

Aus dem Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. R. E. Scharf

**Die thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa  
T1565C (HPA-1) und GPIa C807T und das Risiko eines  
vorzeitigen Myokardinfarkts:**

**Ein Modell zur Differenzierung von Risikofaktoren der  
Thrombogenität und Risikofaktoren der Arteriosklerose**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von  
Christian Müller

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Scharf

Korreferent: Prof. Dr. Kelm

**Oma und Opa in Liebe gewidmet**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Grundlagen</b>	<b>1</b>
1.1	Der Myokardinfarkt	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Definition	1
1.1.3	Morphologie/Pathophysiologie	1
1.2	Thrombozytenphysiologie	3
1.3	Risikofaktoren des Myokardinfarkts	7
1.3.1	Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung	7
1.3.2	Risikofaktoren der Thrombogenität	8
1.4	Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen als potentielle Risikofaktoren des Myokardinfarkts	8
1.4.1	GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus	9
1.4.1.1	Funktionelle Studien	11
1.4.1.2	Klinische Studien	13
1.4.2	GPIa C807T-Polymorphismus	15
1.4.2.1	Funktionelle Studien	15
1.4.2.2	Klinische Studien	16
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>Patienten, Material und Methoden</b>	<b>20</b>
3.1	Patienten	20
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.1.2	Definitionen	20
3.1.2.1	Kontrollpersonen	20
3.1.2.2	Koronare Herzerkrankung (KHK)	20
3.1.2.3	Myokardinfarkt (MI)	21
3.1.2.4	Kürzer als ein Jahr zurückliegender Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr)	22
3.1.2.5	Länger als ein Jahr zurückliegender Myokardinfarkt (MI ≥ 1 Jahr)	22
3.1.2.6	GPIIIa T1565C (HPA-1)-Klassifikation	22
3.1.2.7	GPIa C807T-Klassifikation	22
3.1.2.8	Hypercholesterinämie	22
3.1.2.9	Rauchen	22
3.1.2.10	Diabetes mellitus	23
3.1.2.11	Hypertonie	23
3.1.2.12	Hyperfibrinogenämie	23
3.1.2.13	Übergewicht	23
3.1.3	Charakteristik des Studienkollektivs	23
3.2	Material	25
3.2.1	Geräte	25
3.2.2	Chemikalien	26
3.3	Methoden	28
3.3.1	Klinische Parameter	28
3.3.2	Klinisch-chemische Parameter	28
3.3.3	Genotypisierung	29
3.3.3.1	Molekulargenetische Methoden allgemein	29
3.3.3.1.1	Isolierung von genomischer DNA	29
3.3.3.1.2	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	29
3.3.3.1.3	Enzymatische Restriktion des DNA-Amplifikats	30
3.3.3.1.4	Gelelektrophorese und Silberfärbung	30

3.3.3.1.5	Genotypisierung mittels Schmelzpunktanalyse unter Verwendung allelspezifischer fluoreszenzfarbstoffmarkierter Hybridisierungs sonden auf dem Light-Cycler™	30
3.3.3.2	Molekulargenetische Methoden speziell	31
3.3.3.2.1	Genotypisierung des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus	31
3.3.3.2.2	Genotypisierung des GPIa C807T-Polymorphismus	37
3.3.4	Statistik	41
3.3.4.1	Genotypenverteilung	41
3.3.4.2	Vergleich von Prävalenzen	41
3.3.4.3	Interaktionen	42
3.3.4.4	Lifetable-Analyse	42
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>44</b>
4.1	Genotypenverteilung	44
4.1.1	GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus	44
4.1.2	GPIa C807T-Polymorphismus	44
4.2	Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen und konventionelle Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung	45
4.2.1	Prävalenz der Risikofaktoren bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Kontrollpersonen	45
4.2.2	Risikofaktoren in Abhängigkeit von dem Grad der koronaren Herzerkrankung	47
4.3	Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen und Myokardinfarkt	48
4.3.1	Prävalenzen von HPA-1b und GPIa 807TT bei Patienten mit Myokardinfarkt und Kontrollpersonen	49
4.3.2	Prävalenzen von HPA-1b und GPIa 807TT bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und Kontrollpersonen	49
4.3.3	Prävalenzen von HPA-1b und GPIa 807TT bei Patienten mit Myokardinfarkt und Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt	50
4.3.4	Prävalenzen von HPA-1b und GPIa 807TT bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt	50
4.3.5	Interaktion der thrombozytären Rezeptorpolymorphismen und der konventionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung	51
4.4	Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen und vorzeitiger Myokardinfarkt	51
4.4.1	Abhängigkeit von dem Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts und von dem zeitlichen Abstand zum Myokardinfarkt	52
4.4.2	Lifetable-Analyse von Patienten mit Myokardinfarkt	54
4.4.3	Lifetable-Analyse von Patienten mit Myokardinfarkt in Abhängigkeit von dem Grad der koronaren Herzerkrankung	54
4.4.3.1	1-Gefäßerkrankung	54
4.4.3.2	2-Gefäßerkrankung	55
4.4.3.3	3-Gefäßerkrankung	55
4.4.3.4	Vergleichende Darstellung von 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung	60
4.4.4	Lifetable-Analyse von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt	63
4.4.5	Lifetable-Analyse von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt in Abhängigkeit von dem Grad der koronaren Herzerkrankung	63
4.4.5.1	1-Gefäßerkrankung	63
4.4.5.2	2-Gefäßerkrankung	63

4.4.5.3	1- oder 2-Gefäßerkrankung.....	64
4.4.5.4	3-Gefäßerkrankung .....	64
4.4.5.5	Vergleichende Darstellung von 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung.....	70
4.4.5.6	Vergleichende Darstellung von 1- oder 2-Gefäßerkrankung und 3-Gefäßerkrankung .....	73
4.4.5.7	Einfluß konventioneller Risikofaktoren auf das zeitliche Auftreten des Myokardinfarkts .....	76
4.4.5.7.1	1- oder 2-Gefäßerkrankung.....	76
4.4.5.7.2	3-Gefäßerkrankung .....	76
4.4.6	Lifetable-Analyse von Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt .....	76
4.4.7	Lifetable-Analyse von Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt in Abhängigkeit von dem Grad der koronaren Herzerkrankung.....	77
4.4.8	Lifetable-Analyse von Frauen mit Myokardinfarkt bzw. kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt .....	77
4.4.9	Interaktion der thrombozytären Rezeptorpolymorphismen und der konventionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung.....	78
4.4.10	Kombinierter Effekt von HPA-1b und GPIa 807TT.....	79
4.4.10.1	1- oder 2-Gefäßerkrankung.....	79
4.4.10.2	3-Gefäßerkrankung .....	79
4.4.11	Einfluß der thrombozytären Rezeptorliganden von-Willebrand-Faktor und Fibrinogen sowie des ultrasensitiven C-reaktiven Proteins .....	82
4.4.11.1	Von-Willebrand-Faktor.....	82
4.4.11.1.1	1- oder 2-Gefäßerkrankung .....	82
4.4.11.1.2	3-Gefäßerkrankung .....	82
4.4.11.2	Fibrinogen.....	83
4.4.11.2.1	1- oder 2-Gefäßerkrankung .....	83
4.4.11.2.2	3-Gefäßerkrankung .....	83
4.4.11.3	Ultrasensitives C-reaktives Protein.....	83
4.4.11.3.1	1- oder 2-Gefäßerkrankung .....	83
4.4.11.3.2	3-Gefäßerkrankung.....	83
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>90</b>
5.1	Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen und Risiko einer koronaren Herzerkrankung .....	90
5.2	Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen und Risiko eines Myokardinfarkts.....	91
5.3	Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen und Risiko eines vorzeitigen Myokardinfarkts .....	92
5.4	Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen als Risikofaktoren der Plättchenthrombogenität .....	93
5.5	Implikationen .....	96
5.6	Spezielle Aspekte .....	100
5.7	Limitierungen.....	103
5.8	Ausblick und Perspektiven.....	103
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>106</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>109</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>133</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>134</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
ADP	Adenosindiphosphat
ASRA	allelspezifische Restriktionsenzym-Analyse
BMI	Body-Mass-Index
bp	Basenpaar
C	Cytosin
95% CI	95%-Konfidenzintervall
CK	Creatinkinase
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleotidtriphosphat
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
G	Guanin
GP	Glykoprotein
HPA	humanes Plättchenantigen
KHK	koronare Herzerkrankung
LDL	low density lipoprotein
LP(a)	Lipoprotein (a)
LURIC-Studie	Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health-Studie
MI	Myokardinfarkt
oGTT	oraler Glukose-Toleranztest
PBS	phosphate buffered saline
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
RR	relatives Risiko
T	Thymin
TRAP	thrombin receptor-activating peptide
us-CRP	ultrasensitives C-reaktives Protein
vWF	von-Willebrand-Faktor
vWF-Ag	von-Willebrand-Faktor-Antigen

# 1 Einleitung und Grundlagen

## 1.1 Der Myokardinfarkt

### 1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland erleiden pro Jahr ca. 270.000 Menschen einen Myokardinfarkt, der in mehr als einem Drittel der Fälle letal endet.<sup>1</sup> Sowohl in Europa als auch in den USA stellt der Myokardinfarkt gegenwärtig die häufigste Todeseinzelursache dar.<sup>2-4</sup>

### 1.1.2 Definition

Der Myokardinfarkt ist definiert als eine ischämisch bedingte Myokardnekrose, der zumeist eine koronare Herzerkrankung zugrunde liegt.<sup>5,6</sup> Am weitest häufigsten stellt die Entstehung eines zum Verschluss führenden koronaren Plättchenthrombus an der Stelle eines rupturierten arteriosklerotischen Plaques das ursächliche pathophysiologische Korrelat des Myokardinfarkts dar.<sup>7-12</sup> Derselbe Mechanismus kann auch zu einer instabilen Angina pectoris<sup>13</sup> und zum plötzlichen Herztod führen.<sup>14</sup> In seltenen Fällen entsteht der zum akuten Myokardinfarkt führende Koronarverschluss auf dem Boden einer koronaren Embolie, einer kongenitalen Anomalie, eines Koronarspasmus oder einer, insbesondere entzündlichen, Systemerkrankung.<sup>15</sup> Regelmäßig ist der Myokardinfarkt folglich an zwei Bedingungen geknüpft: zum einen an das Vorliegen einer Arteriosklerose der Herzkranzgefäße, d.h. einer koronaren Herzerkrankung, und zum anderen an die Bildung eines den Infarkt letztlich auslösenden Blutgerinnsels. Während die koronare Herzerkrankung das Resultat eines jahrzehntelangen, „schleichenden“ Prozesses ist,<sup>3,7</sup> entsteht der Koronarthrombus akut und in Sekundenschnelle.<sup>16</sup>

### 1.1.3 Morphologie/Pathophysiologie

#### 1. Koronarsklerose

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand stellt die Koronarsklerose eine entzündlich-fibroproliferative Reaktion auf eine Endothelschädigung dar.<sup>17-21</sup> Bedingt durch die Wirkung von Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Rauchen, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus oder auch infektiösen Mikroorganismen wie Chlamydia pneumoniae oder Herpesviren kann es initial zu einer endothelialen Dysfunktion mit nachfolgendem Einstrom von Lipoproteinen in die Intima kommen.<sup>4,7,17</sup> Bei der Aufnahme in die Gefäßwand wird insbesondere LDL-Cholesterin oxidiert, was zu entzündlichen Veränderungen der Intima mit konsekutiver Einwanderung von Monozyten und T-Lymphozyten führt.<sup>3,18,22,23</sup> Von den Monozyten abge-

leitete Makrophagen und T-Lymphozyten sind als Mediatoren der Entzündungsreaktion in *jedem* Stadium der Arteriosklerose nachzuweisen.<sup>24,25</sup> Als früheste arteriosklerotische Gefäßläsionen (Typ I nach Stary) treten bereits im Kindesalter in der Intima vereinzelt Lipidablagerungen in den Makrophagen auf, wodurch die sog. Schaumzellen entstehen.<sup>21,26</sup> Neben den Makrophagen beteiligen sich im Stadium der makroskopisch sichtbaren Fettstreifen („fatty streaks“) zunehmend auch die glatten Muskelzellen an der Aufnahme von Lipiden (Typ II),<sup>26-28</sup> bis die extrazelluläre Akkumulation dominiert (Typ III).<sup>29,30</sup> Die Läsionen des Typs I-III stellen vollständig reversible Gefäßwandalterationen dar und führen zu keiner Stenosierung des Lumens.<sup>31</sup> Im weiteren Verlauf konfluiert das extrazelluläre Lipid und verdrängt die glatten Muskelzellen (Typ IV).<sup>29</sup> Als Antwort auf die fortschreitende Lipideinlagerung und etwaige Ablagerungen von thrombotischem Material synthetisieren proliferierende glatte Muskelzellen der Intima Kollagen, wodurch es zu einer Fibrosierung der Plaques kommt (Typ V).<sup>31</sup> Einerseits können Läsionen des Typs IV und V durch bindegewebige Organisation zu einer langsam-progredienten Reduktion des Gefäßquerschnitts führen.<sup>3,4</sup> Anstelle der Lipidakkumulation werden nun stark kalzifizierte (Typ VII) oder weitgehend aus Kollagenschichten bestehende Läsionen gefunden (Typ VIII).<sup>32,33</sup> Histopathologisch stellen sie die Endstufen des Entwicklungsprozesses der arteriosklerotischen Läsionen dar und verlaufen lange klinisch unauffällig. Andererseits können sie sich auch zu „komplizierten Läsionen“ entwickeln, die durch Nekrosen, Fissuren, Erosionen, Ulzerationen, Hämatome oder thrombotische Ablagerungen charakterisiert sind und klinisch einen rasch-progredienten Verlauf nehmen (Typ VI).<sup>3,28,31,33</sup>

## 2. Plaqueruptur

Durch das Aufbrechen der fibrösen Kapsel der komplizierten Läsion (Plaqueruptur) verwandelt sich der bis dato stabile Prozeß der koronaren Arteriosklerose plötzlich in einen lebensbedrohlichen Mechanismus.<sup>4</sup> Prädisponierend für das Einreißen der Plaques sind dünne und kollagenfaserarme fibröse Kappen sowie ausgedehnte Ansammlungen von Schaumzellen und Entzündungszellen.<sup>12,19,34,35</sup> Als Ursachen für die Plaqueruptur werden Blutdruckspitzen, Frequenzanstiege, Änderungen der Katecholaminkonzentration im Serum, zirkadiane Rhythmen, Entzündungsvorgänge und abnorme physische und psychische Belastungen diskutiert.<sup>1,13</sup>

## 3. Thrombose

Die Ruptur des arteriosklerotischen Plaques löst über komplexe Interaktionen von Thrombozyten mit freigelegten Strukturen der verletzten Gefäßwand die letztlich zum Verschuß des

Koronargefäßes und damit zum Myokardinfarkt führende Thrombusbildung aus.<sup>4,7-10,19</sup> Aufgrund der Befunde zahlreicher Obduktionsstudien und der in den ersten Stunden des Infarkts durchgeführten Koronarangiographien konnte der akute thrombotische Koronargefäßverschluss als *die* entscheidende Ursache des akuten transmuralen Myokardinfarkts identifiziert werden.<sup>8,36-39</sup> Die herausragende Bedeutung des Koronarthrombus auf das Infarktgeschehen wird auch durch die hohen Rekanalisationsraten nach thrombolytischer Therapie evident.<sup>40-43</sup>

Im Rahmen der akuten Thrombogenese wiederum kommt den Blutplättchen die zentrale Bedeutung zu: Während bei sehr niedrigen Scherraten (50/s), wie sie im venösen System zu finden sind, Blutgerinnsel größtenteils aus Fibrin bestehen, stellen in stenosierten Arterien, wie den arteriosklerotischen Koronarien, mit Scherraten von über 1000/s Plättchen den Hauptbestandteil dar.<sup>44-48</sup> Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, insbesondere bei dem Auftreten ischämischer Angina-pectoris-Attacken, wurde experimentell eine erhöhte Thrombozytenaktivierung nachgewiesen.<sup>49-54</sup> Die Bestimmung der Plättchenaktivität ermöglichte darüber hinaus die prognostische Einschätzung der myokardinfarktbedingten Mortalität, wobei eine Plättchenhyperreaktivität signifikant mit einer ungünstigen Prognose korrelierte.<sup>55</sup> Durch eine antithrombotische Therapie mit Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel und Glykoprotein IIb-IIIa-Inhibitoren konnte die Inzidenz von akuten koronaren Syndromen, d.h. von instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt, sowohl bei Individuen mit als auch solchen ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen signifikant gesenkt werden.<sup>56-59</sup> Aufgrund dieser Ergebnisse stellt die medikamentöse Thrombozytenfunktionshemmung heute einen elementaren Bestandteil der Primär- und Sekundärprophylaxe des Myokardinfarkts dar. Die herausragende Rolle der Plättchen im Rahmen des akuten Infarktgeschehens wird außerdem durch die Tatsache belegt, daß mehr als der Hälfte aller Myokardinfarkte eine arteriosklerotische Koronargefäßverengung von weniger als 50% zugrunde liegt.<sup>60</sup>

## 1.2 Thrombozytenphysiologie

Der Mechanismus der Blutstillung ist ein komplexer Vorgang, der durch das Zusammenwirken von vaskulären (Blutgefäße), zellulären (Thrombozyten) und plasmatischen (Gerinnungsfaktoren) Komponenten zustande kommt.<sup>61</sup> Weder Thrombozyten noch andere Bestandteile des hämostatischen Prozesses sind in der Lage, zwischen traumatischen Wunden und in der Gefäßwand entstandenen Läsionen zu differenzieren. Deshalb besteht die Gefahr, daß derselbe Mechanismus der primären Hämostase, der einerseits im Rahmen einer physiologischen

Blutstillung nach Trauma den Blutverlust limitiert, auf der anderen Seite zu einem lebensbedrohlichen intravasalen Verschluss führen kann.<sup>62</sup>

In Abhängigkeit von den jeweils vorherrschenden Strömungsverhältnissen, insbesondere der Scherkräfte, dominieren verschiedene Reaktionswege auf dem Weg zur Blutstillung.<sup>44-47</sup> Um den pathophysiologischen Vorgängen bei der Entstehung des Myokardinfarkts gerecht zu werden, soll nachfolgend auf die dominierende thrombozytäre Komponente der Blutstillung unter Bedingungen einer hohen Scherrate von über 1000/s, wie sie in stenosierten Arterien zu finden ist,<sup>63</sup> eingegangen werden.

Die Bildung eines Thrombus kann auf molekularer Ebene in die Phasen Adhäsion, Aggregation, Aktivierung und Sekretion unterteilt werden.<sup>64</sup> Unter physiologischen Bedingungen ist die Verletzung der Gefäßwandintegrität Voraussetzung für eine Thrombusentstehung.<sup>65,66</sup> Durch eine Gefäßwandläsion kommt es zur Freilegung arterieller subendothelialer Strukturen wie Kollagen, Fibronectin oder Laminin.<sup>64</sup> Für jedes dieser extrazellulären Matrixproteine besitzt der Thrombozyt spezifische membranständige Glykoprotein (GP)-Rezeptoren, die den Adhäsionsvorgang steuern. Zu diesen hochaffinen Plättchenrezeptoren gehören insbesondere GPIa-IIa bzw.  $\alpha_2\beta_1$  entsprechend der Integrinomenklatur, GPIb-V-IX, GPIc-IIa ( $\alpha_5\beta_1$ ), GPIc'-IIa ( $\alpha_6\beta_1$ ), GPIIb-IIIa ( $\alpha_{IIb}\beta_3$ ),  $\alpha_v$ -GPIIIa ( $\alpha_v\beta_3$ ) und GPIV (Tab. 1).<sup>63</sup> Ursprünglich wurden diese Rezeptoren durch ihr Fehlen bei der Thrombasthenie Glanzmann-Naegeli (GPIIb-IIIa-Mangel) und beim Bernard-Soulier-Syndrom (GPIb-IX-V-Mangel)<sup>67-69</sup> sowie bei Patienten mit einer mäßigen hämorrhagischen Diathese (GPIa-IIa-Mangel) entdeckt.<sup>70</sup> Mit Ausnahme des GPIb-V-IX-Komplexes weisen sie alle den typischen heterodimeren Aufbau eines Integrins auf, d.h. sie setzen sich aus einer nichtkovalent miteinander verbundenen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheit zusammen.<sup>71,72</sup>

Via Interaktion des kollagenimmobilisierten von-Willebrand-Faktors mit seinem thrombozytären Rezeptor, dem GPIb-V-IX, kommt es zu einem initialen Kontakt zwischen zirkulierenden Plättchen und der beschädigten Gefäßwand (Abb. 1).<sup>46,62,73,74</sup> Der von-Willebrand-Faktor ist ein multimeres Glykoprotein, das von den Endothelzellen synthetisiert, z.T. in der subendothelialen Matrix durch Bindung an Kollagen deponiert, überwiegend jedoch in das Plasma sezerniert wird.<sup>64</sup> Eine Stabilisierung der Plättchenadhäsion erfolgt durch Wechselwirkung von GPIc-IIa mit Fibronectin, GPIc'-IIa mit Laminin und insbesondere von GPIa-IIa mit Kollagen sowie GPIIb-IIIa mit immobilisiertem Fibrinogen und von-Willebrand-Faktor. Die Bindung des Kollagenrezeptors an Kollagen führt entscheidend zur Aktivierung der Thrombozyten.<sup>64,74</sup> Des Weiteren spielt in diesem Zusammenhang die initiale Anheftung des GPIb-V-IX an den kollagenimmobilisierten von-Willebrand-Faktor eine Rolle.<sup>73,79</sup>

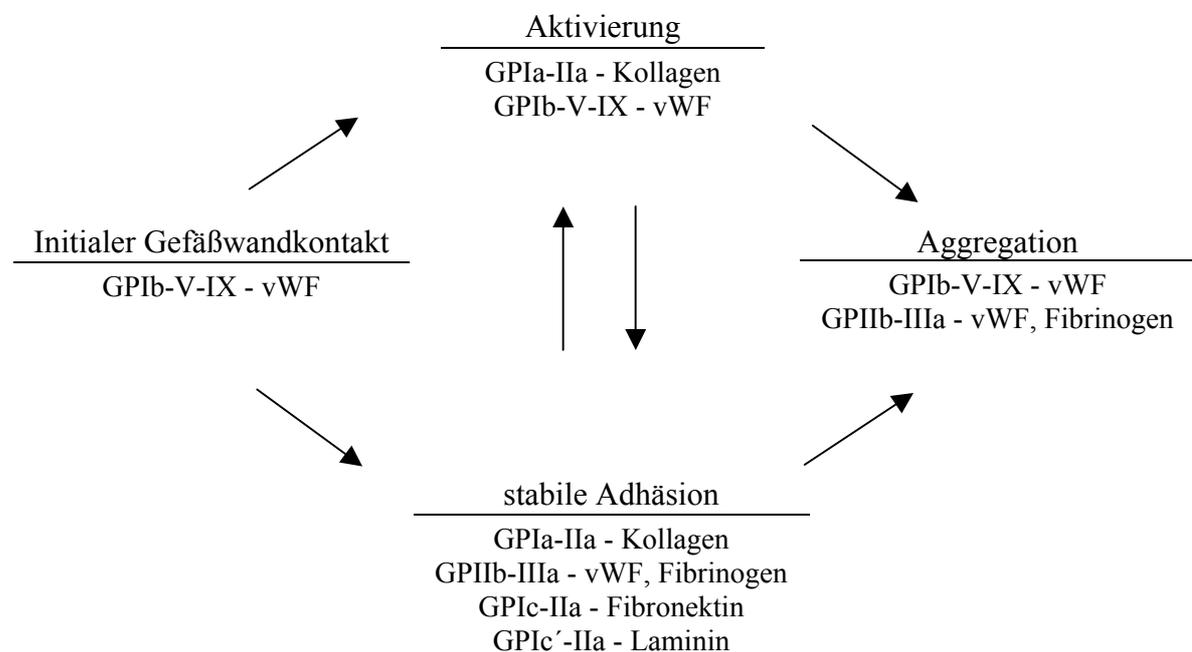
**Tab. 1:** Klassifikation, Funktion und Polymorphismen thrombozytärer Membranglykoprotein (GP)-Rezeptoren (modifiziert nach Scharf<sup>63</sup>)

Plättchenrezeptor	Integrin	Funktion	Liganden	Polymorphismen (nach <sup>75-78</sup> )
GPIa-IIa	$\alpha_2\beta_1$	Adhäsion	Kollagen	GPIa: GPIa C807T HPA-5 (Br, Hc, Zav)
GPIb-V-IX	-	Adhäsion Aggregation	von-Willebrand-Faktor Thrombin	GPIb: HPA-2 (Ko, Sib) VNTR Kozak
GPIc-IIa	$\alpha_5\beta_1$	Adhäsion	Fibronektin	-
GPIc'-IIa	$\alpha_6\beta_1$	Adhäsion	Laminin	-
GPIIb-IIIa	$\alpha_{IIb}\beta_3$	Adhäsion Aggregation	Fibrinogen von-Willebrand-Faktor Fibronektin Vitronektin	GPIIb: HPA-3 (Bak, Lek) GPIIIa: HPA-1 (PI <sup>A</sup> , Zw)
$\alpha_v$ -GPIIIa	$\alpha_v\beta_3$	Adhäsion	Vitronektin Fibrinogen Fibronektin	-
GPIV (GPIIIb)	-	Adhäsion	Thrombospondin Kollagen	-
GPVI	-	Aktivierung Aggregation	Kollagen	GPVI T13254C

Der Prozeß der Aktivierung stellt einen komplexen Vorgang dar. Um eine effektive Abdichtung der Gefäßwandläsion zu gewährleisten, erfahren die Plättchen eine Formveränderung mit Ausbildung von Pseudopodien.<sup>80</sup> Durch aus Arachidonsäure synthetisiertes Thromboxan A<sub>2</sub>, freigesetzte Granulainhaltsstoffe wie ADP und Serotonin sowie auf der Oberfläche bereits aktivierter Plättchen gebildetes Thrombin wird der Aktivierungsprozeß weiter verstärkt.<sup>81,82</sup> Umbauvorgänge der thrombozytären Membranphospholipide ermöglichen die Anlagerung von Gerinnungsfaktoren und die Konversion von Prothrombin zu Thrombin, welches den entstehenden Thrombus letztendlich durch Fibrinvernetzung erst widerstandsfähig macht. Entscheidender Faktor im Rahmen der Aktivierung ist die Überführung des GPIIb-IIIa in einen Rezeptor mit hoher Bindungsaffinität für plasmatisches Fibrinogen und gelösten von-Willebrand-Faktor. Der mit 50.000 bis 80.000 Kopien pro Thrombozyt mengenmäßig am häufigsten vorkommende Membranglykoprotein-Rezeptor GPIIb-IIIa kann im Ruhezustand weder gelöstes Fibrinogen noch gelösten von-Willebrand-Faktor binden.<sup>64,83,84</sup> Davon abzugrenzen ist die Anlagerung von immobilisiertem Fibrinogen während der Stabilisierungsphase der Adhäsion, die im nichtaktivierten Zustand erfolgt.<sup>44,79,85,86</sup> Über Ca<sup>2+</sup>-abhängige intrazelluläre Signaltransduktionsmechanismen kommt es zu einer Konformationsänderung

des GPIIb-IIIa-Rezeptors mit Freilegung hochaffiner Bindungsstellen für Plasma-Fibrinogen und -von-Willebrand-Faktor.<sup>84,87,88</sup> Zusätzlich werden die im inaktivierten Zustand nicht auf der Thrombozytenoberfläche exprimierten ca. 30% der GPIIb-IIIa-Rezeptoren aus intrazellulären Speichern rekrutiert und an die Oberfläche transportiert.<sup>64,69,72,83,87</sup> Die Aktivierung des GPIIb-IIIa ist Voraussetzung für die Aggregation, die Koadhäsion zwischen zwei Plättchen mittels der „interthrombozytären Brückenbildner“ Fibrinogen und von-Willebrand-Faktor.<sup>64</sup>

**Abb. 1:** Sequenz der Plättchenadhäsion und -aggregation unter Bedingungen hoher Scherraten (1500/s; modifiziert nach Ruggeri<sup>62</sup>)



GP: Glykoprotein; vWF: von-Willebrand-Faktor

Unter Bedingungen hoher Scherkräfte, wie sie in arteriosklerotischen Arterien vorherrschen, dominiert die Aggregation via Interaktion des von-Willebrand-Faktors mit dem GPIIb-IIIa über den „klassischen“ Weg einer GPIIb-IIIa-Fibrinogen-Wechselwirkung.<sup>44</sup> Aufgrund seiner multimeren Struktur und seiner hohen Bindungsaffinität gegenüber Plättchen *und* Gefäßwand scheint der von-Willebrand-Faktor in der Lage zu sein, für eine stabile Aggregatbildung zu sorgen.<sup>73,86,89</sup> In der ersten Phase der kalziumabhängigen Aggregation werden die Thrombozyten über „Fibrinogen- bzw. von-Willebrand-Faktor-Brücken“ reversibel miteinander verbunden. Erst nach Degranulation und Sekretion von Thromboxan A<sub>2</sub> und ADP verfestigen sich diese Bindungen und werden irreversibel.<sup>64</sup> Nach neueren Erkenntnissen erfolgt die Aggregation auch über eine Interaktion des von-Willebrand-Faktors mit dem GPIb-V-IX-

Komplex. Allerdings ist für eine dauerhaft stabile Aggregatbildung die Fibrinogenbindung an GPIIb-IIIa erforderlich.<sup>62,73</sup> Durch die Freisetzung von Thromboxan A<sub>2</sub>, ADP, Serotonin und Thrombin sowie vor allem durch die Expression funktioneller GPIIb-IIIa-Rezeptoren auf der Oberfläche adhärenter Thrombozyten werden noch ruhende Plättchen aus der Zirkulation rekrutiert.<sup>63</sup> Diese besitzen die Fähigkeit, rezeptorgebundenes Fibrinogen auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten zu erkennen, lagern sich dem entstehenden Thrombus an und tragen so zum Wachstum bei.<sup>90</sup> Parallel zur Plättchenadhäsion setzt eine Gefäßwandläsion die Gerinnungskaskade in Gang und stabilisiert über die Fibrinvernetzung das sich bildende Plättchenaggregat.<sup>63,91</sup> Die Retraktion des Thrombus sorgt für die endgültige Verfestigung.<sup>80</sup>

### 1.3 Risikofaktoren des Myokardinfarkts

Obwohl die Pathophysiologie des Myokardinfarkts die Phasen Koronarsklerose, Plaqueruptur und Thrombose unterscheidet, wurden in der Vergangenheit als Risikofaktoren des Myokardinfarkts im wesentlichen Risikofaktoren der Arteriosklerose evaluiert. Ein zusätzlicher thrombogener Effekt der untersuchten Risikofaktoren wurde zwar vermutet, jedoch bisher nicht getrennt quantifiziert.

#### 1.3.1 Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung

Risikofaktoren der Arteriosklerose führen zur koronaren Herzerkrankung und mit ihrer Progression zum Myokardinfarkt.<sup>4</sup> Seit den 50er Jahren war und ist es Ziel unzähliger Studien, Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung zu identifizieren.<sup>92</sup> Der Einfluß definierter Faktoren auf die Entstehung und das Fortschreiten der Arteriosklerose gilt inzwischen als gesichert. Diese werden unter dem Begriff *konventionelle* oder *klassische* Risikofaktoren subsumiert. Zu ihnen zählen Hypercholesterinämie,<sup>93</sup> Rauchen,<sup>94,95</sup> Hypertonie,<sup>96-98</sup> Diabetes mellitus,<sup>99-101</sup> Hyperfibrinogenämie<sup>102-105</sup> und Übergewicht.<sup>106,107</sup> Die medikamentöse Senkung des Cholesterinspiegels<sup>108,109</sup> und des Bluthochdrucks,<sup>110,111</sup> die optimale Einstellung eines Diabetes mellitus,<sup>112</sup> die Gewichtsreduktion<sup>101,113,114</sup> sowie die Entwöhnung vom Rauchen<sup>115</sup> haben sich zu essentiellen Bestandteilen der therapeutischen Primär- und Sekundärprophylaxe des Myokardinfarkts entwickelt und haben die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität deutlich reduzieren können.<sup>92</sup>

In den letzten Jahren konnten weitere Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung wie Hyperhomozysteinämie<sup>116-119</sup> sowie erhöhte Konzentrationen von Lipoprotein (a),<sup>120-123</sup> ultrasensitivem C-reaktiven Protein (us-CRP),<sup>124-127</sup> Gerinnungsfaktor VII,<sup>103</sup> Plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1)<sup>128-130</sup> und von-Willebrand-Faktor detektiert werden.<sup>92,104,131</sup> Des weiteren

konnten infektiöse Mikroorganismen wie *Chlamydia pneumoniae* oder Herpesviren<sup>132</sup> sowie die positive Familienanamnese als unabhängige Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung identifiziert werden.<sup>133,134</sup>

### **1.3.2 Risikofaktoren der Thrombogenität**

Eine Differenzierung in Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung auf der einen und Risikofaktoren der arteriellen Thrombose auf der anderen Seite erfolgt in klinischen Studien in der Regel nicht. Allerdings läßt die Tatsache, daß die Inzidenz von akuten thrombotischen Ereignissen nach der Abstinenz vom Rauchen stark zurückgeht, für das Rauchen neben einem arteriosklerotischen einen zusätzlichen thrombogenen Effekt vermuten.<sup>135,136</sup> Dies wird durch den experimentellen Nachweis einer gesteigerten Plättchenaktivierung bei Rauchern unterstützt.<sup>137-139</sup> Über das Rauchen hinaus wird auch für die Risikofaktoren Hypercholesterinämie,<sup>140-143</sup> Hypertonie,<sup>144-146</sup> Diabetes mellitus<sup>147-151</sup> und Hyperfibrinogenämie experimentell ein erhöhter thrombozytärer Aktivierungsgrad gefunden.<sup>152,153</sup> Inwieweit die genannten Risikofaktoren sowohl die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung als auch die Bildung einer koronaren Thrombose fördern, ist bisher nicht abschließend geklärt.

## **1.4 Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen als potentielle Risikofaktoren des Myokardinfarkts**

Aufgrund der zentralen pathophysiologischen Rolle der Plättchen beim Myokardinfarkt stellen genetische Variationen von Thrombozyten und insbesondere thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen potentielle hereditäre Risikofaktoren des Myokardinfarkts dar. Die Bedeutung genetischer Risikofaktoren des Myokardinfarkts zeigt sich in der Tatsache, daß die Inzidenz des ersten Myokardinfarkts in den letzten Jahren nicht zurückgegangen ist, obwohl die mit einer koronaren Herzerkrankung einhergehende Morbidität und Mortalität bedingt durch eine effektive primäre Prävention reduziert werden konnte.<sup>154,155</sup>

Ein Polymorphismus ist eine stabile Variation der DNA-Sequenz, die bei mehr als einem Prozent der Bevölkerung vorkommt.<sup>156</sup> Da eine funktionelle Relevanz hauptsächlich für den GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus und den GPIa C807T-Polymorphismus diskutiert wird,<sup>157,158</sup> sollen im weiteren die bisher publizierten experimentellen und klinischen Untersuchungen zu diesen beiden Polymorphismen dargestellt werden.

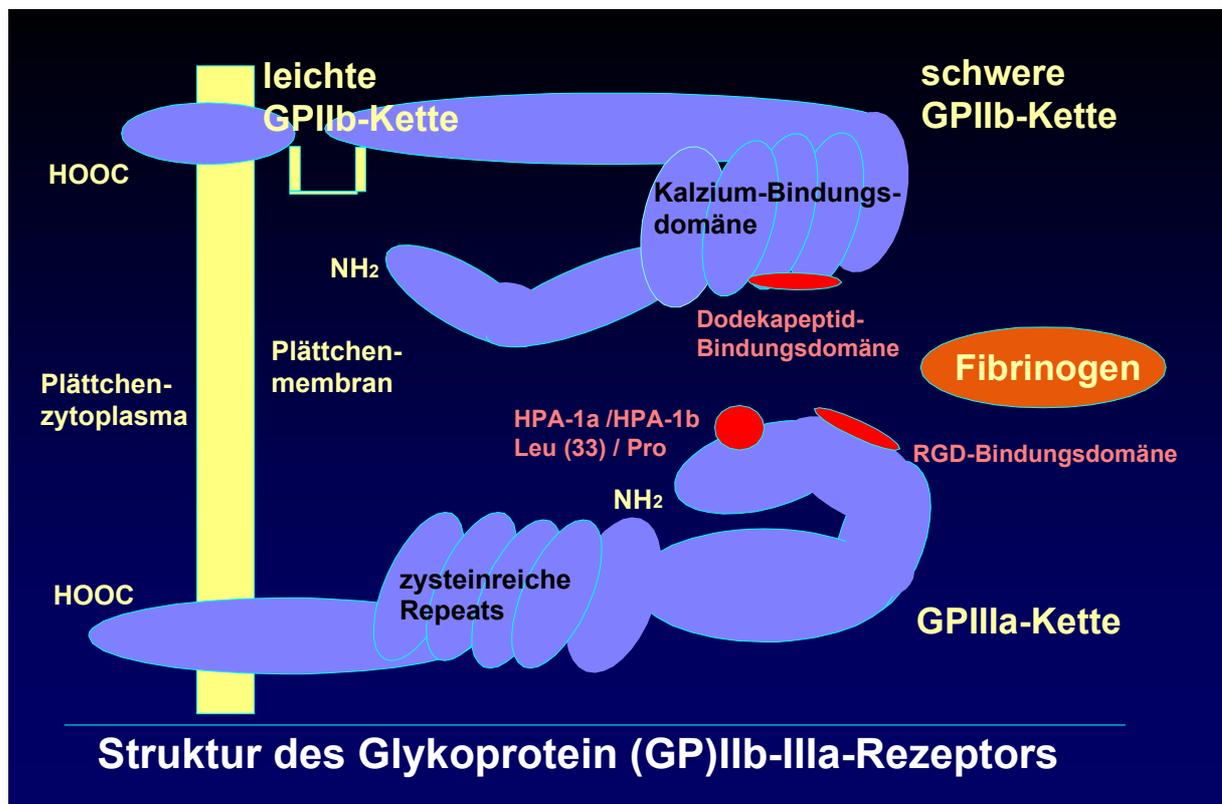
### 1.4.1 GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus

Membranständige thrombozytäre Glykoprotein-Rezeptoren sind polymorph und stellen diallele Alloantigene dar, die unter der Bezeichnung „humane Plättchenantigene“ (HPA) subsumiert und der Reihenfolge ihrer Entdeckung entsprechend durchnummeriert werden.<sup>159-162</sup> Ursprünglich wurden sie in der Transfusionsmedizin aufgrund ihrer immunologischen Eigenschaften entdeckt. Da der Mensch natürlicherweise keine Antikörper gegen diese plättchenspezifischen Antigene besitzt, kann es erst nach einer Sensibilisierung mit thrombozytären Alloantigenen und konsekutiver Antikörperbildung zur klinischen Manifestation kommen. Die Sensibilisierung durch Bluttransfusionen kann Ursache von refraktären Thrombozytentransfusionen sowie der posttransfusionellen Purpura sein.<sup>163</sup> Erfolgt die Sensibilisierung durch den physiologischen Übertritt fetaler Thrombozyten in den mütterlichen Kreislauf im Rahmen einer Schwangerschaft bei bestehender fetomaternalen Inkompatibilität, so kann eine neonatale Alloimmunthrombozytopenie hervorgerufen werden.<sup>63,164</sup> In weitaus den meisten Fällen werden Antikörper gegen das humane Plättchenantigen 1a (HPA-1a) nachgewiesen.<sup>165-167</sup>

Erst vor einigen Jahren wurden die dem thrombozytären Alloantigensystem zugrundeliegenden DNA-Variationen identifiziert. Überwiegend handelt es sich um Punktmutationen, die zum Austausch einer Aminosäure und zu veränderter Antigenität des Membranglykoproteins führen können.<sup>168</sup> Im Jahre 1989 gelang es Newman und Mitarbeitern die molekulare Basis des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus zu entschlüsseln. Während Träger des HPA-1a-Allels an Position 33 des GPIIIa-Moleküls die Aminosäure Leucin aufweisen, besitzen Träger des HPA-1b-Allels dort die Aminosäure Prolin (Tab. 2, Abb. 2). Die Substitution von Cytosin für Thymin an Position 1565 in Exon 2 des GPIIIa-Gens ist für den Austausch der Aminosäuren verantwortlich.<sup>169</sup> Neben Thrombozyten exprimieren auch Endothelzellen, glatte Gefäßmuskelzellen und weitere Zellarten das den HPA-1-Polymorphismus beherbergende GPIIIa-Molekül auf ihrer Oberfläche.<sup>170</sup> In der kaukasischen Bevölkerung wird bei ca. 27-30% der Individuen zumindest ein HPA-1b-Allel gefunden.<sup>178-183</sup> Im Gegensatz zu den für europäische Populationen veröffentlichten HPA-1b-Allelfrequenzen, die relativ konstant bei ca. 15% lagen,<sup>178,180,181,183-186</sup> variierten die HPA-1b-Allelfrequenzen der nichtkaukasischen Populationen je nach Rasse erheblich. Extrem hohen Prävalenzen von 25% für Tunesier und Marokkaner<sup>187</sup> standen solche von 6-8% für farbige US-Amerikaner<sup>188,189</sup> und solche von unter 1% für asiatische Populationen gegenüber.<sup>189-192</sup>

**Tab. 2:** Glykoprotein-Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T

Polymorphismus	Aminosäure-dimorphismus	Vorkommen (nach <sup>72,170-177</sup> )	Plättchen-rezeptor	Rezeptoren/Plättchen (nach <sup>63,64,72,87,88</sup> )	Relevanter Genotyp
GPIa C807T	-	Plättchen Megakaryozyten Fibroblasten Endothelzellen Epithelzellen	GPIa-IIa ( $\alpha_2\beta_1$ )	1.000	GPIa 807TT (ca. 15%)
GPIIIa T1565C	Leu <sub>33</sub> Pro	Plättchen Megakaryozyten Endothelzellen glatte Gefäßmuskeln- zellen	GPIIb-IIIa ( $\alpha_{IIb}\beta_3$ )	50.000- 80.000	HPA-1a/1b + HPA-1b/1b (ca. 27-30%)

**Abb. 2:** Schematische Darstellung des GPIIb-IIIa-Rezeptormoleküls mit Lokalisation des Prolin->Leucin-Austausches an Position 33 von GPIIIa (HPA-1b) und der Fibrinogen-Bindungsdomänen

### 1.4.1.1 Funktionelle Studien

Mittels verschiedener experimenteller Ansätze wurde versucht, einen potentiellen Einfluß des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus auf die Thrombozytenfunktion nachzuweisen und den zugrundeliegenden Mechanismus zu identifizieren. Im Rahmen der „Framingham Offspring Study“ wurde an 1422 Personen die funktionelle Relevanz des HPA-1b-positiven Status anhand von Thrombozytenaggregationsmessungen untersucht.<sup>193</sup> Das Vorhandensein mindestens eines HPA-1b-Allels war durch eine, im Vergleich zu HPA-1a/1a, signifikant niedrigere Schwellenkonzentration für eine adrenalininduzierte Aggregation mit einer erhöhten Plättchenaggregabilität assoziiert.<sup>153,193</sup> Während einige Autoren nach Stimulation mit den Agonisten Adenosindiphosphat (ADP),<sup>193</sup> „thrombin receptor-activating peptide“ (TRAP),<sup>194,195</sup> Adrenalin<sup>196,197</sup> oder Kollagen ebenfalls eine gesteigerte ex vivo-Aggregabilität HPA-1b-positiver Thrombozyten nachweisen konnten,<sup>197</sup> gelangten andere zu konträren Ergebnissen. So fanden sich sowohl erhöhte Schwellenkonzentrationen bei Plättchen von HPA-1b-Trägern<sup>198,199</sup> als auch eine völlige Unabhängigkeit von dem HPA-1-Genotyp.<sup>199-203</sup> Einen Zusammenhang zwischen dem HPA-1b-positiven Status und einer, im Vergleich zu HPA-1a/1a, gesteigerten Bindung von Fibrinogen an GPIIb-IIIa bei Stimulation der Plättchen mit verschiedenen ADP-Konzentrationen konnten einige,<sup>196,204,205</sup> aber nicht alle Studien experimentell nachweisen.<sup>202</sup> Nach ADP-Stimulation konnte bei HPA-1b-positiven Thrombozyten mit einer Ausnahme<sup>196</sup> keine erhöhte GPIIb-IIIa-Dichte auf der Oberfläche gefunden werden.<sup>205-207</sup> Zur Einschätzung des Aktivierungszustandes der Plättchen wurden mit  $\beta$ -Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 chemische Substanzen im Plasma bestimmt, die von aktivierten Thrombozyten sezerniert werden, und mit P-Selektin ein Rezeptor quantifiziert, der von aktivierten Plättchen vermehrt an der Oberfläche exprimiert wird. Während die Plasmakonzentrationen der genannten Aktivierungsmarker keine Abhängigkeit von dem HPA-1-Genotyp zeigten,<sup>199,208,209</sup> wurde bei HPA-1b-positiven Plättchen nach Stimulation sowohl eine höhere P-Selektin-Dichte<sup>196,210</sup> als auch eine, im Vergleich zu HPA-1a/1a, gleich hohe Oberflächenexpression gefunden.<sup>194,202,207</sup> Der HPA-1b-positive Status war signifikant mit einer schnelleren Thrombinbildung an der Stelle einer standardisiert herbeigeführten mikrovaskulären Verletzung assoziiert.<sup>211</sup> Bei HPA-1b-positiven Individuen wurden außerdem verkürzte<sup>211,212</sup> und gleich lange Blutungszeiten wie bei homozygoten HPA-1a-Trägern gemessen.<sup>213</sup> Es bestand keine positive Korrelation zwischen dem HPA-1b-Status und der ex vivo-Ablagerung von Fibrin und Plättchen auf Kollagen bzw. Gewebefaktor.<sup>203</sup> Im Vergleich zu HPA-1b-negativen Personen wurden bei Trägern des HPA-1b-Allels erniedrigte<sup>214</sup> und nichterniedrigte Plasmafibrinogenspiegel gefunden.<sup>208</sup> Während zur Induktion einer Aggregation bei HPA-1b-

positiven Studienteilnehmern grundsätzlich niedrigere Konzentrationen von ADP und Adrenalin erforderlich waren, stieg die Plättchenaggregabilität nur bei HPA-1b-negativen Probanden mit der Höhe des Plasmafibrinogenspiegels an, d. h. bei hohen Fibrinogenspiegeln wurden niedrigere Konzentrationen an Adrenalin und ADP als bei niedrigen Fibrinogenspiegeln benötigt, um eine Aggregation hervorzurufen.<sup>153</sup>

Ein elementares Ziel vieler Untersuchungen war einen möglichen Einfluß des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus auf die Wirkung einer antithrombozytären Medikation zu eruieren. Einerseits waren HPA-1b-positive Thrombozyten signifikant sensitiver in Bezug auf die Inhibition einer agonisteninduzierten Aggregation mittels Aspirin.<sup>196,197,199,215</sup> Andererseits unterdrückte Aspirin bei HPA-1a/1a-Trägern die induzierte Thrombinbildung effektiver<sup>211,216</sup> und verlängerte deutlicher deren Blutungszeit.<sup>212</sup> Unter Einnahme des GPIIb-IIIa-Antagonisten Orbofiban konnte für HPA-1b-Allel-Träger, im Gegensatz zu homozygoten Trägern des HPA-1a-Allels, keine erhöhte Blutungsneigung nachgewiesen werden.<sup>217</sup> Für den GPIIb-IIIa-Antagonisten Abciximab wurde von einer erhöhten<sup>196</sup> sowie einer erniedrigten Inhibition einer agonisteninduzierten Aggregation HPA-1b-positiver Plättchen berichtet.<sup>218</sup> Darüber hinaus wurde kein Einfluß des HPA-1-Polymorphismus auf die Inhibitionsfähigkeit der GPIIb-IIIa-Antagonisten Sibrafiban<sup>194</sup> und RWJ 53308 beobachtet.<sup>202</sup> Kürzlich konnte gezeigt werden, daß die Restenoserate nach einer koronaren Stentimplantation durch Statingabe signifikant nur bei Patienten mit mindestens einem HPA-1b-Allel gesenkt werden konnte, obwohl der Grad der Cholesterinsenkung zwischen den verschiedenen Genotypen nicht differierte.<sup>219</sup> Ein neuer Ansatz, funktionelle Unterschiede in Abhängigkeit des HPA-1-Polymorphismus zu identifizieren, bestand darin, Zelllinien zu etablieren, die entweder das HPA-1a- oder das HPA-1b-Allel des GPIIb-IIIa exprimieren.<sup>220</sup> Während die Autoren keinen Unterschied in der Bindung von löslichem Fibrinogen nachweisen konnten, adhärten signifikant mehr HPA-1b-Zellen an immobilisiertes Fibrinogen als HPA-1a-Zellen. Der verstärkten Adhäsion der HPA-1b-Zellen lagen intensivere, durch die Fibrinogenbindung an GPIIb-IIIa induzierte, intrazelluläre Signalvorgänge („outside-in signaling“) zugrunde. Diese führten zu einer stärkeren Zellspreizung, einer vermehrten Polymerisation von Aktin, einem schnelleren „Remodeling“ des Zytoskeletts, einer erhöhten Tyrosin-Phosphorylierung von pp125<sup>FAK</sup> sowie einer verstärkten Blutgerinnselretraktion.

Des Weiteren war der HPA-1b-positive Status signifikant mit erhöhten LDL-Cholesterinspiegeln,<sup>221</sup> mit gesteigerten Plasma-Lp(a)-Konzentrationen<sup>222</sup> und bei Rauchern mit vermehrten triglyzeridreichen Lipoproteinen assoziiert.<sup>223</sup>

### 1.4.1.2 Klinische Studien

Analog zu den Ergebnissen der funktionellen Arbeiten wurden auch auf dem klinischen Sektor sehr unterschiedliche Resultate erzielt. Die erste klinische Studie, die einen möglichen Einfluß des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus auf das Auftreten von akuten koronaren Syndromen untersuchte, stammt aus dem Jahre 1996 von Weiss und Mitarbeitern.<sup>224</sup> Verglichen mit 68 hospitalisierten Patienten ohne Anamnese eines akuten koronaren Ereignisses wiesen 71 Patienten einer kardiologischen Intensivstation mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris eine signifikant höhere Prävalenz des HPA-1b-Polymorphismus auf (39.4% versus 19.1%,  $p=0.01$ ). Mit dem 2.8fachen relativen Risiko war der HPA-1b-positive Status der stärkste Risikofaktor für das Auftreten eines akuten koronaren Syndroms. Waren die Patienten zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts bzw. der instabilen Angina pectoris jünger als 60 Jahre, so erhöhte sich ihr relatives Risiko auf das 6.2fache (50% versus 13.9%,  $p=0.002$ ). Im Rahmen der 1997 veröffentlichten „US Physicians’ Health Study“ wurden insgesamt 14916 initial gesunde Ärzte hinsichtlich des Auftretens von kardiovaskulären Erkrankungen über einen Zeitraum von durchschnittlich 8.6 Jahre verfolgt.<sup>225</sup> Die HPA-1b-Prävalenz der 374 Ärzte, die währenddessen einen Myokardinfarkt erlitten, unterschied sich nicht signifikant von 704 Studienteilnehmern gleichen Alters ohne kardiovaskuläre Ereignisse (25.2% versus 26.4%). Verglichen mit gesunden Kontrollpersonen konnten in mehreren Untersuchungen unter Patienten, die ihren Myokardinfarkt in einem jungen Alter bekamen, signifikant mehr HPA-1b-Träger nachgewiesen werden.<sup>226-232</sup> Zahlreiche weitere Arbeiten, die einen möglichen Einfluß des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus auf das Auftreten eines Myokardinfarktes zum Thema hatten, gelangten zu uneinheitlichen Ergebnissen. Während einige Autoren den HPA-1b-positiven Status als signifikanten Risikofaktor des Myokardinfarkts identifizierten,<sup>194,217,230,233,234</sup> berichtete die Mehrheit der Publikationen von keiner signifikanten Assoziation.<sup>200,205,209,214,221,222,235-256</sup>

In einer Studie, in der Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt bzw. kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt verglichen wurden, wiesen Zotz und Mitarbeiter eine signifikant höhere HPA-1b-Prävalenz für die Patienten mit Myokardinfarkt nach, wobei der Unterschied bei den unter 60jährigen am ausgeprägtesten war (45% versus 15%,  $p=0.003$ ).<sup>229</sup> Hingegen konnten andere Arbeitsgruppen, ohne jedoch eine Altersstratifizierung vorzunehmen, einen solchen Zusammenhang nicht feststellen.<sup>247,254</sup>

Bei der Obduktion von 666 finnischen Männern mittleren Alters, die eines plötzlichen oder gewaltsamen Todes außerhalb des Krankenhauses erlegen waren, wurde festgestellt, daß Indi-

viduen mit einer Koronarthrombose signifikant häufiger HPA-1b-positiv waren als solche mit einer anderen Todesursache.<sup>154</sup>

Mit Ausnahme einer Publikation<sup>257</sup> unterschieden sich Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt hinsichtlich des HPA-1b-Status nicht signifikant von Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung.<sup>221,228,237,238,243,245,247,249,254,258-264</sup> In einer Obduktionsstudie von 272 Männern wurde eine signifikante Abhängigkeit der HPA-1b-Prävalenzen vom Schweregrad der Koronarstenose mit niedrigen Prävalenzen bei Verengungen > 50%, mittleren bei Verengungen zwischen 25-50% und hohen bei Verengungen < 25% festgestellt.<sup>265</sup> Demgegenüber konnte nach koronarangiographischer Klassifizierung in 0-, 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus und dem Grad der koronaren Herzerkrankung nachgewiesen werden.<sup>228,229,232,241,244,245,247,262</sup>

Das Ziel mehrerer Studien war einen möglichen Einfluß des HPA-1-Genotyps auf die Restenoserate nach koronartherapeutischen Eingriffen wie Stentimplantationen, perkutanen transluminalen koronaren Angioplastien (PTCA), direkten koronaren Atherektomien sowie Bypass-Operationen zu untersuchen. In der umfangreichsten Studie wurden 1759 Patienten nach erfolgreicher Koronarstentimplantation hinsichtlich des Auftretens einer Rezidivstenose, eines Myokardinfarktes sowie des Todes über einen Zeitraum von 30 Tagen beobachtet. Homozygote Träger des HPA-1b-Allels waren in der komplikationsbehafteten Gruppe signifikant überrepräsentiert.<sup>266</sup> An 261 Patienten, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterzogen haben, konnten Zotz und Mitarbeiter zeigen, daß der HPA-1b-positive Status mit dem 4.7fachen relativen Risiko der einzige signifikante Risikofaktor für das Auftreten eines Bypass-Verschlusses, eines Myokardinfarkts oder des Todes innerhalb des einjährigen „Follow-up“ war.<sup>267</sup> Im Gegensatz zu weiteren Arbeiten, die keine signifikante Assoziation des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus mit dem gehäuften Vorkommen von Restenosen nach koronarinterventionellen Eingriffen nachwiesen,<sup>247,258,262</sup> konnten andere Untersuchungen einen signifikanten Zusammenhang detektieren.<sup>219,268-270</sup>

Die Mehrzahl der Studien, die Patienten mit Zustand nach Apoplex untersuchten, konnte keine signifikante Beziehung zu dem HPA-1-Genotyp feststellen.<sup>200,207,225,236,251,271-273</sup> Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen konnte dagegen bei Individuen, die den Apoplex in jüngerem Alter erlitten haben, eine signifikant höhere HPA-1b-Prävalenz diagnostiziert werden.<sup>195,208,274</sup> Der HPA-1b-positive Status konnte darüber hinaus bei Patienten mit einer Karotisstenose als signifikant eigenständiger Risikofaktor eines Apoplexes identifiziert werden.<sup>275</sup> Außerdem zeigten HPA-1b-positive Patienten vier Tage nach einer kardiopulmonalen By-

pass-Operation signifikant häufiger eine neurokognitive Verschlechterung als homozygote Träger des HPA-1a-Allels.<sup>276</sup>

#### 1.4.2 GPIa C807T-Polymorphismus

Die Substitution von Thymin für Cytosin an Position 807 in Exon 7 des GPIa-Gens, die nicht zum Austausch einer Aminosäure führt, ist für den GPIa C807T-Polymorphismus verantwortlich (Tab. 2). Innerhalb des GPIa-Gens ist er mit dem ebenfalls „stummen“ G873A-Dimorphismus in Exon 8 verbunden und mit insgesamt sechs weiteren Nukleotidpolymorphismen in seiner näheren Umgebung assoziiert.<sup>174,277</sup> Der GPIa-IIa-Rezeptor kann auf Thrombozyten, Megakaryozyten, Endothelzellen, Epithelzellen und Fibroblasten nachgewiesen werden.<sup>171-173</sup> Ungefähr 15% der Kaukasier tragen den GPIa 807TT-Genotyp.<sup>183,278,279</sup> Bei nichtkaukasischen Populationen waren höchste GPIa 807TT-Prävalenzen von 30% unter eingeborenen US-Amerikanern zu verzeichnen,<sup>280</sup> während Asiaten, im Gegensatz zu dem GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus, ähnliche Prävalenzen wie Kaukasier aufwiesen.<sup>278,281</sup>

##### 1.4.2.1 Funktionelle Studien

Anders als die widersprüchlichen Erkenntnisse der zahlreichen funktionellen Studien in Zusammenhang mit dem GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus sind die wenigen experimentellen Arbeiten zu dem GPIa C807T-Polymorphismus in ihren Ergebnissen relativ einheitlich. Bereits 1993 berichteten Kunicki und Mitarbeiter von einer interindividuell bis zu zehnfachen Variabilität der GPIa-IIa-Rezeptordichte auf der Thrombozytenoberfläche, die positiv mit der Plättchenreaktivität auf Kollagen korrelierte.<sup>282</sup> Nachdem Jahre später die zugrundeliegende DNA-Sequenz entschlüsselt wurde, konnte durchflußzytometrisch eine Assoziation mit dem GPIa C807T-Polymorphismus in der Form nachgewiesen werden, daß der GPIa 807TT-Genotyp mit einer hohen, der GPIa 807CT-Genotyp mit einer mittleren und der GPIa 807CC-Genotyp mit einer niedrigen Expression der GPIa-IIa-Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche einhergeht.<sup>76,174,277,283</sup> Unter Bedingungen hoher Scherkräfte (1500/s) war die quantitative Plättchenadhäsionsrate an Typ-I-Kollagen proportional zu der Dichte des GPIa-IIa-Rezeptors auf der Thrombozytenmembran. Verglichen mit Plättchen, die eine hohe GPIa-IIa-Dichte auf ihrer Oberfläche exprimieren, benötigten Thrombozyten mit einer niedrigen Anzahl an Rezeptoren signifikant mehr Zeit, um dieselbe Menge an Kollagen zu binden<sup>174</sup> bzw. um dieselbe Aggregation zu induzieren.<sup>277,283</sup> Die maximale quantitative Adhäsion und Aggregation war bei allen drei Genotypen gleich.<sup>174,277,283</sup>

Bei Patienten mit Typ 1 des von-Willebrand-Syndroms, einem quantitativen Mangel des von-Willebrand-Faktors, war das GPIa 807C-Allel signifikant häufiger vertreten als bei Kontrollpersonen. Unter Bedingungen hohen Scherstressses wiesen Plättchen von Trägern des GPIa 807CC-Genotyps nach Stimulation mit Adrenalin eine signifikant längere Verschlusszeit im „platelet function analyzer (PFA-100)“, einhergehend mit einer verzögerten Adhäsion und Aggregation, auf als GPIa 807TT-positive Plättchen.<sup>284</sup> Des Weiteren zeigten Thrombozyten von Individuen mit GPIa 807TT-Genotyp eine geringere adrenalininduzierte Aggregation und eine geringere Inhibition durch Aspirin als solche von GPIa 807CT-positiven Personen.<sup>210</sup>

#### 1.4.2.2 Klinische Studien

Die klinische Relevanz des GPIa C807T-Polymorphismus wurde erstmalig im Jahre 1999 von Moshfegh und Mitarbeitern eruiert.<sup>285</sup> Unter 177 Patienten mit Myokardinfarkt fanden sich prozentual signifikant mehr Träger des GPIa 807TT-Genotyps als unter 89 gesunden Kontrollpersonen (16.4% versus 5.6%,  $p=0.022$ ). Im Vergleich zu Trägern des GPIa 807C-Allels wiesen Individuen mit dem GPIa 807TT-Genotyp ein 3.3fach erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts auf. Diese Assoziation war bei den unter 60jährigen und vor allem bei den Rauchern besonders ausgeprägt. Aus einer Gruppe von 2237 männlichen Patienten, die sich aus diagnostischen Zwecken einer Koronarangiographie unterziehen mußten, konnte für die 1057 Patienten, deren Alter unter dem Durchschnitt von 62 Jahren lag, ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem GPIa 807T-Allel und dem Auftreten eines Myokardinfarkts nachgewiesen werden.<sup>286</sup> In einer weiteren Studie war der GPIa 807TT-Genotyp bei Patienten mit akuten koronaren Syndromen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant überrepräsentiert.<sup>287</sup> Hingegen konnte eine Assoziation zwischen dem GPIa C807T-Polymorphismus und dem Auftreten eines Myokardinfarkts in anderen Untersuchungen nicht belegt werden.<sup>252,256,281,288,289</sup>

Die kardiovaskuläre Mortalität von GPIa 807TT-positiven Frauen war verglichen mit Trägerinnen des GPIa 807CC-Genotyps signifikant erhöht, sofern sie mindestens einen der Risikofaktoren Rauchen, Diabetes mellitus oder Mikroalbuminurie aufwiesen.<sup>290</sup>

Für homozygote und heterozygote Träger des GPIa 807T-Allels wurde weder ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung<sup>283,286,291</sup> noch ein Zusammenhang mit dem Grad der Koronarstenose konstatiert.<sup>256,286,292</sup>

Während die Prognose eines komplikationslosen Verlaufes nach koronarinterventionellen Eingriffen nicht von dem GPIa C807T-Polymorphismus beeinflusst wurde,<sup>292-294</sup> war das Vorhandensein mindestens eines GPIa 807T-Allels signifikant<sup>289,295</sup> bzw. im Trend ( $p < 0.1$ )<sup>273</sup>

mit dem Auftreten eines Schlaganfalls vor dem 50. Lebensjahr assoziiert. Für ältere Patienten mit einer Karotisstenose konnte kein Zusammenhang zwischen dem GPIa C807T-Genotyp und einem Apoplex nachgewiesen werden.<sup>275</sup>

## 2 Fragestellung

Die bis dato publizierten Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus bzw. dem GPIa C807T-Polymorphismus und dem Auftreten eines Myokardinfarkts untersucht haben, gelangten zu uneinheitlichen Ergebnissen. Während einige Studien den HPA-1b-positiven Status und den GPIa 807TT-Genotyp als signifikante Risikofaktoren des Myokardinfarkts identifizierten,<sup>194,217,224,226-234,285-287</sup> fanden andere Studien keine Unterschiede zwischen Patienten mit Myokardinfarkt und Kontrollpersonen.<sup>200,205,209,214,221,222,225,235-256,281,288,289</sup> Hingegen konnten beide thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen übereinstimmend weder als Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung identifiziert werden<sup>221,228,237,238,243,245,247,249,254,258-264,283,286,291</sup> noch waren sie mit dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung assoziiert.<sup>228,229,232,241,244,245,247,256,262,286,292</sup> Eine mögliche Erklärung dieser scheinbar widersprüchlichen Befunde könnte darin bestehen, daß der HPA-1b- positive Status und der GPIa 807TT-Genotyp als Risikofaktoren einer gesteigerten Plättchenthrombogenität zu einem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts führen, ohne per se auf die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung Einfluß zu nehmen. Eine solche Hypothese würde durch folgende Ergebnisse unterstützt:

Erstens dürfte bei einem Vergleich von Patienten mit einer angiographisch dokumentierten koronaren Herzerkrankung und Kontrollpersonen mit angiographisch ausgeschlossener koronarer Herzerkrankung in der HPA-1b- und der GPIa 807TT-Prävalenz kein Unterschied nachzuweisen sein.

Zweitens dürfte kein Zusammenhang zwischen den beiden thrombozytären Rezeptorpolymorphismen und dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung bestehen.

Drittens müßte der Myokardinfarkt trotz fehlender Assoziation mit der koronaren Herzerkrankung bei HPA-1b- bzw. GPIa 807TT-positiven Individuen früher auftreten als bei HPA-1b- bzw. GPIa 807TT-negativen Individuen.

Viertens sollte infolge eines HPA-1b- oder GPIa 807TT-abhängigen *vorzeitigen* Myokardinfarkts bei jüngeren Infarktpatienten eine, im Vergleich zu zum Zeitpunkt des Infarkts älteren Infarktpatienten, höhere HPA-1b- bzw. GPIa 807TT-Prävalenz zu finden sein. Hingegen dürfte bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt und Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung keine Differenz in der Prävalenz von HPA-1b und GPIa 807TT nachgewiesen werden, wenn altersdivergente Subgruppen verglichen werden.

Die Prüfung der genannten Hypothese erfolgte an einem klinisch genau untersuchten Kollektiv von Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und von Patienten mit einer angiographisch dokumentierten koronaren Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt, an einer Kon-

trollgruppe mit angiographischem Ausschluß jeglicher Koronargefäßstenosen und an gesunden Blutspendern. Dabei wurden zur Evaluation von Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung ein Case-Control-Design und zur Evaluation von Risikofaktoren eines vorzeitigen Myokardinfarkts ein Case-only-Design verwandt.

Weitere Ziele dieser Arbeit waren die Effekte der thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T hinsichtlich eines Einflusses

- des zeitlichen Abstands zum Myokardinfarkt
- des Schweregrads der koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt
- des Geschlechts
- der Rezeptorliganden von-Willebrand-Faktor und Fibrinogen sowie des ultrasensitiven C-reaktiven Proteins
- der konventionellen Risikofaktoren in Form einer Interaktion

zu untersuchen.

## **3 Patienten, Material und Methoden**

### **3.1 Patienten**

#### **3.1.1 Ein- und Ausschlußkriterien**

Die Studienpopulation besteht aus Teilnehmern der LURIC-Studie (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study).<sup>296</sup> In die Studie eingeschlossen wurden nur Patienten, die während des Klinikaufenthalts oder kurz zuvor koronarangiographiert wurden und mit Ausnahme von akuten koronaren Syndromen klinisch stabil waren. Die Koronarangiographien wurden zur diagnostischen Abklärung bestehender pektanginöser Beschwerden sowie im Rahmen der Diagnostik von Herzklappenfehlern durchgeführt. Darüber hinaus war eine deutsche Abstammung Voraussetzung, um genetische Heterogenität zu limitieren.

Akute Erkrankungen, chronische Leiden nichtkardialen Ursprungs sowie maligne Tumorerkrankungen innerhalb der letzten fünf Jahre galten als Ausschlußkriterien. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, sofern sie zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts älter als 70 Jahre waren, um Multimorbidität einzuschränken.

Zur Evaluation der Genotypenprävalenzen wurden zusätzlich zu den Patienten gesunde Blutspender der Blutspendezentrale der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in die Studie aufgenommen. Um eine mögliche Selektion durch altersabhängige Erkrankungen wie die koronare Herzerkrankung oder Diabetes mellitus auszuschließen, wurden nur Blutspender unter 40 Jahren integriert.

#### **3.1.2 Definitionen**

##### **3.1.2.1 Kontrollpersonen**

Als Kontrollpersonen wurden lediglich solche Patienten eingestuft, die keinerlei sichtbare Gefäßverengungen und -wandirregularitäten (0% Stenose) in der Koronarangiographie aufwiesen und bisher keinen Myokardinfarkt erlitten haben.

##### **3.1.2.2 Koronare Herzerkrankung (KHK)**

Der Diagnose einer koronaren Herzerkrankung wurden ausschließlich koronarangiographische Kriterien zugrunde gelegt. Alle Angiogramme wurden visuell analysiert, und die drei großen Koronararterien gemäß den Kriterien des Ad-hoc-Komitees der American Heart Association in 15 Segmente unterteilt.<sup>297</sup> Aufgrund der Tatsache, daß über die Hälfte aller Myokardinfarkte durch die Ruptur eines kleineren arteriosklerotischen Plaques (< 50% Stenose)

verursacht werden, wurde die koronare Herzerkrankung als das Vorhandensein mindestens eines Koronararteriensegmentes, das 20% oder mehr stenosiert war, definiert.<sup>60</sup> Zur differenzierten Auswertung wurde eine Stratifizierung in 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung vorgenommen, wobei unter dem Terminus der 1-Gefäßerkrankung auch solche Patienten subsumiert wurden, die eine minderschwere Verlaufsform der koronaren Herzerkrankung („minor disease“) aufwiesen, d.h. ab einem Stenosegrad von  $\geq 20\%$  in einer der drei Hauptkoronararterien lag eine 1-Gefäßerkrankung vor, während für eine 2- bzw. 3-Gefäßerkrankung mindestens 50%ige Verengungen in zwei bzw. allen drei großen Koronararterien Voraussetzung waren.

### 3.1.2.3 Myokardinfarkt (MI)

Typische EKG-Veränderungen *sowie zusätzlich* über mehr als 20 Minuten persistierende pektanginöse Beschwerden, die auf sublinguale Nitroglyzerin- bzw. Isosorbiddinitratapplikation keine Besserung zeigten, *und/oder* charakteristische Enzymveränderungen im Serum, dienten als Kriterien eines Myokardinfarkts.<sup>5,296,298</sup>

Für einen Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (früher als transmuraler oder „Q-wave“-Infarkt bezeichnet) galten ST-Streckenerhöhungen von  $\geq 2$  mm in mindestens zwei nebeneinanderliegenden Brustwandableitungen bzw. von  $\geq 1$  mm in zwei benachbarten Extremitätenableitungen oder eine im Ruhe-EKG neu aufgetretene pathologische Q-Zacke in wenigstens zwei nebeneinanderliegenden Ableitungen als typische EKG-Veränderungen. Waren in dem aktuellsten verfügbaren Vor-EKG keine pathologischen Q-Zacken zu erkennen, so galten diese als neu. Ab einer Tiefe von 1 mm und einer Dauer von 0.03 Sekunden in den Ableitungen I, II, III, aVL, aVF, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub> bzw. von 0.02 Sekunden in V<sub>4</sub> in zwei aneinandergrenzenden Ableitungen oder einer QR-Strecke von  $\geq 0.03$  Sekunden in den Ableitungen V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> wurden Q-Zacken als pathologisch eingestuft.<sup>5,296,298</sup>

Typische EKG-Veränderungen für einen Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (früher als nichttransmuraler oder „non-Q-wave“-Infarkt bezeichnet) waren eine neu aufgetretene ST-Streckensenkung von  $> 1$  mm in zwei benachbarten Ableitungen, eine T-Negativierung von  $> 1$  mm in mindestens drei nebeneinanderliegenden Ableitungen mit Ausnahme von V<sub>1</sub> und aVR oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock.<sup>296</sup>

Ein Anstieg der Creatinkinase (Gesamt-CK) um mindestens den Faktor zwei über den oberen Referenzwert des untersuchenden Labors, ein Anstieg des CK-MB-Anteils über den zweifachen oberen Normalwert ( $> 5\%$ ) oder über die 99%-Perzentile einer Referenz-Kontrollgruppe innerhalb der ersten 36 Stunden nach Auftreten der akuten Symptome eines Myokardinfarkts, ein Anstieg des CK-MB-Anteils über das Doppelte des oberen Grenzwertes bzw. über die

99%-Perzentile einer Referenz-Kontrollgruppe oder ein Anstieg von Troponin T bzw. I über den Referenzwert wurden als charakteristische Enzymveränderungen eines Myokardinfarkts angesehen.<sup>5,296</sup>

Sofern sich der Myokardinfarkt längere Zeit vor Aufnahme in die Studie ereignete, wurden für die Diagnose eines Myokardinfarkts ärztliche Dokumente wie z.B. Entlassungsbriefe aus dem Krankenhaus herangezogen.

#### **3.1.2.4 Kürzer als ein Jahr zurückliegender Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr)**

Fand ein Myokardinfarkt in einem Zeitraum von unter einem Jahr vor Aufnahme in die Studie statt, so wurde er als ein kürzer als ein Jahr zurückliegender Myokardinfarkt angesehen.

#### **3.1.2.5 Länger als ein Jahr zurückliegender Myokardinfarkt (MI ≥ 1 Jahr)**

Ereignete sich der Myokardinfarkt mindestens ein Jahr vor Aufnahme in die Studie, so wurde er als ein länger als ein Jahr zurückliegender Myokardinfarkt definiert.

#### **3.1.2.6 GPIIIa T1565C (HPA-1)-Klassifikation**

Individuen mit HPA-1a/1b- oder mit HPA-1b/1b-Genotyp wurden als HPA-1b-positiv, Träger des HPA-1a/1a-Genotyps als HPA-1b-negativ klassifiziert.

#### **3.1.2.7 GPIa C807T-Klassifikation**

Individuen mit GPIa 807TT-Genotyp wurden als GPIa 807TT-positiv, Träger des GPIa 807CC- oder des GPIa 807CT-Genotyps als GPIa 807TT-negativ klassifiziert.

#### **3.1.2.8 Hypercholesterinämie**

Hypercholesterinämie wurde definiert als ein Serumgesamtcholesterinspiegel  $\geq 240$  mg/dl oder als das Vorliegen einer lipidsenkenden Medikation.<sup>299</sup>

#### **3.1.2.9 Rauchen**

Aktuelle als auch ehemalige Zigaretten- (97.5%) und Zigarren- bzw. Pfeifenraucher (2.5%) wurden als Raucher klassifiziert.<sup>296</sup>

### **3.1.2.10 Diabetes mellitus**

Kriterien für die Diagnose eines Diabetes mellitus waren ein Plasmaglukosespiegel von  $\geq 126$  mg/dl nach zumindest achtstündiger Nahrungskarenz oder ein 2-h-Plasmaglukosewert von  $\geq 200$  mg/dl beim oralen Glukose-Toleranztest (oGTT) mit 75 g Glukose oder eine bestehende diabetische Therapie mit oralen Antidiabetika bzw. Insulin.<sup>300,301</sup>

### **3.1.2.11 Hypertonie**

Hypertonie wurde determiniert als ein mindestens dreimal unter denselben Bedingungen gemessener systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg und/oder als ein diastolischer Wert  $\geq 90$  mmHg oder als eine bereits bestehende antihypertensive Therapie.<sup>296,299</sup>

### **3.1.2.12 Hyperfibrinogenämie**

Eine Hyperfibrinogenämie wurde, entsprechend der 95%-Perzentile von 600 gesunden Blutspendern der Blutspendezentrale der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, definiert als ein Plasmafibrinogenspiegel von über 360 mg/dl.

### **3.1.2.13 Übergewicht**

Ab einem Body-Mass-Index (BMI) von  $\geq 26$  kg/m<sup>2</sup> wurden die Probanden als übergewichtig angesehen.<sup>296</sup>

## **3.1.3 Charakteristik des Studienkollektivs**

Alle 3081 untersuchten Personen sind Bestandteil der LURIC-Studie und wurden zwischen Juli 1997 und Januar 2000 rekrutiert. Die Patienten wurden in eine Gruppe mit Myokardinfarkt (MI, n=1175), in eine Subgruppe mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr, n=394) und in eine Gruppe mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt (KHK ohne MI, n=1211) eingeteilt. Insgesamt mußten 124 Patienten, die keinen Myokardinfarkt erlitten haben, aufgrund des Ergebnisses der Koronarangiographie ausgeschlossen werden. Da sie Koronargefäßstenosen zwischen 1-19% aufwiesen, konnten sie eindeutig weder der KHK- noch der Kontrollgruppe zugeordnet werden. Die Basischarakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tab. 3:** Basischarakteristika des Studienkollektivs\*

	<b>Myokardinfarkt (MI)</b> (n=1175)	<b>MI &lt; 1 Jahr†</b> (n=394)	<b>KHK ohne MI‡</b> (n=1211)	<b>Kontrollen</b> (n=571)
<b>Alter (Jahre)</b>	61.4 ± 9.5	56.8 ± 9.1	64.4 ± 9.4	57.3 ± 11.9
<b>Gewicht (kg)</b>	80.5 ± 13.9	80.1 ± 13.8	80.1 ± 14.0	79.0 ± 14.5
<b>Größe (cm)</b>	171.0 ± 8.3	171.7 ± 8.3	169.8 ± 8.6	170.0 ± 9.7
<b>männliches Geschlecht (%)</b>	80.9	78.7	70.0	50.8
<b>Gesamtcholesterin (mg/dl)</b>	201.4 ± 42.8	194.2 ± 40.8	213.4 ± 44.7	215.5 ± 39.8
<b>systol. Blutdruck (mmHg)§</b>	137.4 ± 23.7	130.8 ± 22.6	147.0 ± 22.7	135.2 ± 21.6
<b>diastol. Blutdruck (mmHg)§</b>	79.8 ± 11.5	78.0 ± 11.8	82.9 ± 11.3	80.0 ± 11.3
<b>Fibrinogen (mg/dl)</b>	418.5 ± 119.1	450.0 ± 132.0	389.9 ± 96.5	351.1 ± 79.8
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)¶</b>	27.5 ± 4.0	27.1 ± 3.8	27.7 ± 4.0	27.3 ± 4.3
<b>von-Willebrand-Faktor-Antigen (U/dl)</b>	176.0 ± 74.1	181.3 ± 74.1	167.5 ± 70.8	149.7 ± 62.5
<b>ultrasensitives CRP (mg/l)  </b>	10.9 ± 20.8	15.3 ± 27.9	8.1 ± 16.8	4.8 ± 8.1

\*Plus-Minus-Werte stellen den Mittelwert ± Standardabweichung dar.

†MI < 1 Jahr: Myokardinfarkt, der in einem Zeitraum von unter einem Jahr vor Aufnahme in die Studie stattfand

‡KHK ohne MI: koronare Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt

§Die angegebenen systolischen bzw. diastolischen Blutdruckwerte entsprechen dem Mittelwert aus mindestens dreimaliger Messung unter gleichen Bedingungen.

¶BMI: Body-Mass-Index

||CRP: C-reaktives Protein

Der Tabelle 4 können die Prävalenzen der konventionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung des Studienkollektivs entnommen werden.

**Tab. 4:** Prävalenzen konventioneller Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung (KHK) des Studienkollektivs

	<b>Myokardinfarkt (MI)</b> (n=1175)	<b>MI &lt; 1 Jahr*</b> (n=394)	<b>KHK ohne MI</b> (n=1211)	<b>Kontrollen</b> (n=571)
<b>Hypercholesterinämie (%)</b>	76.7	79.4	62.6	37.0
<b>Rauchen (%)</b>	77.8	79.2	60.9	47.1
<b>Hypertonie (%)</b>	68.9	59.4	80.5	61.1
<b>Diabetes mellitus (%)</b>	34.4	28.4	34.5	17.2
<b>Hyperfibrinogenämie (%)</b>	62.0	71.1	56.8	39.6
<b>Übergewicht (%)</b>	61.6	56.9	65.2	58.1

\*MI < 1 Jahr: Myokardinfarkt, der in einem Zeitraum von unter einem Jahr vor Aufnahme in die Studie stattfand

Bei den Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt ( $MI < 1$  Jahr) ereigneten sich 65% der Myokardinfarkte binnen 30 Tagen und 79% innerhalb von drei Monaten vor Integration in die Studienpopulation. Im Median erlitten Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt ( $MI \geq 1$  Jahr) ihren Infarkt 9 Jahre und im Mittel 10 Jahre vor Aufnahme in die Studie. Von den 1175 Patienten mit Myokardinfarkt wiesen 965 einen Infarkt und 210 zwei oder mehr Infarkte auf. Unter den 394 Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt erlitten 379 nur einen Infarkt, während 15 mehr als einen Infarkt überlebt hatten. Alle Auswertungen für Patienten mit mehr als einem Myokardinfarkt beziehen sich ausschließlich auf den ersten Myokardinfarkt.

### 3.2 Material

Sofern ein Gerät bzw. Chemikalien in mehreren Arbeitsabschnitten verwendet wurden, erfolgt die Angabe der Bezugsquelle für den Arbeitsabschnitt, in dem das Gerät bzw. die Chemikalien erstmals zur Anwendung kamen.

#### 3.2.1 Geräte

- Isolierung von genomischer DNA

Bio-Photometer	Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg
Reaktionsgefäß 1.5 ml	Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg
Wasserbad Thermomix 1420	Braun, Melsungen
Zentrifuge Mikro 24-48R	Hettich, Tuttlingen

- Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Abdeckfolie	Deelux, Gödenstorf
Multikanal-Pipette EDOS 5221	Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg
PCR-Platte (PCR Plate 96, low volume)	Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg
Thermocycler GeneAmp PCR System 9700	Perkin Elmer Applied Biosystems, Weiterstadt

- Enzymatische Restriktion des DNA-Amplifikats

Thermoblock Omnigene TR3 CM220	Thermo Hybaid, Heidelberg
--------------------------------	---------------------------

- Gelelektrophorese und Silberfärbung

Elektrophorese-Kammer Multiphor II	Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden
Färbewanne	Neolab, Heidelberg
Wippschüttler Duomax 1030	Heidolph, Kelheim

- Schmelzpunktanalyse unter Verwendung allelspezifischer fluoreszenzfarbstoffmarkierter Hybridisierungs sonden auf dem LightCycler™

LightCycler™	Roche Diagnostics, Mannheim
LightCycler™-Glaskapillaren	Roche Diagnostics, Mannheim

### 3.2.2 Chemikalien

- Isolierung von genomischer DNA

Aqua ad iniectabilia	Braun, Melsungen
Chelex® 100	Bio-Rad, Hercules, USA
PBS-Puffer	Serag-Wiessner, Naila/Bayern

- Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Aqua destillata (nukleasefrei)	Promega, Madison, USA
dNTPs (dATP, dCTP, dGTP, dTTP, jeweils 10 mM)	Perkin Elmer Applied Biosystems, Weiter- stadt
MgCl <sub>2</sub> (25 mM)	Perkin Elmer Applied Biosystems, Weiter- stadt bzw. Qiagen, Hilden
Mineralöl	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen
Oligonukleotid-Primer (0.1 mM)*	MWG Biotech, Ebersberg
Oligonukleotid-Primer (0.1 mM)†	MWG Biotech, Ebersberg
10X PCR-Puffer	Perkin Elmer Applied Biosystems, Weiter- stadt bzw. Qiagen, Hilden
Taq DNA-Polymerase (Ampli-Taq-Gold®), 5 U/μl)*	Perkin Elmer Applied Biosystems, Weiter- stadt
Taq DNA-Polymerase (5 U/μl)†	Qiagen, Hilden

---

\*Für den GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus

†Für den GPIa C807T-Polymorphismus

- Enzymatische Restriktion des DNA-Amplifikats

10X NE Puffer 4	New England Biolabs, Frankfurt a.M.
Puffer R <sup>+</sup>	MBI Fermentas, St. Leon-Rot
Restriktionsendonuklease Hinf I (50 U/μl)	MBI Fermentas, St. Leon-Rot
Restriktionsendonuklease Scr FI (10 U/μl)	New England Biolabs, Frankfurt a.M.

- Gelelektrophorese und Silberfärbung

Agarose	Serva, Heidelberg
Ammoniumpersulfat (10%ig)	Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden
Bromphenolblau	Merck, Heidelberg
DNA-Längenstandard IX	Roche Diagnostics, Mannheim
Essigsäure (10%ig)	Merck, Heidelberg
Ethanol (70%ig)	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen
Formalinlösung (37%ig)	Roth, Karlsruhe
Gelbond <sup>®</sup> PAG Film	Biozym, Oldendorf
Glycerol (10%ig)	Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden
Natriumcarbonat (2.9% (w/v))	Merck, Heidelberg
Polyacrylamid (40%ig, Accugel <sup>®</sup> , 29:1 Acrylamid-Bisacrylamid-Lösung)	Biozym, Oldendorf
Salpetersäure (1%ig)	Merck, Heidelberg
Silbernitratlösung (0.4%ig)	Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden
Temed <sup>®</sup>	Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden
Trisborat-Puffer (pH 9.0, Tris 62.85 g, 8.76 g Borsäure, Aqua ad iniectabilia ad 1l)	Merck, Heidelberg
Trissulfat-Puffer (pH 9.0, 2.15 ml 96%iger Schwefelsäure, 45.38 g Tris, Aqua ad iniectabilia ad 1l)	Merck, Heidelberg

- Schmelzpunktanalyse unter Verwendung allelspezifischer fluoreszenzfarbstoffmarkierter Hybridisierungssonden auf dem LightCycler<sup>™</sup>

H <sub>2</sub> O (steril, PCR-Grad)	Roche Diagnostics, Mannheim
Hybridisierungssonden (5 μM)	Tib Molbiol, Berlin
LightCycler-DNA Master Hybridization Probes	Roche Diagnostics, Mannheim

MgCl <sub>2</sub> (25 mM)	Roche Diagnostics, Mannheim
Oligonukleotid-Primer (5 µM)	Tib Molbiol, Berlin

### 3.3 Methoden

Die Bestimmung der klinischen und klinisch-chemischen Parameter erfolgte im Herzzentrum Ludwigshafen im Rahmen der LURIC-Studie.<sup>296</sup> Im Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf fand die Genotypisierung der thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T sowie die komplette statistische Auswertung aller in dieser Arbeit aufgeführter Parameter statt.

#### 3.3.1 Klinische Parameter

Mittels eines ausführlichen Patientenfragebogens wurden u.a. das Vorliegen einer lipidsenkenden, diabetischen und/oder antihypertensiven Therapie sowie der Risikofaktor Rauchen erfaßt.<sup>296</sup> Die Durchführung der Koronarangiographie erfolgte regelmäßig am selben Tag und nach der einmaligen umfangreichen Blutabnahme. Weitere Informationen zur Definition von koronarer Herzerkrankung und Myokardinfarkt sowie zur Durchführung der Koronarangiographie siehe Ein- und Ausschlußkriterien (3.1.1) und Definitionen (3.1.2).

#### 3.3.2 Klinisch-chemische Parameter

Jedem Patienten wurden unter standardisierten Bedingungen frühmorgens 115 ml venöses Vollblut abgenommen, um ein festgelegtes, umfangreiches klinisch-chemisches Profil zu erstellen. Eine mindestens achtstündige Nahrungskarenz, eine liegende Position des Patienten und keine prolongierte Venenstauung mittels Tourniquet waren Voraussetzung für die Blutabnahme. Die Serumgesamtcholesterinbestimmung wurde enzymatisch mit der CHOD-PAP-Methode (CHOL/Hitachi 717-Test-Kit, Roche, Mannheim) durchgeführt. Mittels des enzymatischen Hexokinase/Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Verfahrens (GLU/Hitachi 717-Test-Kit, Roche, Mannheim) wurden die Plasmaglukosewerte ermittelt. Bei allen Individuen mit einem Plasmaglukosespiegel von unter 126 mg/dl und keiner vorbestehenden diabetischen Medikation wurden zusätzlich 15 ml venöses Vollblut für die Durchführung eines oralen Glukose-Toleranztests (oGTT) mit 75 g Glukose abgenommen. Unter Verwendung der Methode nach Clauss (STA Fibrinogen/STA Stago-Test-Kit, Stago Diagnostica/Roche, Mannheim) fand die Fibrinogenbestimmung in Citratplasma statt. Die Bestimmung der Creatinkinase im Serum wurde mit der CK NAC-Methode (CK/Hitachi 717-Test-Kit, Roche, Mannheim)

durchgeführt. Mittels des Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (Troponin T/Elecsys 2010 Roche Autosampler, Roche, Mannheim) wurde das Serumtroponin T gemessen. Die Konzentration des ultrasensitiven C-reaktiven Proteins (us-CRP) im Serum wurde mit einem monoklonalen Antikörper bzw. nephelometrisch (N LATEX CRP mono bzw. Behring Nephelometer II, Dade Behring GmbH, Marburg) bestimmt. Ein turbidimetrischer Immunoassay mit polyklonalen von-Willebrand-Faktor-Antikörpern vom Kaninchen (STA Liatest<sup>®</sup> vWF, Stago Diagnostica/Roche, Mannheim) diente der Messung des von-Willebrand-Faktor-Antigens im Plasma.<sup>296</sup>

### **3.3.3 Genotypisierung**

Die Genotypisierung der thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T erfolgte in Unkenntnis der klinischen Daten.

#### **3.3.3.1 Molekulargenetische Methoden allgemein**

##### **3.3.3.1.1 Isolierung von genomischer DNA**

Zur Isolierung von genomischer DNA aus dem Vollblut müssen zunächst die DNA-haltigen Leukozyten von den übrigen Blutbestandteilen getrennt werden. Dies geschieht durch Zugabe einer hypoosmolaren Lösung, die zur Lyse der restlichen Blutzellen führt. Nach Reinigung von den Zelltrümmern erfolgt die Freisetzung der DNA aus den Leukozyten durch Inkubation im Wasserbad bei 100°C.

##### **3.3.3.1.2 Polymerase-Kettenreaktion (PCR)**

Die Polymerase-Kettenreaktion wird zur selektiven Vervielfältigung bestimmter DNA-Abschnitte eingesetzt. Hierzu wird die doppelsträngige DNA durch Hitzedenaturierung bei ca. 94°C in ihre beiden komplementären Einzelstränge gespalten. Nach Abkühlung auf etwa 60°C hybridisieren die zugesetzten synthetischen Oligonukleotid-Primer, die die nachzuweisende Sequenz einrahmen, mit den ihnen jeweils komplementären DNA-Einzelsträngen (Annealing). Die gebildeten Hybride dienen der hitzestabilen Taq DNA-Polymerase als Synthesestart. Bei ihrem Temperaturoptimum von 72°C verlängert sie in Anwesenheit von überschüssigen Desoxynukleotidtriphosphaten (dNTPs) die beiden Einzelstränge zum jeweiligen Doppelstrang (Elongation). Mehrfaches Wiederholen des Reaktionszyklus, welcher aus den Schritten Denaturierung, Annealing und Elongation besteht, führt zu einer exponentiellen

Vermehrung der amplifizierten DNA-Moleküle. Nach 25 Zyklen ist die Zielsequenz auf das  $10^6$ -fache amplifiziert.

#### **3.3.3.1.3 Enzymatische Restriktion des DNA-Amplifikats**

Die enzymatische Restriktion von DNA-Amplifikaten erfolgt mit bakteriellen Restriktionsendonukleasen, die die doppelsträngige DNA an spezifischen Sequenzen in Bruchstücke spalten. Zur Genotypisierung von Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismen wird die Tatsache ausgenutzt, daß durch die polymorphe Sequenz Erkennungsstellen der Restriktionsenzyme neu gebildet werden oder wegfallen. Auf diese Weise entstehen beim enzymatischen Amplifikatverdau DNA-Fragmente unterschiedlicher Länge. Nach gelelektrophoretischer Auftrennung und Darstellung der entstandenen DNA-Fragmente, können diese aufgrund ihrer unterschiedliche Länge eindeutig einem bestimmten Genotypen zugeordnet werden.

#### **3.3.3.1.4 Gelelektrophorese und Silberfärbung**

Das Prinzip der Elektrophorese beruht auf der Wanderung geladener Moleküle im elektrischen Gleichstromfeld in Richtung der mit entgegengesetztem Vorzeichen geladenen Elektrode. Sie ermöglicht eine Auftrennung der Moleküle aufgrund ihrer unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeit, die von der Ladung und der Größe der Moleküle abhängt. Da die DNA-Fragmente im verwendeten pH-Bereich negativ geladen sind, besteht nur noch eine Abhängigkeit der Wanderungsgeschwindigkeit von der Molekülgröße. Kleine DNA-Fragmente gelangen schneller durch die Poren des verwendeten horizontalen 12%igen Polyacrylamidgels in Richtung Anode als längere, d.h. die niedrigmolekularen Fragmente sind nach Abschluß der Elektrophorese der positiv geladenen Elektrode am nächsten. Mittels einer Silbernitratfärbung werden die Banden der DNA-Fragmente sichtbar gemacht und durch den Vergleich mit mitgelaufenen DNA-Längenstandards kann ihre jeweilige Größe ermittelt werden.

#### **3.3.3.1.5 Genotypisierung mittels Schmelzpunktanalyse unter Verwendung allelspezifischer fluoreszenzfarbstoffmarkierter Hybridisierungssonden auf dem LightCycler™**

Das Prinzip des LightCyclers™ besteht in der Kombination einer PCR-Amplifikation mit einer unmittelbar nachfolgenden Genotypisierung des PCR-Produkts durch Schmelzkurvenanalyse mittels allelspezifischer Hybridisierungssonden in einem Reaktionsansatz. Zur Detektion von

Punktmutationen werden als Hybridisierungssonden eine Detektions- und eine Ankersonde benutzt. Während die Detektionssonde an die polymorphe Sequenz bindet, lagert sich die Ankersonde, die eine höhere Schmelztemperatur aufweist, in enger Nachbarschaft an eine komplementäre nichtpolymorphe Region an. Die Detektionssonde ist zu einer der beiden allelischen Varianten des Polymorphismus voll komplementär. Das 3'-Ende der einen Sonde ist mit dem Donor-Fluorophor Fluoreszin markiert, wohingegen das 5'-Ende der angrenzenden Sonde das Akzeptor-Fluorophor LC-Red640 trägt. Nach Anregung des Donor-Fluoreszenzfarbstoffes durch eine externe Lichtquelle kommt es nur dann zu einem Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer von dem Donor-Fluoreszenzfarbstoff auf den Akzeptorfarbstoff, wenn beide fluoreszenzmarkierten Hybridisierungssonden in enger Nachbarschaft an das Amplikon hybridisieren. Das so erzeugte Fluoreszenzsignal führt zur Emission von Licht einer höheren Wellenlänge, das in der optischen Einheit des LightCyclers™ gemessen werden kann. Nach der PCR-Amplifikation wird die in einer Glaskapillare befindliche Reaktionslösung langsam erwärmt und dabei das Fluoreszenzsignal kontinuierlich registriert, um den Schmelzpunkt exakt bestimmen zu können. Dissoziiert die Detektionssonde bei einer bestimmten Temperatur von ihrer komplementären Sequenz auf dem Amplikon, so kommt es zu einem markanten Abfall des Fluoreszenzsignals, da durch das Abschmelzen der Detektionssonde die für den Energietransfer erforderliche Nähe zur Ankersonde nicht mehr gegeben ist. Während das Hybrid aus Sonde und Amplikon maximal thermostabil ist, wenn die Sonde zur amplifizierten Zielsequenz voll komplementär ist, kommt es hingegen bei einem mutationsbedingten „Mismatch“ zwischen Sonde und Amplikon zu einem früheren Abfall des Fluoreszenzsignals und einer entsprechenden charakteristischen Schmelzpunktniedrigung des Hybrids. Anhand der unterschiedlichen Schmelzpunkte können die beiden Allele identifiziert werden.<sup>302,303</sup>

### **3.3.3.2 Molekulargenetische Methoden speziell**

#### **3.3.3.2.1 Genotypisierung des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus**

Für den GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus ist die Substitution von Cytosin für Thymin an Position 1565 in Exon 2 des GPIIIa-Gens, die zum Austausch von Leucin gegen Prolin an Position 33 des GPIIIa-Moleküls führt, verantwortlich. Um diese Substitution nachweisen zu können, mußte in einem ersten Schritt genomische DNA isoliert werden. Dies erfolgte aus EDTA-Vollblut, um die Blutgerinnung zu verhindern. Zunächst mußten die DNA-haltigen Leukozyten aus dem Vollblut präpariert werden. Hierzu wurden 150 µl EDTA-Vollblut in einem 1.5 ml Reaktionsgefäß mit 1 ml Aqua ad iniectabilia versetzt und drei Minuten bei Raumtemperatur gemischt. Das hypoosmolare Aqua ad iniectabilia führte zur Hä-

molyse. Durch dreiminütige Zentrifugation bei 3240 x g und 23°C wurde das Erythrozytenlysat von den Leukozyten getrennt und als Überstand abgenommen. Das Sediment wurde mit 1 ml PBS-Puffer resuspendiert und erneut drei Minuten bei 3240 x g und 23°C zentrifugiert. Die letzten beiden Arbeitsschritte mußten so oft wiederholt werden, bis die Probe nach Resuspendierung klar war. Nach letztmaliger dreiminütiger Zentrifugation bei 3240 x g und 23°C wurde der Überstand abgegossen, 300 µl 5%iges Chelex<sup>®</sup> 100 zugegeben und die Probe 20 Sekunden lang geschüttelt. Chelex<sup>®</sup> 100 ist ein Chelatkomplexbildner mit einer hohen Affinität zu polyvalenten Metallionen. Bei hohen Temperaturen verhindert Chelex<sup>®</sup> 100 durch Chelatkomplexbildung mit Metallionen, die als Katalysatoren zur Aufspaltung der DNA führen könnten, den Abbau von DNA.<sup>304</sup> Die Probe wurde 30 Minuten lang im Wasserbad bei 56°C inkubiert, zehn Sekunden gevortext und zur Freisetzung der DNA aus den Leukozyten für acht Minuten im Wasserbad bei 100°C inkubiert. Anschließend wurde die Probe erneut zehn Sekunden gevortext und durch dreiminütige Zentrifugation bei 16700 x g und 23°C von den Zelltrümmern gereinigt, bevor der DNA-haltige Überstand abgenommen und bei -30°C eingefroren wurde. Die DNA-Konzentrationen und die Reinheit der extrahierten Proben wurden über eine photometrische Messung der Extinktionen bei 260 und 280 nm Wellenlänge kontrolliert. Eine Probe galt als rein, wenn der Quotient der optischen Dichte der Wellenlängen bei 260 und 280 nm bei 1.8 lag.

#### • Genotypisierung mittels allelspezifischer Restriktionsenzym-Analyse (ASRA)

Zur Amplifikation einer 338 Basenpaare (bp) langen DNA-Sequenz, die Exon 2 des GPIIIa-Gens enthält, wurden die 1995 von Unkelbach und Mitarbeitern veröffentlichten Oligonukleotid-Primer-Sequenzen verwendet.<sup>181</sup> Die Basensequenz des 3'-Primers (Sense) war 5'-CTG CAG GAG GTA GAG AGT CGC CAT AG-3' und die des 5'-Primers (Antisense) 5'-CTC CTC AGA CCT CCA CCT TGT GCT CT-3'. Der Reaktionsansatz für die Amplifikation einer Probe setzte sich auf Eis bei 29 µl Gesamtvolumen aus 17.5 µl nukleasefreiem Aqua destillata, 2.5 µl 10X PCR-Puffer, 1 µl 25 mM MgCl<sub>2</sub>-Lösung, je 0.5 µl 10 mM dNTP, 0.25 µl des 0.1 mM 3'-Primers, 0.25 µl des 0.1 mM 5'-Primers und 0.5 µl Taq DNA-Polymerase (5 U/µl) zusammen. Die Reaktionsmischung wurde für 96 Proben angesetzt und mit einer Multikanal-Pipette auf eine 96 Proben fassende PCR-Platte gefüllt. Nach Zufügen von 5.0 µl genomischer DNA (20 ng/µl) wurde der Reaktionsansatz mit einem Tropfen Mineralöl bedeckt und mit einer Abdeckfolie überklebt. Anstelle der zu genotypisierenden DNA wurden dem Reaktionsansatz als Negativkontrolle nukleasefreies Aqua destillata und als Positivkontrolle je eine Referenz-DNA mit HPA-1a/1a-, HPA-1a/1b- bzw. HPA1b/1b-Genotyp zugege-

ben. Anschließend erfolgte die PCR in einem Thermocycler mit dem Tabelle 5a zu entnehmenden Programm. Nach erfolgter Amplifikation wurden die Proben bis zur Durchführung der enzymatischen Restriktion bei -20°C eingefroren.

**Tab. 5a:** PCR-Programm für den GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus

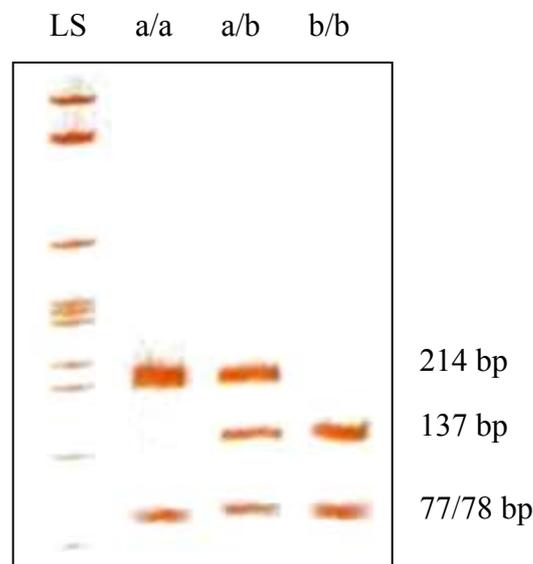
Anzahl der Zyklen	Vorgang	Dauer (Sekunden)	Temperatur (Grad Celsius)
1	Denaturierung	600	95
9	Denaturierung	30	95
	Annealing	30	67*
	Elongation	60	72
30	Denaturierung	30	95
	Annealing	30	58
	Elongation	45	72
1	Elongation	300	72
1	Abkühlung	endlos	4

\*Die Temperatur wurde je Durchgang um 1 Grad Celsius gesenkt.

Für die enzymatische Restriktion des PCR-Produkts einer Probe wurden bei 12.5 µl Gesamtansatz 1.25 µl 10X NE Puffer 4 und 0.5 µl des Enzyms Scr FI (10 U/µl) in 5.75 µl Aqua ad iniectabilia pipettiert. Scr FI ist eine für den GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus spezifische Restriktionsendonuklease, da die Substitution von Cytosin für Thymin an Position 1565 des GPIIIa-Gens für eine zusätzliche Scr FI-Schnittstelle sorgt. Der Reaktionsansatz wurde für 96 Proben angesetzt und mit einer Multikanal-Pipette auf eine 96 Proben fassende PCR-Platte gegeben. Nach Hinzugabe von 5 µl des DNA-Amplifikats, Beschichtung mit einem Tropfen Mineralöl und Überkleben mit einer Abdeckfolie wurde das 338 bp lange Amplifikations-Produkt in einem Thermoblock mit Scr FI für 60 Minuten bei 37°C verdaut und anschließend für 10 Minuten bei 90°C denaturiert. Das HPA-1a-Allel wurde in Fragmente von 46, 78 und 214 bp Länge, das HPA-1b-Allel in Fragmente von 46, 77, 78 und 137 bp Länge geschnitten, wobei die 46 bp langen Fragmente zu kurz waren, um gelelektrophoretisch zuverlässig dargestellt zu werden. Die Verwendung von Scr FI bot im Gegensatz zu anderen HPA-1-spezifischen Restriktionsendonukleasen wie z.B. Nci I den Vorteil einer internen Kontrolle eines vollständigen Amplifikatverdaus, da beide HPA-1-Allele Schnittstellen für Scr FI aufweisen.

Die Auftrennung der entstandenen DNA-Fragmente erfolgte in einer Elektrophoresekammer auf einem horizontalen 12%igen Polyacrylamidgel bei einer konstanten Stromstärke von 15 mA und einer Temperatur von 15°C. Als Laufpuffer dienten mit Bromphenolblau versetzte Pufferstreifen aus 5 g Agarose und 250 ml Trisborat-Puffer. Zur Herstellung eines 12%igen Polyacrylamidgels wurden bei 15.1 ml Gesamtvolumen 7.5 ml Aqua ad iniectabilia, 4.5 ml 40%iges Polyacrylamid und 3 ml Trissulfat-Puffer gemischt und am Ende zur Polymerisation des Gels 105 µl 10%iges Ammoniumpersulfat und 5.3 µl Temed<sup>®</sup> hinzugefügt. Auf eine mit Aqua ad iniectabilia vorbehandelte, 25.8 x 12.4 cm große Glasplatte wurde ein Gelbond<sup>®</sup> PAG-Film luftblasenfrei aufgelegt. Eine zweite, gleich große und speziell zur Gelherstellung mit Gummirändern und Gummislots versehene Glasplatte, wurde nach Reinigung mit Aqua ad iniectabilia sowie 70%igem Ethanol mit der vorbereiteten Gellösung bedeckt. Anschließend wurde die erste Glasplatte derart auf die zweite gelegt, daß zwischen Gellösung und Gelbond<sup>®</sup> PAG-Film keine Luftblasen entstehen konnten. Die Polymerisation des Polyacrylamidgels benötigte mindestens 20 Minuten. Nach der Elektrophorese wurde das Gel in eine Färbewanne gelegt

**Abb. 3a:** Repräsentatives, silbernitratgefärbtes, 12%iges Polyacrylamidgel mit den Genotypen des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus



LS: DNA-Längenstandard IX; a/a: HPA-1a/1a-Genotyp, a/b: HPA-1a/1b-Genotyp, b/b: HPA-1b/1b-Genotyp  
bp: Basenpaare

und unter Schwenken auf dem Wippschüttler zur Visualisierung der DNA-Fragment-Banden zunächst drei Minuten mit 100 ml 1%iger Salpetersäure fixiert. Auf dreimaliges Spülen mit

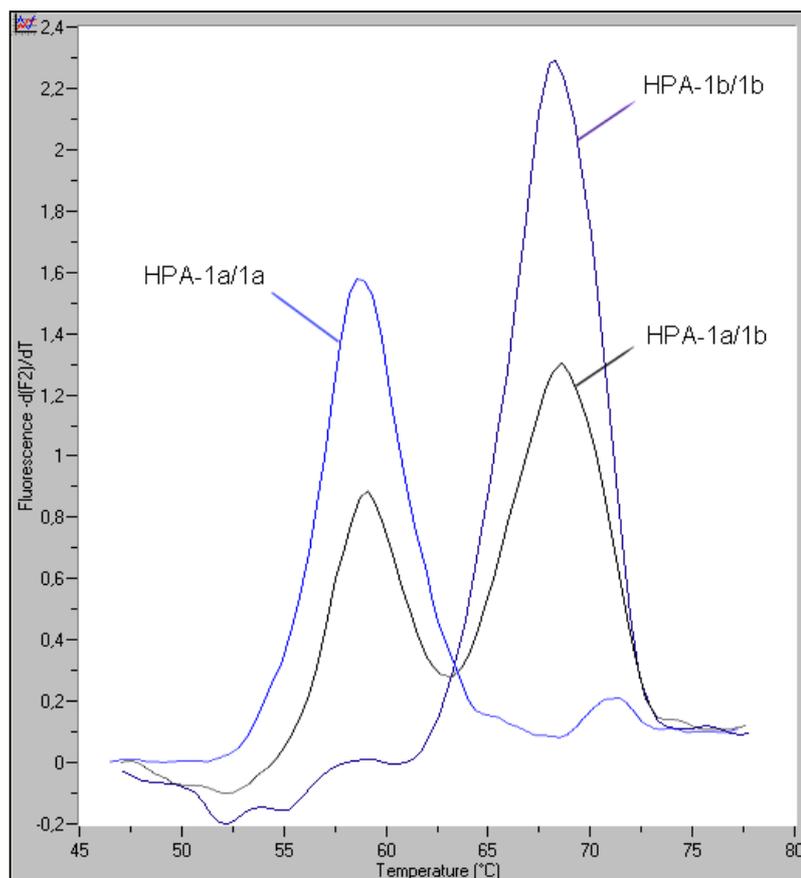
Aqua ad iniectabilia folgte die 20minütige Färbung mit 100 ml einer 0.4%igen Silbernitratlösung, der sich eine weitere gründliche Spülung mit Aqua ad iniectabilia anschloß. Mit 200 ml Natriumcarbonat und 150 µl einer 37%igen Formalinlösung wurde das Gel so lange entwickelt, bis die Banden klar erkennbar waren. Die Entwicklung wurde mit 100 ml einer 10%igen Essigsäure gestoppt, das Gel mit Aqua ad iniectabilia gespült und zur Konservierung 10 Minuten mit 10%igem Glycerol versetzt. Nach Einschweißung in eine Klarsichtfolie konnten die Patientenproben durch einen Längenvergleich der DNA-Fragment-Banden mit parallelgelaufenen DNA-Längenstandards genotypisiert werden. Die Abbildung 3a zeigt ein fertiggestelltes Polyacrylamidgel, auf dem die drei Genotypen des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus neben einem DNA-Längenstandard zu erkennen sind.

- **Genotypisierung mittels Schmelzpunktanalyse unter Verwendung allelspezifischer fluoreszenzfarbstoffmarkierter Hybridisierungssonden auf dem LightCycler™**

Zur Bestätigung der mittels allelspezifischer Restriktionsenzym-Analyse (ASRA) bestimmten HPA-1-Genotypen wurden ca. 25% der Patientenproben, inklusive aller Proben von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt, sowie alle Proben der Blutspender mittels Schmelzpunktanalyse unter Verwendung allelspezifischer fluoreszenzfarbstoffmarkierter Hybridisierungssonden auf dem LightCycler™ genotypisiert. Zur Amplifikation der für den GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus relevanten DNA-Sequenz wurden die 1999 von Nauck und Mitarbeitern publizierte Oligonukleotid-Primer-Sequenzen verwendet.<sup>302</sup> Die Basensequenz des 3'-Primers (Sense) war 5'-GCT CCA ATG TAC GGG GTA AAC-3' und die des 5'-Primers (Antisense) 5'-CTG GGG CAC AGT TAT CCT TCA G-3'. Der Reaktionsansatz wurde für 32 Proben in einem 1.5 ml Reaktionsgefäß angesetzt und bestand für eine Probe bei 20 µl Gesamtvolumen aus 10 µl sterilem H<sub>2</sub>O, 2 µl „LightCycler-DNA Master Hybridization Probes“, 1 µl 25 mM MgCl<sub>2</sub>-Lösung, 1 µl des 5 µM 3'-Primers, 1 µl des 5 µM 5'-Primers, 1 µl der 5 µM Ankersonde mit der Basensequenz 5'-GAC TTC TCT TTG GGC TCC TGT CTT ACA GG-Fluoreszin-3' und 1 µl der 5 µM Detektionssonde mit der Basensequenz 5'- LC-Red640-CCT GCC TCC GGG CTC AC-Phosphor-3'. Nach dem Beladen mit dem Reaktionsansatz und jeweils 3.0 µl genomischer DNA (20 ng/µl) wurden die Glaskapillaren verschlossen, 15 Sekunden bei 430 x g und 23°C zentrifugiert und anschließend im Rotor des LightCyclers™ plaziert. Anstelle der zu genotypisierenden DNA wurden dem Reaktionsansatz als Negativkontrolle steriles H<sub>2</sub>O und als Positivkontrolle eine Referenz-DNA mit HPA-1a/1b-Genotyp zugegeben. Zur Amplifikation einer 181 bp langen DNA-Sequenz wurden 45 PCR-Zyklen durchlaufen, die jeweils eine 0sekündige Denaturierung bei 94°C, ein

10sekündiges Annealing bei 55°C und eine 10sekündige Elongation bei 72°C umfaßten. Der Amplifikation folgte automatisch die Schmelzkurvenanalytik. Nach einer erneuten 60sekündigen Denaturierung bei 94°C wurden die Kapillaren für 180 Sekunden auf 45°C abgekühlt, um eine maximale Hybridisierung der fluoreszenzfarbstoffmarkierten Sonden zu ermöglichen. Mit einer Rate von 0.2°C/s wurde die Temperatur auf 80°C erhöht, wobei das Abschmelzen der Detektionssonde durch kontinuierliche Messung des Fluoreszenzsignals registriert wurde, bevor die Proben abschließend über 30 Sekunden auf 40°C abgekühlt wurden. Anhand der unterschiedlichen Schmelzpunkte konnten die beiden Allele identifiziert werden (Abb. 4a).

**Abb. 4a:** Repräsentative Schmelzpunktanalyse unter Verwendung allelspezifischer fluoreszenzfarbstoffmarkierter Hybridisierungssonden auf dem LightCycler™ zur Genotypisierung des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus



Anm.: Die Schmelzkurve zeichnet das Fluoreszenzsignal (F2) in Abhängigkeit von der Temperatur (T) auf. Dargestellt ist die erste negative Ableitung der Schmelzkurve ( $-d(F_2)/dT$  vs. T), bei der die den Schmelzpunkten entsprechenden Wendepunkte als gut abgrenzbare Maxima imponieren.

Die auf diese Weise bestimmten GPIIIa T1565C (HPA-1)-Genotypen stimmten zu 100% mit den durch die allelspezifische Restriktionsenzym-Analyse (ASRA) ermittelten Genotypen überein.

### 3.3.3.2.2 Genotypisierung des GPIa C807T-Polymorphismus

Die Substitution von Thymin für Cytosin an Position 807 in Exon 7 des GPIa-Gens, die nicht zum Austausch einer Aminosäure führt, ist für den GPIa C807T-Polymorphismus verantwortlich. Zum Nachweis dieser Substitution erfolgte zunächst die Isolation von genomischer DNA wie unter Genotypisierung des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus (3.3.3.2.1) beschrieben.

#### • Genotypisierung mittels allelspezifischer Restriktionsenzym-Analyse (ASRA)

Die 1999 von Corral und Mitarbeitern veröffentlichten Oligonukleotid-Primer-Sequenzen wurden zur Amplifikation einer DNA-Sequenz, die Exon 7 des GPIa-Gens enthält, verwendet.<sup>76</sup> Die Basensequenz des 3'-Primers (Sense) lautete 5'-ATG GTG GGG ACC TAC ACA AAC AGA TT-3' und die des 5'-Primers (Antisense) 5'-GAT TTA ACT TTC CCA GCT GCC TTC-3'. Der Reaktionsansatz für die Amplifikation einer Probe bestand auf Eis bei

**Tab. 5b:** PCR-Programm für den GPIa C807T-Polymorphismus

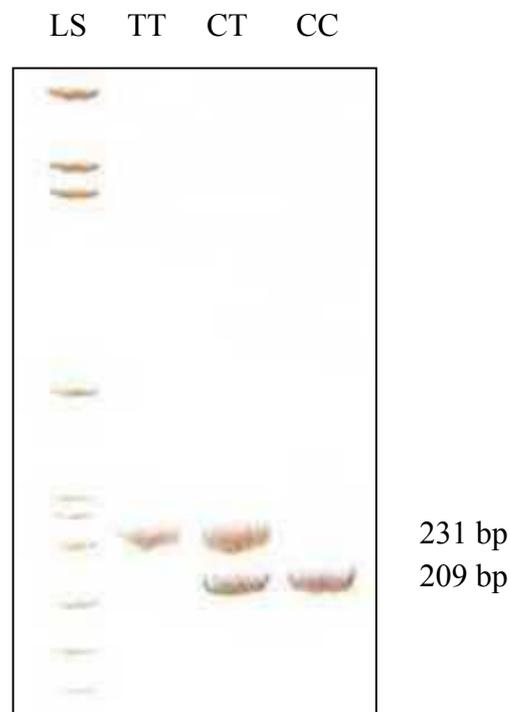
Anzahl der Zyklen	Vorgang	Dauer (Sekunden)	Temperatur (Grad Celsius)
1	Denaturierung	300	94
7	Denaturierung	30	95
	Annealing	30	67*
	Elongation	60	72
27	Denaturierung	30	95
	Annealing	30	60
	Elongation	45	72
1	Elongation	300	72
1	Abkühlung	endlos	4

\*Die Temperatur wurde je Durchgang um 1 Grad Celsius gesenkt.

28.5 µl Gesamtvolumen aus 16.75 µl nukleasefreiem Aqua destillata, 2.5 µl 10X PCR-Puffer, 1.25 µl 25 mM MgCl<sub>2</sub>-Lösung, je 0.5 µl 10 mM dNTP, 0.25 µl des 0.1 mM 3'-Primers, 0.25 µl des 0.1 mM 5'-Primers und 0.5 µl Taq DNA-Polymerase (5 U/µl). Die Reaktionsmischung wurde für 96 Proben angesetzt und mit einer Multikanal-Pipette auf eine 96 Proben

fassende PCR-Platte gefüllt. Nach Zugabe von 5.0 µl genomischer DNA (20 ng/µl) wurde der Reaktionsansatz mit einem Tropfen Mineralöl bedeckt und mit einer Abdeckfolie überklebt. Anstelle der zu genotypisierenden DNA wurden dem Reaktionsansatz als Negativkontrolle nukleasefreies Aqua destillata und als Positivkontrolle je eine Referenz-DNA mit GPIa 807CC-, GPIa 807CT- bzw. GPIa 807TT-Genotyp zugegeben. Anschließend erfolgte die PCR in einem Thermocycler mit dem Tabelle 5b zu entnehmenden Programm. Nach erfolgter Amplifikation wurden die Proben bis zur weiteren Verwendung bei -20°C eingefroren.

**Abb. 3b:** Repräsentatives, silbernitratgefärbtes, 12%iges Polyacrylamidgel mit den Genotypen des GPIa C807T-Polymorphismus



LS: DNA-Längenstandard IX; TT: GPIa 807TT-Genotyp, CT: GPIa 807CT-Genotyp, CC: GPIa 807CC-Genotyp  
bp: Basenpaare

Für die enzymatische Restriktion des PCR-Produkts einer Probe wurden bei 12.95 µl Gesamtansatz 1.25 µl Puffer R<sup>+</sup> und 0.5 µl des Enzyms Hinf I (50 U/µl) in 6.2 µl Aqua ad iniectabilia pipettiert. Hinf I ist eine für den GPIa C807T-Polymorphismus spezifische Restriktionsendonuklease, da durch die Substitution von Thymin für Cytosin an Position 807 des GPIa-Gens eine Hinf I-Erkennungsstelle wegfällt. Der Reaktionsansatz wurde für 96 Proben angesetzt und mit einer Multikanal-Pipette auf eine 96 Proben fassende PCR-Platte gegeben. Nach Hin-

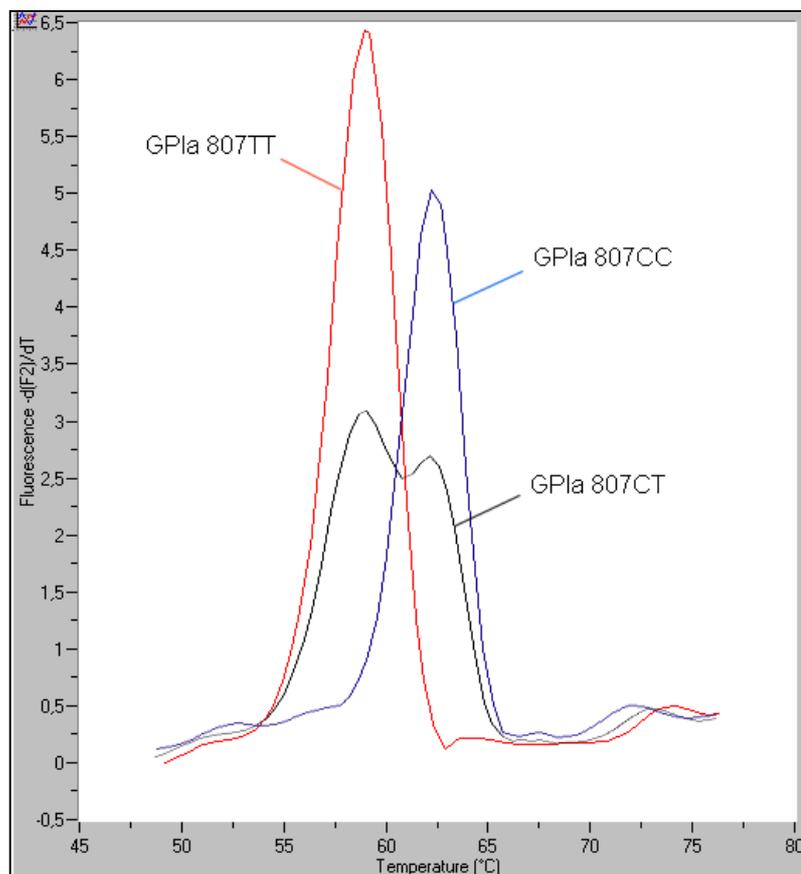
zugabe von 5 µl des DNA-Amplifikats, Beschichtung mit einem Tropfen Mineralöl und Überkleben mit einer Abdeckfolie wurde das Amplifikations-Produkt in einem Thermoblock mit dem Restriktionsenzym für 60 Minuten bei 37°C verdaut und anschließend für 10 Minuten bei 90°C denaturiert. Das GPIa 807C-Allel korrelierte mit einem Fragment von 209 bp Länge, während für das GPIa 807T-Allel ein Fragment von 231 bp Länge kennzeichnend war. Die Verwendung von Hinf I bot im Gegensatz zu anderen GPIa C807T-spezifischen Restriktionsendonukleasen den Vorteil, einer internen Kontrolle eines vollständigen Amplifikatverdaus, da beide Allele Schnittstellen für Hinf I aufweisen. Die Auftrennung und Darstellung der entstandenen DNA-Fragmente erfolgte gelelektrophoretisch und mit einer Silbernitratfärbung wie unter Genotypisierung des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus (3.3.3.2.1) beschrieben. Die Proben wurden durch einen Längenvergleich der DNA-Fragment-Banden mit parallelgelaufenen DNA-Längenstandards genotypisiert. Die Abbildung 3b zeigt ein fertiggestelltes Polyacrylamidgel, auf dem die drei Genotypen des GPIa C807T-Polymorphismus neben einem DNA-Längenstandard zu erkennen sind.

- **Genotypisierung mittels Schmelzpunktanalyse unter Verwendung allelspezifischer fluoreszenzfarbstoffmarkierter Hybridisierungssonden auf dem LightCycler™**

Zur Bestätigung der mittels allelspezifischer Restriktionsenzym-Analyse (ASRA) bestimmten GPIa C807T-Genotypen wurden ca. 25% der Patientenproben, inklusive aller Proben von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt, sowie alle Proben der Blutspender mittels Schmelzpunktanalyse unter Verwendung allelspezifischer fluoreszenzfarbstoffmarkierter Hybridisierungssonden auf dem LightCycler™ genotypisiert. Unter Verwendung der 2001 von Morita und Mitarbeitern publizierten Oligonukleotid-Primer-Sequenzen wurde die für den GPIa C807T-Polymorphismus relevante DNA-Sequenz amplifiziert.<sup>281</sup> Die Basensequenz des 3'-Primers (Sense) lautete 5'-AAT GAT TGT AGC AAC ATC CC-3' und die des 5'-Primers (Antisense) 5'-TTT AAC TTT CCC AGC TGC C-3'. Der Reaktionsansatz wurde für 32 Proben in einem 1.5 ml Reaktionsgefäß angesetzt und bestand für eine Probe bei 20 µl Gesamtvolumen aus 9.8 µl sterilem H<sub>2</sub>O, 2 µl „LightCycler-DNA Master Hybridization Probes“, 1.2 µl 25 mM MgCl<sub>2</sub>-Lösung, 1 µl des 5 µM 3'-Primers, 1 µl des 5 µM 5'-Primers, 1 µl der 5 µM Ankersonde mit der Basensequenz 5'-LC Red640-TGT TTG TGA GGT CCC CAC CAT ATT GG-Phosphor-3' und 1 µl der 5 µM Detektionssonde mit der Basensequenz 5'-CTT GCA TAT TGA ATT GCT CCG AAT-Fluoreszin-3'. Nach dem Beladen mit dem Reaktionsansatz und jeweils 3.0 µl genomischer DNA (20 ng/µl) wurden die Glaskapillaren verschlossen, 15 Sekunden bei 430 x g und 23°C zentrifugiert und dann im Rotor des Light-

Cyclers™ platziert. Anstelle der zu genotypisierenden DNA wurden dem Reaktionsansatz als Negativkontrolle steriles H<sub>2</sub>O und als Positivkontrolle eine Referenz-DNA mit GPIa 807CT-Genotyp zugegeben. Zur Amplifikation einer 273 bp langen DNA-Sequenz wurden 40 PCR-Zyklen durchlaufen, die jeweils eine 3sekündige Denaturierung bei 94°C, ein 15sekündiges Annealing bei 58°C und eine 11sekündige Elongation bei 72°C umfaßten. Der Amplifikation folgte automatisch die Schmelzkurvenanalytik. Nach einer erneuten 60sekündigen Denaturierung bei 94°C wurden die Kapillaren für 180 Sekunden auf 45°C abgekühlt, um eine maximale Hybridisierung der fluoreszenzfarbstoffmarkierten Sonden zu ermöglichen. Mit einer Rate von 0.1°C/s wurde die Temperatur auf 72°C erhöht, wobei das Abschmelzen der Detektionssonde durch kontinuierliche Messung des Fluoreszenzsignals registriert wurde, bevor die Proben abschließend über 30 Sekunden auf 40°C abgekühlt wurden. Über die Unterschiede in den Schmelzpunkten erfolgte die Genotypisierung der Proben (Abb. 4b).

**Abb. 4b:** Repräsentative Schmelzpunktanalyse unter Verwendung allelspezifischer fluoreszenzfarbstoffmarkierter Hybridisierungssonden auf dem LightCycler™ zur Genotypisierung des GPIa C807T-Polymorphismus



Anm.: Die Schmelzkurve zeichnet das Fluoreszenzsignal (F2) in Abhängigkeit von der Temperatur (T) auf. Dargestellt ist die erste negative Ableitung der Schmelzkurve ( $-d(F2)/dT$  vs. T), bei der die den Schmelzpunkten entsprechenden Wendepunkte als gut abgrenzbare Maxima imponieren.

Die auf diese Weise bestimmten GPIa C807T-Genotypen waren zu 100% mit den durch die allelspezifische Restriktionsenzym-Analyse (ASRA) ermittelten Genotypen identisch.

### **3.3.4 Statistik**

Die komplette statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit erfolgte unter Anwendung der SAS<sup>®</sup>-Statistik-Software (Version 6.12, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). Für jede Analyse wurde hierzu eigens ein entsprechendes Programm erstellt.

#### **3.3.4.1 Genotypenverteilung**

Um zu prüfen, ob die Genotypenverteilung der thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T unter Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt, der Subgruppe von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt, Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne vorausgegangenen Myokardinfarkt, Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung und Blutspendern mit den nach dem Hardy-Weinberg-Gesetz vorhergesagten Verteilungen übereinstimmt, wurde der Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) angewandt. Bei einem p-Wert von  $< 0.05$  wurde für die Genotypenverteilung der untersuchten Population von einem signifikanten Hardy-Weinberg-Disäquilibrium ausgegangen. Bei einem p-Wert von  $\geq 0.05$  wurde angenommen, daß sich die geprüfte Verteilung im Hardy-Weinberg-Äquilibrium befand.

#### **3.3.4.2 Vergleich von Prävalenzen**

Unterschiede in den Prävalenzen zwischen zwei Gruppen wurden auf ihre Signifikanz mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests geprüft. Im Falle von kontinuierlichen Variablen wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Rangsummen-Test verwandt (NPAR1WAY-Procedure, SAS<sup>®</sup>-Statistik-Software). Zur Einschätzung eines eigenständigen, d.h. von weiteren Variablen unabhängigen, relativen Risikos wurde die logistische Regression angewandt (LOGISTIC-Procedure, SAS<sup>®</sup>-Statistik-Software). Die multivariaten relativen Risiken wurden auf die dichotomen Variablen Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht, HPA-1b-positiver Status und GPIa 807TT-Genotyp sowie auf die kontinuierliche Variable Alter korrigiert. Bei Berechnungen mittels Chi-Quadrat-Test und logistischer Regression wurde die Odds Ratio als Schätzwert für das relative Risiko (RR) verwandt. Unterschiede mit einem p-Wert von  $< 0.05$  wurden als statistisch signifikant und solche mit einem p-Wert von  $< 0.005$  als statistisch sehr signifikant angesehen.

hen. Bei einem Unterschied mit einem p-Wert von  $< 0.1$  und  $\geq 0.05$  wurde ein statistischer Trend angenommen. Die Konfidenzintervalle wurden mit einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95% angegeben.

### 3.3.4.3 Interaktionen

Die Prüfung auf Interaktionen erfolgte im Case-Control-Design mittels logistischer Regression (LOGISTIC-Procedure, SAS<sup>®</sup>-Statistik-Software) durch einen Vergleich von Patienten mit Myokardinfarkt und Kontrollpersonen sowie von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und Kontrollpersonen. Hinsichtlich des vorzeitigen Auftretens eines Myokardinfarkts wurden Interaktionen mit Hilfe des Cox-Proportional-Hazard-Modells bei allen Patienten mit Myokardinfarkt, bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und in der Subgruppe von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer koronaren 1- oder 2-Gefäßerkrankung geprüft. In die logistische Regression bzw. in das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurden sowohl nur die beiden auf Interaktion zu prüfenden Variablen und ihr Produkt als auch zusätzlich die Variablen Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht, HPA-1b-positiver Status bzw. GPIa 807TT-Genotyp integriert. Eine Interaktion wurde dann angenommen, wenn das relative Risiko für das Produkt der zwei auf Interaktion zu prüfenden Variablen selbst ein signifikantes Ergebnis erbrachte.

### 3.3.4.4 Lifetable-Analyse

Zeitliche Unterschiede im Auftreten eines Myokardinfarkts in Abhängigkeit des HPA-1b-Status bzw. des GPIa C807T-Genotyps wurden mit Hilfe einer auf der Kaplan-Meier-Methode basierenden Lifetable-Analyse untersucht (Lifetest-Procedure, SAS<sup>®</sup>-Statistik-Software). Als Ereigniszeitpunkt wurde das jeweilige Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts gewählt. Zur statistischen Einschätzung der Unterschiede wurden der Log-Rank-Test und der Wilcoxon-Test verwandt, wobei der Log-Rank-Test Unterschiede in der späten Phase des Kurvenverlaufs (rechter Teil der graphischen Lifetable-Darstellungen) stärker gewichtet, während der Wilcoxon-Test Unterschiede in der frühen Phase des Kurvenverlaufs stärker gewichtet (linker Teil der graphischen Lifetable-Darstellungen). Das in den graphischen Lifetable-Darstellungen angegebene relative Risiko entspricht dem univariat mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell berechneten relativen Risiko. Um mehrere Lifetable-Analysen in einer Grafik vergleichend darstellen zu können, wurde eine modifizierte Art der Darstellung von Lifetable-Analysen in Form eines Balkendiagramms gewählt. Auf diese Weise lassen sich

drei Lifetable-Analysen (mit verschiedenen Schweregraden der koronaren Herzerkrankung) in einer Abbildung zusammenfassen, wobei jeder Balken einer Lifetable-Kurve entspricht. Das linke Ende eines Balkens entspricht der 25%-Perzentile, die mittlere vertikale Linie dem Median und das rechte Ende eines Balkens der 75%-Perzentile des jeweiligen Patientenkollektivs. Eine univariate und eine multivariate Regressionsanalyse basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde zur Berechnung der relativen Risiken für ein vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts und zur Evaluation unabhängiger Prädiktoren eines vorzeitigen Myokardinfarkts herangezogen (PHREG-Procedure, SAS<sup>®</sup>-Statistik-Software). Als Voraussetzung für die Verwendung des Cox-Proportional-Hazard-Modells wurde für sämtliche in das Modell eingeschlossene Variablen ein signifikant ansteigender oder absteigender Trend über die Zeit ausgeschlossen. Die univariat mit dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelten statistischen Ergebnisse (p-Werte) entsprechen denen des Log-Rank-Tests in den graphischen Lifetable-Darstellungen. Neben den Werten für das relative Risiko, bestimmt mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell, wurden zum Vergleich der Absolutwerte die Mediane des Alters zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts für die jeweiligen Vergleichsgruppen angegeben. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß trotz signifikanter Differenzen für den Gesamtkurvenverlauf eine Überlappung der Konfidenzintervalle für die Mediane möglich ist. Zur Abschätzung eines kombinierten Effekts der verschiedenen Risikofaktoren auf das vorzeitige Auftreten des Myokardinfarkts wurde eine graphische Darstellung in Form einer Lifetable-Kurve basierend auf den im Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelten Einzelrisiken erstellt. Eine Interaktion der Risikofaktoren wurde zuvor ausgeschlossen. Da mit Hilfe der Lifetable-Analyse ausschließlich Patienten mit Myokardinfarkt untersucht wurden, wurden keine Individuen zensiert.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Genotypenverteilung

#### 4.1.1 GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus

Die Genotypenverteilung des thrombozytären Rezeptorpolymorphismus GPIIIa T1565C (HPA-1) befand sich für Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt, der Subgruppe von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr), Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne vorausgegangenen Myokardinfarkt (KHK ohne MI), Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung und für Blutspender im Hardy-Weinberg-Äquilibrium (Tab. 6a).

**Tab. 6a:** Genotypenverteilung und Allelfrequenzen des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus

	<b>Myokardinfarkt (MI)</b> (n=1175)	<b>MI &lt; 1 Jahr*</b> (n=394)	<b>KHK ohne MI†</b> (n=1211)	<b>Kontrollen</b> (n=571)	<b>Blutspender</b> (n=793)
<b>Genotyp (%)</b>					
HPA-1a/1a	71.9	70.3	70.8	72.5	73.3
HPA-1a/1b	25.8	28.2	26.7	24.7	24.3
HPA-1b/1b	2.3	1.5	2.5	2.8	2.4
<b>Allelfrequenz (%)</b>					
HPA-1a-Allel	84.8	84.4	84.1	84.9	85.4
HPA-1b-Allel	15.2	15.6	15.9	15.1	14.6
<b>p‡</b>	0.979	0.169	0.924	0.346	0.534

\*MI < 1 Jahr: Myokardinfarkt, der in einem Zeitraum von unter einem Jahr vor Aufnahme in die Studie stattfand

†KHK ohne MI: koronare Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt

‡p-Wert für das Hardy-Weinberg-Äquilibrium ermittelt mit Chi-Quadrat-Test

#### 4.1.2 GPIa C807T-Polymorphismus

Mit Ausnahme der Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung lag die Genotypenverteilung des thrombozytären Rezeptorpolymorphismus GPIa C807T für die in Tabelle 6b aufgeführten Gruppen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Diese Kontrollpersonen lassen sich wiederum in zwei Subgruppen unterteilen. Die Genotypenverteilung der Kontrollpersonen, die sich aufgrund typischer oder atypischer Angina-pectoris-Beschwerden einer diagnostischen Koronarangiographie unterziehen mußten, war signifikant im Disäquilibrium (n=467, GPIa 807CC 42.0%, GPIa 807CT 41.7%, GPIa 807TT 16.3%, GPIa 807C-Allel 62.8%, GPIa 807T-Allel 37.2%, p=0.022). Hingegen befand sich die Genotypenverteilung der Kontrollpersonen, die im Rahmen der Herzklappenfehlerdiagnostik koronarangiographiert wur-

den, nahezu perfekt im Hardy-Weinberg-Äquilibrium ( $n=104$ , GPIa 807CC 40.4%, GPIa 807CT 46.1%, GPIa 807TT 13.5%, GPIa 807C-Allel 63.5%, GPIa 807T-Allel 36.5%,  $p=0.961$ ). In Bezug auf die GPIa 807TT-Prävalenz unterschied sich die Gesamtheit der Kontrollgruppe nicht von der Gruppe der Blutspender.

**Tab. 6b:** Genotypenverteilung und Allelfrequenzen des GPIa C807T-Polymorphismus

	Myokardinfarkt (MI) ( $n=1175$ )	MI < 1 Jahr* ( $n=394$ )	KHK ohne MI† ( $n=1211$ )	Kontrollen ( $n=571$ )	Blutspender ( $n=793$ )
<b>Genotyp (%)</b>					
GPIa 807CC	38.7	38.3	35.4	41.7	37.4
GPIa 807CT	46.5	47.5	48.9	42.5	47.2
GPIa 807TT	14.8	14.2	15.7	15.8	15.4
<b>Allelfrequenz (%)</b>					
GPIa 807C-Allel	62.0	62.1	59.9	63.0	61.0
GPIa 807T-Allel	38.0	37.9	40.1	37.0	39.0
<b>p‡</b>	0.592	0.876	0.546	0.036	0.812

\*MI < 1 Jahr: Myokardinfarkt, der in einem Zeitraum von unter einem Jahr vor Aufnahme in die Studie stattfand

†KHK ohne MI: koronare Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt

‡p-Wert für das Hardy-Weinberg-Äquilibrium ermittelt mit Chi-Quadrat-Test

## 4.2 Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen und konventionelle Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung

### 4.2.1 Prävalenz der Risikofaktoren bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Kontrollpersonen

Patienten mit koronarer Herzerkrankung (mit und ohne Myokardinfarkt) wiesen signifikant häufiger die konventionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie und Übergewicht auf als Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung (Tab. 7). Das relative Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung war bei Vorliegen einer Hypercholesterinämie mit dem 3.9fachen am höchsten, gefolgt von den Risikofaktoren Diabetes mellitus, Rauchen, Hyperfibrinogenämie, Hypertonie und Übergewicht. Um einen unabhängigen Einfluß der einzelnen Risikomarker auf die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung zu erfassen, wurden in die logistische Regression die Variablen Alter, Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht, HPA-1b-positiver Status und GPIa 807TT-Genotyp integriert. Bis auf das Übergewicht konnten alle o.g. *konventionellen* Risikofaktoren als signifikant eigenständige Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung

bestätigt werden. Der HPA-1b-positive Status des thrombozytären Rezeptorpolymorphismus GPIIIa T1565C (HPA-1) sowie der GPIa 807TT-Genotyp des thrombozytären Rezeptorpolymorphismus GPIa C807T repräsentierten weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung.

**Tab. 7:** Prävalenzen der thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T und konventioneller Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung (KHK) bei Patienten mit KHK und bei Kontrollpersonen

Risikofaktor	Prävalenz des jeweiligen Risikofaktors		univariate Analyse (Chi-Quadrat-Test)		multivariate Analyse‡ (logistische Regression)	
	KHK mit und ohne MI* (n=2384)	Kontrollen (n=571)	RR (95% CI)†	P	RR (95% CI)†	P
HPA-1b§ (%)	28.65	27.50	1.06 (0.86-1.30)	0.583	1.07 (0.84-1.35)	0.596
GPIa 807TT (%)	15.23	15.76	0.96 (0.75-1.23)	0.750	1.00 (0.75-1.33)	0.983
Hypercholesterinämie (%)	69.59	36.95	3.90 (3.23-4.73)	0.001	4.17 (3.37-5.16)	0.001
Rauchen (%)	69.25	47.11	2.53 (2.10-3.05)	0.001	2.34 (1.86-2.95)	0.001
Hypertonie (%)	74.83	61.12	1.89 (1.56-2.29)	0.001	1.34 (1.06-1.70)	0.017
Diabetes mellitus (%)	34.48	17.16	2.54 (2.01-3.21)	0.001	1.93 (1.48-2.51)	0.001
Hyperfibrinogenämie (%)	59.35	39.58	2.23 (1.85-2.69)	0.001	1.73 (1.40-2.14)	0.001
Übergewicht (%)	63.46	58.14	1.25 (1.04-1.51)	0.018	0.94 (0.76-1.18)	0.611

\*MI: Myokardinfarkt; zwei Patienten mit Myokardinfarkt ohne koronare Herzerkrankung wurden ausgeschlossen.

†RR (95% CI): relatives Risiko und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall

‡Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Alter, Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht, HPA-1b-positiven Status und GPIa 807TT-Genotyp.

§HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

Bei getrennter Evaluation der Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung durch die Vergleiche von Patienten mit koronarer Herzerkrankung *ohne* Myokardinfarkt versus Kontrollpersonen und von Patienten mit koronarer Herzerkrankung *mit* Myokardinfarkt versus Kontrollpersonen ergab sich kein Unterschied im Vergleich zu der gemeinsamen Analyse aller Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung.

#### 4.2.2 Risikofaktoren in Abhängigkeit von dem Grad der koronaren Herzerkrankung

Nach Einteilung der Patienten mit koronarer Herzerkrankung in Gruppen mit 1-, 2- und 3-Gefäßkrankung zeigte sich bei den klassischen Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Rauchen und Diabetes mellitus eine signifikante (siehe Konfidenzintervalle) kontinuierliche Zunahme der relativen Risiken mit dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung (Tab. 8a). Niedrigen Risiken für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung bei der 1-Gefäßkrankung standen mittlere bei der 2- und höchste bei der 3-Gefäßkrankung gegenüber. Hingegen konnte ein solcher Zusammenhang bei HPA-1b-positiven Individuen und bei Trägern des GPIa 807TT-Genotyps nicht gefunden werden.

**Tab. 8a:** Relatives Risiko (RR) für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung (KHK) bei den thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T und bei den konventionellen Risikofaktoren in Abhängigkeit von dem Grad der KHK

Risikofaktor	univariate Analyse (Chi-Quadrat-Test)					
	KHK (mit und ohne Myokardinfarkt) vs. Kontrollen					
	1-Gefäßkrankung (n=911)		2-Gefäßkrankung (n=576)		3-Gefäßkrankung (n=897)	
	RR (95% CI)*	P	RR (95% CI)*	P	RR (95% CI)*	P
HPA-1b†	1.04 (0.83-1.32)	0.731	1.10 (0.85-1.42)	0.489	1.05 (0.83-1.33)	0.665
GPIa 807TT	0.95 (0.71-1.26)	0.707	0.90 (0.65-1.24)	0.522	1.01 (0.76-1.35)	0.927
Hypercholesterinämie	2.84 (2.29-3.53)	0.001	4.72 (3.67-6.06)	0.001	4.95 (3.95-6.21)	0.001
Rauchen	2.01 (1.62-2.48)	0.001	2.66 (2.09-3.39)	0.001	3.16 (2.53-3.95)	0.001
Hypertonie	1.60 (1.28-2.00)	0.001	1.82 (1.42-2.34)	0.001	2.34 (1.85-2.95)	0.001
Diabetes mellitus	1.88 (1.45-2.44)	0.001	2.63 (1.99-3.46)	0.001	3.30 (2.55-4.25)	0.001
Hyperfibrinogenämie	1.99 (1.61-2.47)	0.001	2.08 (1.64-2.63)	0.001	2.62 (2.11-3.25)	0.001
Übergewicht	1.18 (0.95-1.46)	0.126	1.29 (1.02-1.64)	0.034	1.30 (1.05-1.61)	0.017

\*RR (95% CI): relatives Risiko und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall

†HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

In der multivariaten Analyse ergab sich nur für die Hypercholesterinämie eine signifikante Assoziation mit dem Grad der koronaren Herzerkrankung (Tab. 8b). Für den HPA-1b- und den GPIa 807TT-Status war, wie in der univariaten Analyse, auch in der multivariaten Auswertung kein Zusammenhang mit dem Grad der koronaren Herzerkrankung festzustellen.

**Tab. 8b:** Relatives Risiko (RR) für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung (KHK) bei den thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIb T1565C (HPA-1) und GPIa C807T und bei den konventionellen Risikofaktoren in Abhängigkeit von dem Grad der KHK

Risikofaktor	multivariate Analyse* (logistische Regression)					
	KHK (mit und ohne Myokardinfarkt) vs. Kontrollen					
	1-Gefäßerkrankung (n=911)		2-Gefäßerkrankung (n=576)		3-Gefäßerkrankung (n=897)	
	RR (95% CI)†	P	RR (95% CI)†	P	RR (95% CI)†	P
HPA-1b‡	1.05 (0.81-1.36)	0.723	1.04 (0.76-1.41)	0.813	1.01 (0.74-1.38)	0.939
GPIa 807TT	0.99 (0.72-1.37)	0.948	1.05 (0.72-1.55)	0.797	1.21 (0.83-1.78)	0.323
Hypercholesterinämie	3.04 (2.40-3.85)	0.001	5.21 (3.90-6.97)	0.001	6.23 (4.63-8.37)	0.001
Rauchen	1.98 (1.53-2.55)	0.001	2.34 (1.72-3.19)	0.001	2.57 (1.89-3.49)	0.001
Hypertonie	1.26 (0.97-1.65)	0.083	1.32 (0.96-1.81)	0.094	1.49 (1.08-2.06)	0.015
Diabetes mellitus	1.58 (1.18-2.12)	0.002	1.96 (1.41-2.74)	0.001	2.70 (1.94-3.75)	0.001
Hyperfibrinogenämie	1.65 (1.30-2.08)	0.001	1.43 (1.08-1.90)	0.013	2.05 (1.54-2.73)	0.001
Übergewicht	0.98 (0.77-1.25)	0.878	0.97 (0.72-1.30)	0.839	0.96 (0.72-1.29)	0.805

\*Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Alter, Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht, HPA-1b-positiven Status und GPIa 807TT-Genotyp.

†RR (95% CI): relatives Risiko und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall

‡HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

### 4.3 Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen und Myokardinfarkt

#### 4.3.1 Prävalenzen von HPA-1b und GPIa 807TT bei Patienten mit Myokardinfarkt und Kontrollpersonen

Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt waren weder signifikant häufiger HPA-1b-positiv noch signifikant häufiger Träger des GPIa 807TT-Genotyps als Kontrollpersonen (Tab. 9).

**Tab. 9:** HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenzen bei Patienten mit Myokardinfarkt und Kontrollpersonen

Risikofaktor	Prävalenz des jeweiligen Risikofaktors		univariate Analyse (Chi-Quadrat-Test)		multivariate Analyse <sup>†</sup> (logistische Regression)	
	Myokardinfarkt % (n)	Kontrollen % (n)	RR (95% CI)*	P	RR (95% CI)*	P
HPA-1b <sup>‡</sup>	28.09 (330/1175)	27.50 (157/571)	1.03 (0.82-1.29)	0.797	0.98 (0.75-1.30)	0.911
GPIa 807TT	14.81 (174/1175)	15.76 (90/571)	0.93 (0.70-1.23)	0.602	0.95 (0.68-1.34)	0.781

\*RR (95% CI): relatives Risiko und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall

<sup>†</sup>Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Alter, Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und HPA-1b-positiven Status bzw. GPIa 807TT-Genotyp.

<sup>‡</sup>HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

#### 4.3.2 Prävalenzen von HPA-1b und GPIa 807TT bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und Kontrollpersonen

Bezüglich der HPA-1b- und der GPIa 807TT-Prävalenz wiesen Patienten mit Zustand nach kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt keinen signifikanten Unterschied zu Kontrollpersonen auf (Tab. 10).

**Tab. 10:** HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenzen bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) und Kontrollpersonen

Risikofaktor	Prävalenz des jeweiligen Risikofaktors		univariate Analyse (Chi-Quadrat-Test)		multivariate Analyse <sup>†</sup> (logistische Regression)	
	MI < 1 Jahr* % (n)	Kontrollen % (n)	RR (95% CI) <sup>†</sup>	P	RR (95% CI) <sup>†</sup>	P
HPA-1b <sup>§</sup>	29.70 (117/394)	27.50 (157/571)	1.11 (0.84-1.48)	0.456	0.95 (0.66-1.35)	0.764
GPIa 807TT	14.21 (56/394)	15.76 (90/571)	0.89 (0.62-1.27)	0.509	0.88 (0.56-1.37)	0.568

\*MI < 1 Jahr: Myokardinfarkt, der in einem Zeitraum von unter einem Jahr vor Aufnahme in die Studie stattfand

<sup>†</sup>RR (95% CI): relatives Risiko und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall

<sup>‡</sup>Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Alter, Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und HPA-1b-positiven Status bzw. GPIa 807TT-Genotyp.

<sup>§</sup>HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

### 4.3.3 Prävalenzen von HPA-1b und GPIa 807TT bei Patienten mit Myokardinfarkt und Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt

Verglichen mit Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt zeigten Patienten mit Myokardinfarkt keine signifikant höheren HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenzen (Tab. 11).

**Tab. 11:** HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenzen bei Patienten mit Myokardinfarkt (MI) und Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt (KHK ohne MI)

Risikofaktor	Prävalenz des jeweiligen Risikofaktors		univariate Analyse (Chi-Quadrat-Test)		multivariate Analyse† (logistische Regression)	
	Myokardinfarkt % (n)	KHK ohne MI % (n)	RR (95% CI)*	P	RR (95% CI)*	P
HPA-1b‡	28.09 (330/1175)	29.23 (354/1211)	0.95 (0.79-1.13)	0.536	0.94 (0.78-1.13)	0.510
GPIa 807TT	14.81 (174/1175)	15.69 (190/1211)	0.93 (0.75-1.17)	0.550	0.91 (0.72-1.15)	0.434

\*RR (95% CI): relatives Risiko und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall

†Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Alter, Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und HPA-1b-positiven Status bzw. GPIa 807TT-Genotyp.

‡HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

### 4.3.4 Prävalenzen von HPA-1b und GPIa 807TT bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt

Die Verteilung von HPA-1b und GPIa 807TT differierte nicht signifikant zwischen Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt (Tab. 12).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sich die HPA-1b- und die GPIa 807TT-Prävalenzen von Patienten mit Myokardinfarkt, der Subgruppe von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt, Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt, Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung und Blutspendern nicht signifikant voneinander unterscheiden. Auch bei einer nach Geschlecht getrennten Analyse ergaben sich diesbezüglich keine Unterschiede.

**Tab. 12:** HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenzen bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) und Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt (KHK ohne MI)

Risikofaktor	Prävalenz des jeweiligen Risikofaktors		univariate Analyse (Chi-Quadrat-Test)		multivariate Analyse‡ (logistische Regression)	
	MI < 1 Jahr* % (n)	KHK ohne MI % (n)	RR (95% CI)†	P	RR (95% CI)†	P
HPA-1b§	29.70 (117/394)	29.23 (354/1211)	1.02 (0.80-1.31)	0.861	0.96 (0.73-1.26)	0.765
GPIa 807TT	14.21 (56/394)	15.69 (190/1211)	0.89 (0.65-1.23)	0.480	0.84 (0.58-1.19)	0.329

\*MI < 1 Jahr: Myokardinfarkt, der in einem Zeitraum von unter einem Jahr vor Aufnahme in die Studie stattfand

†RR (95% CI): relatives Risiko und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall

‡Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Alter, Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und HPA-1b-positiven Status bzw. GPIa 807TT-Genotyp.

§HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

#### 4.3.5 Interaktion der thrombozytären Rezeptorpolymorphismen und der konventionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung

Bei allen Patienten mit Myokardinfarkt sowie der Subgruppe der Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt konnte zwischen dem HPA-1b-positiven Status und dem GPIa 807TT-Genotyp in Bezug auf das Myokardinfarktrisiko keine signifikante Interaktion nachgewiesen werden, d.h. ein Zusammentreffen von HPA-1b und GPIa 807TT führte nicht zu einer signifikant übermultiplikativen Steigerung bzw. zu einer untermultiplikativen Reduzierung des Infarktrisikos. Weder der GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus noch der GPIa C807T-Polymorphismus zeigten hinsichtlich des Infarktrisikos eine signifikante Interaktion mit den konventionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie und Übergewicht.

### 4.4 Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen und vorzeitiger Myokardinfarkt

#### 4.4.1 Abhängigkeit von dem Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts und von dem zeitlichen Abstand zum Myokardinfarkt

Patienten, die ihren Myokardinfarkt in einem Alter von 55 Jahren oder weniger erlitten haben, waren signifikant häufiger HPA-1b-positiv als Patienten mit einem Myokardinfarkt im Alter

von über 55 Jahren (Tab. 13a). Für Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt war diese Altersabhängigkeit der HPA-1b-Prävalenz noch ausgeprägter. Im Gegensatz dazu konnte bei Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt, Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt sowie Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung keine signifikant altersabhängige Verteilung der HPA-1b-Prävalenz gefunden werden.

**Tab. 13a:** Altersabhängige Unterschiede der HPA-1b-Prävalenz bei allen Patienten mit Myokardinfarkt (MI), Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr), Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI ≥ 1 Jahr), Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt (KHK ohne MI) und Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung

	HPA-1b-Prävalenz*		Chi-Quadrat-Test	
	Alter ≤ 55† % (n)	Alter > 55† % (n)	RR (95% CI)‡	p
<b>MI</b>	31.37 (176/561)	25.08 (154/614)	1.37 (1.06-1.76)	0.017
<b>MI &lt; 1 Jahr§</b>	36.73 (54/147)	25.51 (63/247)	1.70 (1.09-2.64)	0.018
<b>MI ≥ 1 Jahr¶</b>	29.47 (122/414)	24.80 (91/367)	1.27 (0.92-1.74)	0.143
<b>KHK ohne MI</b>	30.37 (58/191)	29.02 (296/1020)	1.07 (0.76-1.49)	0.707
<b>Kontrollen</b>	28.91 (61/211)	26.67 (96/360)	1.12 (0.77-1.63)	0.562

\*HPA-1b-Prävalenz: Prävalenz des HPA-1a/1b- und des HPA-1b/1b-Genotyps

†Alter: bei Patienten mit Myokardinfarkt: Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts; bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt: Alter zum Zeitpunkt der Diagnose der koronaren Herzerkrankung; bei Kontrollen: Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie

‡RR (95% CI): relatives Risiko und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall

§MI < 1 Jahr: Myokardinfarkt, der in einem Zeitraum von unter einem Jahr vor Aufnahme in die Studie stattfand

¶MI ≥ 1 Jahr: Myokardinfarkt, der ein Jahr oder länger vor Aufnahme in die Studie stattfand

Waren Patienten zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts 55 Jahre oder jünger, wiesen sie nicht signifikant häufiger den GPIa 807TT-Genotyp auf als Patienten, die den Myokardinfarkt mit über 55 Jahren erlitten haben (Tab. 13b). Demgegenüber waren die GPIa 807TT-Träger in der Gruppe der Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt unter den jüngeren Patienten im Vergleich zu den älteren Patienten signifikant überrepräsentiert. Für Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt, Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt und Kontrollpersonen ohne koronare Herzer-

krankung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der GPIa 807TT-Prävalenz, wenn altersdivergente Subgruppen verglichen wurden.

**Tab. 13b:** Altersabhängige Unterschiede der GPIa 807TT-Prävalenz bei allen Patienten mit Myokardinfarkt (MI), Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr), Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI ≥ 1 Jahr), Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt (KHK ohne MI) und Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung

	GPIa 807TT-Prävalenz		Chi-Quadrat-Test	
	Alter ≤ 55* % (n)	Alter > 55* % (n)	RR (95% CI)†	P
<b>MI</b>	16.22 (91/561)	13.52 (83/614)	1.24 (0.90-1.71)	0.193
<b>MI &lt; 1 Jahr‡</b>	19.05 (28/147)	11.34 (28/247)	1.84 (1.04-3.25)	0.034
<b>MI ≥ 1 Jahr§</b>	15.22 (63/414)	14.99 (55/367)	1.02 (0.69-1.51)	0.928
<b>KHK ohne MI</b>	18.32 (35/191)	15.20 (155/1020)	1.25 (0.84-1.88)	0.275
<b>Kontrollen</b>	18.96 (40/211)	13.89 (50/360)	1.45 (0.92-2.29)	0.109

\*Alter: bei Patienten mit Myokardinfarkt: Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts; bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt: Alter zum Zeitpunkt der Diagnose der koronaren Herzerkrankung; bei Kontrollen: Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie

†RR (95% CI): relatives Risiko und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall

‡MI < 1 Jahr: Myokardinfarkt, der in einem Zeitraum von unter einem Jahr vor Aufnahme in die Studie stattfand

§MI ≥ 1 Jahr: Myokardinfarkt, der ein Jahr oder länger vor Aufnahme in die Studie stattfand

Bei einem Vergleich von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt, die ihren Infarkt in einem Alter von ≤ 55 Jahren erlitten haben, und Kontrollpersonen konnte für den HPA-1b- und den GPIa 807TT-Status ein *erhöhtes* Infarktrisiko nachgewiesen werden (Tab. 14). Signifikanzniveau erreichte diese Assoziation nur für den HPA-1b-Status. Wurden demgegenüber Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt, die ihren Infarkt in einem Alter von über 55 Jahren erlitten haben, und Kontrollpersonen verglichen, so wiesen die HPA-1b- und die GPIa 807TT-Träger ein, statistisch nichtsignifikant, *erniedrigtes* Infarktrisiko auf.

**Tab. 14:** Unterschiede der HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenz in Abhängigkeit von dem zeitlichen Abstand zum Myokardinfarkt und von dem Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts

Risikofaktor	Prävalenz des jeweiligen Risikofaktors			Chi-Quadrat-Test	
	MI < 1 Jahr, Alter ≤ 55* % (n)	MI ≥ 1 Jahr, Alter > 55† % (n)	Kontrollen % (n)	RR (95% CI)‡	P
HPA-1b§	36.73 (54/147)	-	27.50 (157/571)	1.53 (1.05-2.24)	0.028
	-	24.80 (91/367)	27.50 (157/571)	0.87 (0.64-1.17)	0.360
GPIa 807TT	19.05 (28/147)	-	15.76 (90/571)	1.26 (0.79-2.01)	0.338
	-	14.99 (55/367)	15.76 (90/571)	0.94 (0.65-1.36)	0.749

\*MI < 1 Jahr, Alter ≤ 55: Myokardinfarkt, der in einem Zeitraum von unter einem Jahr vor Aufnahme in die Studie und in einem Alter von 55 Jahren oder weniger stattfand

†MI ≥ 1 Jahr, Alter > 55: Myokardinfarkt, der ein Jahr oder länger vor Aufnahme in die Studie und in einem Alter von über 55 Jahren stattfand

‡RR (95% CI): relatives Risiko und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall

§HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

#### 4.4.2 Lifetable-Analyse von Patienten mit Myokardinfarkt

Von den 1175 Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt erlitten die 330 HPA-1b-positiven Individuen den Myokardinfarkt signifikant in einem jüngeren Alter (Abb. 5a) als die 845 HPA-1b-negativen Individuen. Das relative Risiko für das vorzeitige Auftreten des Myokardinfarkts war bei ihnen um das 1.2fache erhöht. Bei Trägern des GPIa 807TT-Genotyps ereignete sich der Myokardinfarkt in einem früheren Lebensalter als bei Patienten mit einem GPIa 807CC- oder GPIa 807CT-Genotyp (Abb. 5b). Allerdings erreichte dieses vorzeitige Auftreten des Infarkts statistisch kein Signifikanzniveau.

#### 4.4.3 Lifetable-Analyse von Patienten mit Myokardinfarkt in Abhängigkeit von dem Grad der koronaren Herzerkrankung

##### 4.4.3.1 1-Gefäßerkrankung

Bei 1.3fach erhöhtem relativen Risiko erlitten HPA-1b-positive Patienten im Stadium einer koronaren 1-Gefäßerkrankung ihren Myokardinfarkt signifikant zu einem früheren Zeitpunkt als homozygote Träger des HPA-1a-Allels (Abb. 5c). Zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens

des Myokardinfarkts und dem GPIa C807T-Polymorphismus fand sich bei Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung kein Zusammenhang (Abb. 5d).

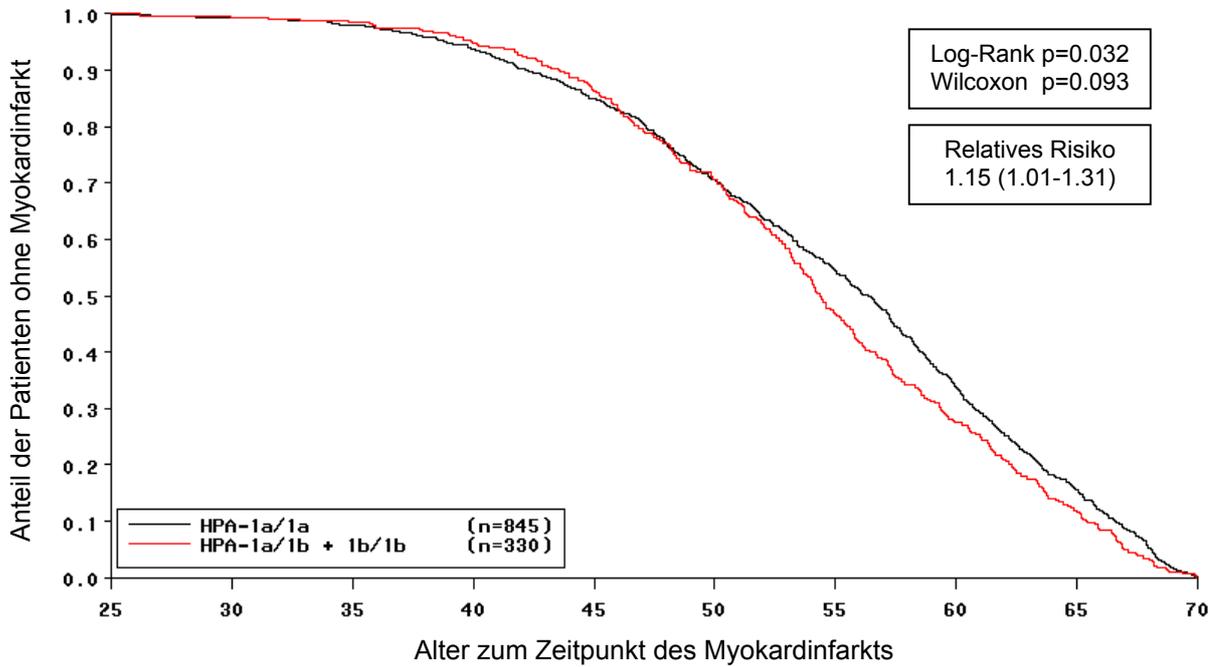
#### **4.4.3.2 2-Gefäßerkrankung**

Befanden sich Patienten im Stadium der 2-Gefäßerkrankung, so war der HPA-1b-Status nicht signifikant mit dem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts assoziiert (Abb. 5e). Für den GPIa 807TT-Genotyp fand sich hingegen ein Trend ( $p < 0.1$ ) für einen vorzeitigen Myokardinfarkt (Abb. 5f).

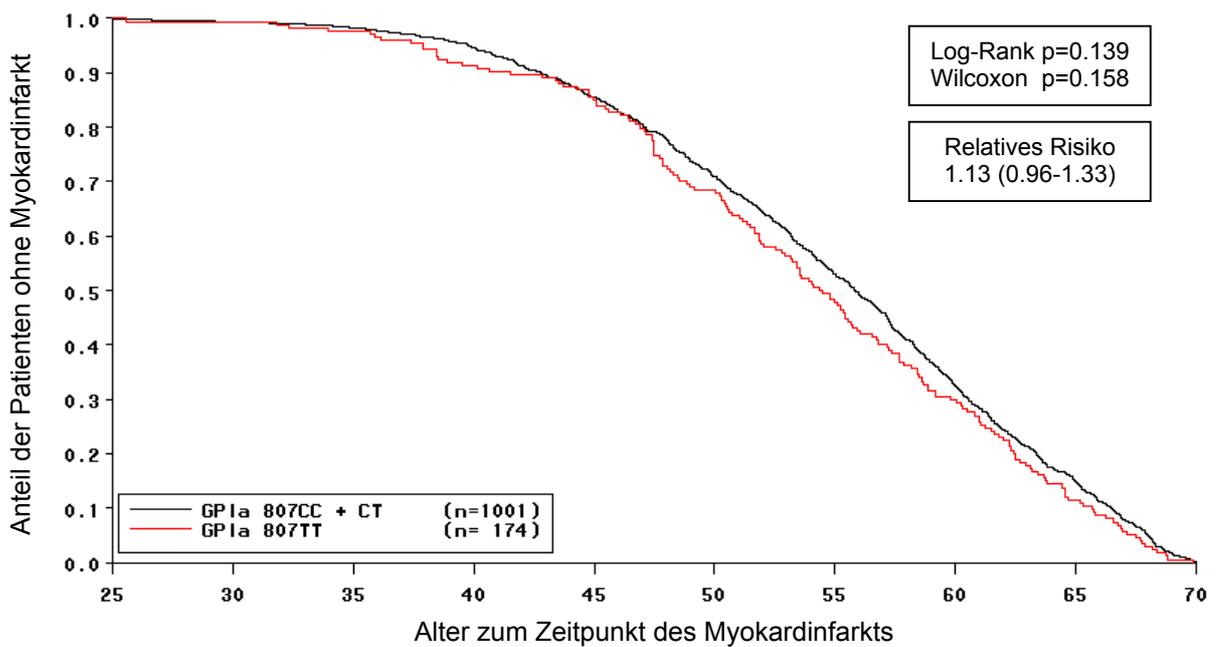
#### **4.4.3.3 3-Gefäßerkrankung**

Zwischen dem zeitlichen Auftreten des Myokardinfarkts und dem GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus als auch dem GPIa C807T-Polymorphismus bestand bei Patienten mit einer 3-Gefäßerkrankung keine Beziehung (Abb. 5g, 5h).

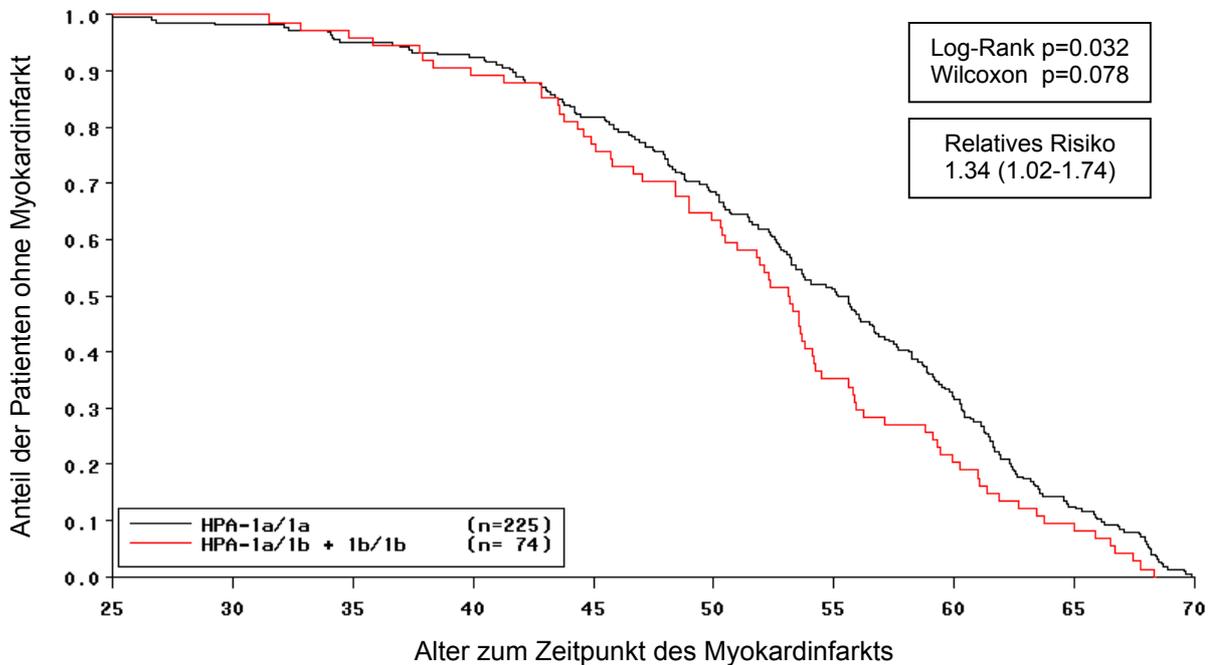
**Abb. 5a:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit Myokardinfarkt in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus



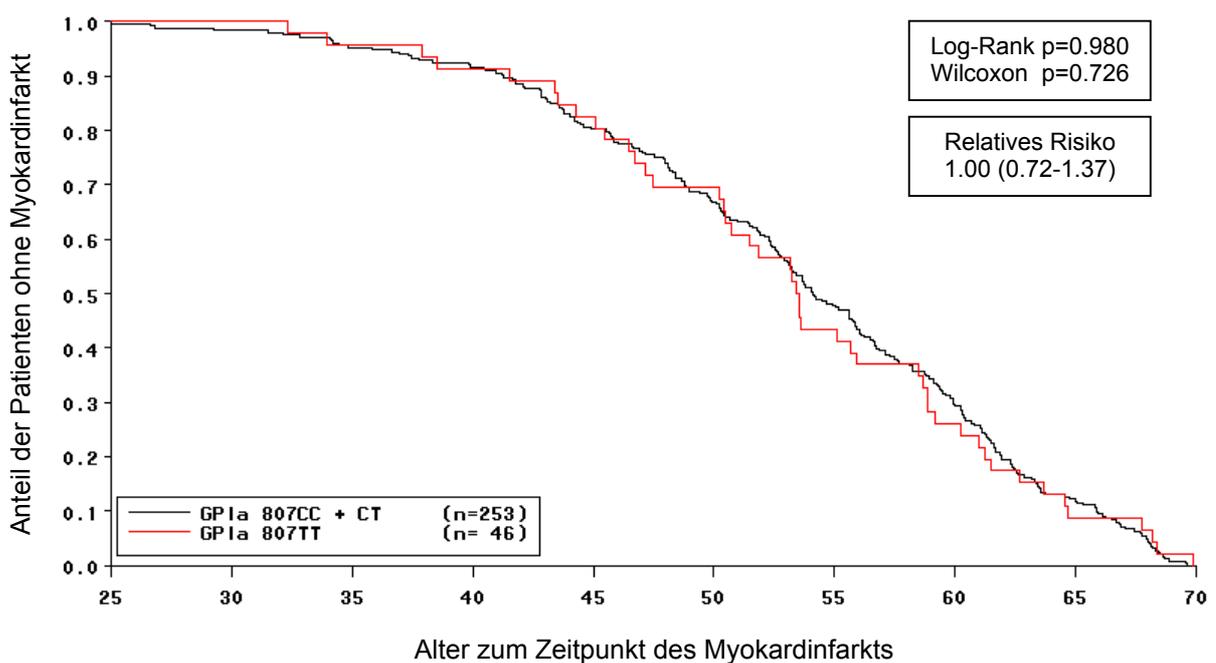
**Abb. 5b:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit Myokardinfarkt in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus



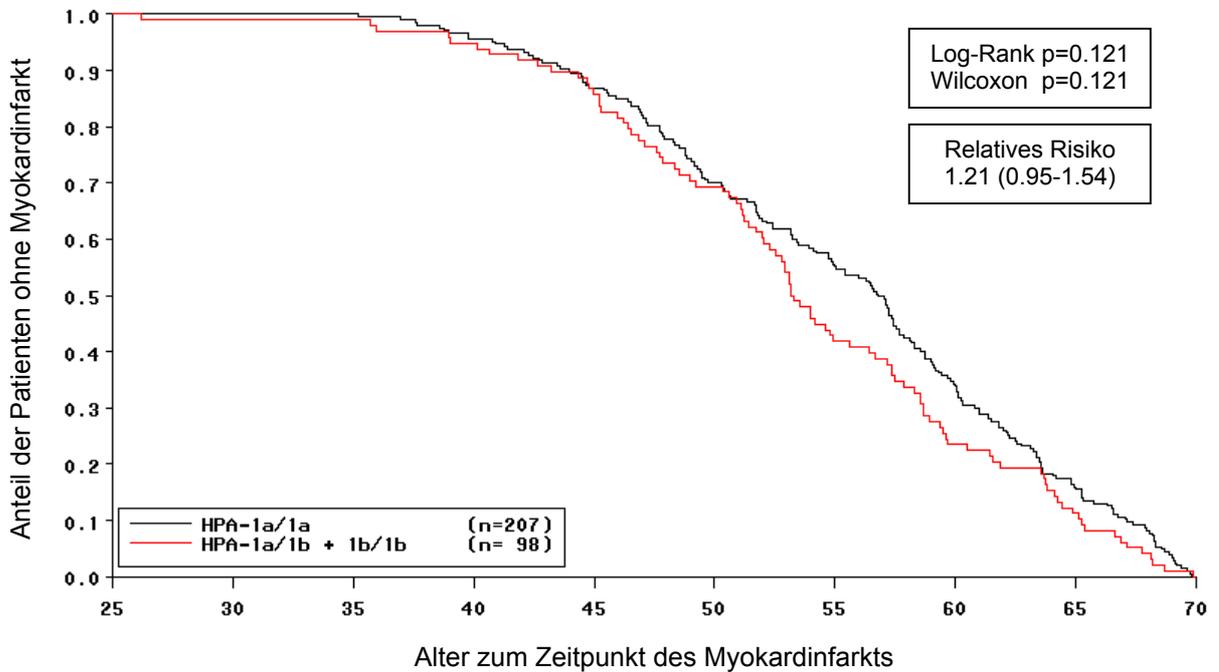
**Abb. 5c:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit Myokardinfarkt in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus  
- 1-Gefäßerkrankung -



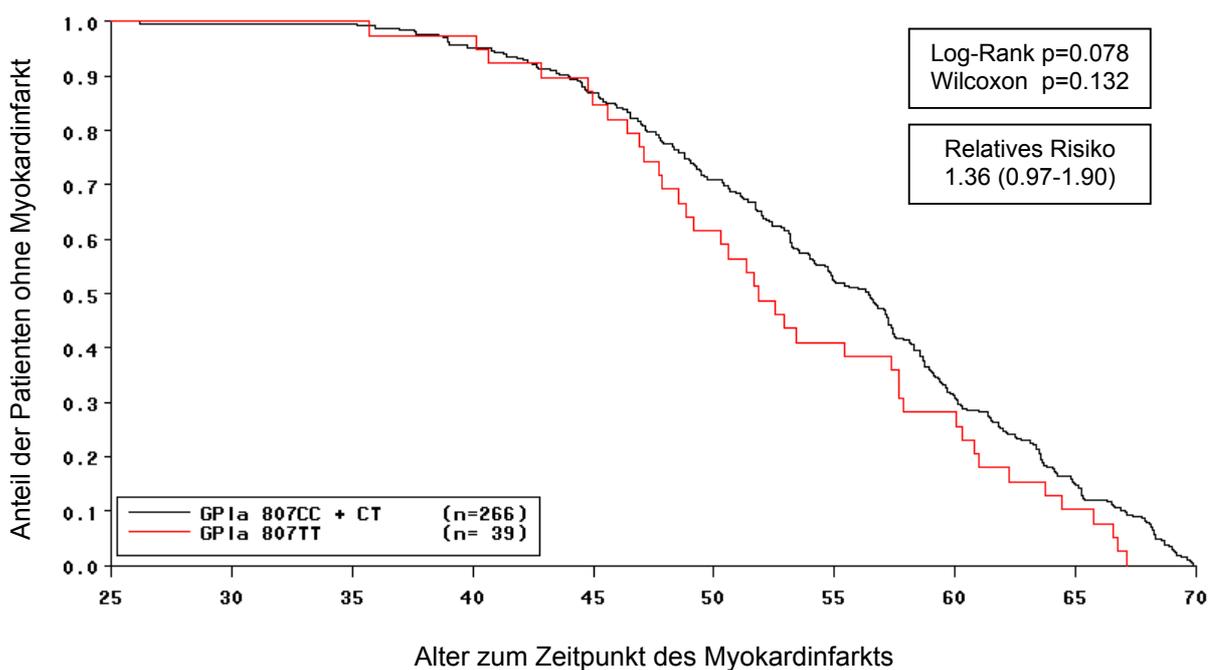
**Abb. 5d:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit Myokardinfarkt in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
- 1-Gefäßerkrankung -



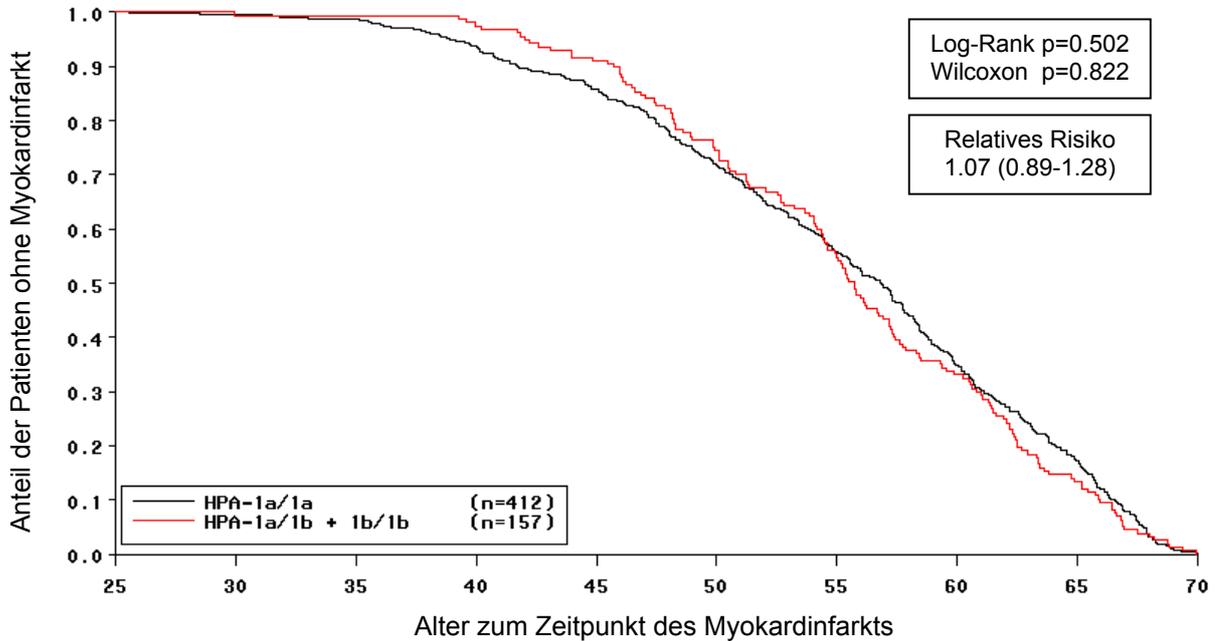
**Abb. 5e:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit Myokardinfarkt in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus  
- 2-Gefäßerkrankung -



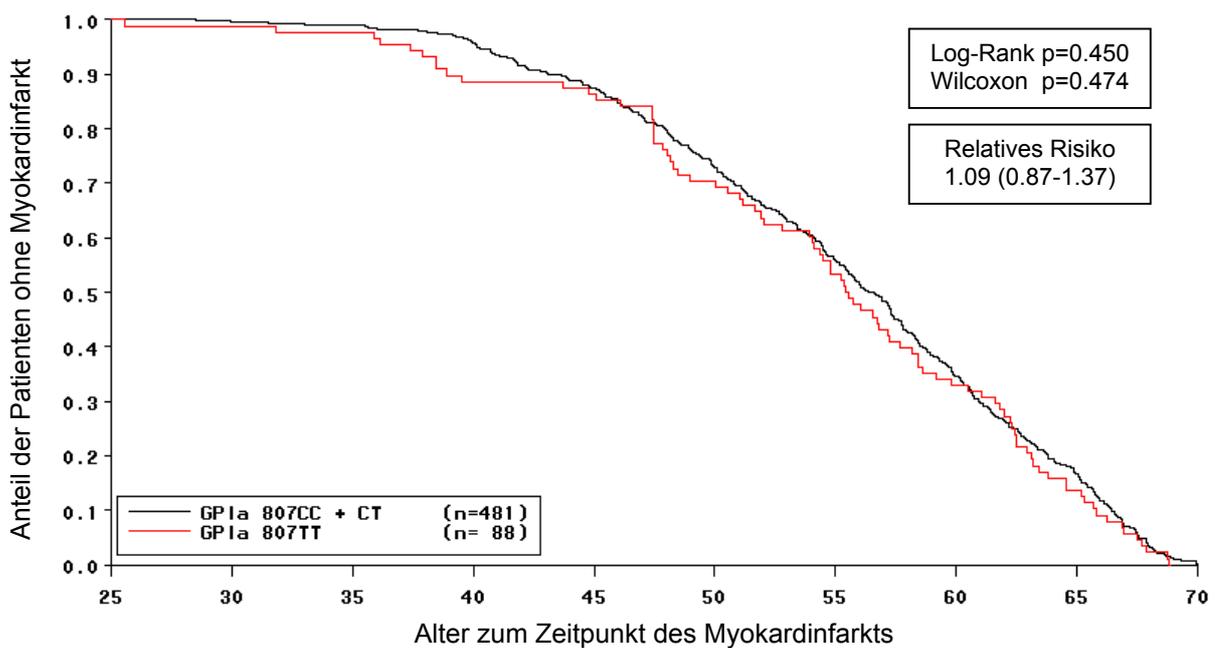
**Abb. 5f:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit Myokardinfarkt in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
- 2-Gefäßerkrankung -



**Abb. 5g:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit Myokardinfarkt in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus  
- 3-Gefäßerkrankung -



**Abb. 5h:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit Myokardinfarkt in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
- 3-Gefäßerkrankung -

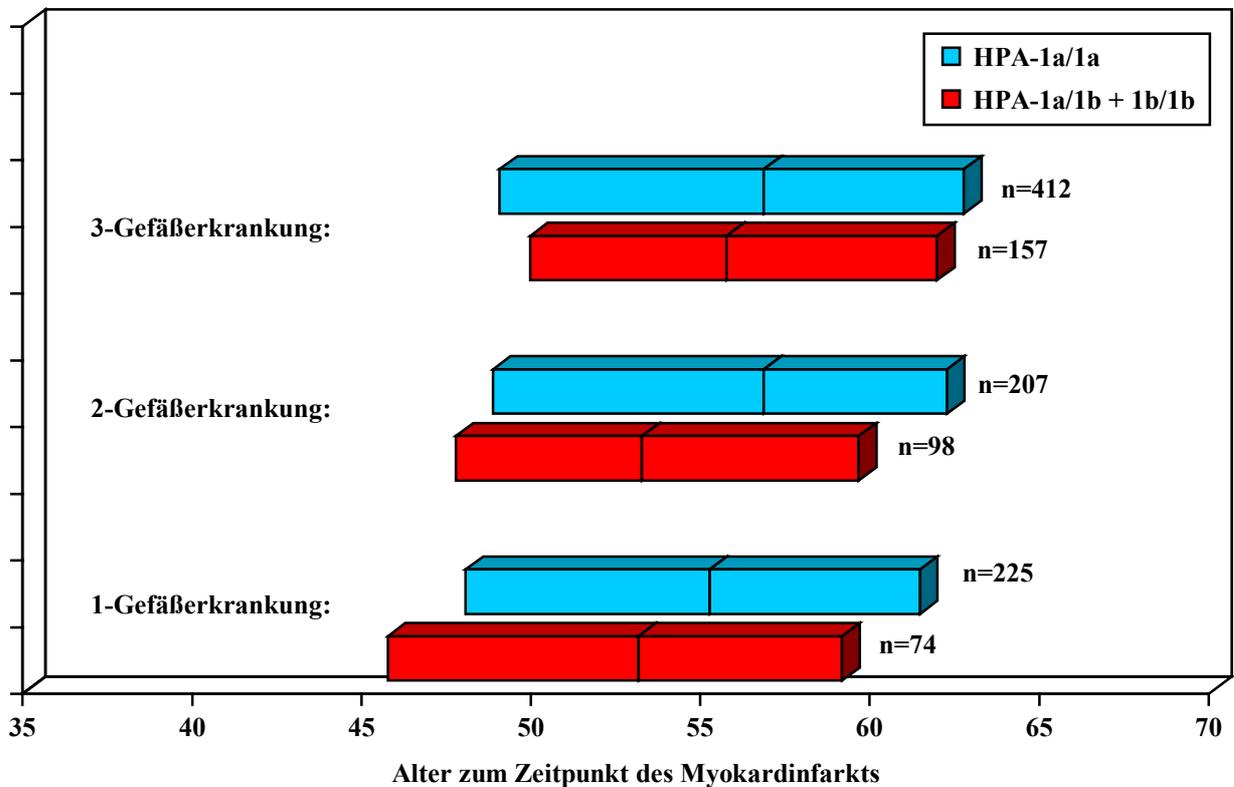


#### 4.4.3.4 Vergleichende Darstellung von 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung

Um mehrere Lifetable-Analysen in einer Grafik vergleichend darstellen zu können, wurde eine modifizierte Art der Darstellung von Lifetable-Analysen in Form eines Balkendiagramms gewählt. Auf diese Weise lassen sich drei Lifetable-Analysen (mit verschiedenen Schweregraden der koronaren Herzerkrankung) in einer Abbildung zusammenfassen, wobei jeder Balken einer Lifetable-Kurve entspricht. Das linke Ende eines Balkens entspricht der 25%-Perzentile, die mittlere vertikale Linie dem Median und das rechte Ende eines Balkens der 75%-Perzentile des Patientenkollektivs.

Bei HPA-1b-positiven Patienten mit einer koronaren 1-Gefäßerkrankung ereignete sich der Myokardinfarkt im Median 2.1 Jahre früher als bei HPA-1b-negativen Patienten (Abb. 6a, Tab. 15a). In der multivariaten Analyse konnte dieser univariat signifikante Unterschied tendenziell ( $p < 0.1$ ) bestätigt werden. Zwischen einem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts und dem HPA-1b-Status bestand bei Patienten mit einer 2- oder 3-Gefäßerkrankung keine signifikante Assoziation. Während der GPIa C807T-Polymorphismus bei Individuen mit einer koronaren 1- oder 3-Gefäßerkrankung keinen Zusammenhang mit dem zeitlichen Auftreten ihres Myokardinfarkts aufwies, erlitten GPIa 807TT-positive Patienten im Stadium einer 2-Gefäßerkrankung den Myokardinfarkt im Trend 4.6 Jahre früher als GPIa 807TT-negative Patienten (Abb. 6b, Tab 15b).

**Abb. 6a:** Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus - Balken repräsentieren 25%-, 50%-, 75%- Perzentilen des Patientenkollektivs ermittelt mit Lifetable-Analyse -



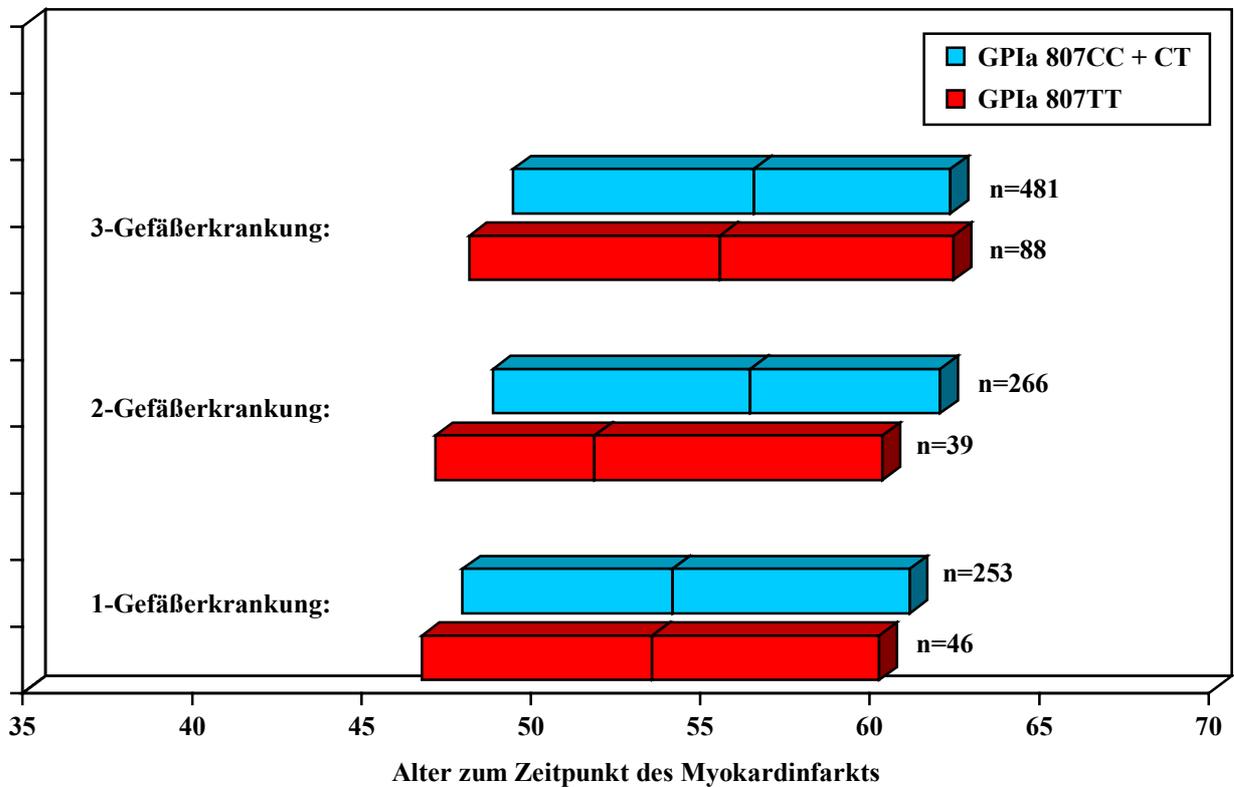
**Tab. 15a:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus

Grad der KHK	Lifetable-Analyse (Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)						
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)		Differenz MI früher (Jahre)	univariat†		multivariat†	
	HPA-1b* pos.	neg.		RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
3-Gefäßkrankung (n=569)	55.7 (54.5-57.2)	56.8 (55.4-57.7)	1.1	1.07 (0.89-1.28)	0.502	1.11 (0.92-1.33)	0.289
2-Gefäßkrankung (n=305)	53.2 (52.1-56.4)	56.8 (54.7-57.7)	3.6	1.21 (0.95-1.54)	0.121	1.16 (0.91-1.49)	0.231
1-Gefäßkrankung (n=299)	53.1 (50.3-54.2)	55.2 (53.2-56.7)	2.1	1.34 (1.02-1.74)	0.033	1.27 (0.97-1.67)	0.082

\*HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

†Univariate und multivariate relative Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und GPIa 807TT-Genotyp.

**Abb. 6b:** Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus - Balken repräsentieren 25%-, 50%-, 75%- Perzentilen des Patientenkollektivs ermittelt mit Lifetable-Analyse -



**Tab. 15b:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus

Grad der KHK	Lifetable-Analyse (Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)						
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)		Differenz MI früher (Jahre)	univariat*		multivariat*	
	GPIa 807TT pos.	GPIa 807TT neg.		RR (95% CI)	P	RR (95% CI)	P
<b>3-Gefäßkrankung</b> (n=569)	55.5 (54.0-57.7)	56.5 (55.4-57.4)	1.0	1.09 (0.87-1.37)	0.450	1.22 (0.96-1.53)	0.103
<b>2-Gefäßkrankung</b> (n=305)	51.8 (48.8-57.6)	56.4 (54.2-57.4)	4.6	1.36 (0.97-1.90)	0.079	1.32 (0.94-1.85)	0.115
<b>1-Gefäßkrankung</b> (n=299)	53.5 (50.4-58.5)	54.1 (53.1-55.8)	0.6	1.00 (0.72-1.37)	0.980	1.02 (0.74-1.42)	0.888

\*Univariate und multivariate relative Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und HPA-1b-positiven Status.

#### **4.4.4 Lifetable-Analyse von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt**

Bei Patienten mit Zustand nach kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt, die mindestens ein HPA-1b-Allel aufwiesen, trat der Myokardinfarkt im Trend ( $p < 0.1$ ) in einem früheren Alter auf als bei HPA-1b-negativen Individuen (Abb. 7a). Das relative Risiko, vorzeitig einen Myokardinfarkt zu erleiden, war für Träger des GPIa 807TT-Genotyps mit Zustand nach kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt mit dem 1.4fachen gegenüber Trägern des GPIa 807CC- oder GPIa 807CT-Genotyps signifikant erhöht (Abb. 7b).

#### **4.4.5 Lifetable-Analyse von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt in Abhängigkeit von dem Grad der koronaren Herzerkrankung**

##### **4.4.5.1 1-Gefäßerkrankung**

Patienten mit Zustand nach kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer koronaren 1-Gefäßerkrankung bekamen den Infarkt signifikant zu einem früheren Zeitpunkt, sofern sie den HPA-1b-Status aufwiesen (Abb. 7c). Ihr relatives Risiko für einen vorzeitigen Infarkt war um das 1.6fache erhöht. Bei 1.4fach gesteigertem relativen Risiko waren GPIa 807TT-positive Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt im Stadium einer 1-Gefäßerkrankung nicht signifikant mit einem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts assoziiert (Abb. 7d).

##### **4.4.5.2 2-Gefäßerkrankung**

Bei Betrachtung von Individuen mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer koronaren 2-Gefäßerkrankung zeigte sich eine signifikante Beziehung zwischen dem vorzeitigen Ereignis des Myokardinfarkts und dem Vorliegen eines HPA-1a/1b- oder HPA-1b/1b-Genotyps (Abb. 7e). Mit dem 1.6fachen war das relative Risiko für einen vorzeitigen Infarkt bei ihnen deutlich erhöht. Für GPIa 807TT-positive Patienten fand sich eine signifikante Erhöhung des relativen Risikos um den Faktor 1.9 (Abb. 7f). Dies entspricht der ausgeprägtesten Assoziation zwischen dem GPIa 807TT-Genotyp und dem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts aller untersuchten Subgruppen.

##### **4.4.5.3 1- oder 2-Gefäßerkrankung**

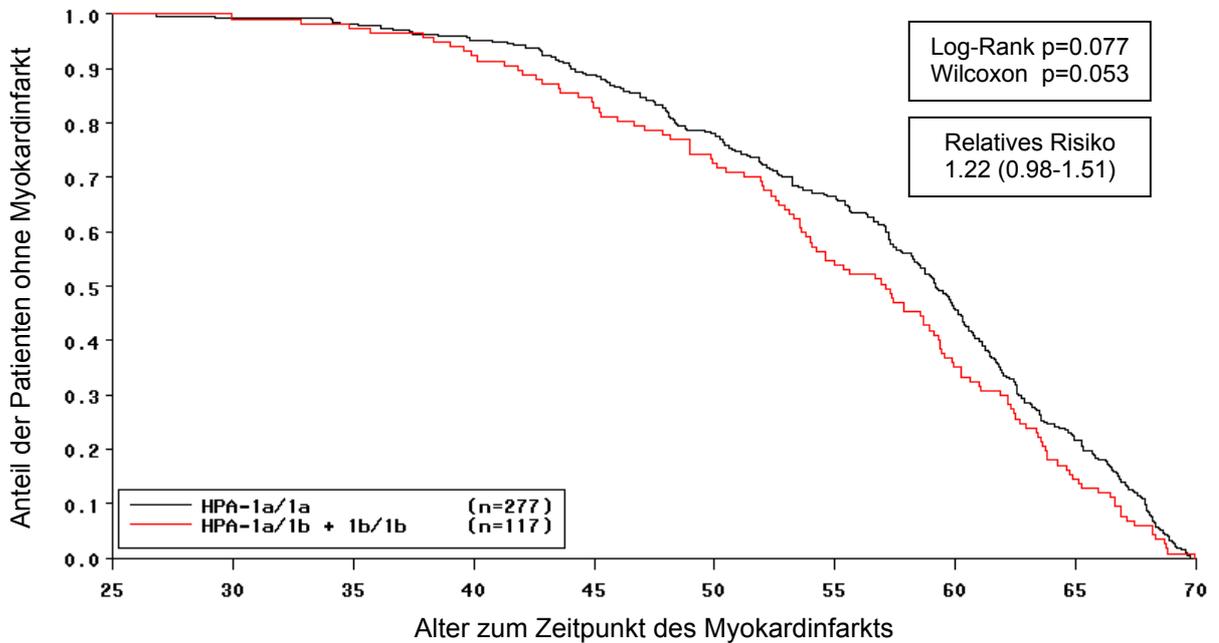
Bei HPA-1b-positiven wie auch bei GPIa 807TT-positiven Patienten mit Zustand nach kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer koronaren 1- oder 2-Gefäßerkrankung

kung ereignete sich der Myokardinfarkt sehr signifikant ( $p < 0.01$ ) in einem früheren Alter (Abb. 7g, 7h).

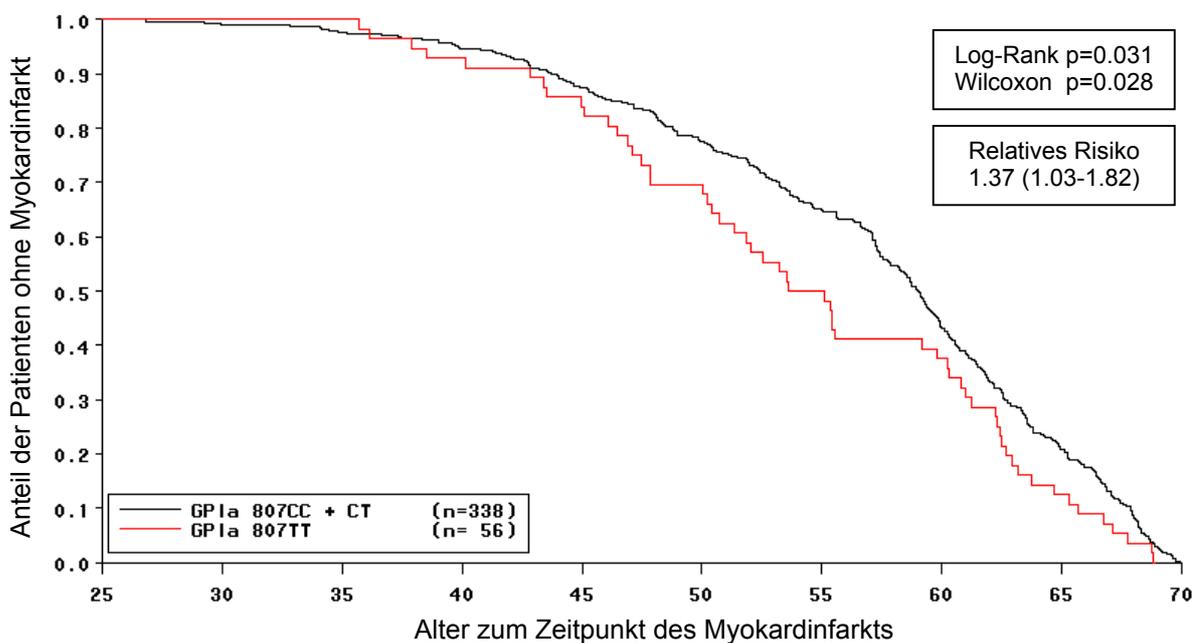
#### **4.4.5.4 3-Gefäßerkrankung**

Unter Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer 3-Gefäßerkrankung wurde der Infarkt weder bei Trägern des HPA-1b-Allels noch bei denen des GPIa 807TT-Genotyps signifikant vorzeitig diagnostiziert (Abb. 7i, 7j).

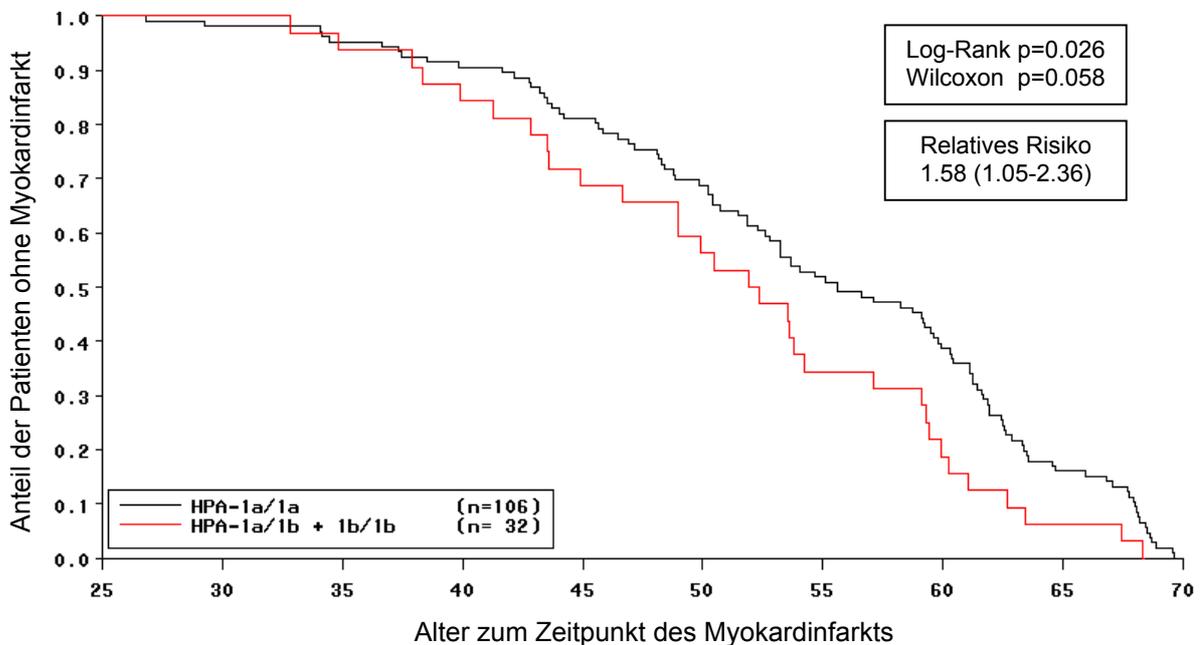
**Abb. 7a:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus



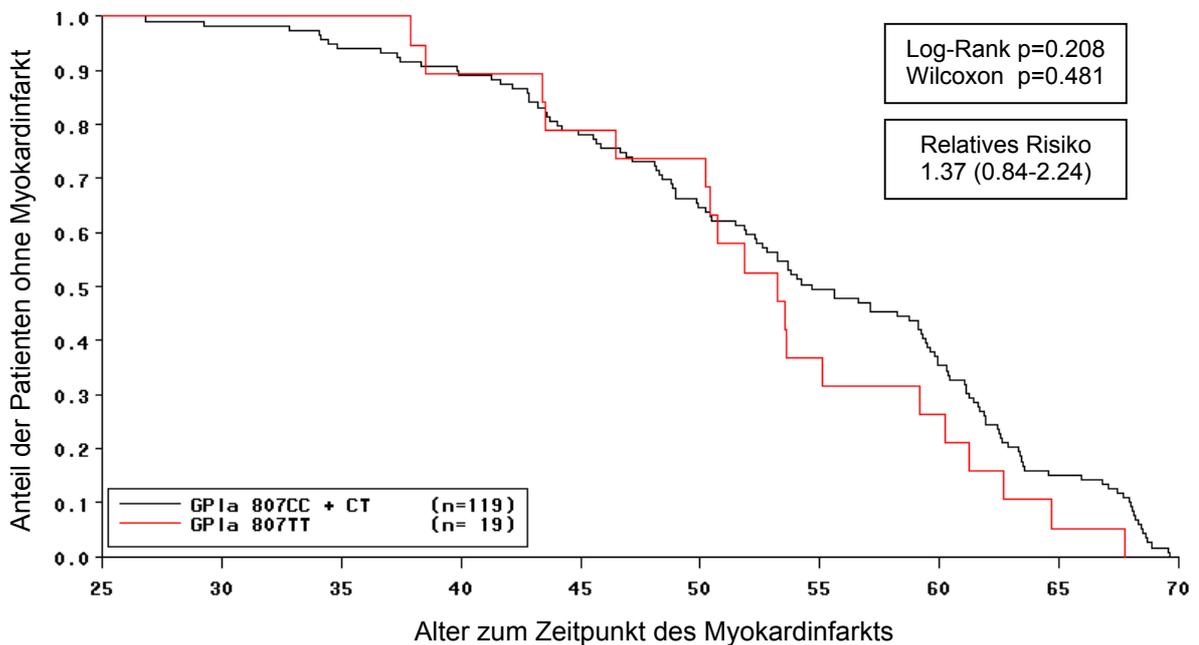
**Abb. 7b:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus



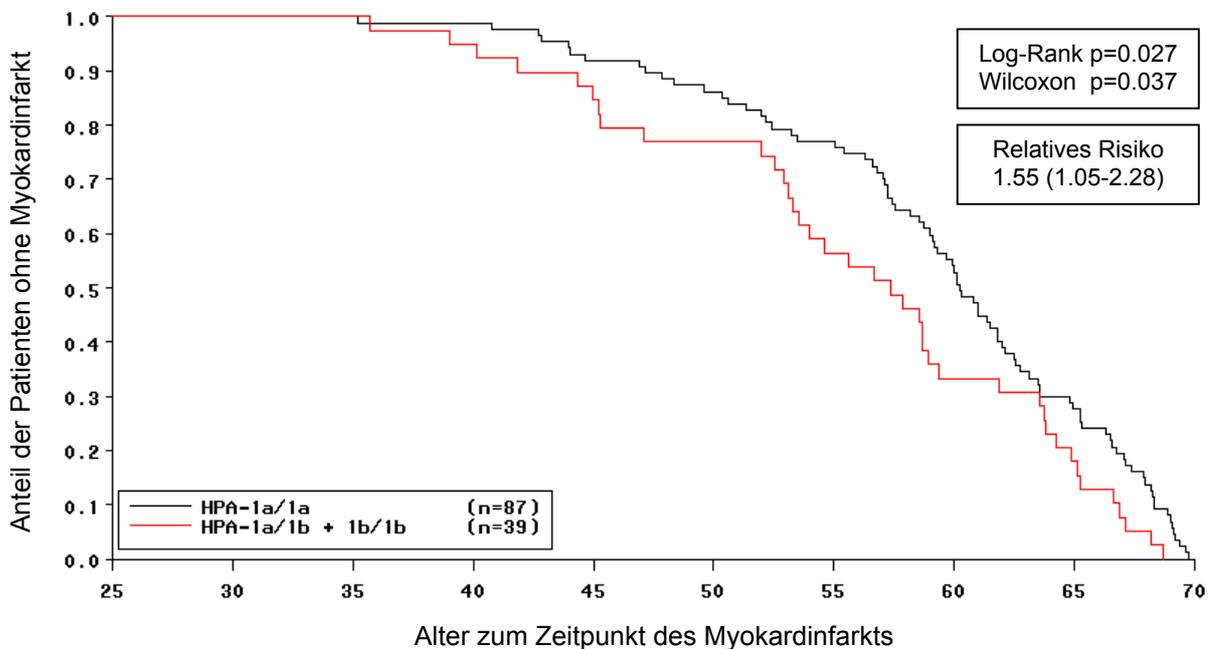
**Abb. 7c:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus  
- 1-Gefäßerkrankung -



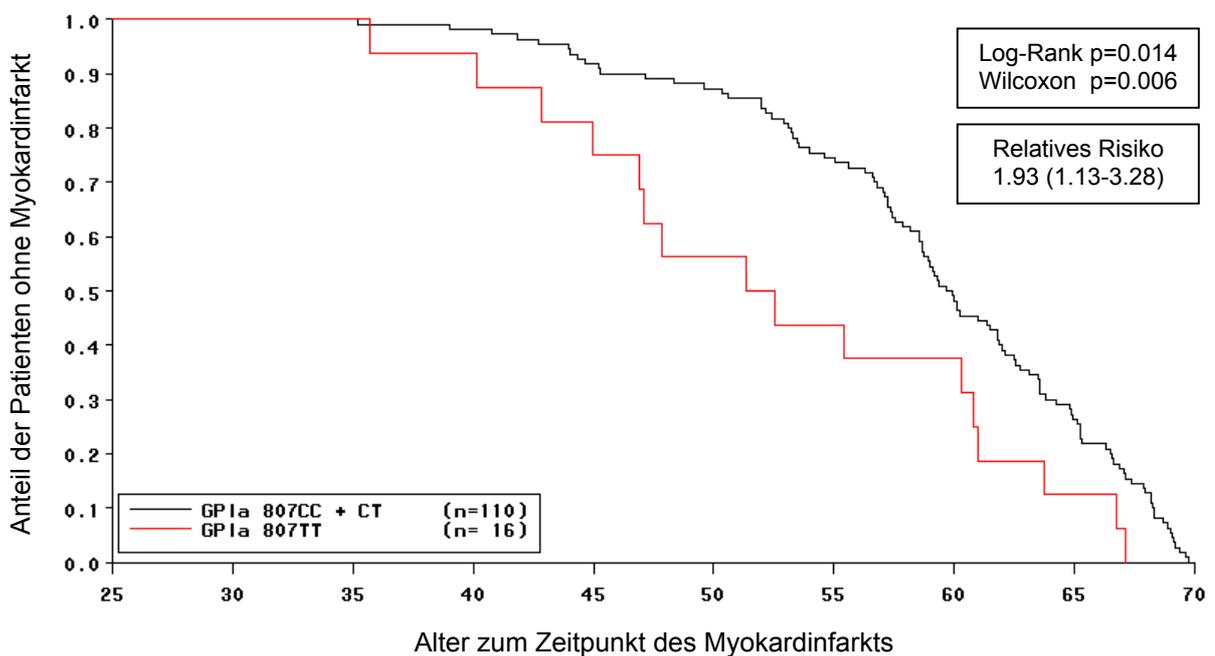
**Abb. 7d:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
- 1-Gefäßerkrankung -



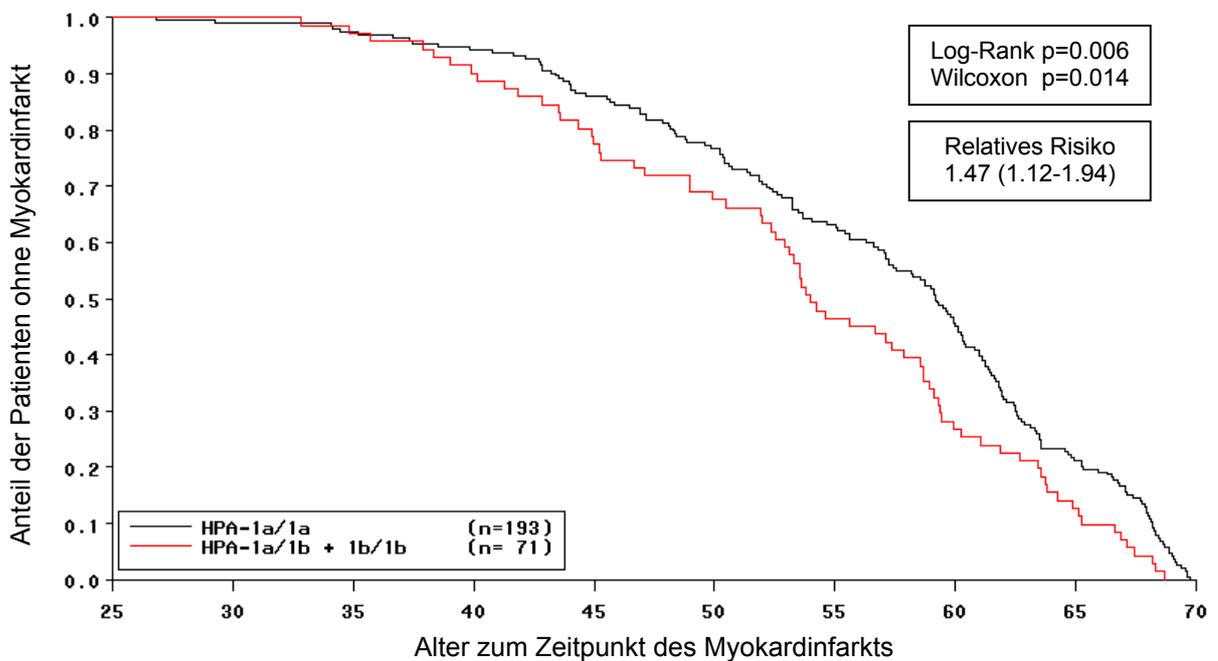
**Abb. 7e:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus  
- 2-Gefäßerkrankung -



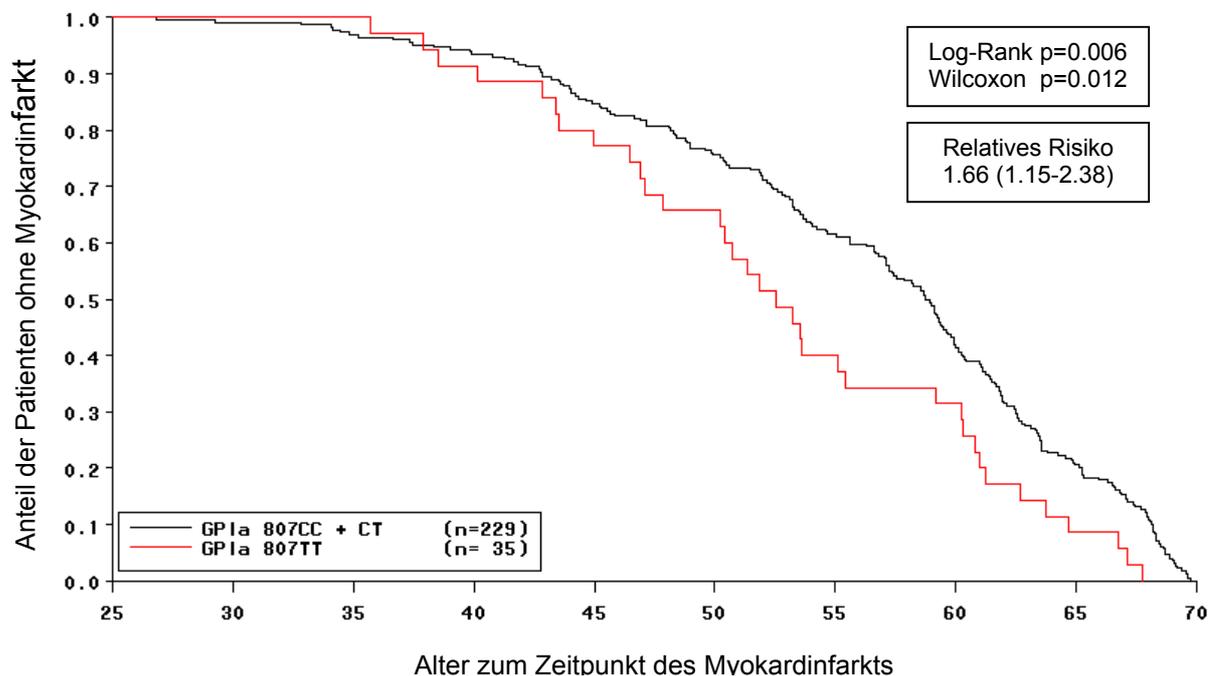
**Abb. 7f:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
- 2-Gefäßerkrankung -



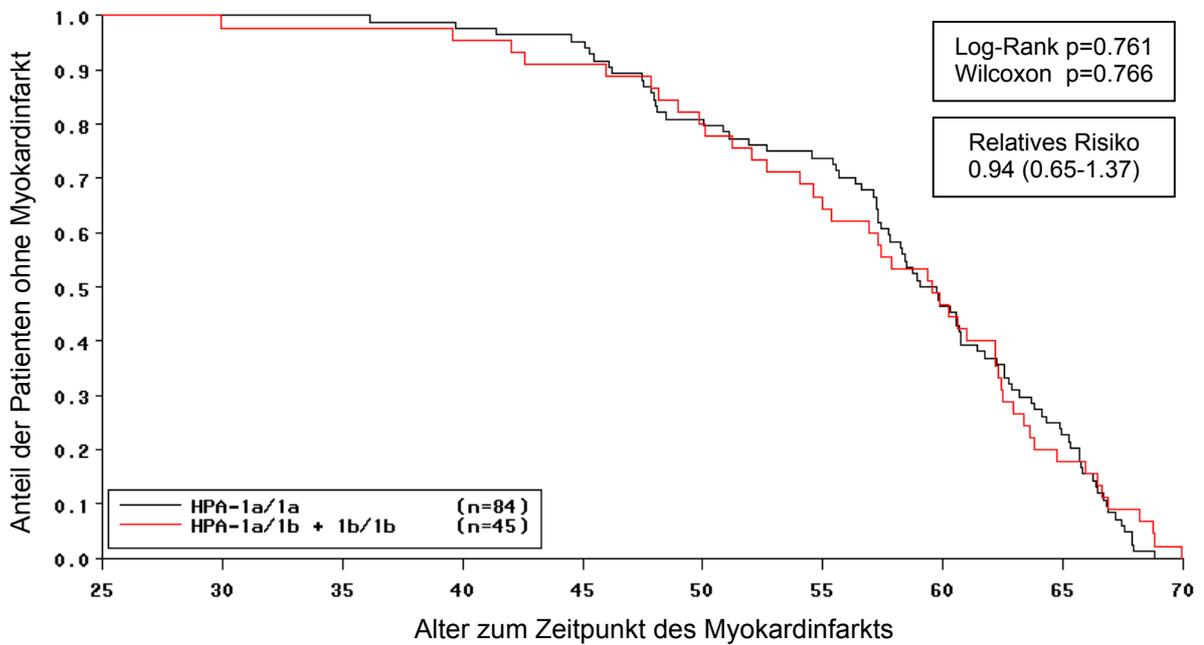
**Abb. 7g:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus  
- 1- oder 2-Gefäßerkrankung -



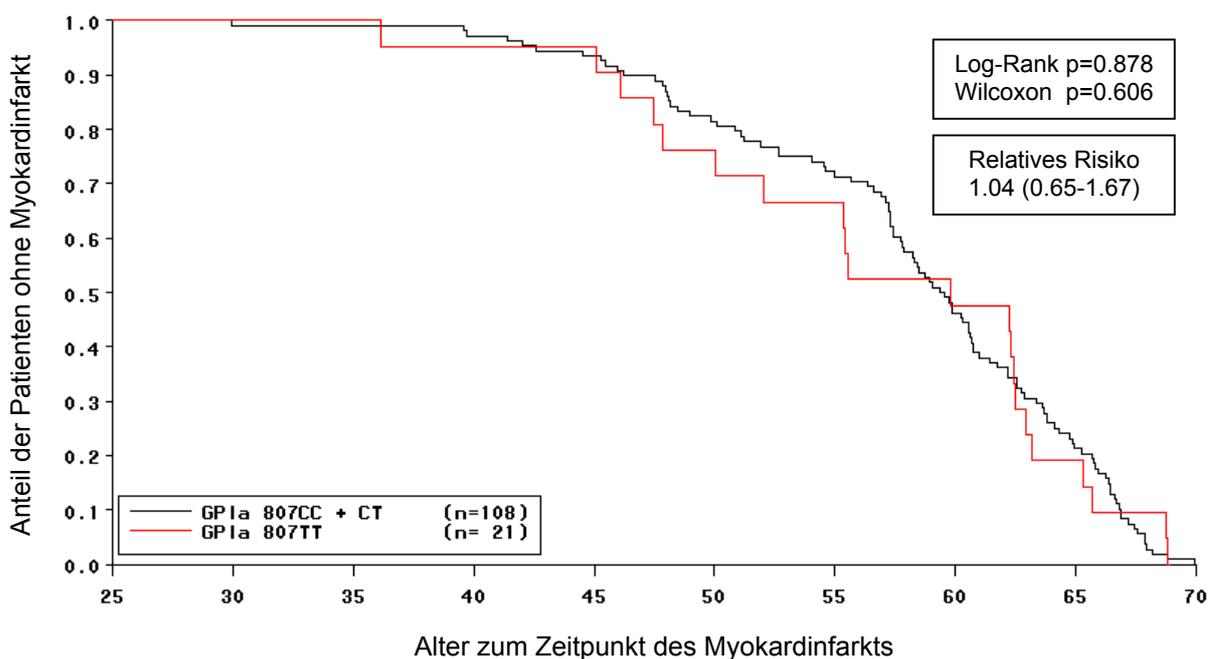
**Abb. 7h:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
- 1- oder 2-Gefäßerkrankung -



**Abb. 7i:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus  
- 3-Gefäßerkrankung -



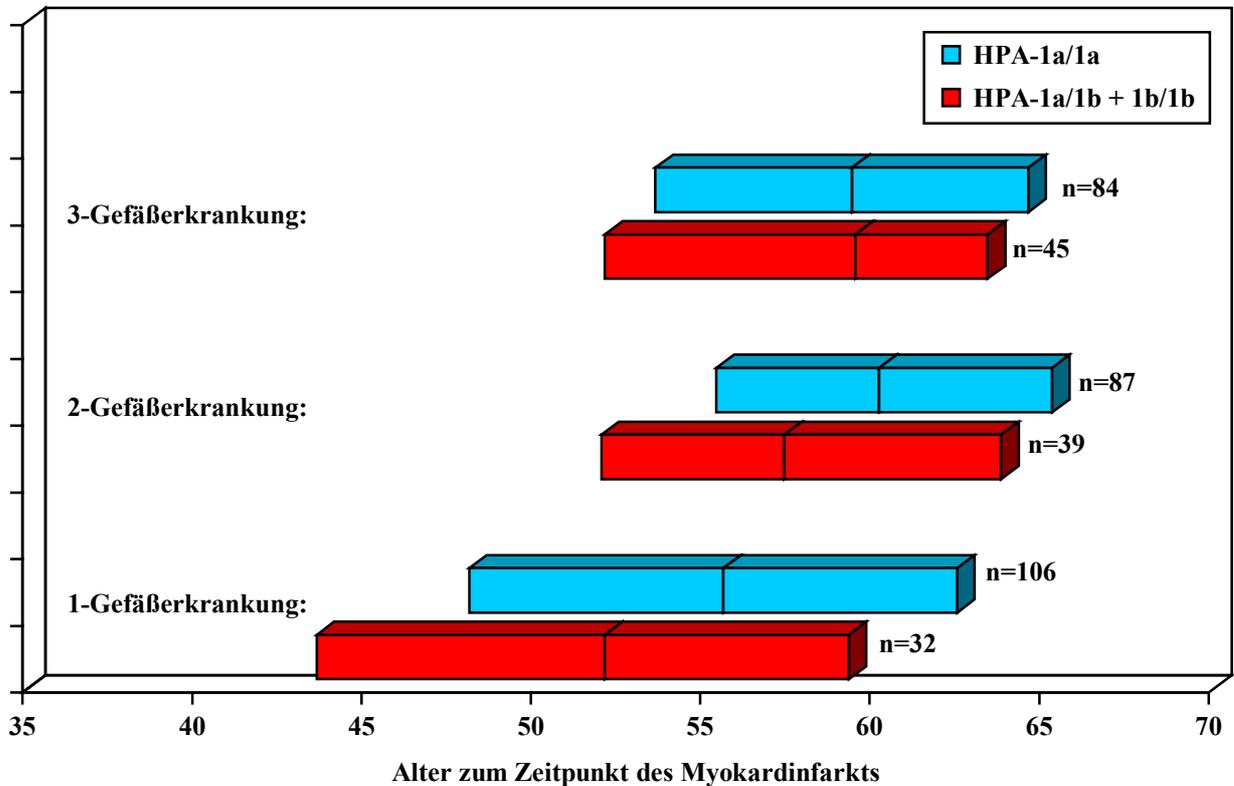
**Abb. 7j:** Lifetable-Analyse (Ereigniszeitpunkt = Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts) von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
- 3-Gefäßerkrankung -



#### 4.4.5.5 Vergleichende Darstellung von 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung

Unter den Patienten mit Zustand nach kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer koronaren 1-Gefäßerkrankung trat der Infarkt bei HPA-1b-positiven Individuen im Median 3.5 Jahre früher auf als bei HPA-1b-negativen Individuen (Abb. 8a, Tab. 16a). Befanden sich die HPA-1b-positiven Patienten im Stadium einer 2-Gefäßerkrankung, ereignete er sich 2.8 Jahre eher. Diese Beziehungen erreichten in der univariaten Lifetable-Analyse sowie bei der 2-Gefäßerkrankung, auch in der multivariaten Auswertung, Signifikanzniveau, während bezüglich der 1-Gefäßerkrankung multivariat nur ein Trend ( $p < 0.1$ ) nachgewiesen werden konnte. Im Gegensatz dazu bestand bei HPA-1b-Trägern mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer 3-Gefäßerkrankung keine Assoziation mit einem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts. GPIa 807TT-positive Individuen mit Zustand nach kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer koronaren 1-Gefäßerkrankung bekamen ihren Infarkt 1.5 Jahre eher als solche mit GPIa 807C-Allel (Abb. 8b, Tab.16b). Allerdings war dieser zeitliche Unterschied statistisch nicht signifikant. Träger des GPIa 807TT-Genotyps mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt, die sich im Stadium einer 2-Gefäßerkrankung befanden, erlitten den Myokardinfarkt 7.9 Jahre früher. Sie besaßen sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse ein 1.9fach gesteigertes relatives Risiko für das vorzeitige Auftreten des Myokardinfarkts. Für Patienten mit Zustand nach kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer 3-Gefäßerkrankung konnte hingegen kein Zusammenhang zwischen dem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts und dem GPIa 807TT-Genotyp festgestellt werden.

**Abb. 8a:** Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus - Balken repräsentieren 25%-, 50%-, 75%- Perzentilen des Patientenkollektivs ermittelt mit Lifetable-Analyse -



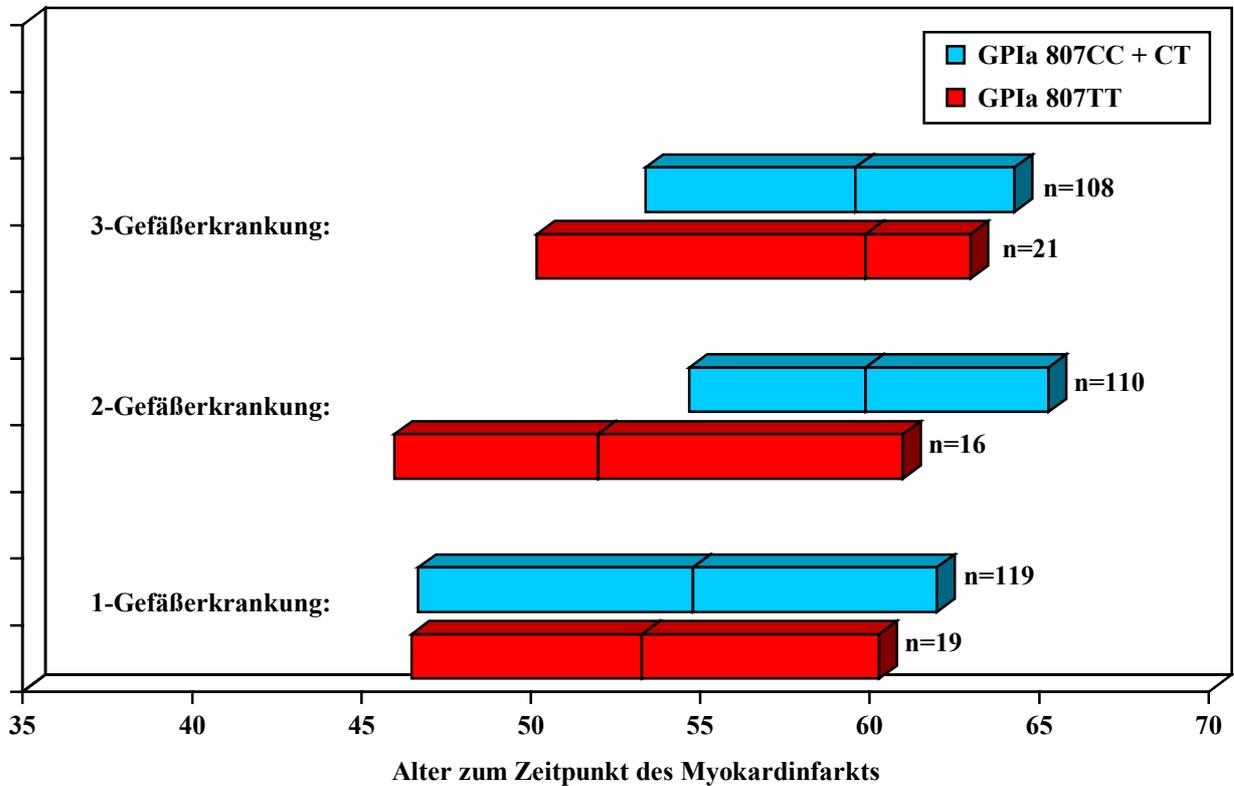
**Tab. 16a:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus

Grad der KHK	Lifetable-Analyse (Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)						
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)		Differenz MI früher (Jahre)	univariat†		multivariat†	
	HPA-1b* pos.	neg.		RR (95% CI)	P	RR (95% CI)	P
3-Gefäßkrankung (n=129)	59.5 (55.4-62.2)	59.4 (57.7-60.8)	-0.1	0.94 (0.65-1.37)	0.761	0.95 (0.64-1.41)	0.805
2-Gefäßkrankung (n=126)	57.4 (53.3-59.3)	60.2 (59.0-62.0)	2.8	1.55 (1.05-2.28)	0.028	1.54 (1.03-2.31)	0.038
1-Gefäßkrankung (n=138)	52.1 (46.6-57.1)	55.6 (52.8-59.6)	3.5	1.58 (1.05-2.36)	0.027	1.47 (0.96-2.24)	0.076

\*HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

†Univariate und multivariate Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und GPIa 807TT-Genotyp.

**Abb. 8b:** Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
- Balken repräsentieren 25%-, 50%-, 75%- Perzentilen des Patientenkollektivs ermittelt mit Lifetable-Analyse -



**Tab. 16b:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus

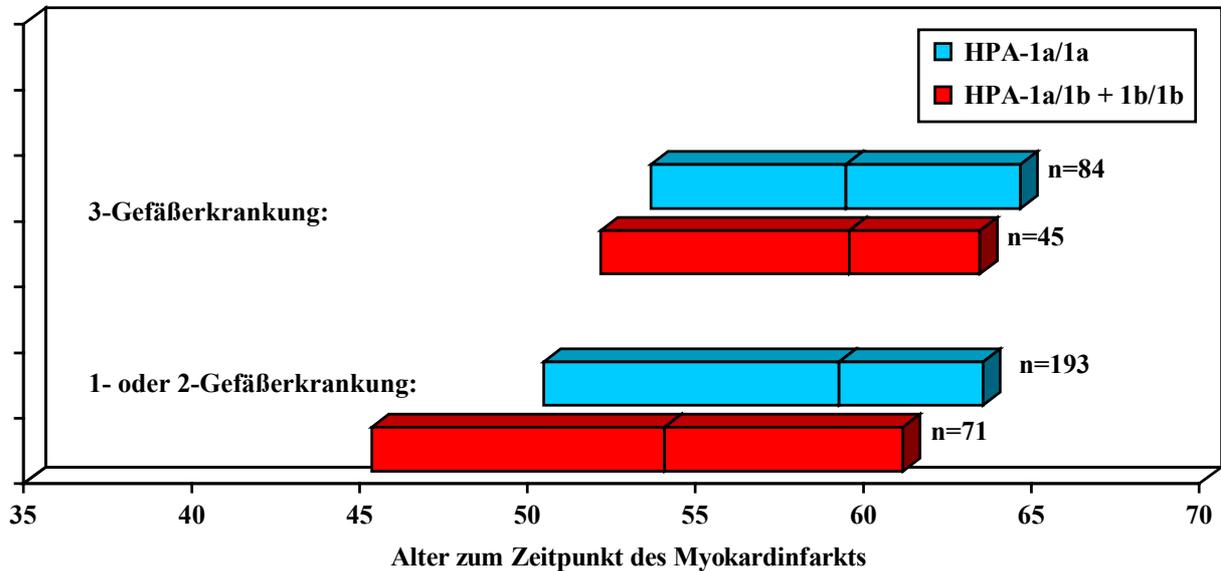
Grad der KHK	Lifetable-Analyse (Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)						
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)		Differenz MI früher (Jahre)	univariat*		multivariat*	
	GPIa 807TT pos.	GPIa 807TT neg.		RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
3-Gefäßkrankung (n=129)	59.8 (52.1-62.5)	59.5 (57.7-60.7)	-0.3	1.04 (0.65-1.67)	0.878	1.07 (0.64-1.80)	0.793
2-Gefäßkrankung (n=126)	51.9 (46.9-60.8)	59.8 (58.6-61.9)	7.9	1.93 (1.13-3.28)	0.016	1.92 (1.10-3.34)	0.022
1-Gefäßkrankung (n=138)	53.2 (50.2-59.2)	54.7 (52.3-59.3)	1.5	1.37 (0.84-2.24)	0.210	1.22 (0.73-2.06)	0.444

\*Univariate und multivariate Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und HPA-1b-positiven Status.

#### **4.4.5.6 Vergleichende Darstellung von 1- oder 2-Gefäßerkrankung und 3-Gefäßerkrankung**

Während bei HPA-1b-positiven Patienten mit Zustand nach kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer 3-Gefäßerkrankung der Myokardinfarkt nicht vorzeitig auftrat, ereignete er sich bei Trägern des HPA-1b-Allels mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt, die sich im Stadium einer koronaren 1- oder 2-Gefäßerkrankung befanden, im Median um 5.2 Jahre früher (Abb. 9a, Tab. 17a). Diese signifikante Assoziation zwischen dem HPA-1b-Status und dem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts konnte sowohl univariat als auch multivariat gefunden werden. Analog zu dem GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus zeigte auch der GPIa C807T-Polymorphismus bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer 3-Gefäßerkrankung keine Assoziation mit einem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts (Abb. 9b, Tab. 17b). Ereignete sich der Myokardinfarkt jedoch im Zustand einer 1- oder 2-Gefäßerkrankung, so trat er bei GPIa 807TT-positiven Individuen bei 1.7fach erhöhtem relativen Risiko signifikant 6.3 Jahre früher auf als bei GPIa 807TT-negativen Individuen. In der multivariaten Analyse konnte der GPIa 807TT-Genotyp bei diesen Patienten als signifikant eigenständiger Risikofaktor eines vorzeitigen Myokardinfarkts bestätigt werden.

**Abb. 9a:** Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus - Balken repräsentieren 25%-, 50%-, 75%- Perzentilen des Patientenkollektivs ermittelt mit Lifetable-Analyse -



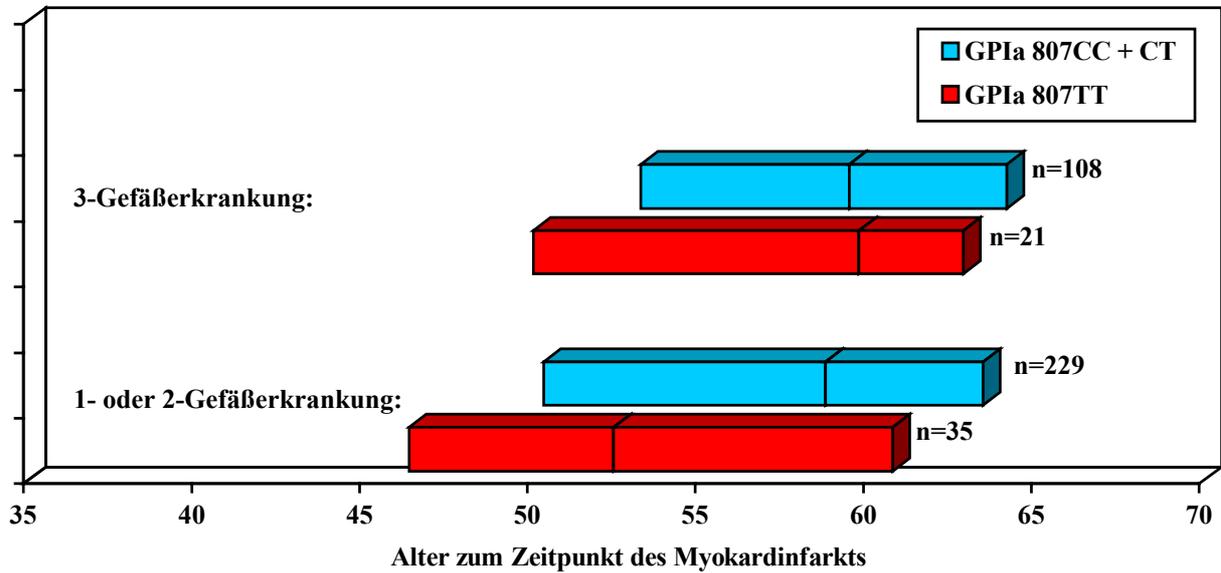
**Tab. 17a:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus

Grad der KHK	Lifetable-Analyse (Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)						
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)		Differenz MI früher (Jahre)	univariat†		multivariat†	
	HPA-1b* pos.	neg.		RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
3-Gefäßerkrankung (n=129)	59.5 (55.4-62.2)	59.4 (57.7-60.8)	-0.1	0.94 (0.65-1.37)	0.761	0.95 (0.64-1.41)	0.805
1- oder 2- Gefäßerkrankung (n=264)	54.0 (52.5-58.6)	59.2 (57.2-60.3)	5.2	1.47 (1.12-1.94)	0.006	1.44 (1.08-1.91)	0.013

\*HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

†Univariate und multivariate relative Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und GPIa 807TT-Genotyp.

**Abb. 9b:** Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
 - Balken repräsentieren 25%-, 50%-, 75%- Perzentilen des Patientenkollektivs ermittelt mit Lifetable-Analyse -



**Tab. 17b:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus

Grad der KHK	Lifetable-Analyse (Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)						
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)		Differenz MI früher (Jahre)	univariat*		multivariat*	
	GPIa 807TT pos.	GPIa 807TT neg.		RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
3-Gefäßerkrankung (n=129)	59.8 (52.1-62.5)	59.5 (57.7-60.7)	-0.3	1.04 (0.65-1.67)	0.878	1.07 (0.64-1.80)	0.793
1- oder 2- Gefäßerkrankung (n=264)	52.5 (47.8-59.2)	58.8 (57.1-59.8)	6.3	1.66 (1.15-2.38)	0.006	1.51 (1.04-2.19)	0.029

\*Univariate und multivariate relative Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und HPA-1b-positiven Status.

#### **4.4.5.7 Einfluß konventioneller Risikofaktoren auf das zeitliche Auftreten des Myokardinfarkts**

##### **4.4.5.7.1 1- oder 2-Gefäßerkrankung**

Bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer 1- oder 2-Gefäßerkrankung (n=264) betrug das multivariate relative Risiko, vorzeitig einen Myokardinfarkt zu erleiden, für Hypercholesterinämie 1.10 (95% CI 0.80-1.50, p=0.555), für Rauchen 1.20 (95% CI 0.87-1.65, p=0.258), für Hypertonie 0.65 (95% CI 0.50-0.85, p=0.001), für Diabetes mellitus 0.74 (95% CI 0.55-0.99, p=0.040), für Hyperfibrinogenämie 0.95 (95% CI 0.72-1.25, p=0.687) sowie für Übergewicht 0.91 (95% CI 0.71-1.18, p=0.468). Im Gegensatz zu den thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T wiesen die konventionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung somit kein signifikant erhöhtes relatives Risiko für einen vorzeitigen Myokardinfarkt auf. Hypertonie und Diabetes mellitus waren im Gegenteil mit einem signifikant späteren Auftreten des Myokardinfarkts assoziiert.

##### **4.4.5.7.2 3-Gefäßerkrankung**

Befanden sich Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt im Stadium der 3-Gefäßerkrankung (n=129), so fanden sich folgende multivariate relative Risiken für einen vorzeitigen Myokardinfarkt: 0.82 (95% CI 0.53-1.28, p=0.383) für Hypercholesterinämie, 1.37 (95% CI 0.86-2.18, p=0.187) für Rauchen, 0.71 (95% CI 0.48-1.05, p=0.089) für Hypertonie, 1.02 (95% CI 0.68-1.54, p=0.920) für Diabetes mellitus, 0.54 (95% CI 0.34-0.84, p=0.006) für Hyperfibrinogenämie und 1.14 (95% CI 0.78-1.67, p=0.497) für Übergewicht. Mit Ausnahme der Hyperfibrinogenämie, die bei diesen Patienten zu einem signifikant späteren Auftreten des Myokardinfarkts führte, hatten die klassischen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung keinen Einfluß auf den Zeitpunkt des Infarkts.

#### **4.4.6 Lifetable-Analyse von Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt**

Bei Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt erreichte das relative Risiko für das vorzeitige Auftreten des Myokardinfarkts weder für den HPA-1b-Status noch für den GPIa 807TT-Genotyp Signifikanzniveau.

#### 4.4.7 Lifetable-Analyse von Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt in Abhängigkeit von dem Grad der koronaren Herzerkrankung

Unabhängig von dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung zeigte sich unter Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt keine signifikante Assoziation von HPA-1b und GPIa 807TT mit einem vorzeitigen Myokardinfarkt.

#### 4.4.8 Lifetable-Analyse von Frauen mit Myokardinfarkt bzw. kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt

Trugen Frauen mit Zustand nach Myokardinfarkt zumindest ein HPA-1b-Allel, so ereignete sich bei ihnen der Myokardinfarkt signifikant früher als bei Frauen ohne HPA-1b-Allel (Tab. 18a). In der Subgruppe der Patientinnen mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt war der HPA-1b-positive Status im Trend mit dem 1.6fachen relativen Risiko für das vorzeitige Auftreten des Myokardinfarkts assoziiert.

**Tab. 18a:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts bei Frauen in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus

	Lifetable-Analyse						
	(Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)						
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)		Differenz MI früher (Jahre)	univariat <sup>†</sup>		multivariat <sup>†</sup>	
HPA-1b* pos.	neg.	RR (95% CI)		P	RR (95% CI)	P	
<b>Myokardinfarkt (MI)</b> (n=224)	55.7 (53.6-58.7)	58.8 (57.2-61.5)	3.1	1.48 (1.10-1.99)	0.009	1.73 (1.26-2.36)	0.001
<b>MI &lt; 1 Jahr<sup>‡</sup></b> (n=84)	59.0 (53.1-64.2)	62.0 (58.7-63.5)	3.0	1.59 (0.95-2.68)	0.078	1.59 (0.89-2.82)	0.115

\*HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

<sup>†</sup>Univariate und multivariate relative Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und GPIa 807TT-Genotyp.

<sup>‡</sup>MI < 1 Jahr: Myokardinfarkt, der in einem Zeitraum von unter einem Jahr vor Aufnahme in die Studie stattfand

GPIa 807TT-positive Patientinnen bekamen den Myokardinfarkt in jüngeren Jahren als Trägerinnen des GPIa 807CC- oder GPIa 807CT-Genotyps (Tab. 18b). Mit dem 2.8fachen war das relative Risiko für das vorzeitige Auftreten des Myokardinfarkts bei GPIa 807TT-positiven Frauen mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Infarkt signifikant erhöht.

**Tab. 18b:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts bei Frauen in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus

	Lifetable-Analyse						
	(Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)						
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)		Differenz MI früher (Jahre)	univariat*		multivariat*	
GPIa 807TT pos.	neg.	RR (95% CI)		P	RR (95% CI)	P	
<b>Myokardinfarkt (MI)</b> (n=224)	55.0 (48.6-61.5)	58.7 (57.1-61.1)	3.7	1.32 (0.90-1.94)	0.162	1.33 (0.90-1.98)	0.156
<b>MI &lt; 1 Jahr†</b> (n=84)	47.6 (37.9-62.3)	61.7 (58.7-63.5)	14.1	2.25 (0.97-5.22)	0.058	2.76 (1.09-7.00)	0.032

\*Univariate und multivariate relative Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und HPA-1b-positiven Status.

†MI < 1 Jahr: Myokardinfarkt, der in einem Zeitraum von unter einem Jahr vor Aufnahme in die Studie stattfand

Eine weitere Unterteilung der Patientinnen mit Myokardinfarkt in Subgruppen nach dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung war aufgrund der kleinen Fallzahlen für beide Polymorphismen nicht möglich.

#### 4.4.9 Interaktion der thrombozytären Rezeptorpolymorphismen und der konventionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung

Die Prüfung auf Interaktionen hinsichtlich des vorzeitigen Auftretens eines Myokardinfarkts erfolgte für alle Patienten mit Myokardinfarkt, für die Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und für die Subgruppe der Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer koronaren 1- oder 2-Gefäßerkrankung. Zwischen dem HPA-1b-positiven Status und dem GPIa 807TT-Genotyp konnte keine signifikante Interaktion im Sinne eines signifikant über- oder untermultiplikativen Verhältnisses der beiden Einzelrisiken nachgewiesen werden. Weder der HPA-1-Polymorphismus noch der GPIa C807T-Polymorphismus interagierten signifikant mit den konventionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie und Übergewicht.

#### **4.4.10 Kombinerter Effekt von HPA-1b und GPIa 807TT**

Das gleichzeitige Auftreten des HPA-1b-positiven Status und des GPIa 807TT-Genotyps führte zu einem multiplikativen Anstieg des relativen Risikos für einen vorzeitigen Myokardinfarkt. Um den kombinierten Effekt bei gleichzeitigem Vorliegen von HPA-1b und GPIa 807TT hinsichtlich des vorzeitigen Myokardinfarkts abschätzen zu können, wurde auf der Basis der mittels Cox-Proportional-Hazard-Modells multivariat berechneten Risiken der Einzelfaktoren ein kombinierter Effekt geschätzt. Eine Interaktion der Risikofaktoren wurde zuvor ausgeschlossen.

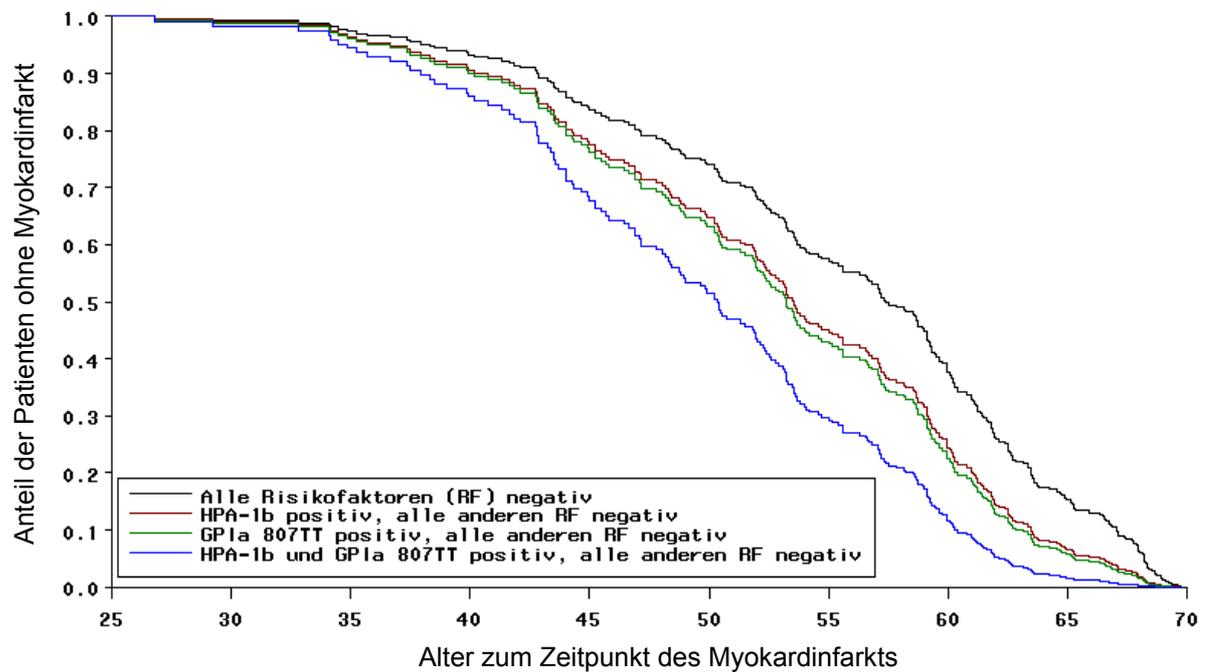
##### **4.4.10.1 1- oder 2-Gefäßerkrankung**

Für Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt im Stadium einer koronaren 1- oder 2-Gefäßerkrankung (n=264) ist davon auszugehen, daß sie den Myokardinfarkt, sofern sie Träger des HPA-1b-Allels *und* des GPIa 807TT-Genotyps sind, 7.0 Jahre früher, sofern sie HPA-1b-negativ und GPIa 807TT-positiv sind, 4.2 Jahre früher und sofern sie HPA-1b-positiv und GPIa 807TT-negativ sind, 3.9 Jahre früher erlitten haben als Individuen ohne jeglichen Risikofaktor (Abb. 10a, Tab. 19a). Die Assoziationen von HPA-1b und GPIa 807TT mit einem vorzeitigen Myokardinfarkt sind unabhängig von den konventionellen Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie und Übergewicht.

##### **4.4.10.2 3-Gefäßerkrankung**

Demgegenüber kann für Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer koronaren 3-Gefäßerkrankung (n=129) davon ausgegangen werden, daß weder das isolierte Vorkommen von HPA-1b oder GPIa 807TT noch das kombinierte Auftreten der beiden Risikofaktoren zu einer signifikant früheren Induktion des Myokardinfarkts geführt hat (Abb. 10b, Tab. 19b)

**Abb. 10a:** Multivariate Prädiktion einzelner und kombinierter Effekte für das Auftreten eines vorzeitigen Myokardinfarkts in der Gruppe der Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) und einer 1- oder 2-Gefäßerkrankung (n=264)



**Tab. 19a:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) und einer 1- oder 2-Gefäßerkrankung in Abhängigkeit von verschiedenen Risikofaktorkonstellationen (n=264)

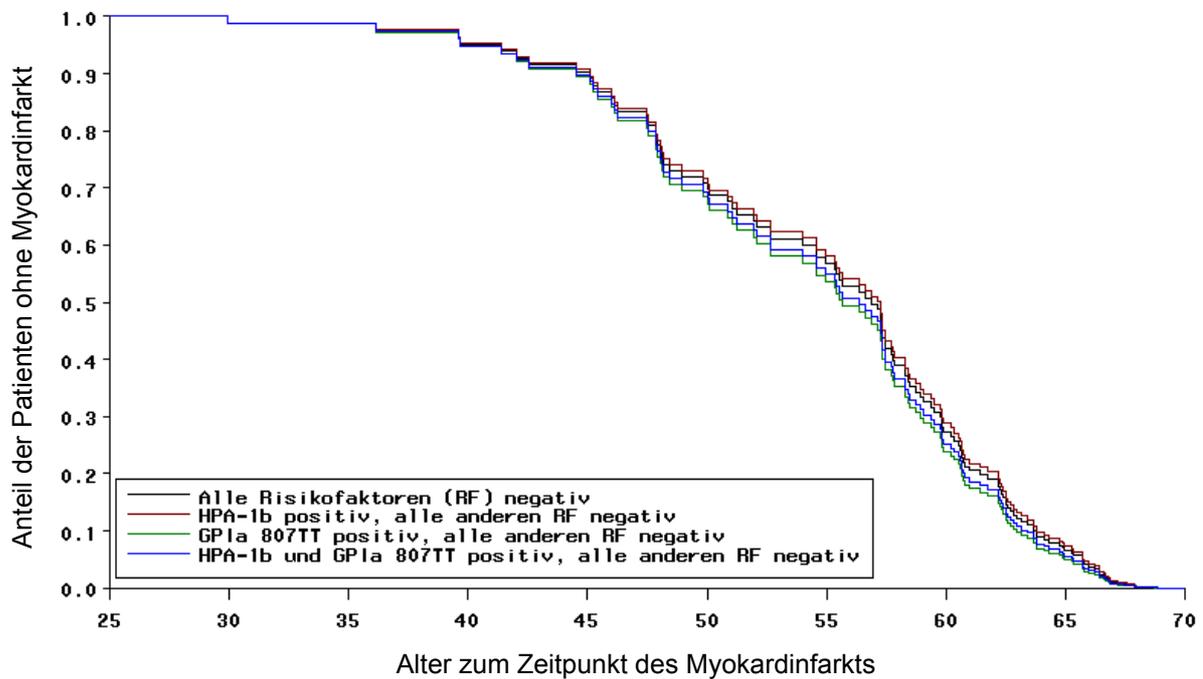
Risikofaktor	Lifetable-Analyse			
	(Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)			
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)	Differenz MI früher (Jahre)	multivariate Analyse* RR (95% CI)	p
alle Risikofaktoren negativ†	57.4 (51.9-60.2)	-	1	-
nur HPA-1b positiv‡	53.5 (47.1-58.5)	3.9	1.44 (1.08-1.92)	0.012
nur GPIa 807TT positiv	53.2 (45.6-57.5)	4.2	1.53 (1.05-2.21)	0.025
nur HPA-1b und GPIa 807TT positiv	50.4 (43.4-53.7)	7.0	2.20 (1.40-3.44)	0.001

\*Multivariate relative Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht, HPA-1b-positiven Status und GPIa 807TT-Genotyp.

†Alle Risikofaktoren negativ: kein Vorliegen der Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht, HPA-1b-positiver Status und GPIa 807TT-Genotyp

‡HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

**Abb. 10b:** Multivariate Prädiktion einzelner und kombinierter Effekte für das Auftreten eines vorzeitigen Myokardinfarkts in der Gruppe der Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) und einer 3-Gefäßerkrankung (n=129)



**Tab. 19b:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) und einer 3-Gefäßerkrankung in Abhängigkeit von verschiedenen Risikofaktorkonstellationen (n=129)

Risikofaktor	Lifetable-Analyse (Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)			
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)	Differenz MI früher (Jahre)	multivariate Analyse*	
			RR (95% CI)	P
alle Risikofaktoren negativ†	56.9 (46.2-59.8)	-	1	-
nur HPA-1b positiv‡	57.1 (44.5-60.2)	-0.2	0.96 (0.65-1.43)	0.846
nur GPIa 807TT positiv	55.5 (45.4-58.9)	1.4	1.10 (0.66-1.83)	0.703
nur HPA-1b und GPIa 807TT positiv	56.4 (44.5-59.8)	0.5	1.06 (0.60-1.87)	0.836

\*Multivariate relative Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht, HPA-1b-positiven Status und GPIa 807TT-Genotyp.

†Alle Risikofaktoren negativ: kein Vorliegen der Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht, HPA-1b-positiver Status und GPIa 807TT-Genotyp

‡HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

#### **4.4.11 Einfluß der thrombozytären Rezeptorliganden von-Willebrand-Faktor und Fibrinogen sowie des ultrasensitiven C-reaktiven Proteins**

Um bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt einen möglichen Einfluß der Plättchenrezeptorliganden sowie des ultrasensitiven C-reaktiven Proteins auf das mit HPA-1b bzw. GPIa 807TT assoziierte relative Risiko für das vorzeitige Auftreten eines Myokardinfarkts zu untersuchen, wurden Subgruppen mit einer hohen Konzentration des von-Willebrand-Faktor-Antigens, des Fibrinogens und des ultrasensitiven C-reaktiven Proteins mit den jeweiligen Subgruppen niedriger Konzentration verglichen. Konzentrationen oberhalb des Medians der jeweils untersuchten Patientengruppe wurden als hoch, unterhalb gelegene Konzentrationen als niedrig definiert.

##### **4.4.11.1 Von-Willebrand-Faktor**

###### **4.4.11.1.1 1- oder 2-Gefäßerkrankung**

In der Gruppe der Patienten mit einer koronaren 1- oder 2-Gefäßerkrankung und einer über dem Median von 164.5 U/dl gelegenen von-Willebrand-Faktor-Antigen-Konzentration waren der HPA-1b-Status und der GPIa 807TT-Genotyp signifikant mit einem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts assoziiert (Abb. 11a, 11b; Tab. 20a, 20b). So erlitten HPA-1b-positive Patienten ihren Infarkt im Median 7.8 Jahre früher als HPA-1b-negative Patienten. Bei den Trägern des GPIa 807TT-Genotyps wurde der Myokardinfarkt 10.1 Jahre eher diagnostiziert als bei den Trägern des GPIa 807CC- oder des GPIa 807CT-Genotyps. Ihr relatives Risiko für einen vorzeitigen Infarkt war um das 2.1fache erhöht. Demgegenüber fand sich in der Gruppe der Patienten mit einer koronaren 1- oder 2-Gefäßerkrankung und einer niedrigen von-Willebrand-Faktor-Antigen-Konzentration kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem HPA-1- bzw. dem GPIa C807T-Genotyp und dem Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts.

###### **4.4.11.1.2 3-Gefäßerkrankung**

Innerhalb der Patientengruppe mit einer koronaren 3-Gefäßerkrankung zeigten weder diejenigen mit einer oberhalb noch diejenigen mit einer unterhalb des Medians von 187 U/dl gelegenen von-Willebrand-Faktor-Antigen-Konzentration eine signifikante Assoziation zwischen HPA-1b bzw. GPIa 807TT und einem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts.

#### **4.4.11.2 Fibrinogen**

##### **4.4.11.2.1 1- oder 2-Gefäßerkrankung**

Unter Patienten mit einer 1- oder 2-Gefäßerkrankung wiesen Träger des HPA-1b-Allels sowie Träger des GPIa 807TT-Genotyps nur bei hohen Fibrinogenkonzentrationen (> 426.5 mg/dl) einen signifikant vorzeitigen Myokardinfarkt auf (Abb. 12a, 12b; Tab. 21a, 21b). So trat der Infarkt bei GPIa 807TT-positiven Individuen 8.5 Jahre früher auf als bei GPIa 807TT-negativen Individuen.

##### **4.4.11.2.2 3-Gefäßerkrankung**

Sowohl für den GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus als auch für den GPIa C807T-Polymorphismus konnte bei Patienten im Stadium der 3-Gefäßerkrankung unabhängig von der Höhe des Fibrinogenspiegels kein Zusammenhang mit deren Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts nachgewiesen werden.

#### **4.4.11.3 Ultrasensitives C-reaktives Protein**

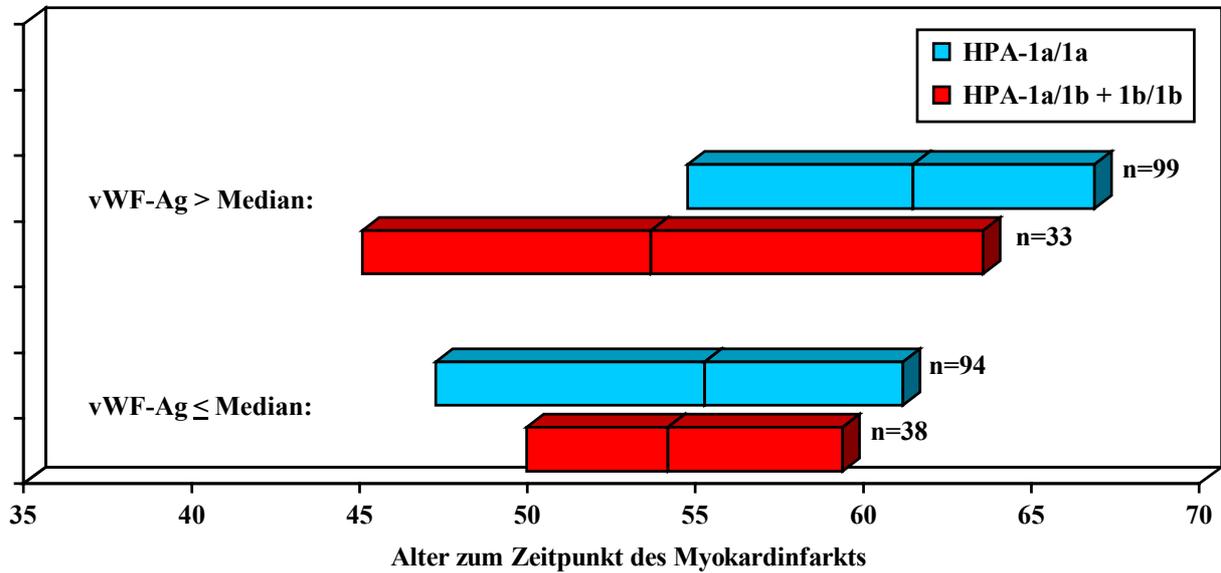
##### **4.4.11.3.1 1- oder 2-Gefäßerkrankung**

Patienten mit einer koronaren 1- oder 2-Gefäßerkrankung und dem HPA-1b-positiven Status bzw. dem GPIa 807TT-Genotyp erlitten ihren Myokardinfarkt bei hohen Konzentrationen des ultrasensitiven C-reaktiven Proteins signifikant vorzeitig (Abb. 13a, 13b; Tab. 22a, 22b). In der Gruppe der Patienten mit einer Konzentration des ultrasensitiven C-reaktiven Proteins von  $\leq 5.55$  mg/l trat der Myokardinfarkt bei Vorliegen mindestens eines HPA-1b-Allels signifikant eher auf als bei homozygoten Trägern des HPA-1a-Allels. Hingegen fand sich hier bei GPIa 807TT-positiven Patienten kein signifikant früherer Infarkt.

##### **4.4.11.3.2 3-Gefäßerkrankung**

Unter den Patienten mit einer 3-Gefäßerkrankung zeigte sich weder bei hohen noch bei niedrigen Konzentrationen des ultrasensitiven C-reaktiven Proteins eine signifikante Assoziation zwischen dem HPA-1b-Status bzw. dem GPIa 807TT-Genotyp und dem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts.

**Abb. 11a:** Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus - Balken repräsentieren 25%-, 50%-, 75%- Perzentilen des Patientenkollektivs ermittelt mit Lifetable-Analyse -



**Tab. 20a:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus -1- oder 2-Gefäßerkrankung -

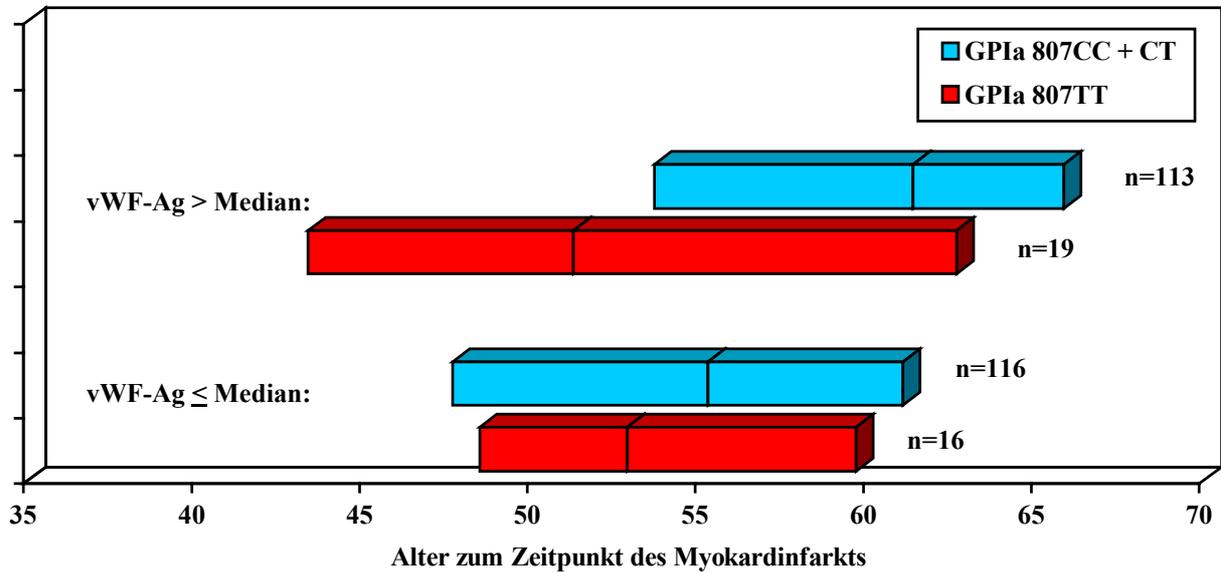
	Lifetable-Analyse						
	(Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)						
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)		Differenz MI früher (Jahre)	univariat†		multivariat†	
HPA-1b* pos.	HPA-1b* neg.	RR (95% CI)		p	RR (95% CI)	p	
vWF-Ag > Median‡ (n=132)	53.6 (49.0-59.4)	61.4 (59.6-62.5)	7.8	1.83 (1.22-2.74)	0.004	1.64 (1.07-2.51)	0.024
vWF-Ag ≤ Median‡ (n=132)	54.1 (53.1-58.7)	55.2 (52.2-58.2)	1.1	1.09 (0.75-1.59)	0.659	1.17 (0.79-1.73)	0.439

\*HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

†Univariate und multivariate relative Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und GPIa 807TT-Genotyp.

‡vWF-Ag > bzw. ≤ Median: von-Willebrand-Faktor-Antigen > bzw. ≤ 164.5 U/dl

**Abb. 11b:** Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
 - Balken repräsentieren 25%-, 50%-, 75%- Perzentilen des Patientenkollektivs ermittelt mit Lifetable-Analyse -



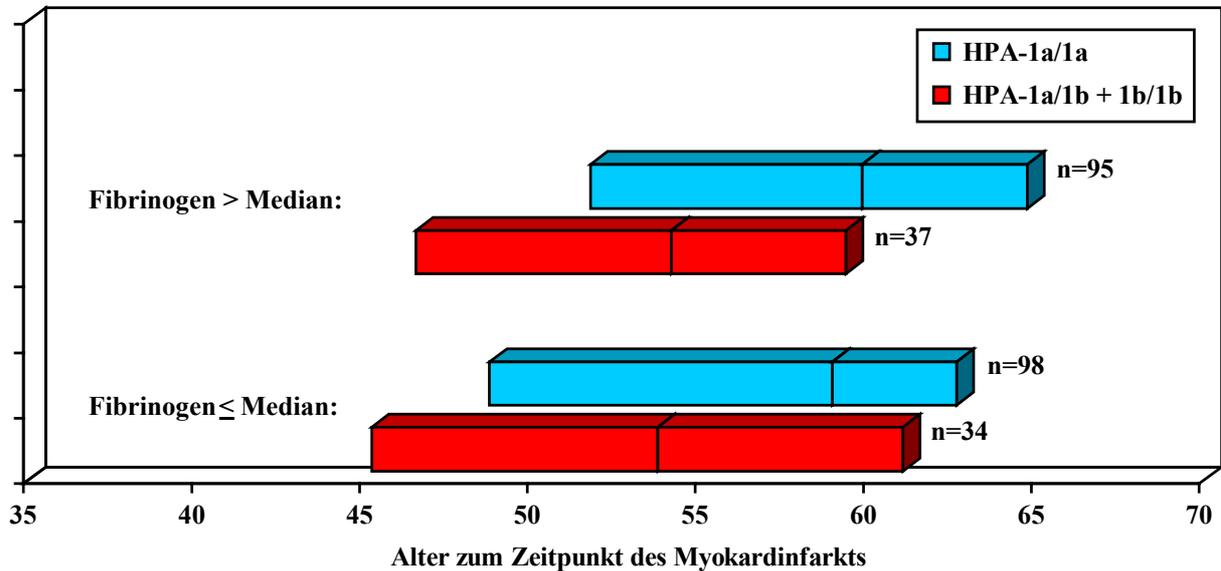
**Tab. 20b:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
 -1- oder 2-Gefäßerkrankung -

	Lifetable-Analyse						
	(Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)						
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)		Differenz MI früher (Jahre)	univariat*		multivariat*	
GPIa 807TT pos.	GPIa 807TT neg.	RR (95% CI)		p	RR (95% CI)	p	
vWF-Ag > Median† (n=132)	51.3 (45.0-61.2)	61.4 (59.3-62.5)	10.1	1.93 (1.17-3.17)	0.010	2.12 (1.23-3.65)	0.007
vWF-Ag ≤ Median† (n=132)	52.9 (50.2-59.2)	55.3 (53.2-57.4)	2.4	1.43 (0.84-2.43)	0.189	1.12 (0.62-2.02)	0.716

\*Univariate und multivariate relative Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und HPA-1b-positiven Status.

†vWF-Ag > bzw. ≤ Median: von-Willebrand-Faktor-Antigen > bzw. ≤ 164.5 U/dl

**Abb. 12a:** Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus - Balken repräsentieren 25%-, 50%-, 75%- Perzentilen des Patientenkollektivs ermittelt mit Lifetable-Analyse -



**Tab. 21a:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus - 1- oder 2-Gefäßerkrankung -

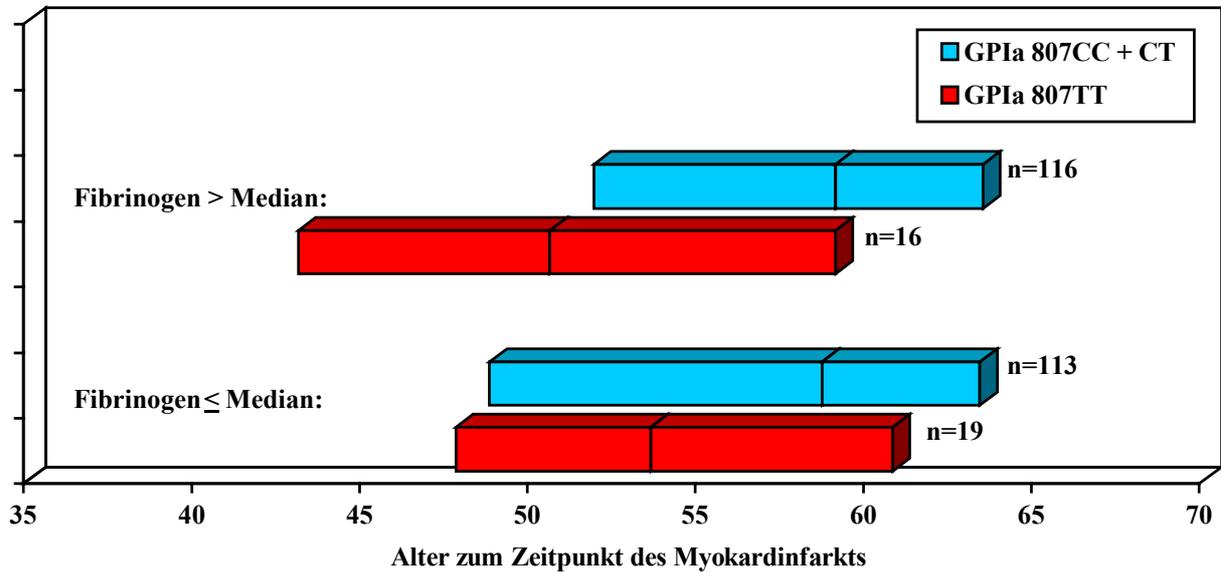
	Lifetable-Analyse						
	(Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)						
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)		Differenz MI früher (Jahre)	univariat†		multivariat†	
HPA-1b* pos.	HPA-1b* neg.	RR (95% CI)		p	RR (95% CI)	p	
<b>Fibrinogen &gt; Median‡</b> (n=132)	54.2 (49.9-58.7)	59.9 (57.1-61.7)	5.7	1.63 (1.11-2.41)	0.014	1.66 (1.12-2.48)	0.012
<b>Fibrinogen ≤ Median‡</b> (n=132)	53.8 (52.5-59.3)	59.0 (56.3-60.3)	5.2	1.35 (0.91-2.00)	0.142	1.27 (0.84-1.93)	0.262

\*HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

†Univariate und multivariate relative Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und GPIa 807TT-Genotyp.

‡Fibrinogen > bzw. ≤ Median: Fibrinogen > bzw. ≤ 426.5 mg/dl

**Abb. 12b:** Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
 - Balken repräsentieren 25%-, 50%-, 75%- Perzentilen des Patientenkollektivs ermittelt mit Lifetable-Analyse -



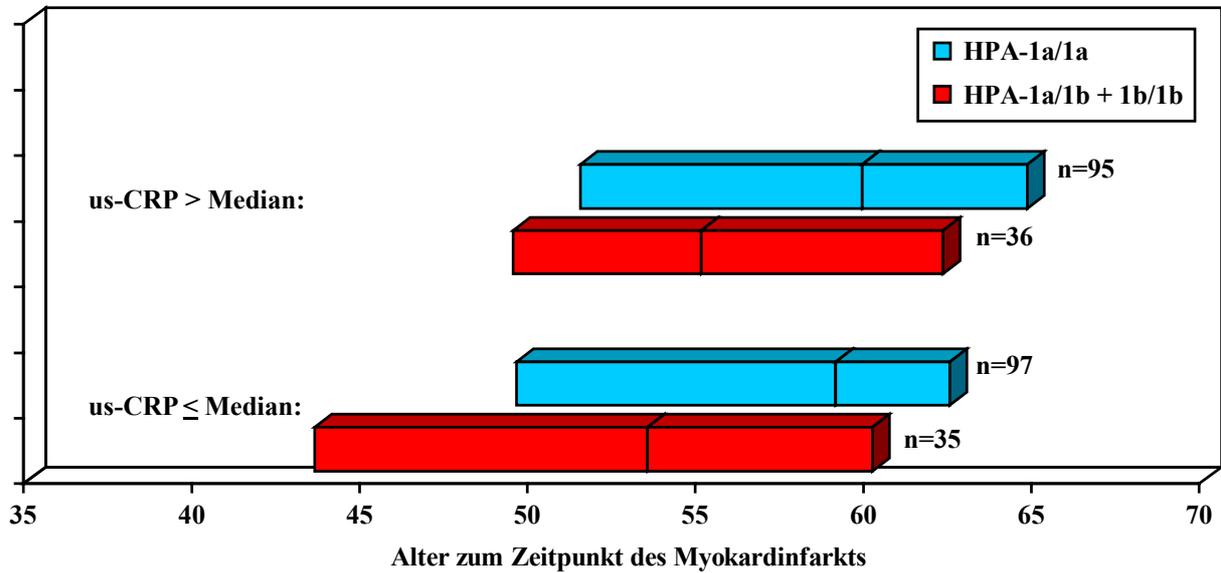
**Tab. 21b:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
 - 1- oder 2-Gefäßerkrankung -

	Lifetable-Analyse						
	(Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)						
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)		Differenz MI früher (Jahre)	univariat*		multivariat*	
GPIa 807TT pos.	GPIa 807TT neg.	RR (95% CI)		p	RR (95% CI)	p	
<b>Fibrinogen &gt; Median</b> † (n=132)	50.6 (43.4-55.4)	59.1 (56.7-60.4)	8.5	1.77 (1.04-3.01)	0.035	1.78 (1.01-3.13)	0.045
<b>Fibrinogen ≤ Median</b> † (n=132)	53.6 (50.2-60.3)	58.7 (56.3-59.8)	5.1	1.58 (0.96-2.60)	0.073	1.26 (0.74-2.14)	0.391

\*Univariate und multivariate relative Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht und HPA-1b-positiven Status.

†Fibrinogen > bzw. ≤ Median: Fibrinogen > bzw. ≤ 426.5 mg/dl

**Abb. 13a:** Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus - Balken repräsentieren 25%-, 50%-, 75%- Perzentilen des Patientenkollektivs ermittelt mit Lifetable-Analyse -



**Tab. 22a:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus - 1- oder 2-Gefäßerkrankung -

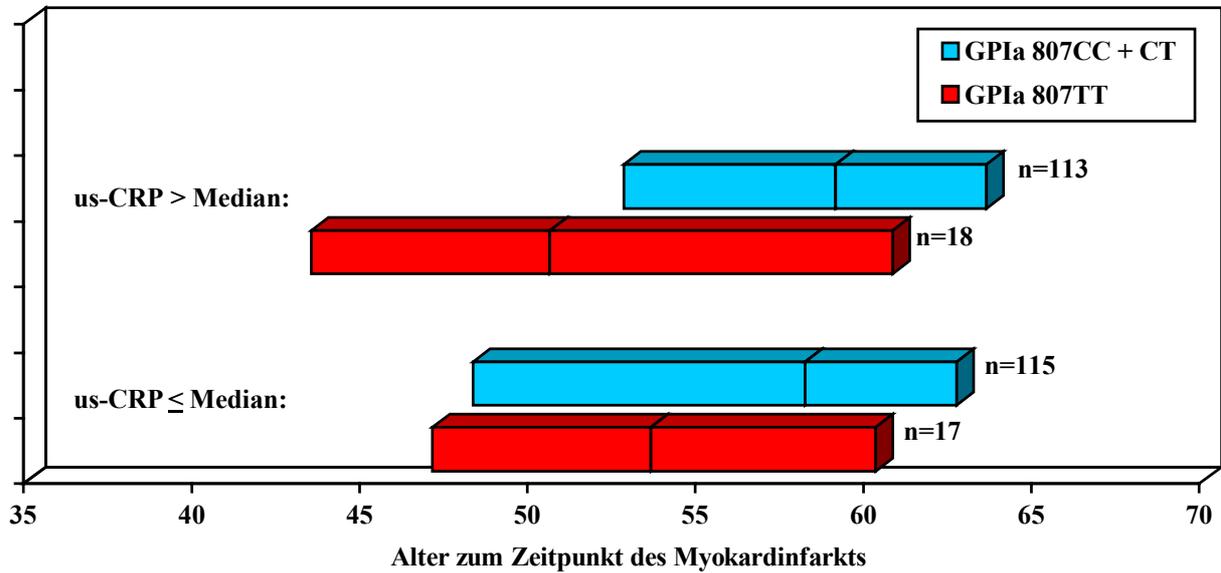
	Lifetable-Analyse						
	(Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)						
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)		Differenz MI früher (Jahre)	univariat†		multivariat†	
HPA-1b* pos.	HPA-1b* neg.	RR (95% CI)		p	RR (95% CI)	p	
us-CRP > Median‡ (n=131)	55.1 (52.9-59.1)	59.9 (57.1-61.8)	4.8	1.43 (0.97-2.12)	0.070	1.52 (1.01-2.29)	0.045
us-CRP ≤ Median‡ (n=132)	53.5 (45.3-58.7)	59.1 (55.1-60.0)	5.6	1.49 (1.01-2.21)	0.045	1.41 (0.93-2.14)	0.105

\*HPA-1b-positiv sind Träger des HPA-1a/1b- oder des HPA-1b/1b-Genotyps.

†Univariate und multivariate relative Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und GPIa 807TT-Genotyp.

‡us-CRP > bzw. ≤ Median: ultrasensitives C-reaktives Protein > bzw. ≤ 5.55 mg/l

**Abb. 13b:** Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
 - Balken repräsentieren 25%-, 50%-, 75%- Perzentilen des Patientenkollektivs ermittelt mit Lifetable-Analyse -



**Tab. 22b:** Relatives Risiko (RR) für vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt (MI < 1 Jahr) in Abhängigkeit des GPIa C807T-Polymorphismus  
 - 1- oder 2-Gefäßerkrankung -

	Lifetable-Analyse						
	(Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts)						
	Alter (Jahre) bei MI Median (95% CI)		Differenz MI früher (Jahre)	univariat*		multivariat*	
GPIa 807TT pos.	GPIa 807TT neg.	RR (95% CI)		p	RR (95% CI)	p	
us-CRP > Median† (n=131)	50.6 (45.0-55.4)	59.1 (57.1-61.4)	8.5	1.86 (1.12-3.08)	0.017	2.02 (1.19-3.44)	0.010
us-CRP ≤ Median† (n=132)	53.6 (47.1-60.3)	58.2 (53.5-59.5)	4.6	1.49 (0.89-2.50)	0.133	1.24 (0.72-2.13)	0.442

\*Univariate und multivariate relative Risiken (RR) und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) berechnet mit Cox-Proportional-Hazard-Modell. Multivariate Ergebnisse sind korrigiert auf Geschlecht, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Übergewicht und HPA-1b-positiven Status.

†us-CRP > bzw. ≤ Median: ultrasensitives C-reaktives Protein > bzw. ≤ 5.55 mg/l

## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit konnte erstmals einen signifikanten Zusammenhang zwischen zwei genetisch determinierten thrombozytären Rezeptorpolymorphismen, HPA-1b und GPIa 807TT, und dem vorzeitigen Auftreten eines Myokardinfarkts nachweisen. Beide thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen waren jedoch nicht mit dem Auftreten oder dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung assoziiert. Eine mögliche Erklärung dieser scheinbar widersprüchlichen Befunde könnte darin bestehen, daß der HPA-1b-positive Status und der GPIa 807TT-Genotyp als Risikofaktoren einer gesteigerten Plättchenthrombogenität zu einem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts führen, ohne per se auf die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung Einfluß zu nehmen.

### 5.1 Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen und Risiko einer koronaren Herzerkrankung

Mit Ausnahme einer einzigen Publikation zum HPA-1-Polymorphismus<sup>257</sup> konnten der HPA-1b-positive Status und der GPIa 807TT-Genotyp durch einen Vergleich von Patienten mit einer angiographisch dokumentierten Koronarsklerose und gesunden Kontrollpersonen nicht als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung identifiziert werden.<sup>221,228,237,238,243,247,258-264,283,291</sup> Wurde bei Kontrollpersonen, wie in der vorliegenden Arbeit, eine Koronarstenose angiographisch ausgeschlossen, so stellten beide thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen ebenfalls keine Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung dar.<sup>245,249,254,286</sup>

Verglichen mit Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung wiesen Patienten mit koronarer Herzerkrankung in der vorliegenden Untersuchung auch nach Alters- und Geschlechtskorrektur signifikant häufiger die konventionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperfibrinogenämie auf. Lediglich das Übergewicht konnte multivariat nicht als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung bestätigt werden. Dies läßt den Schluß zu, daß die Wirkung des Übergewichts als Risikofaktor der koronaren Herzerkrankung an das Vorhandensein weiterer Risikofaktoren wie z.B. Hypercholesterinämie, Hypertonie und Diabetes mellitus gekoppelt ist und folglich nur einen Sekundäreffekt darstellt.<sup>92</sup> Im Gegensatz zu den klassischen Risikofaktoren ließ sich weder für den GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus noch für den GPIa C807T-Polymorphismus ein Unterschied zwischen Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung

nachweisen (Tab.7). Dies erscheint besonders vor dem Hintergrund bemerkenswert, daß für Thrombozyten eine Beteiligung an der Genese und Progredienz der koronaren Herzerkrankung diskutiert wird.<sup>11,17,305-307</sup> Eine derartige Förderung der Arteriosklerose durch Interaktion von Thrombozyten mit der Koronargefäßwand kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht, eine Beteiligung der beiden thrombozytären Rezeptorpolymorphismen daran jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Insbesondere der koronarangiographische Ausschluß jeglicher Verengungen und Wandirregularitäten bei Kontrollpersonen spricht für die Qualität und Richtigkeit der in der vorliegenden Arbeit erhobenen Ergebnisse. Auch der Schweregrad der koronaren Herzerkrankung war abhängig von dem Vorliegen konventioneller Risikofaktoren. So waren Hypercholesterinämie, Rauchen und Diabetes mellitus signifikant mit dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung, bemessen nach Einteilung in 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung, assoziiert. Hingegen zeigten der GPIIIa T1565C (HPA-1)- und der GPIa C807T-Polymorphismus sowohl in der vorliegenden Studie (Tab. 8a, 8b) als auch in sämtlichen Publikationen weiterer Arbeitsgruppen keine signifikante positive Korrelation mit dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung.<sup>228,229,232,241,244,245,247,256,262,286,292</sup> In einer Obduktionsstudie von Mikkelsen und Mitarbeitern wiesen die Koronararterien von HPA-1b-positiven Individuen gar einen signifikant niedrigeren Stenosegrad auf als solche von HPA-1b-negativen Individuen.<sup>265</sup> Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung und der bisher publizierten Literatur stellen die thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T *keine* Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung dar.

## **5.2 Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen und Risiko eines Myokardinfarkts**

Die bis dato veröffentlichten Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus bzw. dem GPIa C807T-Polymorphismus und dem Auftreten eines Myokardinfarkts untersucht haben, gelangten, insbesondere bei HPA-1, zu uneinheitlichen Ergebnissen. Während die einen den HPA-1b-positiven Status bzw. den GPIa C807T-Genotyp als signifikanten Risikofaktor des Myokardinfarkts identifizieren konnten,<sup>194,217,224,226-234,285,287</sup> fand die Mehrheit der Autoren keine Unterschiede im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne Myokardinfarkt.<sup>200,205,209,214,221,222,225,235-256,281,288,289</sup> Zwei kürzlich erschienene Meta-Analysen mit jeweils über 10.000 Patienten und Kontrollpersonen wiesen für den HPA-1b-Status einen moderaten Anstieg des Myokardinfarkttrisikos nach.<sup>308,309</sup> Signifikanzniveau erreichte dieser Anstieg allerdings nur in einer der beiden Meta-Analysen.<sup>308</sup> Wur-

Wurde die Analyse hingegen auf jüngere Patienten ( $\leq 60$  Jahre) beschränkt, so konnten für HPA-1b-positive Individuen übereinstimmend höhere relative Infarkttrisiken evaluiert werden als für die Gesamtgruppe der Infarktpatienten. Für den GPIa C807T-Polymorphismus konnte in der zahlenmäßig bisher größten Untersuchung von Santoso und Mitarbeitern an 2237 Patienten keine signifikante Assoziation mit dem Auftreten eines Myokardinfarkts nachgewiesen werden.<sup>286</sup> In Analogie zu den HPA-1-Befunden zeigte sich jedoch auch hier bei Restriktion der Auswertung auf jüngere Patienten ein signifikanter Zusammenhang.

In der vorliegenden Studie unterschieden sich die HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenzen von Patienten mit Myokardinfarkt, der Subgruppe von Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt, Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt, Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung und Blutspendern nicht signifikant voneinander.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß die Gesamtgruppe der Myokardinfarktpatienten weder in der vorliegenden Arbeit noch in der Mehrheit der Publikationen eine signifikant höhere HPA-1b- bzw. GPIa 807TT-Prävalenz aufweist als Kontrollpersonen ohne Myokardinfarkt. Auffallend ist allerdings ein, im Vergleich zu der Gesamtgruppe der Myokardinfarktpatienten, deutlicher Anstieg der mit HPA-1b oder GPIa 807TT assoziierten relativen Infarkttrisiken, wenn die Analyse auf die Subgruppe der jüngeren Patienten beschränkt wurde.<sup>224,228-230,281,285,286,308,309</sup> Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens läge in einer HPA-1b- und/oder GPIa 807TT-abhängigen *vorzeitigen* Induktion des Myokardinfarkts mit der Konsequenz einer erhöhten HPA-1b- und GPIa-807TT-Prävalenz unter den jüngeren Infarktpatienten.

### **5.3 Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen und Risiko eines vorzeitigen Myokardinfarkts**

Während sich in der vorliegenden Studie Patienten mit Myokardinfarkt hinsichtlich der HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenz nicht von Individuen ohne Myokardinfarkt unterscheiden, fanden sich hingegen erhebliche Divergenzen *innerhalb* der Gruppe der Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt. Die Prävalenz des HPA-1b-positiven Status und des GPIa 807TT-Genotyps wurde hier sowohl von dem Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts als auch von dem zeitlichen Abstand zum Myokardinfarkt bestimmt (Tab. 13a, 13b). Beide thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen wiesen höchste Werte bei Patienten auf, die ihren Myokardinfarkt in einem jüngeren Alter erlitten haben und deren Myokardinfarkt sich in einem Zeitraum von unter einem Jahr vor Aufnahme in die Studie ereignete. Damit spiegeln die

Ergebnisse der vorliegenden Studie die unter 5.2 genannten erhöhten relativen Myokardinfarktrisiken bei jüngeren Patienten wider. Die altersabhängige Differenz der HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenz innerhalb der Patientenpopulation mit Myokardinfarkt deutet auf eine HPA-1b- und/oder GPIa 807TT-bedingte vorzeitige Induktion des Myokardinfarkts mit konsekutiver Akkumulation der genannten Rezeptorpolymorphismen in der Subgruppe der jüngeren Patienten hin. Diese Schlußfolgerung wird durch die Tatsache unterstützt, daß Individuen mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt und Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung keinen Unterschied in der Prävalenz von HPA-1b und GPIa 807TT aufwiesen, wenn altersdivergente Subgruppen verglichen wurden. Zur Überprüfung dieser Schlußfolgerung wurden die thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T in der vorliegenden Arbeit erstmalig mit Hilfe einer Lifetable-Analyse auf das Risiko für ein vorzeitiges Auftreten des Myokardinfarkts hin untersucht. Erwartungsgemäß erlitten Träger des HPA-1b-Status bzw. des GPIa 807TT-Genotyps den Myokardinfarkt signifikant in einem jüngeren Alter als HPA-1b- bzw. GPIa 807TT-negative Patienten. Das relative Risiko eines vorzeitigen Myokardinfarkts war von dem zeitlichen Abstand zum Infarkt und von dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung abhängig. Höchste Risiken konnten bei Patienten nachgewiesen werden, deren Myokardinfarkt sich innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie ereignete, und innerhalb dieser Gruppe wiederum bei Patienten mit einer koronaren 1- oder 2-Gefäßerkrankung. So wurde der Myokardinfarkt hier im Median bei HPA-1b-positiven Individuen 5.2 Jahre und bei GPIa 807TT-positiven Individuen 6.3 Jahre früher diagnostiziert. Das relative Risiko für das vorzeitige Auftreten des Myokardinfarkts war für die Plättchenrezeptorpolymorphismen univariat und multivariat höher als für die bekannten konventionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung.

Damit stellen HPA-1b und GPIa 807TT signifikant eigenständige Risikofaktoren eines vorzeitigen Myokardinfarkts dar, obwohl beide genetische Varianten keine Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung sind. Dieses Phänomen ließe sich durch eine mit den thrombozytären Rezeptorpolymorphismen einhergehende gesteigerte Plättchenthrombogenität als Ursache des vorzeitigen Myokardinfarkts erklären.

#### **5.4 Thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen als Risikofaktoren der Plättchenthrombogenität**

Die Schlußfolgerung, daß die thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T mit einer erhöhten Plättchenthrombogenität assoziiert sind, ohne jedoch eine koronare Herzerkrankung zu erzeugen, wird durch funktionelle Befunde, durch

pathologisch-morphologische Befunde sowie durch die auffallende Kongruenz zweier genetisch unabhängiger Risikofaktoren hinsichtlich Prävalenz und Assoziation mit einem vorzeitigen Myokardinfarkt bei fehlender Assoziation zur koronaren Herzerkrankung unterstützt. Überzeugend kann ein Konzept von einer, klinisch postulierten, prothrombotischen Tendenz des GPIIIa T1565C (HPA-1)- und des GPIa C807T-Polymorphismus nur dann sein, wenn sich dafür auch *funktionelle* Belege finden lassen. Prinzipiell stellt sich die Frage, inwieweit die komplexen und multifaktoriell beeinflussten in vivo-Vorgänge der Thrombose experimentell realistisch nachgebildet werden können. Bis heute stellen die experimentellen ex vivo-Modelle zur Prüfung der Plättchenfunktion eine Vereinfachung dar, weshalb sich die Ergebnisse solcher funktioneller Plättchenstudien nur bedingt auf die Vorgänge im Organismus übertragen lassen.<sup>62</sup> Für den HPA-1-Polymorphismus ist eine funktionelle Relevanz seit vielen Jahren bekannt. Die ihm zugrundeliegende Punktmutation, die zum Austausch einer Aminosäure führt, hat eine Strukturveränderung des GPIIb-IIIa-Membranglykoprotein-Rezeptors mit veränderter Antigenität zur Folge. HPA-1b-positive Individuen sind deshalb in der Lage, Antikörper zu produzieren, die mit HPA-1b-negativen Thrombozyten reagieren können.<sup>165,201</sup> Dieses Phänomen ist in der Transfusionsmedizin für Krankheitsbilder wie die neonatale Alloimmunthrombozytopenie oder die posttransfusionelle Purpura verantwortlich.<sup>163,164</sup> Analog zu den Ergebnissen der klinischen Arbeiten wurden auf dem funktionellen Sektor unterschiedliche Resultate erzielt.<sup>48</sup> Für HPA-1b-positive Thrombozyten wurde von einer, im Vergleich zu HPA-1b-negativen Thrombozyten, erhöhten<sup>153,193-197</sup> wie auch einer erniedrigten Plättchenaggregabilität,<sup>198,199</sup> von einer erhöhten<sup>196,204,205</sup> wie auch einer nichterhöhten Fibrinogenbindung<sup>202</sup> sowie von einer erhöhten<sup>196,210</sup> als auch einer nichterhöhten Expression von Thrombozytenaktivierungsmarkern berichtet.<sup>194,199,202,207-209</sup> In Anbetracht der Tatsache, daß Studien mit einer kleinen Fallzahl an untersuchten Probanden nicht die statistische Power besitzen, funktionelle Unterschiede zuverlässig zu detektieren,<sup>197,199</sup> kommt großangelegten funktionellen Untersuchungen eine besondere Bedeutung zu. Die bei weitem größten Untersuchungen von Feng und Mitarbeitern, die mit 1422 Individuen ungefähr genauso viele Personen umfaßten wie alle anderen Studien zusammen, konnten bei HPA-1b-positiven Thrombozyten eine signifikant erhöhte Aggregabilität nachweisen.<sup>153,193</sup> Hinsichtlich der Fibrinogenbindung stehen drei Arbeiten mit insgesamt 167 untersuchten Probanden, die für den HPA-1b-positiven Status eine gesteigerte Fibrinogenbindung an GPIIb-IIIa bei Stimulation der Plättchen mit verschiedenen ADP-Konzentrationen fanden,<sup>196,204,205</sup> einer ablehnenden Publikation mit lediglich sechs untersuchten Probanden gegenüber.<sup>202</sup> Möglicherweise ist in diesem Zusammenhang die unmittelbare Nachbarschaft der HPA-1-bedingten Strukturveränderung zu einer

der Fibrinogen-Bindungsdomänen auf dem GPIIb-IIIa-Rezeptor von Bedeutung (Abb. 2). Weiterhin konnte bei Messung der intrazellulären Signaltransduktionsvorgänge bei HPA-1b-positiven Zellen ein verstärktes „outside-in signaling“ registriert werden.<sup>220</sup> Im Gegensatz zu dem HPA-1-Polymorphismus herrscht über die funktionelle Bedeutung des GPIa C807T-Polymorphismus Einigkeit.<sup>158</sup> Der GPIa 807TT-Genotyp ist mit einer deutlich erhöhten Expression des GPIa-IIa-Rezeptors auf der Thrombozytenoberfläche assoziiert, welche unter Bedingungen hoher Scherkräfte eine gesteigerte Plättchenadhäsionsrate an Kollagen zur Folge hat.<sup>174,277,283</sup>

Aufgrund dieser funktionellen Untersuchungsbefunde scheinen sowohl der HPA-1b-positive Status als auch der GPIa 807TT-Genotyp über eine intrinsisch gesteigerte Plättchenaktivität eine erhöhte Thrombogenität zu induzieren. In Anbetracht der herausragenden Rolle des akuten thrombotischen Koronargefäßverschlusses im Pathomechanismus des akuten Myokardinfarkts und der exponierten Stellung der Thrombozyten im Rahmen dieser akuten Thrombusbildung ist es weiterhin plausibel, daß zwei thrombozytäre Membranglykoprotein-Rezeptorpolymorphismen über eine solche Plättchenhyperreagibilität zu einem akuten Myokardinfarkt führen können. Bei gleichem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung könnte es bei HPA-1b- und/oder bei GPIa 807TT-Trägern nach der Ruptur eines arteriosklerotischen Koronarplaques zu einer stark ausgeprägten Thrombusbildung mit konsekutivem totalen Gefäßverschluß kommen, während bei HPA-1b- und GPIa 807TT-negativen Individuen die thrombotische Antwort auf den thrombogenen Stimulus Plaqueruptur für einen kompletten Gefäßverschluß nicht ausreicht.

Im Rahmen mehrerer Obduktionsstudien konnte bei Individuen, die an einem Myokardinfarkt mit akuter Koronarthrombose verstarben, eine signifikant höhere HPA-1b-Prävalenz gefunden werden als bei Opfern eines plötzlichen Herztodes ohne nachgewiesene Koronarthrombose. Somit konnte die mit HPA-1b assoziierte gesteigerte Plättchenthrombogenität erstmals auf direktem *pathologisch-morphologischen* Wege dokumentiert werden.<sup>154,265</sup> Für den GPIa C807T-Polymorphismus liegen bisher keine Obduktionsdaten vor.

Eine wichtige Unterstützung erhält das Konzept von einer mit HPA-1b bzw. GPIa 807TT assoziierten gesteigerten Plättchenthrombogenität durch die *auffällige Kongruenz* der beiden genetisch nicht verbundenen thrombozytären Rezeptorpolymorphismen. *Beide* Polymorphismen stellen weder Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung dar noch korrelieren sie mit dem Schweregrad derselben. Die Prävalenz *beider* Polymorphismen weist eine gleichartige

Abhängigkeit von dem Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts sowie von dem zeitlichen Abstand zum Infarkt auf. Unter Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt führen *beide* Polymorphismen bei Individuen mit einer koronaren 1- oder 2-Gefäßerkrankung zu einem signifikant vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts, während es eine Gruppe von Patienten gibt, die für *beide* Polymorphismen nicht empfänglich ist und eine 3-Gefäßerkrankung entwickelt, bevor ihr Infarkt auftritt. Weiterhin scheint die Wirkung *beider* Polymorphismen von der Konzentration der thrombozytären Rezeptorliganden von-Willebrand-Faktor und Fibrinogen abhängig zu sein. Damit stellt die Kongruenz der Ergebnisse ein wesentliches Argument gegen eine zufällig signifikante Assoziation mit einem vorzeitigen Myokardinfarkt dar und unterstützt vor dem Hintergrund einer fehlenden Beziehung zur Arteriosklerose hierdurch wiederum die Plättchenthrombogenität als pathophysiologisches Konzept.

Aufgrund der genannten funktionellen Befunde, der pathologisch-morphologischen Befunde sowie der stringenten Kongruenz der klinisch-epidemiologischen Ergebnisse beider Risikofaktoren kann davon ausgegangen werden, daß es sich bei dem HPA-1b-positiven Status und dem GPIa 807TT-Genotyp um Risikofaktoren der Plättchenthrombogenität handelt.

## 5.5 Implikationen

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit haben weitreichende Implikationen.

Erstens bieten sie eine Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse bisheriger Studien, die die thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T auf ihr Potential als Risikofaktoren des Myokardinfarkts hin evaluiert haben. Aufgrund der Änderung der HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenz in Abhängigkeit von dem Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts und von dem zeitlichen Abstand zum Infarkt ist jegliche im Case-Control-Design erhobene Assoziation von HPA-1b oder GPIa 807TT mit dem Auftreten eines Myokardinfarkts vollständig von der untersuchten Patientenpopulation abhängig. Eine Studie wird dann einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem HPA-1b-Status bzw. dem GPIa 807TT-Genotyp und dem Auftreten eines Myokardinfarkts dokumentieren, wenn hauptsächlich junge Patienten integriert werden, die sich noch in der akuten Phase nach dem Myokardinfarkt befinden. Hingegen wird eine Studie, die primär ältere Patienten einschließt, welche ihren Myokardinfarkt länger überlebt haben, keine Assoziation des GPIIIa T1565C (HPA-1)- und des GPIa C807T-Polymorphismus mit dem Myokardinfarkt bestätigen können. Legt man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zugrunde, so findet sich bei einem Vergleich von zum

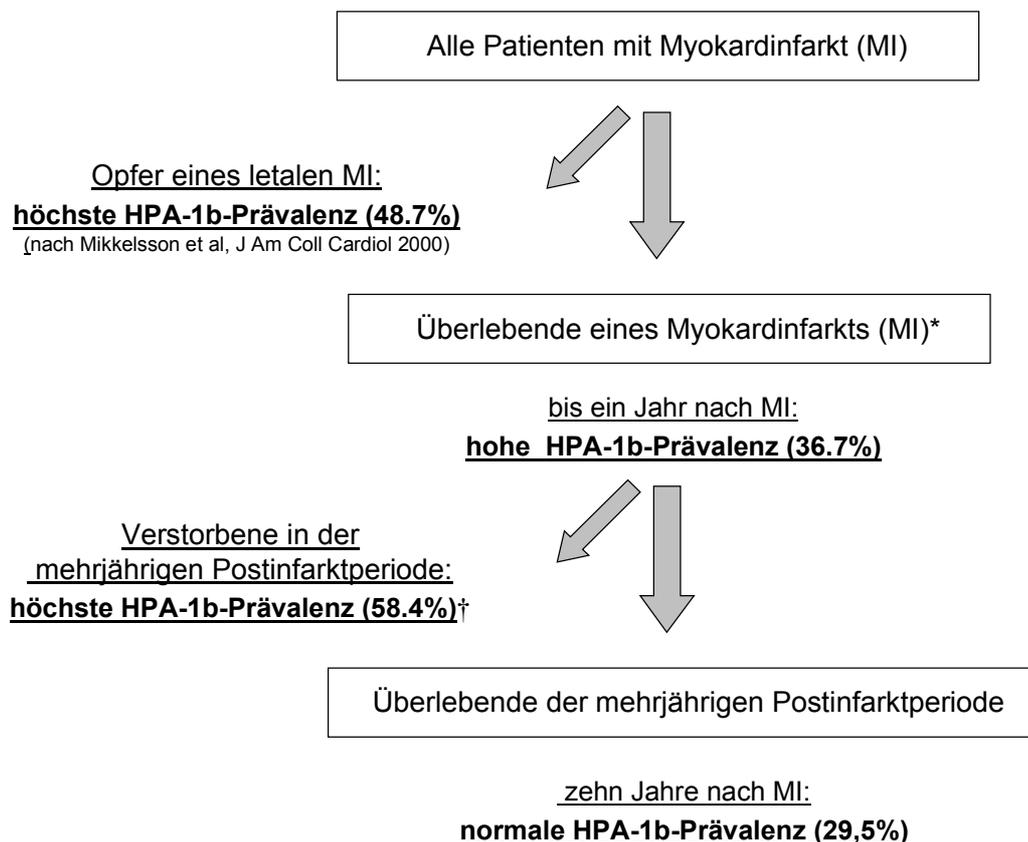
Zeitpunkt des Myokardinfarkts älter als 55jährigen Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und Kontrollpersonen für den HPA-1b- sowie den GPIa 807TT-Status ein *erniedrigtes* Myokardinfarkttrisiko (Tab. 14). Vergleicht man demgegenüber die unter 55jährigen Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt mit den Kontrollpersonen, so weisen die HPA-1b- als auch die GPIa 807TT-Träger ein *erhöhtes* Infarkttrisiko auf. Unterschiede in der Prävalenz dieser genetisch determinierten Risikofaktoren zwischen Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und Kontrollpersonen resultieren daher nicht aus Unterschieden zwischen der Patienten- und der jeweiligen Kontrollgruppe, sondern aus Unterschieden *innerhalb* der Patientengruppe. Bei den bis dato publizierten Studien lag der Analyse der Patientengruppe mit Myokardinfarkt kein einheitliches methodisches Vorgehen zugrunde. Eine Stratifizierung nach dem Alter zum Zeitpunkt des Infarkts erfolgte nicht regelmäßig und eine Stratifizierung nach dem zeitlichen Abstand zum Infarkt überhaupt nicht. Da für die veröffentlichten Studien somit *nicht* von vergleichbaren Charakteristika auszugehen ist, sind divergente Ergebnisse für HPA-1 und GPIa C807T keineswegs überraschend, sondern im Gegenteil zu erwarten. Selbst eine prospektive Untersuchung, wie die von Ridker und Mitarbeitern,<sup>225</sup> kann keine Beziehung zwischen den thrombozytären Rezeptorpolymorphismen und einem Myokardinfarkt nachweisen, sofern als Endpunkt lediglich das Ereignis „Myokardinfarkt“, nicht aber das vorzeitige Auftreten desselben gewählt wird. Zweitens verdeutlichen sie die Inadäquatheit eines herkömmlichen Case-Control-Modells, das Patienten mit Myokardinfarkt und gesunde Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung vergleicht, zur Evaluation eines Risikofaktors der Plättchenthrombogenität. Der Pathomechanismus des Myokardinfarkts und der instabilen Angina pectoris umfaßt regelmäßig die Arteriosklerose der Koronargefäße genauso wie den thrombotischen Verschuß.<sup>7-12</sup> Prinzipiell könnten daher durch einen Vergleich von Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung sowohl Risikofaktoren der Arteriosklerose als auch Risikofaktoren der Plättchenthrombogenität identifiziert werden. Da allerdings ein Myokardinfarkt nur in Ausnahmefällen ohne eine zugrundeliegende Koronargefäßverengung auftritt, z.B. bedingt durch einen Koronarspasmus oder eine kongenitale Anomalie,<sup>15,310</sup> scheint die Wirkung eines reinen Risikofaktors der Plättchenthrombogenität an die Existenz einer koronaren Herzerkrankung geknüpft zu sein. Diese Schlußfolgerung wird durch die Tatsache unterstützt, daß ein arterieller Thrombus in der Regel nur dann entstehen kann, wenn die Gefäßwandintegrität verletzt ist.<sup>65,66</sup> Erst nachdem die schützende Endothelbarriere kompromittiert wurde, kann es via thrombozytärer Membranglykoprotein-Rezeptoren zu einem initialen Kontakt zwischen zirkulierenden Plättchen und subendothelialen Gefäßwandstruktu-

ren kommen.<sup>46</sup> Obwohl Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung ebenfalls genetisch determinierte Risikofaktoren der Plättchenthrombogenität aufweisen, sind sie aufgrund eines intakten Gefäßwandsystems vor einer arteriellen Thrombose geschützt. Daher ist ein Unterschied in der HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenz zwischen der Gesamtgruppe der Patienten mit Myokardinfarkt und Kontrollpersonen ohne koronare Herzerkrankung *nicht* zu erwarten. Beide Populationen tragen die Risikofaktoren der Plättchenthrombogenität, aber diese können ihre schädliche Wirkung nur bei denjenigen entfalten, bei denen eine Endothelschädigung im Rahmen der koronaren Herzerkrankung vorliegt. Die Plättchenpolymorphismen stellen damit keinen *eigenständigen* Risikofaktor des Myokardinfarkts dar, sondern sind an die Präexistenz der koronaren Herzerkrankung gekoppelt. Infolgedessen können bei einem Vergleich von Patienten mit Myokardinfarkt und Kontrollpersonen *ohne* koronare Herzerkrankung Risikofaktoren der Arteriosklerose, *nicht* aber Risikofaktoren der Plättchenthrombogenität evaluiert werden.

Drittens lassen die Ergebnisse der vorliegenden Studie eine erhöhte HPA-1b- bzw. GPIa 807TT-abhängige Letalität in der Postinfarktperiode vermuten. Da ein Teil der Patienten mit Myokardinfarkt an dessen Folgen innerhalb einer mehrjährigen Postinfarktperiode verstirbt, kann theoretisch davon ausgegangen werden, daß diejenigen, die den Myokardinfarkt länger als ein Jahr überlebt haben (im vorliegenden Kollektiv: MI  $\geq$  1 Jahr, im Median 9 Jahre, im Mittel 10 Jahre) prinzipiell eine Subgruppe derjenigen darstellen, die den Myokardinfarkt erst vor kurzer Zeit erlitten haben (im vorliegenden Kollektiv: MI < 1 Jahr, im Median vor 18 Tagen, im Mittel vor 75 Tagen). Auf dieser theoretischen Annahme basierend ist es möglich, in einer retrospektiven Studie durch den Querschnittsvergleich von Patientengruppen mit verschiedenen langen Überlebenszeiträumen nach Myokardinfarkt Rückschlüsse auf mögliche negative Selektionsmechanismen durch Tod in der mehrjährigen Postinfarktperiode zu gewinnen. In der Gruppe der Patienten, die ihren Myokardinfarkt in einem jüngeren Alter ( $\leq$  55 Jahren) erlitten haben, war die Prävalenz beider thrombozytärer Rezeptorpolymorphismen von dem zeitlichen Abstand zum Infarkt abhängig und besonders hoch, wenn der Infarkt nicht länger als ein Jahr zurücklag (Tab. 13a, 13b). Wurde der Myokardinfarkt jedoch länger als ein Jahr überlebt, so fanden sich niedrigere Prävalenzen. Dieses Phänomen läßt sich durch eine negative Selektion von HPA-1b- bzw. GPIa 807TT-positiven Individuen erklären, die infolge einer erhöhten Letalität in der Postinfarktperiode *ehrer* versterben als HPA-1b- bzw. GPIa 807TT-negative Individuen und demnach in der Gruppe der Patienten, die den Infarkt länger als ein Jahr überlebt haben, nicht mehr nachzuweisen sind. Hierbei läßt sich nur spekulieren, ob die Patienten an einer Herzinsuffizienz, an Herzrhythmusstörungen oder an einem Re-

Infarkt sterben. Gestützt wird die Theorie von einer mit den thrombozytären Rezeptorpolymorphismen einhergehenden gesteigerten Letalität durch die Ergebnisse der Studien von Mikkelsen und Mitarbeitern, die bis dato als einzige Opfer eines letalen Myokardinfarkts auf den GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus hin untersucht haben.<sup>154,265</sup> Im Rahmen mehrerer Obduktionsserien konnten sie bei nahezu jedem zweiten, der einem typischen, d.h. thromboembolisch verursachten, Myokardinfarkt erlag, einen HPA-1b-positiven Status feststellen. Mit 48.7% überstieg die HPA-1b-Prävalenz deutlich diejenige, die bisher für Überlebende eines Myokardinfarkts erhoben wurde. Ob und inwieweit sich diese Obduktions-

**Abb. 14:** Konzept einer negativen Selektion von HPA-1b-positiven Individuen als Folge eines letalen Myokardinfarkts und einer erhöhten Letalität in der mehrjährigen Postinfarktperiode



\*Überlebende eines Myokardinfarkts, die zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts 55 Jahre oder jünger waren; für die Überlebenden des Myokardinfarkts, die zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts älter als 55 Jahre waren, konnte keine Selektion in der Postinfarktperiode nachgewiesen werden.

†Geschätzte HPA-1b-Prävalenz unter der Annahme, daß 25% der Überlebenden des Myokardinfarkts innerhalb einer Zeitspanne von zehn Jahren nach Infarkt versterben (nach<sup>311,312</sup>).

befunde auf den GPIa C807T-Polymorphismus übertragen lassen, ist nicht geklärt, erscheint vor dem Hintergrund der auffälligen Kongruenz beider Polymorphismen in der vorliegenden

Untersuchung aber durchaus als wahrscheinlich. Infolgedessen kann sowohl für die akute Phase des Myokardinfarkts als auch für die mehrjährige Postinfarktperiode von einer erhöhten Letalität HPA-1b- bzw. GPIa 807TT-positiver Individuen ausgegangen werden (siehe Abb. 14 am Beispiel von HPA-1b).

In der Gruppe der Patienten, die ihren Myokardinfarkt in einem Alter von über 55 Jahren erlitten haben, konnte hingegen keine negative Selektion von HPA-1b- oder GPIa 807TT-Trägern in Form eines HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenzabfalls über die Dauer des Überlebens nach Infarkt nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung für diese altersabhängigen Unterschiede könnte darin bestehen, daß diejenigen Patienten, die ihren Myokardinfarkt erst in einem höheren Alter bekamen, grundsätzlich für die thrombogene Wirkung der beiden thrombozytären Rezeptorpolymorphismen nicht empfänglich sind (siehe auch unter 6.7 Limitierungen).

Durch die anzunehmende negative Selektion von HPA-1b- sowie GPIa 807TT-positiven Patienten mit Myokardinfarkt wird die Relevanz einer Stratifizierung nach dem zeitlichen Abstand zum Myokardinfarkt zur Vermeidung nichtvergleichbarer Studienergebnisse deutlich.

## 5.6 Spezielle Aspekte

### Geschlecht

Bei einer getrennten Auswertung von Frauen mit Myokardinfarkt ergab sich sowohl für die publizierten Studien als auch für die vorliegende Arbeit hinsichtlich der HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenzen kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Frauen ohne Myokardinfarkt.<sup>228,239,287,288,309</sup> Somit ist für die beiden thrombozytären Rezeptorpolymorphismen in Bezug auf das Infarktrisiko nicht von einem geschlechtsspezifischen Effekt auszugehen.

Verglichen mit dem Gesamtkollektiv der Patienten mit Myokardinfarkt wiesen die Frauen in der hier vorgelegten Studie ein deutlich höheres mit HPA-1b bzw. GPIa 807TT assoziiertes relatives Risiko für einen *vorzeitigen* Infarkt auf (Tab.18a, 18b). Allerdings waren detailliertere, nach dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung stratifizierende, Auswertungen aufgrund der kleinen Fallzahl an Frauen nicht möglich. Da geschlechtsgetrennte funktionelle Studien zum Einfluß des GPIIIa T1565C (HPA-1)-Polymorphismus und des GPIa C807T-Polymorphismus bisher nicht vorliegen, kann über die Ursache der verstärkten klinischen Wirkung im Sinne eines vorzeitigen Auftretens des Myokardinfarkts bei Frauen nur spekuliert werden. Möglicherweise spielen in diesem Zusammenhang die experimentellen Beobachtungen einer signifikant erhöhten „Aktivierbarkeit“ von Plättchen weiblicher Individuen im Vergleich zu Plättchen männlicher Individuen eine Rolle. Nach Agonistenstimulation wurde bei

Frauen eine gesteigerte Plättchenaggregabilität<sup>193</sup> sowie eine erhöhte Fibrinogenbindung gefunden.<sup>313</sup>

### **Rezeptorliganden und ultrasensitives C-reaktives Protein**

In der Gruppe der Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer koronaren 1- oder 2-Gefäßerkrankung, der Subgruppe mit der stärksten Assoziation von HPA-1b bzw. GPIa 807TT mit dem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts, scheint das mit HPA-1b oder GPIa 807TT einhergehende relative Risiko für einen vorzeitigen Infarkt wesentlich durch die thrombozytären Rezeptorliganden moduliert zu werden. Bei Vorliegen einer hohen Konzentration des von-Willebrand-Faktor-Antigens oder des Fibrinogens zeigten beide Polymorphismen deutlich erhöhte Risiken im Vergleich zu einer niedrigen Konzentration. Diese Befunde könnten dafür sprechen, daß der HPA-1b- und der GPIa 807TT-Effekt einer vorzeitigen Induktion des Myokardinfarkts an das gleichzeitige Vorliegen einer erhöhten Konzentration der natürlichen Liganden von-Willebrand-Faktor und Fibrinogen gekoppelt sind. Da das ultrasensitive C-reaktive Protein ein wichtiger Prädiktor eines kardiovaskulären Ereignisses ist,<sup>127,314</sup> wurde sein Einfluß auf die Wirkung von HPA-1b und GPIa 807TT eruiert. In der Gruppe der Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einer 1- oder 2-Gefäßerkrankung konnte für den GPIa 807TT-Genotyp, nicht aber für den HPA-1b-positiven Status bei hohen Spiegeln des ultrasensitiven C-reaktiven Proteins ein deutlich höheres relatives Risiko für einen vorzeitigen Myokardinfarkt nachgewiesen werden als bei niedrigen Spiegeln. Vor dem Hintergrund, daß das ultrasensitive C-reaktive Protein genauso wie der von-Willebrand-Faktor und das Fibrinogen ein Akut-Phase-Protein darstellt, überrascht, daß HPA-1b, anders als bei erhöhtem von-Willebrand-Faktor und erhöhtem Fibrinogen, bei hohen Werten des ultrasensitiven C-reaktiven Proteins kein erhöhtes relatives Risiko zeigt. Die Ursache für diesen Befund könnte in einer unzureichenden Korrelation zwischen dem von-Willebrand-Faktor bzw. Fibrinogen und dem ultrasensitiven C-reaktiven Protein liegen.

### **Interaktionen**

Bei Patienten mit Myokardinfarkt wurde von einer „Interaktion“ zwischen dem HPA-1b-positiven Status und Rauchen berichtet.<sup>232</sup> So wiesen HPA-1b-Träger, die nicht rauchten, ein relatives Myokardinfarktrisiko von 1.6, Raucher mit HPA-1a/1a-Genotyp eines von 6.8 und Patienten, die sowohl HPA-1b-positiv als auch Raucher waren, ein 13.7fach erhöhtes Infarktrisiko auf. Das gleichzeitige Auftreten von HPA-1b und Rauchen führte hier somit zu einem

einfachen multiplikativen Anstieg des relativen Infarkttrisikos. Ähnliches fand sich für das Zusammentreffen von HPA-1b und mindestens einem 4G-Allel des Plasminogenaktivatorinhibitorgens,<sup>233</sup> von HPA-1b und dem 393-Allel des endothelialen NO-Synthasegens,<sup>250</sup> von HPA-1b und dem ACE D-Allel<sup>315</sup> sowie von GPIa 807TT und Rauchen.<sup>285</sup> Bei Verwendung der üblichen multivariaten statistischen Modelle, z.B. logistische Regression oder Cox-Proportional-Hazard-Modell, stellt ein multiplikatives Verhältnis der Risikofaktoren untereinander den Regelfall und damit *keine* Interaktion im statistischen Sinne dar. Diese wäre bei einem signifikant über- oder untermultiplikativen Verhältnis gegeben. Somit stellen alle vorgenannten Beziehungen zwischen zwei Risikofaktoren keine statistisch signifikanten Interaktionen dar.

Analog zu den Ergebnissen aus der Literatur fanden sich in der vorliegenden Untersuchung hinsichtlich des Infarkttrisikos keine signifikanten Interaktionen. HPA-1b und GPIa 807TT interagierten signifikant weder miteinander noch mit den konventionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung.

In Bezug auf das Risiko eines *vorzeitigen* Myokardinfarkts wurden Interaktionen in der vorliegenden Arbeit erstmalig geprüft. Auch hier konnten sowohl in der Gesamtgruppe der Patienten mit Infarkt als auch in allen untersuchten Subgruppen keine signifikanten Interaktionen nachgewiesen werden, d.h. es kam bei Vorliegen zweier Risikofaktoren zu einem multiplikativen Anstieg des relativen Risikos.

Wenn auch im statistischen Sinne nicht von einer signifikanten Interaktion gesprochen werden kann, so stellt doch die multiplikative Risikosteigerung bei Vorliegen zweier Risikofaktoren eine erheblich erhöhte Risikobelastung dar. So ist beispielsweise für Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt im Stadium einer koronaren 1- oder 2-Gefäß-erkrankung davon auszugehen, daß sie den Myokardinfarkt, sofern sie Träger des HPA-1b-Allels *und* des GPIa 807TT-Genotyps sind, 7.0 Jahre früher, sofern sie HPA-1b-negativ und GPIa 807TT-positiv sind, 4.2 Jahre früher und sofern sie HPA-1b-positiv und GPIa 807TT-negativ sind, 3.9 Jahre früher erlitten haben als Individuen ohne jeglichen Risikofaktor (Abb. 10a, Tab. 19a). Daher stellen Träger des HPA-1b-Allels *und* des GPIa 807TT-Genotyps die Patientengruppe dar, die mit der höchsten Wahrscheinlichkeit ihren Myokardinfarkt bereits in jungen Jahren erleiden wird. Insbesondere sie dürften von einer intensivierten Medikation im Rahmen der primären Prävention profitieren.

## 5.7 Limitierungen

Eine potentielle Limitierung der vorliegenden Studie liegt in der Nichtberücksichtigung der Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts. Da solche Daten nicht zur Verfügung standen, kann prinzipiell eine Beeinflussung der Ergebnisse durch eine möglicherweise genotypenspezifisch abgeschwächte oder verstärkte Wirkung von Plättcheninhibitoren nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Limitierung der vorgelegten Untersuchung liegt in ihrem retrospektiven Charakter. Mögliche HPA-1b- bzw. GPIa 807TT-abhängige Selektionsprozesse innerhalb der mehrjährigen Postinfarktperiode konnten unter Zuhilfenahme eines Querschnittsvergleichs von Patientengruppen mit verschiedenen langen Überlebenszeiträumen nach Myokardinfarkt nachgewiesen werden, bedürfen aber einer Bestätigung in einer prospektiven Studie.

Die vorliegende Untersuchung erlaubt ferner keine Aussage zu dem Einfluß der thrombozytären Rezeptorpolymorphismen auf die unmittelbare Letalität in der hochakuten Phase des Myokardinfarkts, da nur Überlebende eines Myokardinfarkts integriert wurden.

Des weiteren ist nicht klar, warum ein Zusammenhang zwischen HPA-1b bzw. GPIa 807TT und dem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts bei Patienten mit einer koronaren 1- oder 2-Gefäßerkrankung, nicht aber bei Patienten mit einer koronaren 3-Gefäßerkrankung nachgewiesen werden konnte. Es scheint eine Gruppe von Patienten zu geben, die für die thrombogene Wirkung der beiden genetischen Rezeptorvarianten in Form einer frühzeitigen Induktion des Myokardinfarkts nicht empfänglich ist. Möglicherweise sind sie durch protektive Faktoren vor einem HPA-1b- bzw. GPIa 807TT-bedingten vorzeitigen Myokardinfarkt geschützt. Bei diesen Patienten könnte es über lange Zeit zu einem progredienten Fortschreiten der koronaren Herzerkrankung kommen, ohne daß sie einen Myokardinfarkt erleiden. Erst durch einen ausgeprägten arteriosklerotischen Befall der Koronarien könnte es bei ihnen, unabhängig von dem Vorliegen eines Risikofaktors der Plättchenthrombogenität, zum akuten Infarkt ereignis kommen.

## 5.8 Ausblick und Perspektiven

Vor dem Hintergrund des aufgezeigten Konzepts der Thrombogenität und insbesondere der Kopplung des Thrombogenitätseffekts an die Präexistenz der koronaren Herzerkrankung bedarf es der Re-Evaluation vieler Komponenten der plasmatischen und thrombozytären Hämostase. Mit den bisher durchgeführten Vergleichen von Patienten mit Myokardinfarkt und Kontrollpersonen *ohne* koronare Herzerkrankung konnte ein thrombogener Effekt bei Patienten *mit* einer präexistierenden koronaren Herzerkrankung nicht ausgeschlossen werden. Viele

in vorangegangenen Studien als nichtrelevant identifizierte Hämostaseparameter könnten so als Risikofaktoren der Thrombogenität eine völlig neue klinische Bedeutung erfahren.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden, daß HPA-1b und/oder GPIa 807TT an eine weitere bis dato unbekannte genetische Risikodeterminante, die den eigentlichen aktiven Risikofaktor darstellt, gekoppelt ist/sind.<sup>175</sup> Deshalb erscheint es notwendig, den exakten molekularen Mechanismus zu identifizieren, über den die Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T die Thrombozytenfunktion beeinflussen. Da das den HPA-1-Polymorphismus beherbergende Glykoprotein IIIa (GPIIIa) auch von Endothelzellen, glatten Gefäßmuskelzellen und weiteren Zellarten als Bestandteil des  $\alpha$ v-GPIIIa -Rezeptors exprimiert wird,<sup>72,170,176,177</sup> kann eine Beteiligung dieser nichtthrombozytären Zellen an einem möglichen HPA-1b-abhängigen Thrombogenitätseffekt nicht ausgeschlossen werden. So könnte HPA-1b über eine Funktionsbeeinträchtigung der endothelialen und glattmuskulären  $\alpha$ v-GPIIIa-Rezeptoren zu einer verminderten Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen und konsekutiv zu einer geringeren Fibrosierung der arteriosklerotischen Plaques führen. Bedingt durch eine dünnwandige fibröse „Kappe“ könnten diese „vulnerablen“ Plaques eher dazu neigen zu rupturieren und könnten somit einen wandständigen Risikofaktor der Thrombogenität darstellen.<sup>154,265,316,317</sup> Weiterhin könnte in diesem Zusammenhang die elementare Rolle des  $\alpha$ v-GPIIIa-Rezeptors bei der Angiogenese von Bedeutung sein, weshalb auch eine Untersuchung des kardialen Gefäßsystems bei HPA-1b-positiven Individuen indiziert scheint.<sup>170,175,318</sup> Eine derartige Beteiligung von nichtthrombozytären Zellen ist auch für den GPIa C807T-Polymorphismus vorstellbar, da der GPIa-IIa-Rezeptor ebenso auf Fibroblasten, Endothelzellen und Epithelzellen nachweisbar ist.<sup>171-173</sup> Eine bedeutende Aufgabe zukünftiger Studien wird darin liegen, einen möglichen Einfluß des HPA-1b-positiven Status und des GPIa 807TT-Genotyps auf die klinische Effektivität der verschiedenen Plättcheninhibitoren in der Primärprävention von akuten koronaren Syndromen zu eruieren. Die Ergebnisse bisheriger Studien, die nach Applikation diverser antithrombozytärer Substanzen eine ex vivo-Beeinflussung der Plättchenfunktion durch die beiden Rezeptorpolymorphismen nachweisen konnten, lassen dies vermuten.<sup>196,197,199,210-212,215-218</sup>

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dürften weitreichende Konsequenzen für die Prävention und für die Therapie von akuten koronaren Syndromen haben. Verglichen mit HPA-1b- und GPIa 807TT-negativen Individuen dürften Träger der Rezeptorvarianten eine abweichende oder intensivere medikamentöse Inhibition der Thrombozytenfunktion benötigen. Dies gilt sowohl für die Primärprävention als auch, aufgrund der anzunehmenden erhöhten Postinfarktletalität, für die Sekundärprävention des Myokardinfarkts. Durch die nachgewiesene Assozia-

tion der beiden thrombozytären Rezeptorpolymorphismen mit dem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts könnte es durch ein „Screening“ auf die HPA-1- und GPIa C807T-Genotypen zu einer besseren klinischen Identifikation von Individuen kommen, die von einer Prävention in Form einer antithrombozytären Medikation profitieren würden. In diesem Zusammenhang konnten auf ähnlichem Sektor bereits erste Erfolge verzeichnet werden. So war die Behandlung mit dem HMG-CoA-Reduktasehemmer Pravastatin in der Sekundärprävention des Myokardinfarkts bei HPA-1b- und ACE D-Allel-Trägern am effektivsten.<sup>315</sup> Mit Hilfe von einfach anwendbaren und kostengünstigen molekularbiologischen Tests könnte bereits in jungen Jahren ein individuelles genetisches Risikoprofil, insbesondere hinsichtlich des Myokardinfarkts, erstellt werden und die Grundlage einer individualisierten effektiven Pharmakoprophylaxe und -therapie bilden. Hierbei könnte in Zukunft auch die Quantifizierung der Rezeptorliganden von-Willebrand-Faktor und Fibrinogen eine wichtige Rolle spielen. In Zeiten der immer bedeutender werdenden Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen könnte über derartige „pharmakogenetische“ Ansätze eine verbesserte Kosten-Nutzen-Struktur gerade in Bezug auf den sehr teuren, häufig lebenslangen, Einsatz einer spezifischen antithrombozytären Therapie erreicht werden.

## 6 Zusammenfassung

Der akute Myokardinfarkt wird regelmäßig durch einen zum Verschuß der Koronararterie führenden Plättchenthrombus an der Stelle eines rupturierten arteriosklerotischen Plaques verursacht. Auf molekularer Ebene sind die thrombozytären Membranglykoprotein-Rezeptoren GPIIb-IIIa und GPIa-IIa entscheidend an der Genese dieses Plättchenthrombus beteiligt. Infolgedessen wurde seit 1996 ein möglicher Einfluß zweier genetisch determinierter Varianten dieser Rezeptoren, GPIIIa 1565C (HPA-1b) und GPIa 807TT, auf das Auftreten eines Myokardinfarkts untersucht. Dabei wurden uneinheitliche Ergebnisse erzielt. Während einige Studien den HPA-1b-positiven Status (HPA-1a/1b und HPA-1b/1b) und den GPIa 807TT-Genotyp als signifikante Risikofaktoren des Myokardinfarkts identifizierten, fanden andere Studien eine solche Beziehung nicht. Hingegen konnten beide thrombozytäre Rezeptorpolymorphismen übereinstimmend weder als Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung identifiziert werden noch waren sie mit dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung assoziiert. Eine mögliche Erklärung für diese diskrepanten Ergebnisse könnte darin bestehen, daß die beiden thrombozytären Rezeptorpolymorphismen als Risikofaktoren einer gesteigerten Plättchenthrombogenität zu einem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts führen, ohne per se auf die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung Einfluß zu nehmen.

In der vorliegenden klinisch-experimentellen Arbeit erfolgte bei 3081 Patienten, die sich zur diagnostischen Abklärung bestehender pektanginöser Beschwerden oder im Rahmen der Diagnostik von Herzklappenfehlern einer Koronarangiographie unterzogen haben, und bei 793 gesunden Blutspendern eine Genotypisierung der beiden thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 1175 Individuen mit Myokardinfarkt, 1211 Individuen mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt und aus 571 Kontrollpatienten ohne koronare Herzerkrankung zusammen. Die Genotypisierung wurde mittels allelspezifischer Restriktionsenzym-Analyse (ASRA) und mittels Schmelzpunktanalyse unter Verwendung allelspezifischer fluoreszenzfarbstoffmarkierter Hybridisierungs sonden auf dem LightCycler™ durchgeführt.

Patienten mit Myokardinfarkt, Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Kontrollpatienten und Blutspender unterschieden sich hinsichtlich der HPA-1b- und der GPIa 807TT-Prävalenz nicht signifikant voneinander. Allerdings zeigten sich erhebliche Divergenzen innerhalb der Patientengruppe mit Myokardinfarkt. Hier standen hohe HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenzen bei jungen Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt niedrigen Prävalenzen bei älteren Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt gegenüber. Die über die Dauer des Überlebens nach Infarkt abfallenden HPA-1b-

und GPIa 807TT-Prävalenzen lassen sich durch eine negative Selektion von HPA-1b- bzw. GPIa 807TT-Trägern erklären, die infolge einer erhöhten Letalität in der mehrjährigen Postinfarktperiode eher versterben als HPA-1b- bzw. GPIa 807TT-negative Individuen und demnach in der Gruppe der Patienten, die den Infarkt länger als ein Jahr überlebt haben, nicht mehr nachzuweisen sind. Der HPA-1b-positive Status und der GPIa 807TT-Genotyp waren im multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell signifikant und stärker als alle konventionellen Risikofaktoren mit einem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts assoziiert. Das relative Risiko für einen vorzeitigen Myokardinfarkt war von dem zeitlichen Abstand zum Infarkt und von dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung abhängig. Besonders ausgeprägt war diese Beziehung bei Patienten mit kürzer als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und einem geringeren Schweregrad der koronaren Herzerkrankung (1- oder 2-Gefäßerkrankung). So wurde der Myokardinfarkt hier im Median bei HPA-1b-positiven Individuen 5.2 Jahre (relatives Risiko 1.47, 95%-Konfidenzintervall 1.12-1.94,  $p=0.006$ ) und bei GPIa 807TT-positiven Individuen 6.3 Jahre früher diagnostiziert (relatives Risiko 1.66, 95%-Konfidenzintervall 1.15-2.38,  $p=0.006$ ) als bei HPA-1b-negativen bzw. GPIa 807TT-negativen Individuen. Im Gegensatz dazu bestand bei Patienten mit einer höhergradigen Form der koronaren Herzerkrankung (3-Gefäßerkrankung) und bei Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt ein derartiger signifikanter Zusammenhang nicht. Die Ursache für dieses Phänomen ist nicht klar. Eine mögliche Erklärung könnte aber darin liegen, daß die Wirkung der thrombozytären Rezeptorpolymorphismen keinen unabhängigen Effekt darstellt, sondern an weitere, bisher nicht näher charakterisierte, Kovariablen gebunden ist. Als Hinweis auf eine derartige Abhängigkeit kann die Modulation des mit HPA-1b sowie mit GPIa 807TT einhergehenden relativen Risikos für einen vorzeitigen Infarkt durch die thrombozytären Rezeptorliganden gelten. Bei Vorliegen einer hohen Konzentration des von-Willebrand-Faktor-Antigens oder des Fibrinogens zeigten beide Polymorphismen deutlich erhöhte Risiken im Vergleich zu einer niedrigen Konzentration. Außerdem konnten keine signifikanten Interaktionen zwischen den thrombozytären Rezeptorpolymorphismen und den konventionellen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung nachgewiesen werden. Das gleichzeitige Auftreten des HPA-1b-positiven Status und des GPIa 807TT-Genotyps führte zu einem multiplikativen Anstieg des relativen Risikos für einen vorzeitigen Myokardinfarkt. Daher stellen Träger beider Rezeptorvarianten diejenige Patientengruppe dar, die mit der höchsten Wahrscheinlichkeit ihren Myokardinfarkt bereits in jungen Jahren erleiden wird. Insbesondere diese Individuen dürften von einer intensivierten plättchenfunktionshemmenden Medikation im Rahmen der primären und sekundären Prävention profitieren.

Zusammenfassend sind der HPA-1b-positive Status und der GPIa 807TT-Genotyp mit dem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts, nicht aber mit der koronaren Herzerkrankung assoziiert. Dies läßt auf eine Rolle der beiden genetischen Rezeptorvarianten als Risikofaktoren einer gesteigerten Plättchenthrombogenität schließen. Eine Analyse der HPA-1- und GPIa C807T-Genotypen könnte zukünftig zu einer besseren Identifikation von Individuen mit dem Risiko eines frühzeitigen Myokardinfarkts führen und die Grundlage einer individualisierten antithrombozytären Pharmakoprophylaxe bilden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Strauer B. Akuter Myokardinfarkt. *Internist* 2001; 42: 629-630.
2. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
3. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-2146.
4. Ross R, Fuster V. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds.): *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease* (1). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996; pp. 441-460.
5. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-1513.
6. Hort W. Pathologie des akuten Herzinfarktes. *Internist* 2001; 42: 631-640.
7. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
8. DeWood MA, Spores J, Hensley GR, Simpson CS, Eugster GS, Sutherland KI, Grunwald RP, Shields JP. Coronary arteriographic findings in acute transmural myocardial infarction. *Circulation* 1983; 68 (Suppl I): 39-49.
9. Ambrose JA. Coronary pathophysiology and angiographic correlations in acute myocardial infarction. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds.): *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease* (1). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996; pp. 797-805.
10. Jang Y, Lincoff AM, Plow EF, Topol EJ. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1591-1601.
11. Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001; 134: 224-238.
12. Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002; 87: 201-204.
13. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 2000; 342: 101-114.
14. Sequeira RF, Myerburg RJ. Sudden cardiac death. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds.): *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease* (2). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996; pp. 1031-1050.

15. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds.): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed., Mc-Graw-Hill, New York, 2001; pp. 1386-1399.
16. Luscher EF, Weber S. The formation of the haemostatic plug - a special case of platelet aggregation. An experiment and a survey of the literature. *Thromb Haemost* 1993; 70: 234-237.
17. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
18. Weintraub WS, Harrison DG. C-reactive protein, inflammation and atherosclerosis: do we really understand it yet? *Eur Heart J* 2000; 21: 958-960.
19. Libby P. What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 3-6.
20. Rackley CE. Strategies for the Prevention of Atherosclerotic Progression in Women. *Cardiol Rev* 2002; 10: 119-125.
21. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
22. Munro JM, van der Walt JD, Munro CS, Chalmers JA, Cox EL. An immunohistochemical analysis of human aortic fatty streaks. *Hum Pathol* 1987; 18: 375-380.
23. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
24. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131-138.
25. van der Wal AC, Das PK, Bentz vdB, van der Loos CM, Becker AE. Atherosclerotic lesions in humans. In situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. *Lab Invest* 1989; 61: 166-170.
26. Sary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (Suppl I): 19-32.
27. Katsuda S, Boyd HC, Fligner C, Ross R, Gown AM. Human atherosclerosis. III. Immunocytochemical analysis of the cell composition of lesions of young adults. *Am J Pathol* 1992; 140: 907-914.
28. Sary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (Suppl): 1297-1306.
29. Sary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990; 11 (Suppl E): 3-19.

30. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2462-2478.
31. Stary HC. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds.): *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease* (1). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996; pp. 463-474.
32. Stary HC. Natural history of calcium deposits in atherosclerosis progression and regression. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl 2): 28-35.
33. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.
34. Falk E, Shah PK, Fuster V. Pathogenesis of plaque disruption. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds.): *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease* (1). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996; pp. 491-507.
35. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am J Cardiol* 2000; 86 (Suppl): 3J-8J.
36. Ostendorf PC, Scharf RE, Aumiller J, Nawroth PP. Thrombose. In: Ostendorf PC, Seeber S (Hrsg.): *Hämatologie, Onkologie*. 2. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München, 1997; S. 388-431.
37. Chandler AB, Chapman I, Erhardt LR, Roberts WC, Schwartz CJ, Sinapius D, Spain DM, Sherry S, Ness PM, Simon TL. Coronary thrombosis in myocardial infarction. Report of a workshop on the role of coronary thrombosis in the pathogenesis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1974; 34: 823-833.
38. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
39. Bertrand ME, Lablanche JM, Fourrier JL. Die Entstehung ischämischer myokardialer Nekrosen bei thrombotischem Verschluss einer Koronararterie. In: de Bono DP, Brocier ML, Hugenholtz PG, Kübler W, Verstraete M (Hrsg.): *Thrombolytische Therapie des akuten Herzinfarkts*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1987; S. 1-7.
40. Rutsch W, Scharl M, Schmutzler H. Die Europäischen rt-PA-Studien beim akuten Myokardinfarkt. In: de Bono DP, Brocier ML, Hugenholtz PG, Kübler W, Verstraete M (Hrsg.): *Thrombolytische Therapie des akuten Herzinfarkts*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1987; S. 75-99.
41. Passamani ER. Die TIMI-Studien mit rt-PA beim akuten Herzinfarkt. In: de Bono DP, Brocier ML, Hugenholtz PG, Kübler W, Verstraete M (Hrsg.): *Thrombolytische Therapie des akuten Herzinfarkts*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1987; S. 101-113.

42. Samama MM, Acar J. Thrombolytic therapy: future issues. *Thromb Haemost* 1995; 74: 106-110.
43. Heintzen MP, Michel CJ, Strauer BE. Thrombolyse beim akuten Myokardinfarkt. *Internist* 1996; 37: 585-596.
44. Ruggeri ZM. Mechanisms of shear-induced platelet adhesion and aggregation. *Thromb Haemost* 1993; 70: 119-123.
45. Ruggeri ZM. Mechanisms initiating platelet thrombus formation. *Thromb Haemost* 1997; 78: 611-616.
46. Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM. Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell* 1998; 94: 657-666.
47. Ruggeri ZM, Dent JA, Saldivar E. Contribution of distinct adhesive interactions to platelet aggregation in flowing blood. *Blood* 1999; 94: 172-178.
48. Byzova TV, Plow EF. The PI(A2) allele and cardiovascular disease: the pro(33) and con. *J Clin Invest* 2000; 105: 697-698.
49. Harker LA, Ritchie JL. The role of platelets in acute vascular events. *Circulation* 1980; 62: V13-18.
50. Hughes A, Daunt S, Vass G, Wickes J. In vivo platelet activation following myocardial infarction and acute coronary ischaemia. *Thromb Haemost* 1982; 48: 133-135.
51. Kutti J, Johansson S, Eriksson KA, Sigvaldason A, Vedin A, Wadenvik H, Wilhelmsson C. Plasma concentrations of platelet-specific proteins in young female acute myocardial infarction survivors and their age-matched female controls. *Eur Heart J* 1983; 4: 300-305.
52. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, FitzGerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 983-989.
53. Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989; 80: 198-205.
54. Goto S, Sakai H, Goto M, Ono M, Ikeda Y, Handa S, Ruggeri ZM. Enhanced shear-induced platelet aggregation in acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 608-613.
55. Trip MD, Cats VM, van Capelle FJ, Vreken J. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 322: 1549-1554.
56. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
57. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-1696.

58. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443.
59. Kong DF, Califf RM, Miller DP, Moliterno DJ, White HD, Harrington RA, Tcheng JE, Lincoff AM, Hasselblad V, Topol EJ. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 98: 2829-2835.
60. Little WC, Downes TR, Applegate RJ. The underlying coronary lesion in myocardial infarction: implications for coronary angiography. *Clin Cardiol* 1991; 14: 868-874.
61. Colman RW, Clowes AW, George JN, Hirsh J, Marder VJ. Overview of hemostasis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds.): *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*. 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001; pp. 3-16.
62. Ruggeri ZM. Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation. *J Clin Invest* 2000; 105: 699-701.
63. Scharf RE. Thrombozytäres System. In: Ostendorf PC, Seeber S (Hrsg.): *Hämatologie, Onkologie*. 2. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München, 1997; S. 49-64.
64. Gawaz MP. *Das Blutplättchen: Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und antithrombozytäre Therapie bei koronarer Herzerkrankung*. Thieme, Stuttgart, New York, 1999.
65. Scharf RE, Harker LA. Thrombosis and atherosclerosis: regulatory role of interactions among blood components and endothelium. *Ann Hematol* 1987; 55: 131-144.
66. Müller-Berghaus G. Physiologie des Hämostasesystems. In: Mueller-Eckhardt C (Hrsg.): *Transfusionsmedizin*. 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1996; S. 47-75.
67. Bray PF. Inherited diseases of platelet glycoproteins: considerations for rapid molecular characterization. *Thromb Haemost* 1994; 72: 492-502.
68. Nurden AT. Inherited abnormalities of platelets. *Thromb Haemost* 1999; 82: 468-480.
69. Scharf RE. Molecular basis and clinical aspects of hereditary megakaryocyte and platelet membrane glycoprotein disorders. *Hämostaseologie* 1996; 16: 114-138.
70. Nieuwenhuis HK, Akkerman JW, Houdijk WP, Sixma JJ. Human blood platelets showing no response to collagen fail to express surface glycoprotein Ia. *Nature* 1985; 318: 470-472.
71. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25.
72. Shattil SJ. Function and regulation of the beta 3 integrins in hemostasis and vascular biology. *Thromb Haemost* 1995; 74: 149-155.

73. Ruggeri ZM. Role of von Willebrand factor in platelet thrombus formation. *Ann Med* 2000; 32 (Suppl 1): 2-9.
74. Furihata K, Nugent DJ, Kunicki TJ. Influence of platelet collagen receptor polymorphisms on risk for arterial thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 305-309.
75. Kunicki TJ. The influence of platelet collagen receptor polymorphisms in hemostasis and thrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 14-20.
76. Corral J, Rivera J, Gonzalez-Conejero R, Vicente V. The number of platelet glycoprotein Ia molecules is associated with the genetically linked 807 C/T and HPA-5 polymorphisms. *Transfusion* 1999; 39: 372-378.
77. Bray PF. Platelet glycoprotein polymorphisms as risk factors for thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 284-289.
78. Croft SA, Samani NJ, Teare MD, Hampton KK, Steeds RP, Channer KS, Daly ME. Novel platelet membrane glycoprotein VI dimorphism is a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 1459-1463.
79. Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor and fibrinogen in the initiation of platelet adhesion to thrombogenic surfaces. *Thromb Haemost* 1995; 74: 460-463.
80. Daniel J. Platelet contractile proteins. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds.): *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*. 3rd ed., Lippincott, Philadelphia, 1994; pp. 557-573.
81. Marcus AJ. Platelet activation. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds.): *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease (1)*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996; pp. 607-637.
82. Ruggeri ZM, Landolfi R. Platelet function and arterial thrombosis. *Ital Heart J* 2001; 2: 809-810.
83. Calvete JJ. Clues for understanding the structure and function of a prototypic human integrin: the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex. *Thromb Haemost* 1994; 72: 1-15.
84. Calvete JJ. On the structure and function of platelet integrin alpha IIb beta 3, the fibrinogen receptor. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995; 208: 346-360.
85. Savage B, Ruggeri ZM. Selective recognition of adhesive sites in surface-bound fibrinogen by glycoprotein IIb-IIIa on nonactivated platelets. *J Biol Chem* 1991; 266: 11227-11233.
86. Scharf RE, Giers G. Molecular mechanisms and indicators of thrombogenesis following heart valve replacement. *Z Kardiol* 1998; 87: 7-19.
87. Shattil SJ. Regulation of platelet anchorage and signaling by integrin alpha IIb beta 3. *Thromb Haemost* 1993; 70: 224-228.
88. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995; 332: 1553-1559.

89. Mayadas TN, Wagner DD. von Willebrand factor biosynthesis and processing. *Ann NY Acad Sci* 1991; 614: 153-166.
90. Gawaz MP, Loftus JC, Bajt ML, Frojmovic MM, Plow EF, Ginsberg MH. Ligand bridging mediates integrin alpha IIb beta 3 (platelet GPIIb- IIIA) dependent homotypic and heterotypic cell-cell interactions. *J Clin Invest* 1991; 88: 1128-1134.
91. Badimon L, Badimon JJ. Interaction of platelet activation and coagulation. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds.): *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease* (1). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996; pp. 639-656.
92. Jackson E, Skerrett PJ, Ridker PM. Epidemiology of arterial thrombosis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds.): *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*. 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001; pp. 1179-1196.
93. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-2828.
94. Hammond EC, Horn D. Landmark article March 15, 1958: Smoking and death rates - report on forty-four months of follow-up of 187,783 men. By E. Cuyler Hammond and Daniel Horn. *JAMA* 1984; 251: 2840-2853.
95. The Surgeon General's 1989 Report on Reducing the Health Consequences of Smoking: 25 Years of Progress. *MMWR* 1989; 38 (Suppl 2): 1-32.
96. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
97. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64.
98. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani U, Manson JE, Hennekens CH. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 1997; 95: 1132-1137.
99. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120-126.
100. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, Arky RA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141-1147.
101. Wilson PW, Kannel WB. Obesity, diabetes, and risk of cardiovascular disease in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 119-123.

102. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Intern Med* 1993; 118: 956-963.
103. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-537.
104. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-641.
105. Acevedo M, Foody JM, Pearce GL, Sprecher DL. Fibrinogen: associations with cardiovascular events in an outpatient clinic. *Am Heart J* 2002; 143: 277-282.
106. Hubert HB. The importance of obesity in the development of coronary risk factors and disease: the epidemiologic evidence. *Annu Rev Public Health* 1986; 7: 493-502.
107. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322: 882-889.
108. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364.
109. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340-2346.
110. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
111. Vasan RS, Massaro JM, Wilson PW, Seshadri S, Wolf PA, Levy D, D'Agostino RB. Antecedent blood pressure and risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation* 2002; 105: 48-53.
112. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
113. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1855-1867.
114. Krauss RM, Winston M, Fletcher RN, Grundy SM. Obesity: impact of cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 98: 1472-1476.
115. The Surgeon General's 1990 Report on The Health Benefits of Smoking Cessation. Executive Summary. *MMWR* 1990; 39 (RR-12): 2-10.
116. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704-709.

117. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
118. Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862-867.
119. Desouza C, Keebler M, McNamara DB, Fonseca V. Drugs affecting homocysteine metabolism: impact on cardiovascular risk. *Drugs* 2002; 62: 605-616.
120. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ, Castelli WP. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 1688-1695.
121. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, Bailey KR, Kottke TE, Abu-Lebdeh HS. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation* 1997; 96: 1390-1397.
122. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Davis CE, Abolafia JM, Lippel K, Levy RI. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA* 1994; 271: 999-1003.
123. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 191-212.
124. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-466.
125. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
126. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-1127.
127. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 632-637.
128. Olofsson BO, Dahlen G, Nilsson TK. Evidence for increased levels of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator in plasma of patients with angiographically verified coronary artery disease. *Eur Heart J* 1989; 10: 77-82.

129. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, Evans A, Luc G, Ferrieres J, Arveiler D, Juhan-Vague I. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction - the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Thromb Haemost* 1998; 80: 749-756.
130. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1792-1801.
131. Schumacher A, Seljeflot I, Sommervoll L, Christensen B, Otterstad JE, Arnesen H. Increased levels of endothelial haemostatic markers in patients with coronary heart disease. *Thromb Res* 2002; 105: 25-31.
132. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Rippin G, Victor A, Hafner G, Schlumberger W, Meyer J. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 15-21.
133. Jorde LB, Williams RR. Relation between family history of coronary artery disease and coronary risk variables. *Am J Cardiol* 1988; 62: 708-713.
134. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994; 330: 1041-1046.
135. Fuster V, Chesebro JH, Frye RL, Elveback LR. 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.
136. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 326: 310-318.
137. Schmidt KG, Rasmussen JW. Acute platelet activation induced by smoking. In vivo and ex vivo studies in humans. *Thromb Haemost* 1984; 51: 279-282.
138. Schmidt KG, Rasmussen JW, Bonnevie-Nielsen V. Acute platelet activation induced by smoking cigarettes: in vivo and ex vivo studies in humans. *Adv Exp Med Biol* 1990; 273: 199-209.
139. Uyama O, Matsui Y, Shimizu S, Michishita H, Sugita M. Risk factors for carotid atherosclerosis and platelet activation. *Jpn Circ J* 1994; 58: 409-415.
140. Aviram M, Brook JG. Platelet activation by plasma lipoproteins. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 30: 61-72.
141. Davi G, Alessandrini P, Mezzetti A, Minotti G, Bucciarelli T, Costantini F, Cipollone F, Bon GB, Ciabattini G, Patrono C. In vivo formation of 8-Epi-prostaglandin F2 alpha is increased in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3230-3235.
142. Broijerssen A, Eriksson M, Leijd B, Angelin B, Hjendahl P. No influence of simvastatin treatment on platelet function in vivo in patients with hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 273-278.

143. Broijersen A, Hamsten A, Eriksson M, Angelin B, Hjendahl P. Platelet activity in vivo in hyperlipoproteinemia - importance of combined hyperlipidemia. *Thromb Haemost* 1998; 79: 268-275.
144. Blann AD, Lip GY, Islim IF, Beevers DG. Evidence of platelet activation in hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 607-609.
145. Davi G, Gresele P, Violi F, Basili S, Catalano M, Giammarresi C, Volpato R, Nenci GG, Ciabattini G, Patrono C. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation* 1997; 96: 69-75.
146. Lip GY, Edmunds E, Hee FL, Blann AD, Beevers DG. A cross-sectional, diurnal, and follow-up study of platelet activation and endothelial dysfunction in malignant phase hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 823-828.
147. Sagel J, Colwell JA, Crook L, Laimins M. Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1975; 82: 733-738.
148. Tschoepe D, Ostermann H, Huebinger A, Ziegler D, Wiefels K, Gries FA. Elevated platelet activation in type I diabetics with chronic complications under long-term near-normoglycemic control. *Haemostasis* 1990; 20: 93-98.
149. Tschoepe D, Roesen P. Heart disease in diabetes mellitus: a challenge for early diagnosis and intervention. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 16-24.
150. Rauch U, Ziegler D, Piolot R, Schwippert B, Benthake H, Schultheiss HP, Tschoepe D. Platelet activation in diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1999; 16: 848-852.
151. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 44-54.
152. Meade TW, Vickers MV, Thompson SG, Stirling Y, Haines AP, Miller GJ. Epidemiological characteristics of platelet aggregability. *Br Med J* 1985; 290: 428-432.
153. Feng D, Lindpaintner K, Larson MG, O'Donnell CJ, Lipinska I, Sutherland PA, Mittleman M, Muller JE, D'Agostino RB, Levy D, Tofler GH. Platelet glycoprotein IIIa Pl(a) polymorphism, fibrinogen, and platelet aggregability: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 104: 140-144.
154. Mikkelsen J, Perola M, Laippala P, Penttila A, Karhunen PJ. Glycoprotein IIIa Pl(A1/A2) polymorphism and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1317-1323.
155. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, Wang CH, Heiss G. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 339: 861-867.
156. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000; 95: 1517-1532.

157. Bray PF. Integrin polymorphisms as risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 337-344.
158. Beer JH, Pederiva S, Pontiggia L. Genetics of platelet receptor single-nucleotide polymorphisms: clinical implications in thrombosis. *Ann Med* 2000; 32 (Suppl 1): 10-14.
159. Newman PJ. Nomenclature of human platelet alloantigens: a problem with the HPA system? *Blood* 1994; 83: 1447-1451.
160. Kunicki TJ, Newman PJ. The molecular immunology of human platelet proteins. *Blood* 1992; 80: 1386-1404.
161. Kiefel V. Alloantigene von Thrombozyten. In: Mueller-Eckhardt C (Hrsg.): *Transfusionsmedizin*. 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1996; S. 173-182.
162. Santoso S, Kiefel V. Human platelet-specific alloantigens: update. *Vox Sang* 1998; 74 (Suppl 2): 249-253.
163. Roelcke D. Nichtinfektiöse unerwünschte Wirkungen. In: Mueller-Eckhardt C (Hrsg.): *Transfusionsmedizin*. 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1996; S. 525-548.
164. Mueller-Eckhardt C, Gaedicke G, Bartmann P. Perinatale und pädiatrische Transfusionsmedizin. In: Mueller-Eckhardt C (Hrsg.): *Transfusionsmedizin*. 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1996; S. 455-486.
165. Nurden AT. Polymorphisms of human platelet membrane glycoproteins: structure and clinical significance. *Thromb Haemost* 1995; 74: 345-351.
166. Watkins NA, Schaffner-Reckinger E, Allen DL, Howkins GJ, Brons NH, Smith GA, Metcalfe P, Murphy MF, Kieffer N, Ouwehand WH. HPA-1a phenotype-genotype discrepancy reveals a naturally occurring Arg93Gln substitution in the platelet beta 3 integrin that disrupts the HPA-1a epitope. *Blood* 2002; 99: 1833-1839.
167. Rothenberger S. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Ther Apher* 2002; 6: 32-35.
168. Kroll H, Carl B, Santoso S, Bux J, Bein G. Workshop report on the genotyping of blood cell alloantigens. *Transfus Med* 2001; 11: 211-219.
169. Newman PJ, Derbes RS, Aster RH. The human platelet alloantigens, P1A1 and P1A2, 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.
170. Ruoslahti E, Engvall E. Integrins and vascular extracellular matrix assembly. *J Clin Invest* 1997; 99: 1149-1152.
171. Zutter MM, Santoro SA. Widespread histologic distribution of the alpha 2 beta 1 integrin cell- surface collagen receptor. *Am J Pathol* 1990; 137: 113-120.
172. Elices MJ, Hemler ME. The human integrin VLA-2 is a collagen receptor on some cells and a collagen/laminin receptor on others. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 9906-9910.

173. Kirchhofer D, Languino LR, Ruoslahti E, Pierschbacher MD. Alpha 2 beta 1 integrins from different cell types show different binding specificities. *J Biol Chem* 1990; 265: 615-618.
174. Kritzik M, Savage B, Nugent DJ, Santoso S, Ruggeri ZM, Kunicki TJ. Nucleotide polymorphisms in the alpha2 gene define multiple alleles that are associated with differences in platelet alpha2 beta1 density. *Blood* 1998; 92: 2382-2388.
175. Nurden AT. Polymorphisms of platelet receptors as risk factors in coronary thrombosis. *Eur Heart J* 1996; 17: 1293-1294.
176. Hoshiga M, Alpers CE, Smith LL, Giachelli CM, Schwartz SM. Alpha-v beta-3 integrin expression in normal and atherosclerotic artery. *Circ Res* 1995; 77: 1129-1135.
177. Stouffer GA, Hu Z, Sajid M, Li H, Jin G, Nakada MT, Hanson SR, Runge MS. Beta3 integrins are upregulated after vascular injury and modulate thrombospondin- and thrombin-induced proliferation of cultured smooth muscle cells. *Circulation* 1998; 97: 907-915.
178. Mueller-Eckhardt C, Marks HJ, Baur MP, Mueller-Eckhardt G. Immunogenetic studies of the platelet-specific antigen P1A1 (Zw(a)). *Immunobiology* 1982; 160: 375-381.
179. dem Borne AE, Decary F. Nomenclature of platelet-specific antigens. *Transfusion* 1990; 30: 477.
180. Simsek S, Faber NM, Bleeker PM, Vlekke AB, Huiskes E, Goldschmeding R, dem Borne AE. Determination of human platelet antigen frequencies in the Dutch population by immunophenotyping and DNA (allele-specific restriction enzyme) analysis. *Blood* 1993; 81: 835-840.
181. Unkelbach K, Kalb R, Santoso S, Kroll H, Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. Genomic RFLP typing of human platelet alloantigens Zw(PIA), Ko, Bak and Br (HPA-1, 2, 3, 5). *Br J Haematol* 1995; 89: 169-176.
182. Steffensen R, Kaczan E, Varming K, Jersild C. Frequency of platelet-specific alloantigens in a Danish population. *Tissue Antigens* 1996; 48: 93-96.
183. Hessner MJ, Dinauer DM, Kwiatkowski R, Neri B, Raife TJ. Age-dependent prevalence of vascular disease-associated polymorphisms among 2689 volunteer blood donors. *Clin Chem* 2001; 47: 1879-1884.
184. Holensteiner A, Walchshofer S, Adler A, Kittl EM, Mayr WR, Panzer S. Human platelet antigen gene frequencies in the Austrian population. *Haemostasis* 1995; 25: 133-136.
185. Kekomaki S, Partanen J, Kekomaki R. Platelet alloantigens HPA-1, -2, -3, -5 and -6b in Finns. *Transfus Med* 1995; 5: 193-198.
186. Merieux Y, Debost M, Bernaud J, Raffin A, Meyer F, Rigal D. Human platelet antigen frequencies of platelet donors in the French population determined by polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *Pathol Biol* 1997; 45: 697-700.

187. Mojaat N, Halle L, Proulle V, Hmida S, Ben Hamed L, Boukef K, Kaplan C. Gene frequencies of human platelet antigens in the Tunisian population. *Tissue Antigens* 1999; 54: 201-204.
188. Ramsey G, Salamon DJ. Frequency of PLA1 in blacks. *Transfusion* 1986; 26: 531-532.
189. Kim HO, Jin Y, Kickler TS, Blakemore K, Kwon OH, Bray PF. Gene frequencies of the five major human platelet antigens in African American, white, and Korean populations. *Transfusion* 1995; 35: 863-867.
190. Chang YW, Mytilineos J, Opelz G, Hawkins BR. Distribution of human platelet antigens in a Chinese population. *Tissue Antigens* 1998; 51: 391-393.
191. Santoso S, Santoso S, Kiefel V, Masri R, Mueller-Eckhardt C. Frequency of platelet-specific antigens among Indonesians. *Transfusion* 1993; 33: 739-741.
192. Tanaka S, Ohnoki S, Shibata H, Okubo Y, Yamaguchi H, Shibata Y. Gene frequencies of human platelet antigens on glycoprotein IIIa in Japanese. *Transfusion* 1996; 36: 813-817.
193. Feng D, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, O'Donnell CJ, Lipinska I, Schmitz C, Sutherland PA, Silbershatz H, D'Agostino RB, Muller JE, Myers RH, Levy D, Tofler GH. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa PIA2 polymorphism: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1142-1147.
194. Cannon CP, Bray PF, Ault KA, Rizzo MJ, Braunwald E. PLA2 polymorphism of the platelet IIb/IIIa receptor: increased risk of early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes, increased platelet aggregability, and effective platelet inhibition by an oral IIb/IIIa inhibitor: results from TIMI 12. *Circulation* 1998; 98 (Suppl I): 171 (Abstract).
195. Ripoll L, Kereveur A, Mazoyer E, Kubis N, Woimant F, Drouet LO. PLA platelet GPIIb/IIIa polymorphism is associated with increased platelet aggregation and risk of ischemic stroke in the young. *Circulation* 1998; 98 (Suppl I): 458 (Abstract).
196. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, Mascelli MA, Hendrix C, Coleman L, Hamlington J, Barnard MR, Kickler T, Christie DJ, Kundu S, Bray PF. Platelet GP IIIa PI(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000; 101: 1013-1018.
197. Theodoropoulos I, Christopoulos C, Metcalfe P, Dimitriadou E, Economopoulos P, Loucopoulos D. The effect of human platelet alloantigen polymorphisms on the in vitro responsiveness to adrenaline and collagen. *Br J Haematol* 2001; 114: 387-393.
198. Lasne D, Krenn M, Pingault V, Arnaud E, Fiessinger JN, Aiach M, Rendu F. Interdonor variability of platelet response to thrombin receptor activation: influence of PIA2 polymorphism. *Br J Haematol* 1997; 99: 801-807.
199. Andrioli G, Minuz P, Solero P, Pincelli S, Ortolani R, Lussignoli S, Bellavite P. Defective platelet response to arachidonic acid and thromboxane A(2) in subjects with PI(A2) polymorphism of beta(3) subunit (glycoprotein IIIa). *Br J Haematol* 2000; 110: 911-918.

200. Corral J, Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Iniesta JA, Lozano ML, Vicente V. HPA-1 genotype in arterial thrombosis - role of HPA-1b polymorphism in platelet function. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 284-290.
201. Goldschmidt-Clermont PJ, Coleman LD, Pham YM, Cooke GE, Shear WS, Weiss EJ, Kral BG, Moy TF, Yook RM, Blumenthal RS, Becker DM, Becker LC, Bray PF. Higher prevalence of GPIIIa PIA2 polymorphism in siblings of patients with premature coronary heart disease. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 1223-1229.
202. Bennett JS, Catella-Lawson F, Rut AR, Vilaire G, Qi W, Kapoor SC, Murphy S, Fitzgerald GA. Effect of the PI(A2) alloantigen on the function of beta(3)-integrins in platelets. *Blood* 2001; 97: 3093-3099.
203. Cadroy Y, Sakariassen K, Grandjean H, Thalamas C, Boneu B, Sie P. The effect of platelet PIA polymorphism on experimental thrombus formation in man depends on blood flow and thrombogenic substrate. *Thromb Haemost* 2001; 85: 1097-1103.
204. Scharf RE, Deitenbeck R, Giers G, Zotz RB. 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; 90 (Suppl 1): 256a (Abstract).
205. Goodall AH, Curzen N, Panesar M, Hurd C, Knight CJ, Ouwehand WH, Fox KM. Increased binding of fibrinogen to glycoprotein IIIa-proline33 (HPA-1b, PIA2, Zwb) positive platelets in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 1999; 20: 742-747.
206. Meiklejohn DJ, Urbaniak SJ, Greaves M. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism HPA 1b (PIA2): no association with platelet fibrinogen binding. *Br J Haematol* 1999; 105: 664-666.
207. Meiklejohn DJ, Vickers MA, Morrison ER, Dijkhuisen R, Moore I, Urbaniak SJ, Greaves M. In vivo platelet activation in atherothrombotic stroke is not determined by polymorphisms of human platelet glycoprotein IIIa or Ib. *Br J Haematol* 2001; 112: 621-631.
208. Carter AM, Catto AJ, Bamford JM, Grant PJ. Platelet GP IIIa PIA and GP Ib variable number tandem repeat polymorphisms and markers of platelet activation in acute stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1124-1131.
209. Aleksic N, Juneja H, Folsom AR, Ahn C, Boerwinkle E, Chambless LE, Wu KK. Platelet PI(A2) allele and incidence of coronary heart disease: results from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2000; 102: 1901-1905.
210. Bray PF, Michelson AD, Furman MI, Salmon J, Bolton E, Afshar-Kharghan V, Lopez J. Correlating genetic variations in adhesive receptors with platelet function. *Blood* 1999; 94 (Suppl 1): 216a-217a (Abstract).
211. Undas A, Brummel K, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. PI(A2) polymorphism of beta(3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 2001; 104: 2666-2672.

212. Szczeklik A, Undas A, Sanak M, Frolow M, Wegrzyn W. Relationship between bleeding time, aspirin and the PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa. *Br J Haematol* 2000; 110: 965-967.
213. de Maat MP, Bladbjerg EM, Johansen LG, Bentzen J, Jespersen J. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1997; 349: 1099-1100.
214. Senti M, Aubo C, Bosch M, Pavesi M, Pena A, Masia R, Marrugat J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa genetic polymorphism is associated with plasma fibrinogen levels in myocardial infarction patients. The REGICOR Investigators. *Clin Biochem* 1998; 31: 647-651.
215. Cooke GE, Bray PF, Hamlington JD, Pham DM, Goldschmidt-Clermont PJ. PIA2 polymorphism and efficacy of aspirin. *Lancet* 1998; 351: 1253.
216. Undas A, Sanak M, Musial J, Szczeklik A. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism, aspirin, and thrombin generation. *Lancet* 1999; 353: 982-983.
217. O'Connor FF, Shields DC, Fitzgerald A, Cannon CP, Braunwald E, Fitzgerald DJ. Genetic variation in glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) as a determinant of the responses to an oral GPIIb/IIIa antagonist in patients with unstable coronary syndromes. *Blood* 2001; 98: 3256-3260.
218. Wheeler GL, Braden GA, Bray PF, Marciniak SJ, Mascelli MA, Sane DC. Reduced inhibition by abciximab in platelets with the PIA2 polymorphism. *Am Heart J* 2002; 143: 76-82.
219. Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Mach S, Dimmeler S, Auch-Schwelk W, Zeiher AM. Statin therapy is associated with reduced restenosis rates after coronary stent implantation in carriers of the PI(A2)allele of the platelet glycoprotein IIIa gene. *Eur Heart J* 2001; 22: 587-595.
220. Vijayan KV, Goldschmidt-Clermont PJ, Roos C, Bray PF. The PI(A2) polymorphism of integrin beta(3) enhances outside-in signaling and adhesive functions. *J Clin Invest* 2000; 105: 793-802.
221. Batalla A, Cubero GI, Reguero JR, Coto E. Platelet PI(A) polymorphism, myocardial infarction, and extent of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98: 826-827.
222. Joven J, Simo JM, Vilella E, Camps J, Masana L, de Febrer G, Camprubi M, Richart C, Bardaji A, Casao E, Pocovi M, Civeira F. Lipoprotein(a) and the significance of the association between platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and the risk of premature myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1998; 140: 155-159.
223. Senti M, Aubo C, Bosch M. The relationship between smoking and triglyceride-rich lipoproteins is modulated by genetic variation in the glycoprotein IIIa gene. *Metabolism* 1998; 47: 1040-1041.
224. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman SP, Kickler TS, Becker LC, Weiss JL, Gerstenblith G, Goldschmidt-Clermont PJ. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 1090-1094.

225. Ridker PM, Hennekens CH, Schmitz C, Stampfer MJ, Lindpaintner K. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 385-388.
226. Carter AM, Ossei-Gerning N, Grant PJ. Platelet glycoprotein IIIa PIA polymorphism and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1072-1073.
227. Carter AM, Ossei-Gerning N, Grant PJ. Platelet glycoprotein IIIa PIA polymorphism in young men with myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 485-486.
228. Carter AM, Ossei-Gerning N, Wilson IJ, Grant PJ. Association of the platelet PI(A) polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa and the fibrinogen Bbeta 448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 1424-1431.
229. Zotz RB, Winkelmann BR, Nauck M, Giers G, Maruhn-Debowski B, Marz W, Scharf RE. Polymorphism of platelet membrane glycoprotein IIIa: human platelet antigen 1b (HPA-1b/PIA2) is an inherited risk factor for premature myocardial infarction in coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1998; 79: 731-735.
230. Araujo F, Santos A, Araujo V, Henriques I, Monteiro F, Meireles E, Moreira I, David D, Maciel MJ, Cunha-Ribeiro LM. Genetic risk factors in acute coronary disease. *Haemostasis* 1999; 29: 212-218.
231. Merlini PA, Ardissino D, Ferrario M, Fetiveau R, Tubaro M, Galvani M, Ottani F, Tagliabue L, Duca F, Sacchi E, Mannucci PM. Interactions between environmental and prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98 (Suppl I): 458 (Abstract).
232. Ardissino D, Mannucci PM, Merlini PA, Duca F, Fetiveau R, Tagliabue L, Tubaro M, Galvani M, Ottani F, Ferrario M, Corral J, Margaglione M. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999; 94: 46-51.
233. Pastinen T, Perola M, Niini P, Terwilliger J, Salomaa V, Vartiainen E, Peltonen L, Syvanen A. Array-based multiplex analysis of candidate genes reveals two independent and additive genetic risk factors for myocardial infarction in the Finnish population. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1453-1462.
234. Altmann C, Liu R, Färber K, Ferber P, Schwippert B, Haude M, Erbel R, Tschöpe D. Association of the platelet fibrinogen receptor polymorphism PL<sup>A1/A2</sup> in diabetic and non-diabetic patients with acute ischaemic events. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl): 107 (Abstract).
235. Osborn SV, Hampton KK, Smillie D, Channer KS, Daly ME. Platelet glycoprotein IIIa gene polymorphism and myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 1309-1310.
236. Chen F, Jian Z, Xie Q, Pu X, Xiao B, Han L. Polymorphism of human platelet alloantigen in Chinese patients with acute myocardial infarction and acute ischemic stroke. *Chin Med J* 2000; 113: 702-705.
237. Marian AJ, Brugada R, Kleiman NS. Platelet glycoprotein IIIa PIA polymorphism and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1071-1072.

238. Odawara M, Matsunuma A, Yamashita K. Platelet glycoprotein IIIa P1A polymorphism and Japanese diabetic patients with coronary heart disease. *Lancet* 1996; 348: 1310.
239. Samani NJ, Lodwick D. Glycoprotein IIIa polymorphism and risk of myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 693-697.
240. Hato T, Minamoto Y, Fukuyama T, Fujita S. Polymorphisms of HPA-1 through 6 on platelet membrane glycoprotein receptors are not a genetic risk factor for myocardial infarction in the Japanese population. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1222-1224.
241. Herrmann SM, Poirier O, Marques-Vidal P, Evans A, Arveiler D, Luc G, Emmerich J, Cambien F. The Leu33/Pro polymorphism (P1A1/P1A2) of the glycoprotein IIIa (GPIIIa) receptor is not related to myocardial infarction in the ECTIM Study. *Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde. Thromb Haemost* 1997; 77: 1179-1181.
242. Kettling C, Kastrati A, Koch W, Mehilli J, von Beckerath N, Schomig K, Koetz F, Seidl H, Elezi S, Schomig A. Is PLA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa associated with acute myocardial infarction? *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl): 360 (Abstract).
243. Carter AM, Mansfield MW, Grant PJ. Polymorphisms of platelet glycoproteins in relation to macrovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998; 15: 315-319.
244. Durante-Mangoni E, Davies GJ, Ahmed N, Ruggiero G, Tuddenham EG. Coronary thrombosis and the platelet glycoprotein IIIA gene P1A2 polymorphism. *Thromb Haemost* 1998; 80: 218-219.
245. Gardemann A, Humme J, Stricker J, Nguyen QD, Katz N, Philipp M, Tillmanns H, Hehrlein FW, Rau M, Haberbosch W. Association of the platelet glycoprotein IIIa P1A1/A2 gene polymorphism to coronary artery disease but not to nonfatal myocardial infarction in low risk patients. *Thromb Haemost* 1998; 80: 214-217.
246. Scaglione L, Bergerone S, Gaschino G, Imazio M, Maccagnani A, Gambino R, Cassader M, Di Leo M, Macchia G, Brusca A, Pagano G, Cavallo-Perin P. Lack of relationship between the P1A1/P1A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and premature myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 385-388.
247. Mamotte CD, van Bockxmeer FM, Taylor RR. P1<sup>a1/a2</sup> polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of coronary artery disease and restenosis following coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82: 13-16.
248. Cenarro A, Casao E, Civeira F, Jensen HK, Faergeman O, Pocovi M. P1A1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of acute coronary syndromes in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999; 143: 99-104.
249. Anderson JL, King GJ, Bair TL, Elmer SP, Muhlestein JB, Habashi J, Carlquist JF. Associations between a polymorphism in the gene encoding glycoprotein IIIa and myocardial infarction or coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 727-733.
250. Hooper WC, Lally C, Austin H, Benson J, Dilley A, Wenger NK, Whitsett C, Rawlins P, Evatt BL. The relationship between polymorphisms in the endothelial cell nitric oxide synthase gene and the platelet GPIIIa gene with myocardial infarction and venous thromboembolism in African Americans. *Chest* 1999; 116: 880-886.

251. Kekomaki S, Hamalainen L, Kauppinen-Makelin R, Palomaki H, Kaste M, Kontula K. Genetic polymorphism of platelet glycoprotein IIIa in patients with acute myocardial infarction and acute ischaemic stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 13-17.
252. Zotz RB, Mueller C, Nitz W, Winkelmann BR, Senges J, Scharf RE. Glycoprotein Ia 807TT and human platelet antigen 1b (HPA-1b/PLA2) are risk determinants for platelet thrombogenicity: a model for discrimination of risk factors for thrombogenicity versus atherosclerosis. *Blood* 2000; 96 (Suppl 1): 535a (Abstract).
253. Brscic E, Bergerone S, Gagnor A, Colajanni E, Matullo G, Scaglione L, Cassader M, Gaschino G, Di Leo M, Brusca A, Pagano GF, Piazza A, Trevi GP. Acute myocardial infarction in young adults: prognostic role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type I receptor, apolipoprotein E, endothelial constitutive nitric oxide synthase, and glycoprotein IIIa genetic polymorphisms at medium-term follow-up. *Am Heart J* 2000; 139: 979-984.
254. Bottiger C, Kastrati A, Koch W, Mehilli J, Seidl H, Schomig K, von Beckerath N, Schomig A. HPA-1 and HPA-3 polymorphisms of the platelet fibrinogen receptor and coronary artery disease and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2000; 83: 559-562.
255. Barakat K, Kennon S, Hitman GA, Aganna E, Price CP, Mills PG, Ranjadayalan K, North B, Clarke H, Timmis AD. Interaction between smoking and the glycoprotein IIIa P1(A2) polymorphism in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1639-1643.
256. Benze G, Heinrich J, Schulte H, Rust S, Nowak-Gottl U, Tataru MC, Kohler E, Assmann G, Junker R. Association of the GPIa C807T and GPIIIa P1A1/A2 polymorphisms with premature myocardial infarction in men. *Eur Heart J* 2002; 23: 325-330.
257. Garcia-Ribes M, Gonzalez-Lamuno D, Hernandez-Estefania R, Colman T, Pocovi M, Delgado-Rodriguez M, Garcia-Fuentes M, Revuelta JM. Polymorphism of the platelet glycoprotein IIIa gene in patients with coronary stenosis. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1126-1129.
258. Abbate R, Marcucci R, Camacho-Vanegas O, Pepe G, Gori AM, Capanni M, Simonetti I, Prisco D, Gensini GF. Role of platelet glycoprotein PL(A1/A2) polymorphism in restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82: 524-525.
259. Sperr WR, Huber K, Roden M, Janisiw M, Lang T, Graf S, Maurer G, Mayr WR, Panzer S. Inherited platelet glycoprotein polymorphisms and a risk for coronary heart disease in young central Europeans. *Thromb Res* 1998; 90: 117-123.
260. Garg UC, Arnett DK, Folsom AR, Province MA, Williams RR, Eckfeldt JH. Lack of association between platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor P1A polymorphism and coronary artery disease or carotid intima-media thickness. *Thromb Res* 1998; 89: 85-89.
261. Grand'Maison A, Jacques L, Demers C, Marcoux S, Delage R. PECAM-1/CD31 and GPIIb/IIIa polymorphism and their roles in acute coronary thrombosis. *Blood* 1998; 92 (Suppl 1): 190a (Abstract).

262. Laule M, Cascorbi I, Stangl V, Bielecke C, Wernecke KD, Mrozikiewicz PM, Felix SB, Roots I, Baumann G, Stangl K. A1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa and association with excess procedural risk for coronary catheter interventions: a case-controlled study. *Lancet* 1999; 353: 708-712.
263. Batalla A, Reguero JR, Cubero GI, Coto E. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms, plasma lipoprotein(a) concentration and early coronary disease. *Atherosclerosis* 1999; 147: 202.
264. Boncler M, Rozalski M, Chizynski K, Watala C. Analysis of platelet glycoprotein polymorphisms in patients with ischemic heart disease - a preliminary study in Polish population. *Thromb Haemost* 1999; 82 (Suppl): 377 (Abstract).
265. Mikkelsen J, Perola M, Laippala P, Savolainen V, Pajarinen J, Lalu K, Penttila A, Karhunen PJ. Glycoprotein IIIa Pl(A) polymorphism associates with progression of coronary artery disease and with myocardial infarction in an autopsy series of middle-aged men who died suddenly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2573-2578.
266. Kastrati A, Koch W, Gawaz M, Mehilli J, Bottiger C, Schomig K, von Beckerath N, Schomig A. PlA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 84-89.
267. Zotz RB, Klein M, Dauben HP, Moser C, Gams E, Scharf RE. Prospective analysis after coronary-artery bypass grafting: platelet GP IIIa polymorphism (HPA-1b/PlA2) is a risk factor for bypass occlusion, myocardial infarction, and death. *Thromb Haemost* 2000; 83: 404-407.
268. Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Dimmeler S, Zeiher AM. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. *Lancet* 1997; 350: 1217-1219.
269. Mehilli J, Kastrati A, Koch W, Gawaz M, Elezi S, Kettling C, Schomig K, von Beckerath N. Patients homozygous for the PLA2 allele coding for platelet glycoprotein IIIa are at increased risk for stent vessel thrombosis. *Circulation* 1998; 98 (Suppl I): 288 (Abstract).
270. Kastrati A, Schomig A, Seyfarth M, Koch W, Elezi S, Bottiger C, Mehilli J, Schomig K, von Beckerath N. PlA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 1999; 99: 1005-1010.
271. Carlsson LE, Greinacher A, Spitzer C, Walther R, Kessler C. Polymorphisms of the human platelet antigens HPA-1, HPA-2, HPA-3, and HPA-5 on the platelet receptors for fibrinogen (GPIIb/IIIa), von Willebrand factor (GPIb/IX), and collagen (GPIa/IIa) are not correlated with an increased risk for stroke. *Stroke* 1997; 28: 1392-1395.
272. Kario K, Shiga N, Ikeda U, Shimada K, Matsuo M. PlA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1997; 349: 1100.
273. Reiner AP, Kumar PN, Schwartz SM, Longstreth WT, Jr., Pearce RM, Rosendaal FR, Psaty BM, Siscovick DS. Genetic variants of platelet glycoprotein receptors and risk of stroke in young women. *Stroke* 2000; 31: 1628-1633.

274. Wagner KR, Giles WH, Johnson CJ, Ou CY, Bray PF, Goldschmidt-Clermont PJ, Croft JB, Brown VK, Stern BJ, Feeser BR, Buchholz DW, Earley CJ, Macko RF, McCarter RJ, Sloan MA, Stolley PD, Wityk RJ, Wozniak MA, Price TR, Kittner SJ. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism P1A2 and ischemic stroke risk: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 1998; 29: 581-585.
275. Streifler JY, Rosenberg N, Chetrit A, Eskaraev R, Sela BA, Dardik R, Zivelin A, Ravid B, Davidson J, Seligsohn U, Inbal A. Cerebrovascular events in patients with significant stenosis of the carotid artery are associated with hyperhomocysteinemia and platelet antigen-1 (Leu33Pro) polymorphism. *Stroke* 2001; 32: 2753-2758.
276. Mathew JP, Rinder CS, Howe JG, Fontes M, Crouch J, Newman MF, Phillips-Bute B, Smith BR. Platelet P1A2 polymorphism enhances risk of neurocognitive decline after cardiopulmonary bypass. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 663-666.
277. Kunicki TJ, Kritzik M, Annis DS, Nugent DJ. Hereditary variation in platelet integrin alpha 2 beta 1 density is associated with two silent polymorphisms in the alpha 2 gene coding sequence. *Blood* 1997; 89: 1939-1943.
278. Dinauer DM, Friedman KD, Hessner MJ. Allelic distribution of the glycoprotein Ia (alpha2-integrin) C807T/G873A dimorphisms among caucasian venous thrombosis patients and six racial groups. *Br J Haematol* 1999; 107: 563-565.
279. Komurcu E, Erginel-Unaltuna N. Platelet glycoprotein Ia 807C/T (Phe224) and 873G/A (Thr246) dimorphisms in Turkey. *Am J Hematol* 2002; 69: 83-84.
280. Reiner AP, Aramaki KM, Teramura G, Gaur L. Analysis of platelet glycoprotein Ia (alpha2 integrin) allele frequencies in three North American populations reveals genetic association between nucleotide 807C/T and amino acid 505 Glu/Lys (HPA- 5) dimorphisms. *Thromb Haemost* 1998; 80: 449-456.
281. Morita H, Kurihara H, Imai Y, Sugiyama T, Hamada C, Sakai E, Mori M, Nagai R. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and myocardial infarction in Japanese. An approach entailing melting curve analysis with specific fluorescent hybridization probes. *Thromb Haemost* 2001; 85: 226-230.
282. Kunicki TJ, Orzechowski R, Annis D, Honda Y. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets. *Blood* 1993; 82: 2693-2703.
283. Corral J, Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Ortuno F, Aparicio P, Vicente V. Role of the 807 C/T polymorphism of the alpha2 gene in platelet GP Ia collagen receptor expression and function - effect in thromboembolic diseases. *Thromb Haemost* 1999; 81: 951-956.
284. Di Paola J, Federici AB, Mannucci PM, Canciani MT, Kritzik M, Kunicki TJ, Nugent D. Low platelet alpha2beta1 levels in type I von Willebrand disease correlate with impaired platelet function in a high shear stress system. *Blood* 1999; 93: 3578-3582.
285. Moshfegh K, Wuillemin WA, Redondo M, Lammle B, Beer JH, Liechti-Gallati S, Meyer BJ. Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 351-354.

286. Santoso S, Kunicki TJ, Kroll H, Haberbosch W, Gardemann A. Association of the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in younger patients. *Blood* 1999; 93: 2449-2453.
287. Casorelli I, De S, V, Leone AM, Chiusolo P, Burzotta F, Paciaroni K, Rossi E, Andreotti F, Leone G, Maseri A. The C807T/G873A polymorphism in the platelet glycoprotein Ia gene and the risk of acute coronary syndrome in the Italian population. *Br J Haematol* 2001; 114: 150-154.
288. Croft SA, Hampton KK, Sorrell JA, Steeds RP, Channer KS, Samani NJ, Daly ME. The GPIa C807T dimorphism associated with platelet collagen receptor density is not a risk factor for myocardial infarction. *Br J Haematol* 1999; 106: 771-776.
289. Sacchi E, Tagliabue L, Duca F, Landi G, Merlini PA, Mannucci PM. A C807T substitution in the platelet collagen receptor integrin alpha2 beta1 gene is a genetic risk factor for stroke at a young age but not for myocardial infarction. *Haematologica* 2000; 85 (Suppl): 10-11 (Abstract).
290. Roest M, Banga JD, Grobbee DE, de Groot PG, Sixma JJ, Tempelman MJ, van der Schouw YT. Homozygosity for 807 T polymorphism in alpha(2) subunit of platelet alpha(2)beta(1) is associated with increased risk of cardiovascular mortality in high-risk women. *Circulation* 2000; 102: 1645-1650.
291. Anvari A, Janisiw M, Turel Z, Huber K, Fischer G, Panzer S. Platelet glycoprotein Ia gene dimorphism alpha2-807 in malignant arrhythmia in coronary artery disease. *Thromb Res* 2000; 98: 281-286.
292. von Beckerath N, Koch W, Mehilli J, Bottiger C, Braun S, Schomig A, Kastrati A. Glycoprotein Ia C807T polymorphism and risk of restenosis following coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001; 156: 463-468.
293. Meisel C, Cascorbi I, Herrmann A, Roots I, Laule M, Stangl V, Stangl K. The platelet glycoprotein Ia C807T polymorphism as risk factor for coronary catheter interventions. *Blood* 2000; 96: 2002-2003.
294. von Beckerath N, Koch W, Mehilli J, Bottiger C, Schomig A, Kastrati A. Glycoprotein Ia gene C807T polymorphism and risk for major adverse cardiac events within the first 30 days after coronary artery stenting. *Blood* 2000; 95: 3297-3301.
295. Carlsson LE, Santoso S, Spitzer C, Kessler C, Greinacher A. The alpha2 gene coding sequence T807/A873 of the platelet collagen receptor integrin alpha2beta1 might be a genetic risk factor for the development of stroke in younger patients. *Blood* 1999; 93: 3583-3586.
296. Winkelmann BR, Marz W, Boehm BO, Zotz R, Hager J, Hellstern P, Senges J. Rationale and design of the LURIC study - a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. *Pharmacogenomics* 2001; 2 (Suppl 1): 1-73.
297. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51: 5-40.

298. Selvester RH, Wagner GS, Hindman NB. The Selvester QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. The development and application of the system. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1877-1881.
299. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1333-1445.
300. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
301. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
302. Nauck MS, Gierens H, Nauck MA, März W, Wieland H. Rapid genotyping of human platelet antigen 1 (HPA-1) with fluorophore-labelled hybridization probes on the LightCycler. *Br J Haematol* 1999; 105: 803-810.
303. Nauck MS, März W, Nauck MA, Wieland H. Moderne molekularbiologische Thrombophiliediagnostik: Die Genotypisierung der Faktor-V-Leiden- und der Prothrombin-G20210A-Mutation mit dem LightCycler™. *Hämostaseologie* 2001; 21: 37-43.
304. Walsh PS, Metzger DA, Higuchi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques* 1991; 10: 506-513.
305. Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH, Badimon L. Coronary atherosclerosis. A multifactorial disease. *Circulation* 1993; 87 (Suppl II): 3-16.
306. Schini-Kerth VB, Bassus S, Fisslthaler B, Kirchmaier CM, Busse R. Aggregating human platelets stimulate the expression of thrombin receptors in cultured vascular smooth muscle cells via the release of transforming growth factor-beta1 and platelet-derived growth factorAB. *Circulation* 1997; 96: 3888-3896.
307. Kronemann N, Bouloumi A, Bassus S, Kirchmaier CM, Busse R, Schini-Kerth VB. Aggregating human platelets stimulate expression of vascular endothelial growth factor in cultured vascular smooth muscle cells through a synergistic effect of transforming growth factor-beta(1) and platelet-derived growth factor(AB). *Circulation* 1999; 100: 855-860.
308. Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism PIA1/PIA2 and coronary risk: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 626-633.
309. Zhu MM, Weedon J, Clark LT. Meta-analysis of the association of platelet glycoprotein IIIa PIA1/A2 polymorphism with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1000-1005.
310. Parsi RA, Parsi E. Koronare Herzkrankheit. In: Parsi RA, Parsi E (Hrsg.): *Kardiologie, Angiologie*. Urban & Fischer, München, Jena, 2001; S. 361-483.

311. Goldberg RJ, McCormick D, Gurwitz JH, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975- 1995). *Am J Cardiol* 1998; 82: 1311-1317.
312. Dorn J, Naughton J, Imamura D, Trevisan M. Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long- term survival in myocardial infarction patients: the National Exercise and Heart Disease Project (NEHDP). *Circulation* 1999; 100: 1764-1769.
313. Faraday N, Goldschmidt-Clermont PJ, Bray PF. Gender differences in platelet GPIIb-IIIa activation. *Thromb Haemost* 1997; 77: 748-754.
314. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long- term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 145-149.
315. Bray PF, Cannon CP, Goldschmidt-Clermont P, Moye LA, Pfeffer MA, Sacks FM, Braunwald E. The platelet PI(A2) and angiotensin-converting enzyme (ACE) D allele polymorphisms and the risk of recurrent events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 347-352.
316. Mikkelsen J, Perola M, Kauppila LI, Laippala P, Savolainen V, Pajarinen J, Penttila A, Karhunen PJ. The GPIIIa Pl(A) polymorphism in the progression of abdominal aortic atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 147: 55-60.
317. Mikkelsen J, Perola M, Penttila A, Goldschmidt-Clermont PJ, Karhunen PJ. The GPIIIa (beta3 integrin) PlA polymorphism in the early development of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001; 154: 721-727.
318. Brooks PC, Clark RA, Cheresch DA. Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science* 1994; 264: 569-571.

## 8 Lebenslauf

<b>Name:</b>	Christian Müller
<b>Geburtsdatum:</b>	20.11.1974
<b>Geburtsort:</b>	Hilden
<b>Staatsangehörigkeit:</b>	deutsch
<b>Familienstand:</b>	ledig
<b>Konfession:</b>	römisch-katholisch
<b>Eltern:</b>	Diethard Müller, Schulleiter Carola Müller, Grundschullehrerin
<b>Geschwister:</b>	Alexander Müller, Rechtsreferendar
<b>Schulbesuch:</b>	
1981 – 1985	Grundschule Bünkenberg, Solingen
1985 – 1994	Gymnasium August-Dicke-Schule, Solingen
06/1994	Abschluß: Allgemeine Hochschulreife
<b>Zivildienst:</b>	
07/1994 – 05/1995	Katholisches Altenheim Josef-Haus, Solingen
06/1995 – 09/1995	Städtisches Krankenhaus, Solingen
<b>Studium:</b>	
10/1995 – 09/1996	Studium der Rechtswissenschaften, Universität zu Köln
10/1996 – 09/2002	Studium der Humanmedizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
09/1998	Ärztliche Vorprüfung
09/1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 10/2002	Studium der Humanmedizin, Universität zu Köln
10/2002 – 09/2003	Praktisches Jahr im Städtischen Klinikum Solingen
11/2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## 9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. R. E. Scharf danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit an seinem Institut wissenschaftlich tätig sein zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. R. B. Zotz für die hervorragende Betreuung, die vielen wertvollen Anregungen und seine unermüdliche Hilfsbereitschaft über die gesamte Dauer der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. B. R. Winkelmann, Herzzentrum Ludwigshafen, danke ich für die Bereitstellung der Patientenproben.

Bei Herrn Dr. rer. nat. R. Willers möchte ich mich für die Durchsicht der Statistik bedanken.

Arndt Cüppers, Gabriele Fieselmann und Markus Bringmann danke ich vielmals für die ausgezeichnete Einarbeitung in die molekularbiologischen Arbeitstechniken.

Bei meinem Bruder Exo und meinem Vater bedanke ich mich ganz herzlich für ihre großartige Unterstützung.

Meiner Familie, meinen Freunden und insbesondere meiner Freundin Nadine danke ich für ihre beständige Unterstützung, Motivation und nicht zuletzt auch Geduld.

**Die thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und  
GPIa C807T und das Risiko eines vorzeitigen Myokardinfarkts:  
Ein Modell zur Differenzierung von Risikofaktoren der Thrombogenität und  
Risikofaktoren der Arteriosklerose**

Christian Müller

Zusammenfassung: Der akute Myokardinfarkt wird regelmäßig durch einen zum Verschuß der Koronararterie führenden Plättchenthrombus an der Stelle eines rupturierten arteriosklerotischen Plaques verursacht. Auf molekularer Ebene sind die thrombozytären Membranglykoprotein-Rezeptoren GPIIb-IIIa und GPIa-IIa entscheidend an der Genese dieses Plättchenthrombus beteiligt. Infolgedessen wurde seit 1996 ein möglicher Einfluß zweier genetisch determinierter Varianten dieser Rezeptoren, GPIIIa 1565C (HPA-1b) und GPIa 807TT, auf das Auftreten eines Myokardinfarkts untersucht. Dabei wurden uneinheitliche Ergebnisse erzielt. Während einige Studien den HPA-1b-positiven Status (HPA-1a/1b und HPA-1b/1b) und den GPIa 807TT-Genotyp als signifikante Risikofaktoren des Myokardinfarkts identifizierten, fanden andere Studien eine solche Beziehung nicht. Eine mögliche Erklärung für diese diskrepanten Ergebnisse könnte darin bestehen, daß die beiden thrombozytären Rezeptorpolymorphismen als Risikofaktoren einer gesteigerten Plättchenthrombogenität zu einem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts führen, ohne per se auf die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung Einfluß zu nehmen.

In der vorliegenden klinisch-experimentellen Arbeit erfolgte bei 3081 Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterzogen haben, und bei 793 gesunden Blutspendern eine Genotypisierung der beiden thrombozytären Rezeptorpolymorphismen GPIIIa T1565C (HPA-1) und GPIa C807T. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 1175 Individuen mit Myokardinfarkt, 1211 Individuen mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt und aus 571 Kontrollpatienten ohne koronare Herzerkrankung zusammen. Die Genotypisierung wurde mittels allelspezifischer Restriktionsenzym-Analyse (ASRA) und mittels Schmelzpunktanalyse unter Verwendung allelspezifischer fluoreszenzfarbstoffmarkierter Hybridisierungs sonden auf dem LightCycler™ durchgeführt.

Patienten mit Myokardinfarkt, Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Kontrollpatienten und Blutspender unterschieden sich hinsichtlich der HPA-1b- und der GPIa 807TT-Prävalenz nicht signifikant voneinander. Allerdings zeigten sich erhebliche Divergenzen innerhalb der Patientengruppe mit Myokardinfarkt. Hier standen hohe HPA-1b- und GPIa 807TT-Prävalenzen bei jungen Patienten mit kurz zurückliegendem Myokardinfarkt niedrigen Prävalenzen bei älteren Patienten mit länger zurückliegendem Myokardinfarkt gegenüber. Der HPA-1b-positive Status und der GPIa 807TT-Genotyp waren im multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell signifikant und stärker als alle konventionellen Risikofaktoren mit einem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts assoziiert. Abhängig von dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung und von dem zeitlichen Abstand zum Myokardinfarkt erlitten Träger der Rezeptorvarianten ihren Infarkt bis zu sechs Jahre früher.

Zusammenfassend sind der HPA-1b-positive Status und der GPIa 807TT-Genotyp mit dem vorzeitigen Auftreten des Myokardinfarkts, nicht aber mit der koronaren Herzerkrankung assoziiert. Dies läßt auf eine Rolle der beiden genetischen Rezeptorvarianten als Risikofaktoren einer gesteigerten Plättchenthrombogenität schließen. Eine Analyse der HPA-1- und GPIa C807T-Genotypen könnte zukünftig zu einer besseren Identifikation von Individuen mit dem Risiko eines frühzeitigen Myokardinfarkts führen und die Grundlage einer individualisierten antithrombozytären Pharmakoprophylaxe bilden.

---