

**Aus der Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie**  
Direktor: Prof. Dr. med. E. Gams  
**und dem Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin**  
Direktor: Prof. Dr. med. R.E. Scharf  
**der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**Untersuchungen zum Einfluß von Human-Platelet-Antigen-1b (HPA-1b),  
Faktor V-Mutation (G1691A, Faktor V-Leiden), Prothrombin-Mutation (G20210A),  
und Methylentetrahydrofolat-Reduktase-Polymorphismus (MTHFR 677TT)  
auf den postoperativen Verlauf nach aortokoronarer Bypass-Operation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christiane Neudert

2000

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Gez.: Prof. Dr. D. Häussinger  
Dekan  
Referent: Prof. Dr. M. Klein  
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. R.E. Scharf

**Für meine geliebte Tochter  
Rachel-Jasmin,  
die mit der Fertigstellung  
dieser Dissertation  
das Licht der Welt erblickte**

# Inhaltsverzeichnis

## Seite

### **I Einleitung**

1.	Historischer Rückblick der Herzchirurgie	5 - 6
2.	Koronare Herzkrankheit	
2.1	Überblick	7- 8
2.2	Pathophysiologie der Atherosklerose	
9		
2.3	Risikofaktoren der Atherosklerose	10 - 12
3.	Pathophysiologie der Thrombogenität	13
3.1	Thrombozyten	14 - 15
3.2	Plasmatische Hämostase	16 - 17
3.3	Thromboseentstehung	
18		
3.4	Risikofaktoren der Thrombogenese	19 - 20
3.4.1	Human-Platelet-Antigen-Systeme (HPA)	
3.4.1.1	Allgemeines	21
3.4.1.2	HPA-1-Polymorphismus	21 - 23
3.4.1.3	Glykoprotein-IIb-IIIa-Rezeptor-Inhibitoren	23 - 24
3.4.2	Faktor-V-Leiden	25 - 26
3.4.3	Prothrombin	
3.4.3.1	Allgemeines	27
3.4.3.2	Wirkweise	27
3.4.3.3	Prothrombin-Polymorphismen	28
3.4.3.4	Prothrombin G20210A und Plasmafaktor-II-Spiegel	
28		
3.4.3.5	Prothrombin G20210A und venöse Thrombose	29
3.4.3.6	Prothrombin G20210A und arterielle Thrombose	29
3.4.4	Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase (MTHFR)	
3.4.4.1	Homozystein	30
3.4.4.2	Effekte von Homozystein auf Hämostase und Atherogenese	31
3.4.4.3	Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase (MTHFR C677T)	31 - 32
4.	Stenosierung nach Bypass-Operation	
33 - 34		
5.	Fragestellung	35

## II Patienten und Methoden

1.	Patientenkollektive	36 - 37
1.1	Ausschlußkriterien	37
1.2	Durchführung der Studie	38 - 39
1.3	Patientendaten und Fragebögen	39 - 42
2.	Methoden	
2.1	Genotypisierung	43
2.1.1	Allgemeine Molekularbiologische Methoden	
	43 - 45	
2.1.2	Material	46 - 47
2.1.3	Bestimmung von Human-Platelet-Antigen-1 (HPA-1)	48 - 50
2.1.4	Bestimmung des Faktor-V-Leiden (FVL)	51 - 53
2.1.5	Bestimmung des Prothrombin (G20210A)	54 - 56
2.1.6	Bestimmung der Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase C677T	57 - 59
2.2	Klinisch-chemische Parameter und klinische Daten	60
2.2.1	Referenzwerte der konventionellen Risikofaktoren	60
3.	Statistische Auswertung	61

## III Ergebnisse

1.	Patientenkollektive	62
2.	Vergleichende Untersuchung KHK-Gruppe versus Kontrollgruppe	
	63 - 66	
3.	Vergleichende Untersuchung KHK-Gruppe mit Komplikationen versus KHK-Gruppe ohne Komplikationen	67 - 72
4.	Postoperative kardiale Komplikationen	73 - 74
5.	Letalität	75
6.	Human-Platelet-Antigen-1 (HPA-1)	76 - 77
7.	Faktor-V-Leiden (FVL)	78 - 79
8.	Prothrombin (G20210A)	80 - 81
9.	Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase (MTHFR C677T)	82 - 83

<b>IV</b>	<b>Diskussion</b>	
1.	Allgemeines	84 - 85
2.	Human-Platelet-Antigen-1b (HPA-1b)	86 - 88
3.	Faktor-V-Leiden (FVL)	89 - 90
4.	Prothrombin (G20210A)	91 - 92
5.	Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase (MTHFR C677T)	93 - 94
6.	Schlußfolgerung	95 - 96
<b>V</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	97 - 113
<b>VI</b>	<b>Anhang</b>	114 - 115
	Abkürzungen	
	Danksagung	116
	Lebenslauf	117
<b>VI</b>	<b>Zusammenfassung</b>	118

# I EINLEITUNG

## 1. Historischer Rückblick der Herzchirurgie

Heberden (1) beschrieb im 18. Jahrhundert die verschiedenen Formen der koronaren Herzkrankheit und prägte den Begriff der Angina pectoris. Bis zum ersten Weltkrieg wurde die koronare Herzerkrankung selten diagnostiziert. Im ausgehenden 19. Jahrhundert begannen Physiologen wie Richard Quain (1850) und Rindfleisch (1872) das Herz-Kreislaufsystem intensiv zu studieren. Erste Arbeiten hierzu wurden von Thebesius, Harvey und DeAngelo gefunden. (2). In den 20ern und 30ern wurde die koronare Herzerkrankung als ein Problem, das vorwiegend männliche Weiße in Nordamerika und Europa befällt, erkannt. Seit 1940 gilt die koronare Herzerkrankung als die Haupttodesursache in den Vereinigten Staaten und anderen westlichen Ländern.

Aufgrund der hohen Letalität der koronaren Herzerkrankung wurde intensiv nach Behandlungsmethoden gesucht.

Im Jahre 1952 unternahm A. Vineberg (3) einen ersten Schritt in Richtung Bypass-Operation. Über die Implantation der Arteria thoracica interna ins Herzmuskelgewebe sollte minderperfundierte Herzareale wieder mit Blut versorgt werden.

Später war es durch die erste selektive Koronarangiographie durch Sones (4) möglich, Stenosen darzustellen und ischämisches Herzmuskelgewebe direkt zu reperfundieren. Unter Zuhilfenahme dieser neuen Technik führte Garrett (5) 1964 die erste aortokoronare Venen-Bypass-Operation zur Überbrückung von stenosierte Koronargefäßabschnitten mit einem autologen Vena saphena magna-Transplantat durch. Aufgrund der guten Resultate und eines relativ geringen Operationsrisikos verbreitete sich diese Methode rasch und galt bald als die Therapie der Wahl bei koronarer Herzkrankheit. Ermöglicht wurde diese Operation durch den erfolgreichen Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, die erstmals im Jahre 1953 durch Gibbon (6) zum Einsatz kam. Durch Kolessow (7) erfuhr die aortokoronare Bypassoperation 1967 eine Weiterentwicklung. Er bediente sich wie Vineberg der Arteria thoracica interna, anastomosierte das arterielle Gefäß aber im Gegensatz zu ihm direkt mit einer Koronararterie.

Die erste aortokoronare Bypass-Operation in Deutschland wurde 1968 von G. Hegemann (8) in Erlangen durchgeführt. Heutzutage ist sie eine der häufigsten chirurgischen Eingriffe geworden. Die routinemäßige Kombination eines Arteria-thoracica-interna-Bypasses mit Venenbypässen aus der Vena saphena magna des Unterschenkels ist hierbei die Methode der Wahl.

Obgleich die aortokoronare Bypass-Operation mittlerweile zur Routine gewordene ist, entstehen heute neue Probleme durch das stetig abnehmende Alter der Patienten (9) bei Erst-Operation, wodurch die Rate an Rezidiv-Operationen mit ihren Schwierigkeiten und Komplikationen steigt.

## 2. Koronare Herzkrankheit

### 2.1 Überblick

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt die häufigste Todesursache in den Industrieländern dar. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu. Die Koronarsklerose befällt Männer früher als Frauen (10). Nach der Menopause gleicht sich bei Frauen die Häufigkeit der KHK derjenigen bei Männern zunehmend an, da der Schutz der Östrogene wegfällt. Das Manifestationsalter nimmt mit immer häufigerem Auftreten der KHK bereits im 5. und 4. Dezenium, gelegentlich sogar schon vor dem 30. Lebensjahr (10), ab.

Die Koronargefäße sind für die Entstehung von Intimaveränderungen mit sekundärer Koronarsklerose in besonderem Maße prädestiniert und erkranken früher als alle anderen arteriellen Gefäße, was sich einerseits aus anatomischen Besonderheiten (geringer Durchmesser) und andererseits aus Eigentümlichkeiten der Hämodynamik des Koronarsystems erklärt (11).

Der Begriff koronare Herzkrankheit (KHK) stellt die mangelhafte O<sub>2</sub>-Versorgung des Myokards durch degenerative arteriosklerotische Veränderungen der Koronargefäße in den Vordergrund, umfaßt aber auch die Folgekrankheiten wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzwandaneurysma, kardiogener Schock und plötzlicher Herztod (12).

Eine Koronarinsuffizienz besteht, wenn dem Herzmuskel weniger Sauerstoff zugeführt wird, als er zur vollen Deckung seines Bedarfes in Ruhe oder unter Belastung benötigt (12).

Koronarsklerose und Koronarstenose sind pathologisch-anatomische Diagnosen, die nicht obligat auch funktionelle Störungen beschreiben (12).

Angina pectoris ist das häufigste, wenn auch nicht obligate Symptom einer gestörten O<sub>2</sub>-Bilanz des Herzmuskels. Die Störung der Bilanz beruht meist auf einem mangelhaften O<sub>2</sub>-Angebot infolge stenosierender Koronarsklerose (12).

Als Herzinfarkt wird eine zur umschriebenen Nekrose führende Myokardischämie bezeichnet. Der Herzinfarkt ist die gefährlichste Erscheinungsform der Koronarinsuffizienz; die Letalität während der ersten 24 Stunden des akuten Herzinfarktes liegt auch heute noch, bedingt durch schwere Herzrhythmusstörungen, die mit dem Infarkt ereignis einhergehen, bei ca. 30% (Ergebnisse des MONICA-Projektes / Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease).

Ursache eines Infarktes ist in der Regel ein Verschluss eines stenosierten Gefäßes durch aufgepfropfte Thrombosen oder der Intima unterliegenden Einblutungen (12).

## **2.2 Pathophysiologie der Atherosklerose**

Die Atherosklerose des arteriellen Gefäßsystems bildet die pathophysiologische Grundlage für die klinische Manifestation der koronaren Herzkrankheit. Arteriosklerotische Plaques können als eine überschießende entzündlich-fibroproliferative Antwort der Gefäße auf die verschiedensten Schädigungen des Endothels und eine erhöhte Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur angesehen werden. Die koronare Herzerkrankung offenbart sich in atheromatösen (Ablagerung von Lipiden, Kohlehydraten, Makrophagen, T-Lymphozyten oder Bindegewebe in der Intima oder Media), später verkalkenden Einlagerungen der Koronararterien (13). Nach einer initialen Ausweitung des Gefäßdurchmessers in Richtung Adventitia wachsen die Plaques letztendlich in das Lumen hinein und führen zu Gefäßstenosen, die den Blutfluß im Gefäß behindern. Hochgradige - mehr als 75%ige - Engen führen zu Ischämien der betreffenden Myokardareale bei Belastung oder auch in Ruhe.

Durch Ruptur der atherosklerotischen Plaques aufgrund von Einrissen in der bindegewebigen Plaquekapsel kann es zu intramuralen Blutungen, lokaler Exposition von thrombogenen subendothelialen Substanzen (Kollagen, Fibronectin, Cholesterinestern) und Bildung eines okkludierenden Thrombus durch Aktivierung zirkulierender Thrombozyten (14) kommen.

Verschiedene Theorien zur Ätiologie der Atherosklerose werden diskutiert. In den letzten Jahren hat die "Response-to-injury"-Hypothese von R. Ross (15, 16) zunehmend Bedeutung erlangt. Hierbei ist eine endotheliale Dysfunktion aufgrund der Einwirkung klassischer Risikofaktoren essentiell für die Atherosklerose.

Es konnten verschiedene Zelltypen und zahlreiche Mediatoren identifiziert werden, die eine Rolle bei der Entstehung und Progression der Atherosklerose spielen.

Störungen einer oder mehrerer der physiologischen Endothelzellfunktionen (17) wurden für die bekannten Risikofaktoren beschrieben.

Neben der Atherosklerose sind die endothelialen Syntheseprodukte für die Thrombusbildung von großer Bedeutung.

### **2.3 Risikofaktoren der Atherosklerose**

Die klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose (siehe Schaubild 1) sind von wesentlicher Bedeutung für die Entstehung, Prognose und Prävention der koronaren Herzerkrankung (18).

Anhand prospektiver epidemiologischer Untersuchungen konnte ein sicherer Zusammenhang zwischen Inzidenz und Letalität der koronaren Herzerkrankung und erhöhten Serumcholesterinwerten mit verminderter High-density-Lipoprotein-(HDL-)Fraktion und erhöhten Low-density-Lipoprotein-(LDL-) bzw. Very-low-density-Lipoprotein-(VLDL-) Werten nachgewiesen werden. Die Ursachen für erhöhte Cholesterinwerte können genetisch determiniert, nutritiv erzeugt oder sekundär krankheitsbedingt sein. Die Ernährungsgewohnheiten werden vor allem in Ländern wie den USA, Finnland und Holland im Vergleich zu den mediterranen Ländern als Ursache für die Hyperlipoproteinämie und die höhere kardiovaskuläre Letalität angesehen. Neben dem Gesamtcholesterin wird v.a. der atherogene Index, d.h. die Relation zwischen LDL- und HDL-Cholesterin als Indikator des kardiovaskulären Risikos angesehen. Bei einem Verhältnis von LDL/HDL > 4 muß von einem

erhöhten Risiko ausgegangen werden. Von ähnlicher Wichtigkeit ist der zunehmende Nachweis der Hyperkoagulabilität (19) und der Verstärkung der Plättchenreaktivität bei Intimaverletzung bei Patienten mit Hypercholesterinämie (20).

Lipoprotein (a) ist dem LDL-Cholesterin sehr ähnlich in seiner Molekularstruktur und gilt als wichtiger Risikofaktor für ischämische Herzerkrankungen und für thrombotische Verschlüsse (21), besonders bei familiärer Hypercholesterinämie (22). Apolipoprotein (a) ist ein Glykoprotein des Lipoprotein (a), das eine nahe strukturelle Homologie mit Plasminogen aufweist (23). Es gibt Hinweise dafür, daß die enge Homologie des LP(a) mit Plasminogen in kompetitiver Hemmung der fibrinolytischen Eigenschaften des Plasminogen (24, 25) resultiert, und somit für thrombotische Komplikationen prädisponiert.

In den westlichen Industrieländern ist der Nikotinabusus, neben der Hyperlipoproteinämie der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Atherosklerose. Dabei ist das Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden oder an einem plötzlichen Herztod zu sterben, bei Rauchern mit mehr als 20 Zigaretten pro Tag um ein zwei- bis dreifaches erhöht. Das Risiko korreliert dabei mit der Anzahl der pro Tag konsumierten Zigaretten und mit der absoluten Dauer des Nikotinabusus. Bei regelmäßigem Nikotinabusus steigt das Plasma-Fibrinogen an, und damit die Plasmaviskosität, wodurch sich zusätzlich die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit und thrombotischer aortokoronarer-Venenbypass-Verschlüsse erhöhen kann.

Nikotinabusus und höheres Lebensalter führen zur Einschränkung der endothelialen Vasodilatation, die am ehesten auf eine verringerte NO-Freisetzung zurückgeführt werden kann.

Von besonderer Bedeutung ist der Nachweis der steigenden Plättchenreaktivierung bei Zigarettenrauchern (26), was möglicherweise im Zusammenhang mit der Freisetzung von Katecholaminen steht (27). Zirkulierende Katecholamine aktivieren die Plättchenaggregation und Thrombinbildung (28). Dieser Pathomechanismus und die Katecholamin-abhängige Vasokonstriktion sind besonders bedeutend bei der Entwicklung der arteriellen Thrombosen. Tierexperimentell und klinisch konnte bei arterieller Hypertonie eine Abnahme der rezeptorstimulierten Freisetzung von NO festgestellt werden (29, 30).

Als weitere wichtige Risikofaktoren gelten eine verminderte Glukosetoleranz und erhöhtes Körpergewicht, besonders bei Bewegungsmangel.

Die angeführten somatischen Risikofaktoren lassen auch Kumulationseffekte erkennen: Patienten mit 2 Risikofaktoren erleiden 3mal, solche mit 3 Risikofaktoren bereits 10mal häufiger einen Myokardinfarkt oder einen plötzlichen Koronartod als Patienten ohne die genannten Risikofaktoren. Für einzelne Risikofaktoren ist ein kontinuierlicher Trend erkennbar. So wurde in der Framingham-Studie deutlich, daß es für Serumcholesterin keine kritischen Werte gibt, oberhalb derer eine steile Zunahme der Morbidität einsetzt. Vielmehr fand sich eine Morbiditätszunahme bereits unterhalb des arithmetischen Mittelwertes mit steigenden Werten für Cholesterin und Blutdruckhöhe.

Daß schon das Vorhandensein eines einzigen Risikofaktors prognostisch eine erhebliche Belastung bedeuten kann, zeigte eine epidemiologische Untersuchung in Finnland. Es ließ sich nachweisen, daß die im Vergleich zu anderen skandinavischen Ländern annähernd doppelt so hohe Koronarmortalität der Finnen mit der Hypercholesterinämie zusammenhängt. Auch bei der familiären Hypercholesterinämie vom Typ IIa nach Frederickson ist eine oft extreme Hypercholesterinämie als einziger Risikofaktor mit besonders früher und schwerer Manifestation von koronarer Herzkrankheit mit dadurch bedingtem Tod im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt korreliert.

## Schaubild 1

### **Framingham-Studie:** (31)

Ursachen (Risikofaktoren) der Arteriosklerose

#### 1. unbeeinflussbare

familiäre Disposition (Infarkte in der Familienanamnese)

Lebensalter

männliches Geschlecht

#### 2. beeinflussbare

##### 1. Ordnung

Fettstoffwechselstörungen (Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin ↑, HDL↓)

Lipoprotein (a) ↑

Hyperfibrinogenämie (>300 mg/dl)

Zigarettenrauchen

Bluthochdruck

Diabetes mellitus

Adipositas (>30% nach BROCA)

##### 2. Ordnung

Adipositas (<30% nach BROCA)

Bewegungsmangel

emotionaler Streß (Typ-A-Persönlichkeit)

### 3. Pathophysiologie der Thrombogenität

Das Hämostasesystem steht in einem Gleichgewicht prokoagulatorischer und antikoagulatorischer Systeme. Ein kontrollierter Ablauf beider Systeme wird durch die Funktionskreise Blutgerinnung, Fibrinolyse und Endothelfunktion garantiert. Bereits unter physiologischen Bedingungen vollziehen sich ständig intravasale Gerinnungs- und Fibrinolysevorgänge, die durch das reibungslose Zusammenspiel von Gefäßwand, Thrombozyten und Plasma in einem latenten Gleichgewicht gehalten werden. Sie bilden zusammen eine funktionelle Einheit.

Die parallel verlaufenden Reaktionsmechanismen sehen folgendermaßen aus:

- a) *vaskuläre Komponente*: Kontraktion der präkapillären Arteriolen durch den direkten Verletzungsreiz und durch biogene Amine
- b) *thrombozytäre Komponente*: Bildung eines hämostatischen Pfropfes durch Thrombozytenaggregate
- c) *plasmatische Komponente*: Entstehung eines Fibrinmaschenwerkes (Thrombus durch plasmatische Gerinnungsvorgänge)

### 3.1 Thrombozyten

Die im Blut zirkulierenden Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle im Ablauf der Blutgerinnung. Für einen regelrechten Ablauf der Hämostase-Mechanismen ist nicht nur die Zahl der im Blut zirkulierenden Thrombozyten, sondern auch die Struktur und biochemische Funktionsfähigkeit der Plättchen von wesentlicher Bedeutung (32).

Thrombozyten verfügen über eine Plasmamembran aus Lipiden und Proteinen, an deren Außenfläche sich die aus Mukopolysacchariden bestehende Glykokalix befindet. Die sich an der Zellmembranaußenfläche befindende Glykokalix hat Rezeptorfunktion (33). Die Glykokalix wird aus verschiedenen Glykoproteinen, von denen viele eine Rolle im Prozess der Thrombozytenadhäsion spielen, gebildet (34, 35, 36, 37, 38).

Einen der wichtigsten thrombozytären Rezeptoren stellt der Glykoprotein-IIb-IIIa-Komplex dar, welcher essentiell für die Plättchenaggregation über Fixierung an Fibrinogen und den von-Willebrand-Faktor ist (39). Im Zusammenspiel mit Fibronectin, Vitronectin und Thrombospondin ist er bei der Plättchenadhäsion involviert (40, 41, 42). Der GPIIb-IIIa-Rezeptor trägt verschiedene genetisch determinierte Polymorphismen, die durch den Austausch einzelner Aminosäuren im Rezeptor charakterisiert sind. Der bekannteste Polymorphismus des GPIIb-IIIa ist das Human Platelet Antigen 1 (HPA-1 / P1<sup>A</sup>), das auf der GPIIIa-Kette lokalisiert ist (siehe Kapitel 3.4.1).

Zur Oberfläche hin öffnet sich das kanalikuläre System, welches Gerinnungsfaktoren und Plasmaproteine adsorbieren kann (vgl. Abbildung 1).

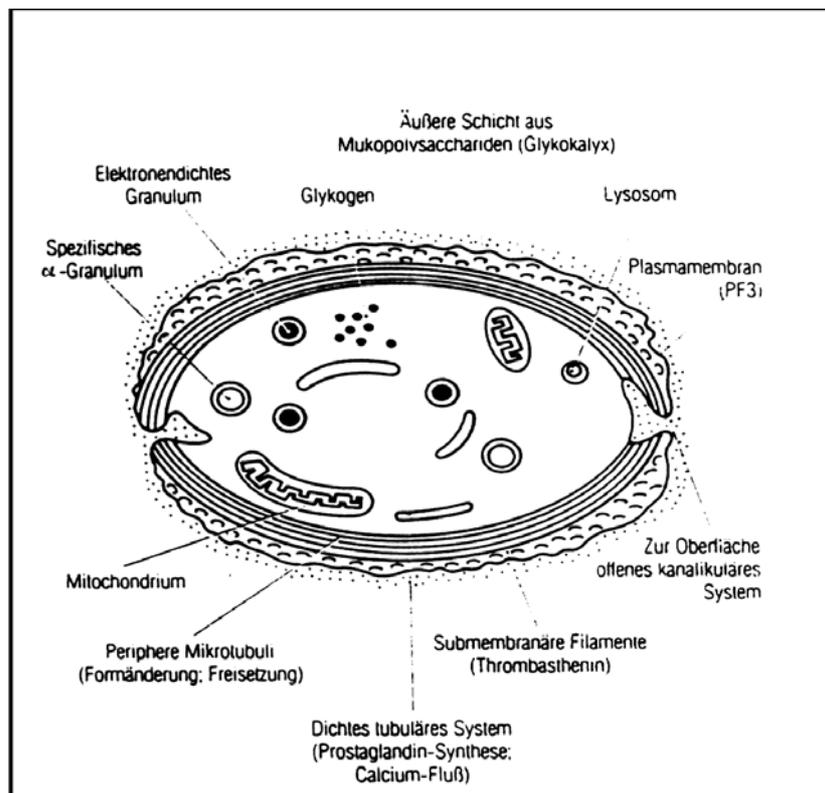
Die Thrombozyten enthalten außerdem verschiedene Granula, deren Hauptanteil mit 85% die alpha-Granula repräsentieren (vgl. Abbildung 1). Sie enthalten spezifische Plättchenproteine und Plasma- oder Gewebefaktoren, die die Thrombozytenadhäsion und -aggregation stimulieren. Dazu zählen der Wachstumsfaktor (EDRF), Fibrinogen, Faktor V, und von-Willebrand-Faktor (vWF), Fibronectin,  $\beta$ -Thromboglobulin, der Heparinantagonist PF4 und Thrombospondin (43).

Darüberhinaus setzen die Thrombozyten plättcheneigene Faktoren, insbesondere den Plättchenfaktor 3 (PF3) frei, welche die Gerinnungsfaktoren des Plasmas in Form einer Enzymkaskade aktivieren. Gleichzeitig werden auch vasokonstriktorisch wirksame Amine, wie Serotonin, Adrenalin und Noradrenalin freigesetzt (44).

Bei der Blutgerinnung handelt es sich um eine komplexe Interaktion der Thrombozyten mit den plasmatischen Gerinnungsfaktoren und der Gefäßwand über verschiedene Strukturen. Die thrombozytäre Funktion manifestiert sich in der primären Hämostase mit Adhäsion, Plättchenaktivierung und Aggregation (45). Bei diesem Vorgang entsteht ein zunächst noch reversibles Thrombozytenaggregat (44).

Thrombozyten spielen eine Kardinalrolle in der Pathogenese akuter koronarer Ereignisse. Ein Myokardinfarkt ereignet sich aufgrund der Entwicklung eines okklusiven Thrombus im Randbereich eines rupturierten atheromatösen Plaques. Abnormalitäten sowohl der Gefäßwand als auch in der Blutzusammensetzung und der Thrombozytenstruktur können zur Entwicklung eines Myokardinfarkts beisteuern (46, 47). Zum okklusiven Thrombus kommt es durch den Kontakt der Thrombozyten mit subendothelialen Strukturen im Bereich der aufbrechenden atherosklerotischen Plaques und darauffolgender Bildung von Thrombozytenaggregaten (48, 49).

**Abbildung 1:** Thrombozytenultrastruktur



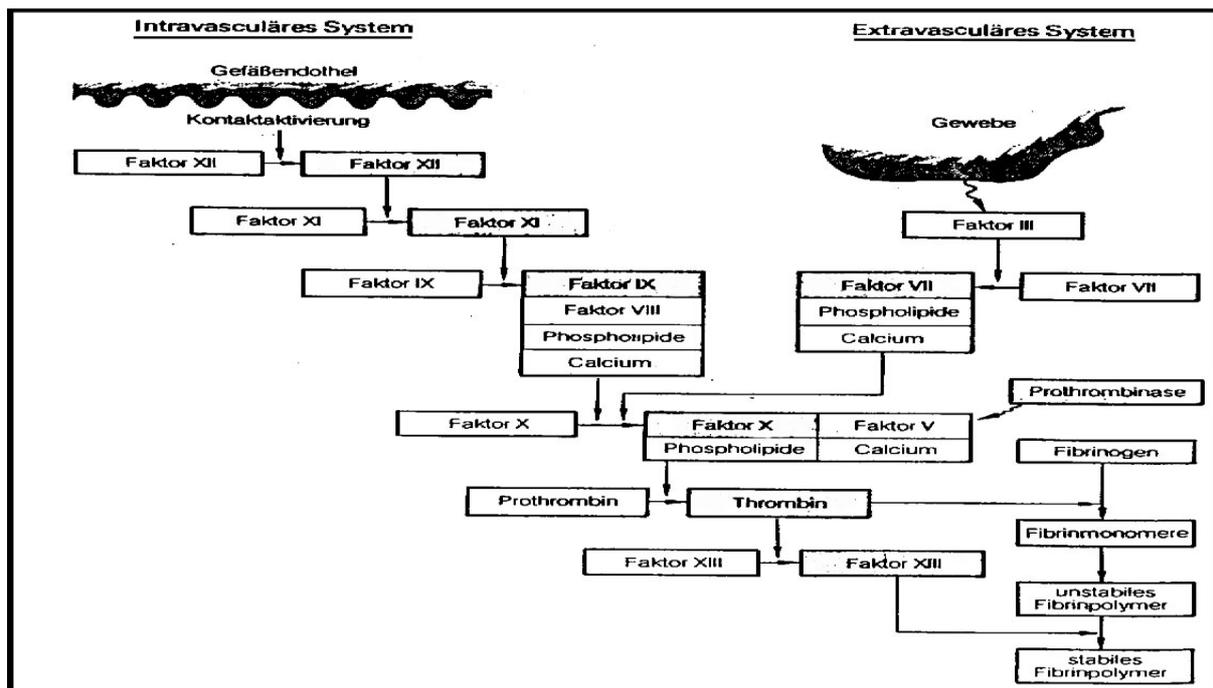
### 3.2 Plasmatische Hämostase

Parallel zur "provisorischen" Blutstillung durch die Thrombozyten wird das plasmatische Gerinnungssystem im Prozeß der sekundären Hämostase aktiviert. Diese besteht aus Koagulation (Abbildung 2) und Fibrinolyse und führt zur dauerhaften Befestigung des Plättchenpfropfes. Hierbei wird das Thrombin unter der Wirkung von Gewebsthrombokinase, das auch beim Zerfall der Thrombozyten entsteht, aus Prothrombin gebildet. Thrombin aktiviert die Plättchen direkt und führt zur irreversiblen Thrombozytenaggregation.

Je nach auslösendem Mechanismus unterscheidet man eine endogene (intravaskuläres System) und exogene (extravaskuläres System) Aktivierung, zwischen denen es verschiedene Querverbindungen gibt.

Die beiden Aktivierungswege unterscheiden sich in der Reaktionsfolge bis zur Bildung des Prothrombin-Aktivators, d.h. bis zur Aktivierung von Faktor X. Über den aktivierten Faktor X münden beide Wege in die zentrale Reaktion der Prothrombin-Aktivierung ein.

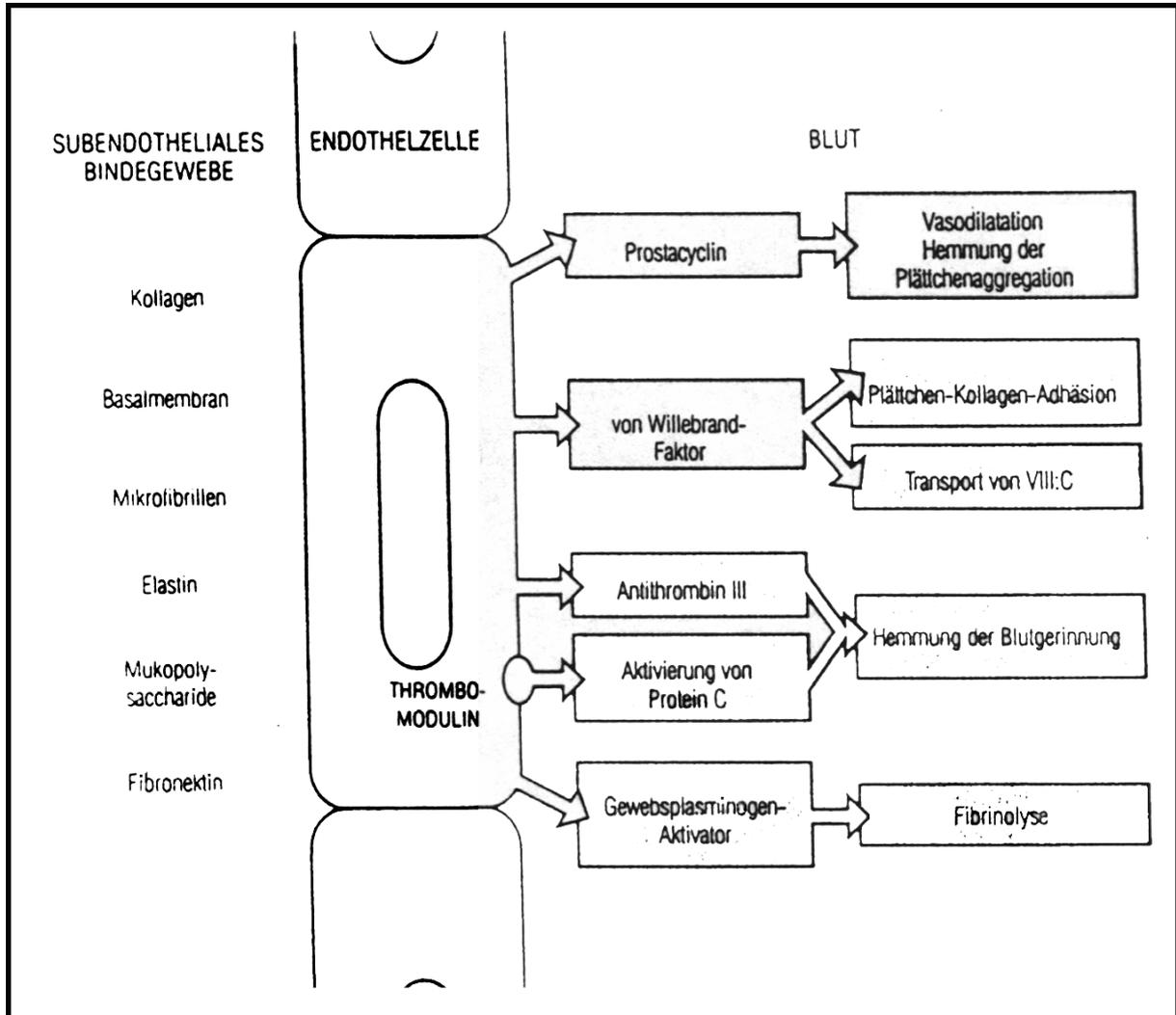
**Abbildung 2:** Abbildung zur Gerinnungskaskade



Die exogene Aktivierung des Gerinnungssystems erfolgt durch den Faktor VII unter Anwesenheit des Gewebsthromboplastins als Protein-Cofaktor, das bei Gewebsverletzungen aus zerstörten Zellen freigesetzt wird (Gewebsthromboplastin-Faktor-VII-Komplex).

Die endogene Auslösung ist an Plättchenfaktor 3 und die sog. Kontaktaktivierung von Faktor XII und XI am freiliegenden subendothelialen Gewebe (Kollagenfasern) gebunden.

**Abbildung 3:** Wechselwirkung Plasmagerinnungsfaktoren und subendotheliales Bindegewebe



Die Endothelzelle bildet eine Schranke zwischen Thrombozyten bzw. Plasmagerinnungsfaktoren und dem subendothelialen Bindegewebe. Darüber hinaus bildet das Endothel verschiedene Substanzen, die eine Hämostase oder Plättchenaggregation verhindern und die Fibrinolyse aktivieren.

### 3.3 Thromboseentstehung

Auch ohne Verletzung der Kontinuität der Blutgefäße kann es zu einer intravasalen Gerinnung (Thrombose) kommen. Hierbei spielen folgende Mechanismen eine Rolle:

1. Schädigung der Gefäßintima
2. Erhöhung der Thrombozytenzahl
3. Störung der Thrombozytenfunktion
4. Erhöhung der Blutviskosität
5. Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes
6. Mangel an gerinnungshemmenden Faktoren
  - Antithrombin-III-Mangel
  - Protein-C-Mangel
  - Protein-S-Mangel
7. Mutationen von Gerinnungsfaktoren
  - Aktivierte Protein C - Resistenz (Faktor-V-Leiden, vgl. Kapitel 3.4.2)
  - Prothrombin G20210A-Mutation (vgl. Kapitel 3.4.3)
8. Verminderung der fibrinolytischen Aktivität
  - Faktor XII-Mangel
  - Plasminogen-Mangel

### **3.4 Risikofaktoren der Thrombogenese**

Neben der Atherogenese muß zunehmend mehr die Thrombogenese als zusätzliche Ursache im Prozess der klinischen Manifestationen der koronaren Herzkrankheit und ihren Folgeerkrankungen gesehen werden (50, 51). Störungen des hämostatischen Systems tragen signifikant zur Entwicklung von Atheromen bei (52). Die Northwick Park Heart Studie hat Beziehungen zwischen der Faktor-VII-Aktivität und der späteren Inzidenz der ischämischen Herzerkrankung (53) mit ihrem Risiko des Todes (54) nachgewiesen. Faktor VII stellt eine Schlüsselposition im extrinsischen System dar, da schon geringe Erhöhungen der Aktivität zu hohen Spiegel an Thrombin-Produkten führen können. Die Faktor-VII-Aktivität gilt als ein Index für die Koagulabilität (55).

Prospektive Studien haben gezeigt, daß hohe Plasmakonzentrationen an Fibrinogen einen unabhängigen Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung darstellt (56, 57, 58, 59, 60) und daß sie speziell mit einem Myokardinfarkt (61, 62) assoziiert sein können. Andere Untersucher konnten nachweisen, daß 50% aller erhöhten Fibrinogenspiegel hereditär bedingt sind, wobei ein Großteil auf einen Fibrinogen-Polymorphismus zurückzuführen ist (63).

Born und Cross definierten 1964 Plasma-Fibrinogen als essentiellen Kofaktor bei der Plättchenaggregation (64). Fibrinogen führt zu einer Bindung mit dem GPIIb-IIIa-Rezeptor der Thrombozytenmembran, woraus eine Plättchenaggregation resultiert. Für das Human Platelet Antigen 1b (HPA-1b) ist eine erhöhte Fibrinogenbindung an den GPIIb-IIIa-Rezeptor nachgewiesen worden (vgl. Kapitel 3.4.1). Aufgrund der Größe des Fibrinogenmoleküls und durch vermehrte Erythrozyten-Anlagerung wird die Blutviskosität beeinflusst (62). Aus einer erhöhten Blutviskosität kann ein erhöhtes Risiko für Ischämien resultieren (65).

Das Plasma-Fibrinogen wird von vielen exogenen Faktoren wie Zigarettenrauchen und die Einnahme oraler Kontrazeptiva beeinflusst. Da diese über einen langen Zeitraum einwirken, sind sie ebenso an der Ätiologie der atherosklerotischen Erkrankung beteiligt (66).

Eine weitere Komponente der plasmatischen Thrombogenität stellt das Prothrombin (inaktive Vorstufe des Faktor II) dar. Auch hier haben Studien einen Zusammenhang zwischen hohen Spiegel an Prothrombin und der koronaren Herzkrankheit erbracht. In diesem Zusammenhang ist die G20210A-Prothrombin-Mutation zu betrachten, denn sie führt zu erhöhten Prothrombin-Spiegel (vgl. Kapitel 3.4.3).

Für erhöhte Homozystein-Spiegel sind Effekte auf die Atherogenese nachgewiesen worden und werden Effekte auf die Hämostase diskutiert (vgl. Kapitel 3.4.4). Homozystein beeinflusst das Gerinnungssystem durch eine Interaktion mit den Gerinnungsfaktoren und den Thrombozyten. In diesem Zusammenhang spielt die von uns untersuchte Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase eine Rolle, da sie zu erhöhten Homozystein-Spiegeln führt (vgl. Kapitel 3.4.4).

Auch der Faktor V spielt eine Rolle im Gerinnungsablauf, indem er nach seiner Aktivierung die Gerinnungskaskade inhibiert. Bei Störungen in der Sequenz des Faktors – wie bei Faktor V Leiden - kommt es zu einer pathologisch verminderten APC-Resistenz mit einer erhöhten Gerinnungsfähigkeit (vgl. Kapitel 3.4.2).

### **3.4.1 Human Platelet Alloantigen (HPA)-Systeme**

#### **3.4.1.1 Allgemeines**

1949 beschrieb von Ackroyd erstmals die immunologische Bedeutung der Thrombozyten-Antigene (67). Das erste Thrombozyten-Antigen wurde von Moulinier im Jahre 1957 nachgewiesen (67). Die Glykoproteine der Plättchenmembran spielen dabei eine entscheidende Rolle für die Immunogenität der Thrombozyten (33).

Humane Plättchenantigene sind antigene Determinanten der Glykoproteine auf der Plättchenmembran (68). Die Basis aller bekannten HPA-Systeme (bisher sind acht verschiedene HPA-Systeme bekannt) liegt in einer einzelnen Punktmutation, die zu einer Substitution einer einzigen Aminosäure und damit zur Entstehung der unterschiedlichen HPA-Phänotypen führt (69).

Bisher sind 16 verschiedene Thrombozyten-spezifische Alloantigene auf der Thrombozytenoberfläche lokalisiert und ihre Glykoproteinstruktur und der genetische Code beschrieben worden. Einige wurden nur serologisch nachgewiesen.

#### **3.4.1.2 HPA-1-Polymorphismus**

Das wichtigste Alloantigen (HPA-1) betrifft einen Polymorphismus des Glykoprotein IIb-IIIa-Komplexes (70) der Plättchenmembran. Die GP-IIb- und GP-IIIa-Polypeptide werden von getrennten, aber dennoch eng verbundenen Genen kodiert (71, 72). Mutationen in beiden Genen bedingen eine Blutungsstörung, die erstmals 1918 (73) als Glanzmann Thrombasthenie beschrieben wurde (74, 75, 76). Auch ist dieser Polymorphismus als immunologische Störung mit Fällen von neonataler alloimmuner Thrombozytopenie (NAT) und Post-Transfusions-Purpura (PTP) assoziiert (77).

Aufgrund molekulargenetischer Untersuchungen konnte der Polymorphismus, der durch die Base Thymin (HPA-1a) und Cytidin (HPA-1b) des Nukleotid in Position 12547 kodiert wird, auf dem Glykoprotein IIIa identifiziert werden. Die korrespondierenden Aminosäuren sind Leucin (HPA-1a) und Prolin (HPA-1b) in Position 33 (69). Die beiden Formen des GPIIIa werden auch als  $PI^{A1}$  (HPA-1a) und  $PI^{A2}$  (HPA-1b) bezeichnet (69).

Daraus ergeben sich drei Genotypisierungen des HPA-1:

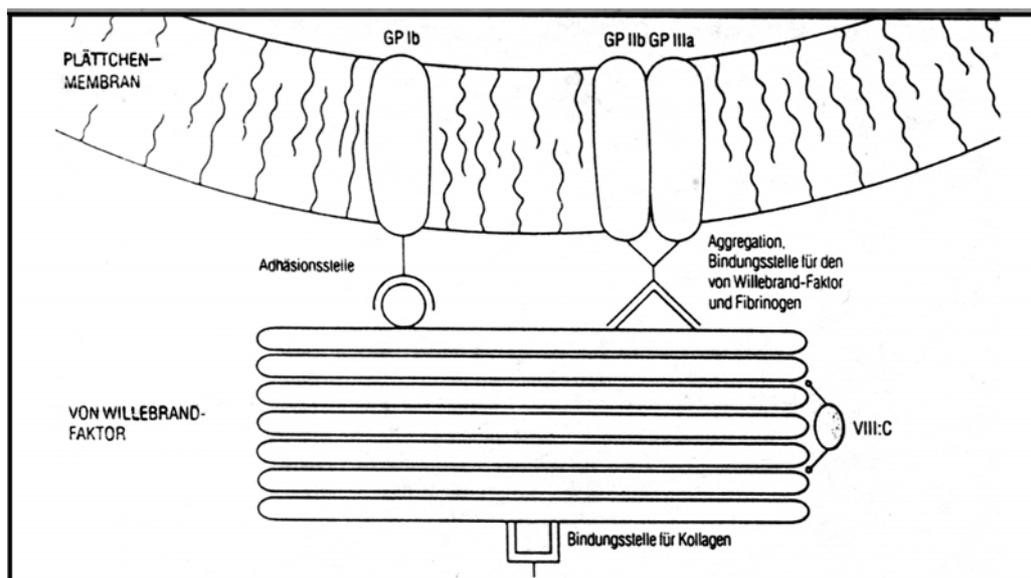
HPA-1a/1a ( $PI^{A1/A1}$ )

HPA-1a/1b ( $PI^{A1/A2}$ )

HPA-1b/1b ( $PI^{A2/A2}$ )

Es konnte gezeigt werden, daß Glykoprotein Iib-IIIa- Rezeptoren der Plättchenmembran eine ganze Reihe adhäsiver Proteine binden (78). Obwohl die Bindung an Fibrinogen den Hauptmechanismus für die Plättchenaggregation bildet (79, 80, 81), können auch andere adhäsive Moleküle wie Fibronectin, von-Willebrand-Faktor und Vitronectin an diesen Rezeptor binden (82). Diese anderen Liganden scheinen aber eher eine Rolle bei der durch den GP-IIb-IIIa-Rezeptor vermittelten Plättchenadhäsion an subendotheliale Strukturen zu spielen (83).

**Abbildung 4:** Thrombozytenadhäsion an den GPIIb-IIIa-Rezeptor



Die Thrombozyten-Adhäsion an das Gefäßendothel wird durch den von-Willebrand-Faktor vermittelt. Die Thrombozytenmembran besitzt zwei Bindungsstellen für den von-Willebrand-Faktor: Glykoprotein Ib und den Glykoprotein Iib-IIIa-Komplex.

Im allgemeinen ist erst eine Plättchenaktivierung für die Bindung der Liganden nötig. Plättchenagonisten triggern Strukturänderungen am Rezeptor (inside-out signaling), um ihn bindungsfähig zu machen (84). Ein intakter Fibrinogenrezeptor, der sich aus GP IIb und GP IIIa (83) bildet, ist für die normale Aggregation der Plättchen und für eine funktionierende Hämostase notwendig (85, 86).

Während früher dem HPA-1b kein Unterschied in der Plättchenfunktion zugemessen wurde, haben Weiss et al. (87) von einer starken Assoziation zwischen diesem Polymorphismus und dem Auftreten akuter Koronarereignisse berichtet. Es wurde eine signifikant erhöhte Prävalenz von HPA-1b bei Individuen bei Zustand nach Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gefunden.

Verschiedene Autoren beschäftigten sich in der Folge mit diesem genetischen Parameter und kamen zu kontrastierenden Ergebnissen. Einige konnten die Resultate von Weiss et al. (87) bestätigen (88, 89), andere fanden keinen Zusammenhang zwischen dem HPA-1b Genotyp und dem Auftreten eines Myokardinfarktes oder einer koronaren Herzkrankheit (90, 91).

### **3.4.1.3 Glykoprotein-IIb-IIIa-Rezeptor-Inhibitoren**

Die zunehmende Kenntnis der Thrombozytenfunktion bei kardiovaskulären Erkrankungen hat zur Entwicklung einer neuen Klasse von Medikamenten geführt, die die Plättchenfunktion kontrollieren. Sie haben eine Inhibition in der Finalphase der Plättchenaggregation (bei der Bindung an Fibrinogen), vermittelt durch den Plättchen-spezifischen GP-IIb-IIIa-Rezeptor der Thrombozytenmembran, zum Ziel (92, 93). Eine Blockierung der Rezeptorbindung kann durch synthetische Peptide als monoklonale Antikörper erfolgen (94).

Eine Inhibierung dieses Rezeptors bedingt lediglich eine Aggregationshemmung, ohne die Thrombozytenadhäsion stark zu beeinflussen, so daß eine Unterbindung der erhöhten Hämostase nicht zu ischämischen Schäden wie einer hämorrhagischen Diathese führt (95).

Azetylsalizylsäure (ASS) hat im Vergleich eine relativ schwache aggregationshemmende Wirkung, aufgrund einer nur durch Thromboxan A<sub>2</sub> übermittelten Inhibition der Plättchenaggregation. Außerdem führt ASS über den Cyclooxygenasen-Weg zu Störungen der

Blutgerinnung (96).

Klinische Studien bezüglich der Anwendung der GP-IIb-IIIa-Inhibitoren (Abciximab, Lamifiban, Integrelin, Tirofiban, Eptifibatide) haben sich bisher nur auf Patienten konzentriert, die sich einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) (93, 97, 98) unterziehen mußten, unter instabiler Angina pectoris (99, 100) litten oder einen akuten Myokardinfarkt (101, 102) überstanden hatten.

Eine Reihe von Untersuchungen weisen darauf hin, daß eine klinische Restenosierung nach PTCA durch oben genannte pharmakologische Intervention vermindert werden kann (97, 98, 101).

### **3.4.2 Faktor-V-Leiden (FVL)**

Dahlbäck et al. (103) beschrieben 1993 Gerinnungsdefekte, die mit einer deutlich erhöhten Frequenz venöser und möglicherweise arterieller Thrombosen einhergehen. Bei Patienten mit thrombophiler Diathese wurde nach Zugabe von aktiviertem Protein C (APC) eine inadäquat geringe Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) festgestellt. Für dieses Phänomen wurde der Begriff "APC-Resistenz" eingeführt. Aktiviertes Protein C ist eine Schlüsselkomponente im Gerinnungssystem. Nach seiner Aktivierung an der Plättchenmembran durch den Thrombin-Thrombomodulin-Komplex (104) inhibiert es die Gerinnungskaskade durch proteolytische Inaktivierung der prokoagulativen Faktoren Va und VIIIa (105). Der antikoagulative Effekt von APC wird durch die Anwesenheit von Protein S als Kofaktor beschleunigt. Ein Defizit an Protein C oder Protein S kann - wie ein Mangel an Antithrombin III (106) - rezidivierende thromboembolische Ereignisse induzieren (107, 108).

Ein Defekt des Gerinnungsfaktors V führt zur Entwicklung einer APC-Resistenz (109).

Dies kann nach den Untersuchungen von Dahlbäck et al. (103) folgendermaßen erklärt werden: Faktor V hat neben seiner klassischen prokoagulatorischen Aufgabe, der Kofaktorfunktion bei der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin durch Faktor Xa, auch eine antikoagulatorische Wirkung. Er unterstützt aktiviertes Protein C als Kofaktor bei der proteolytischen Inaktivierung von Faktor Va und VIIIa. Durch Thrombinaktivierung erfährt der Faktor V eine Verstärkung seiner prokoagulatorischen und einen Verlust seiner antikoagulatorischen Eigenschaften.

Von Betina et al. (110) konnte gezeigt werden, daß der Phänotyp einer APC-Resistenz mit einer Punktmutation im Faktor-V-Gen assoziiert ist: An der Nukleotidposition 1691 ist Guanin durch Adenin ersetzt (Faktor V-Leiden). Bei den meisten Patienten mit einer pathologischen APC-Resistenz wurde übereinstimmend die Faktor-V-Leiden-Mutation gefunden (111, 112, 113). Der Faktor V-Leiden liegt in der Häufigkeit für die APC-Resistenz in allen publizierten Studien weit über derjenigen der antikoagulatorisch wirksamen Proteine Antithrombin III, Protein C und S (114, 115, 116) und gilt deshalb als der häufigste Risikofaktor für venöse erbliche Thrombophilie (110).

Der durch die Mutation bedingte Aminosäureaustausch führt dazu, daß im Faktor-V-Molekül an Position 506 Glutamin anstelle von Arginin eingebaut wird (111). Diese Mutation verändert eine der Schnittstellen für aktiviertes Protein C im Faktor-V-Molekül, womit die proteolytische Inaktivierung des Faktor V durch Protein C verhindert wird (117).

Seit der Beschreibung des Phänomens der APC-Resistenz wurden mehrere Studien zur Erfassung der Prävalenz der APC-Resistenz in der Normalbevölkerung und bei Patienten mit thrombophiler Diathese veröffentlicht. In Studien von Voorberg (111), Rosendaal (118) und Witt (119) wurde ein Vorkommen mit 18% (118) bis 30% (111) für eine Faktor-V-Leiden-Mutation in heterozygoter Ausprägung bei Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien angegeben. Die Häufigkeit des homozygoten Faktor-V-Leiden-Status wurde mit 1,5% angegeben (118). Prävalenzen von bis zu 8% können in der Normalbevölkerung ermittelt werden (114).

Das relative Thromboserisiko kann auch anhand der Ausprägung der Faktor-V-Leiden-Mutation abgeschätzt werden: Bei heterozygoten Genträgern ist es siebenfach und bei homozygoten Genträgern sogar 80fach erhöht (119). Bei gleichzeitiger Einnahme östrogenhaltiger Ovulationshemmer erhöht sich das Risiko bei Heterozygoten auf das 30fache, bei Homozygoten sogar auf das 100fache (120).

Die Bedeutung der APC-Resistenz in der Pathogenese der Thrombose im arteriellen Kreislauf ist derzeit noch ungeklärt. Es liegen widersprüchliche Ergebnisse zur Rolle einer APC-Resistenz bei Myokardinfarkt und zerebral arteriellen Gefäßverschlüssen vor (121, 122, 123, 124). Verschiedene Untersuchungen (125, 126, 127) gaben Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen der Mutation und dem Auftreten arterieller Thrombosen, andere widersprachen einem Zusammenhang (128, 129).

### **3.4.3 Prothrombin**

#### **3.4.3.1 Allgemeines**

1938 wurde von Seegers das Prothrombin, das als Glykoprotein in der Leber synthetisiert wird, aus Plasma isoliert (61).

Prothrombin bildet die inaktive Vorstufe des Thrombin, einem Schlüsselenzym in dem Prozess der Hämostase und Thrombose (130).

#### **3.4.3.2 Wirkweise**

Der genaue Wirkmechanismus des Prothrombin bei der Thrombose-Entstehung ist bisher noch unklar. Allerdings haben Untersuchungen festgestellt, daß erhöhte Mengen an Prothrombin das Gerinnungssystem und die Widerstandsfähigkeit des Endothels gegenüber Thrombosen beeinflussen (131). Pathochemische Betrachtungen zeigten, daß eine - aufgrund erhöhter Spiegel des Proenzym resultierende - gesteigerte Thrombingeneration das Wachstum der glatten Muskelzellen stimuliert. Dies wiederum steigert oder fördert die Entwicklung einer Atherosklerose (132).

Ein erhöhter Prothrombin-Spiegel führt zu einem Ungleichgewicht zwischen dem prokoagulatorischen, antikoagulatorischen und fibrinolytischen System. Denn seine aktive Form, das Thrombin spielt eine kritische Rolle in der normalen Blutgerinnung (133). Es agiert sowohl als prokoagulierender Faktor durch die Plättchenaktivierung und die Erzeugung von Fibrin, Kofaktor Va, VIIIa und Faktor XIIIa als auch als antikoagulierender Faktor durch Aktivierung des zirkulierenden Protein C (134, 135). Die Regulierung der Thrombinaktivität ist deshalb zur Aufrechterhaltung der hämostatischen Balance von Bedeutung (136). Eine Störung dieses Gleichgewichts führt zu einem erhöhten Risiko, an einer Thrombose zu erkranken. Im venösen Gefäßsystem wird dieses Ungleichgewicht durch die besonderen physiologischen Verhältnisse (fehlende Kontraktilität der Gefäßwand, dadurch vermehrte Dilatation des Lumens, Stase) noch unterstützt.

### **3.4.3.3 Prothrombin-Polymorphismen**

Es wurden verschiedene Polymorphismen innerhalb des menschlichen Prothrombin-Gens beschrieben (133).

Fünf von ihnen resultieren in Substitutionen, die keinerlei Effekt auf die Aminosäuresequenz des funktionsfähigen Proteins haben. Auch wurden einige seltene genetische Defekte, die für Hypoprothrombinämien und Dysprothrombinämien verantwortlich sind, charakterisiert (133). All diese Anomalien sind mit Blutungsstörungen assoziiert.

1996 wurde der G/A-Polymorphismus des Prothrombin auf dem Chromosom 11 an Position 11p11q12 von Swibertus et al. (137) entdeckt. Bei der Mutation handelt es sich um einen Polymorphismus an Position 20210 mit Austausch der Nukleotide Guanin zu Adenin.

Es existieren drei Formen:

Wildtyp homozygot GG

heterozygot GA

homozygot AA

### **3.4.3.4 Prothrombin G20210A und Plasmafaktor-II-Spiegel**

Träger des A-Allels in der heterozygoten Ausprägung haben im Vergleich mit der Kontrollgruppe um 25% (138) erhöhte Plasmaspiegel zirkulierenden Prothrombins und eine höhere Prothrombinaktivität (139, 140, 141). In einer Studie wurde gefunden, daß im Vergleich zu heterozygoten Trägern die Prothrombinaktivität bei homozygoten Trägern sogar noch verstärkt ist (142).

Diese erhöhten Prothrombin-Spiegel sind mit einer höheren Thrombogenität durch eine vermehrte Thrombinformation assoziiert (138, 143). Dies läßt auf einen Zusammenhang zwischen der Mutation und einer exzessiven Thrombingeneration und damit einer Aktivierung des Gerinnungssystems schließen (138).

### **3.4.3.5 Prothrombin G20210A und venöse Thrombose**

Viele Untersuchungsgruppen (144, 145, 146) bestätigten nach der Erstuntersuchung durch Poort 1996 (131), daß das G20210A Allel des Prothrombin-Gens ein wichtiger Faktor für venöse Thrombosen darstellt. Klinische Manifestationen des heterozygoten Genotyps der Mutation sind venöse Thromboembolien wie tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und superficiale Thrombophlebitis (131, 144, 145).

Es existiert wenig Information über homozygote Träger der Prothrombin-Mutation, da bisher nur einige Fälle beschrieben wurden (147, 148, 149).

### **3.4.3.6 Prothrombin G20210A und arterielle Thrombose**

Interessante Bedeutung erlangte die Untersuchung von Meade et al. 1987, bei der die Rolle des Thrombin in der Infarktgenese bewertet wurde (52). Die Untersuchungsgruppe zeigte, daß eine Vermehrung der Gerinnungsfaktoren I, VII und VIII einen ersten Herzinfarkt mit größerer Wahrscheinlichkeit als erhöhte Cholesterinspiegel hervorbringen können (52).

In einer Studie wurde bei der prophylaktischen Behandlung von Hämophilie A mit Prothrombin-Komplex-Konzentraten zur Vermeidung von Blutungen ein gehäuftes Auftreten von Myokardinfarkten beobachtet (150).

Die Rolle der Prothrombin-Variante für arterielle Thrombosen ist zur Zeit noch unklar (124, 139, 144, 145, 147, 148).

Einige Studien (138, 147, 151) fanden eine Assoziation zwischen dem Vorkommen des Prothrombin-Polymorphismus und dem Risiko für einen Myokardinfarkt. Besonders augenscheinlich trat dieser Zusammenhang in Kombination mit anderen kardialen Risikofaktoren auf (147). Andere Untersuchungsgruppen sahen keinen Zusammenhang (124, 139, 144, 145, 148).

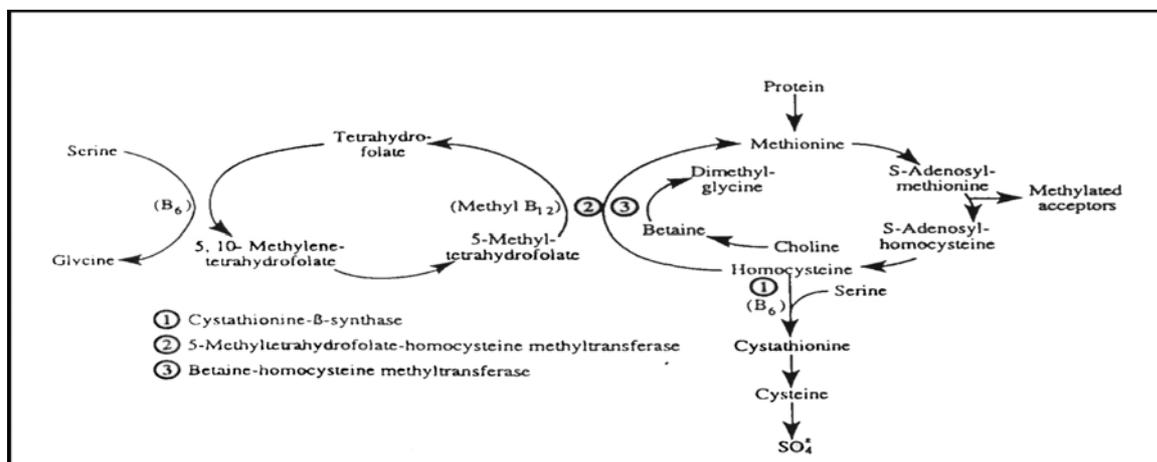
### 3.4.4 Methyltetrahydrofolsäure-Reduktase (MTHFR)

#### 3.4.4.1 Homozystein

Erstmals entdeckt wurde Homozystein 1932 von deVigneaud als ein Zwischenprodukt des Methionin-Stoffwechsels (152). McCully machte dreißig Jahre später die klinische Entdeckung, daß ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Plasma-Homozystein und vaskulären Erkrankungen bestehen könnte (153). Die erste Studie zu Gesamthomozystein und koronarer Herzkrankheit wurde von Kang et al. 1986 vorgestellt (154). Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigten signifikant höhere Konzentrationen von Gesamthomozystein im Vergleich zum Kontrollkollektiv (154). Seitdem haben zahlreiche Untersuchungen die toxische Aminosäure Homozystein als unabhängigen Risikofaktor für die Pathogenese zerebraler, kardialer und peripherer arteriosklerotischer Verschlußkrankheiten erkannt (155, 156, 157, 158, 159).

Neben den hereditären Veränderungen der Enzyme, die entweder zur Transsulfurierung (Zystathionin-beta-Synthase) oder Remethylierung (5-Methyltetrahydrofolsäure, Betain-Homozystein-Methyltransferase) notwendig sind, führen ebenso Defizite der am Homozystein-Metabolismus beteiligten Kofaktoren (Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin B<sub>6</sub> und Folsäure), zu erhöhten Blutspiegeln an Homozystein (160, 161).

**Abbildung 5:** Abbauege des Homozysteins



### 3.4.4.2 Effekte von Homozystein auf Hämostase (162) und Atherogenese (163)

1) Homozystein beeinflusst die Widerstandsfähigkeit des **Endothels** gegenüber Thrombosen durch folgende Mechanismen:

- Verdickung der arteriellen Gefäßintima aufgrund erhöhter Ablagerungen von Lipiden (157) und Proteinen in die Gefäßwand (164) und Anregung der Proliferation der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand (165)
- erhöhte Ablösung von Endothelzellen an den Gefäßinnenwänden und Inhibition des Endothelwachstums (166)
- eine Überproduktion von Sauerstoffradikalen verursacht Intimaschäden, wirkt thrombogen und lagert vermehrt Kalzium ein, was zur arteriosklerotischen Plaquebildung führt (157)

2) Homozystein beeinflusst das **Gerinnungssystem** durch Interaktion mit Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten durch:

- Veränderung des Gleichgewichts zwischen prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren zugunsten der Koagulation (167)
- verminderte Sekretion der thrombolytischen Faktoren Thrombomodulin (168) und Protein C und Reduzierung der Aktivität des Protein C (169) und AT III (170)
- gestörte Umwandlung des von-Willebrand-Faktors (171) und Faktor VII (172)

### 3.4.4.3 Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase (MTHFR) C677T

Homozysteinurie und Hyperhomozysteinämie werden durch genetische Defekte des Enzyms MTHFR des Homozystein-Metabolismus bedingt (173). Genetische Analysen enthüllten hierbei neun Mutationen für einen MTHFR-Defekt (174, 175).

In den letzten Jahren wurde eine moderate Hyperhomozysteinämie entdeckt, die mit prämaternen vaskulären Erkrankungen bei Erwachsenen assoziiert ist, aber der geistigen und Skelett-bezogenen Charakteristika der Homozysteinurie bei Kindern entbehrte (176).

Von Kang et al. (177) wurde eine thermolabile Variante der Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase entdeckt, die durch eine Punktmutation auf dem Chromosom 1p36.3 (175) hervorgerufen wird. Erst 1996 konnte die kodierende Sequenz an Position 677 entdeckt werden. Es erfolgt hierbei ein Austausch von Cytidin gegen Thymin, der zu einem Wechsel der korrespondierenden Aminosäuren Alanin gegen Valin führt (178, 179). Sie stellt den häufigsten genetischen Defekt im Homozystein-Metabolismus dar. Sie weist eine um 50% verminderte Enzymaktivität auf, so daß es zur vermehrten Anhäufung von Homozystein kommt (180). Auffällig war die Thermolabilität unter spezifischen Konditionen der Hitzeinaktivierung bei 46°C (181).

Es existieren drei Formen:

- 1) homozygote Form TT
- 2) heterozygote Form CT
- 3) Wildtyp CC

Diese Mutation wurde in 38% (heterozygot) bzw. 15% (homozygot) koronarerkrankter französischer Kanadier gegenüber 45% (heterozygot) bzw. 14% (homozygot) der allgemeinen Bevölkerung Kanadas gefunden (47, 182). Eine andere Gruppe fand 5% homozygote Träger dieser Mutation (46) in einem Koronarkollektiv. Eine Korrelation mit erhöhten Homozysteinwerten zeigte sich in einer Studie nur in der homozygoten Ausprägung (179). In einer anderen Studie ergab sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Schwere der Koronararterienstenose und der Anwesenheit der thermolabilen MTHFR (183). Diese Assoziation war dabei unabhängig von den anderen bekannten Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit (183). Wieder andere Studien hielten diesen Defekt nicht für einen unabhängigen Risikofaktor für atherothrombotische vaskuläre Erkrankungen (184, 185).

## 4. Stenosierung nach Bypass-Operation

Nach der koronaren Bypass-Operation werden im allgemeinen die pektanginösen Beschwerden gelindert und die Lebenserwartung verbessert. Jedoch wird die koronare Gefäßsklerose durch die Operation nicht geheilt. Vielmehr können nach unterschiedlich langen Zeiträumen postoperativ erneut Symptome der Myokardischämie auftreten. Das Zeitintervall zwischen Operation und dem Auftreten der ersten erneuten Symptome von Angina pectoris ist unterschiedlich lang. Untersuchungen von ca. 5000 Patienten nach koronarer Bypass-Operation zeigen, daß ein Jahr nach Operation etwa 5% der Patienten wieder Angina pectoris hatten, nach 5 Jahren 17% und nach 10 Jahren 37% (186, 187). Häufig ist die Angina pectoris innerhalb des ersten postoperativen Jahres auf eine inkomplette Revaskularisierung oder einen Frühverschluß des Bypasses zurückzuführen (188). 5 Jahre postoperativ liegt dagegen meist eine Stenosierung des Bypasses bzw. ein Fortschreiten der koronaren Gefäßsklerose an den Nativgefäßen zugrunde (189).

Die Stenosierungsrate der venösen Koronarbyässe kann in drei Phasen unterteilt werden (190, 191, 192):

### 1. frühe postoperative Verschlußphase (innerhalb eines Monats nach Operation)

häufig hervorgerufen durch die operativ bedingte Endothelläsion und technische Faktoren bei der Graftanlage und dadurch bedingte thrombotische Okklusionen. Eine Beeinflussung durch Aggregationshemmer ist möglich.

### 2. Zwischenphase (innerhalb des ersten postoperativen Jahres)

als Folge einer Endothelläsion kommt es zur Plättchenaggregation mit Freisetzung von Wachstumsfaktoren und nachfolgender Proliferation und Einwanderung glatter Muskelzellen in die Intima. Diese Intimaverdickung wird nicht durch die Anwendung von Plättchenaggregationshemmern verhindert und ist als Frühstadium einer atherosklerotischen Plaqueentstehung anzusehen. In der Regel wird in diesem Stadium das Gefäß durch atherosklerotische Gefäßveränderungen nur geringgradig stenosierte. Ein Graftverschluß in dieser Phase ist dementsprechend primär durch eine begleitende Thrombose bedingt.

### 3. späte Verschußphase (später als ein Jahr nach Operation)

hierbei handelt es sich um eine fortgeschrittene Atherosklerose des Grafts mit aufgepfropfter Thrombose, vergleichbar mit den Veränderungen an den nativen Koronararterien. Hier ist eine Lipideinlagerung von Bedeutung. In diesem Sinne spielen die klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose für diese Phase eine entscheidende Rolle.

Aufgrund unterschiedlicher Ursachen der Stenosierung ergeben sich je nach Stadium differierende Therapien. So zeigen Studien (193), daß bis zu einem Jahr nach Operation ein Frühverschluß des Bypasses durch Azetylsalizylsäure (ASS) bzw. orale Antikoagulation reduziert werden kann. In der Spätphase hingegen ist eine Stenosierung nur durch massive Senkung des Low-Density-Cholesterins durch eine Lipid-senkende Therapie beeinflussbar (194). Die Wichtigkeit der Lipidsenkung erklärt sich aufgrund der etablierten Assoziation der Verschlußrate mit erhöhten Serumspiegeln von LDL-Cholesterin und verminderten HDL-Spiegeln (192).

Aufbauend auf die dargestellten pathophysiologischen Abläufe mit primär thrombogenen Effekten innerhalb des ersten Jahres nach Bypass-Operation und primär durch atherosklerotische Veränderungen bedingte Komplikationen im weiteren Verlauf haben wir die im nächsten Abschnitt beschriebene Fragestellung entwickelt.

## 5. Fragestellung

Da durch den immer häufigeren Einsatz chirurgischer Interventionen die Bedeutung der Komplikationen nach Bypass-Operation im Sinne eines thrombotischen Verschlusses zugenommen hat, gilt es, neue therapeutische Ansätze zu finden. Trotz des Einsatzes medikamentöser Therapien zur Vermeidung von Stenosen nach Bypass-Operation, kann auch bei Patienten mit medikamentös eingestelltem oder geringem kardialen Risikoprofil eine Stenosierung der Bypässe schon nach kurzer Zeit beobachtet werden. Die im vorangegangenen Abschnitt dargestellten pathophysiologischen Mechanismen sprechen dafür, daß der Bypass-Verschluß innerhalb des ersten postoperativen Jahres bei nur geringgradig sklerotisch veränderten Gefäßen vorwiegend durch thrombogene Mechanismen bedingt ist (195). Vor diesem Hintergrund stellen wir die Frage, inwieweit thrombogene Risikofaktoren der plasmatischen Hämostase oder Risikofaktoren der Plättchenthrombogenität eine Bedeutung für den postoperativen Verlauf innerhalb des ersten Jahres nach Bypass-Operation haben.

Als Risikofaktor der Plättchenthrombogenität wird insbesondere ein Polymorphismus des Glykoprotein IIb-IIIa-Komplexes diskutiert:

Human-Platelet-Antigen-1 (HPA-1, Kapitel 3.4.1)

Als Risikofaktoren der plasmatischen Hämostase sind seit einigen Jahren folgende genetische Mutationen bekannt:

Faktor-V-Leiden (Kapitel 3.4.2)

Prothrombin G20210A (Kapitel 3.4.3)

Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase 677TT (Kapitel 3.4.4)

Unter der Hypothese, daß das Risiko für einen Gefäßverschluß nach Bypass-Operation in Abhängigkeit von HPA-1, Faktor-V-Leiden, Prothrombin G20210A oder der Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase 677TT erhöht ist, ergab sich unsere Studie unter folgendem Protokoll (Kapitel II).

## II Patienten und Methoden

In unsere randomisierte Studie wurden Patienten, die vom Januar 1996 bis Mai 1997 in der Chirurgischen Klinik, Abteilung für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, mithilfe der Herz-Lungen-Maschine am offenen Herzen operiert wurden, aufgenommen. Es wurden alle in diesem Zeitraum operierten Patienten vor der geplanten Operation angeschrieben und nach der Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie befragt.

Die Studienteilnehmer wurden über den Zweck der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Von jedem Patienten wurden zwei Blutproben entnommen, ein EDTA-Röhrchen zur späteren Genotypisierung und ein Serumröhrchen zur Bestimmung des präoperativen klinisch-chemischen Risikoprofils.

Bei den untersuchten molekulargenetisch determinierten Markern handelte es sich um Human- Platelet -Antigen- 1, Faktor-V-Leiden, Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase-C677T, Prothrombin-G20210A.

In der Studie erfolgte die Erfassung der Verlaufsparemeter mittels Fragebogen, die ein halbes und ein Jahr nach Operation versandt wurden. Besondere Bedeutung fanden dabei Veränderungen im Risikoprofil und klinische Daten der Befindlichkeit, die als Hinweis auf eine mögliche Stenosierung dienen sollten. Bei Patienten mit postoperativen Auffälligkeiten erfolgte eine angiographische Diagnostik.

Nach Ausschluß von Patienten, die die geforderten Einschlußkriterien nicht erfüllt haben, wurde die Untersuchung an einem Kollektiv von 344 Patienten durchgeführt. Davon zählten 261 Patienten zur Gruppe der Individuen, die aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Bypass-Operation erhielten (KHK-Gruppe) und 83 Patienten zum Kontrollkollektiv (Zustand nach Herzklappenersatz).

# 1 Patientenkollektive

Die Studienteilnehmer wurden in zwei Kohorten unterteilt. Die eine bildete die an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) Erkrankten (Gruppe I), die aufgrund ihrer Symptomatik einer Operation zugeführt wurden. Das Kontrollkollektiv (Gruppe II) besteht aus Patienten mit operierten Klappenfehlern ohne eine koronare Herzerkrankung. Der Ausschluß einer Koronarerkrankung erfolgte angiographisch.

Besonderes Augenmerk galt den KHK-Patienten, deren Verlauf nach Bypass-Operation verfolgt wurde. Die Kontrollgruppe diente zur Evaluation der Risikoprofile zum präoperativen Zeitpunkt (Kapitel 2.1).

Patientenkollektive:

**Gruppe I** : KHK-Patienten (männlich oder weiblich) ohne Altersbegrenzung

**Gruppe II** : Patienten (männlich oder weiblich) mit Klappenvitien ohne KHK und ohne Altersbegrenzung

Zur Prüfung einer Abhängigkeit der Prävalenz der genetischen Marker vom Alter der Patienten wurden die Patienten in Altersgruppen unterteilt und auf prozentuale Häufigkeit der zu untersuchenden Faktoren überprüft.

## 1.1 Ausschlußkriterien

- 1) Patienten, die an einer Klappe operiert und gleichzeitig einer Myokardrevaskularisation unterzogen wurden
- 2) Patienten mit unvollständigem Datensatz der präoperativen und Verlaufparameter

## 1.2 Durchführung der Studie

Folgende Untersuchungen wurden präoperativ durchgeführt:

- 1) Entnahme einer Blutprobe (EDTA-Röhrchen) zur Genotypisierung auf HPA-1, Faktor-V-Leiden, Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase-C677T und Prothrombin-G20210A.
- 2) Entnahme einer zweiten Blutprobe (Serumröhrchen) zur Feststellung der Lipidparameter Gesamtcholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin und der Triglyceride.
- 3) Koronarangiographie prä-operativ zum Ausschluß einer KHK bzw. zur Darstellung der stenosierten Gefäßabschnitte

Unterteilt wurde die Studie in einen retrospektiven Teil A zur Feststellung der Prävalenz der potentiellen Marker und des Risikoprofils vor der Operation und einen prospektiven Teil B zur direkten Verlaufsbeobachtung.

Im ersten Teil der Studie stellten wir das präoperative Risikoprofil des Kontrollkollektivs dem präoperativen Risikoprofil der KHK-Gruppe gegenüber. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte auch ein Vergleich in der Prävalenz der Marker HPA-1, Faktor-V-Leiden, Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase C677T und dem Prothrombin G20210A beider Gruppen.

Mittels einer Fragebogenerhebung wurden im prospektiven Teil Daten erstellt, die eine Beurteilung des Therapieerfolges sowie des weiteren Verlaufes ein halbes und ein Jahr nach der Operation erlaubten. Die Fragebögen ermittelten die postoperativen klinischen Daten und biochemischen Laborwerte (vgl. 2.1). In diesem zweiten postoperativen Teil stellten wir der KHK-Gruppe mit Komplikationen die KHK-Gruppe ohne postoperative Komplikationen gegenüber. Auch hier verglichen wir sowohl das Risikoprofil als auch die Prävalenz der Marker Human Platelet Antigen 1, Faktor-V-Leiden, Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase C677T und des Prothrombin G20210A.

Als Komplikationen wurden postoperativer Myokardinfarkt, Bypass-Verschluß und Todesereignis definiert. Postoperativ auftretende Angina pectoris und Dyspnoe fanden als

unspezifische Ereignisse keine Berücksichtigung. Eine erneute Koronarangiographie wurde nur bei klinisch auffälligen Patienten (anhaltende nitronegative Angina pectoris-Beschwerden) veranlaßt.

Wir führten weiterhin eine Unterscheidung nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Ereignisse durch: innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage und mehr als 30 Tage nach der Operation.

### **1.3 Patientendaten**

Von jedem Patienten wurden folgende Daten erhoben:

#### Stammdaten:

Geschlecht  
Alter  
Größe  
Gewicht  
Operationsdatum  
Datum der Koronarangiographie.  
Rezidivoperationen mit Datum

#### Klinische Daten:

allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren

Nikotinabusus (früher, jetzt, Dauer des Abusus, Päckchen pro Tag, post-OP, packyears)  
Hyperlipoproteinämie (HDL-, LDL-, Gesamt-Cholesterinwerte, Triglyceride prä- und postoperativ)  
Diabetes mellitus (Dauer, Medikation, Dauer der Medikation, HbA<sub>1c</sub> Blutzuckerwert prä- und postoperativ)  
familiäre Disposition  
Hypertonie (Dauer, Medikation, syst. und diast. Blutdruckwert prä- und postoperativ)  
Adipositas als body mass index (kg/m<sup>2</sup>)  
Fibrinogenwerte präoperativ  
Thrombozytenzahlen präoperativ

## klinische Symptomatik

Auftreten eines Myokardinfarkt und Rezidive mit Zeitpunkt  
Angina pectoris prä- und postoperativ  
Dyspnoe prä- und postoperativ  
Auftreten eines Apoplex und Rezidive mit Zeitpunkt  
Auftreten von venösen Thrombosen mit Zeitpunkt

## Begleiterkrankungen

periphere arterielle Verschlusskrankheit  
Arteria carotis interna- und Arteria carotis externa-Stenose  
Zustand nach Schrittmacherimplantation  
chronisch obstruktive Pulmonalerkrankung

## Medikation prä- und postoperativ

## FRAGEBOGEN 1

Die Beantwortung erfolgte ein halbes Jahr postoperativ

Nehmen Sie Medikamente gegen hohen Blutdruck?  
Wann wurde der Bluthochdruck festgestellt?

---

Rauchen Sie?  
Seit wann rauchen Sie ?  
Wieviele Jahre haben Sie geraucht?  
Wieviele Zigaretten haben Sie geraucht oder rauchen Sie jetzt?

---

Haben Sie seit der Operation an Gewicht zu- oder abgenommen?  
Wieviele Kilogramm haben Sie zu- oder abgenommen?

---

Haben Sie wieder Angina-Pectoris-Beschwerden (Schmerzen in der Brust)?  
Sind diese Schmerzen leicht, mittel oder schwer?  
Treten diese Schmerzen bei Belastung und/oder in Ruhe auf?  
Wann sind diese Schmerzen wieder aufgetreten?

---

Hatten Sie einen oder mehrere Herzinfarkte?  
Wann waren diese Infarkte (Monat/Jahr)?

---

Sind bei Ihnen Ballondilatationen (Aufweitung der Herzkranzgefäße) durchgeführt worden?  
Wann sind diese vorgenommen worden (Monat/Jahr)?

---

Sofern Sie es wissen, bitten wir Sie um Eintragung folgender Werte:

Größe:

Gewicht:

Blutzucker:

Cholesterin:

Blutdruck:

## FRAGEBOGEN 2

Die Beantwortung erfolgte ein Jahr postoperativ

Haben Sie wieder Atembeschwerden nach der Operation?  
Wann sind diese Atembeschwerden erneut aufgetreten (Monat/Jahr)?

---

Haben Sie wieder Angina-Pectoris-Beschwerden (Schmerzen in der Brust)?  
Wann sind dieser Herzschmerzen erstmals wieder aufgetreten (Monat/Jahr)?

---

Haben Sie nach der Operation einen Schlaganfall erlitten?  
Wann ist dieser aufgetreten (Monat/Jahr)?

---

Ist bei Ihnen eine Zuckerkrankheit (Diabetes) bekannt?  
Seit wann besteht diese Erkrankung (Monat/Jahr)?  
Nehmen Sie Insulin?  
Seit wann nehmen Sie Insulin (Monat/Jahr)?

---

Haben Sie nach der Operation wieder das Rauchen angefangen?  
Seit wann rauchen Sie wieder?  
Wieviele Zigaretten rauchen Sie am Tag?

---

Hatten Sie schon einmal eine Thrombose (Venenschlüsse durch Gerinnsel) in den Beinen?  
Wann war das (Monat/Jahr)?

---

Haben Sie früher orale Kontrazeptiva (Antibabypille) eingenommen?  
Falls Sie sich erinnern, welches Präparat?  
Bekommen Sie seit den Wechseljahren eine hormonale Ersatzbehandlung?

---

Wieviel wiegen Sie zur Zeit?

---

Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit?

---

Wenn möglich tragen Sie bitte in Rücksprache mit Ihrem Hausarzt folgende Werte ein:

Blutzucker  
Cholesterin-Gesamt  
HDL-Cholesterin  
LDL-Cholesterin  
Triglyceride  
Blutdruck  
bei Diabetikern HbA1c

## **2. Methoden**

### **2.1 Genotypisierung**

Zur Genotypisierung von Human-Platelet-Antigen-1 (HPA-1), Faktor-V-Leiden (FVL), Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase (MTHFR) C677T und Prothrombin G20210A wurde DNA aus Leukozyten extrahiert und der zu untersuchende Genabschnitt mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) amplifiziert und vervielfältigt. In einem zweiten Schritt wurde die nachzuweisende Mutation bzw. der Polymorphismus mittels allelspezifischer Restriktionsenzymanalyse (ASRA) und Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese nachgewiesen (196).

#### **2.1.1 Allgemeine Molekularbiologische Methoden**

1. Isolation nukleärer Zellen (DNA-Präparation)
2. Polymerase Kettenreaktion (PCR)
3. Nachweismethode: allelspezifische Restriktionsenzymanalyse (ASRA)
4. Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese

#### **1. DNA-Isolierung**

200µl Vollblut werden über Nacht zum Zwecke der Teillyse der Erythrozyten eingefroren. Nach dem Auftauen wird das Vollblut mit 1ml Aqua destillata versetzt, um durch diese hypoosmotische Lösung eine endgültige Lyse der Erythrozyten zu ermöglichen. Die lysierten Erythrozyten verbleiben dabei in Lösung, während die stabileren Leukozyten durch Zentrifugation für 3 Minuten bei 5500 U/Min pelletiert werden können. Der Überstand mit den lysierten Erythrozyten wird abgossen, da die Porphyrinverbindungen die PCR hemmen. Die pelletierten Leukozyten werden dann mit 1ml PBS-Puffer gewaschen. Dieser Prozeß mit Zentrifugation, Verwerfen des Überstandes und erneute Zugabe von PBS-Puffer wird mehrfach wiederholt bis das Pellet keine Verunreinigungen durch Erythrozytenmembranen mehr aufweist. Danach wird das Pellet in 200µl 5%igem Chelex gelöst. Das Chelex dient zur Bindung der Ionenreste im Pellet, die durch Inkubation für 30

Minuten im 56°C Wasserbad ermöglicht wird. Anschließend erfolgt eine Mischung mit Vortex für 10 Sekunden (197). Die darauffolgende 8-minütige Inkubation im 100°C Wasserbad bewirkt eine Freisetzung der DNA aus den Leukozyten. Die Reaktionsmischung wird erneut für 10 Sekunden mittels Vortex gemischt, anschließend werden die Zelltrümmer bei 3 Minuten mit 12500 U/Min abzentrifugiert (198). Vom DNA-haltigen Überstand werden 2µl abpipettiert und können in die PCR eingesetzt werden.

## 2. PCR

2µl der Proben-DNA wird in 96er Mikrotiterplatten (MWG, Ebersbach) gegeben und unter Benutzung eines programmierbaren Thermo-Cyclers (Perkin-Elmer, Weiterstadt) sowie unter Hinzufügen eines PCR-Gemisches amplifiziert. Der Thermocycler gewährleistet und überwacht hierbei die Temperatureinstellungen der einzelnen Schritte der PCR: Zunächst wird die zu amplifizierende DNA in Einzelstrang-DNA überführt (denaturiert). Die Einzelstränge dienen als Vorlage zur Synthese neuer DNA. Als Primer für die DNA-Synthese verwendet man synthetische Oligonukleotide. Jeder Amplifikations-Zyklus besteht aus drei zeitlich genau abgestimmten Reaktionen, für die unterschiedliche Reaktionstemperaturen notwendig sind (196).

- Denaturierung des DNA-Templates

Der DNA-Doppelstrang trennt sich bei 94 °C in zwei Einzelstränge auf.

- Annealing der Primer

An die komplementären Sequenzen der aufgeschmolzenen Einzelstränge hybridisieren die spezifischen Primer bei einer speziellen Annealing-Temperatur von ca. 55°C.

- Elongation

Die DNA-abhängige Taq-DNA-Polymerase synthetisiert bei 72 °C ausgehend von den freien 3' OH-Enden der Primer komplementär zum Template die neue DNA aus den zugegebenen Desoxyribonukleotidphosphaten (dNTP's) ATP, GTP, CTP und TTP. Die dabei verwendete Taq-DNA-Polymerase ist thermostabil und somit auch bei den hohen Temperaturen während der Denaturierung in der Lage, ihre Funktionsfähigkeit zu behalten.

Das Amplifikat kann im Anschluß nachgewiesen und weiter analysiert werden.

### **3. Nachweismethode ASRA (199)**

Die Restriktion der amplifizierten DNA-Fragmente dient der Detektion von Punktmutationen, die innerhalb der spezifischen Erkennungsstelle der Restriktionsenzyme liegen. Die hier angewendeten Restriktionsenzyme sind Endonukleasen, die die DNA nur an bestimmten Nukleotidsequenzen (Erkennungssequenzen) schneiden. Tritt eine Punktmutation auf, so kommt es zu einer neuen Erkennungsstelle, die von den Restriktionsenzymen erkannt wird und zu einer neuen Schnittstelle führt. Die so entstehenden neuen Fragmente lassen aufgrund ihrer unterschiedlichen Länge Rückschlüsse auf Vorhandensein oder Abwesenheit der Punktmutation zu.

### **4. Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese**

Für die Auftrennung der erzeugten DNA-Fragmente werden horizontale Flachbett-Polyacrylamid-Gelsysteme benutzt. Hierzu werden 12% Polyacrylamid-Gele (ein Gemisch aus 7,5ml Wasser, 4,5ml 40%igen AccuGel 29:1, 3ml 35mM TRIS-Puffer, 105µl 10% Ammoniumpersulfat als Vernetzer und 5,3µl TEMED, in dem ein Initiator für die Quervernetzung enthalten ist) auf Gelbond<sup>®</sup> PAG-Film gegossen. Die DNA-Fragmente (2,5 µl der Patientenproben) werden auf das Gel aufgetragen und anschließend einem elektrischen Feld ausgesetzt, wodurch die Fragmente aufgrund ihrer unterschiedlichen Länge und Fließgeschwindigkeit im elektrischen Feld aufgetrennt werden. Durch Einlegen in eine 1%ige Salpetersäure für 3 Minuten erfolgt eine Ausfällung und Fixierung der Nukleinsäuren. Die anschließende Silberfärbung mit 0,4%igem Silbernitrat für 20 Minuten ermöglicht durch Assoziation der DNA mit den Silberionen ein Sichtbarmachen der Fragment-Banden. Das Gel wird mit aqua destillata gewaschen und anschließend mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Entwickler behandelt. Dieser Schritt reduziert die Silberionen zu metallischem Silber. Um diesen Prozeß zu stoppen, legt man das Gel in 10%ige Essigsäure ein und spült mit aqua destillata. Anhand mitgelaufener Kontroll-Fragmente (Standards) mit spezifischer Fragment-Länge (d.h. mit bekannter Sequenz) ist eine Identifizierung der Nukleinsäuren möglich. Über die Wanderungsstrecke kann die Anzahl der Basenpaare bestimmt werden.

### 2.1.2 Material

- Proteine

Taq-DNA-Polymerase	Fa. Boehringer, Mannheim
Ampli-Taq-Gold	Fa. Perkin-Elmer, USA
Restriktionsenzym Msp I	Fa. New England Biolabs, USA
Restriktionsenzym Mnl I	Fa. New England Biolabs, USA
Restriktionsenzym Hind III	Fa. New England Biolabs, USA
Restriktionsenzym Hinf I	Fa. New England Biolabs, USA

- Nukleotide und Nukleinsäuren

Adenosin 5'-triphosphat	Fa. Perkin-Elmer, USA
Guanosin 5'-triphosphat	Fa. Perkin-Elmer, USA
Cytidin 5'-triphosphat	Fa. Perkin-Elmer, USA
Thymidin 5'-triphosphat	Fa. Perkin-Elmer, USA
DNA-Längenstandard IX	Fa. Boehringer, Mannheim
123 bp DNA-Marker	Life Technologies, USA

- Feinchemikalien

AccuGel <sup>®</sup> 29:1 Acrylamid-Bisacrylamid Lsg.	Fa. Biozym, Oldendorf
TEMED	Fa. Pharmacia Biotech, Uppsala
Agarose	Fa. Serva, Heidelberg
Chelex 100	Fa. Bio Rad, USA
Ammoniumperoxodisulfat (APDS)	Fa. Pharmacia Biotech, Uppsala
Bromphenolblau	Fa. Pharmacia Biotech, Uppsala
Glycerol	Fa. Pharmacia Biotech, Uppsala
Silbernitrat	Fa. Merck, Heidelberg
Mineralöl	Fa. Sigma

- Allgemeine Puffer

PBS-Puffer, pH 7,3 (NaCl, KCl, K-Dihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat)	Fa. Serag-Wiessner, Naila / Bayern
PCR-Puffer I, pH 8,3 (Tris-Puffer, MgCl <sub>2</sub> , KCl)	Fa. Böhlinger, Mannheim
PCR-Puffer II	Fa. Perkin-Elmer, USA
Tris-Sulfat-Puffer, pH 9,0	
Tris-Borat-Puffer, pH 9,0	

- Verschiedenes

Gelbond <sup>®</sup> PAG-Film	Fa. Biozym, Oldendorf
Aqua ad iniectabilia, steril u. pyrogenfrei	Fa. Delta Pharma, Pfullingen
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> -Entwickler	Fa. Merck, Heidelberg

### 2.1.3 Bestimmung von Human-Platelet-Antigen-1 (HPA-1)

Zur Bestimmung dieser Mutation erfolgte nach DNA-Extraktion und –Amplifikation in der PCR eine Spaltung mit dem Restriktionsenzym Msp I. Bei Vorhandensein dieser Mutation resultieren im Vergleich zur normalen Ausprägung DNA-Fragmente anderer Größe, die elektrophoretisch unterschieden werden können. Die Mutation erscheint in heterozygoter und homozygoter Ausprägung.

Die Identifizierung dieser Mutation erfolgte nach folgendem Protokoll:

- PCR-Protokoll

Reagenz:	Probe
Aqua destillata	17,50µl
10 x PCR-Puffer PE	2,50µl
dNTP (je)	0,50µl
Primer 1 nach Unkelbach (200)	0,25µl
Primer 2 nach Unkelbach (200)	0,25µl
MgCl <sub>2</sub>	1,00µl
Taq-Polymerase Gold	0,50µl
Volumen gesamt	24,00µl

	PCR-Mix	DNA	Endvolumen
Ansatz-Volumina:	24µl	5µl	29µl

Programmverlauf: touch down § (annealing Temperatur nimmt jeden Zyklus um 1 Grad ab)

Temperatur (°C)	95	95	67§	72	95	58	72	72	4
Zeit (Min.: Sek.)	10:00	0:30	0:30	1:00	0:30	0:30	0:45	5:00	endlos
Zykluszahl			9			30			

Primer-Sequenzen:

Primer 1: 5-CTG CAG GAGGTA GAG AGT CGC CAT AG-3

Primer 2: 5-CTC CTC AGA CCT CCA CCT TGT GCT CT-3

Amplifikat: 338 bp

- ASRA-Protokoll

Reagenz:	Probe
Aqua destillata	6,20µl
10 x PCR L	1,25µl
Enzym Msp I	0,50µl
Volumen gesamt	7,95µl

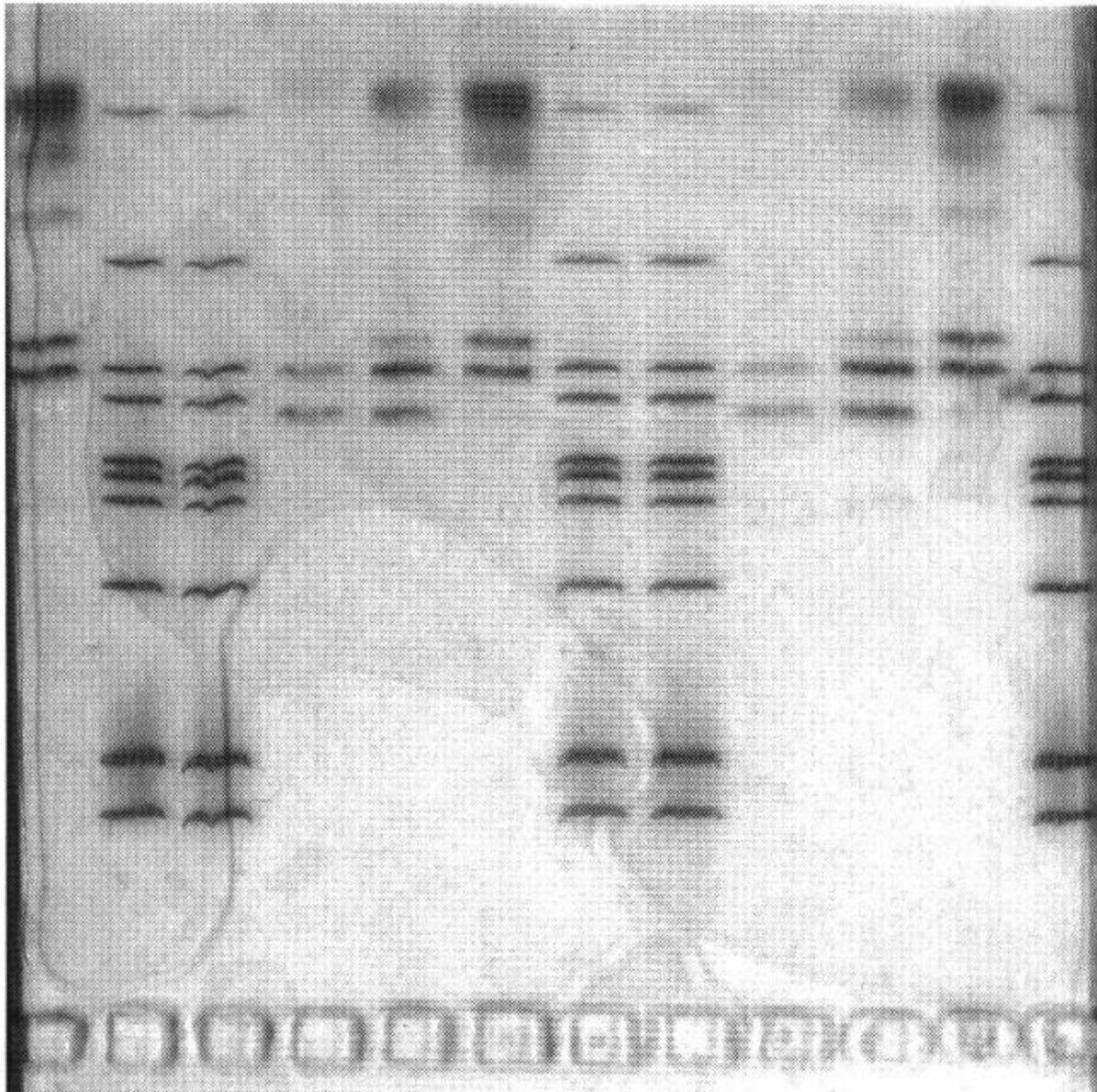
	ASRA-Mix	Amplifikat
Ansatz-Volumina:	7,5µl	5µl

Programm: 60 Minuten 37°C, 10 Minuten 90°C

Genotyp-Fragmente (bp):

HPA 1a/1a	279, 197, -
HPA 1a/1b	279, 197, 173
HPA 1b/1b	- , 197, 173

**Abbildung 6:** Genotypisierung des HPA-1b nach DNA-Amplifikation und allelspezifischem Restriktionsenzymverdau



1 2 2 3 4 1 2 2 3 4 1 2

1 = Proben von Patienten mit homozygotem Genotyp (HPA 1b1b, 197 Basenpaare + 173 Basenpaare)

2 = DNA-Längenstandard IX (Böhringer Mannheim)

3 = Proben von Normalpersonen (HPA 1a1a, 279 Basenpaare + 197 Basenpaare)

4 = Proben von Patienten mit heterozygotem Genotyp (HPA 1a1b, 279 Basenpaare + 197 Basenpaare + 173 Basenpaare)

## 2.1.4 Bestimmung von Faktor-V-Leiden (G1691A)

Auf dem Chromosom 1 (1q21-25) ist das FV-Gen lokalisiert, in dem im Exon 10 die G1691A-Mutation zu finden ist. Zur Bestimmung dieser Mutation erfolgte nach DNA-Extraktion und –Amplifikation in der PCR eine Spaltung mit dem Restriktionsenzym Mnl I. Bei Vorhandensein des Faktor-V-Leidens resultieren im Vergleich zu normalen Faktor-V-Allelen DNS-Fragmente anderer Größe, die elektrophoretisch unterschieden werden können. Die Mutation erscheint in heterozygoter und homozygoter Ausprägung.

Die Identifizierung dieser Mutation erfolgte nach folgendem Protokoll:

- PCR-Protokoll

Reagenz:	Probe
Aqua destillata	16,00µl
10 x PCR-Puffer BM	2,50µl
dNTP (je)	0,50µl
Primer 1 nach Ridker (240) 100pmol/µl	0,25µl
Primer 2 nach Ridker (240) 100pmol/µl	0,25µl
MgCl <sub>2</sub>	2,00µl
Taq-Polymerase BM	0,25µl
Volumen gesamt	23,25µl

	PCR-Mix	DNA	Endvolumen
Ansatz-Volumina:	22,50µl	5µl	27,5µl

Programmverlauf: touch down § (annealing Temperatur nimmt jeden Zyklus um 1 Grad ab)

Temperatur (°C)	94	94	65§	72	94	56	72	72	4
Zeit (Min.: Sek.)	5:00	0:30	0:30	1:00	0:30	0:20	0:45	5:00	endlos
Zykluszahl			9			30			

Primer-Sequenzen:

Primer 1: 5-ACC CAC AGA AAA TGA TGC CCA -3

Primer 2: 5-TGC CCC ATT ATT TAG CCA GGA -3

Amplifikat: 223 bp

- ASRA-Protokoll

Reagenz:	Probe
Aqua destillata	17,15µl
10 x PCR L	2,50µl
Enzym Mnl I	1,00µl
BSA	0,25µl
Volumen gesamt	7,95µl

	ASRA-Mix	Amplifikat
Ansatz-Volumina:	20µl	5µl

Programm: 60 Minuten 37°C, 10 Minuten 90°C

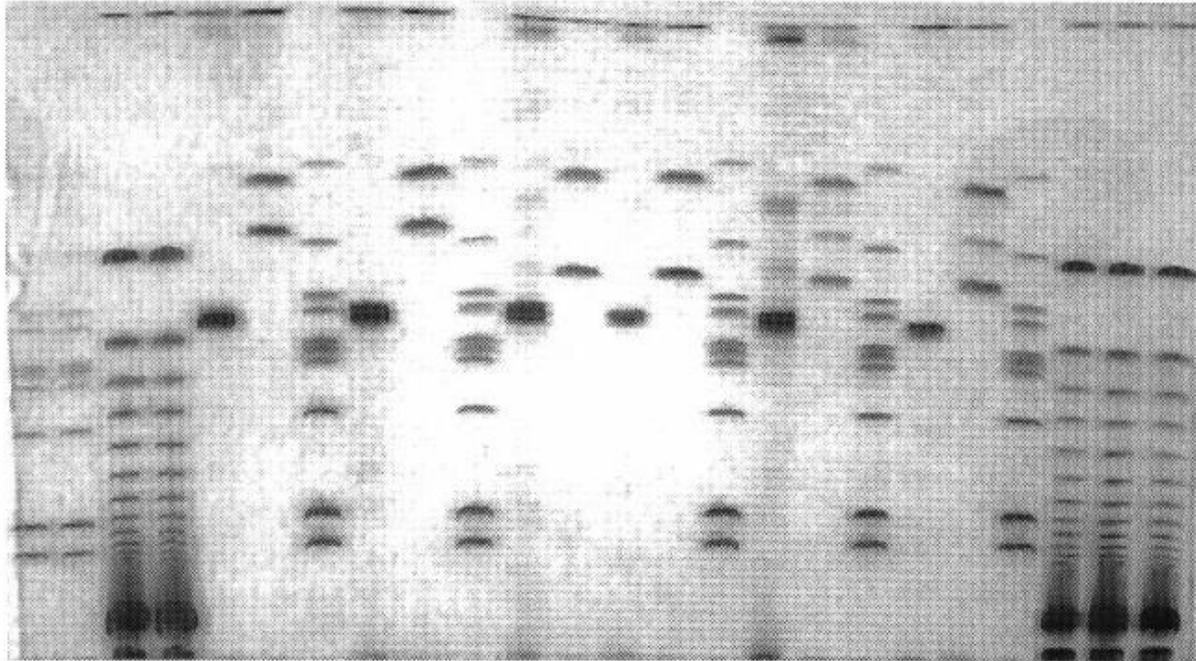
Genotyp-Fragmente (bp):

Wildtyp (normal) - , 104, 82

Heterozygot 141, 104, 82

Homozygot 141, - , 82

**Abbildung 7:** Genotypisierung der Faktor V G1691A-Mutation (Faktor V-Leiden) des Faktor V nach DNA-Amplifikation und allelspezifischem Restriktionsenzymverdau



1 1 2 2 3 4 1 3 4 1 3 5 3 5 1 3 6 1 3 6 1 2 2 2

---

1 = DNA-Längenstandard IX (Böhringer-Mannheim)

2 = 123 Basenpaare-DNA-Standard (Firma GIBCO)

3 = Faktor V-Leiden Amplifikatbande 223 Basenpaare

4 = Proben von Normalpersonen (104 Basenpaare + 82 Basenpaare)

5 = Proben von Patienten mit homozygotem Genotyp (141 Basenpaare + 82 Basenpaare)

6 = Proben von Patienten mit heterozygotem Genotyp (141 Basenpaare + 104 Basenpaare + 82 Basenpaare)

### 2.1.5 Bestimmung von Prothrombin (G20210A)

Das Prothrombin-Gen ist auf Chromosom 11 (11q11-12) zu finden, wobei die G20210A-Mutation im nicht translatierten 3'-Bereich lokalisiert ist. Zur Bestimmung dieser Mutation erfolgte nach DNA-Extraktion und –Amplifikation in der PCR eine Spaltung mit dem Restriktionsenzym Hind III. Bei Vorhandensein dieser Mutation resultieren im Vergleich zur normalen Ausprägung DNS-Fragmente anderer Größe, die elektrophoretisch unterschieden werden können. Die Mutation erscheint in heterozygoter und homozygoter Ausprägung.

Die Identifizierung dieser Mutation erfolgte nach folgendem Protokoll:

- PCR-Protokoll

Reagenz:	Probe
Aqua destillata	16,00µl
10 x PCR-Puffer PE	2,50µl
dNTP (je)	0,50µl
Primer 1 nach Poort (131) 100pmol/µl	0,25µl
Primer 2 nach Poort (131) 100pmol/µl	0,25µl
MgCl <sub>2</sub>	2,00µl
Taq-Polymerase Gold	0,25µl
Volumen gesamt	23,25µl

	PCR-Mix	DNA	Endvolumen
Ansatz-Volumina:	22,50µl	5µl	27,5µl

Programmverlauf: touch down § (annealing Temperatur nimmt jeden Zyklus um 1 Grad ab)

Temperatur (°C)	95	95	65§	72	95	56	72	72	4
Zeit (Min.: Sek.)	10:00	0:30	0:30	1:00	0:30	0:20	0:45	5:00	endlos
Zykluszahl			9			30			

Primer-Sequenzen:

Primer 1: 5-TCT AGA AAC AGT TGC CTG GC -3

Primer 2: 5-ATA GCA CTG GGA GCA TTG AAG -3

Amplifikat: 345 bp

- ASRA-Protokoll

Reagenz:	Probe
Aqua destillata	16,50µl
NE Puffer 2	2,50µl
Enzym Hind III	1,00µl
Volumen gesamt	20,00µl

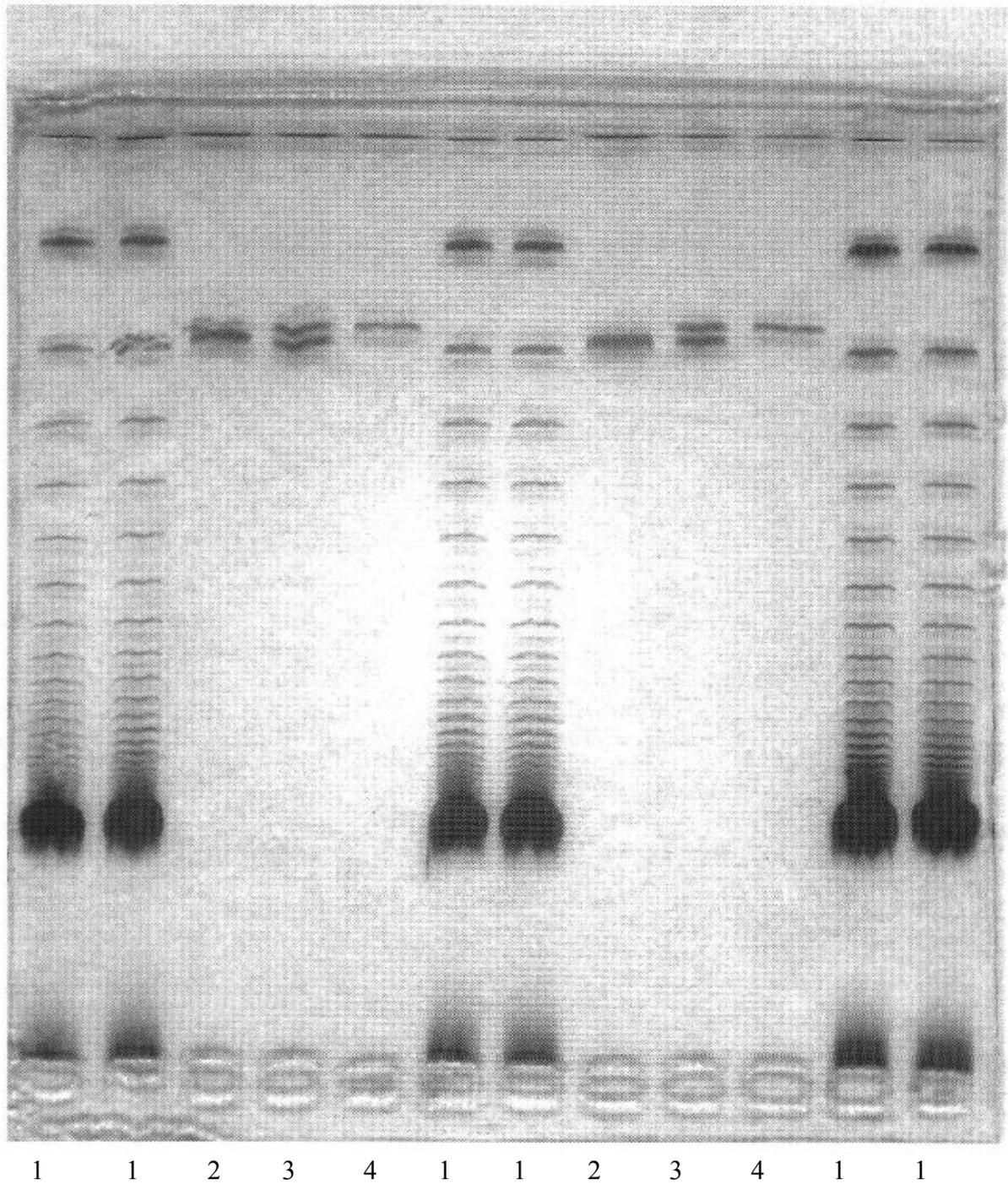
	ASRA-Mix	Amplifikat
Ansatz-Volumina:	20µl	5µl

Programm: 60 Minuten 37°C, 10 Minuten 90°C

Genotyp-Fragmente (bp):

Prothrombin 20210GG	345, - , -
Prothrombin 20210GA	345, 322, 23
Prothrombin 20210AA	- , 322, 23

**Abbildung 8:** Genotypisierung der Prothrombin G20210A-Mutation nach DNA-Amplifikation und allelspezifischem Restriktionsenzymverdau



1 = 123 Basenpaare DNA-Standard (Firma GIBCO)

2 = Proben von Normalpersonen (Prothrombin 20210GG, 345 Basenpaare)

3 = Proben von Patienten mit heterozygotem Genotyp (Prothrombin 20210GA, 345 Basenpaare + 322 Basenpaare + 23 Basenpaare)

4 = Proben von Patienten mit homozygotem Genotyp (Prothrombin 20210AA, 322 Basenpaare + 23 Basenpaare)

## 2.1.6 Bestimmung der Methyltetrahydrofolsäure-Reduktase (C677T)

Auf Chromosom 1 (1p36.3) ist das MTHFR-Gen lokalisiert. Zur Bestimmung dieser Mutation erfolgte nach DNA-Extraktion und –Amplifikation in der PCR eine Spaltung mit dem Restriktionsenzym Hinf 1 (Life Technologies) (178). Bei Vorhandensein dieser Mutation resultieren im Vergleich zur normalen Ausprägung DNS-Fragmente anderer Größe, die elektrophoretisch unterschieden werden können. Die Mutation erscheint in heterozygoter und homozygoter Ausprägung.

Die Identifizierung dieser Mutation erfolgte nach folgendem Protokoll:

- PCR-Protokoll

Reagenz:	Probe
Aqua destillata	16,00µl
10 x PCR-Puffer PE	2,50µl
dNTP (je)	0,50µl
Primer 1/2 nach Frosst (47) 100pmol/µl	0,25µl
MgCl <sub>2</sub>	2,00µl
Taq-Polymerase Gold	0,25µl
Volumen gesamt	23,25µl

	PCR-Mix	DNA	Endvolumen
Ansatz-Volumina:	22,50µl	5µl	27,5µl

Programmverlauf:

touch down § (annealing Temperatur nimmt jeden Zyklus um 1 Grad ab)

Temperatur (°C)	95	95	65§	72	95	56	72	72	4
Zeit (Min.: Sek.)	10:00	0:30	0:30	1:00	0:30	0:20	0:45	5:00	endlos
Zykluszahl			9			30			

Primer-Sequenzen:

Primer 1: 5-TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA -3

Primer 2: 5-AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG -3

Amplifikat: 198 bp

- ASRA-Protokoll

Reagenz:	Probe
Aqua destillata	16,50µl
NE Puffer 2	2,50µl
Enzym Hinf I	2,00µl
Volumen gesamt	21,00µl

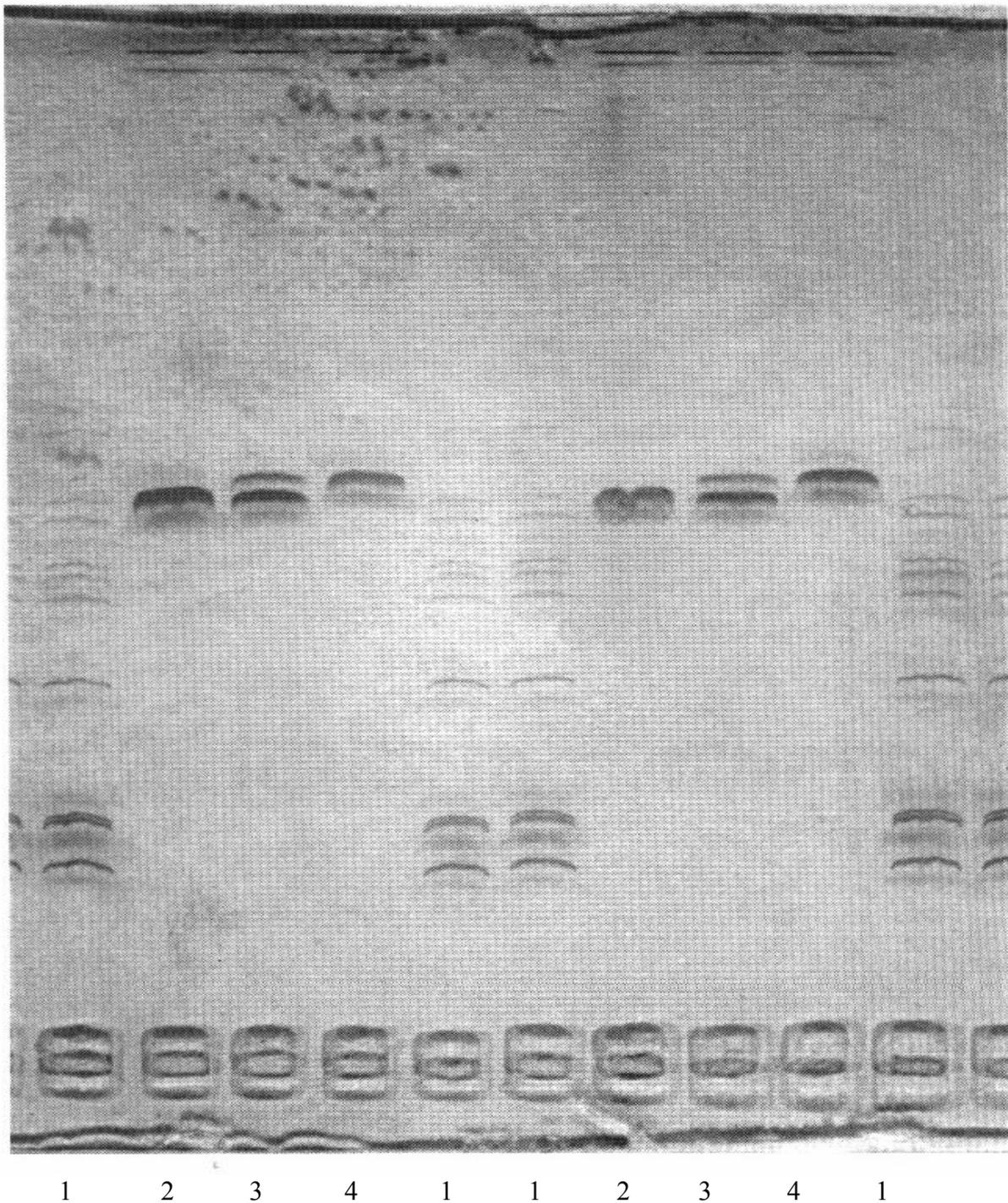
	ASRA-Mix	Amplifikat
Ansatz-Volumina:	21µl	5µl

Programm: 60 Minuten 37°C, 10 Minuten 90°C

Genotyp-Fragmente (bp):

MTHFR 677CC	198 , - , -
MTHFR 677CT	198, 175, 23
MTHFR 677TT	- , 175, 23

**Abbildung 9:** Genotypisierung des MTHFR C677T-Polymorphismus nach DNA-Amplifikation und allelspezifischem Restriktionsenzymverdau



1 = DNA-Längenstandard IX (Böhringer-Mannheim)

2 = Proben von Normalpersonen (MTHFR 677CC, 198 Basenpaare)

3 = Proben von Patienten mit heterozygotem Genotyp (MTHFR 677CT, 198 Basenpaare + 175 Basenpaare + 23 Basenpaare)

4 = Proben von Patienten mit homozygotem Genotyp (MTHFR 677TT, 175 Basenpaare + 23 Basenpaare)

## 2.2 Klinisch-chemische Parameter und klinische Daten

Die klinisch-chemischen Parameter Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutglukose und Fibrinogen wurden mittels Standardverfahren mit dem Vitros-System der Firma Johnson und Johnson bestimmt.

### 2.2.1 Referenzwerte der konventionellen Risikofaktoren

Als Normwerte wurden definiert:

<b>Blutdruck</b>	Systolisch <160 mm Hg Diastolisch <95 mm Hg
<b>Lipide</b>	<b>Gesamt-Cholesterin</b> <200 mg/dl <b>Triglyceride</b> <180 mg/dl <b>HDL-Cholesterin</b> > 55 mg/dl Männer > 65 mg/dl Frauen <b>LDL-Cholesterin</b> < 150 mg/dl <b>atherogener Index (LDL/HDL)</b> < 3
<b>Fibrinogen</b>	< 450 mg/dl
<b>Nüchtern-Blutzucker</b>	80 - 110 mg/dl
<b>Thrombozyten-Zahl</b>	250 - 400/nl
<b>Body mass index (BMI)</b>	< 30 kg /m <sup>2</sup>

### **3. Statistische Auswertung**

Zur Verifizierung der Arbeitshypothese wurde eine randomisierte prospektive Studie an 344 chirurgischen Patienten der Universitätsklinik Düsseldorf, Abteilung für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie (Direktor Prof. Dr. E. Gams) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin (Direktor Prof. Dr. R.E. Scharf) unter Betreuung von Prof. Dr. Klein und OA Dr. Zotz untersucht.

Zur statistischen Auswertung von Häufigkeiten (diskrete Ereignisse), die in einer Vierfeldertafel darstellbar sind, wurde der  $\chi^2$ -Test und bei Zellenbesetzung unter 5 der Fisher Exact Test (2-tail) verwendet.

Alle quantitativen Daten (stetige Meßwerte) der KHK-Gruppe wurden mit denen der Kontrollgruppe im Wilcoxon-Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Die Nullhypothese wurde für Wahrscheinlichkeiten  $p < 0,05$  verworfen.

Eine multivariate Analyse erfolgte unter Verwendung einer schrittweisen logistischen Regression. Alle statistischen Auswertungen wurden mit dem Statistikprogramm SAS 6.12 durchgeführt (Cary, NC, USA).

### **III Ergebnisse**

#### **1. Patientenkollektive**

- 1) Bei insgesamt 344 Patienten erfolgte eine Genotypisierung von Human Platelet Antigen-1, Faktor-V- Leiden, Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase C677T- und Prothrombin G20210A.
- 2) 261 der 344 Patienten bildeten die an einer koronaren Herzkrankheit Erkrankten (Gruppe I), deren koronare 2-3-Gefäßerkrankung die Indikation zur Bypass-Operation darstellte. Von den 261 operierten Patienten erlitten 10 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ eine Komplikation in Form von Bypass-Verschluß, Myokardinfarkt oder Tod und weitere 10 Patienten in der Phase nach 30 postoperativen Tagen.
- 3) Das Kontrollkollektiv (Gruppe II) bestand aus 83 Patienten, die an einem Klappenfehler operiert wurden. Bei ihnen lag aufgrund angiographischer Befunde keine koronare Herzerkrankung vor.

## 2. Vergleichende Untersuchung KHK-Gruppe versus Kontrollgruppe

In Tabelle 1 zeigt sich die deskriptive Darstellung des prä- und im Verlauf 6 und 12 Monate postoperativen Risikoprofils im Vergleich der KHK-Gruppe mit dem Kontrollkollektiv.

**Tabelle 1: Prä- und postoperativer Vergleich des Risikoprofils der KHK-Gruppe mit der Kontrollgruppe**

Variable	KHK-Gruppe MW StD n=261			Kontrollgruppe MW StD n=83		
	<u>Alter in Jahre</u>	64,48 ± 8,23			56,64 ± 12,91	
<u>Blutdruck (mmHg)</u>						
systolisch prä	135,53 ± 18,16			130,24 ± 21,51		
syst. 6 Mon post	137,03 ± 17,49			131,01 ± 14,21		
syst. 12 Mon post	135,41 ± 14,64			133,57 ± 15,97		
diastolisch prä	79,88 ± 10,87			77,35 ± 10,54		
diast. 6 post	80,57 ± 8,15			79,71 ± 5,99		
diast. 12 post	79,74 ± 7,99			80,21 ± 7,82		
<u>Cholesterin (mg/dl)</u>						
präoperativ	245,79 ± 56,79			233,64 ± 46,31		
6 Mon post	215,89 ± 48,21			233,41 ± 45,13		
12 Mon post	217,06 ± 42,84			236,88 ± 43,38		
<u>HDL-Cholesterin (mg/dl)</u>						
präoperativ	47,06 ± 12,58			51,29 ± 16,63		
12 Mon post	48,48 ± 14,16			51,65 ± 15,25		
<u>LDL-Cholesterin (mg/dl)</u>						
präoperativ	158,91 ± 48,12			157,77 ± 44,54		
12 Mon post	138,15 ± 37,65			153,38 ± 40,67		
<u>Triglyceride (mg/dl)</u>						
präoperativ	204,69 ± 109,47			157,47 ± 79,62		
12 Mon post	172,39 ± 98,92			171,09 ± 89,44		
<u>Blut-Glucose (mg/dl)</u>						
präoperativ	119,34 ± 45,21			95,35 ± 21,08		
6 Mon post	109,17 ± 36,56			91,61 ± 30,92		
12 Mon post	109,19 ± 43,61			95,19 ± 29,53		
<u>Nikotinverbrauch</u>						
Päckchen/Jahr	33,75 ± 30,85			29,69 ± 23,01		
<u>Body mass (kg /m<sup>2</sup>)</u>						
präoperativ	26,86 ± 2,85			25,22 ± 3,38		
6 Mon post	26,21 ± 2,82			25,67 ± 3,09		
12 Mon post	26,52 ± 2,99			25,97 ± 3,22		
<u>Fibrinogen (mg/dl)</u>	354,39 ± 99,84			364,54 ± 155,61		
<u>Thrombozyten/µl</u>	226,97 ± 64,67			237,85 ± 74,40		

Tabelle 2 stellt die präoperativen pathologischen Risikoparameter im Vergleich der KHK-Gruppe versus Kontrollgruppe prozentual dar.

Im Vergleich der präoperativen Risikoparameter zwischen der KHK-Gruppe mit der Kontrollgruppe ergaben sich signifikante Unterschiede in der Prävalenz der konventionellen kardialen Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus.

**Tabelle 2: Präoperativer Vergleich des Risikoprofils der KHK-Gruppe mit der Kontrollgruppe (univariate Analyse)**

Variable	KHK-Gruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	p	odds ratio	95% KI
Geschlecht					
m	210/261 (80,5%)	46/83 (55,4%)	0,001	3,312	1,949-5,627
w	51/261 (19,5%)	37/83 (44,6%)			
fam. Disp.	131/261 (50,4%)	30/83 (36,1%)	0,024	1,794	1,078-2,986
Hypertonie	179/261 (68,6%)	23/83 (27,7%)	0,001	5,695	3,295-9,842
Hyperlipopr.	215/261 (84,3%)	58/83 (74,4%)	0,045	1,853	1,007-3,411
Diabetes mel.	73/261 (28,0%)	7/83 (8,4%)	0,001	4,219	1,855-9,615
Nikotinabusus	160/261 (61,3%)	35/83 (42,2%)	0,002	2,173	1,315-3,588
Adipositas	36/261 (13,9%)	7/83 (8,4%)	0,195	1,745	0,745-4,084
Hyperfib.	39/261 (15,1%)	19/83 (22,9%)	0,111	0,608	0,329-1,125

Bei multivariater Analyse mittels schrittweiser logistischer Regression konnten nach Geschlechts- und Alterskorrektur die in Tabelle 3 aufgelisteten Faktoren als signifikante und unabhängige Risikodeterminanten einer KHK identifiziert werden.

**Tabelle 3: Präoperative Werte nach Geschlechts- und Alterskorrektur (multivariate Analyse)**

Variable	KHK-Gruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	p	odds ratio	95% KI
fam. Disp.	131/261 (50,4%)	30/83 (36,1%)	0,012	2,507	1,228-5,119
Hypertonie	179/261 (68,6%)	23/83 (27,7%)	0,002	2,899	1,458-5,765
Diabetes mel.	73/261 (30,0%)	7/83 (8,4%)	0,014	0,271	0,095-0,772
Hyperlippr.	160/261 (61,3%)	35/83 (42,2%)	0,039	2,159	1,039-4,486

Eine Gegenüberstellung der einzelnen untersuchten genetischen Parameter der KHK-Gruppe mit der Kontrollgruppe gibt keinen Hinweis auf signifikante Unterschiede in der Prävalenz (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Prävalenzen der einzelnen genetischen Parameter im Vergleich der KHK-Gruppe mit dem Kontrollkollektiv (univariate Analyse)**

Variable	KHK-Gruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	p	odds ratio	95% KI
HPA-1b #	66/261 (25,3%)	21/83 (25,3%)	0,998	1,001	0, 567-1,766
FVL &	15/261 (5,8%)	5/76 (6,6%)	0,793	1,150	0,404-3,274
MTHFR 677CT	145/261 (55,8%)	44/83 (55,0%)	0,904	0,969	0,586-1,604
MTHFR 677TT	24/261 (9,2%)	8/83 (9,7%)	0,837	1,093	0,470-2,537
Prothrombin (GA20210) §	13/261 (5,0%)	2/83 (2,4%)	0,338	0,485	0,107-2,197

# Patienten mit den Genotypen HPA-1a/1b und HPA-1b/1b wurden als HPA-1b-positiv klassifiziert.

& Für den Faktor-V-Leiden wurde nur ein homozygotes Individuum nachgewiesen, alle anderen waren heterozygot.

§ Für Prothrombin G20210A waren homozygot pathologische Individuen nicht nachweisbar.

### 3. Vergleichende Untersuchung der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus KHK-Gruppe ohne Komplikationen

In Tabelle 5 zeigt sich die deskriptive Darstellung des prä- und im Verlauf 6 und 12 Monate postoperativen Risikoprofils im Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus der KHK-Gruppe ohne Komplikationen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage.

**Tabelle 5: Postoperativer Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus KHK-Gruppe ohne Komplikationen (1. - 30. post-OP-Tag)**

Variable	KHK mit Komplikationen			KHK ohne Komplikationen		
	MW	StD	n=10	MW	StD	n=241
<u>Alter</u> in Jahren	68,22 ± 7,36			64,50 ± 8,23		
<u>Blutdruck</u> (mmHg)						
systolisch präoperativ	133,75 ± 13,02			135,63 ± 18,53		
syst. 6 Mon post	137,50 ± 26,72			137,21 ± 17,38		
syst. 12 Mon post	145,20 ± 27,30			135,54 ± 14,55		
diastolisch präoperativ	82,22 ± 25,87			79,79 ± 10,21		
diast. 6 Mon post	86,67 ± 11,55			80,53 ± 8,22		
diast. 12 Mon post	88,12 ± 13,53			79,72 ± 8,02		
<u>Cholesterin</u> (mg/dl)						
präoperativ	240,33 ± 43,18			246,41 ± 57,18		
6 Mon. Post	217,00 ± 18,36			216,34 ± 49,00		
12 Mon. post	248,00 ± 12,66			217,06 ± 43,13		
<u>HDL-Cholesterin</u> (mg/dl)						
präoperativ	43,33 ± 5,02			47,45 ± 12,93		
12 Mon. post	38,00 ± 2,00			48,92 ± 14,40		
<u>LDL-Cholesterin</u> (mg/dl)						
präoperativ	164,33 ± 56,26			159,28 ± 48,00		
12 Mon. post	151,00 ± 21,70			138,07 ± 38,27		
<u>Triglyceride</u> (mg/dl)						
präoperativ	202,44 ± 53,55			205,37 ± 112,62		
12 Mon. post	238,25 ± 62,71			171,37 ± 98,70		
<u>Blut-Glucose</u> (mg/dl)						
präoperativ	140,25 ± 55,32			119,08 ± 45,26		
6 Mon. post	117,00 ± 36,77			109,67 ± 36,92		
12 Mon. post	112,08 ± 45,08			109,89 ± 44,26		
<u>Body mass</u> (kg /m <sup>2</sup> )						
präoperativ	27,864 ± 3,68			26,79 ± 2,85		
6 Mon. post	25,31 ± 0,75			26,14 ± 2,85		
12 Mon. post	26,06 ± 1,34			26,46 ± 3,02		
<u>Nikotinverbrauch</u> in Päckchen/Jahr	30,00 ± 0,00			33,25 ± 30,34		
<u>Fibrinogen</u> (mg/dl)	343,80 ± 117,50			356,40 ± 98,82		
<u>Thrombozyten</u> /µl	200,50 ± 53,46			228,05 ± 65,91		

Bei Untersuchung des Verlaufs innerhalb der ersten 30 postoperativen Tages ergaben sich im Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen mit der KHK-Gruppe ohne Komplikationen für die kardialen Risikoparameter mit Ausnahme des Nikotinabusus keine signifikanten Unterschiede. Dies zeigt Tabelle 6.

**Tabelle 6: Postoperativer Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen gegenüber der KHK-Gruppe ohne Komplikationen (1. - 30. post-OP-Tag)**

Variable	KHK mit Kompl. n (%)	KHK ohne Kompl. n (%)	p	odds ratio	95% KI
Geschlecht					
m	8/10 (80,0%)	194/241 (80,5%)	0,969	1,032	0,212-5,019
w	2/10 (20,0%)	47/241 (19,5%)			
fam. Disp.	7/10 (70,0%)	121/241 (50,6%)	0,225	0,436	0,110-1,725
Hypertonie	7/10 (70,0%)	166/241 (68,9%)	0,940	0,949	0,239-3,769
Hyperlipopr.	7/10 (70,0%)	201/241 (85,2%)	0,543	1,641	0,327-8,225
Diabetes mel.	4/10 (40,0%)	66/241 (27,4%)	0,353	1,768	0,483-6,463
Nikotinabusus	2/10 (20,0%)	153/241 (63,0%)	0,006	6,955	1,445-33,478
Adipositas	3/10 (30,0%)	32/241 (13,3%)	0,137	0,359	0,088-1,460
Fibrinogen	2/10 (20,0%)	37/241 (15,7%)	0,719	0,747	0,153-3,661

In Tabelle 7 zeigt sich die deskriptive Darstellung des prä- und im Verlauf 6 und 12 Monate postoperativen Risikoprofils im Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus der KHK-Gruppe ohne Komplikationen in dem Intervall nach dem 30. postoperativen Tag.

**Tabelle 7: Postoperatives Risikoprofil im Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen mit der KHK-Gruppe ohne Komplikationen (> 30. post-OP-Tag)**

Variable	KHK mit Komplikationen			KHK ohne Komplikationen		
	MW	StD	n=10	MW	StD	n=241
<u>Alter in Jahren</u>	62,25 ± 8,03			64,50 ± 8,23		
<u>Blutdruck (mmHg)</u>						
systolisch prä	134,50	± 12,57		135,63	± 18,53	
syst. 6 Mon post	132,22	± 16,60		137,21	± 17,38	
syst. 12 Mon post	128,75	± 14,82		135,54	± 14,55	
diastolisch prä	80,00	± 4,08		79,79	± 10,21	
diast. 6 Mon post	79,44	± 3,91		80,53	± 8,22	
diast. 12 Mon post	78,75	± 7,44		79,72	± 8,02	
<u>Cholesterin (mg/dl)</u>						
präoperativ	242,37	± 56,39		246,41	± 57,18	
6 Mon. post	220,77	± 43,95		216,34	± 49,00	
12 Mon. post	215,10	± 43,79		217,06	± 43,13	
<u>HDL-Cholesterin (mg/dl)</u>						
präoperativ	44,89	± 7,41		47,45	± 12,93	
12 Mon. post	44,33	± 6,69		48,92	± 14,40	
<u>LDL-Cholesterin (mg/dl)</u>						
präoperativ	144,90	± 44,19		159,28	± 48,00	
12 Mon. post	134,87	± 35,55		138,07	± 38,27	
<u>Triglyceride (mg/dl)</u>						
präoperativ	190,70	± 65,69		205,37	± 112,62	
12 Mon. post	169,78	± 116,12		171,37	± 98,70	
<u>Blut-Glucose (mg/dl)</u>						
präoperativ	108,40	± 32,77		119,08	± 45,26	
6 Mon. post	94,89	± 26,16		109,67	± 36,92	
12 Mon. post	93,63	± 17,51		109,89	± 44,26	
<u>Body mass (kg /m<sup>2</sup>)</u>						
präoperativ	27,87	± 1,55		26,79	± 2,85	
6 Mon. post	28,12	± 1,72		26,14	± 2,85	
12 Mon. post	28,07	± 1,91		26,46	± 3,02	
<u>Nikotinverbrauch</u>						
Päckchen/Jahr	50,50	± 49,82		33,25	± 30,34	
<u>Fibrinogen (mg/dl)</u>	304,05 ± 65,68			356,40 ± 98,82		
<u>Thrombozyten/µl</u>	225,60 ± 47,79			228,05 ± 65,91		

Bei Untersuchung des Verlaufs nach 30 postoperativen Tagen ergaben sich im Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen mit der KHK-Gruppe ohne Komplikationen für die kardialen Risikoparameter keine signifikanten Differenzen. Dargestellt wird dieser Zusammenhang in Tabelle 8.

**Tabelle 8: Postoperativer Vergleich des Risikoprofils der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus KHK-Gruppe ohne Komplikationen (> 30. post OP-Tag)**

Variable	KHK mit Kompl. n (%)	KHK ohne Kompl. n (%)	p	odds ratio	95% KI
Geschlecht					
m	8/10 (80,0%)	194/241 (80,5%)	0,969	1,032	0,212-5,019
w	2/10 (20,0%)	47/241 (19,5%)			
fam. Disp.	3/10 (30,0%)	121/241 (50,4%)	0,206	2,373	0,599-9,393
Hypertonie	6/10 (60,0%)	166/241 (68,9%)	0,554	1,476	0,404-5,383
Hyperlipopr.	10/10 (100%)	235/241 (96,0%)	0,771	1,109	0,232-6,707
Diabetes mel.	3/10 (30,0%)	66/241 (27,4%)	0,856	1,136	0,285-4,525
Nikotinabusus	5/10 (50,0%)	160/241 (69,0%)	0,387	1,739	0,490-6,173
Adipositas	1/10 (10,0%)	32/241 (13,3%)	0,760	1,385	0,170-11,298
Fibrinogen	0/10 (0,0%)	37/241 (15,74%)	0,173	-----	-----

Tabelle 9 zeigt die Gegenüberstellung der KHK-Gruppe mit postoperativen Komplikationen mit der KHK-Gruppe ohne Komplikationen für die einzelnen genetischen Parameter (HPA-1b, Faktor-V-Leiden, Methylentetrahydrofolsäure C677T und Prothrombin G20210A) im Zeitintervall 1. - 30. postoperativer Tag. Für keinen der untersuchten Parameter ergab sich ein signifikant differentes Ergebnis.

**Tabelle 9: Postoperative Prävalenzen der Marker im Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus der KHK-Gruppe ohne Komplikationen (1. - 30. post-OP-Tag)**

Variable	KHK mit Kompl. n (%)	KHK ohne Kompl. n (%)	p	odds ratio	95% KI
HPA-1b	2/10 (20,0%)	58/241 (24,0%)	0,768	0,789	0,163-3,820
FVL	2/10 (20,0%)	13/241 (5,4%)	0,114	4,365	0,841-22,667
MTHFR 677CT	7/10 (70,0%)	134/241 (55,8%)	0,376	1,846	0,466-7,310
MTHFR 677TT	0/10 (0,0%)	24/241 (10,0%)	0,293	-----	-----
Prothrombin (GA20210)	0/10 (0,0%)	12/241 (5,0%)	0,468	-----	-----

Die Gegenüberstellung der KHK-Gruppe mit postoperativen Komplikationen mit der KHK-Gruppe ohne Komplikationen für die einzelnen genetischen Parameter (HPA-1b, Faktor-V-Leiden, Methylentetrahydrofolsäure C677T und Prothrombin GA20210) im Zeitintervall ab dem 30. postoperativen Tag findet sich in Tabelle 10. HPA-1b zeigt hierbei einen signifikanten Unterschied. Die Tabelle verdeutlicht, daß HPA-1b mit einer 4,733-fach höheren Wahrscheinlichkeit bei den KHK-Patienten mit postoperativen Komplikationen als in der Vergleichsgruppe ohne postoperative Komplikationen vorkommt.

**Tabelle 10: Postoperative Prävalenzen der einzelnen genetischen Parameter im Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus der KHK-Gruppe ohne Stenose (> 30. post-OP-Tag)**

Variable	KHK mit Kompl. n (%)	KHK ohne Kompl. n (%)	p	odds ratio	95% KI
HPA-1b	6/10 (60,0%)	58/241 (24,0%)	0,019	4,733	1,291-17,351
FVL	0/10 (0,0%)	13/241 (5,4%)	0,450	-----	-----
MTHFR 677CT	4/10 (40,0%)	134/241 (55,8%)	0,324	0,527	0,145-1,917
MTHFR 677TT	0/10 (0,0%)	24/241 (10,0%)		0,293	-----
Prothrombin (GA20210)	1/10 (10,0%)	12/241 (5,0%)	0,488	2,102	0,246-17,972

## 4. Postoperative kardiale Komplikationen

Über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr nach der Bypass-Operation wurden von uns die von den Patienten geschilderten Symptome wie Angina pectoris und Dyspnoe sowie postoperative Komplikationen, die als postoperativer Myokardinfarkt, Bypass-Verschluß und Todesereignis in Erscheinung traten, erfaßt. Aufgrund der Unspezifität der Symptome Angina pectoris und Dyspnoe wurden diese bei den Stenosierungskriterien nicht mit einbezogen.

Wie schon in der präoperativen Gegenüberstellung erfolgte auch hier eine Auswertung der Prävalenzen der genetischen Marker (Human-Platelet-Antigen 1b, Faktor V Leiden, Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase C677T und Prothrombin G20210A) im Vergleich der KHK-Gruppe mit postoperativen Komplikationen (postoperativer Myokardinfarkt, Bypass-Verschluß und Todesfall) gegen die KHK-Gruppe ohne postoperative Komplikationen.

Eine weitere Differenzierung ergab sich durch den postoperativen Zeitpunkt. Es wurde zum einen die KHK-Gruppe mit Komplikationen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage der KHK-Gruppe ohne Komplikationen gegenübergestellt. Zum anderen erfolgte ein Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen nach 30 postoperativen Tagen mit der KHK-Gruppe ohne Komplikationen.

Schwerste kardiale Symptome führten zu einer Untersuchung mittels Koronarangiographie. Diese konnte dann einen vermuteten Bypass-Verschluß verifizieren.

Eine Abgrenzung zum Myokardinfarkt ergab sich durch Nachweis eines Enzymanstiegs und/oder durch EKG-Veränderungen.

Bei zwei Patienten mit Bypass-Verschluß wurde eine Dilatation des Bypasses notwendig.

Ein erneuter operativer Eingriff erfolgte bei keinem der betroffenen Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraumes von einem Jahr nach der Operation.

**Tabelle 11: Postoperative kardiale Komplikationen**

n = 156

Komplikationen post-OP	Anzahl	Prozent
Todesereignis §		
Frühletalität < 30 Tage	8 (1)	5,2
Spätletalität > 30 Tage	6 (1)	3,9
Überlebende		
Angina pectoris	62	40,3
Dyspnoe	54	35,1
Bypass-Verschuß	3	2,0
Myokardinfarkt	8	5,2
Apoplex	15	9,7
Beschwerdefreiheit	105	40,2

§ 2 der 15 verstorbenen Patienten gehörten der Kontrollgruppe an, sie sind in Klammern dargestellt

## 5. Letalität

Hierbei muß zwischen der perioperativen und der postoperativen Letalität, die im Zusammenhang mit einer koronaren Herzkrankheit steht, unterschieden werden. Zur perioperativen Letalität rechneten wir den Zeitpunkt am Tag der Operation bis zum 30. Tag nach der Operation. Die postoperative Letalität markiert einen Zeitraum nach 30 postoperativen Tagen.

Die Gesamtlealität im Beobachtungszeitraum von einem Jahr lag mit 14 Todesfällen (12 in der KHK-Gruppe und 2 im Kontrollkollektiv) bei 4,1 %. Davon ereigneten sich 8 (7 in der Gruppe der KHK-Patienten und 1 in der Kontrollgruppe) (2,3 %) Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage. Als Todesursache bei der perioperativen Letalität stand die postoperative therapierefraktäre Myokardinsuffizienz im Vordergrund. Häufigste Ursache der postoperativen Letalität war ein Verschluß der angelegten Bypässe.

**Tabelle 12: Todesursachen bei 14 Patienten**

n = 14

Todesursache §	Anzahl	Prozent
postoperative therapierefraktäre Myokardinsuffizienz	4	28,6
Myokardinfarkt	2	14,3
Herzrhythmusstörungen	2 (1)	14,3
Herzinsuffizienz	3 (1)	21,4
Bypass-Verschluß	3	21,4

§ 2 der 15 verstorbenen Patienten gehörten der Kontrollgruppe an, sie sind in Klammern dargestellt.

## 6. Human-Platelet-Antigen-1 (HPA-1)

Die Ergebnisse der Genotypisierung für HPA-1 wurden für die Studie unserer Patienten in folgenden Subgruppen getrennt analysiert:

- 1) präoperativer Vergleich der HPA-1b-Prävalenzen zwischen der KHK-Gruppe und dem Kontrollkollektiv
- 2) Assoziation zwischen dem Grad der KHK und der HPA-1b-Prävalenz
- 3) postoperativer Vergleich der HPA-1b-Prävalenzen zwischen der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus der KHK-Gruppe ohne Komplikationen

### 1) präoperativer Vergleich

In der Gegenüberstellung der KHK-Gruppe mit dem Kontrollkollektiv ergab sich für die Variable HPA-1b kein Unterschied, wie Tabelle 13 darlegt.

**Tabelle 13: HPA-1b-Prävalenz im Vergleich der KHK-Gruppe mit dem Kontrollkollektiv**

Variable	KHK-Gruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	p	odds ratio	95% KI
HPA-1b	66/261 (25,3%)	21/83 (25,3%)	0,998	1,001	0,567-1,766

HPA-1a/1b und HPA-1b/1b werden als HPA-1b zusammengefasst

## 2) Assoziation zwischen dem Grad der KHK und der HPA-1b-Prävalenz

Unter Nutzung einer logistischen Regressions-Analyse der Patienten des Kontrollkollektives und der KHK-Gruppe zeigte sich keine Assoziation zwischen dem HPA-1b-Genotyp und dem Grad der KHK (klassifiziert als 1-,2- oder 3-Gefäß-KHK).

## 3) postoperativer Verlauf

In Tabelle 14 wird der KHK-Gruppe mit postoperativen Komplikationen (Bypass-Verschluß, postoperativer Myokardinfarkt und Todesereignis) innerhalb der ersten 30 Tage und nach 30 postoperativen Tagen jeweils die KHK-Gruppe ohne Komplikationen gegenübergestellt.

Bei Betrachtung der ersten 30 postoperativen Tage ergab sich kein Unterschied in der HPA-1b-Prävalenz.

Im Vergleich der HPA-1b-Prävalenzen nach dem 30. postoperativen Tag jedoch ergab sich ein signifikanter Unterschied mit einer odds ratio von 4,733. Demzufolge ist das Risiko für HPA-1b-Träger für das Erleiden einer postoperativen Komplikation (Bypass-Verschluß, postoperativer Myokardinfarkt oder Todesereignis) nach Graftanlage um mehr als das 4-fache erhöht.

**Tabelle 14: HPA-1b-Prävalenzen im Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus der KHK-Gruppe ohne Komplikationen**

Tage post-OP	KHK mit Kompl. n (%)	KHK ohne Kompl. n (%)	p	odds ratio	95% KI
1 - 30	2/10 (20,0%)	58/241 (24,0%)	0,768	0,789	0,163-3,820
> 30	6/10 (60,0%)	58/241 (24,0%)	0,011	4,733	1,291-17,351

## 7. Faktor-V-Leiden (FVL)

Die Ergebnisse der Genotypisierung für den Faktor-V-Leiden wurden für die Studie unserer Patienten in folgenden Subgruppen getrennt analysiert:

- 1) präoperativer Vergleich der Faktor-V-Leiden-Prävalenzen zwischen der KHK-Gruppe und dem Kontrollkollektiv
- 2) Assoziation zwischen dem Grad der KHK und der Faktor-V-Leiden-Prävalenz
- 3) postoperativer Vergleich der FVL-Prävalenzen zwischen der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus der KHK-Gruppe ohne Komplikationen

### 1) präoperativer Vergleich

In Tabelle 15 zeigte sich bei der Gegenüberstellung der KHK-Gruppe mit dem Kontrollkollektiv für die Variable FVL kein Unterschied.

**Tabelle 15: Faktor-V-Leiden-Prävalenz im Vergleich der KHK-Gruppe mit der Kontrollgruppe**

Variable	KHK-Gruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	p	odds ratio	95% KI
FVL	15/261 (5,8%)	5/76 (6,8%)	0,793	1,150	0,404-3,274

## 2) Assoziation zwischen dem Grad der KHK und der Faktor-V-Leiden-Prävalenz

Unter Nutzung einer logistischen Regressions-Analyse der Patienten des Kontrollkollektives und der KHK-Gruppe zeigte sich keine Assoziation zwischen dem Faktor-V-Leiden-Genotyp und dem Grad der KHK (klassifiziert als 1-,2- oder 3-Gefäß-KHK).

## 3) postoperativer Verlauf

Tabelle 16 zeigt eine Gegenüberstellung sowohl der KHK-Gruppe mit postoperativen Komplikationen (Bypass-Verschluß, postoperativer Myokardinfarkt und Todesereignis) innerhalb der ersten 30 Tage als auch nach 30 postoperativen Tagen mit der KHK-Gruppe ohne Komplikationen.

Bei Betrachtung der ersten 30 postoperativen Tage ergab sich kein signifikanter Unterschied in der FVL-Prävalenz.

Ein Vergleich der FVL-Prävalenzen nach dem 30. postoperativen Tag gestaltete sich schwierig, da in der KHK-Gruppe mit postoperativen Komplikationen kein Faktor-V-Leiden-Träger nachgewiesen werden konnte.

**Tabelle 16: Faktor-V-Leiden-Prävalenzen im Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus KHK-Gruppe ohne Komplikationen**

Tage post-OP	KHK mit Kompl. n (%)	KHK ohne Kompl. n (%)	p	odds ratio	95% KI
1 - 30	2/10 (20,0%)	13/241 (5,4%)	0,114	4,365	0,841-22,667
> 30	0/10 (0,0%)	13/241 (5,4%)	0,450	-----	-----

## 8. Prothrombin (GA20210)

Die Ergebnisse der Genotypisierung für Prothrombin (GA20210) wurden für die Studie unserer Patienten in folgenden Subgruppen getrennt analysiert:

- 1) präoperativer Vergleich der Prothrombin (GA20210)-Prävalenz zwischen der KHK-Gruppe und dem Kontrollkollektiv
- 2) Assoziation zwischen dem Grad der KHK und der Prothrombin (GA20210)-Prävalenz
- 3) postoperativer Vergleich der Prothrombin (GA20210)-Prävalenzen zwischen der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus der KHK-Gruppe ohne Komplikationen

### 1) präoperativer Vergleich

Tabelle 17 zeigt die Gegenüberstellung der Prothrombin G20210A-Prävalenz in der KHK-Gruppe mit dem Kontrollkollektiv. Dabei wurden keine signifikanten Differenzen festgestellt.

**Tabelle 17: Prothrombin (GA20210)-Prävalenzen im Vergleich der KHK-Gruppe mit dem Kontrollkollektiv**

Variable	KHK-Gruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	p	odds ratio	95% KI
Prothrombin	13/261 (5,0%)	2/83 (2,4%)	0,338	0,485	0,107-2,197

## 2) Assoziation zwischen dem Grad der KHK und der Prothrombin (GA20210)-Prävalenz

Unter Nutzung einer logistischen Regressions-Analyse der Patienten des Kontrollkollektives und der KHK-Gruppe zeigte sich keine Assoziation zwischen dem Prothrombin (GA20210)-Genotyp und dem Grad der KHK (klassifiziert als 1-,2- oder 3-Gefäß-KHK).

## 3) postoperativer Verlauf

Tabelle 18 zeigt eine Gegenüberstellung sowohl der KHK-Gruppe mit postoperativen Komplikationen (Bypass-Verschluß, postoperativer Myokardinfarkt und Todesereignis) innerhalb der ersten 30 Tage als auch nach 30 postoperativen Tagen mit der KHK-Gruppe ohne Komplikationen.

Bei Betrachtung der ersten 30 postoperativen Tage ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Prothrombin G20210A-Prävalenz. Homozygote Träger des Prothrombin G20210A konnten innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage nicht nachgewiesen werden.

Ein Vergleich der Prävalenzen nach dem 30. postoperativen Tag zeigte einen annähernd signifikanten Unterschied zugunsten der KHK-Gruppe mit Komplikationen mit einem p von 0,488 und einer odds ratio von 2,102.

**Tabelle 18: Prothrombin (GA20210)-Prävalenzen im Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus der KHK-Gruppe ohne Komplikationen**

Tage post-OP	KHK mit Kompl. n (%)	KHK ohne Kompl. n (%)	p	odds ratio	95% KI
1 - 30	0/10 (0,0%)	12/241 (5,0%)	0,468	-----	-----
> 30	1/10 (10,0%)	12/241 (5,0%)	0,488	2,102	0,246-17,972

## 9. Methylenetetrahydrofolsäure-Reduktase (MTHFR) C677T

Die Ergebnisse der Genotypisierung für MTHFR 677TT wurden für die Studie unserer Patienten in folgenden Subgruppen getrennt analysiert:

- 1) präoperativer Vergleich der MTHFR 677TT- Prävalenzen innerhalb der KHK-Gruppen und dem Kontrollkollektiv
- 2) Assoziation zwischen dem Grad der KHK und der MTHFR 677TT-Prävalenz
- 3) postoperativer Vergleich der MTHFR 677TT-Prävalenzen zwischen der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus der KHK-Gruppe ohne Komplikationen

### 1) präoperativer Vergleich

In Tabelle 19 wird deutlich, daß in der homozygoten Ausprägung der MTHFR C677T in der Gegenüberstellung der KHK-Gruppe mit dem Kontrollkollektiv keine Differenzen zu erkennen sind.

**Tabelle 19: MTHFR 677TT-Prävalenzen im Vergleich der KHK-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe**

Variable	KHK-Gruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	p	odds ratio	95% KI
MTHFR 677TT	24/261 (9,2%)	8/83 (9,7%)	0,837	1,093	0,470-2,537

## 2) Assoziation zwischen dem Grad der KHK und der MTHFR 677TT-Prävalenzen

Unter Nutzung einer logistischen Regressions-Analyse der Patienten des Kontrollkollektives und der KHK-Gruppe zeigte sich keine Assoziation zwischen dem MTHFR 677TT-Genotyp und dem Grad der KHK (klassifiziert als 1-,2- oder 3-Gefäß-KHK).

## 3) postoperativer Verlauf

Tabelle 20 zeigt eine Gegenüberstellung der MTHFR 677TT-Prävalenzen sowohl der KHK-Gruppe mit postoperativen Komplikationen (Bypass-Verschluß, postoperativer Myokardinfarkt und Todesereignis) innerhalb der ersten 30 Tage als auch nach 30 postoperativen Tagen mit der KHK-Gruppe ohne Komplikationen.

Eine Gegenüberstellung beider Gruppen erwies sich als schwierig, da sowohl innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage als auch nach 30 postoperativen Tagen kein homozygoter Träger der MTHFR nachgewiesen werden konnte.

**Tabelle 20: MTHFR 677TT-Prävalenzen im Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen versus der KHK-Gruppe ohne Komplikationen**

Tage post-OP	KHK mit Kompl. n (%)	KHK ohne Kompl. n (%)	p	odds ratio	95% KI
1 - 30					
MTHFR 677TT	0/10 (0,0%)	24/241 (10,0%)	0,293	-----	-----
> 30					
MTHFR 677TT	0/10 (0,0%)	24/241 (10%)	0,293	-----	-----

## **IV Diskussion**

### **1. Allgemeines**

Für die Pathogenese akuter koronarer Ereignisse werden heute thrombogene und atherogene Risikofaktoren diskutiert. Von vielen Autoren (140, 201) werden diese Risikofaktoren als synergistisch wirksam angesehen. In verschiedenen Studien (202, 203, 204) wurde die pathogenetische Rolle lokaler thrombotischer Okklusionen in Koronararterien im Randbezirk rupturierter Plaques nachgewiesen.

Zu den generellen kardialen Risikofaktoren einer Koronarstenose zählen Nikotinabusus, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie (205, 206).

Neben den pathomorphologischen Veränderungen der Gefäßwand sind Veränderungen im Gerinnungssystem (207, 208) und Störungen der Thrombozytenfunktion (92) für eine erhöhte Thrombogenität verantwortlich. Ebenso führen pathologische Veränderungen des Blutes (209), Plättchen-Hyperreaktivität (210), reduzierte Fibrinolyse (211) sowie erhöhte Plasma-Fibrinogen- und Faktor-VII-Spiegel (212, 213, 214) zur erhöhten Thrombogenität. Die Relevanz genetischer Risikofaktoren wurde in Familienstudien dargestellt (215).

Genetische Mutationen von Proteinen, die in der Gerinnung involviert sind, spielen eine Rolle in der Pathogenese akuter koronarer Ereignisse (216, 217, 218). Dabei wurden die Polymorphismen des Fibrinogen (219), Faktor VII (220), Faktor V (221) und der Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase (MTHFR) (222) als ursächlich für arterielle Thrombosen diskutiert. Die Rolle arterieller Thrombosen bei der Prothrombin-Variante G20210A ist noch unklar (124, 139, 144, 145, 147, 148).

Thrombozyten spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese akuter koronarer Syndrome. Das Human-Platelet-Antigen (HPA)-1b wurde als Polymorphismus des thrombozytären GPIIb-IIIa-Rezeptors für eine erhöhte Thrombogenität im koronaren Gefäßsystem verantwortlich gemacht (87, 88).

Wir untersuchten neben den konventionellen Risikofaktoren der KHK die Marker HPA-1b, Faktor-V-Leiden, Prothrombin G20210A und MTHFR 677TT auf eine Beteiligung an einem erhöhten Risiko für kardiale Komplikationen nach Bypass-Operation wie Myokardinfarkt, Graftverschluß oder Todesereignis. Im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv ohne KHK fanden sich bei Patienten mit KHK vor Bypass-Operation erwartungsgemäß eine signifikant höhere Prävalenz einer Hypertonie, Hyperlipidämie, diabetischen Stoffwechsellage sowie eines Nikotinabusus. Für die Parameter HPA-1b, Faktor-V-Leiden, MTHFR 677TT und Prothrombin G20210A ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit KHK und Individuen ohne KHK. Damit ist davon auszugehen, daß die genannten Marker nicht mit der Entwicklung einer KHK im Sinne eines Risikofaktors der Arteriosklerose assoziiert sind. Zur Beantwortung der Frage inwieweit die genannten Parameter einen thrombogenen Effekt mit Entwicklung eines Frühverschlusses zeigen, erfolgte die prospektive Verlaufsbeobachtung für ein Jahr innerhalb des Patientenkollektivs mit Z.n. Bypass-Operation.

## 2. Human-Platelet-Antigen-1 (HPA-1)

Ergebnisse dieser Studie zeigen für den Parameter HPA-1b keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz der Patienten mit KHK im Vergleich zu Individuen ohne KHK. Damit ist davon auszugehen, daß HPA-1b nicht mit der Entwicklung einer KHK im Sinne eines Risikofaktors der Arteriosklerose assoziiert ist.

Auf der anderen Seite zeigen die Ergebnisse dieser Studie, daß HPA-1b einen hereditären Risikofaktor für einen Bypass-Verschluß, postoperativen Myokardinfarkt oder ein Todesereignis nach koronarer Graftanlage darstellt. Dabei beschränkten wir uns auf die Endpunkte Bypass-Verschluß, postoperativer Myokardinfarkt und Todesereignis, da insbesondere diese als thrombogene Ereignisse durch den HPA-1-Polymorphismus beeinflussbar sind. Beide Ergebnisse stehen im Einklang mit vorhergehenden Untersuchungen an Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die gezeigt haben, daß HPA-1b, anders als konventionelle Risikofaktoren, kein Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit selbst darstellt, sondern vielmehr einen Risikofaktor für die Plättchenthrombogenität (223, 224).

Somit können zwei Arten von Risikofaktoren unterschieden werden:

- konventionelle Faktoren, die als ursächlich für die Pathogenese der generellen Arteriosklerose angesehen werden und in koronaren Ereignissen enden
- HPA-1b als sekundärer kardiovaskulärer Risikofaktor, der zur frühzeitigen koronaren Thrombosierung mit kardialen Ereignissen führen kann

In unserem Untersuchungskollektiv fanden wir eine 4,7-fach erhöhte Prävalenz von HPA-1b bei Patienten mit Bypass-Okklusion, Myokardinfarkt oder Tod gegenüber dem Kollektiv ohne postoperatives kardiales Ereignis. Das mit dem genetisch determinierten Plättchenmarker HPA-1b assoziierte relative Risiko ist damit im Gegensatz zu den konventionellen Risikofaktoren signifikant erhöht.

Eine Signifikanz ergab sich nur bei einem Ereignis nach dem 30. postoperativen Tag. Ursächlich hierfür ist am ehesten, daß innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation vor allem die operationsbedingten Komplikationen überwiegen und erst nach dem 30. postoperativen Tag die thrombotischen Ereignisse in den Vordergrund treten (190, 191, 192).

Als Konsequenz definierter Ausschlusskriterien war die absolute Anzahl der Patienten mit Komplikationen im ersten Jahr nach Graftanlage gering. Daraus resultiert ein großes 95%iges Konfidenzintervall für das relative Risiko, das mit dem HPA-1b-Genotyp assoziiert ist. Dennoch bleibt der Unterschied zwischen dem KHK-Kollektiv mit Komplikationen versus dem KHK-Kollektiv ohne postoperative Komplikationen signifikant. Das mit diesem genetischen Marker assoziierte relative Risiko ist mit mehr als 400% ungewöhnlich hoch.

Als Erklärung für dieses Ergebnis können die unterschiedlichen pathophysiologischen Prozesse, die zur Graftokklusion führen, gesehen werden. Und hierbei der Unterschied der Mechanismen, die zur Atherosklerose und zu einem genetisch determinierten Anstieg der Plättchenthrombogenität, wie in diesem Falle durch HPA-1b, führen.

Stenosierungen der Vena saphena Grafts können in drei Phasen unterteilt werden (225):

Eine frühe postoperative Phase (innerhalb eines Monats nach der Operation)

in der vaskuläre Komplikationen durch technische Fehler bei der Graftanlage und durch

Auflagerung thrombotischer Okklusionen verursacht werden;

Eine intermediäre Phase (innerhalb des ersten Jahres nach der Operation)

charakterisiert durch Intimahyperplasie und Verengung des Gefäßlumens, welches ebenso zur Thrombosierung führt;

Eine späte Phase (mehr als ein Jahr nach der Operation)

in der die Stenose durch lipidreiche Atherosklerose der Grafts mit aufgepfropfter Thrombose, ähnlich wie bei den Nativgefäßen, verursacht wird.

Da die Formation von Plättchenthromben ein wichtiger Faktor sowohl in der frühen und akuten Okklusion als auch in dem späten und chronischen Fortschreiten der Atherosklerose in den Nativgefäßen und den Vena saphena Bypässen ist, kann eine erfolgreiche Beeinflussung von vaskulären Komplikationen nur durch den Einsatz antithrombotischer Substanzen erfolgen (208). Bisher wurde der größte Nutzen der antithrombotischen und antikoagulatorischen Medikation in der Verhinderung von Graftokklusionen innerhalb des ersten postoperativen Jahres nachgewiesen. Jedoch konnte noch nicht gezeigt werden, daß eine antithrombotische Therapie die Rate oder die Ausdehnung des späten Fortschreitens der atherosklerotischen Erkrankung in Nativarterien oder Vena saphena Bypässen reduzieren kann (226, 227, 228). Im ersten Jahr ist der Graft noch weit geöffnet ohne Hinweis auf relevante atherosklerotische Läsionen. Diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese, daß

Graftokklusionen im ersten Jahr nach Bypass-Operation hauptsächlich durch thrombotische Mechanismen verursacht werden (192, 193, 229).

Wir konnten anhand unserer Studie belegen, daß - im Unterschied zu den konventionellen Risikofaktoren der Atherosklerose - HPA-1b der dominante Risikofaktor im ersten postoperativen Jahr nach Bypass-Operation ist. Dies steht im Einklang mit der Pathophysiologie und den Ergebnissen der Therapie-Studien, die die Kardinalrolle der Thrombogenität in der intermediären Phase innerhalb des ersten postoperativen Jahres darlegen (190, 191, 192). Zusätzlich stehen diese Ergebnisse im Einklang mit vorhergehenden Untersuchungen an Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die zeigten, daß HPA-1b nicht ein Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung selbst, aber ein Risikofaktor für die Plättchenthrombogenität darstellt (88, 223).

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen bei Patienten nach Bypass-Operation konnte auch für ein internistisches Patientenkollektiv nach Stent-Anlage ein signifikanter thrombogener Effekt mit vorzeitigem Stentverschluß bei HPA-1b-positiven Individuen nachgewiesen werden (230).

Eine Bestätigung unserer Ergebnisse könnte direkte Konsequenzen für die Prävention und Therapie akuter koronarer Ereignisse nach koronarer arteriovenöser Bypass-Operation haben. Wir vermuten, daß Träger des HPA-1b-Genotyps eine andersartige und intensivere Inhibition der Plättchenfunktion benötigen als HPA-1b-negative Patienten. Monoklonale Antikörper und Inhibitoren des GPIIb-IIIa-Rezeptors (Abciximab, Integrelin, Tirofiban und Lamifiban) scheinen potentere Inhibitoren der Plättchenfunktion als Aspirin (96) zu sein wie eine ganze Reihe von Untersuchungen an Patienten mit instabiler Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt und nach koronarer Angioplastie (231, 232, 233) zu bestätigen scheint.

### 3. Faktor-V-Leiden (FVL)

Ein Zusammenhang zwischen dem Faktor-V-Leiden und einem erhöhten Risiko für einen Bypass-Verschluß, einen postoperativen Myokardinfarkt oder ein Todesereignis nach koronarer Graftanlage konnte in unseren Untersuchungen nicht nachgewiesen werden.

Auch in vorangehenden Studien gab es keinen gesicherten Nachweis über die durch den Faktor-V-Leiden verursachte Hyperkoagulabilität und dem koronaren Ereignis. Hierbei liegen kontroverse Berichte über den Einfluß des Faktor-V-Leiden auf das arterielle Gefäßsystem bei Patienten mit Myokardinfarkt vor (234, 235, 236).

März et al. (121) und andere (124, 237) fanden in ihren Untersuchungen heraus, daß eine durch den Faktor-V-Leiden verursachte APC-Resistenz einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Thrombosierung darstellt.

Andere Autoren (126, 237, 238, 239) sahen einen Zusammenhang mit einem erhöhten Myokardinfarktrisiko nur bei homozygoten Trägern der Mutation des Faktor-V-Gens.

Ridker und Mitarbeiter (240) und andere (241, 242) stellten keine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt bei jungen Patienten mit oder ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren fest.

Schon Untersuchungsgruppen von März (121) und Holm (237) haben durch pathophysiologische Betrachtungen versucht, eine Verbindung zwischen Hämostase und Atherogenese zu schaffen. Sie sahen den Faktor-V-Leiden nicht nur als einen Risikomarker für einen Myokardinfarkt, sondern auch als verantwortlich für die Entwicklung koronarer Atherome.

In unserer Studie zeigte sich ein 20%iges Vorkommen des Faktor-V-Leiden in der KHK-Gruppe mit postoperativen Komplikationen gegenüber einer Prävalenz von 5,4% in der KHK-Gruppe ohne Komplikationen bei Auftreten des Ereignisses innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage. Daraus ergab sich ein relatives Risiko von 4,365. Mit einem p von 0,114 ließ sich jedoch keine Signifikanz nachweisen. Die mangelnde Signifikanz könnte allerdings auch durch die noch geringe Fallzahl von Patienten mit postoperativen Komplikationen bedingt sein.

Innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage überwiegen vor allem die operationsbedingten Komplikationen (243) und erst nach dem 30. postoperativen Tag treten die Veränderungen der Gefäßwand und des Gefäßlumens in den Vordergrund (190, 191, 192). In unserer Untersuchung scheint der Faktor-V-Leiden im Prozeß der Thrombogenese im arteriellen

Gefäßsystem nach Graftanlage keine entscheidende Rolle zu spielen. Dies gilt obwohl angenommen werden kann, daß die durch Faktor-V-Leiden verursachte APC-Resistenz mit einer gesteigerten Gerinnbarkeit und vermehrter Thrombusbildung einhergeht. Dieser Mechanismus scheint aber nur im venösen Gefäßsystem eine Bedeutung zu haben. Wahrscheinlich weil aufgrund der dort geringen Blutflußgeschwindigkeit, des geringen Blutdruckes und der niedrigen Strömungsraten ein höheres Risiko zur Thrombogenität besteht, besonders wenn das inhibitorische Potential reduziert ist.

Zwei Studien (244, 245) beschäftigten sich mit der Inzidenz von Graft-Okklusionen ein Jahr nach Bypass-Operation in Abhängigkeit vom Vorliegen einer APC-Resistenz. Dabei stehen unsere Ergebnisse mit denen von Eritslund et al. (244) im Einklang. Auch sie konnten keinen Zusammenhang der Faktor-V-Leiden-Mutation mit einer erhöhten Verschlußrate nach Bypass-Operation nachweisen. Moor et al. (245) hingegen fanden einen Hinweis auf eine Assoziation der Faktor-V-Mutation mit frühzeitigen kardialen Ereignissen nach Graftanlage.

Schon die unterschiedlichen Ursachen der Okklusion eines Koronargefäßes können Gründe dafür sein, daß die Mutation des Faktor V nicht in jedem Fall mit einem koronaren thrombotischen Ereignis assoziiert ist. Bei dem Faktor-V-Leiden scheint eine thrombogene Komponente im arteriellen Gefäßsystem nicht nachweisbar zu sein. Möglicherweise spielen atherosklerotische Vorgänge bei diesem genetischen Parameter im arteriellen Gefäßsystem eine größere Rolle. In dem Sinne, daß ein lokales Ereignis wie eine Plaqueruptur, die die Plättchen und Gerinnungsfaktoren triggert, bei der Entstehung arterieller Thrombosen bedeutsamer (208) ist als die Existenz eines permanenten und systemisch prokoagulativen Zustandes (246). Eine Verbindung zur Atherogenese kann über folgendes Erklärungsmodell geschaffen werden: Durch endothelgebundenen aktivierten Faktor V wird die Thrombin-Generierung über Faktor Xa stark vermehrt (132). Thrombin fördert den platelet-derived-growth-factor, ein das Wachstum der glatten Muskelzellen stimulierendes Protein. Dieser stellt einen pathogenetischen Faktor für die Atherosklerose dar. Faktor Xa und Thrombin fungieren beide als Gerinnungsfaktoren im Blut und damit als potente Agonisten der thrombogenen zellulären Antwort wie Plättchenaggregation, Chemotaxis und Proliferation (247).

Ein prokoagulatorisch wirkenderes mutiertes Faktor-V-Molekül (FVL) kann so über die APC-Resistenz ein Bindeglied zur Atherogenese schaffen.

#### 4. Prothrombin (G20210A)

Diese Studie zeigt, daß Prothrombin G20210A keinen hereditären Risikofaktor für einen Bypass-Verschluß, einen postoperativen Myokardinfarkt oder ein Todesereignis nach koronarer Graftanlage darstellt.

Auch vorangehende Studien konnten keinen gesicherten Nachweis über einen Zusammenhang zwischen der durch Prothrombin G20210A verursachten Hyperkoagulabilität und dem koronaren Ereignis zeigen. Die Prothrombin G20210A-Mutante scheint in verschiedenen Untersuchungen zu erhöhten Prothrombinspiegeln zu führen (131, 138, 140, 147). Es wurde gezeigt, daß erhöhte Mengen an Prothrombin das Gerinnungssystem und die Widerstandsfähigkeit des Endothels gegenüber Thrombosen beeinflussen (131). Im venösen Gefäßsystem wurde dies mehrfach bestätigt (248). Im arteriellen Gefäßsystem wird der Einfluß von Prothrombin G20210A jedoch noch kontrovers diskutiert (249, 250, 251).

Einige Studien (252, 253) sahen Prothrombin G20210A als einen genetischen Risikomarker für einen Myokardinfarkt an. Andere Autoren schlugen vor, daß nur die homozygote Form des Prothrombin-Gens zu thrombotischen Ereignissen prädisponiert (131, 141, 201, 254). Kontroverse Berichte lagen von anderen Untersuchern (255, 256, 257, 258) vor.

Den widersprüchlichen Ergebnissen in den verschiedenen Untersuchungsgruppen lassen sich folgende Gründe zuordnen:

- 1) Eine geringe Allelfrequenz in der Allgemeinpopulation mit 1,2 - 2,3% bedingt eine reduzierte statistische Nachweiskraft und macht Untersuchungen mit großen Fallzahlen notwendig (131, 147).
- 2) Die untersuchten Patienten und Kontrollkollektive weisen ein unterschiedliches Risikoprofil auf. Einige Untersuchungen, vorwiegend an jüngeren Patienten (< 50 Jahre) (124, 131, 256, 259), wiesen auf eine Interaktion zwischen der Prothrombin-Mutation und den konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren hin (124, 131). Dabei zeigte sich ein stark synergistischer Effekt mit den kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie (124) sowie hohe Fibrinogen- und Blutglukose-Spiegel (242), insbesondere aber mit dem Nikotinabusus (124, 131, 201). Daraus wurde mehrfach die Schlußfolgerung gezogen, daß sich nur ein erhöhtes Risiko für die Prothrombin G20210A-Träger ergab, wenn andere konventionelle Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung vorlagen (138, 201).

- 3) Patienten mit einer KHK wurden im Gegensatz zu Patienten der Kontrollgruppe mit einem Antikoagulanz behandelt. Da ASS als Schutzfaktor zur Minimierung des Risikos für einen Herzinfarkt gilt (242), muß hieraus eine Schutzwirkung gegenüber dem thrombotisch wirkenden Prothrombin G20210A gesehen werden.

In unserer Untersuchung ergibt sich bei der Prüfung des Verlaufs innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage in der Gegenüberstellung der Koronargruppe mit postoperativen Komplikationen mit der Koronargruppe ohne Komplikationen keine Differenz.

Im Vergleich der KHK-Gruppe mit Komplikationen (10%) mit der Koronargruppe ohne postoperative Komplikationen (5%) nach dem 30. postoperativen Tag zeigt sich ein relatives Risiko von 2,1. Allerdings liegt mit einem p von 0,488 keine Signifikanz vor.

Wie schon vorher dargestellt, spielen in der intermediären postoperativen Phase (innerhalb des ersten Jahres nach der Operation) vorwiegend thrombogene Faktoren eine Rolle (225). Eine Erklärung für die fehlende Signifikanz könnte, wie zuvor bemerkt, die kleine Fallzahl bei geringer Allelfrequenz in der Allgemeinpopulation sein. Eine erhöhte Komplikationsrate in Abhängigkeit von Prothrombin G20210A nach Graftanlage ließe sich gut dadurch erklären, daß es aufgrund der Mutation im Prothrombin-Gen zu einem Ungleichgewicht zwischen dem prokoagulatorischen, antikoagulatorischen und dem fibrinolytischen System kommt. Dieses Ungleichgewicht verschiebt sich dabei zugunsten der Thrombogenese.

Der von anderen Autoren und von uns in dieser Studie belegte fehlende thrombogene Effekt von Prothrombin G20210A im arteriellen System steht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen, daß Mangelzustände von AT III, Protein C und Protein S, die ebenso als Risikofaktoren für eine venöse Thrombose gelten, bisher auch nicht mit einem erhöhten Risiko für eine Thrombose im arteriellen Gefäßsystem in Verbindung gebracht wurden (260). Bekanntermaßen liegen einer koronaren Thrombose unterschiedliche Mechanismen zugrunde. Eine Thrombose im arteriellen Gefäßsystem ergibt sich durch das Wachstum Thrombozytenreicher Thromben an atheromatösen Plaques, wobei im venösen Gefäßbereich das Wachstum Fibrin-reicher Gerinnsel zu exzessiver Thrombingenerierung führt (261).

Zur genauen Aufklärung unserer Fragestellung sollten Studien mit einer wesentlich höheren Patientenzahl angeschlossen werden, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch kleine Fallzahlen bei der geringen Allelfrequenz in der Allgemeinpopulation zu vermeiden.

## 5. Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase (MTHFR) C677T

In dieser Studie konnte kein Nachweis über eine Assoziation zwischen dem homozygoten Genotyp 677TT der Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase und einem erhöhten Risiko für einen Bypass-Verschluß, einen postoperativen Myokardinfarkt oder ein Todesereignis nach koronarer Graftanlage gezeigt werden.

Dieses Ergebnis bestätigt im Grunde die vorhergehenden Untersuchungen, die einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Mutation und dem Risiko, an einem thrombogenen koronaren Ereignis erkranken, nicht nachweisen konnten.

Es liegen kontroverse Berichte über einen Zusammenhang zwischen dem Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase C677T - Polymorphismus und dem Risiko, an einem Myokardinfarkt zu erkranken, vor (262, 263, 264, 265, 266, 267). Unterschiede ergaben sich schon allein durch die genetische Ausprägung. In einigen molekulargenetischen Studien (174, 185, 268) konnte ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei homozygotem Status der Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase (677TT) nachgewiesen werden. Bei heterozygotem Status wurde in keiner der Untersuchungen ein erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt gefunden (184, 262).

Die Mehrzahl der vorliegenden Studien scheint die homozygote Ausprägung der MTHFR (677TT) nicht als einen eigenständigen Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit anzusehen, sondern die durch den Genotyp bedingte Homozysteinämie scheint lediglich in Kombination mit anderen Risikofaktoren verstärkend zu wirken (269). So zeigten sich Unterschiede in den primären kardiovaskulären Risikofaktoren der untersuchten Patienten in den verschiedenen Untersuchungsgruppen, wie Alter (270, 271), Hypertonie (272, 273), Diabetes mellitus (274), Nikotinabusus (271).

Seit 1969 wurde vielfach von arteriellen Thrombosen und Arteriosklerose in Verbindung mit erhöhten Plasma-Homozystein-Spiegeln berichtet (275, 276, 277, 278).

Verschiedene prospektive Studien haben übereinstimmend gezeigt, daß eine Hyperhomozysteinämie einen unabhängigen Risikofaktor für vaskuläre Verschlußkrankheiten (183, 279) und Myokardinfarkt (271) darstellen kann. Als häufigste Ursache für Erhöhungen des Plasma-Homozystein-Spiegels wurde der von uns untersuchte Polymorphismus der im Homozystein-Metabolismus involvierten Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase (MTHFR C677T) identifiziert (280).

In unserer Studie ergab der Vergleich des Koronarkollektivs mit Komplikationen mit dem Patienten-Kollektiv ohne Komplikationen in den Prävalenzen der MTHFR 677TT keine signifikanten Ergebnisse. Signifikanzen zeigten sich dabei weder innerhalb der ersten 30 postoperativen noch nach dem 30. postoperativen Tag.

Eine Studie von Eritslund et al. (281) verglich bei einer Untersuchung zum Verlauf nach Bypass-Operation den mittleren Homozystein-Serumspiegel bei Patienten mit und ohne Bypass-Operation. Es ergaben sich auch in seiner Studie in der Gegenüberstellung beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Demnach scheint die MTHFR 677TT keinen thrombogenen Risikofaktor für einen Frühverschuß nach Graftanlage darzustellen. Jedoch scheint die durch die MTHFR 677TT bedingte Hyperhomozysteinämie einen Einfluß auf eine Endothelzellschädigung und die Atherogenese im arteriellen Gefäßsystem zu haben. Die atherogenen Risikofaktoren spielen in dem Prozeß des postoperativen Frühverschlusses eine untergeordnete oder keine Rolle (190, 191, 192).

## 6. **Schlußfolgerung**

Die Atherosklerose der arteriellen Gefäßwand spielt eine essentielle Rolle in der Ätiologie von ischämischen Ereignissen im Bereich der Koronarien, also auch nach aortovenöser Bypass-Operation. Thromboembolische Ereignisse können dabei den akuten Manifestationen der Ischämie vorausgehen (260).

Besonders bei jungen Menschen liegt eine Kombination atherogener und thrombotischer Faktoren (134, 189) als Ursache für koronare Ereignisse vor. Dabei spielen genetische Marker eine herausragende Rolle (283).

In unserer Studie konnte nur für den genetischen Parameter Human-Platelet-Antigen-1b (HPA-1b) gezeigt werden, daß es sich um einen hereditären Risikofaktor für einen Bypass-Verschluß, postoperativen Myokardinfarkt oder ein Todesereignis nach koronarer Graftanlage handelt. Durch einen Aminosäureaustausch im thrombozytären GPIIb-IIIa-Rezeptor bewirkt der Parameter HPA-1b eine erhöhte Bindung von Fibrinogen, welche die thrombotische Wirkung der Plättchen verstärkt (83).

Für die genetischen Parameter Faktor-V-Leiden, Prothrombin G20210A und Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase 677TT sowie für die konventionellen Risikofaktoren der Arteriosklerose konnte kein Nachweis einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate erbracht werden. Damit stehen wir in Einklang mit den Untersuchungen, die den thrombogenen Faktoren eine größere Bedeutung beim Frühverschluß (innerhalb des ersten postoperativen Jahres) nach Graftanlage beimessen als als den atherogenen Faktoren.

Diese Studie mit einer vergleichsweise geringen Patientenzahl konnte für HPA-1b einen signifikant negativen Einfluß nachweisen. Allerdings sollten die für Faktor-V-Leiden und Prothrombin G20210A nachgewiesenen hohen relativen Risiken trotz fehlender Signifikanz Anlaß für weitere Untersuchungen in größeren Kollektiven sein. Eindeutigere Ergebnisse können nur durch Multicenter-Studien mit einer Zahl von 2000 - 3000 Testpersonen erreicht werden. Im besonderen trifft dies für Prothrombin G20210A zu, das nur mit einer geringen Allelfrequenz in der Allgemeinpopulation nachweisbar ist.

Bei Bestätigung unserer Ergebnisse wäre zu fordern, daß HPA-1b als hereditärer Risikofaktor für postoperative Komplikationen als Standardparameter in der Klinik mitgeführt werden sollte. Ein Screening auf den Marker HPA-1 kann kostengünstig durchgeführt und HPA-1b-positive Träger könnten somit nach Graftanlage - auf der Grundlage zukünftiger Studien - mit einer intensivierten medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung behandelt werden.

Durch Erkennung der Risikopatienten könnten die postoperativen Komplikationen minimiert und Kosten für eine Re-Operation eingespart werden.

## V Literaturverzeichnis

1. Heberden W.: Some accounts of a disorder of the breast  
Med. Transactions (1972) Vol. II, London
2. W. Hyrvey: Die Bewegung des Herzens und des Blutes  
Belsar Presse (1628)
3. Vineberg A.: Treatment of coronary artery insufficiency by implantation of the internal mammary artery into the left ventricular myocardium  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 23 (1952), 42
4. Sones F. M., Shirey E. K.: Cine coronary arteriography  
Mod. Concepts Cardiovasc. Dis. 31 (1962), 135
5. Garret H. E., Dennis W. W., DeBaKey M.E.: Aorto-coronary-bypass with saphenous vein graft  
JAMA 223 (1973), 792
6. Gibbon J.H. jr.: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery  
Minnesota Med. 37 (1954), 171-185
7. Kolessow V.I., Kolessow E. V.: Treatment of angina pectoris by means of mammary coronary anastomosis  
Bull. Soc. Int. Chir. 28 (1969), 366
8. Hegemann G.: Aortokoronarer Bypass und Vineberg'sche Operation bei Koronarstenose  
Verh. Dtsch. Ges. F. Kreislaufforsch. 36 (1970), 159-162
9. Grant P.J., Prentice C.R.M.: Coronary artery disease  
Haemostasis and Thrombosis (1997), Vol. 2, 1231 - 1245
10. Gams E.: Chirurgische Therapie der koronaren Herzkrankheit  
Internist (1997), 38 (1), 64 - 72
11. Thiery J.: Pathophysiologie der Atherosklerose  
J Lab Med (1996), 20 (11), 609 - 637, abstract
12. Hornbostel H., Kaufmann W., Siegenthaler W.: Innere Medizin in Klinik und Praxis  
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1994)
13. Munro J.M., van der Walt J.D., Munro C.S.: An immunohistochemical analysis of human aortic fatty streaks  
Hum Pathol (1987), 18, 375 - 380
14. Badimon L., Badimon J.J.: Interaction of Platelet Activation and Coagulation  
Fuster V., Ross R., Topel E.J.: Atherosclerosis and Coronary Artery Disease (1998)  
Volume 1 and 2
15. Ross R.: The pathogenesis of atherosclerosis - an update  
N Engl J Med (1986), 314, 488 - 499
16. Ross R.: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's  
Nature (1993), 362, 801 - 809
17. Libby P., Hansson G.K.: Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions  
Lab Invest (1991), 64, 5 - 15
18. Erdmann E., Riecker G.  
Klinische Kardiologie, Springer Verlag 4. Auflage (1997)
19. Hunt B.J.: The relation between abnormal hemostatic function and the progression of coronary disease  
Curr Opin Cardiol (1990), 5, 758 - 765

20. Badimon J.J., Badimon L., Turitto V.T.: Platelet deposition at high shear rates is enhanced by high plasma cholesterol levels: in vivo study in the rabbit model  
Arterioscler Thromb (1991), 11, 395 - 402
21. Rosengreen A., Wilhelmson L., Eriksson E.: Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men  
BMJ (1990), 301, 1248 - 1251
22. Dahlen G.H., Guiyton J.R., Attar M.: Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography  
Circulation (1986), 74, 758 - 765
23. McLean J.W., Tomlinson J.E., Kuang W.J.: cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen  
Nature (1987), 30, 132 - 137
24. Hajjar K.A., Gavish D., Breslow J.L.: Lipoprotein (a) modulation of endothelial surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis  
Nature (1989), 339, 303 - 305
25. Harpel P.L., Gordon B.R., Parker T.S.: Plasmin catalyzes binding of lipoprotein (a) to immobilized fibrinogen and fibrin  
Proc Natl Acad Sci USA (1989), 56, 3847 - 3851
26. Fuster V., Chesebro J.H., Frye R.L.: Platelet survival and the development of coronary artery disease in the young adult: effects of cigarette smoking, strong family history and medical therapy  
Circulation (1981), 63, 546 - 551
27. Winniford M.D., Wheelan K.R., Kremers M.S.: Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone  
Circulation (1986), 73, 662 - 667
28. Badimon L., Lassila R., Badimon J.: An acute surge of epinephrine stimulates platelet deposition to severely damaged vascular wall  
J Am Coll Cardiol (1990), 15, Suppl. 181A, abstract
29. Linder L., Kiowski W., Buhler F.R.: Indirect evidence for release of Endothelium derived releasing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension  
Circulation (1990), 81 (6), 1762 - 1767
30. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E.: Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension  
N Engl J Med (1990 July 5), 323 (1), 22 - 27
31. Herold G.  
Innere Medizin, (1997)
32. Marcus A.J.: Platelet Activation  
Fuster V., Ross R., Topel E.J.: Atherosclerosis and Coronary Artery Disease (1998)  
Volume 1 and 2
33. Kunicki T.J., Newman P.J.: The molecular immunology of human platelet proteins  
Blood (1992), 80, 1386 - 1404
34. Hynes R.O.: Integrins: a family of cell surface receptors  
Cell (1987), 48, 549 - 554
35. Saelman E.U., Nieuwenhuis H.K., Hese K.M.: Platelet adhesion to collagen types I through VIII under conditions of stasis and flow is mediated by GPIa/IIa  
Blood (1994), 83, 1244 - 1250
36. Tandon N.N., Kralisz U., Jamieson G.A.: Identification of glycoprotein IV as a primary receptor for platelet-collagen adhesion  
J Biol Chem (1989), 264, 7576 - 7583

37. Ginsberg M.H., Xiaoping D., O'Toole T.E.: Platelet integrins  
Thromb Haemost (1993), 70, 87 - 93
38. Kunicki J. T.: Role of Platelets in Hemostasis  
Bloom A.L., Forbes C.D., Thomas D.T, Tuddenham E.G.D.: Hemostasis and Thrombosis (1998)  
Volume 1 and 2
39. Hantgan R.R., Hindriks G., Taylor R.G.: Glycoprotein Ib, von Willebrand factor, and glycoprotein IIb/IIIa are all involved in platelet adhesion to fibrin in flowing whole blood  
Blood (1990), 76, 345 - 353
40. Perutelli P., Mori P.G.: The human platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa complex: a multi functional adhesion receptor  
Haematologica (1992), 77, 162 - 168
41. Nurden A.T.: Polymorphism of human platelet membrane glycoproteins: structure and clinical significance  
Thromb Haemost (1995), 74, 345- 351
42. Scharf R.E.: Molecular basis and clinical aspects of hereditary megacaryocyte and platelet membrane glycoprotein disorders  
Hämostaseologie (1996), 16, 114 - 138
43. Vaskuläre und thrombocytäre hämorrhagische Diathesen  
Bloom A.L., Forbes C.D., Thomas D.T, Tuddenham E.G.D.: Hemostasis and Thrombosis (1998)  
Volume 1 and 2
44. Ware A.J., Collier B.S.: Platelet morphology, biochemistry and function  
in: Beutler E., Lichtman M.A., Collier B.S. eds., Williams Hematology, 5th ed. New York (1995), 1161 - 1201
45. Collier B.S.: Platelets in cardiovascular thrombosis and thrombolysis  
The heart and cardiovascular system; scientific foundations, 2nd ed. Vol. 1, New York:  
Raven Press (1991), 219 - 273
46. Kang S.-S., Wong P.W.K., Susmano A.: Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease  
Am J Hum Genet (1991), 48; 536-545
47. Frosst P., Blom H.J., Milos R.: A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase  
Nat Genet (1995); 10; 111-113
48. Jang L., Lincoff M., Plow E.F.: Cell adhesion molecules in coronary artery disease  
J Am Coll Cardiol (1994), 24, 1591 - 1601
49. Fitzgerald D.J., Roy L., Catella F.: Platelet activation in unstable coronary artery disease  
N Engl J Med (1986), 315, 983 - 989
50. Meade T.W.: Thrombosis and ischaemic heart disease  
Br. Heart J. (1985), 53 (5), 473 - 476
51. Siscovick D.S., Schwartz S.M., Rosendaal F.R.: Thrombosis in the young: effect of atherosclerotic risk factors on the risk of myocardial infarction associated with prothrombotic factors  
Thrombosis & Haemostasis (1997 July), 78 (1), 7 - 12
52. Meade T.W.: Hypercoagulability and ischaemic heart disease  
Blood-Rev. (1987), 1 (1), 2 - 8
53. Phillippon H., Adami A., Amersey R.A.: A novel specific immunoassay for plasma two-chain-factor VIIa: investigation of Factor VIIa levels in normal individuals and in patients with acute coronary syndromes
54. Meade T.W., North W.R.S., Chakrabarti R.: Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study  
Lancet (1980), i, 1050 - 1054

55. Miller G.J., Walter S.J., Stirling Y.: Assay of factor VII activity by two techniques: evidence for increased conversion of VII to alpha VIIa in hyperlipidaemia, with possible implications for ischaemic heart disease  
Br J Haematol (1985), 59, 249 - 258
56. Von Rokitanzky K. Handbuch der pathologischen Anatomie  
2. Vienna: Braunmuller and Seidel, (1844)
57. Duguid J.B.: Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis  
J Pathol Bacteriol (1946), 58, 207 - 12
58. Duguid J.B.: Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis  
J Pathol Bacteriol (1948), 60, 57 - 61
59. Kannel W.B., D'Agostino R.B., Belanger A.J.: Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study  
Am Heart J (1987), 113, 1006 - 1010
60. Stone M.C., Thorp J.M.: Plasma fibrinogen - a major coronary risk factor  
in: Lenzi S., Descovich G.C., eds.: Atherosclerosis and cardiovascular disease  
Bologna: Ed. Compositori (1984), 3 - 10
61. Jackson C.M.: Physiology and biochemistry of prothrombin  
Bloom A.L., Forbes C.D., Thomas D.T., Tuddenham E.G.D.: Hemostasis and Thrombosis (1998)  
Volume 1 and 2
62. Wilhelmsen L., Svärdsudd K., Korsan-Bengtzen K.: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction  
N Engl J Med (1984), 311, 501 - 505
63. Lowe G.D.O.: Fibrinogen and cardiovascular disease: historical introduction  
Eur. Heart J. (1995), 16 Suppl. A, 2 - 5
64. Lowe G.D.O.: Fibrinogen and cardiovascular disease: historical introduction  
Eur. Heart J. (1995), 16 Suppl. A, 2 - 5
65. Lowe G.D.O., Drummond M.M., Lorimer A.R.: Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity  
Br Med J (1980), 280, 673 - 674
66. Fowkes F.G.R.: Fibrinogen and cardiovascular disease in clinical practice  
Eur. Heart J. (1995), 16 Suppl. A, 60 - 63
67. Taaning E.: Platelet immunology  
Bloom A.L., Forbes C.D., Thomas D.T., Tuddenham E.G.D.: Hemostasis and Thrombosis (1998)  
Volume 1 and 2
68. Simsek S. & von dem Borne: Molecular genetics of human platelet antigens  
Infusionstherapie und Transfusionsmedizin (1994), 21, Suppl. 3, 29 - 33
69. Newman P.J., Derbes R., Aster R.H.: The human platelet alloantigens, PI<sup>A1</sup> and PI<sup>A2</sup>, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing  
J Clin Invest (1989), 83, 1778 - 1781
70. Ginsberg M.H., Loftus J.C., Plow E.F.: Cytoadhesins, integrins and platelets  
Thrombosis and Haemostasis (1998), 59, 1 - 6
71. Heidenreich R., Eisman R., Surrey S.: Organisation of the gene for platelet glycoprotein IIb  
Biochemistry (1990), 29, 1232 - 1244
72. Zimrin A.B., Gidwitz S., Lord S.: The genomic organisation of platelet glycoprotein IIIa  
J Biol Chem (1990), 265, 8590 - 8595

73. Glanzmann E.: Hereditäre hamorrhagische Thrombasthenie  
Rev - Neurol (1997), 25 (146), 1589 - 1591
74. Bray P.F., Schuman M.A.: Identification of an abnormal gene for the GPIIIa subunit of the platelet fibrinogen receptor resulting in Glanzmann's thrombasthenia  
Blood (1990), 75, 881 - 888
75. Burk C.D., Newman P.J., Lyman S.: Deletion in the gene for glycoprotein Iib associated with Glanzmann's thrombasthenia  
J Clin Invest (1991), 87, 270 - 276
76. Nurden A.T., Caen J.P.: Abnormal platelet glycoprotein patterns in three cases of Glanzmann's thrombasthenia  
Br J Haematol (1974), 28, 253 - 260
77. Phillips D.R., Jenkins C.S.P., Luscher E.F.: Molecular differences of exposed surface proteins on thrombasthenic platelet plasma membranes  
Nature (1975) 257, 599 - 600
78. Ruggeri Z.M., Bader R., de Marco L.: Glanzmann's thrombasthenia deficient binding of von Willebrand factor to thrombin-stimulated platelets  
Proc Natl Acad Sci USA (1982), 79, 6038 - 6041
79. Phillips D.R., Charo I.F., Scarborough R.M.: GP IIb-IIIa: the responsive integrin  
Cell (1998), 65, 359 - 362
80. Gogstad G.O., Brosstad F., Krutnes M.B.: Fibrinogen-binding properties of the human platelet glycoprotein IIb/IIIa complex: a study using crossed-radioimmuno-electrophoresis  
Blood (1982), 60, 663 - 671
81. Plow E.F., Ginsberg M.H.: GPIIb/IIIa as a prototypic adhesion receptor  
Prog Hemost Thromb (1989), 9, 117 - 156
82. Plow E.F., McEver R.P., Collier B.S.: Related binding mechanisms for fibrinogen, fibronectin, von Willebrand factor, and thrombospondin on thrombin-stimulated human platelets  
Blood (1985), 66, 724 - 727
83. Phillips D.R., Charo I.F., Parise L.V.: The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex  
Blood (1988), 71: 831
84. Plow E.F., D'Souza S.E., Ginsberg M.H.: Consequences of the interaction of platelet membrane glycoprotein GPIIb-IIIa and its ligands  
J Lab Clin Med (1992), 1120, 198 - 204
85. Shattil S.J., Bennett J.S.: Platelets and their membranes in hemostasis: Physiology and pathophysiology  
Ann Intern Med (1980), 94: 108
86. Peerschke E.I.: The platelet fibrinogen receptor  
Semin Hematol (1985), 22, 241 - 259
87. Weiss E.J., Bray P.F., Tayback M.: A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis  
New Engl J Med (1996), 1090 - 1094
88. Zotz R.B., Winkelmann B.R., Nauck M.: Polymorphism of platelet membrane glycoprotein IIIa: Human platelet antigen 1b is an inherited risk factor for premature myocardial infarction in coronary artery disease  
Thromb. Haemost. (1998), 79, 731 - 735
89. Osborn S.V., Hampton K.K., Smillie D.: Platelet glycoprotein IIIa gene polymorphism and myocardial infarction  
Lancet (1996), 348, 1309 - 1310
90. Carter A.M., Ossei-Gerning N., Grant P.J.: Platelet glycoprotein IIIa polymorphism and myocardial infarction  
New Engl J Med (1996), Vol. 335, No.14, 1072 - 1073

91. Marian A.J., Brugada R., Kleiman N.S.: Platelet glycoprotein IIIa P1<sup>a</sup> polymorphism and myocardial infarction  
New Engl J Med (1997), Vol 335, No 14, 1071 - 1072
92. Lefkovitz J., Plow E.F., Topol E.J.: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine  
Mechanism of Disease, N Eng J Med (1997), Vol. 332, No. 23, 1553 - 1559
93. The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty  
New Engl J Med (1994), April 7, 956 - 962
94. Collier B.S., Peerschke E.I., Scudder L.E.: A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thrombastenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb and/or IIa  
J Clin Invest (1983), 72, 325 - 338
95. Collier B.S., Folts J.D., Smith S.R.: Abolition of in vivo platelet thrombus formation in primates with monoclonal antibodies to the platelet GPIIb/IIIa receptor: correlation with bleeding time, platelet aggregation and blockade of GPIIb-IIIa receptors  
Circulation (1989), 80, 1766 - 1774
96. Collier B.S.: Blockade of platelet GPIIb/IIIa receptors as an antithrombotic strategy  
Circulation (1995), 92, 2373 - 2380
97. The EPIC Investigators: Use of a monoclonal body directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty  
New Engl J Med (1994), 330, 956 - 961
98. Lefkovits J., Anderson K., Weisman H.: Mechanism of benefit of platelet IIb/IIIa receptor inhibition in high risk angioplasty in the EPIC trial: a hierarchical analysis  
J Am Coll Cardiol (1995), 81A, abstract
99. Simoons M.L., de Boer M.J., van den Brand M.J.: Randomized trial of a GPIIb/IIIa platelet receptor blocker in refractory unstable angina  
Circulation (1994), 89, 596 - 603
100. PRISM-PLUS Study Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with Tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction  
N Engl J Med (1998), 338, 1488 - 1497
101. The Pursuit Trial Investigators: Inhibition fo platelet Glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes  
N Eng J Med (1998), Vol 339, No 7, 436 - 443
102. Lefkovits J., Topol E.J.: Platelet glycoprotein IIb/IIIa Receptor antagonsit in coronary artery disease  
Eur Heart J (1996) 17, 9 - 18
103. Dahlbäck B., Carlsson M., Svensson P.J.: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C  
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 90 (1993), 1004 - 1008
104. Barthels M., Poliwoda H.: Gerinnungsanalyse: Interpretation-Schnellorientierung-Therapiekontrollen 4., neubearbeitete und erweiterte Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1993)
105. Clouse L.H., Comp P.C.: The regulation of hemostasis: The protein C system  
New Engl J Med (1994), 314; 1298 - 1304
106. Thaler E., Lechner K.: Antithrombin III deficiency and thromboembolism  
Clin Haematol (1981), 10, 369 - 390
107. Comp P.C., Nixon R.R., Cooper M.R.: Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis  
J Clin Invest (1984), 74, 2082 - 2088

108. Allaart C.F., Poort S.R., Rosendaal F.R.: Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect  
Lancet (1993), 341, 134 - 138
109. Dahlbäck V., Hildebrand B.: Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V.  
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 91 (1994), 1396 - 1400
110. Bertina R.M., Koeleman B.P.C., Koster T.: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C  
Nature (Lond.) 369 (1994), 64 - 67
111. Voorberg J., Roelse J., Koopman R.: Association of idiopathic venous thromboembolism with single point-mutation at Arg<sup>506</sup> of factor V  
Lancet 343 (1994), 1535 - 1536
112. Rosendaal F.R., Bertina R.M., Reitsma P.H.: Evaluation of activated protein C resistance in stored plasma (letter)  
Lancet 343 (1994), 1289 - 1290
113. Wankmüller H., Schwender S., Keller F.: APC-Resistenz: Pathogenese, Diagnostik, Prävalenz und Bedeutung eines neuen Thromboserisikofaktors  
Medizinische Klinik 91 (1996) 308-312 (Nr. 5)
114. Griffin J.H., Evatt V., Wideman C.: Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients  
Blood 82 (1993), 1989 - 1993
115. Koster T., Rosendaal F.R., de Ronde H.: Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia study  
Lancet 342 (1993), 1503 - 1506
116. Svensson P.J., Dahlbäck B.: Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis  
N Engl J Med (1994), 330, 517 - 522
117. Jenny R.J., Tracy P.B., Mann K.G.: The physiology and biochemistry of factor V  
Bloom A.L., Forbes C.D., Thomas D.T., Tuddenham E.G.D.: Hemostasis and thrombosis (1998)  
Volume 1 and 2
118. Rosendaal F.R., Koster T., Vandenbroucke J.P.: High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance)  
Blood 85 (1995), 1504 - 1508
119. Witt I., Seydewitz H.H., Asbeck D.: Prevalence of the factor V Leiden variant in individuals with symptomatic protein C deficiency with and without identified gene defect  
Ann. Hemat. 70, Suppl. I (1995), A29
120. Osterud B., Robertson R., Asvang G.B.: Resistance to activated protein C is reduced in women using oral contraceptives  
Blood Coagulat. Fibrinolys. 5 (1995), 853 - 854
121. März W., Seydewitz H., Winkelmann B.: Mutation in coagulation factor V associated with resistance to activated protein C in patients with coronary artery disease  
Lancet (1995), Vol 345, 526 - 527
122. Emmerich J., Poirier O., Evans A.: Myocardial infarction, Arg 506 to Gln factor V mutation, and activated protein C resistance  
Lancet (1995), 345, 321
123. Samani N., Lodwick D., Martin D.: Resistance to activated protein C and risk of premature myocardial infarction  
Lancet (1994), Vol. 344, 1709 - 1710

124. Doggen C.J., Cats V.M., Bertina R.M.: Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A  
Circulation (March 1998), 97 (11), 1037 - 1041
125. Halbmayer W., Haushofer M.A., Schön R.: The prevalence of poor anticoagulant response to activated protein C (APC resistance) among patients suffering from stroke or venous thrombosis and among healthy subjects  
Blood Coagulat. Fibrinolys 5 (1994), 51 - 57
126. Lindblad B., Svensson P.J., Dahlbäck B.: Arterial and venous thromboembolism with fatal outcome and resistance to activated protein C  
Lancet 343 (1994), 917
127. Witt I., Seydewitz H.H., März W.: Increased frequency of the factor V Leiden variant in patients with coronary artery disease  
Ann. Hemat. 70, Suppl. I (1995), A1
128. Cushman M., Bhushan F., Bovill E.: Plasma resistance to activated protein C in venous and arterial thrombosis  
Thrombos Haemostas 72 (1994), 647
129. Bockxmeer F.M., Baker R.I., Taylor R.R.: Premature ischaemic heart disease and the gene for coagulation factor V  
Nature Med (1995), Vol. 1, Number 3, 185
130. Davie E.W., Fujikawa K., Kisiel W.: The coagulation cascade: initiation, maintenance and regulation  
Biochemistry (1991), 30, 10363 - 10370
131. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M.: A Common Genetic Variation in the 3'-Untranslated Region of the Prothrombin Gene is Associated with elevated Plasma Prothrombin Levels and an increase in Venous Thrombosis  
Blood (1996), Vol. 88, No. 10, 3698-3703
132. Nachman R.L.: Thrombosis and atherogenesis: molecular connections  
Blood (1992), 79, 1897 - 1906
133. Degen S.J.F., Roberts H.R.: Molecular basis of thrombosis and hemostasis  
New York, Marcel Dekker, Inc. (1995), 75 - 99
134. Jackson C.M.: Physiology and biochemistry of prothrombin  
In: Haemostasis and Thrombosis  
Edinburgh, UK, Churchill Livingstone (1994), 397 - 438
135. Dahlbäck B.: Inherited Thrombophilia. Resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism  
Blood (1995), 85, 607 - 614
136. Hemker H.C.: Thrombin generation, an essential step in hemostasis and thrombosis  
Bloom A.L., Forbes C.D., Thomas D.T., Tuddenham E.G.D.: Hemostasis and thrombosis (1998)  
Volume 1 and 2
137. R. Swibertus: Polymorphism of the gene coding for human prothrombin  
Blood (1996), 88, 3698 - 3703
138. Franco R.F., Trip M.D., ten Cate H.: The 20210 G to A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease  
British Journal of Haematology (Jan. 1999), 104 (1), 50-54
139. Ferraresi P., Marchetti G., Legnani C.: The heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype is associated with early venous thrombosis in inherited thrombophilis and is not increased in frequency in artery disease  
Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology (Nov. 1997), 17 (11), 2418-2422
140. Redondo M., Watzke H.H., Stucki B.: Coagulation factors II, V, VII and X, prothrombin gene 20210 G to A transition, and factor V Leiden in coronary artery disease: high factor V clotting activity is an independent risk factor for myocardial infarction  
Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology (Apr. 1999), 19 (4), 1020-1025
141. Corral J., Zuazu I., Rivera J.: Clinical and analytical relevance of the combination of prothrombin 20210A/A and factor V Leiden. Results from a large family

- Br J Haematol (1998), 127 - 130
142. Kyrle P.A., Mannhalter C., Beguin S.: Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene  
Arterioscler Thromb Vasc Biol (1998), 18, 1287 - 1291
  143. Zöller B., Holm J., Svensson P.J.: Elevated levels of prothrombin activation fragment 1 and 2 in plasma from patients with inherited APC-resistance and/or protein S deficiency  
Thromb Haemost (1996), 75, 270 - 274
  144. Corral J., Gonzalez-Conejero R., Lozano M.L.: The venous thrombosis risk factor 20210A allele of the prothrombin gene is not a major risk factor for arterial thrombotic disease  
British Journal of Haematology (Nov. 1997), 99 (2), 304 - 307
  145. Arruda V.R., Annichino-Bizzacchi J.M., Goncalves M.S.: Prevalence of the prothrombin gene variant (20210A) in venous thrombosis and arterial disease  
Thrombosis & Haemostasis (Dec. 1997), 78 (6), 1430-1433
  146. Margaglione M., Bancaccio V., Giuliani N.: Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G-A20210 gene variant  
Ann Intern Med (1998), 129, 89 - 93
  147. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M.: A common Prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women  
Blood (1999), Vol. 90, No. 5, 1747 - 1750
  148. Watzke H.H., Schüttrumpf J., Graf S.: Increased prevalence of a polymorphism in the gene coding for human prothrombin in patients with coronary heart disease  
Thrombosis Research (Sep 1997), 87 (6), 521-526
  149. Rosendaal F.R., Doggen C.J., Zivelin A.: Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant  
Thrombosis & Haemostasis (Apr. 1998) 79 (4), 706-708
  150. Grün D.R., Winchester P.H., Brill P.W.: Magnetic resonance imaging of myocardial infarction during prothrombin complex concentrate therapy of hemophilia A  
Pediatr Radiol (1997), 27, 271 - 272
  151. Schüttrumpf J., Panzer S., Watzke H.H.: Distribution of the G/A Polymorphism in prothrombin in patients with coronary heart disease and myocardial infarction  
J Lab Med (1996) 20 (11), 638 - 689, Abstract A61, 11
  152. DeVigneaud V.E.: Trail of Research in sulfur Chemistry and Metabolism, and related Fields  
Ithaca, NY: Cornell University Press (1952) (quoted in ref. 5)
  153. McCully K.S.: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis  
Am J Pathol (1969), 56, 111 - 128
  154. Kang S.-S., Wong P.W.K., Cook H.Y.: Protein-bound homocysteine: A possible risk factor for coronary artery disease  
J Clin Invest (1986); 77; 1482 - 1486
  155. Ueland P.M., Refsum H.: Plasma Homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy  
J Lab Clin Med (1989), 114, 473 - 501
  156. Stampfer M.J., Malinow M.R., Willett W.C.: A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians  
JAMA (1992), 268, 877 - 881
  157. McCully K.S.: Homocysteine and vascular disease  
Nat Med (1996), 2, 386 - 389

158. Kang S.S., Wong P.W., Malinow M.R.: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascula disease  
Ann Rev Nutr (1992), 12, 279 - 298
159. Nehler M.R., Taylor L.M., Porter J.M.: Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review  
Cardiovasc - Surg. (1997), 5 (6), 559 - 567
160. Kang S.-S., Wong P.W.K., Norusis M.: Homocysteinemia due to folate deficiency  
Metabolism (1987), 36, 458 - 462
161. Stabler S.P., Marcell P.D., Podell E.R.: Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry  
J Clin Invest (1998), 81, 466 - 474
162. van Guldener C., Donker J.M., Stehouwer C.D.A.: Homocysteine and atherothrombosis  
N Engl J Med (1998), Vol. 339, No 7, 478
163. Mayer E.L., Jacobsen D.W., Robinson K.: Homocysteine and Coronary Atherosclerosis  
J Am Coll Cardiol (1996), 27, 517 - 527
164. HPLC - Analytik, Zur Bestimmung von Homocystein in Plasma und Serum  
Immun Diagnostik (1997), Bensheim
165. Wu L.L., Hunt S.C., James B.C., Vincent G.M., Williams R.R., Hopkins P.N: Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Early Familial Coronary Artery Disease  
Clinical Chemistry (1994), 40/4, 552 - 561
166. Tsai J.C., Perella M.A., Yoshizumi M.: Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis  
Proc Natl Acad Sci USA (1994), 91, 6369 - 6373
167. Donner M.G., Schwandt P., Richter W.O.: Homocystein und koronare Herzkrankheit  
Fortschritte der Medizin, 115. Jg (1997), Nr. 20 - 21, 24 - 30
168. Lentz S.R., Sadler J.E.: Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by thrombogenic agent homocysteine  
J Clin Invest, (1991), 88, 1906 - 1912
169. Rodgers G.M., Conn M.T.: Homocysteine, an atherogenic Stimulus, reduces Protein C Activation by Arterial and Venous Endothelial Cells  
Blood, Vol. 75, No 4, (1990), 895 - 901
170. Rodgers G.M., Kane W.H.: Activation of endogenous factor V by a homocystein-induced vascular endothelial cell activator  
J Clin Invest (1986), 77, 1909 - 1916
171. Lentz S.R., Sadler E.: Homocystein inhibits von Willebrand factor processing and secretion by preventing transport from the endoplasmic reticulum  
Blood (1993), 81, 683 - 689
172. Mudd S.H., Levy H.L., Skovby F.: Disorders of transsulfuration  
In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. eds: The metabolic basis of inherited diseases, 6th ed. New York: McGraw Hill (1989), 693 - 734
173. Mudd S.H., Uhlendorf B.W., Freeman J.M.: Homocysteinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity  
Biochem Biophys Res Commun (1972), 46, 905 - 912
174. Kluijtmans L.A., van den Heuvel L.P.W.J., Boers G.H.J., Frosst P., Stevens E.M.B.: Molecular Genetic Analysis in Mild Hyperhomocysteinemia: A common Mutation in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene is a genetic risk factor for Cardiovascular Disease  
Am J Hum Genet. (1996), 58, 35 - 41
175. Goyette P., Sumner J.S., Milos R., Duncan A.M.V., Rosenblatt D.S.: Human Methylenetetrahydrofolate Reductase: Isolation of cDNA, mapping and mutation identification  
Nature Genetics (1994), Vol. 7, 195 - 200

176. Malinow M.R., Hyperhomocysteinemia: a common and easily reversible risk factor for occlusive atherosclerosis  
Circulation (1990), 81, 2004 - 2006
177. Kang S-S., Zhou J., Wong PWK.: Intermediate homocysteinemia: a thermolabil variant of methylenetetrahydrofolate reductase  
Am J Hum Genet. (1988), 43, 414 - 421
178. Deloughery T.G., Evans A., Sadeghi A.: Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase: correlation with homocysteine metabolism and late-onset vascular disease  
Circulation (1997), 95, 21 - 23
179. Schmitz C., Lindpainter K., Verhoef P.: Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. A case control study.  
Circulation (Oct. 1996), 94 (8), 1812 - 1814
180. Kang S.-S., Wong P.W.K., Susmano A., Sora J. Norusis M., Ruggie N.: Thermolabile Methylenetetrahydrofolate Reductase: An inherited Risk Factor for Coronary Artery Disease  
Am J Hum Genet. (1991), 48, 536 - 545
181. Kang S.-S., Wong P.W.K., Zhou J.: Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in patients with coronary artery disease  
Metabolism (1988), 37, 611 - 613
182. Arruda V.R., von Zuben P.M., Chiaparini L.C.: The mutation Ala677 -- Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis  
Thromb Haemost (1997), 77, 818 - 821
183. Kang S.-S., Passen E.L., Ruggie N., Wong P.W.K., Sora H.: Thermolabile Defect of Methylenetetrahydrofolate Reductase in Coronary Artery Disease  
Circulation (1993), 88, 1463 - 1469
184. Ma J., Stampfer M.J., Hennekens C.H.: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians  
Circulation (1996), 94, 2410 - 2416
185. van Bockxmeer F.M., Mamotte C.D., Vasikaran S.D.: Methylenetetrahydrofolate reductase gene and coronary artery disease  
Circulation (1997), 95, 21 - 23
186. J.W. Kirklin, D.C. Naftel, E.H. Blackstone: Summary of a consensus concerning death and ischemic events after coronary artery bypass grafting  
Circulation (1989), 79 (Suppl I), I81 - I91
187. P. Sergeant, E. Lesaffre, W. Flameng: Internal mammary artery: Methods of use and their effect on survival  
Eur J Cardiothorac Surg (1990), 4, 72 - 78
188. Lie M.W., Roubin G.S., King S.B.: Restenosis after coronary angioplasty: Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia  
Circulation (1989), 79, 1374 - 1387
189. L. Campeau, M. Enjalbert, J. Lesperance: Atherosclerosis and late closure of aortocoronary saphenous vein grafts: Sequential angiographic studies at 2 weeks, 1 year, 5 to 7 years, and 10 to 12 years after surgery  
Circulation (1983), 68 (Suppl II), II1 - II7
190. Solymoss B.C., Nadeau P., Millette D.: Late thrombosis of saphenous vein coronary bypass grafts related to risk factors  
Circulation (1988), 78, Suppl. II:I 140, I 143
191. Pearson T., Rappaport E., Criqui M. et al.: Optimal risk factor management in the patient after coronary revascularization  
Circulation (1994), 90, 3125 - 3133

192. Fuster V., Vorchheimer D.A.: Prevention of Atherosclerosis in Coronary-Artery Bypass Grafts  
New Engl J Med (1997), 336, 3, 212 - 213
193. Fremes S.E., Levington C., Naylor C.D.: Optimal antithrombotic therapy following aortocoronary bypass: a meta-analysis  
Eur J Cardiothorac Surg (1993), 7, 169 - 180
194. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts  
N Engl J Med (1997), 336, 153 - 162
195. O.N. Nwasokwa: Coronary artery bypass graft disease  
Ann Intern Med (1995), 123, 528 - 545
196. Newton C.R., Graham A.: PCR  
Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford (1994)
197. Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F.: A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells  
Nucleic Acids Res (1988), 16, 1215
198. Schnee-Griese J., Linder S.: DNA Extraction for PCR, Phenol/Chloroform versus Chelex - a comparative study  
Landeskriminalamt Baden-Württemberg, Germany (1996)
199. Newton C.R., Graham A.: PCR  
Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford (1994)
200. Unkelbach K., Kalb R., Santoso S.: Genomic RFLP typing of human platelet alloantigens Zw, Ko, Bak and Br (HPA-1, 2, 3, 5)  
British Journal of Haematology (1995), 89, 169 - 176
201. Inbal A., Freimark D., Modan B.: Synergistic effects of prothrombotic polymorphisms and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young males  
Blood (Apr. 1999), 93 (7), 2186 - 2190
202. Falk E.: Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death  
Circulation (1985), 71, 699 -708
203. Sherman C.T., Litvack F., Grundfest W.: Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris  
N Engl J Med (1986), 315, 913 - 919
204. Davies M.J.: The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis  
Thromb Res (1996), 82, 1 - 32
205. McGill H.C.: Risk factors for coronary atherosclerosis  
Adv Exp Med Biol (1978), 104, 273 - 280
206. Farmer J.A., Gotto A.M.: Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease  
in Braunwald E: Heart Disease, Philadelphia, PA, Saunders (1997), 1126
207. Nordoy A.: Haemostatic factors in coronary heart disease  
J intern Med (1993), 233, 377 - 383
208. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes  
New Engl J Med (1992), 326, 242 - 250
209. Yarnell J.W.G., Baker I.A., Sweetnam P.M.: Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell collaborative heart diseases studies  
Circulation (1991), 83, 836

210. Thaulow E., Erikssen J., Sandvik L.: Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men  
*Circulation* (1991), 84, 613,
211. Wiman B., Hamstein A.: Correlations between fibrinolytic function and acute myocardial infarction  
*Am J Cardiol* (1990), 66, 54G
212. Meade T.W., Mellows S., Brozovic M.: Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study  
*Lancet* (1986), 2, 533 - 537
213. Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D.M.: Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris  
*N Engl J Med* (1995), 332, 635
214. Stormorken H., Sakariassen K.S.: Hemostatic risk factors in arterial thrombosis and atherosclerosis: The thrombin-fibrin and platelet-vWF axis  
*Thromb Res* (1997), 88, 1 - 25
215. Marenberg M.E., Risch N., Berkman L.F.: Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins  
*New Engl J Med* (1994), 330, 1041 - 1046
216. Miletich J.P., Prescott S.M., White R.: inherited predisposition to thrombosis  
*Cell* (1993), 72, 477 - 480
217. Cambien F., Poirier O., Lecerf L.: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction  
*Nature* (1992), 359, 641 - 643
218. Hegle R.A., Huang L.-S., Herbert P.N.: Apolipoprotein B-gene DNA polymorphism associated with myocardial infarction  
*New Engl J Med* (1986), 315, 1509 - 1515
219. Behague I., Poirier O., Nicaud V.: Beta-fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction  
*Circulation* (1996), 93, 440 - 449
220. Iacovello L., Castelnuovo A., Knijff P.: Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction  
*N Engl Med* (1998), 338, 79 - 85
221. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M.: Factor V Leiden increases the risk of myocardial infarction in young women  
*Blood* (1997), 89, 2817 - 2821
222. D'Àngelo A., Selhub J.: Homocysteine and thrombotic disease  
*Blood* (1997), 90, 1 - 11
223. Ridker P.M., Hennekens C.H., Schmitz C.:  $PI^{A1/A2}$  polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis  
*Lancet* (1997), 349, 385 - 383
224. Nilesh J.S., Lodwick D.: Glycoprotein IIIa polymorphism and risk of myocardial infarction  
*Cardiovasc. Research* 33 (1997), 693 - 697
225. Komiyama N., Nakanishi S., Nishiyama S.: Intravascular imaging of serial changes of disease in saphenous vein grafts after coronary artery bypass grafting  
*Am Heart J* (1996), 132, 30 - 40
226. Campeau L., Knatterud G., Domanski M.: The effect of aggressive lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Low-Dose Anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary artery bypass grafts  
*N Engl J Med* (1997), 336, 153 - 62

227. Chesebro J.H., Webster M.W.I., Zoldhelyi P.: Antithrombotic therapy and progression of coronary artery disease: antiplatelet versus antithrobins  
Circulation (1992), 86 (Suppl. III), III-100 - 110
228. Goldman S., Copeland J., Moritz T.: Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery: effects of aspirin: results of a VA cooperative study  
Circulation (1994), 89, 1138 - 1143
229. Henderson W.G., Goldman S., Copeland J.G.: Antiplatelet or anticoagulant therapy after coronary artery bypass surgery  
a meta-analysis of clinical trials  
Ann Intern Med (1989), 111, 743 - 750
230. Walter D.H., Schächinger V., Elsner V.I.: Platelet glycoprotein IIIa polymorphism and risk of coronary stent thrombosis  
Lancet (1997), 350, 1217 - 1219
231. Abbate R., Marcucci R., Camacho-Vanegas O.: Role of platelet glycoprotein PL(A1/A2) polymorphism in restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty  
American Journal of Cardiology (Aug. 1998), 82 (4), 524 - 525
232. McFarland G. J.: Platelet Immunology and Alloimmunization  
Bloom A.L., Forbes C.D., Thomas D.T, Tuddenham E.G.D.: Hemostasis and Thrombosis (1998)  
Volume 1 and 2
233. Fuster V., Jang I.K.: Role of platelet-inhibitor agents in coronary artery disease  
Textbook of interventional cardiology 2nd ed. Vol. 1, Philadelphia (1994), 3 - 22
- 234.. Prohaska W., Mannebach H., Schmidt M.: Evidence against heterozygous coagulation factor V 1691 G -- A mutation with resistance to activated protein C being a risk factor for coronary artery disease and myocardial infarction  
J Mol Med (1995), 73, 521 - 524
- 235.. Amowitz L.L., Komaroff A.L., Miletič J.P.: Factor V Leiden is not a risk factor for myocardial infarction among young women (letter)  
Blood (Feb. 1999), 93 (4), 1432 - 1433
236. Emmerich J., Aiach M.: Mutation in the factor V gene and the risk of myocardial infarction  
Engl J Med (1995), 880 - 881
237. Holm J., Zöller B., Svensson P.J.: Myocardial infarction associated with homozygous resistance to activated protein C  
Lancet (1994), 344, 952 - 953
238. Heinrich J., Budde T., Assmann G.: Mutation in the factor V gene and the risk of myocardial infarction  
N Engl J Med (1995), Vol 333, No 13, 881
239. Greengard J.S., Eichinger S., Griffin J.H.: Variability of thrombosis among homozygous siblings with resistance to activated protein C due to an Arg -- Gln mutation in the gene for factor V  
N Engl J Med (1994), 331, 1559 - 1562
240. Ridker P.M., Hennekens C.H., Lindpaintner K.: Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men  
N Engl J Med (1995); 332; 912 - 917
241. Vargas M., Soto I., Pinto C.R.: The prothrombin 20210A allele and the factor V Leiden are associated with venous thrombosis but not with early coronary artery disease  
Blood Coagulation & Fibrinolysis (Jan. 1999), 10 (1), 39 - 41
242. Gardemann A., Arsic T., Katz N.: The factor II G20210A and factor V G1691A gene transitions and coronary heart disease  
Thrombosis & Haemostasis (Feb. 1999), 81 (2), 208 - 213

243. Verstraete M., Brown B.G., Chesebro J.H.: Evaluation of antiplatelet agents in the prevention of aorto-coronary bypass occlusion  
Eur Heart J (1986), 7, 4 - 13
244. Eritsland J., Gjonnes G., Sandset P.M.: Activatd protein C resistance and graft occlusion after coronary artery bypass surgery  
Thrombosis Research (1995), Vol. 79, No. 2, 223 - 226
245. Moor E., Silveira A., van't Hooft F.: Coagulation factor V (Arg 506 - Gln), mutation and early saphenous vein graft occlusion after coronary artery bypass grafting  
Thrombosis & Haemostasis (Aug. 1998), 80 (2), 220 - 224
246. Simioni P., Prandani P., Lensing A.W.A.: Factor V Leiden and Thrombophilia  
N Engl J Med (1997), 6, 399 - 403
247. Coughlin S.R.: Thrombin receptor structure and function  
Thromb Haemost (1993), 66, 184 - 187
248. Franco R.F., Santos S.E., Elion J.: Prevalence of the G20210A polymorphism in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene in different human populations  
Acta Haematologica (1998), 100 (1), 9 - 12
249. Dilley A., Austin H., Hooper W.C.: Prevalence of the prothrombin 20210 G to A variant in blacks: infants, patients with venous thrombosis, patients with myocardial infarction, and control subjects  
Journal of Laboratory & Clinical Medicine (Dec. 1998), 132 (6), 452 - 455
250. Hultin M.B., Grimson R.C.: Factor V Leiden, prothrombin 20210 gene variant, and risk of myocardial infarction (letter)  
Circulation (Jan. 1999), 99 (3), 457 - 458
251. de Winter R.J., Middeldorp S., Gaffar S.: Acute myocardial infarction with large bilateral intracoronary thrombi in a young patient with the prothrombin 20210 G to A mutation  
Catheterization & Cardiovascular Diagnosis (Aug. 1998), 44 (4), 427 - 430
252. Arruda V.R., Siquiera L.H., Chiaparin L.C.: Prevalence of the prothrombin gene variant 20210 G to A among patients with myocardial infarction  
Cardiovascular Research (Jan. 1998), 37 (1), 42 - 45
253. Vicente V., Gonzalez-Conejero R., Rivera J.: The prothrombin gene variant 20210A in venous and arterial thromboembolism  
Haematologica (Apr. 1999), 84 (4), 356 - 362
254. Howard T.E., Marusa M., Channell C.: A patient homozygous for a mutation in the prothrombin gene 3'-untranslated region associated with massive thrombosis  
Blood Coagul Fibrinol (1997), 8, 316 - 319
255. Ridker P.M., Hennekens C.H., Miletich J.P.: G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men  
Circulation (March 1999), 99 (8), 999 - 1004
256. Eikelboom J.W., Baker R.I., Parsons R.: No association between the 20210 G/A prothrombin gene mutation and premature coronary artery disease  
Thrombosis & Haemostasis (Dec. 1998), 80 (6), 878 - 880
257. Prohaska W., Schmidt M., Mannebach H.: The prevalence of the prothrombin 20210 G to A mutation is not increased in angiographically confirmed coronary artery disease (letter)  
Thrombosis & Haemostasis (Jan 1999), 81 (1), 161 - 162
258. Croft S.A., Daly M.E., Steeds R.P.: The prothrombin 20210A allele and its association with myocardial infarction  
Thrombosis & Haemostasis (Jun 1999), 81 (6), 861 - 864
259. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M.: A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women  
Blood (Sep. 1997), 90 (5), 1747 - 1750

260. Ludlam C.A.: Assessment of platelet function  
Bloom A.L., Forbes C.D., Thomas D.T., Tuddenham E.G.D.: Hemostasis and thrombosis (1998)  
Volume 1 and 2
261. Pathogenesis of Vascular Disease and Thrombosis  
Homocysteinemia and Thrombosis (1997), Vol. 71, No. 5, 347 - 354
262. Schmitz C., Lindpainter K., Verhoef P.: Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction: a case-control study  
Circulation (1996), 94, 1812 - 1814
263. Brugada R., Marian A.J.: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene is not a major risk of coronary artery disease or myocardial infarction  
Atherosclerosis (Jan. 1997), 128 (1), 107 - 112
264. Anderson J.L., King G.J., Thomson M.J.: A mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is not associated with increased risk for coronary artery disease or myocardial infarction  
Journal of the American College of Cardiology (Nov. 1997), 30 (5), 1206 - 1211
265. Ferrer-Antunes C., Palmeiro A., Morais J.: The mutation C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene as a risk factor for myocardial infarction in the Portuguese population (letter)  
Thrombosis & Haemostasis (Sep. 1998), 80 (3), 521 - 522
266. Arai K., Yamasaki Y., Kajimoto Y.: Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with carotid artery wall thickening and myocardial infarction risk in NIDDM  
Diabetes (Dec. 1997), 46 (12), 2102 - 2104
267. Reinhardt D., Sigusch H.H., Vogt S.F.: Absence of association between a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of coronary artery disease  
European Journal of Clinical Investigation (Jan 1998), 28 (1), 20 - 23
268. Jacques P.F., Bostom A.G., Williams R.R., Ellison R.C., Eckfeldt J.H.: Relation between Folate Status, a common Mutation in Methylenetetrahydrofolate Reductase, and Plasma Homocysteine Concentration  
Circulation (1996), 93, 7 - 9
269. Gardemann A., Weidemann H., Philipp M.: The TT genotype of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism is associated with the extent of coronary atherosclerosis in patients at high risk for coronary artery disease  
European Heart Journal (Apr. 1999), 20 (8), 584 - 592
270. Malinow M.R.: Role of Plasma Homocysteine in Arterial occlusive Diseases  
Clinical Chemistry (1994), Vol. 40, No. 6, 857 - 858
271. Clarke R., Daly L., Robinson K.: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease  
N Engl J Med (1991), 324, 1149 - 1155
272. Kluijtmans L.A.J., Kastelein J.J.P., Lindemans J.: Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease  
Circulation (1997), Vol. 96, No 8, 2573 - 2577
273. Frosst P., Blom H.J., Milos R., Goyette P., Sheppard C.A.: A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase  
Nature Genetics (1995), Vol. 10, 111 - 113
274. Genest J.J., McNamara J.R., Salem D.N.: Plasma homocysteine levels in men with premature coronary artery disease  
J Am Coll Cardiol (1990), 16, 1114 - 1119
275. Ueland P.M., Refsum H., Brattström L.: Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB Jr. editor. Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function. New York: Marcel Dekker (1992), 183 - 236

276. Franklin H., Epstein M.D.: Homocysteine and atherothrombosis  
N Engl J Med (1998), Vol. 338, No 15, 1042 - 1050
277. van Guldener C., Donker J.M., Stehouwer C.D.A.: Homocysteine and atherothrombosis  
N Engl J Med (1998), Vol. 339, No 7, 478
278. Stampfer M.J., Malinow M.R.: can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk?  
N Engl J Med (1995), 332, 328 - 329
279. Arnesen E., Refsum H., Bonna K.H.: Serum total homocysteine and coronary heart disease  
Int J Epidemiol (1995), 24, 704 - 709
280. Wilcken D.E.L., Wang X.L.: Methylene tetrahydrofolate reductase mutation, homocysteine, and coronary artery disease  
Circulation (1997), Vol. 96, No 8, 2738 - 2739
281. Eritsland J., Arnesen H., Seljeflot I.: Influence of serum lipoprotein (a) and homocysteine levels on graft patency after coronary artery bypass grafting  
Am J Cardiol (1994), 74, 1099 - 1102
282. Fuster V.: Mechanisms leading to myocardial infarction insights from studies of vascular biology  
Circulation (1994), 90, 2126
283. Ridker P.M., Stampfer M.J.: Assessment of genetic markers for coronary thrombosis: promise and precaution  
Lancet (Feb. 1999), 353 (9154), 687 - 688
284. Scharf R.E., Deitenbeck R., Giers G., Zotz R.B.: Increased binding of soluble fibrinogen to the platelet glycoprotein (GP) IIb-IIIa receptor related to the polymorphism of the GPIIIa gene (HPA-1b/PL<sup>A2</sup>)  
Blood (1997) 256a, 90 (Suppl 1, Part 1 of 2)
285. Ridker P.M., Hennekens C.H., Selhub J.: Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism  
Circulation (1997), 95, 1777 - 1782

## VI Anhang

### Abkürzungen

APC	aktiviertes Protein C
ASRA	Allel-spezifische-Restriktionsenzym-Analyse
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
Bp	Basenpaare
CTP	Cytosintriphosphat
Chron.	chronisch
Cl	Chlor
Diabetes mel.	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNTPs	Desoxyribonukleotidphosphate
EDTA	Ethylendiamintetraacetatsäure
EKG	Elektrokardiogramm
fam. Disp.	familiäre Disposition
FVL	Faktor-V-Leiden
GP	Glykoprotein
GTP	Guanintriphosphat
HPA	Human platelet antigen
Hyperlipopr.	Hyperlipoproteinämie
K	Kalium
KHK	koronare Herzkrankheit
LCA	linke Koronararterie
MI	Myokardinfarkt
Min.	Minuten
MTHFR	Methyl-tetra-hydrofolsäure-Reduktase
NIDDM	Nicht-Insulin abhängiger Diabetes mellitus
Na	Natrium
NO	Stickstoffmonoxid
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OLA	Oligonukleotidligations-Assay

OP	Operation
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	rechte Koronararterie
RCX	ramus circumflexus
RIVA	ramus interventriculare anterior
RIVP	ramus interventriculare posterior
Sek.	Sekunden
TTP	Thymidintriphosphat
VWF	van Willebrand Faktor
vgl.	vergleiche
Z.n.	Zustand nach

Danksagung:

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. E. Gams für die Überlassung des Themas bedanken.

Mein Dank gilt ebenfalls den Betreuern dieser Dissertation, Herrn Professor Dr. med. M.

Klein

und Oberarzt Dr. Zotz, für ihr hilfreiches Entgegenkommen bei allen auftretenden Fragen.

Besonderen Dank möchte ich Oberarzt Dr. Zotz aussprechen, der mir bei der statistischen Bearbeitung dieses Themas stets behilflich war.

Weiterhin möchte ich dem HLM-Labor-Team, insbesondere Frau Maruhn, für die tatkräftige Unterstützung bei der Probenverarbeitung, danken. Ohne deren Hilfe wäre eine so schnelle Bearbeitung der vielen Patientenproben nicht möglich gewesen.

Veröffentlichung:

Aus dieser Studie ging folgende Veröffentlichung hervor:

Prospective Analysis after Coronary-artery Bypass Grafting: Platelet GP IIIa Polymorphism (HPA-1b) is a Risk Factor for Bypass Occlusion, Myocardial Infarction, and Death

Thromb Haemost 2000, 83, 404 - 407

## LEBENS LAUF

<b>Name</b>	Neudert, geb. Moser
<b>Vorname</b>	Christiane, Annemarie, Helga
<b>Geburtsdatum</b>	18.09.1967
<b>Geburtsort</b>	Neumünster
<b>Familienstand</b>	verheiratet, eine Tochter
<b>Staatsangehörigkeit</b>	Deutsch
<b>Eltern</b>	Wilfried Moser, Versicherungsfachkaufmann Helga Moser, geb. Danker, Buchhalterin
<b>1974 - 1978</b>	Grundschule
<b>1978 - 1987</b>	Gymnasium
<b>Mai 1987</b>	Allgemeine Hochschulreife
<b>1987 - 1989</b>	Ausbildung zur Medizinisch Technischen Assistentin
<b>Okt. 1990 - 1992</b>	Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg
<b>Sep. 1992</b>	Ärztliche Vorprüfung
<b>Okt. 1992 - 1997</b>	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
<b>Mai 1997</b>	Staatsexamen Humanmedizin
<b>Jan. - Juli 1998</b>	Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, Unikliniken Düsseldorf Prof. Dr. E. Gams
<b>Juli 1998 - Jan 1999</b>	Orthopädische Praxis PD Dr. P. Wehling, Düsseldorf
<b>Feb. 1999 – Feb. 2000</b>	Internistische Abteilung, Westmorland General Hospital, England
<b>seit Feb. 2000</b>	Internistische Praxis Dr. W. Marten, Düsseldorf

Christiane Neudert

Untersuchungen zum Einfluß von Human-Platelet-Antigen-1b (HPA-1b), ...

## **Zusammenfassung**

Der Bypass-Frühverschluß innerhalb des ersten Jahres postoperativ stellt eine wichtige Komplikation in der Kardiochirurgie dar. Abhängig vom postoperativen Zeitpunkt können unterschiedliche Ursachen der Stenosierung nach Graftanlage nachgewiesen werden. Hierbei spielt die Unterscheidung von Arteriosklerose bzw. Thrombogenese eine entscheidende Rolle. Vor allem in der frühen Okklusion eines Grafts innerhalb des ersten postoperativen Jahres sind thrombogene Mechanismen, insbesondere die Formation von Plättchenthromben, entscheidend. Aus diesem Grunde führten wir in unserer Studie die Untersuchung innerhalb dieses Zeitraumes für Faktoren durch, die für die plasmatische bzw. thrombozytäre Thrombogenese von Bedeutung sind. Als potentielle Risikofaktoren wurden Human-Platelet-Antigen-1b (HPA-1b), Faktor-V-Leiden, Prothrombin G20210A und Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase 677TT untersucht. In der kardiochirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf wurden in der Zeit vom 1. Januar 1996 bis zum 30. April 1997 insgesamt 800 Patienten am Herzen unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation operiert. Von diesen 800 Patienten konnten aufgrund der geforderten Kriterien 344 in die prospektive Studie aufgenommen werden. Eine Aufteilung der Patienten erfolgte in zwei Gruppen, wobei die eine Gruppe mit 261 Patienten das Kollektiv der Koronarerkrankten und die andere mit 83 Patienten das Kontroll-Kollektiv ohne KHK (angiographisch dokumentiert) darstellte. Durch eine Fragebogenerhebung nach der Operation wurden die klinischen Verlaufparameter ein halbes Jahr und ein Jahr nach der Operation ermittelt. Unter Berücksichtigung von Mehrfachereignissen hatten 20 Patienten (7,7%) ein postoperatives kardiales Ereignis im Sinne eines Myokardinfarktes (5,2%) oder eines Bypass-Verschlusses (2,0%), die Gesamttletalität im Beobachtungszeitraum von einem Jahr lag bei 4,1%. Bei der Verlaufsbeobachtung postoperativ konnte nur das Human-Platelet-Antigen-1b als ein signifikanter hereditärer Risikofaktor für einen Bypass-Verschluß, Myokardinfarkt oder ein Todesereignis nach koronarer Graftanlage nachgewiesen werden. Dabei war das Risiko mehr als 4-fach für ein koronares postoperatives Ereignis in Verbindung mit diesem genetischen Faktor erhöht. Die konventionellen kardialen Risikomarker Cholesterin, Hypertonie und Diabetes mellitus zeigten keine Assoziation mit postoperativen Ereignissen. Ebenso ließ sich für die anderen drei untersuchten Parameter Faktor-V-Leiden, Prothrombin G20210A und Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase 677TT kein signifikanter Zusammenhang mit den genannten postoperativen Komplikationen nach Bypass-Operation nachweisen.

