidität und sogar Mortalität im Alter sein. Schon 1997 wurde von Nygard et al. eine starke Wechselbeziehung zwischen HC und der Gesamtmortalität bei Patienten mit KHK festgestellt. Je höher der HC- Wert im Serum, desto kürzer war die Gesamtüberlebenszeit. Die Auswirkungen der HHCÄ durch seine multiplen gefäßverändernden Eigenschaften und die Beeinflussung möglicher anderer bestehender Pathologien des Hämostasesystems durch eine HHCÄ gilt es in der Zukunft noch zu untersuchen.

---

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die histologische Ähnlichkeit der Gefäßveränderungen der „Segmental-hyalinisierenden Vaskulitis Winkelmann“ mit denen der malignen hypertensiven Nephrosklerose oder auch denen der Milz. In den histologisch erfassbaren Veränderungen sind subendothelial im Intimaraum etablierte hyaline Ablagerungen charakteristisch und vermutlich in der Zusammensetzung identisch, wahrscheinlich insudierte Plasmaproteine. Das Vorkommen dieser hyalinen Ablagerungen korreliert, vor allem in der Niere, mit dem Alter, dem Vorkommen eines Diabetes mellitus und insbesondere der malignen arteriellen Hypertonie (Olson, 2003; Kotani et al., 2012).

Die allerdings unzureichend wenigen Datenpaare zur Beziehung der Serumspiegel von HC und Lipoprotein (a) (Abb. 11, S. 31) deuten auf einen möglichen positiven linearen Zusammenhang hin. Lipoprotein (a) ist ein komplexes Molekül bestehend aus Apolipoprotein a (apo(a)) und Apolipoprotein B- 100 (apoB- 100), die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind (Harpel et al., 1992; Banos- Gonzalez et al., 2012). Apo(a) zeigt eine Strukturhomologie zum Plasminogen, sodass beide an der Bindungsstelle am Fibrin konkurrieren und die physiologische Fibrinolyse gehemmt wird (Banos- Gonzalez et al., 2012). Dies würde die Thrombosegefahr erhöhen. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Personen mit erhöhtem Lipoprotein (a)-Plasmalevel durch ein prokoagulatorisches Milieu ein höheres Risiko für KHK, Verschlüsse von Venenbypässen und Schlaganfälle haben (Harpel et al., 1992). Bei zusätzlich erhöhtem HC- Plasmaspiegel kommt es zur Reduktion der apo(a)/apoB- 100 Disulfidbindung und einem erhöhten Aufkommen von freiem apo(a) (Nardulli et al., 2005). Apo(a) wiederum stört den Ablauf der Fibrinolyse. HC verändert somit nicht nur die Struktur, sondern auch die Funktion von Lipoprotein (a). Banos- Gonzalez et al. haben das Risiko für KHK der männlichen mexikanischen Population untersucht. Bei Vorhandensein einer HHCÄ und erhöhtem Lipoprotein (a) käme es zu einer Potenzierung des Risikos für KHK (Banos- Gonzalez et al., 2012). Erhöhtes Lipoprotein (a) allein führe zu einem 5fach erhöhten, in Kombination mit einer bestehenden HHCÄ zu einem 10fach erhöhten KHK- Risiko (Banos- Gonzalez et al., 2012). Man darf folglich annehmen, dass es bei Erhöhung beider Störgrößen gemeinsam zu einer Potenzierung der hyperkoagulatorischen Geschehnisse im menschlichen Organismus kommt. Dies gälte wohl auch für eine LV. Aufgrund der multiplikativen Wirkungen mit Thrombosefolge wären epidemiologische Studien in Zukunft sinnvoll. Das Zusammenspiel beider Größen HC und Lipoprotein (a) sollte auch hinsichtlich anderer Krankheitsfolgen methodisch valide erhellt werden (Kronenberg, 2014).

#### 5.1.4 *Ergeben sich daraus prophylaktische oder therapeutische Notwendigkeiten im Rahmen eines Monitorings?*

In der LV- Therapie überwiegt im Allgemeinen, außer der lokalen Therapie, der Gebrauch von niedermolekularem Heparin oder anderer Substanzen, die zu einer Verbesserung der Hautdurchblutung und Auflösung möglicher Thromben führen könnten (Goerge, 2010). Zahlreiche therapeutisch erfolgreiche Optionen aus der Literatur, unter anderem die Antiplättchentherapie, Fibrinolytika und Immunmodulatoren wurden von Alavi et al. zusammengefasst (Alavi et al., 2013).

Des Weiteren sollte bei bekanntem homozygoten und/ oder heterozygoten *MTHFR*- Mutationsstatus des Polymorphismus 677 C>T oder bei kombinierten Veränderungen der beiden *MTHFR*- Polymorphismen 677 C>T und 1298 A>C vor allem bei Patienten im höheren Alter auf zusätzliche Risikofaktoren geachtet werden. Gerade diese sind besonders gefährdet eine HHCÄ zu entwickeln (Herrmann, 2002; Stanger et al., 2003). Hierbei spielt das Merkmal Lebensalter eine wichtige Rolle. Herrmann konnte das Alter als Variable herausstellen, die signifikant und unabhängig Einfluss auf den HC- Spiegel hat (Herrmann, 2002). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte mit einem Durchschnittsalter von 66,6 Jahren bei den untersuchten LV- Patienten gezeigt werden, dass besonders Personen im gehobenen Alter von einer HHCÄ betroffen sind. Patienten mit normwertigem HC waren 3,5 Jahre jünger.

Wie bereits festgestellt, ist die Prävalenz des genotypischen *MTHFR*- Status höher als die Prävalenz des phänotypischen Status der HHCÄ. Für den klinischen Alltag spielt also die laborchemische Kontrolle des HC eine größere Rolle, als die Testung auf einen möglicherweise stummen *MTHFR*- Gen- Defekt. Falls bei einem Patienten erhöhte HC- Konzentrationen gemessen werden, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Veränderung des für die *MTHFR* codierenden Gens ausgegangen werden. Von dieser Annahme sind jedoch niereninsuffiziente bzw. Dialysepatienten auszuschließen, die durch ihre Erkrankung HC nicht mehr ausreichend renal metabolisieren können (Herrmann, 2002). Als Konsequenz für den klinischen Alltag wäre es von Vorteil, den individuellen HC- Spiegel ab einem bestimmten Alter zu ermitteln. Stanger et al. befürworten eine Bestimmung des HC bei Gesunden ab dem 50. Lebensjahr (Stanger et al., 2003). Denn therapeutisch ergibt sich eine einfache Lösung- die konsequente Vermeidung eines pathologisch erhöhten HC- Spiegels. Durch die Senkung des HC konnte eine Abheilung der Ulcera bei LV erreicht werden (Didier et al., 1999; Meiss et al., 2006). Als wesentliche Basistherapie der HHCÄ bei LV und zur Verhinderung weiterer Schübe bzw. Rezidive der LV wäre eine ausreichende Versorgung mit Vitamin B6, Folsäure und Vitamin B12 bei günstigen Therapiekosten mit 1,42€/ Tablette Medyn® forte (Preisauskunft der Apotheke des

---

Universitätsklinikums Halle (Saale) mit Bezug auf Deutsche Arzneyespezialitätentaxe) möglich. Dadurch könnten analog zu den Richtlinien der D.A.CH.- Liga die HC- Werte wieder in den Normbereich kleiner 12  $\mu\text{mol/l}$  gesenkt werden (Stanger et al., 2003). In Abb. 9 dieser Arbeit dargestellt, konnte durch die Therapie mit „Medyn® forte“ bei LV Patienten ebenfalls eine Senkung der erhöhten HC- Werte nahe dem Normbereich erzielt werden. Eine therapeutische Überlegung wäre, die Anreicherung von Nahrungsmitteln mit Folsäure, ähnlich dem amerikanischen Prinzip zur flächendeckenden Versorgung der Bevölkerung seit 1998 (Stanger et al., 2003). Bei einer ausreichenden Aufnahme von ca. 400  $\mu\text{g}$  Folatäquivalenten pro Tag z. B. über frisches Obst und Gemüse wären alle folatabhängigen Stoffwechselfparameter (wie HC) im Normbereich (Stanger et al., 2003). Außerdem ist eine ausreichende Vitaminzufuhr (Vitamine B6 und B12) über die Nahrung mit Fleisch- und Milchprodukten zu empfehlen, die in Programmen der hausärztlichen Versorgung kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert werden könnte. Vor allem alte Menschen sind von Vitaminmangel durch eine verminderte Magensäuresekretion bzw. einen Mangel an Intrinsic- Faktor (führt zu Vitamin B12 Mangel) betroffen (Herrmann, 2002; Stanger et al., 2003). Auch die Dauertherapie mit Protonenpumpenhemmern bzw. H<sub>2</sub>-Rezeptor- Antagonisten führt zu einem Defizit von Vitamin B12 (Lam et al., 2013). Viele ältere Patienten bekommen bereits über den Hausarzt Vitamin B12 in regelmäßigen Abständen verabreicht. Das könnte im Falle eines Mangels auf Folsäure und Vitamin B6 ausgeweitet werden. Gerade bei Risikopatienten beispielsweise mit Thrombosen oder Embolien in der Familien- oder Eigenanamnese, vorbekannten Nierenerkrankungen bzw. bekanntem positivem *MTHFR*- Mutationsstatus könnte ein Screening der Vitaminspiegel und gegebenenfalls Supplementierung einer möglichen HHCÄ und eventuell der Entwicklung einer LV vorbeugen. Vor allem Mutationsträger sind bei zusätzlichem Vitaminmangel besonders gefährdet (Stanger et al., 2003). Gefährdete Personen sollten auch über mögliche Faktoren aufgeklärt werden, die zu einer komplikativen HC- Erhöhung führen könnten. Dazu zählen beispielsweise gewisse Medikamente, wie Methotrexat, Lipidsenker, Metformin oder Omeprazol und bestimmte Vorerkrankungen, wie die Niereninsuffizienz (Seidel, 2008). Auch der Verzicht von Nikotin und Alkohol, die beide für ihre Interferenz mit den drei wichtigen B- Vitaminen bekannt sind, sollte betont werden (Stanger et al., 2003). Coffein gilt sogar als Vitamin B6- Antagonist und sollte vor allem von gefährdeten Patienten gemieden werden (Stanger et al., 2003).

Zur Verlaufskontrolle bei Vitamintherapie und um möglichen Rezidiven der LV vorzubeugen sollte der HC- Wert bei LV Patienten in regelmäßigen Abständen

kontrolliert werden. Wie hilfreich eine solche Vitamingabe über einen längeren Zeitraum sein kann, wurde durch Peterson und Spence 1998 in einer Therapiestudie beschrieben (Peterson und Spence, 1998). Sie konnten über eine Beobachtungszeit von 4,4 Jahren zeigen, wie bei Patienten mit HHCÄ die Plaquegröße der Atherosklerose ohne Vitamingabe zunahm. Unter Vitamintherapie zeigten sich ein Stop der Plaqueentwicklung und sogar eine Verminderung der sonografisch gemessenen Fläche der Gefäßplaques. Diese Daten unterstützen einerseits die Wichtigkeit der Vitaminsupplementierung als therapeutischen Zweck bei bestehender HHCÄ und LV. Andererseits ist die ausreichende Vitaminversorgung auch als Rezidivprophylaxe geeignet. Vor allem LV- Patienten höheren Alters mit Risikofaktoren und bekanntem homozygoten 677 C>T *MTHFR*- Genstatus oder Compound Heterozygotie an den Loci 677 und 1298 des *MTHFR*- Gens dürften davon profitieren. Den Erfolg der HHCÄ-Therapie mit Vitaminen bei bestehender LV zu prüfen, gilt es in kontrollierten Studien unter Langzeitbeobachtung sinnvoll zu untersuchen.

## 5.2 *Einschränkungen der Arbeit und Ausblick*

Für seltene Erkrankungen wie die LV wäre eine analytische Fall- Kontroll- Studie ein geeigneteres Studiendesign gewesen. So hätte man bei Patienten mit LV (Fälle) und Kontrollpersonen ohne LV retrospektiv relative Risiken für bestimmte Ursachen oder Expositionen wie eine HHCÄ abschätzen können. Bei diesem Vorgehen könnte man Zusammenhänge zwischen einem Ergebnis und deren Ursache mit mehr Sicherheit darstellen als es in dieser Arbeit mit einer rein deskriptiven Querschnittsstudie möglich war. Um eine Kausalkette einwandfrei darstellen zu können, bedarf es einer größeren Datenmenge und den Vergleich zu einer nicht erkrankten Kontrollgruppe.

Um verlässlichere statistische Daten zu eruieren, müssten mehr Patienten untersucht und deren Klinik, Laborwerte, sowie mögliche allgemeine Prädispositionsfaktoren abgeklärt werden. Erst dann kann man auch von einem gesicherten Unterschied zur Allgemeinbevölkerung ausgehen. Erst bei der Erfassung von einer großen Anzahl von LV- Patienten könnte man von einem vermehrten Auftreten von thrombotischen Zwischenfällen bei dieser Erkrankung sprechen. Das Problem der Unterscheidung zur Normalbevölkerung ist, dass die Prävalenz thrombotischer/ -embolischer Ereignisse wie Herzinfarkte oder Schlaganfälle im Alter allgemein ansteigt. Durch die Inzidenz der LV von ca. 1:100.000 pro Jahr sollten hierzu vor allem Metaanalysen von einer Vielzahl von Kliniken durchgeführt werden, in denen Patienten mit der Erkrankung behandelt werden, um umfassendere Aussagen machen zu können.

Außerdem wurden in dieser Arbeit nur die wichtigsten untersuchten Laborwerte gezeigt. Die Palette der möglichen Blutparameter, die ebenfalls zu einer gestörten Blutgerinnung führen können, ist sehr groß (siehe Tab. 1, S. 5), sodass diese in zukünftigen Arbeiten zu erweitern wäre. Zusätzlich ist es wichtig zu erwähnen, dass die ermittelten Laborwerte in der Nachuntersuchung nicht zum Zeitpunkt der aktiven LV erhoben wurden und somit nur bedingt im Zusammenhang mit der Erkrankungsgenese gebracht werden konnten. Weiterhin war nicht bei allen stationären LV- Patienten gewährleistet, dass der unbeeinflusste Nüchternhomocysteinspiegel bestimmt wurde.

Um aussagekräftige Schlüsse über einen Zusammenhang der Serumparameter HC und Lipoprotein (a) zu ziehen waren ebenfalls zu wenig Daten vorhanden. Weiterhin könne der Lipoprotein (a)- Wert sich interindividuell um den Faktor 1000 unterscheiden (Kronenberg und Utermann, 2013). Aber vor allem auch Abweichungen des Hämatokrits haben Einfluss auf die Messungen des Lipoprotein (a). Diese Problematik würde z.B. bei Patienten mit Nierenerkrankungen und niedrigen Hämatokritwerten zu einer Unterschätzung der Lipoprotein (a)- Konzentration führen (Kronenberg et al., 1998). Um einen Zusammenhang zwischen Lipoprotein (a) und einem weiteren Faktor, in diesem Fall dem HC, zu testen bedarf es großer epidemiologischer Studien in denen unter anderem die genannten Aspekte berücksichtigt werden (Kronenberg, 2014).

Die untersuchten Polymorphismen des *MTHFR*- Gens und des *PAI*- Gens sind in der europäischen Allgemeinbevölkerung häufig (Seidel, 2008). Somit kann es sich um Prädispositionsfaktoren handeln, auch wenn sie nicht die alleinige Ursache für eine LV sind.

Zusätzlich ist die Anzahl der bekannten Mutationen und Polymorphismen in Genen, die zur Störung der Gerinnungskaskade oder deren Gegenspielern führen können, in den letzten Jahren größer geworden. In dieser Arbeit wurden die derzeit in der Routinediagnostik relevanten Veränderungen dargestellt. Nicht alle potentiell beteiligten Gene konnten, unter anderem wegen Kosten- und Zeitaufwand, untersucht werden. Um präzisere und umfassendere Aussagen über die genetische Genese der LV zu machen, sollten die Analysen über die von *Faktor II*-, *Faktor V*- *Leiden*- Mutation und *MTHFR*-, sowie *PAI*- Polymorphismen in zukünftigen Untersuchungen hinaus gehen, so z.B. die komplette Gensequenz der genannten Gene untersucht und weitere Pathway- Gene einbezogen werden.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Die HHCÄ bei LV- Patienten der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) war mit 60% deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung mit 5-10%. Über 90% der untersuchten LV- Patienten mit erhöhter HC- Konzentration im Blut hatten in der genetischen Untersuchung eine heterozygote und/oder eine homozygote Mutation in den untersuchten 677 C>T und 1298 A>C *MTHFR*- Genloci.

Außerdem konnten bei nahezu allen Patienten mindestens einer, oftmals sogar mehrere, zusätzliche prokoagulatorische Parameter in den Laboruntersuchungen bzw. der genetischen Thrombophiliediagnostik entdeckt werden.

Die LV scheint ein Multimorbiditätsmarker zu sein. Mehr als 90% der LV- Patienten hatten einen arteriellen Hypertonus, 35% einen Diabetes mellitus Typ II und 50% der HHCÄ- Patienten eine Niereninsuffizienz. Das zeitnahe individuelle Letalitätsrisiko ist wahrscheinlich bei LV- Erkrankten erhöht.

Die LV kann also in den Kreis der „komplexen Erkrankungen“ eingeordnet werden, in dem das Zusammenwirken von Gen- Gen, Gen- Umwelt und Umwelt-Umwelt-Interaktion in multiplikativer Form zum Ausbruch der Krankheit führt. Diese multiplikativen Effekte und das Zusammenspiel hereditärer bzw. erworbener hyperkoagulatorischer Parameter führen zum Krankheitsbild der LV.

Besonders die Kombination aus homozygotem 677 C>T *MTHFR*- Mutationsstatus mit möglicher HHCÄ und dem Nachweis von  $\geq 3$  Thrombophilie markern in den laborchemischen bzw. genetischen Analysen kennzeichnet einen Großteil der LV- Patienten. Durch regelmäßiges Monitoring dieser Risiko- Patienten und mögliche prophylaktische Maßnahmen könnten die klinische Manifestation bzw. im Krankenverlauf Rezidive der LV vermieden werden.

Die Daten sprechen dafür, dass die HHCÄ bei der Entstehung und im weiteren Verlauf der Erkrankung LV eine entscheidende Rolle spielt.

---

**7 LITERATURVERZEICHNIS**

Alavi A, Hafner J, Dutz JP, Mayer D, Sibbald RG, Criado PR, Senet P, Callen JP, Phillips TJ, Romanelli M, Kirsner RS (2013) Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach. *J Am Acad Dermatol* 69(6):1033-1042.

Baños-González MA, Anglés-Cano E, Cardoso-Saldaña G, Peña-Duque MA, Martínez-Ríos MA, Valente-Acosta B, González-Pacheco H, de la Peña-Díaz A (2012) Lipoprotein(a) and homocysteine potentiate the risk of coronary artery disease in male subjects. *Circ J* 76(8):1953-1957.

Bard JW, Winkelmann RK (1967) Livedo vasculitis. Segmental hyalinizing vasculitis of the dermis. *Arch Dermatol* 96(5):489-499.

Cohen J (1992) A power primer. *Psychol Bull* 112(1):155-159.

Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, de Carvalho JF (2011a) Livedoid vasculopathy as a coagulation disorder. *Autoimmun Rev* 10(6):353–360.

Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, Valente NY, Aoki V, Carvalho JF, Vasconcellos C (2011b) Livedoid vasculopathy: an intriguing cutaneous disease. *An Bras Dermatol* 86(5):961-977.

Criado PR, Di Giacomo TH, Souza DP, Santos DV, Aoki V (2014) Direct immunofluorescence findings and thrombophilic factors in livedoid vasculopathy: how do they correlate? *Clin Exp Dermatol* 39(1):66-68.

Di Giacomo TB, Hussein TP, Souza DG, Criado PR (2010) Frequency of thrombophilia determinant factors in patients with livedoid vasculopathy and treatment with anticoagulant drugs – a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24(11):1340-1346.

Didier AF, Touraud JP, Collet E, Dalac S, Becker F, Lambert D (1999) Nécrose cutanée distale, une étiologie inhabituelle: l'hyperhomocystéinémie. *Ann Dermatol Venereol* 126(11):822-825.

Feldaker M, Hines EA Jr, Kierland RR (1955) Livedo reticularis with summer ulcerations. *AMA Arch Derm* 72(1):31-42.

Goerge T (2010) Niedermolekulare Heparin-Therapie zur Behandlung der Livedovaskulopathie. *Akt Dermatol* 36(12):484–487.

Goerge T (2011) Livedovaskulopathie. Pathogenese, Diagnostik und Therapie des Hautinfarkts. *Hautarzt* 62(8):627-635.

<http://www.hain-lifescience.de/technologie/dnastrip.html>; 29.11.2014

Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR, Ahmed I (2006) Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol* 142(11):1413-1418.

Harpel PC, Chang VT, Borth W (1992) Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(21):10193-10197.

Hegemann B, Helmbold P, Marsch WC (2002) Livedoid vasculitis with ulcerations: the role of antithrombin III deficiency and its therapeutic consequences. *Arch Dermatol* 138(6):841-842.

Herrmann W (2002) Die Bedeutung der Hyperhomocysteinämie als Risikofaktor für degenerative Erkrankungen: ein Überblick. *J für Ernährungsmed* 4(1):5-11.

Hertfelder HJ, Gnida C, Pötzsch B, Hanfland P (2004) MTHFR Polymorphismus. Sinn und Unsinn der Diagnostik. *Dtsch Arztebl* 101(46):3101-3106.

Kotani H, Miyao M, Manabe S, Ishida T, Kawai C, Abiru H, Tamaki K (2012) Relationship of red splenic arteriolar hyaline with rapid death: a clinicopathological study of 82 autopsy cases. *Diagnostic Pathology* 7:182.

Kronenberg F, Trenkwalder E, Kronenberg MF, König P, Utermann G, Dieplinger H (1998) Influence of hematocrit on the measurement of lipoproteins demonstrated by the example of lipoprotein(a). *Kidney Int* 54(4):1385-1389.

Kronenberg F, Utermann G (2013) Lipoprotein(a) – resurrected by genetics. *J Intern Med* 273(1):6-30.

Kronenberg F (2014) Lipoprotein(a) in various conditions: to keep a sense of proportions. *Atherosclerosis* 234(1):249-251.

Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA (2013) Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 310(22):2435-2442.

McCully KS (1969) Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 56(1):111–128.

Meiss F, Marsch WC, Fischer M (2006) Livedoid vasculopathy. The role of hyperhomocysteinemia and its simple therapeutic consequences. *Eur J Dermatol* 16(2):159–162.

Nardulli M, Durlach V, Pepe G, Anglés-Cano E (2005) Mechanism for the homocysteine-enhanced antifibrinolytic potential of lipoprotein(a) in human plasma. *Thromb Haemost* 94(1):75-81.

Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE (1997) Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 337(4):230-236.

Olson JL (2003) Hyaline arteriolosclerosis: new meaning for an old lesion. *Kidney Int* 63(3):1162-1163.

Peterson JC, Spence JD (1998) Vitamins and progression of atherosclerosis in hyperhomocyst(e)inaemia. *Lancet* 351(9098):263.

Pollok M: Spezielle Aspekte der Niereninsuffizienz. In: Rosenkranz S, Schneider C, Erdmann E (Hrsg): Prävention atherosklerotischer Erkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, S. 123.

Pötzsch B (2008) FV-Leiden und Prothrombin-G20210A-Mutation. *Medgen* 20:218-222.

Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R: Duale Reihe Biochemie. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008, S. 161-162, 295, 300.

Schwartzfarb EM, Romanelli P (2008) Hyperhomocysteinemia and lower extremity wounds. *Int J Low Extrem Wounds* 7(3):126-136.

Seidel H (2008) Bedeutung von Polymorphismen für venöse und arterielle Thrombosen. *Medgen* 20:223-229.

Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Weger M (2003) Konsensuspapier der D.A.CH.-Liga Homocystein über den rationellen klinischen Umgang mit Homocystein, Folsäure und B- Vitaminen bei kardiovaskulären und thrombotischen Erkrankungen- Richtlinien und Empfehlungen. *J Kardiol* 10(5):190-199.

Sunderkötter C: Vaskulitis und Vaskulopathien. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, Hertl M, Ruzicka T (Hrsg): Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Aufl., Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2012, S. 1075-1077.

Utermann G: Multifaktorielle Merkmale und Erkrankungen. In: Murken (Hrsg): Taschenlehrbuch Humangenetik. Thieme Verlag, Stuttgart, 2011, S. 314-327.

Van der Put NM, Gabreëls F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Blom HJ (1998) A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet* 62(5):1044-1051.

Vuckovic BA, Cabarkapa VS, Ilic TA, Salatic IR, Lozanov-Crvenkovic ZS, Mitic GP (2013) Clinical significance of determining plasma homocysteine: case-control study on arterial and venous thrombotic patients. *Croat Med J* 54(5):480-488.

Weiß C: Basiswissen Medizinische Statistik. 4. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2008, S. 80-94.

## 8 THESEN

1. Der Livedo- Vaskulopathie liegen angeborene oder erworbene Hyperkoagulabilitäten zugrunde, die zu einem arteriellen thrombotischen Gefäßverschluss führen.
2. **Eine** Ursache der Schädigung von Gefäßwänden, in deren Folge eine Thrombose/ Verschluss kleinster arterieller Gefäße der Haut entsteht, ist die Hyperhomocysteinämie.
3. Die Mutation des Methylentetrahydrofolatreduktase (*MTHFR*)- Gens kann zum Anstieg des Homocystein- Serumspiegels führen.
4. Bei homozygoter Mutation im *MTHFR*- Gen des Locus 677 C>T ist der Homocysteinwert im Blut höher als bei heterozygoter Veränderung der Gen-Region.
5. Bei heterozygoter Mutation im *MTHFR*- Gen an den Loci 677 C>T und 1298 A>C ist der Homocystein Spiegel im Blut höher als beim Wildtyp (keine Mutation).
6. Bei 60% der Livedo- Vaskulopathie- Kranken ist ein erhöhter Homocystein- Wert im Serum nachweisbar. Es gilt teilweise, dass der Homocysteinwert im aktiven Krankheitsstadium höher ist als im ausgeheiltem Stadium.
7. 90% der Livedo- Vaskulopathie- Patienten mit Hyperhomocysteinämie haben eine homozygot bzw. heterozygote Mutation im *MTHFR*- Gen an den Loci 677 C>T und/oder 1298 A>C.
8. Eine Hyperhomocysteinämie spielt offenkundig bei der Livedo- Vaskulopathie eine ätiopathogenetische Rolle. Dabei finden sich oft noch zusätzlich, zumeist mehrere Marker der Hyperkoagulabilität.
9. Es zeichnet sich eine einfache therapeutische Konsequenz der HHCÄ mit Supplementierung der Vitamine B6, B12 und Folsäure ab.
10. Die Livedo- Vaskulopathie ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, die durch multiplikativ wirkende genetische und erworbene ätiologische Hyperkoagulabilitäten klinisch zum Ausbruch kommt.

**ABBILDUNGSANHANG**

Abb. 14 (Teil 1) Patientenanschreiben für Nachuntersuchung


**UKH**  
 Universitätsklinikum  
 Halle (Saale)

Universitätsklinikum Halle (Saale) | Postfach | 06097 Halle (Saale)

**Adresse**

Ihre Zeichen
Ihr Schreiben vom
Unser Zeichen
Datum

Mü/Lg XXX

Untersuchungen zu der Hauterkrankung „Livedovaskulopathie“

Sehr geehrte/r Frau/ Herr

Sie waren im Jahr \_\_\_\_\_ in stationärer Behandlung in der Hautklinik Halle aufgrund einer sogenannten „Livedovaskulopathie“.

Diese Erkrankung ist durch schmerzhafte Wunden, bläulich-rötliche Hautverfärbungen (Livedo racemosa) und weißliche Narben (Atrophie blanche) gekennzeichnet. Meistens tritt die Erkrankung am Unterschenkel auf.

Im Bereich der Dermatologie (Hauterkrankungen) wurden in den letzten Jahren neue Erkenntnisse über das Krankheitsbild der **Livedovaskulopathie** und ihrer Entstehung gesammelt. Dabei zeigte sich, dass anscheinend bestimmte genetische Marker für die Entstehung dieser Erkrankung (mit-) verantwortlich sind.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik planen wir nun im Rahmen einer Doktorarbeit, diese genetischen Marker genauer zu untersuchen, um unseren Patienten zukünftig eventuell besser Therapieoptionen bieten zu können.

Die Arbeit wird seitens der Hautklinik von Frau Dr. D. Lange und dem Kliniksdirektor Prof. W. Marsch betreut.

**Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie**  
**Direktor:**  
 Prof. Dr. W. Chr. Marsch

**Hausanschrift:**  
 Ernst-Kromayer-Str. 5  
 06112 Halle (Saale)

**Logistik-Zentrale**  
 Tel.: (0345) 557-3940  
 Fax: (0345) 557-3941

**Sekretariat des Klinikdirektors**  
 Tel.: (0345) 557-3925  
 Fax: (0345) 557-3942  
 jutta.arnold@medizin.uni-halle.de

**Stationärer Bereich**  
 Ernst-Grube-Str. 40  
 06120 Halle (Saale)  
 Station 1 - (0345) 557 2701  
 Station 2 - (0345) 557 2696  
 Station 3 - (0345) 557 2679  
 Dienstarzt - (0345) 557 0  
 Sekretariat:  
 Tel.: (0345) 557-2685  
 Fax: (0345) 557-2697

**Ambulanter Bereich**  
 Ernst-Kromayer-Str. 5  
 06112 Halle (Saale)  
 Allgemeine Dermatologie,  
 Gewerbe-/ Berufsdermatologie  
 Tel.: (0345) 557-3940

Ernst-Grube-Str. 40  
 06120 Halle (Saale)  
 Operative Dermatologie,  
 Phlebologie, Lymphologie  
 Tel.: (0345) 557-2693  
 Onkologische Dermatologie  
 Tel.: (0345) 557-3973  
 Allergologische Dermatologie,  
 Infektionsdermatologie  
 Tel.: (0345) 557-3976

**Experimentelle Dermatologie**  
 Tel.: (0345) 557-3952  
 Fax: (0345) 557-3944

www1.medicin.uni-halle.de/hautklinik

Abb. 14 (Teil 2) Patientenanschreiben für Nachuntersuchung

2

Im Rahmen dieser **Nachuntersuchung** benötigen wir nun ihre Mithilfe, da bei ihnen eventuell diese genetischen Marker vorliegen.

**Wir wären Ihnen sehr verbunden, wenn Sie für eine einmalige Blutentnahme nach Halle kommen könnten.**

**Selbstverständlich werden all Ihre Daten anonym gespeichert und verarbeitet. Sie selber profitieren nur indirekt von diesen Untersuchungen, unterstützen jedoch eine Studie für eventuelle zukünftige Therapieoptionen.**

Wir werden Sie in den nächsten Tagen anrufen, um alles Weitere zu besprechen. Dieser Brief dient lediglich als kleine Vorab-Information. Gerne sind wir bereit, auch Ihre Fragen zu diesen Untersuchungen zu beantworten.

Herzlichen Dank im Voraus für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen aus der Hautklinik

Astrid Müller  
Promotionsstudentin

Dr. med. D. Lange  
Fachärztin

**TABELLARISCHER LEBENS LAUF**

Name: Müller, Astrid

Geboren: 19.09.1988 in Weimar

Anschrift: Lessingstr. 4, 06114 Halle

Familienstand: ledig

Schulbildung: *21.06.2007*  
Hochschulreife (Abitur) Marie- Curie- Gymnasium Bad Berka  
*November 2007- August 2008*  
Freiwilliges soziales Jahr Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie  
Zentralklinik Bad Berka GmbH

Studium: *seit 01.10.2008*  
Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg

Abschlüsse: *16.09.2010*  
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
*10.04.2014*  
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Aktuelle Tätigkeit: *19.05.2014 – 19.04.2015*  
Praktisches Jahr  
1. Terial Krankenhaus St. Elisabeth Halle (Saale) (Chirurgie)  
2. Terial Krankenhaus Martha- Maria Halle (Saale) - Dölau  
(Neurologie)  
3. Terial Kreisspital für das Freiamt Muri (Kanton Aargau)  
Schweiz (Innere Medizin)

*seit Oktober 2012*  
Promotor/ Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsche Stiftung Organtransplantation Region Ost

---

---

## **SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**

Ich, Astrid Müller, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Livedo- Vaskulopathie. Spielt eine Hyperhomocysteinämie eine ätiopathogenetische Rolle?“ unter der Leitung von Prof. Dr. med. habil. Wolfgang Marsch selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertationsschrift aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

---

**ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE**

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertationsschrift vorgelegt.

---

## **DANKSAGUNG**

Mein akademischer Lehrer Herr Professor Dr. Wolfgang Marsch hat mir durch die Überlassung des Themas diese Dissertation ermöglicht. Ganz besonders danke ich ihm für seine ausführlichen Hilfestellungen, seine allgegenwärtigen Ratschläge, für die somit langjährige Verbundenheit, seinen Zuspruch und grenzenlose Motivation und nicht zuletzt für seine Geduld.

Danken möchte ich auch Frau Dr. Danica Lange, die als meine Betreuerin immer ein offenes Ohr für meine Anliegen bzw. Fragen hatte und eine Engelsgeduld in allen möglichen gemeinsamen Sitzungen bewiesen hat. Herzlicher Dank auch für die Unterstützung bei der Einbestellung und Nachuntersuchung der Patienten sowie die Datensammlung auf der dermatologischen Station des Universitätsklinikums Halle (Saale).

Zu Dank verpflichtet bin ich auch den Schwestern der dermatologischen Ambulanz im Universitätsklinikum Halle (Saale), die mich so emsig bei den Nachuntersuchungen und Blutentnahmen unterstützt haben.

Mein Dank gilt aber auch den Mitarbeitern des Humangenetischen Instituts der Universität Halle, die so konstruktiv und fleißig mit uns zusammengearbeitet haben und neue Denkanstöße lieferten.

Vielen Dank an Jakob Garbe für die Mitgestaltung meiner Grafiken, für seine Geduld und die informativen Lehrstunden im Bereich der medizinischen Statistik.

Ein herzliches Dankeschön vor allem an meinen Partner Clemens Martin, der mich stetig liebevoll unterstützt und motiviert hat.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie für ihr Verständnis, ihre Unterstützung, ihre Geduld und ihre Liebe bedanken.

---