

Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. phil. U. John

**Thema: Die Assoziation zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und
der 7-Jahres Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einer invasiv
behandelten koronaren Herzerkrankung**

Inauguraldissertation zur Erlangung des
akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

der

Medizinischen Fakultät

der Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

vorgelegt von: Julia Verena Henzler

geb.: 23. August 1977 in Stuttgart

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
1. Gutachter: PD Dr. H. Völzke
2. Gutachter: Prof. Dr. A. Krämer
Ort, Raum: Seminarraum des Friedrich-Löffler-Institut für Medizinische
Mikrobiologie, Martin-Lutherstr. 6, Greifswald
Tag der Disputation: 14.09.2006

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 ÄTIOLOGIE DER KORONAREN HERZERKRANKUNG	1
1.2 DIAGNOSTIK DER KHK	2
1.3 THERAPIEMÖGLICHKEITEN UND INDIKATION	3
1.4 THROMBOGENESE	5
1.5 DAS PROTEIN C SYSTEM	5
1.6 FVL 1691 G/A GENPOLYMORPHISMUS	7
1.6.1 FVL 1691 G/A GENPOLYMORPHISMUS, ARTERIELLE THROMBEMBOLIEN UND ARTERIOSKLEROSE	8
1.7 ZIELE DIESER STUDIE	9
2. METHODEN	9
2.1 THERAPIEMETHODEN	11
2.1.1 PTCA	11
2.1.2 STENTIMPLANTATION	11
2.1.3 CABG	11
2.2 GENETISCHE ANALYSE	12
2.3 FOLLOW-UP	12
2.4 STATISTIK	14
3. ERGEBNISSE	16
3.1 KLINISCHE BASISDATEN	16
3.2 ANALYSE DES PRIMÄREN ENDPUNKTES	19
3.4 ANALYSE DES SEKUNDÄREN ENDPUNKTES	21
4. DISKUSSION	24
4.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	24
4.2 DIE ROLLE DES HÄMOSTASESYSTEMS FÜR DIE KHK	24
4.3 DIE ROLLE VON GENETISCHEN FAKTOREN FÜR DIE KHK	25
4.4 DIE ROLLE VON GENETISCHEN FAKTOREN DES HÄMOSTASESYSTEMS FÜR DIE KHK	25
4.5 FVL 1691 G/A GENPOLYMORPHISMUS	26
4.6 FVL 1691 G/A GENPOLYMORPHISMUS UND KHK	27
4.6.1 FVL 1691 G/A GENPOLYMORPHISMUS UND MORTALITÄT	27
4.6.2 FVL 1691 G/A GENPOLYMORPHISMUS UND MACE	28
4.7 RISIKOFAKTOREN FÜR MORTALITÄT UND MACE NACH INTERVENTIONEN	34
4.8 METHODENKRITIK	37
4.9 SCHLUSSFOLGERUNGEN	37

5. ZUSAMMENFASSUNG **39**

6. LITERATURVERZEICHNIS **41**

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

LEBENS LAUF

DANKSAGUNG

1. Einleitung

Herz-Kreislaufkrankungen sind die häufigste Todesursache in entwickelten Industrieländern. Sie verursachen auch die meisten Krankenhausaufnahmen und Krankenhaustage. Im Jahre 2004 ließen sich 45,0 % der Sterbefälle in Deutschland auf Herz-Kreislaufkrankungen zurückführen (Statistisches Bundesamt 2005).

1.1 Ätiologie der koronaren Herzerkrankung

Als koronare Herzkrankheit (KHK) wird eine Krankheitsentität bezeichnet, welche die Koronarinsuffizienz und ihre Folgeerkrankungen umfasst. Unter Koronarinsuffizienz versteht man das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Herzmuskels. Ein solches Defizit kann aus vermehrtem Sauerstoffbedarf resultieren, beispielsweise infolge einer Hypertrophie des Herzmuskels bei Aortenklappenfehler oder, weit häufiger, aus einer verminderten Perfusion des Herzmuskels infolge einer Arteriosklerose der Koronargefäße.

Unbeeinflussbare Risikofaktoren der Arteriosklerose sind die familiäre Disposition, das männliche Geschlecht und das Lebensalter. Unter den beeinflussbaren Faktoren gelten Nikotinabusus, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperfibrinogenämie als Risikofaktoren der ersten Ordnung. Zu den Risiken zweiter Ordnung zählen Übergewicht, Bewegungsmangel, Stress und eine Persönlichkeitsstruktur Typ A (Wagner et al. 1997).

Pathologisch-anatomisch sieht man bei einer Arteriosklerose in wechselndem Ausmaß Lipideinlagerungen und eine Proliferation von fibromuskulärem Gefäßwandgewebe, die quantitativ im Vordergrund steht. Dabei kann es sich um zellreiches oder zellarmes Gewebe handeln. Es können auch entzündliche Veränderungen mit zellulärer Gefäßinfiltration vorliegen, nicht selten kommt es zu intramuralen Blutungen. Die Intima kann durch Proliferation und Entzündung brüchig werden, und es können Dissektionen oder Plaquerupturen entstehen. Diese führen häufig zu Thrombosen mit partiellen oder kompletten Gefäßverschlüssen. Die Erkrankung verläuft aufgrund der thrombotischen Vorgänge und der intramuralen Blutungen in vielen Fällen schubweise (Kaltenbach et al. 2000). Bei ca. 80% der

Herzinfarkte sind sowohl die sogenannte "erste Ursache" (obstruierende Arteriosklerose), als auch die "zweite Ursache" (Thrombusbildung) gegeben (Kirchhof 1990).

Die KHK umfasst neben klinisch symptomlosen Stadien der Koronarsklerose Zustände zeitweiliger Durchblungsstörungen, die mit Angina pectoris in Folge hochgradiger Stenosen einhergehen. Ein Herzmuskelinfarkt ist Folge eines Kranzarterienverschlusses. Wurde durch einen Infarkt ein relevanter Teil der Herzmuskulatur zerstört, kann es im Rahmen der KHK zum allgemeinen Herzmuskelversagen, also zur Herzinsuffizienz kommen (Kaltenbach et al. 2000). Weitere mögliche Komplikationen des Myokardinfarktes sind Herzrhythmusstörungen, ein Herzwandaneurysma, eine Herzwandruptur, eine Perforation des Septums, der Abriss von Papillarmuskeln, kardiogene Embolien sowie ein kardiogener Schock und der plötzliche Herztod (Wagner et al. 1997; Douglas et al. 2004).

1.2 Diagnostik der KHK

Am Anfang steht die sorgfältige Anamnese als Voraussetzung für den sinnvollen Einsatz weiterer diagnostischer Maßnahmen. Zur ersten Basisdiagnostik gehört das Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG). Bei entsprechendem Verdacht und bei stabilen Patienten erfolgt als Provokationstest ein Belastungs-EKG. Bleiben die Befunde weiterhin fraglich, wird die Stressechokardiographie oder die Myokardperfusionsszintigraphie eingesetzt. Diese diagnostischen Mittel ermöglichen eine Erkennung von Verengungen mit einem Stenosegrad ab 70%. Weist die Anamnese auf eine Mangel durchblutung des Myokards hin und zeigt sich ein objektiver Hinweis für das Vorliegen einer Koronarinsuffizienz, muss in der Regel eine Koronarangiographie zur weiteren Abklärung durchgeführt werden. Die Angiographie hat nicht nur zum Ziel, die Diagnose zu sichern, mit ihr können auch Lokalisation und Ausmaß der Koronarsklerose dokumentiert werden. Weiterhin wird eine Beurteilung ischämisch bedingter Veränderungen der Herzwandmotilität erlaubt. Zusätzlich kann eine Einschätzung der Herzfunktion durch hämodynamische

Werte, wie der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und des linksventrikulären Druckes erfolgen (Wagner et al. 1997; Kaltenbach et al. 2000).

1.3 Therapiemöglichkeiten und Indikation

Die Basistherapie der KHK besteht in der Ausschaltung der beeinflussbaren Risikofaktoren der Arteriosklerose. Dies beinhaltet einerseits die Anpassung der Lebensweise welche konsequentes Nichtrauchen, ausreichende Bewegung, Normalisierung des Körpergewichts, diätetische Maßnahmen sowie eventuell erforderliche Verhaltensänderungen im psychosozialen Bereich umfasst und andererseits die optimale Einstellung eines Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie sowie einer Hyperlipoproteinämie.

Durch eine medikamentöse Therapie kann das bestehende Missverhältnis zwischen Sauerstoffzufuhr und Sauerstoffbedarf des Herzmuskels verbessert werden. Betarezeptorenblocker führen zu einer Sauerstoffbedarfsreduktion durch ihre negativ chronotrope und inotrope Wirkung. Nitrate steigern die Durchblutung bzw. das Sauerstoffangebot, weil bei der Abnahme des venösen Blutangebots an das Herz die diastolische Wandspannung (Vorlast) sinkt und somit der periphere Strömungswiderstand vermindert werden kann. Calciumantagonisten senken den Sauerstoffbedarf durch Verminderung des Aortendrucks. Thrombozytenaggregationshemmer wie Azetylsalizylsäure werden zur Prophylaxe einer Koronarthrombose eingesetzt.

Die effektivste Therapie einer koronaren Durchblutungsstörung ist die Wiederherstellung der Blutzufuhr. Revaskularisationsmaßnahmen sind indiziert, wenn eine Angina pectoris und/oder eine objektive Myokardischämie vorliegen. Eine relative Indikation besteht bei Zustand nach erfolgreicher Thrombolyse und hochgradiger Residualstenose in einem großen Koronargefäß, sowie bei chronischer Koronarokklusion eines großen Gefäßes ohne komplette Infarzierung des Versorgungsgebietes (Kaltenbach et al. 2000). Die Wahl des Therapieverfahrens muss immer individuell getroffen werden.

Über viele Jahrzehnte war die aortokoronare Bypassoperation (CABG) die einzige effektive Behandlungsmöglichkeit der Mehrgefäßerkrankungen im Vergleich zur medikamentösen Therapie. Revolutioniert wurden die Behandlungsmöglichkeiten mit der Einführung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) 1977 durch Grüntzig (Grüntzig 1978) und ein zweites Mal mit der ersten Stentimplantation 1986 (Sigwart et al. 1987). Die Stentimplantation entwickelten sich zu der am häufigsten angewandten perkutanen Intervention für die Behandlung von KHK (Sigwart et al. 1987; Schömig et al. 1999; Di Mario et al. 2000; Poyen et al. 2003).

Der Erfolg einer PTCA wird durch die Restenose limitiert. Durch Stentimplantation und anschließender Antikoagulation ließ sich die Häufigkeit des Auftretens einer Rezidivstenose senken. Trotz dieser Tatsache stellt die Restenose weiterhin das Hauptproblem der Angioplastie dar (Poyen et al. 2003). Der Gebrauch von Stents hat in den letzten Jahren wegen der guten Kurzzeitergebnisse, der Möglichkeit abrupten Gefäßverschlüssen vorzubeugen und der Reduktion des Restenosorisikos zugenommen. Das Einbringen eines Stents scheint nur einen kurzen Stimulus zur Wiederverengung des Lumens zu bilden, dieser Prozess ist nach ca. 6 Wochen abgeschlossen. Klinische Daten bestätigen die bessere Langzeitprognose nach Stenting im Vergleich zur PTCA (Kastrati et al. 2000). Die neuesten Entwicklungen von Medikamente freisetzenden Stents (DES) oder der Brachytherapie, bei der radioaktive Stents eingesetzt werden, sind ein weiterer Schritt, um das Problem der Restenose zu lösen (Strnad 2002; Laroia et al. 2004).

Eine PTCA ist vor allem indiziert bei 1- oder 2- Gefäß-KHK mit proximalen kurzstreckigen Stenosen. Kommt es nach einer PTCA zu einem Dissektat mit einer Resteinengung von über 30% oder zu einer elastischen Rückstellung des überdehnten Gefäßsegmentes, kann eine Stentimplantation notwendig sein. Die Entscheidung hierzu hängt maßgeblich von dem Ausmaß der Gefäßsklerose, dem Gefäßverlauf (gerade oder kurvig) und dem Gefäßdurchmesser ab. Eine CABG ist indiziert bei signifikanter Hauptstammstenose und bei symptomatischer 2- oder 3-Gefäß-KHK mit sogenanntem Hauptstammäquivalent, wozu stammnahe Stenosen eines dominanten Ramus interventricularis anterior (RIVA) oder Ramus circumflexus (RCX) gezählt werden.

1.4 Thrombogenese

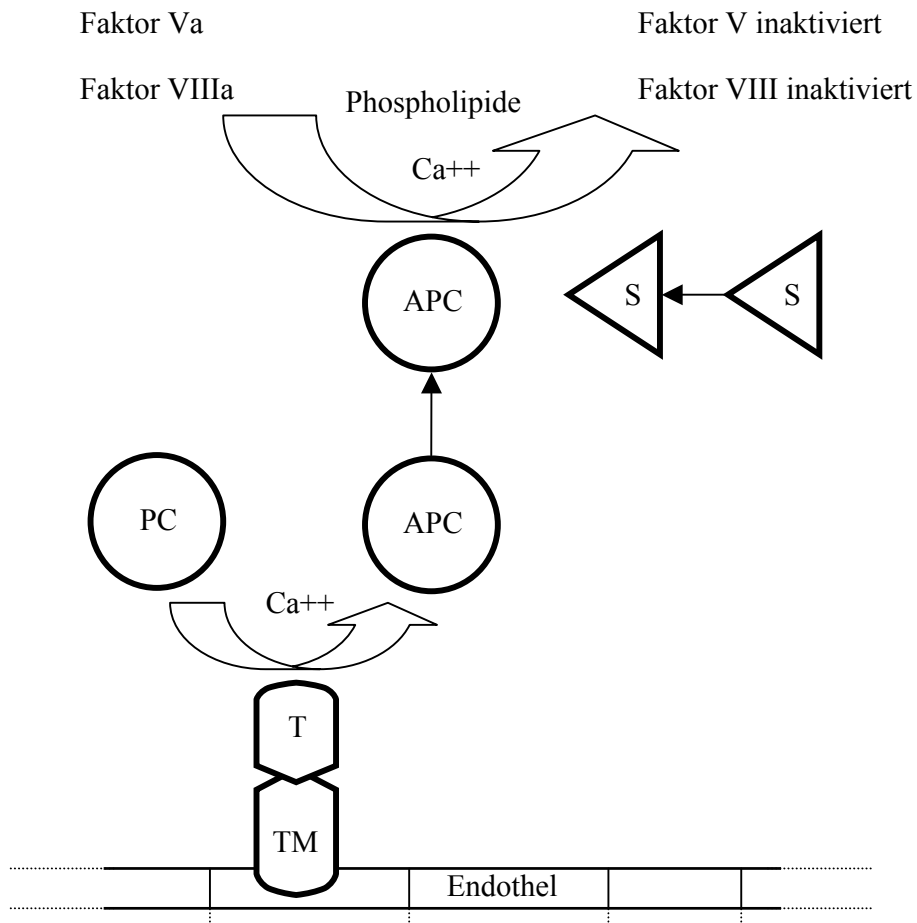
Virchow entwickelte 1850 die Trias der Thrombogenese, die grundsätzlich auch heute noch Gültigkeit hat. Demnach wird die Thrombusbildung durch Veränderungen des Gefäßendothels, durch Verlangsamung der Blutströmung und durch Veränderungen der Blutzusammensetzung im Sinne einer vermehrten Thrombinbildung gefördert. Nach den heutigen Erkenntnissen kommt dem dritten Punkt bei der Entstehung einer Thrombose eine besondere Bedeutung zu.

Unter physiologischen Bedingungen herrscht ein Gleichgewicht zwischen den prokoagulatorischen und den antikoagulatorischen Mechanismen. Eine Verschiebung des Gleichgewichts hin zu einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft tritt auf, wenn entweder die prokoagulatorischen Faktoren zunehmen oder die fibrinolytische Kapazität bzw. die antikoagulatorischen Faktoren abnehmen. Bei der intravasalen Hemmung von Thrombin spielen das Gefäßendothel und die Inhibitoren Antithrombin III und Protein C eine wichtige Rolle (Witt 1989).

1.5 Das Protein C System

Bei dem Protein C System handelt es sich um ein physiologisches Antikoagulationssystem innerhalb der Gerinnungskaskade. Die Funktion des Protein C als Regulator des plasmatischen Gerinnungssystems wurde Anfang der achtziger Jahre bekannt, als erstmals bei einer Familie mit erhöhtem Thromboserisiko ein angeborener Mangel des Proteins identifiziert wurde (Griffin et al. 1981). Protein C, dessen Synthese Vitamin-K-abhängig in der Leber erfolgt, wird durch Thrombin, das an den endothelialen Thrombinrezeptor Thrombomodulin gebunden ist, aktiviert (Abb. 1). Inhibierend wirkt aktiviertes Protein C durch proteolytische Spaltung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa (a = aktiviert), deren Wirkung hiermit inhibiert wird. Dazu werden negativ geladene Phospholipide, Ca^{2+} -Ionen und der Kofaktor Protein S benötigt (Witt 1989).

Abb. 1: Protein C Aktivierung und Inhibitorwirkung von aktiviertem Protein C und Protein S.



TM= Thrombomodulin; T= Thrombin; PC= Protein C; APC= aktiviertes Protein C;
S= Protein S; a= aktiviert

1.6 FVL 1691 G/A Genpolymorphismus

Bei der labordiagnostischen Abklärung hereditärer thrombembolischer Erkrankungen konnte bei ca. 15% der Patienten ein Mangel an Antithrombin III, Protein C, Protein S oder Hyperfibrinolyse gefunden werden (Bertina et al. 1994). Erst mit der Beschreibung der Resistenz des plasmatischen Gerinnungssystems gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz) durch Dahlbäck et al. 1993 (Dahlback et al. 1993) konnte ein Fortschritt in der Diagnostik erzielt werden. Bei Patienten mit erstmaliger tiefer Beinvenenthrombose wiesen 20% bis 40% eine APC-Resistenz auf (Svensson et al. 1994; Rosendaal et al. 1995; Ehrenforth et al. 1999). Die häufigste molekularbiologische Erklärung für das Auftreten einer APC-Resistenz entdeckte Bertina et al. (Bertina et al. 1994) im Jahre 1994. Es handelt sich um eine Punktmutation in Exon 10 des Faktor V Gens an der Nukleotidposition 1691, die nach ihrem niederländischen Entdeckungsort als Faktor V Leiden (FVL) bezeichnet wird. Dabei führt eine G/A Substitution zu einem Austausch der Aminosäure Arginin gegen Glutamin (Q) in Position 506 des Faktor V-Proteins. Dieser Aminosäureaustausch bedingt, dass die Faktor V-Mutante (FV:Q506) weniger effektiv durch APC inaktiviert wird als Faktor V-Wildtyp. Dies führt zu einer gesteigerten Thrombinbildung und somit zu einer Hyperkoagulabilität (Kalafatis et al. 1996).

Weitere Risikofaktoren, die zu einer erworbenen APC-Resistenz führen können, sind z.B. erhöhte Fibrinogenspiegel im Rahmen einer Entzündungsreaktion und erhöhte Plasmaspiegel des Faktor VIII. Auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva, eine Schwangerschaft, tumorassoziierte prokoagulatorische Effekte oder das Antiphospholipid-Syndrom können Ursache einer APC-Resistenz sein (De Lucia et al. 1997; De Mitro et al. 1999; Marcucci et al. 1999; Rosing et al. 1999; Male et al. 2001). Weitere Mutationen des Faktor V wie die A4070G Mutation können ebenfalls die Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C beeinflussen (Alhenc-Gelas et al. 1999).

1.6.1 FVL 1691 G/A Genpolymorphismus, arterielle Thrombembolien und Arteriosklerose

Die durch die FVL 1691 G/A Genvariante bedingte Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C ist die häufigste genetische Ursache für venöse Thrombosen, und scheint eine der häufigsten Erberkrankungen überhaupt zu sein (Griffin et al. 1981; Dahlback et al. 1993; Svensson et al. 1994; Zoller et al. 1994; Ridker et al. 1995; Nagy et al. 1997; De Stefano et al. 1998). Bisherige Untersuchungsergebnisse über die Auswirkung der durch den FVL 1691 G/A Genpolymorphismus bedingten Resistenz gegenüber APC auf arterielle Thrombosen und Arteriosklerose sind kontrovers. Schlaganfall und akute Verschlüsse peripherer Arterien der unteren Extremitäten zählen neben dem Myokardinfarkt zu den Komplikationen arterieller Thrombembolien, die mit dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus assoziiert sein können.

Während einige Studien eine solche Assoziation beschreiben (Ganesan et al. 1996; Nowak-Gottl et al. 1996; Eskandari et al. 1998; Margaglione et al. 1999; Kim et al. 2003), die bei jüngeren Patienten und unter Frauen besonders stark ausgeprägt war, zeigen andere Studien einen solchen Zusammenhang nicht (Kontula et al. 1995; Ridker et al. 1995; van der Bom et al. 1996; Cushman et al. 1998; Streifler et al. 2001; Juul et al. 2002; Pullmann et al. 2004). Ob dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus auch eine Rolle bei der Entstehung der Arteriosklerose zukommt ist noch nicht hinreichend beantwortet. Willeit et al. (Willeit et al. 2000) bestimmten in einer Untergruppe der Bruneck Studie den FVL 1691 G/A Genpolymorphismus als Risikofaktor für die fortgeschrittene Arteriosklerose (Stenosegrad >40%). In einem Tierversuch (Eitzman et al. 2005) wurde der FVL 1691 G/A Genpolymorphismus als Risikofaktor für arterielle Thrombose und Arteriosklerose identifiziert, dies galt allerdings nur für Träger des homozygoten AA-Genotyps. Marcucci et al. (Marcucci et al. 2005) fanden eine erhöhte Prävalenz der thrombotischen Risikofaktoren bei Patienten mit einer schweren Arteriosklerose der Arteria carotis. Der FVL 1691 G/A Genpolymorphismus war dabei aber kein unabhängiger Risikofaktor. In einer weiteren Studie (Voelzke et al. 2005) zeigte sich eine Interaktion zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und erhöhten

Werten für LDL- Cholesterol, die zu einem gesteigerten Risiko für Arteriosklerose führte. Der FVL 1691 G/A Genpolymorphismus allein war kein unabhängiger Risikofaktor.

Der Einfluss der durch den FVL 1691 G/A Genpolymorphismus bedingten Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C scheint auf arteriellen Thrombosen nicht so deutlich zu sein, wie auf venöse thrombotische Ereignisse. Die Bedeutung des FVL 1691 G/A Genpolymorphismus für die Prognose nach koronararteriellen Interventionen ist bislang noch nicht ausreichend untersucht worden.

1.7 Ziele dieser Studie

Mit der vorliegenden Studie soll der Frage nachgegangen werden, ob es einen Zusammenhang zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität nach koronararteriellen Interventionen gibt. Zudem sollen Prädiktoren für die Mortalität und Morbidität von Patienten mit KHK, die sich einer interventionellen Therapie unterzogen haben, bestimmt werden.

2. Methoden

Für diese Kohortenstudie wurden 1038 konsekutive Patienten mit KHK rekrutiert, die sich in dem Zeitraum zwischen August 1995 und Dezember 1997 einer interventionellen Therapie im Herz- und Diabeteszentrum Mecklenburg-Vorpommern in Karlsburg unterzogen hatten. Alle Patienten waren Einwohner Mecklenburg-Vorpommerns. Über die Charakteristik der Patienten wurde bereits berichtet (Voelzke et al. 2005). Das Studienprotokoll ist vereinbar mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki (Association 2002). Die Ethikkommission der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald hatte keine Vorbehalte gegen die Durchführung der Studie. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie.

Bei allen Patienten wurde zuvor mittels Koronarangiographie eine KHK diagnostiziert. Die Indikation zum jeweiligen Therapieverfahren wurde gemeinsam von erfahrenen Kardiologen und Kardiochirurgen auf einer kardiochirurgischen

Konferenz gestellt. Für die Studie wurden alle Patienten einen Tag vor der Koronarintervention rekrutiert.

Die Studienpopulation beinhaltet 499 Patienten mit Ballonangioplastie. Das Einschlusskriterium war eine primäre PTCA an einem nativen Gefäß. Darüber hinaus umfasst die Studie 294 Patienten mit sekundärer Stentimplantation und 245 Patienten, die sich einer CABG unterzogen haben. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer wiederholten CABG.

Aus der Gruppe der initial eingeschlossenen Patienten konnten die Follow-up Daten von 990 (95%) vollständig ausgewertet werden. Von weiteren 15 (1%) Patienten lag keine DNA-Analyse vor, somit besteht die Studienpopulation mit vollständiger Information für Exposition und Prognose aus 975 Patienten.

Anamnestische und klinische Daten, Informationen über vorliegende kardiovaskuläre Risikofaktoren, über das Ausmaß der KHK, sowie über den jeweiligen Eingriff wurden den Krankenakten entnommen. Zu den klinischen Daten zählten der Blutdruck am Tag des stationären Aufenthaltes vor der Intervention, sowie die Serumspiegel für Triglyceride, Cholesterol, High Density Lipoprotein (HDL)- und Low Density Lipoprotein (LDL)- Cholesterol. Die Cholesterol- und HDL-Cholesterol-Spiegel wurden photometrisch bestimmt (Cobas Mira plus, F.Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland) und das LDL-Cholesterol mit der Friedewald Gleichung berechnet (Friedewald et al. 1972). Aus der Größe (m) und dem Gewicht (kg) der Patienten wurde der Body-Mass-Index (BMI) berechnet $[\text{kg}/(\text{m})^2]$. Als weitere Risikofaktoren wurde eine bestehende arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus erfasst.

Die vor dem Eingriff durchgeführte Koronarangiographie lieferte Informationen über das Ausmaß der KHK (Ein- oder Mehrgefäß-Erkrankung). Eine KHK lag vor, wenn mindestens ein Koronargefäß eine Stenosierung mit einer Lumeneinengung von mindestens 50% aufwies. Mit der Laevokardiographie wurden vorliegende Störungen der linksventrikulären Wandbewegung sowie die LVEF erhoben. Die LVEF wurde mittels Laevoventrikulogramm in der 30° Rechts-Anterior-Oblique (RAO) Projektion bestimmt (Colle et al. 1984). Dem Katheterbericht wurde

entnommen, an welchem Gefäß die PTCA mit oder ohne Stentimplantation durchgeführt wurde (Hauptstamm (HS), RIVA, Ramus diagonalis (RD), Ramus intermedius (RI), RCX, rechte Koronararterie (RCA), Ramus interventricularis posterior (RIVP)). Dem Operationsbericht wurden Angaben über die versorgten Gefäße, über die Anzahl der Bypässe und den Bypasstyp (linke Arteria mammaria interna (LIMA), rechte Arteria mammaria interna (RIMA), Venenbypässe) entnommen.

2.1 Therapiemethoden

2.1.1 PTCA

Bei allen Patienten wurden vor Beginn des Eingriffs 10.000 IU Heparin intraarteriell appliziert. Über einen Führungskatheter wurde ein Führungsdraht in das stenosierte Gefäßsegment eingebracht. Anschließend wurde ein Ballonkatheter über den liegenden Draht in die Stenose geführt und entfaltet. Das Ergebnis der Dilatation wurde angiographisch kontrolliert. Bei einer Residualstenose < 50% wurde die Behandlung erfolgreich beendet. Das Einführungsbesteck in der Leiste wurde nach 4-6 h gezogen und ein Druckverband angelegt. Nach der Entlassung wurde ASS 100 mg bzw., falls aus anderen Gründen (z.B. Vorhofflimmern oder hochgradig eingeschränkte LVEF) indiziert, ein Cumarinderivat verschrieben.

2.1.2 Stentimplantation

Stents wurden auf den Ballonkatheter aufgebracht und in den Bereich der Stenose vorgeschoben. Dort wurden sie in die Gefäßwand appliziert, um das Gefäß geöffnet zu halten. Das weitere Vorgehen entspricht dem der PTCA. Nach der Entlassung wurde ASS 100 mg und Ticlopidin 2 x 250 mg für die folgenden 28 Tage verschrieben. Nach diesem Zeitraum sollte mit der chronischen Antikoagulation fortgefahren werden.

2.1.3 CABG

Nach Einleitung der Anästhesie erfolgte der Zugang über eine mediane Längssternotomie. Heparin wurde in einer Dosis von 2-3 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die Überbrückung der Koronarstenose erfolgte mittels autologer

Arterien bzw. Venen. Es wurden Teilstücke der rechten oder der linken Arteria mammaria bzw. der Vena saphena magna verwendet. Die koronaren Anastomosen wurden unter extrakorporaler Zirkulation am Herzen unter Kardioplegie und moderater Hypothermie durchgeführt. Am Ende der Operation wurde der Zugang mittels Drahtzerclage verschlossen. Über die Anzahl der Bypässe, die für eine vollständige Revaskularisation notwendig waren, wurde von den Chirurgen individuell für jeden Patienten während der Operation entschieden. Die durchschnittliche Anzahl der Grafts pro Patient betrug 2.9 ± 0.9 . Bei 220 der 245 Patienten wurden insgesamt 237 Arteria-mammaria-interna-Bypässe verwendet. Nach der Entlassung wurde eine dauerhafte antikoagulatorische Einstellung mit ASS 100 mg empfohlen. Wenn eine Indikation für Cumarinderivate bestand, so wurde eine Einstellung darauf bevorzugt.

2.2 Genetische Analyse

Allen Studienteilnehmern wurden Blutproben entnommen. Die genetischen Analysen wurden durch Labormitarbeiter durchgeführt, denen die klinischen Daten der Patienten nicht bekannt waren. Die DNA wurde aus venösen Blutproben extrahiert und der FVL 1691 G/A Genotyp wurde mittels Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP) Polymerasenkettenreaktion (PCR) bestimmt (Schröder et al. 1996). Die Träger des FVL 1691 GA Genotyps und des FVL 1691 AA Genotyps wurden in einer Gruppe zusammengefasst.

2.3 Follow-up

Die Follow-up Informationen wurden zwischen dem 1. September 2003 und dem 31. März 2004 gesammelt.

Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität. Der sekundäre Endpunkt setzte sich zusammen aus sogenannten major adverse cardiac events (MACE) und beinhaltete Tod durch eine kardiovaskuläre Ursache, einen inzidenten Herzinfarkt oder eine erneute Revaskularisation eines ursprünglich behandelten Gefäßes (TVR) durch eine PTCA mit und ohne Stentimplantation bzw. durch eine erneute CABG während des

Follow-up. Das Sammeln der Follow-up Daten wurde in folgenden Schritten durchgeführt:

Zunächst wurden Informationen über das Erreichen eines oder mehrerer Endpunkte der Patienten aus den Krankenakten des Herz- und Diabeteszentrums Mecklenburg-Vorpommern in Karlsburg entnommen. Dabei wurde, wenn ein erneuter Eingriff durchgeführt wurde, neben dem Datum der Operation protokolliert, an welchen Gefäßen interveniert wurde. Des Weiteren wurde registriert, ob es sich dabei um eine Läsion handelte, die bereits initial behandelt wurde. Zudem wurde dokumentiert, ob eine Symptomatik zur Intervention führte und ob vor dem Eingriff ein Ischämienachweis durchgeführt wurde. Handelte es sich bei der erneuten Intervention um eine PTCA, wurden zusätzlich der unmittelbare Erfolg, die Implantation eines Stents und die Anwendung anderer Verfahren, wie z.B. Rotablation vermerkt.

Die Entscheidung über das Vorliegen eines Myokardinfarktes richtet sich nach der Definition der European Society of Cardiology und des American College of Cardiology (Alpert et al. 2000). Hatte der Patient einen Myokardinfarkt erlitten, wurde das Datum und die Lokalisation des Infarktes (Vorderwand, Hinterwand, lateral) protokolliert. Als Kriterien wurden die Symptomatik (Infarkttypische Beschwerden), das EKG (ST-Hebung, T-Wellenverlauf, Q im Verlauf) und die Enzymdiagnostik (Kreatinkinase (CK)-Anstieg auf das 2fache der Norm, Aspartataminotransferase (ASAT)-Anstieg auf das 2fache der Norm, Laktatdehydrogenase (LDH)-Anstieg auf das 2fache der Norm, Troponinanstieg auf das 3fache der Norm und die Leukozyten zum frühesten Zeitpunkt (Gpt/ml)) herangezogen und dokumentiert. Zudem wurde vermerkt, ob eine Lysetherapie oder eine Akutintervention stattgefunden hat. War dies der Fall, wurde das therapierte Gefäß dokumentiert. Im Fall des Todes eines Patienten wurden Todestag und Todesursache der Krankenakte entnommen.

In einem nächsten Schritt wurden die Hausärzte der Patienten schriftlich und bei fehlender Resonanz telefonisch kontaktiert, um Informationen über den Vitalstatus oder das Erreichen von Endpunkten seit dem letzten Aufenthalt im Karlsburger

Klinikum des Patienten zu erhalten. Konnte der Hausarzt nicht ermittelt werden, oder erfolgte keine Antwort, wurden telefonisch die Patienten selbst bzw. deren Angehörige um diese Auskünfte gebeten. Konnte kein Kontakt zu einem Patienten z.B. auf Grund eines Umzugs hergestellt werden, so wurde über die Einwohnermeldeämter der Vitalstatus bzw. die neue Anschrift des Patienten ermittelt. Ergaben diese Recherchen, dass außerhalb des Karlsburger Klinikums eine Intervention durchgeführt oder der Patient aufgrund eines Myokardinfarktes in ein anderes Krankenhaus eingeliefert wurde, so wurden von diesen Kliniken die entsprechenden Unterlagen des Patienten (Katheterprotokolle, Epikrisen) angefordert.

Über die Gesundheitsämter wurden die Todesbescheinigungen der verstorbenen Patienten eingeholt und die Todesursache sowie der Todeszeitpunkt dokumentiert. Die Genehmigung zur Einholung der Daten der Teilnehmer dieser Studie über die Einwohnermeldeämter bzw. Gesundheitsämter wurde von dem Innenministerium bzw. Sozialministerium Mecklenburg-Vorpommerns erteilt.

Die klinischen Basisdaten der Patienten waren den Mitarbeitern, die die Follow-up Informationen einholten nicht bekannt. Die kumulative Follow-up Zeit betrug 6377 Patientenjahre, mit einem durchschnittlichen Zeitraum von 6.4 ± 1.8 Jahren.

2.4 Statistik

Patientendaten als quantitative Parameter werden als Median \pm Interquartilbereich angegeben, qualitative Parameter als Prozentwerte oder absolute Zahlen. Die Patienten wurden in Gruppen entsprechend ihrem FVL 1691 G/A Genotyp eingeteilt, in der einen Gruppe die Patienten mit GG- Genotyp und in der anderen die Patienten mit AA- und GA- Genotyp. Vergleiche zwischen den Gruppen erfolgten durch Verwendung des χ^2 -Testes für kategorische Daten oder der Varianzanalyse (ANOVA) für intervallskalierte Daten. Das kumulative Überleben und das kumulative ereignisfreie Überleben der Gruppen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode verglichen. Zunächst wurde die allgemeine Überlebenskurve nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet, die angibt, welcher Anteil der beobachteten Patienten mit bzw. ohne die FVL 1691 G/A Mutation nach der Koronarintervention

noch am Leben ist. Im nächsten Schritt wurde die Überlebenskurve für den sekundären Endpunkt ermittelt. Die Patienten, die an einer nichtkardialen Ursache gestorben waren, wurden von der Analyse für den sekundären Endpunkt ausgeschlossen. Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier berücksichtigt die Information aller Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum. Der erste Teil der Überlebenszeitkurve stellt eine relativ genaue Schätzung dar, weil er sich auf viele Patienten bezieht. Der letzte Teil der Kurve bezieht sich häufig nur noch auf wenige Patienten mit entsprechend langer Beobachtungszeit und ist deshalb mit einer größeren Ungenauigkeit behaftet. Aus diesem Grund werden die Überlebenskurven hier nur bis zu einem Zeitraum von 7 Jahren dargestellt. Die graphische Darstellung der Überlebenszeitkurve erfolgt in Form einer umgekehrten Summenhäufigkeitsfunktion. Mit dem Log-Rank-Test wurden die beobachteten Unterschiede in der Überlebenszeitkurve auf ihre statistische Signifikanz überprüft. Dieser Test berücksichtigte ebenfalls die Informationen, die aus den sogenannten zensierten Daten entnommen wurden. Zensierte Daten sind Daten mit zunächst vorläufigem Charakter, weil die betreffenden Patienten noch nicht verstorben sind, die sekundären Endpunkte noch nicht erreicht haben oder sich der weiteren Beobachtung entzogen haben.

Mögliche Zusammenhänge zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und den Endpunkten unter Berücksichtigung wichtiger Confounder wurden mit der Cox-Regressionsanalyse ermittelt. Dabei war die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses die abhängige Variable. Die Daten der Personen, die keinen Endpunkt erreichten, wurden zensiert. Die Schätzung der Signifikanz erfolgt durch die Wald Statistik. Die Hazard Ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervall wurde für alle Variablen berechnet. Als Confounder wurden folgende Parameter in das Modell einbezogen: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, arterielle Hypertonie, systolischer und diastolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Triglyceride, Cholesterol, HDL- und LDL-Cholesterol, LVEF, Dringlichkeit der Operation und der Stenosegrad der therapierten Gefäße vor dem Eingriff. Um Multikollinearität zu vermeiden, wurde die Blutdruckamplitude und nicht der systolische und diastolische Blutdruck separat verwendet. Wegen fehlender Daten in einigen Variablen mussten für den primären

Endpunkt 35 (3,5%) Patienten und für die sekundären Endpunkte 32 (3,2%) Patienten von den Regressionsanalysen ausgeschlossen werden.

Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt. Für die statistische Analyse wurde die SPSS-Software Version 11.5 (SPSS GmbH, München, Deutschland) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Basisdaten

In der Studienpopulation waren 762 (78,2%) der Patienten Männer, 213 (21,8%) Frauen. Die Patienten waren zwischen 30 und 86 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug $61,3 \pm 8,9$ Jahre. Bei 467 (47,9%) Patienten wurde eine PTCA ohne, und bei 275 (28,2%) mit einer Stentimplantation vorgenommen, bei 233 (23,9%) der Patienten eine CABG durchgeführt.

Die genetische Analyse ergab, dass 921 (93,0%) der Patienten den GG-Wildtyp aufwiesen, 53 (5,4%) heterozygot für den FVL 1691 G/A Genpolymorphismus waren und 1 Patient (0,1%) homozygot.

Die FVL 1691 G/A Genotypgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich klinischer Basisdaten wie Alter, Geschlecht oder BMI. Auch die Prävalenz der arteriellen Hypertonie, des Diabetes mellitus, des Nikotinabusus und eines Myokardinfarktes in der Angiographie unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Bei 267 (27,6%) Patienten lag eine Ein-Gefäß-KHK, bei 323 (33,4%) eine Zwei-Gefäß-KHK und bei 378 (39,0%) eine Drei-Gefäß-KHK vor. Drei-Gefäß-KHK waren zwar tendenziell häufiger unter den Trägern der FVL 1691 G/A Genvariante, dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Die Häufigkeiten eines Eingriffes an RIVA, RCX oder RCA unterschieden sich ebenso nicht signifikant in den Gruppen (Tabelle 1). Der systolische und diastolische Blutdruck der Patienten war in den verschiedenen Gruppen vergleichbar, auch die LVEF und die Triglyceridwerte unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Bei der Lipidverteilung zeigten sich signifikante Unterschiede. Sowohl die Werte für des Gesamtcholesterol, LDL-Cholesterol als auch des HDL-Cholesterol waren bei Trägern des A-Allels im Vergleich zu den Nichtträgern erhöht.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika

	FVL 1691 GG Genotyp n = 921	FVL 1691 GA bzw. AA Genotyp n = 54	p *
Alter [Jahre]	62,0 ± 11,0	61,5 ± 11,0	0,654
Geschlecht (männlich)	721 (78,3%)	41 (75,9%)	0,684
BMI [kg/m ²]	27,7 ± 4,5	27,8 ± 5,6	0,245
Triglyceride [mmol/l]	2,0 ± 1,4	1,7 ± 1,1	0,146
Cholesterol [mmol/l]	5,8 ± 1,7	6,3 ± 1,9	0,011
LDL-Cholesterol [mmol/l]	3,8 ± 1,6	4,4 ± 1,4	<0,01
HDL-Cholesterol [mmol/l]	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,024
Systol. Blutdruck [mmHg]	130,0 ± 25,0	130,0 ± 20,0	0,669
Diastol. Blutdruck [mmHg]	80,8 ± 10,0	80,0 ± 11,25	0,320
Arterielle Hypertonie	547 (59,5%)	32 (59,3%)	0,977
Diabetes mellitus	229 (24,9%)	10 (18,5%)	0,292
Nikotinabusus	242 (26,4%)	13 (24,1%)	0,707
Schwere der Erkrankung:			0,481
Ein-Gefäß-KHK	251 (27,5%)	16 (29,6%)	
Zwei-Gefäß-KHK	309 (33,8%)	14 (25,9%)	
Drei-Gefäß-KHK	354 (38,7%)	24 (44,4%)	
Betroffene Gefäße:			
RIVA	736 (79,9%)	40 (74,1%)	0,301
RCX	581 (63,1%)	33 (61,1%)	0,770
RCA	603 (65,5%)	39 (72,2%)	0,314
LVEF [%]	57,0 ± 23,0	60,6 ± 19,0	0,721
MI	618 (67,2%)	37 (68,5%)	0,838

* Testverfahren: χ^2 -Test bzw. Varianzanalyse (ANOVA)

Median ± Interquartilbereich (kontinuierliche Variablen/ Anzahl (%) kategoriale Variablen)

BMI= Body Mass Index; LDL= low density lipoprotein; HDL= high density lipoprotein;

Systol.= Systolischer; Diastol.= Diastolischer; KHK= koronare Herzerkrankung;

RIVA= Ramus interventricularis anterior; RCX= Ramus circumflexus; RCA= Arteria coronaria dextra; LVEF = Ejektionsfraktion; MI= Myokardinfarkt.

3.2 Analyse des primären Endpunktes

Im Beobachtungszeitraum verstarben 19,4% der Patienten. Dabei waren 185 (20,1%) Träger des GG-Genotyps und 4 (7,4%) Träger des A-Allels ($p=0,06$) (Abbildung 2). Als Prädiktoren für die 7-Jahresmortalität wurden das zunehmende Alter, Diabetes mellitus, aktueller Nikotinabusus, erhöhter LDL-Cholesterolspiegel, die erhöhte Blutdruckamplitude, eine 3-Gefäß-KHK und eine verminderte LVEF ermittelt. Der FVL 1691 G/A Genpolymorphismus wurde nicht als unabhängiger Risikofaktor identifiziert (Tabelle 2). Es zeigte sich eine tendenzielle Assoziation zwischen dem FVL 1691 A-Allel und Mortalität. Dabei zeigte sich für die Träger des A-Allels mit zunehmendem Alter einen Überlebensvorteil, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Abbildung 2: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von dem FVL 1691 Genotyp

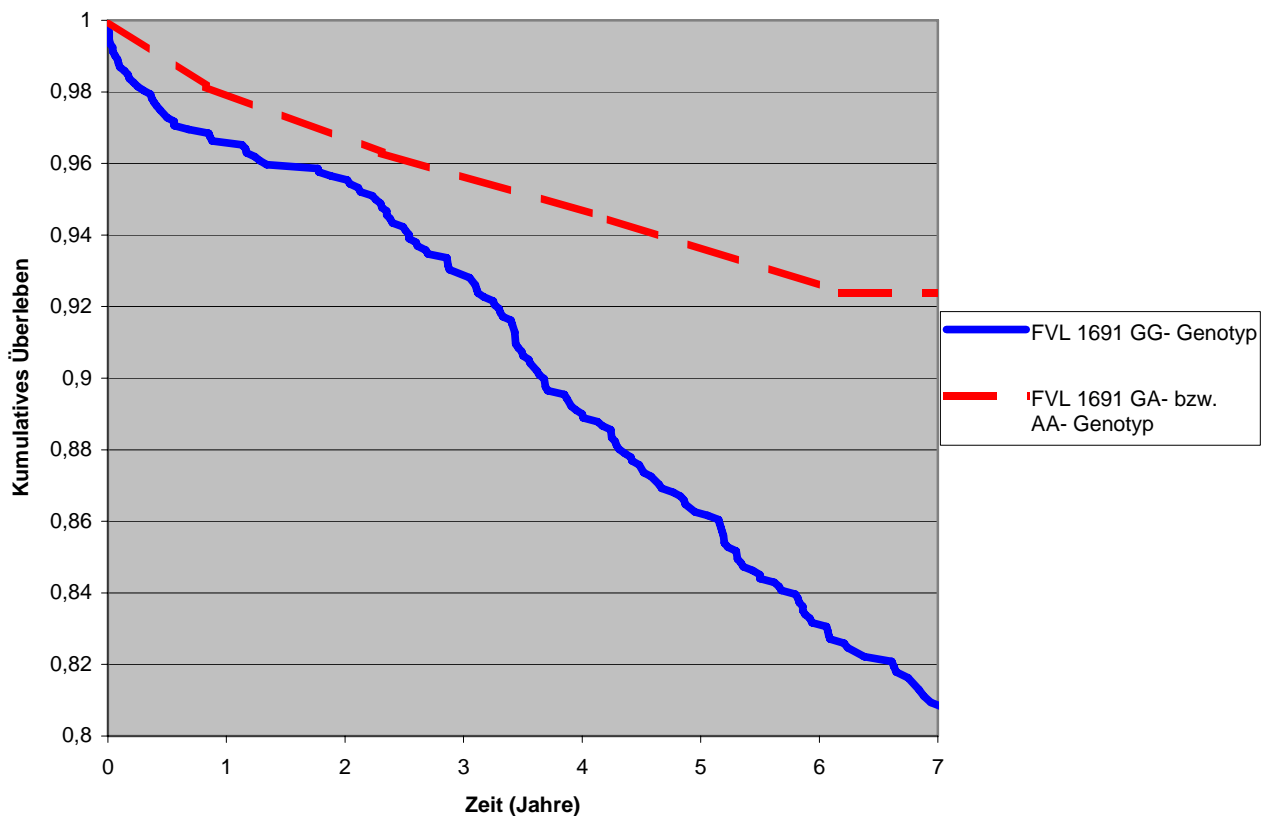


Tabelle 2: Unabhängige Risikofaktoren für den primären Endpunkt Mortalität

	HR	95 %- Konfidenzintervall		p
		unterer	oberer	
Art der Intervention:				
CABG (Referenz)				
PTCA	1,04	0,71	1,54	0,84
Stent	1,03	0,66	1,61	0,91
Alter:				
< 50 Jahre (Referenz)				
50- < 60	1,85	0,81	4,22	0,15
60- < 70	3,44	1,56	7,56	<0,05
≥ 70	6,06	2,63	13,99	<0,05
Geschlecht (männlich)	0,91	0,67	1,30	0,61
Arterielle Hypertonie	0,82	0,60	1,13	0,54
Diabetes mellitus	1,92	1,40	2,63	<0,05
Nikotinabusus:				
Nichtraucher (Referenz)				
Ehemalige Raucher	1,03	0,71	1,51	0,87
Raucher	1,53	1,04	2,26	<0,05
BMI [kg/m ²]	1,00	0,96	1,05	0,88
LDL-Cholesterol [mmol/l]	1,17	1,04	1,31	<0,05
Blutdruckamplitude [mmHg]	1,02	1,01	1,03	<0,05
Schwere der KHK:				
1-Gefäß-KHK (Referenz)				
2-Gefäß-KHK	1,47	0,95	2,25	0,08
3-Gefäß-KHK	1,56	1,01	2,42	<0,05
LVEF				
≥ 60% (Referenz)				
< 40%	3,04	2,01	4,40	<0,05
40- < 50%	1,43	0,94	2,18	<0,05
50-60%	1,23	0,78	1,91	0,10
FVL (GG-Genotyp)	0,39	0,14	1,05	0,06

HR= Hazard Ratio; CABG= aortokoronare Bypassoperation; PTCA= perkutane transluminale Koronarangiographie; BMI= Body Mass Index; LDL= Low density lipoprotein; KHK= koronare Herzerkrankung; LVEF= Ejektionsfraktion; FVL= Faktor V Leiden

3.4 Analyse des sekundären Endpunktes

Die Inzidenz des sekundären Endpunktes betrug 54,1%. 7,3% Patienten erlitten während des Follow-up Zeitraums einen Myokardinfarkt. Eine perkutane koronare Intervention (PCI) als TVR wurde bei 32,1% der Patienten vorgenommen. Insgesamt wurden bei 45,7% eine PCI durchgeführt, bei 36,2% auf Grund von Symptomen. Eine CABG war bei 11,5% der Patienten erforderlich.

Für das Auftreten des sekundären Endpunktes zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den FVL 1691 G/A Genotypgruppen (Abbildung 3).

Als unabhängiger Faktor für das Erreichen des sekundären Endpunktes wurde die Art des Eingriffs ermittelt, dabei hatten die Patienten mit Stenting im Vergleich zu den PTCA Patienten ein geringeres und die CABG Patienten das geringste Auftreten eines MACE. Als weitere Risikofaktoren wurden das Alter, ein erhöhter LDL-Cholesterolspiegel und eine verminderte LVEF bestimmt. Die Blutdruckamplitude und die 3-Gefäßerkrankung wiesen eine grenzwertige Signifikanz auf (Tabelle 3).

Abbildung 3: Kumulatives ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von dem FVL 1691 Genotyp

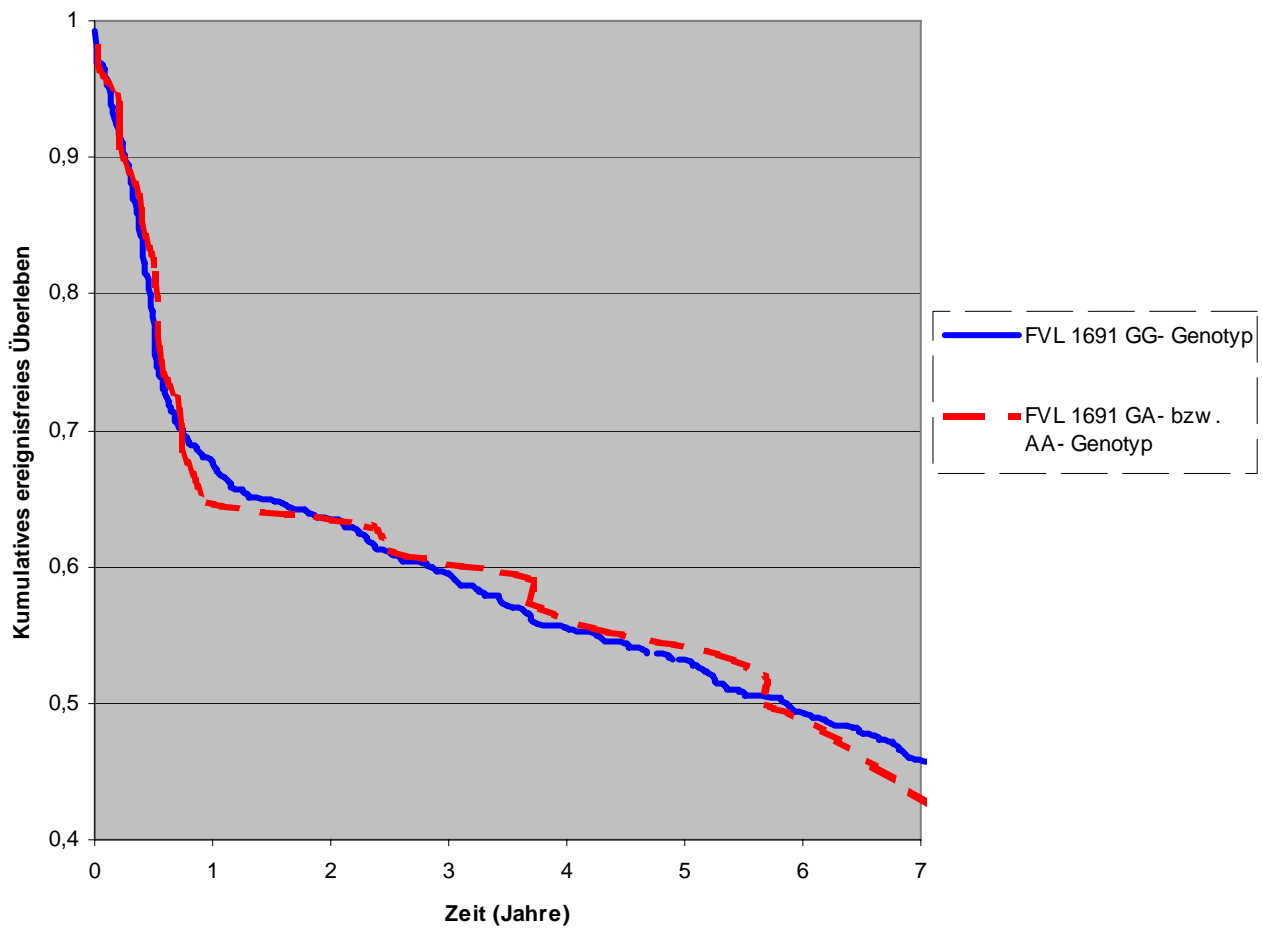


Tabelle 3: Unabhängige Risikofaktoren für den sekundären Endpunkt MACE

	HR	95 %- Konfidenzintervall		p
		unterer	oberer	
Art der Intervention:				
CABG (Referenz)				
PTCA	3,00	2,29	3,95	<0,05
Stent	1,95	1,44	2,64	<0,05
Alter (Ref. < 50 Jahre)				
50- < 60	1,12	0,79	1,58	0,52
60- < 70	1,27	0,91	1,77	0,16
≥ 70	1,49	1,02	2,19	<0,05
Geschlecht (männlich)	1,12	0,90	1,58	0,30
Arterielle Hypertonie	1,00	0,84	1,21	0,96
Diabetes mellitus	1,20	0,98	1,48	0,08
Nikotinabusus:				
Nichtraucher (Referenz)				
Ehemalige Raucher	0,91	0,73	1,14	0,43
Raucher	1,04	0,82	1,31	0,75
BMI [kg/m ²]	1,00	0,99	1,03	0,53
LDL-Cholesterol [mmol/l]	1,11	1,04	1,20	<0,05
Blutdruckamplitude [mmHg]	1,01	1,00	1,01	0,05
Schwere der KHK:				
1-Gefäß-KHK (Referenz)				
2-Gefäß-KHK	1,25	1,00	1,56	0,16
3-Gefäß-KHK	1,19	0,94	1,51	0,05
LVEF				
≥ 60% (Referenz)				
< 40%	1,44	1,13	1,84	<0,05
40- < 50%	0,99	0,77	1,28	<0,05
50-60%	1,30	1,03	1,65	0,95
FVL (GG-Genotyp)	0,94	0,64	1,40	0,75

HR= Hazard Ratio; p= Signifikanz; Ref.= Referenz; BMI= Body Mass Index; LDL= low density lipoprotein; KHK= koronare Herzerkrankung; LVEF= Ejektionsfraktion; FVL= Faktor V Leiden

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und dem Risiko für das Erreichen der Endpunkte festgestellt. Es zeigte sich lediglich andeutungsweise eine Assoziation zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und dem primären Endpunkt. Dabei hatten Träger des A-Allels mit zunehmendem Alter ein etwas geringeres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit dem FVL 1691 GG-Genotyp.

Des Weiteren wurden in der vorliegenden Studie als Prädiktoren für die 7-Jahresmortalität das zunehmende Alter, Diabetes mellitus, aktueller Nikotinabusus, ein erhöhter LDL-Cholesterolspiegel, eine erhöhte Blutdruckamplitude, das Vorliegen einer 3-Gefäßerkrankung und eine verminderte LVEF festgestellt. Für das Erreichen eines MACE wurden die Art der Intervention, das zunehmende Alter, eine erhöhte LDL-Cholesterolspiegel und eine verminderte Ejektionsfraktion als Prädiktoren ermittelt.

4.2 Die Rolle des Hämostasesystems für die KHK

Hämostasestörungen sind an der Entstehung der KHK und des akuten Koronarsyndroms wesentlich beteiligt. Eine Vielzahl klinischer Studien belegt, dass das Muster gesteigerter Aktivierung der Thrombozyten, der Fibrinbildung und des Fibrinolysesystems, sowie erhöhte Spiegel prokoagulatorischer Plasmaproteine mit akuten Koronarsyndromen assoziiert sind (van de Loo 1995; Miller et al. 1996; Wang et al. 1997; MacCallum et al. 1999). Die Hämostase steht in enger Wechselbeziehung zu weiteren Regelsystemen, die Entstehung und Verlauf der KHK und deren Komplikationen mitbestimmen. Zu ihnen gehören die vaskulären Regulatoren, der Fettstoffwechsel, der insulingesteuerte Metabolismus, der Homocysteinstoffwechsel und das inflammatorische System. Auch diese Regelsysteme unterliegen einer erheblichen genetischen Variabilität.

4.3 Die Rolle von genetischen Faktoren für die KHK

Die traditionellen Risikofaktoren wie beispielsweise Hypercholesterolämie, Bluthochdruck und Rauchen können nur einen Anteil von circa 50% des Risikos eine KHK zu entwickeln erklären (Kuller 1976). Der hohe Stellenwert des Vorliegens einer KHK in der Familienanamnese für die Prädisposition des Koronarrisikos verdeutlicht, dass genetische Faktoren im Rahmen der multifaktoriellen Ätiologie und der komplexen Pathogenese der KHK und deren Komplikationen eine wesentliche Rolle spielen (Hellstern et al. 2001). So wurde beispielsweise ein Polymorphismus im Interleukin-1 β -Gen bekannt, welches über Interleukin 1 β die Produktion von Fibrinogen, C-reaktivem Protein und anderen inflammatorischen Markern induziert und mit einem erhöhten Infarktisiko einhergeht (Iacoviello 1999). Die Prognose nach CABG wird durch den Angiotensin-Converting-Enzym I/D Polymorphismus beeinflusst (Voelzke et al. 2002).

Bei der Entstehung einer KHK spielen meist unterschiedliche genetische Ursachen eine Rolle, darunter einzeln auftretende Genmutationen, der kombinierte Effekt von mehr als einer Mutation und die Interaktion von mehreren Genen mit Umweltfaktoren wie beispielsweise Lebensalter, Ernährung, Nikotin- oder Alkoholkonsum, körperlicher Trainingszustand, Stress, Hormone, Arzneimittel und entzündungsfördernde Noxen (Doggen et al. 1998; Glueck et al. 1999; Lashley 1999; Hellstern et al. 2001; Petrovic et al. 2001; Butt et al. 2003).

Auch Komplikationen nach PCI und CABG könnten durch genetische Faktoren mitbeeinflusst werden. Es wurde berichtet, dass auch das Risiko einer Restenose durch genetische Faktoren, wie beispielsweise dem Angiotensinogen 235 M/T Polymorphismus erhöht wird (Voelzke et al. 2000; Hertwig et al. 2002).

4.4 Die Rolle von genetischen Faktoren des Hämostasesystems für die KHK

Neben biochemischen Parametern wurden in den letzten Jahren zahlreiche Genpolymorphismen von Elementen des Gerinnungssystems und ihre Assoziation zum koronaren Risiko untersucht. Hierzu gehören Polymorphismen der

Thrombozyten-Glykoproteine, der Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Prothrombin, Faktor V, VIII und XIII, sowie des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors-1 und des Tissue-Type-Plasminogenaktivators. Obwohl einige Fall-Kontrollstudien entsprechende Assoziationen aufzeigten, konnte bislang keiner der untersuchten Polymorphismen als eindeutiger Risikofaktor für KHK identifiziert werden (Carter et al. 1996; Weiss et al. 1996; Feng et al. 1999; Redondo et al. 1999; Ridker et al. 1999; Mikkelsen et al. 2000; Hellstern et al. 2001; Voelzke et al. 2003).

4.5 FVL 1691 G/A Genpolymorphismus

Die Prävalenz des FVL 1691 G/A Genpolymorphismus beträgt unter den Thrombosepatienten 20-50% (Zoller et al. 1995), während die Prävalenz in der europäischen Bevölkerung zwischen 2-9% liegt. In der Bevölkerung Nordostdeutschlands, aus der die Teilnehmer der vorliegenden Studie stammen, wurde eine Prävalenz von 7% ermittelt (Rees et al. 1995; Herrmann et al. 1997).

Eine Heterozygotie des FVL 1691 G/A Genpolymorphismus erhöht das thrombogene Risiko um das 5-10fache, hingegen führt die homozygote Form der Mutation zu einem 50-100fach gesteigerten Thromboserisiko (Dahlback et al. 1993; Koster et al. 1993; Bertina et al. 1994; Svensson et al. 1994; Ridker et al. 1995; Rosendaal et al. 1995). Thrombemboliepatienten mit der FVL 1691 G/A Genvariante entwickeln die ersten Symptome in jüngeren Jahren, haben eine erhöhte Rezidivrate und ausgeprägtere Befunde als Patienten ohne diese genetische Veränderung (Ma et al. 1995; Pindur et al. 1997).

Die Thromboseneigung unter den Trägern des A-Allels scheint sowohl durch zusätzliche genetische Faktoren, wie einer Mutation des Prothrombin G20210A, der Methylentetrahydrofolatreduktase C677T (Ferraresi et al. 1997; Scharrer 1997; Tosetto et al. 1998; Glueck et al. 1999) oder eines Protein C Mangels (Koeleman et al. 1994) gesteigert zu werden. Ebenso verstärken nicht genetische Faktoren wie Schwangerschaft (Bokarewa et al. 1996), orale Kontrazeption (Vandenbroucke et al. 1994; Rosendaal et al. 1995; Schramm et al. 1997; Herrington et al. 2002) oder Hormonersatztherapie (Glueck et al. 1999; Herrington et al. 2002) und

kardiovaskuläre Risikofaktoren wie beispielsweise Rauchen die Thromboseneigung (Rosendaal et al. 1995; Doggen et al. 1998; Inbal et al. 1999).

4.6 FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und KHK

4.6.1 FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und Mortalität

Es wurden bisher nur wenige Studien veröffentlicht, die den Zusammenhang zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und Mortalität untersuchen. Eine prospektive Studie von Roest et al. (Roest et al. 1999) untersuchte Frauen zwischen dem 52. und 67. Lebensjahr und beobachtete diese über 19 Jahre. Zwischen der Gruppe der Frauen, die während dieser Zeit an einer kardiovaskulären Erkrankung verstarben (n= 524) und der Referenzgruppe der Überlebenden (n= 517) zeigten sich keine Unterschiede bezüglich des Vorliegens der FVL 1691 G/A Genvariante. In einer anderen Untersuchung (Heijmans et al. 1998) war sowohl die Gesamt- als auch die kardiale Mortalität bei über 85 jährigen Trägern der Mutation nicht erhöht. Auch Hille et al. (Hille et al. 1997) fanden keine erhöhte Gesamt- oder kardiovaskuläre Mortalität in Familien mit dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus. Aber unter den Trägern der Mutation unter 45 Jahren war das Risiko für durch ischämische Herzerkrankungen bedingten Tod deutlich erhöht.

In der vorliegenden Studie wurde für die Träger des A-Allels ein tendenziell geringeres Mortalitätsrisiko ermittelt als für Träger des GG- Genotyps. Es besteht die hypothetische Möglichkeit, dass der FVL 1691 G/A Genpolymorphismus vor allem bei jungen Menschen für schwere Erkrankungen mitverantwortlich ist, und sich aber in höherem Alter positiv auf das Überleben auswirkt. Ein Überlebensvorteil für heterozygote Träger des FVL 1691 G/A Genvariante wurde auch in einer Studie unter Sepsispatienten gefunden (Kerlin et al. 2003). Eine vergleichbare Interaktion zwischen einem Genpolymorphismus und dem Alter ließ sich im Renin-Angiotensin-System bei dem Angiotensin 235 M/T Genpolymorphismus feststellen. Hierbei hatte dieser genetische Faktor einen altersabhängigen Effekt auf das Überleben nach CABG. Während die Träger des T-Allels in jüngeren Jahren ein erhöhtes

Mortalitätsrisiko hatten als die Träger des MM-Genotyps, zeigte sich im höherem Alter ein Überlebensvorteil für die Träger des T-Allels (Voelzke et al. 2005).

Unter jüngeren Menschen ist es wahrscheinlicher, dass ein primär thrombotisches Ereignis auftritt, als bei älteren Personen, bei denen chronische arteriosklerotische Krankheiten und seine Risikofaktoren primär wirksam sind (Kim et al. 2003). So traten bei 70% der unter 40 jährigen die an einem plötzlichen Herztod verstarben, arterielle Thrombosen auf, im Vergleich zu einer Inzidenz von $\leq 30\%$ bei Patienten > 70 Jahren (Burke et al. 2002).

4.6.2 FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und MACE

Neben Berichten über einzelne Patientenfälle (Holm et al. 1994; Lindblad et al. 1994; Glueck et al. 1997; Schutt et al. 2000; Menge et al. 2001; Corre et al. 2002), die eine Assoziation zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und dem Erreichen eines MACE zeigten, ergaben bisherige Untersuchungen kontroverse Ergebnisse (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse bisheriger Studien über eine mögliche Assoziation zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und KHK

Autor	Erscheinungs- jahr	Endpunkte	Studiendesign	Fallzahlen	Ergebnis
Doggen et al.	1998	MI	Fall-Kontroll < 70 jährige	569 Fälle 646 Kontrollen	Assoziation
Butt et al.	2003	MI	Fall-Kontroll	500 Fälle 500 Kontrollen	Assoziation
Czaszar et al.	2001	MI	Fall-Kontroll	388 Fälle 490 Kontrollen	Assoziation unter den ≤60 jährigen
Branovskaya et al.	1998	MI	Fall-Kontroll	287 Fälle 373 Kontrollen	Assoziation unter den > 80 jährigen
Rosendaal et al.	1997	MI	Fall-Kontroll	84 Fälle 388 Kontrollen	Assoziation unter Raucherinnen
Marz et al.	1995	KHK	Fall-Kontroll	244 Fälle 196 Kontrollen	Assoziation
Makris et al.	2000	MI Hypertonie	Fall-Kontroll	80 MI Fälle 160 HT Fälle 124 Kontrollen	Assoziation
Petrovic et al.	2001	KHK	Fall-Kontroll < 55 jährige	167 Fälle 132 Kontrollen	Assoziation nur mit Faktor VII Arg/Gln (353) Polymorphismus und Metabol. Risikofaktoren
Holm et al.	1999	MI Tod	Fall-Kontroll	101 Fälle 101 Kontrollen	Assoziation unter Rauchern
Holm et al.	1996	MI	Fall-Kontroll < 50 jährige	101 Fälle 101 Kontrollen	Assoziation
Juul et al.	2002	MI	Fall-Kontroll u. Longitudinal	2237 Fälle 7907 Kontrollen	keine Assoziation
Gardemann et al.	1999	KHK MI	Fall-Kontroll	2210 Männer	keine Assoziation
Ridker et al.	1999	MI	Longitudinal	704 Fälle	keine Assoziation
Emmerich et al.	1995	Schlaganfall MI	8.6 J. Follow-up Fall-Kontroll	704 Kontrollen 643 Fälle 726 Kontrollen	keine Assoziation
Cushman et al.	1998	MI,AP Schlaganfall Isch.Attaken	Longitudinal 3.4 J. Follow-up	373 Fälle 482 Kontrollen	keine Assoziation
Dunn et al.	1998	KHK MI	Fall-Kontroll	54 Fälle 796 Kontrollen	keine Assoziation
Kontula et al.	1995	MI Schlaganfall	Fall-Kontroll	358 Fälle 137 Kontrollen	keine Assoziation

Tabelle 4 wird fortgesetzt

Fortsetzung Tabelle 4: Ergebnisse bisheriger Studien über eine mögliche Assoziation zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und KHK

Autor	Erscheinungs- jahr	Endpunkte	Studiendesign	Fallzahlen	Ergebnis
Wang et al.	1997	KHK	Fall-Kontroll	545 Patienten	kein Assoziation
Prohaska et al.	1995	MI	Fall-Kontroll	319 Fälle 109 Kontrollen	keine Assoziation
Vargas et al.	1999	Frühe KHK	Fall-Kontroll	175 Fälle 200 Kontrollen	keine Assoziation
Inbal et al.	1999	MI	Fall-Kontroll	122 Fälle 187 Kontrollen	keine Assoziation
Redendo et al.	1999	MI	Fall-Kontroll	200 Patienten 100 Kontrollen	keine Assoziation
Demarmelis Biasiutti et al.	1995	MI	Fall-Kontroll	134 Fälle 100 Kontrollen	keine Assoziation
Celik et al.	2001	MI	Fall-Kontroll	135 Fälle 95 Kontrollen	keine Assoziation
Gowda et al.	2000	MI	Fall-Kontroll	109 Fälle 122 Kontrollen	keine Assoziation
Dacosta et al.	2000	MI	Fall-Kontroll	75 Fälle 128 Kontrollen	keine Assoziation
Irani-Hakime et al.	2001	KHK	Fall-Kontroll	69 Fälle 137 Kontrollen	keine Assoziation
Ardissino et al.	1996	MI	Fall-Kontroll	100 Fälle 100 Kontrollen	keine Assoziation
Jeffrey et al.	1996	MI	Fall-Kontroll	192 Fälle 192 Kontrollen	keine Assoziation
Araujo et al.	1999	MI AP	Fall-Kontroll	52 Fälle 100 Kontrollen	keine Assoziation
Feng et al.	1999	MI	Fall-Kontroll	31 MI Fälle 68 AP Fälle 25 Kontrollen	keine Assoziation
Baykan et al.	2001	MI,AP,Tod	Longitudinal 18 M Follow-up	122 Patienten	keine Assoziation
Durante Mangoni et al.	1999	MI AP	Fall-Kontroll	53 Fälle 61 Kontrollen	keine Assoziation

MI= Myokardinfarkt; KHK= koronare Herzerkrankung; PAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit; AP= Angina pectoris; J= Jahre; Isch.= Ischämische, M= Monate

Studien mit kleinerer Fallzahl zeigen häufiger signifikante Assoziationen des FVL 1691 G/A Genpolymorphismus zu koronaren Ereignissen. Dies könnte auf einen Publikationsbias hindeuten. Zudem führen eine ungewollte Selektion von Patienten und Kontrollpersonen, sowie mangelnde Feststellung klar definierter Endpunkte zu falsch-positiven und falsch-negativen Resultaten (Hellstern et al. 2001).

Eine Übersichtsarbeit von Boeckholdt et al. (Boeckholdt et al. 2001) beinhaltet sechs Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 3395 Patienten. Bei deren Untersuchungen zeigte sich keine Beziehung zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und dem Risiko für Myokardinfarkt. Aber nach gesonderter Betrachtung der Studien, die Patienten < 55 Jahren untersuchten, ließ sich für diese Gruppe eine solche Assoziation feststellen. In einer weiteren Metaanalyse, die insgesamt 25.053 Patienten aus 33 Studien einschloss, wurde nur eine moderate Assoziation zwischen arteriellen ischämischen Ereignissen (arterielle periphere Verschlusskrankheit, Myokardinfarkt, Schlaganfall) und dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus festgestellt. Doch sowohl in der Untergruppe der Trägerinnen des FVL 1691 G/A Genpolymorphismus, als auch in der Gruppe der < 55 jährigen zeigte sich ein gesteigerte Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall (Kim et al. 2003). In einer weiteren Metaanalyse von Wu et al. (Wu et al. 2001) wurde in 9 Studien mit 5431 Patienten mit KHK und Kontrollpersonen keine statistische Signifikanz für die Assoziation zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und KHK gefunden.

In einer Fall-Kontroll-Studie wurden 560 Männer mit Myokardinfarkt, die ihr 70. Lebensjahr noch nicht erreicht haben mit einer Kontrollgruppe von 646 Männern verglichen. Dabei wurde ein um 40% gesteigertes Risiko für einen Infarkt unter den Trägern der Mutation ermittelt. In der Gruppe der unter 50 jährigen (314 Personen) betrug das relative Risiko sogar 1.8 (Doggen et al. 1998). Andere Studien zeigten ebenso einen größeren Zusammenhang zwischen dem FVL 1691 G/A Genotyp und Myokardinfarkt in jüngeren Jahren (Csaszar et al. 2001; Butt et al. 2003).

Im Gegensatz dazu ergab die Studie von Baranovskaya et al. (Baranovskaya et al. 1998) eine Korrelation zwischen der Entwicklung eines Myokardinfarktes und der Mutation unter älteren Patienten. Dabei waren die Träger der FVL 1691 G/A

Genvariante beim Auftreten des Myokardinfarktes um durchschnittlich zwölf Jahre älter.

So scheint eine Interaktion des FVL 1691 G/A Genpolymorphismus mit dem Alter nicht nur bezogen auf die Mortalität, sondern auch hinsichtlich des Erreichens eines MACE zu bestehen. Mit zunehmendem Lebensalter steigt der relative Anteil nichtgenetischer Faktoren am Gesamtrisiko, da die Expositionsdauer von Umweltfaktoren und damit deren Bedeutung zunehmen (Hellstern et al. 2001).

In einer Fall-Kontroll-Studie wurde für junge Trägerinnen der FVL 1691 G/A Genvariante ein erhöhtes Herzinfarkttrisiko ermittelt. Dabei war der Effekt der Mutation unter den Nichtraucherinnen wesentlich geringer, als unter Raucherinnen, für die das Herzinfarkttrisiko um den Faktor 32 gesteigert war. Diese Assoziation könnte mit einer Interaktion zwischen Genotyp, endogenem Östrogen und Rauchen erklärt werden (Rosendaal et al. 1995). Allerdings lag dieser Untersuchung nur eine Patientengruppe von 84 Frauen zu Grunde, die mit einer Kontrollgruppe von 388 Frauen verglichen wurde. Einen Zusammenhang zwischen Rauchen und der Assoziation des FVL 1691 G/A Genotyps mit Myokardinfarkt zeigten auch andere Studien (Siscovick et al. 1997; Doggen et al. 1998; Holm et al. 1999; Inbal et al. 1999; Petrovic et al. 2001).

Eine weitere Studie beschrieb eine erhöhte Koagulationsaktivität des Faktor V als unabhängigen Risikofaktor für einen Myokardinfarkt. Eine gesteigerte Aktivität in Kombination mit Nikotinkonsum erhöhte das Herzinfarkttrisiko um das 50fache. Hingegen war die FVL 1691 G/A Genvariante kein unabhängiger Risikofaktor (Redondo et al. 1999).

Neben dem Alter der Patienten und dem Rauchen scheint die Assoziation zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und Myokardinfarkt von weiteren Faktoren wie Geschlecht (Rosendaal et al. 1995; Junker et al. 1998; Amowitz et al. 1999; Inbal et al. 1999; Margaglione et al. 1999; Roest et al. 1999; Rexius et al. 2004), Bluthochdruck (Doggen et al. 1998; Inbal et al. 1999; Makris et al. 2000), Diabetes mellitus (Doggen et al. 1998; Inbal et al. 1999; Cole et al. 2003; Norhammar et al. 2004), oder Hypercholesterolämie (Doggen et al. 1998; Inbal et al.

1999), beeinflusst zu werden. Ebenso wie von einer verminderten LVEF (Cole et al. 2003; Rexius et al. 2004). Einige Studien zeigten einen gemeinsamen Effekt des FVL 1691 G/A Genpolymorphismus mit anderen Genvarianten, der zu einer Erhöhung des Myokardinfarkttrisikos führte (Doggen et al. 1998; Petrovic et al. 2001).

Eine erhöhte Prävalenz der Mutation wurde unter den Herzinfarktpatienten gefunden, in deren Koronarangiographie keine ausgeprägte Stenose erkennbar war (Eskandari et al. 1998; Mansourati et al. 2000; Van de Water et al. 2000), so dass in diesen Fällen die Thrombose die Schlüsselrolle bei der Entstehung des Herzinfarktes zu spielen scheint.

In der vorliegenden Studie wurde keine Assoziation zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und dem Erreichen eines MACE gefunden. Diese Ergebnisse stimmen mit der Mehrzahl der Studien ähnlicher Populationsgrößen und vergleichbar langem Follow-up Zeitraum überein.

Juul et al. 2002 (Juul et al. 2002) fanden in der bisher größten Untersuchung bei insgesamt 2237 Patienten mit Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall oder ischämischen Herzerkrankungen ohne Myokardinfarkt der prospektive Copenhagen City Heart Study und einer Fall-Kontroll-Studie mit einem 21-jährigen Follow-up keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz des FVL 1691 G/A Genpolymorphismus zwischen den Fallgruppen und 7907 Kontrollpersonen.

In einer prospektiven Studie mit einem vergleichbar langen Follow-up Zeitraum wie in der vorliegenden Studie (Ridker et al. 1995) konnte keine Assoziation der Mutation mit Herzinfarkt und Schlaganfall in einer Studienpopulation von 704 Patienten nach einem durchschnittlichen Follow-up von 8.6 Jahren festgestellt werden. Zu diesem Ergebnis kam auch eine weitere Longitudinalstudie über 3.4 Jahre (Cushman et al. 1998).

Auch in den größeren Fall-Kontroll-Studien von Gardemann et al. (Gardemann et al. 1999) und Emmerich et al. (Emmerich et al. 1995) mit Studienpopulationen von 2210 bzw. 1369 Männern stellte sich keinen Zusammenhang zwischen dem FVL

1691 G/A Genpolymorphismus und sowohl Auftreten, als auch Ausdehnung der KHK heraus.

Das Vorhandensein des FVL 1691 A-Allels sagte bei 545 untersuchten Patienten nichts über die Schwere einer KHK, die nach der Anzahl der erkrankten Gefäße (Lumeneinengung > 50%) festgelegt wurde, voraus (Wang et al. 1997). Kiechl et al. (Kiechl et al. 1999) entdeckten eine unabhängige und graduelle Assoziation zwischen der Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C und sowohl fortgeschrittener Arteriosklerose als auch anderen arteriellen Erkrankungen. In mehr als 50% der Patienten mit einer Resistenz gegenüber APC lag der FVL 1691 G/A Genpolymorphismus jedoch nicht vor. Somit war die FVL 1691 G/A Genvariante nicht die entscheidende Determinante der APC-Resistenz.

Bezüglich der Prognose nach interventionellen Verfahren und der Rolle des FVL 1691 G/A Genpolymorphismus gibt es nur wenige Studien. Völzke et al. fanden keinen Zusammenhang zwischen den Trägern des FVL 1691 A-Allels und dem Restenoserisiko nach PTCA. (Voelzke et al. 2004). Kibbe et al. (Kibbe et al. 2002) fanden in einer Studie mit 244 Patienten kein erhöhtes Risiko für einen Bypassverschluss unter Trägern der FVL 1691 G/A Genvariante nach einer CABG. In einer Studie mit 108 Patienten wurde eine tendenzielle Assoziation (Signifikanz $p= 0,06$) für die FVL 1691 G/A Genvariante mit dem frühen Bypassverschluss festgestellt (Moor et al. 1998). Varela et al. (Varela et al. 1999) schilderten einen Patientenfall der auf einen Zusammenhang des FVL 1691 G/A Genpolymorphismus Mutation und dem frühen Bypassverschluss schließen lässt .

4.7 Risikofaktoren für Mortalität und MACE nach Interventionen

Die wenigsten Studien, die die Mortalität nach interventionellen Therapieverfahren untersuchten, umfassen einen so langen Follow-up Zeitraum wie die vorliegende Studie. Die vorliegende Untersuchung ist bis jetzt die Studie mit dem längsten Follow-up Zeitraum, in der die Stentimplantation mit den anderen Therapiemöglichkeiten verglichen wird. Einige Studien untersuchten die Mortalität nach

PTCA ohne Stentimplantation und CABG nach acht Jahren (RITA 1993; BARI 2000; King et al. 2000), wobei die BARI Studie (BARI 2000) einen geringen Vorteil für die mit CABG behandelten Patienten fand. Bei der Interpretation der Befunde ist jedoch zu berücksichtigen, dass die CABG unter Diabetespatienten der PTCA überlegen zu sein scheint.

Die Ergebnisse weiterer Studien, die einen Überlebensvorteil nach einer CABG im Vergleich zu einer PTCA ohne (Jones et al. 1996; Hannan et al. 1999; SoS 2002) und auch mit Stentimplantation (Hannan et al. 2000) nach 2 (Hannan et al. 2000; SoS 2002), 3 (Hannan et al. 1999) bzw. 5 (Jones et al. 1996) Jahren zeigten, scheinen teilweise durch einen Selektionsbias beeinflusst zu sein. So waren die Patienten in den verschiedenen Therapiegruppen unterschiedlich alt (Hannan et al. 2000), verfügten über einen unterschiedlichen Gesundheitszustand (Hannan et al. 2000; SoS 2002) bzw. es trat eine hohe Rate von nicht-kardialen Tod in einer der Gruppen auf (SoS 2002). Der Überlebensvorteil in den Studien von Jones et al. (Jones et al. 1996) und Hannan et al. (Hannan et al. 1999) zeigte sich vor allem unter den Patienten mit einer 3-Gefäß-KHK, während Patienten mit einer 1-Gefäß-KHK eine geringere Mortalitätsrate nach einer PTCA als nach einer CABG hatten.

Eine Metaanalyse von Hoffmann et al. (Hoffman et al. 2003) umfasst 13 Studien, die zwischen 1987 und 1999 veröffentlicht wurden und insgesamt 7964 Patienten einschlossen, die sich einer CABG oder einer PTCA mit und ohne Stentimplantation unterzogen haben. Innerhalb der Patientengruppe mit einer Mehrgefäß-KHK war das Mortalitätsrisiko zwischen fünf und acht Jahren nach einer CABG geringer als nach einer PTCA ohne Stentimplantation und unter den Diabetespatienten zeigte sich ein Überlebensvorteil nach vier Jahren für CABG. Dieser Vorteil für ein Therapieverfahren ließ sich bei Patienten mit einer Ein-Gefäß-KHK nicht erkennen. Bezogen auf die Mortalität gab es einen Trend zugunsten des CABG innerhalb der ersten drei Jahre in den Studien, die keine Stentimplantation beinhalteten, der sich aber in den Studien, die Stentimplantationen einschlossen nicht mehr zeigte. In der Gesamtanalyse wies aber, wie in der vorliegenden Studie kein Therapieverfahren ein Überlebensvorteil nach acht Jahren auf.

In Übereinstimmung mit anderen Studien wurden in dieser vorliegenden Studie, das Alter (Hannan et al. 1994; Herlitz et al. 1998; Bradshaw et al. 2002; Domanski et al. 2002; Srinivas et al. 2002; Weintraub et al. 2003), eine verminderte LVEF (Holmes et al. 1997; Herlitz et al. 1998; van Domburg et al. 1999; Weintraub et al. 2003), ein erhöhter LDL-Cholesterolspiegel, (Tervahauta et al. 1995) eine erhöhte Blutdruckamplitude (Domanski et al. 2002), Diabetes mellitus (Holmes et al. 1997; Herlitz et al. 1998; van Domburg et al. 1999; Srinivas et al. 2002), das Vorliegen einer 3-Gefäß-Erkrankung (Maiello et al. 1994) und Nikotinabusus (Herlitz et al. 1998; Domanski et al. 2002) als unabhängige Risikofaktoren für die Mortalität identifiziert.

In der vorliegenden Studie war die Revaskularisationsrate bei Patienten, die mit einer PCI therapiert wurden, höher als bei den Patienten nach CABG. Das Implantieren eines Stent verminderte die Notwendigkeit einer weiteren Revaskularisation gegenüber einer alleinigen PTCA. Die größte Anzahl Revaskularisationsmaßnahmen nach einer PTCA mit oder ohne Stentimplantation war in den ersten Jahren nötig. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Vielzahl anderer Studien überein (Fischman et al. 1994; BARI 1997; Betriu et al. 1999; Feit et al. 2000; Hannan et al. 2000; Maillard et al. 2000; Kiemeneij et al. 2001; Serruys et al. 2001; SoS 2002; van Domburg et al. 2002; Hoffman et al. 2003; Poyen et al. 2003; Rodriguez et al. 2003; Legrand et al. 2004). Die Meta-Analyse von Brophy et al. (Brophy et al. 2003) umfasst 29 Studien und kam übereinstimmend mit unseren Daten zu dem Ergebnis, dass das Implantieren eines Stents zu einer Reduktion der angiographischen Restenoserate führt und zu einem geringeren Risiko für erneut notwendige PTCA. Ebenfalls übereinstimmend mit unseren Ergebnissen führte Stenting nicht zu einer Reduktion der Myokardinfarkt- und der CABG- Rate und zu keinem Überlebensvorteil. Zu ähnlichen Ergebnissen kam ebenfalls ein Vielzahl anderer Studien (Fischman et al. 1994; Betriu et al. 1999; Di Mario et al. 2000; Feit et al. 2000; Park et al. 2000; Berger et al. 2001; Serruys et al. 2001; van Domburg et al. 2002; Legrand et al. 2004).

Neben der Art der Intervention als Risikofaktor für das Erreichen des sekundären Endpunktes wurden in der vorliegenden Studie das zunehmende Alter, erhöhte LDL-

Cholesterollwerte und eine verminderte LVEF als weitere Prädiktoren für das Erreichen eines MACE bestimmt. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein (Chan et al. 2002; Srinivas et al. 2002; Kernis et al. 2004).

4.8 Methodenkritik

Die Informationen über arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und Lipidwerte wurden nur am ersten Tag des stationären Aufenthaltes erfragt bzw. gemessen. Alle klinischen Daten wurden den Patientenakten entnommen und nicht durch standardisierte Interviews erhoben. Allerdings sind die durch die vorliegenden Analysen identifizierten Risikofaktoren sowohl für den primären als auch den sekundären Endpunkt mit anderen Studien gut vergleichbar. Dies spricht für eine gute Validität der verwendeten Daten.

In die Studie wurden Patienten vor Koronartherapien eingeschlossen. Wenn die FVL 1691 G/A Genvariante mit einer erhöhten Infarktletalität assoziiert wäre, könnte ein Survival Bias vorliegen, da nur Überlebende des Myokardinfarktes in die Studie eingeschlossen worden wären. Da im Follow-up unserer Studie eine solche Assoziation aber nicht bestand, scheint diese Möglichkeit nur theoretisch zu bestehen.

Ein großes Problem bei Kohortenstudien besteht in einer geringen Wiederauffindungsrate während des Follow-up (sogenannter loss to follow-up). Die Anzahl der erreichten Personen in der vorliegenden Studie im Rahmen des Follow-up ist mit 975 von 1038 (94%) Teilnehmern recht hoch.

4.9 Schlussfolgerungen

Es bestand eine angedeutete Assoziation zwischen dem FVL 1691 A-Allel und einer geringeren Mortalität nach einer PTCA mit oder ohne einer Stentimplantation bzw. einer CABG. Es scheint möglich, dass der FVL 1691 GA- bzw. AA-Genotyp in jüngeren Jahren zu einer erhöhten Mortalitätsrate im Vergleich zu dem FVL 1691

GG-Genotyp führt und sich in den späteren Jahren protektiv auf das Überleben auswirkt. Um diese Hypothese bestätigen zu können, werden weitere Studien benötigt.

In dieser Studie hatte der FVL 1691 G/A Genotyp keinen Einfluss auf das Erreichen eines MACE während des 7-jährigen Follow-up.

5. Zusammenfassung

Die koronare Herzerkrankung ist eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern. In der Pathogenese spielen sowohl genetische als auch Umwelteinflüsse und deren Interaktionen eine große Rolle. In ihrer Kausalität noch am wenigsten verstanden ist die genetisch determinierte Belastung, deren Verständnis nicht nur Einsicht in die Pathogenese geben könnte, sondern auch eine gezielte Prävention erleichtern würde.

Die perkutane Koronarintervention mit und ohne Stentimplantation und die aortokoronare Bypassoperation gehören neben und mit der medikamentösen Therapie zu den gängigen interventionellen Therapiemaßnahmen bei einer koronaren Herzerkrankung. Einige Faktoren wurden bereits identifiziert, die auf die Mortalität und Morbidität nach einer solchen Therapiemaßnahme Einfluss haben.

Der FVL 1691 G/A Genpolymorphismus wurde in einer Vielzahl von Untersuchungen als Risikofaktor für venöse Thrombosen identifiziert. Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob der FVL 1691 G/A Genpolymorphismus den Verlauf nach einer perkutanen Koronarintervention mit oder ohne Stentimplantation oder einer aortokoronaren Bypassoperation beeinflusst.

In diese prospektive Kohortenstudie wurden 975 Patienten eingeschlossen, die zu einer perkutanen Koronarintervention mit oder ohne Stentimplantation oder einer aortokoronaren Bypassoperation in das Herz- und Diabeteszentrum Mecklenburg-Vorpommerns in Karlsburg aufgenommen wurden. Die Follow-up-Daten wurden 7 Jahre nach dem Eingriff erhoben. Primärer Endpunkt war der Tod, der sekundäre Endpunkt ein major adverse cardiac event (MACE: Tod aus kardiovaskulärer Ursache, inzidenter Herzinfarkt oder eine erneute Revaskularisation eines therapierten Gefäßes durch eine erneute perkutane Koronarintervention mit und ohne Stentimplantation oder eine aortokoronare Bypassoperation während des Follow-up).

Den FVL 1691 GG-Genotyp wiesen 921 Patienten (94,5%) auf, 53 (5,4%) den GA-Genotyp und 1 Patient (0,1%) den AA-Genotyp. Die Träger des A-Allels wurden in einer Gruppe zusammengefasst. Die Mortalität in der gesamten Studienpopulation betrug 19,4% während des Follow-up. Es verstarben 185 Patienten (20,1%) mit dem GG-Genotyp und 4 Träger (7,4%) des A-Allels ($p=0,06$). Als Risikofaktoren für die Mortalität wurden ein zunehmendes Alter, Diabetes mellitus, eine erhöhte Blutdruckamplitude, ein erhöhter LDL-Cholesterolspiegel, aktueller Nikotinabusus, das Vorliegen einer 3-Gefäß-Erkrankung und eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ermittelt. Es bestand keine signifikante Assoziation zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und Mortalität. Es zeigte sich jedoch eine altersabhängige tendenzielle inverse Assoziation zwischen dem FVL 1691 A-Allel und Mortalität.

Die Inzidenz des sekundären Endpunktes betrug 54,1%. Als Risikofaktoren wurden die Art der Therapiemaßnahme, das zunehmende Alter, eine erhöhter LDL-Cholesterolspiegel und eine verminderte Ejektionsfraktion ermittelt. Der FVL 1691 G/A Polymorphismus war kein Risikofaktor für die Morbidität nach einer perkutanen Koronarintervention mit oder ohne Stentimplantation oder einer aortokoronaren Bypassoperation.

Es kann geschlussfolgert werden, dass das FVL 1691 A-Allel nicht mit einer erhöhten Mortalität nach koronararteriellen Interventionen assoziiert ist. Ein geringeres Mortalitätsrisiko mit zunehmendem Alter kann durch die vorliegende Studie nicht ausgeschlossen werden, und könnte durch einen Selektionsbias bedingt sein. Es besteht keine Assoziation zwischen dem FVL 1691 G/A Genpolymorphismus und kardiovaskulärer Morbidität nach invasiver Koronartherapie.

6. Literaturverzeichnis

- Alhenc-Gelas M, Nicaud V, Gandrille S, Van Dreden P, Amiral J, Aubry M, Friessinger J, Emmerich J, Aiach M. *The factor V gene A4070G mutation and the risk of venous thrombosis*. *Thromb Haemost* 1999; 81: 193-197.
- Alpert J, Thygesen K, Antman E, Bassand J. *Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
- Amowitz L, Komaroff A, Miletich J, Ridker P. *Factor V Leiden is not a risk factor for myocardial infarction among young women*. *Blood* 1999; 93: 1432-3.
- Araujo F, Santos A, Araujo V, Henriques I, Monteiro F, Meireles E, Moreira I, David D, Maciel M, Cunha-Ribeiro L. *Genetic risk factors in acute coronary disease*. *Haemostasis* 1999; 29: 212-8.
- Ardissino D, Peyvandi F, Merlini P, Colombi E, Mannucci P. *Factor V (Arg 506-->Gln) mutation in young survivors of myocardial infarction*. *Thromb Haemost* 1996; 75: 701-2.
- Association World Medical. *World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects*. *Nurs Ethics* 2002; 91: 105-9.
- Baranovskaya S, Kudinov S, Fomicheva E, Vasina V, Solovieva D, Khavinson V, Schwartz E. *Age as a risk factor for myocardial infarction in Leiden mutation carriers*. *Mol Genet Metab* 1998; 64: 155-7.
- Bari Investigators. *Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. A multicenter randomized trial. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators*. *JAMA* 1997; 277: 715-21.
- Bari Investigators. *Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation (BARI) by treatment and diabetic status*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1122-9.
- Baykan M, Celik S, Ucar F, Kaplan S, Ovali E, Erdol C. *Effects of factor V Leiden mutations on prognosis in patients with acute myocardial infarction*. *Anadolu Kardiyol Derg* 2001; 1: 242-5.
- Berger P, Velianou J, Aslanidou Vlachos H, Feit F, Jacobs A, Faxon D, Attubato M, Keller N, Stadius M, Weiner B, Williams D, Detre K. *Survival following*

- coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in anatomic subsets in which coronary artery bypass surgery improves survival compared with medical therapy. Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI).* J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1440-9.
- Bertina R, Koeleman B, Koster T, Rosendaal F, Dirven R, De Ronde H, Van Der Velden P, Reitsma P. *Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C.* Nature 1994; 369: 64-7.
- Betriu A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernandez-Aviles F, Gimeno F, Colman T, Zueco J, Delcan J, Garcia E, Calabuig J. *Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up.* J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1498-506.
- Boekholdt S, Bijsterveld N, Ah M, Levi M, Buller H, Peters R. *Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review.* Circulation 2001; 104: 3063-8.
- Bokarewa M, Bremme K, Blomback M. *Arg506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy.* Br J Haematol 1996; 92: 473-8.
- Bradshaw P, Jamrozik K, Le M, Gilfillan I, Thompson P. *Mortality and recurrent cardiac events after coronary artery bypass graft: long term outcomes in a population study.* Heart 2002; 88: 488-94.
- Brophy J, Belisle P, Joseph L. *Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis.* Ann Intern Med 2003; 138: 777-86.
- Burke A, Farb A, Pestaner J, Malcom G, Zieske A, Kutys R, Smialek J, Virmani R. *Traditional risk factors and the incidence of sudden coronary death with and without coronary thrombosis in blacks.* Circulation 2002; 105: 419-24.
- Butt C, Zheng H, Randell E, Robb D, Parfrey P, Xie Y. *Combined carrier status of prothrombin 20210A and factor XIII-A Leu34 alleles as a strong risk factor for myocardial infarction: evidence of a gene-gene interaction.* Blood 2003; 101: 3037-41.
- Carter A, Mansfield M, Stickland M, Grant P. *Beta-Fibrinogen-Gene-455 G/A polymorphism and fibrinogen levels.* Diabetes Care 1996; 19: 1265-1268.
- Celik S, Ovali E, Baykan M, Ucar F, Erdol C, Durmus I, Kaplan S. *Factor V Leiden and its relation to left ventricular thrombus in acute myocardial infarction.* Acta Cardiol 2001; 56: 1-6.
- Chan A, Bhatt D, Chew D, Quinn M, Moltinerno D, Topol E, Ellis S. *Early and sustained survival benefit associated with sustained with statin therapy at the time or percutaneous coronary ntervention.* Circulation 2002; 105: 691-6.

- Cole J, Miller J, Sperling L, Weintraub W. *Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults*. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 521-8.
- Colle J, Rahal S, Ohayon J, Bonnet J, Le Goff G, Besse P, Bicaud H. *Global left ventricular function and regional wall motion in pure mitral stenosis*. Clin Cardiol 1984; 7: 573-80.
- Corre O, Gueret G, Gilard M, Abgrall J, Arvieux C. *Coronary thrombosis on patient with the factor V Leiden mutation*. Ann Fr Anesth Reanim 2002; 21: 440-4.
- Csaszar A, Duba J, Melegh B, Kramer J, Szalai C, Prohaszka Z, Karadi I, Kovacs M, Mehes K, Romics L, Fust G. *Increased frequency of the C3*F allele and the Leiden mutation of coagulation factor V in patients with severe coronary heart disease who survived myocardial infarction*. Exp Clin Immunogenet 2001; 18: 206-12.
- Cushman M, Rosendaal F, Psaty B, Cook E, Valliere J, Kuller L, Tracy R. *Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study*. Thromb Haemost 1998; 79: 912-5.
- Dacosta A, Tardy-Poncet B, Isaaz K, Cerisier A, Mismetti P, Simitsidis S, Reynaud J, Tardy B, Piot M, Decousus H, Guyotat D. *Prevalence of factor V Leiden (APCR) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries*. Heart 1998; 80: 338-40.
- Dahlback B, Carlsson M, Svensson P. *Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. Prediction of a cofactor to activated protein C*. Proc nat Acad Sci 1993; 90: 1004-1008.
- De Lucia D, De Vita F, Orditura M, Renis V, Belli A, Conte M, Di Grazia M, Iacoviello O, Donati M, Catalano G. *Hypercoagulable state in patients with advanced gastrointestinal cancer: evidence for an acquired resistance to activated protein C*. Tumori 1997; 83: 948-952.
- De Mitro V, Marino R, Scaraggi F, Di Bari L, Giannoccaro F, Petronelli M, Ranieri P, Tannoia N, Schiraldi O. *Influence of factor VIII/ von Willebrandt complex on the activated protein C-resistance phenotype and on the risk for venous thrombembolism in heterozygous carriers of the factor V Leiden mutation*. Blood Coagul Fibrinolysis 1999; 10: 409-16.
- De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. *Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications*. Semin Thromb Hemost 1998; 24: 367-79.
- Demarmels Biasiutti F, Merlo C, Furlan M, Sulzer I, Br B, Lammle B. *No association of APC resistance with myocardial infarction*. Blood Coagul Fibrinolysis 1995; 6: 456-9.

- Di Mario C, Moses J, Anderson T, Bonan R, Muramatsu T, Jain A, Suarez De Lezo J, Cho S, Kern M, Meredith I, Cohen D, Moussa I, Colombo A. *Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary Doppler. DESTINI Study Group (Doppler Endpoint STenting INternational Investigation)*. *Circulation* 2000; 102: 2938-44.
- Doggen C, Cats V, Bertina R, Rosendaal F. *Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A*. *Circulation* 1998; 97: 1037-41.
- Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton J, Norman J, Svedsen K, Grimm R, Cohen J, Stamler J. *Puls pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. *JAMA* 2002; 287: 2677-83.
- Douglas P, Zipes et al. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia.
- Dunn S, Roberts C, Schechter E, Moore W, Lee E, Eichner J. *Role of factor V Leiden mutation in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease*. *Thromb Res* 1998; 91: 91-9.
- Durante Mangoni E, Davies G, Tuddenham E, Ruggiero G. *Factor V Leiden in patients with acute coronary syndromes*. *Ann Ital Med Int* 1999; 14: 15-9.
- Ehrenforth S, Klinke S, Von Depka Prondzinski M, Kreuz W, Ganser A, Scharrer I. *Activated protein C resistance and venous thrombophilia: molecular genetic prevalence study in the German population*. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 783-7.
- Eitzman D, Westrick R, Shen Y, Bodary P, Gu S, Manning S, Dobies S, Ginsburg D. *Homozygosity for factor V Leiden leads to enhanced thrombosis and atherosclerosis in mice*. *Circulation* 2005; 111: 1822-5.
- Emmerich J, Poirier O, Evans A, Marques-Vidal P, Arveile R D, Luc G, Aiach M, Cambien F. *Myocardial infarction, Arg 506 to Gln factor V mutation, and activated protein C resistance*. *Lancet* 1995; 345: 321.
- Eskandari M, Bontempo F, Hassett A, Faruki H, Makaroun M. *Arterial thromboembolic events in patients with the factor V Leiden mutation*. *Am J Surg* 1998; 176: 122-5.
- Feit F, Brooks M, Sopko G, Keller N, Rosen A, Krone R, Berger P, Shemin R, Attubato M, Williams D, Freye R, Detre K. *Long-term clinical outcome in*

- the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Registry: comparison with the randomized trial.* Bari Investigators. *Circulation* 2000; 2795-802.
- Feng Y, Draghi A, Linfert D, Wu A, Tsongalis G. *Polymorphisms in the genes for coagulation factors II, V, and VII in patients with ischemic heart disease.* *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 1230-5.
- Ferraresi P, Marchetti G, Legnani C, Cavallari E, Castoldi E, Mascoli F, Ardissino D, Palareti G, Bernardi F. *The heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype is associated with early venous thrombosis in inherited thrombophilias and is not increased in frequency in artery disease.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2418-22.
- Fischman D, Leon M, Baim D, Schatz R, Savage M, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M. *A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators.* *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
- French J, Van De Water N, Sutton T, Lund M, Gao W, McDowell J, Liu-Stratton Y, Pohorence J, Szymanski D, Goldschmidt-Clermont P, White H D, Browett P J, Cooke G. *Potential thrombophilic mutations/polymorphisms in patients with no flow-limiting stenosis after myocardial infarction.* *Am Heart J* 2003; 145: 118-24.
- Friedewald W, Levy R, Frederickson D. *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge.* *Clinic Chemistry* 1972; 18: 499-502.
- Ganesan V, Kelsey H, Cookson J, Osborn A, Kirkham F. *Activated protein C resistance in childhood stroke.* *Lancet* 1996; 237: 260.
- Gardemann A, Arsic T, Katz N, Tillmanns H, Hehrlein F, Haberbosch W. *The factor II G20210A and factor V G1691A gene transitions and coronary heart disease.* *Thromb Haemost* 1999; 81: 208-13.
- Glueck C, Fontaine R, Gupta A, Alasmi M, Alasmi M. *Myocardial infarction in a 35-year-old man with homocysteinemia, high plasminogen activator inhibitor activity, and resistance to activated protein C.* *Metabolism* 1997; 46: 1470-2.
- Glueck C, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L, Lang J. *Effect of exogenous estrogen on atherothrombotic vascular disease risk related to the presence or absence of the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C).* *Am J Cardiol* 1999; 84: 549-54.
- Gowda M, Zucker M, Vacek J, Carriger W, Van Laeys D, Rachel J, Strobe B. *Incidence of factor V Leiden in patients with acute myocardial infarction.* *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9: 43-5.

- Griffin J, Evatt B, Zimmerman T, Kleiss A, Wideman C. *Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease*. J Clin Invest 1981; 68: 1370-3.
- Grüntzig A. *Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis*. Lancet 1978; 1: 263.
- Hannan E, Burke J. *Effect of age on mortality in coronary artery bypass surgery in New York, 1991-1992*. Am Heart J 1994; 128: 1184-91.
- Hannan E, Racz M, Arani D, Mccallister B, Walford G, Ryan T. *A comparison of short- and long-term outcomes for balloon angioplasty and coronary stent placement*. J Am Coll Cardiol 2000: 395-403.
- Hannan E, Racz M, Mccallister B, Ryan T, Arani D, Isom O, Jones R. *A comparison of three-year survival after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty*. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 63-72.
- Heijmans B, Westendorp R, Knook D, Kluft C, Slagboom P. *The risk of mortality and the factor V Leiden mutation in a population-based cohort*. Thromb Haemost 1998; 80: 607-9.
- Hellstern P, Bach J, Haubelt H, Preiss A, Winkelmann B, Senges J. *Gene polymorphisms of hemostasis and coronary risk*. Med Klin 2001; 96: 217-27.
- Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Haglid M, Karlson B, Hartford M, Karlsson T. *Predictors of death during 5 years coronary artery bypass grafting*. Int J Cardiol 1998; 64: 15-23.
- Herrington D, Vittinghoff E, Howard T, Major D, Owen J, Reboussin D, Bowden D, Bittner V, Simon J, Grady D, Hulley S. *Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 1012-7.
- Herrmann F, Koesling M, Schröder W, Altman R, Jimenez Bonilla R, Lopaciuk S, Perez-Requejo J, Singh J. *Molecular Genetic Epidemiology. Molekulargenetik hereditärer Hämostasedefekte*. Herrmann F, Pabst Science Publishers: 99-112.
- Hertwig S, Voelzke H, Robinson D, Motz W, Rettig R. *Angiotensinogen M235T gene polymorphism and recurrent restenosis after repeat percutaneous transluminal coronary angioplasty*. Clin Sci 2002; 103: 101-106.
- Hille E, Westendorp R, Vandenbroucke J, Rosendaal F. *Mortality and causes of death in families with the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C)*. Blood 1997; 89: 1963-7.

- Hoffman S, Ten Brook J, Wolf M, Pauker S, Salem D, Wong J. *A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes.* J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1293-304.
- Holm J, Hillarp A, Zoller B, Erhardt L, Berntorp E, Dahlback B. *Factor V Q506 (resistance to activated protein C) and prognosis after acute coronary syndrome.* Thromb Haemost 1999; 61: 857-60.
- Holm J, Zoller B, Berntorp E, Erhardt L, Dahlback B. *Prevalence of factor V gene mutation amongst myocardial infarction patients and healthy controls is higher in Sweden than in other countries.* J Intern Med 1996; 239: 221-6.
- Holm J, Zoller B, Svensson P, Berntorp E, Erhardt L, Dahlback B. *Myocardial infarction associated with homozygous resistance to activated protein C.* Lancet 1994; 344: 952-3.
- Holmes D, Kip K, Kelsey S, Detre K, Rosen A. *Cause of death analysis in the NHLBI PTCA Registry: results and considerations for evaluating long-term survival after coronary interventions.* J Am Coll Cardiol 1997; 30: 881-7.
- Iacoviello L. *Polymorphism of Interleukin-1 β gene and risk of premature myocardial infarction.* Circulation 1999; 100: I-819.
- Inbal A, Freimark D, Modan B, Chetrit A, Matetzky S, Rosenberg N, Dardik R, Baron Z, Seligsohn U. *Synergistic effects of prothrombotic polymorphisms and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young males.* Blood 1999; 93: 2186-90.
- Irani-Hakime N, Tamim H, Elias G, Choueiry S, Kreidy R, Daccache J, Almawi W. *Factor V R506Q mutation-Leiden: an independent risk factor for venous thrombosis but not coronary artery disease.* J Thromb Thrombolysis 2001; 11: 111-6.
- Jeffery S, Leatham E, Zhang Y, Carter J, Pratel P, Kaski J. *Factor V Leiden polymorphism (FV Q506) in patients with ischaemic heart disease, and in different populations groups.* J Hum Hypertens 1996; 10: 433-4.
- Jones R, Kesler K, Phillips H, Mark D, Smith P, Nelson C, Newman M, Reves J, Anderson R, Califf R. *Long-term survival benefits of coronary bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease.* J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 1013-25.
- Junker R, Heinrich J, Schulte H, Tataru M, Kohler E, Schonfeld R, Nowak-Gottl U, Assmann G. *Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G-polymorphism and factor V Q506 mutation are not associated with myocardial infarction in young men.* Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9: 597-602.

- Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard B. *Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses.* Blood 2002; 100: 3-10.
- Kalafatis M, Haley P, Lu D, Bertina R, Long G, Mann K. *Proteolytic events that regulate factor V activity in whole plasma from normal and activated protein C (APC)-resistant individuals during clotting: an insight into the APC-resistance assay.* Blood 1996; 87: 4695-707.
- Kaltenbach M, Kneissl G, März W, Nauck M, Olbricht H-G, Pitschner H, Reifart N, Scheffold T. *Kardiologie kompakt.* Darmstadt, Steinkopf.
- Kastrati A, Hall D, Schomig A. *Long-term outcome after coronary stenting.* Curr Control Trials Cardiovasc med 2000; 1: 48-54.
- Kerlin B, Yan S, Isermann B, Brandt J, Sood R, Basson B, Joyce D, Weiler H, Dhainaut J. *Survival advantage associated with heterozygous factor V Leiden mutation in patients with severe sepsis and in mouse endotoxemia.* Blood 2003; 102: 3085-92.
- Kernis S, Harjai K, Stone G, Grines L, Boura J, O'Neill W, Grines C. *Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty?* J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1773-9.
- Kibbe M, Hassett A, Meshery F, Conner P, Bontempo F, Williford W, Johnson W, Makaroun M. *Can screening for genetic markers improve peripheral artery bypass patency?* J Vasc Surg 2002; 36: 1198-206.
- Kiechl S, Muigg A, Santer P, Mitterer M, Egger G, Oberhollenzer M, Oberhollenzer F, Mayr A, Gasperi A, Poewe W, Willeit J. *Poor response to activated protein C as a prominent risk predictor of advanced atherosclerosis and arterial disease.* Circulation 1999; 99: 614-9.
- Kiemeneij F, Serruys P, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Albertsson P, Fajadet J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy J, Disco C, Morel M. *Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: five year clinical follow-up of Benestent-I trial.* J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1598-603.
- Kim R, Becker R. *Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies.* Am Heart J 2003; 146: 948-57.
- King S, Kosinski A, Guyton R, Lembo N, Weintraub W. *Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST).* J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1116-21.

- Kirchhof B. *Gerinnungsstörungen- Ein Leitfaden für die Intensivmedizin*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Koeleman B, Reitsma P, Allaart C, Bertina R. *Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families*. *Blood* 1994; 84: 1031-5.
- Kontula K, Ylikorkala A, Miettinen H, Vuorio A, Kauppinen-Makelin R, Hamalainen L, Palomaki H, Kaste M. *Arg506Gln factor V mutation (factor V Leiden) in patients with ischaemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction*. *Thromb Haemost* 1995; 73: 558-60.
- Koster T, Rosendaal F, De Ronde H, Briet E, Vandenbrouke J, Bertina R. *Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study*. *Lancet* 1993; 342: 1503-6.
- Kuller L. *Epidemiology of cardiovascular diseases: Current perspectives*. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 425-456.
- Laroia S, Laroia A. *Drug-eluting stents. A review of the current literature*. *Cardiol Rev* 2004; 12: 37-43.
- Lashley F. *Genetic testing, screening, and counseling issues in cardiovascular diseases*. *J Cardiovasc Nurs* 1999; 13: 110-126.
- Legrand V, Serruys P, Unger F, Van Hout B, Vrolix M, Fransen G, Nielsen T, Paulsen P, Gomes R, De Queiroz E, Melo J, Neves J, Lindeboom W, Backx B. *Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease*. *Circulation* 2004; 109: 114-20.
- Lindblad B, Svensson P, Dahlback B. *Arterial and venous thromboembolism with fatal outcome and resistance to activated protein C*. *Lancet* 1994; 343: 917.
- Ma D, Aboud M, Williams B, Isbister J. *Activated protein c resistance (APC) and inherited factor V (FV) mis-sense mutation in patients with venous and arterial thrombosis in a haematology clinic*. *Aust N Z J Med* 1995; 25: 151-4.
- Maccallum P, Meade T. *Haemostatic function, arterial disease and the prevention of arterial thrombosis*. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12: 577-99.
- Maiello L; Colombo A; Gianrossi R; Almagor Y; Finci L. *Survival after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with severe left ventricular dysfunction*. *Chest* 1994, 105):733-40 (
- Maillard L, Hamon M, Khalife K, Steg P, Beygui F, Guermonprez J, Spaulding C, Boulenc J, Lipiecki J, Lafont A, Brunel P, Grollier G, Koning R, Coste P, Favereau X, Lancelin B, Van Belle E, Serruys P, Monassier J, Raynaud P. A

- comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. STENTIM-2 Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1729-36.
- Makris T, Krespi P, Hatzizacharias A, Gialeraki A, Anastasiadis G, Triposkiadis F, Mandalaki T, Kyriakidis M. *Resistance to activated protein C and FV leiden mutation in patients with a history of acute myocardial infarction or primary hypertension. Am J Hypertens* 2000; 13: 61-5.
- Male C, Mitchell L, Julian J, Vegh P, Joshua P, Adams M, David M, Andrew M. *Acquired activated protein C resistance is associated with lupus anticoagulants and thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. Blood* 2001; 97: 844-849.
- Mansourati J, Da Costa A, Munier S, Mercier B, Tardy B, Ferec C, Isaz K, Blanc J. *Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. Thromb Haemost* 2000; 83: 822-5.
- Marcucci R, Abbate R, Fedi S, Gori A, Brunelli T, Bruni V, Bucciantini S, Micheli S, Pepe G, Prisco D, Gensini G. *Acquired activated protein C resistance in postmenopausal women is dependent on factor VIII:c levels. Am J Clin Pathol* 1999; 111: 769-772.
- Marcucci R, Sofi F, Fedi S, Lari B, Sestini I, Cellai A, Pulli R, Pratesi G, Pratesi C, Gensini G, Abbate R. *Thrombophilic risk factors in patients with severe carotid atherosclerosis. J Thromb Haemost* 2005; 3: 502-7.
- Margaglione M, D'andrea G, Giuliani N, Brancaccio V, De Lucia D, Grandone E, De Stefano V, Tonali P, Di Minno G. *Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1751-6.
- Marz W, Seydewitz H, Winkelmann B, Chen M, Nauck M, Witt I. *Mutation in coagulation factor V associated with resistance to activated protein C in patients with coronary artery disease. Lancet* 1995; 345: 526.
- Menge H, Faig H, Lang A, Fahrenkrog U, Lollgen H. *Homozygous form of factor V Leiden mutation as the cause of a myocardial infarction in patient with an unremarkable coronary vascular system? Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 684-6.
- Mikkelsson J, Perola M, Wartivaara U, Peltonen L, Palotie A, Penttila A, Karhunen P. *Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism, coronary thrombosis, and myocardial infarction in middle-aged Finnish men who died suddenly. Thromb Haemost* 2000; 84: 78-82.

- Miller G, Bauer K, Barzegar S, Cooper J, Rosenberg R. *Increased activation of the haemostatic system in men at high risk of fatal coronary heart disease.* Thromb Haemost 1996; 75: 767-71.
- Moor E, Silveira A, Van`T Hooft F, Tornvall P, Blomback M, Wiman B, Ryden L, Hamsten A. *Coagulation factor V(Arg506->Gln) mutation and early saphenous vein graft occlusion after coronary artery bypass grafting.* Thromb Haemost 1998; 80: 220-4.
- Nagy A, Losonczy H, David M, Meleg B, Schröder W, Herrmann F. *Prevalence of Factor V (G1.691A) Mutation in South-West Hungarian Thrombophilia Patients.* Molekulargenetik hereditärer Hämostasedefekte, Greifswalder Hämophilietagung 1996. F.H.Herrmann, Pabst Science Publishers: 117-123.
- Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerquist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. *diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularisation.* J Am Coll Cardiol 2004; 43: 585-91.
- Nowak-Gottl U, Koch H, Aschka I, Kohlhase B, Vielhaber H, Kurlemann G, Oleszuk-Raschke K, Kehl H, Jurgens H, Schneppenheim R. *Resistance to activated protein C (APCR) in children with venous or arterial thrombembolism.* Br J Haematol 1996; 92: 992-8.
- Park S, Lee C, Hong M, Kim J, Cho G, Nah D, Park S. *Randomized comparison of coronary stenting with optimal balloon angioplasty for treatment of lesions in small coronary arteries.* Eur Heart J 2000; 21: 1785-9.
- Petrovic D, Zorc M, Keber I, Peterlin B. *Joint effect of G1691A factor V point mutation and factor VII Arg/Gln(353) gene polymorphism on the risk of premature coronary artery disease.* Ann Genet 2001; 44: 33-6.
- Pindur G, Seyfert U, Erdlenbruch K, Wandel M, Wagner B, Mörsdorf S, Wenzel E. *Resistance to Activated Protein C and Factor V "Leiden" in Patients with Venous Thrombembolism.* Molekulargenetik Hereditärer Hämostasedefekte, Greifswalder Hämophilietagung 1996. Herrmann F, Pabst Science Publisher: 141-146.
- Poyen V, Silvestri M, Labrunie P, Valeix B. *Indications of coronary angioplasty and stenting in 2003: what is left to surgery?* J Cardiovasc Surg 2003; 44: 307-12.
- Prohaska W, Mannebach H, Schmidt M, Gleichmann U, Kleesiek K. *Evidence against heterozygous coagulation factor V 1691 G-->A mutation with resistance to activated protein C being a risk factor for coronary artery disease and myocardial infarction.* J Mol Med 1995; 73: 521-4.

- Pullmann R J, Skerenova M, Lukac J, Hybenova J, Melus V, Kubisz P, Rovensky J, Pullmann R. *Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations and the risk of atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus*. Clin Appl Thromb Hemost. 2004; 10: 233-8.
- Redondo M, Watzke H, Stucki B, Sulzer I, Biasiutti F, Br B, Furlan M, Lammle B, Wuillemin W. *Coagulation factors II, V, VII, and X, prothrombin gene 20210G-->A transition, and factor V Leiden in coronary artery disease: high factor V clotting activity is an independent risk factor for myocardial infarction*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1020-5.
- Rees D, Cox M, Clegg J. *World distribution of factor V Leiden*. Lancet 1995; 346: 1133-4.
- Rexius H, Brandrup-Wognsen G, Oden A, Jeppsson A. *Mortality on the waiting list for coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors*. Ann Thorac Surg 2004; 77: 769-75.
- Ridker P, Hennekens C, Lindpaintner K, Stampfer M, Eisenberg P, Miletich J. *Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men*. N Engl J Med 1995; 322: 912-7.
- Ridker P, Hennekens C, Miletich J. *G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men*. Circulation 1999; 99: 999-1004.
- Rita study group *Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial*. Lancet 1993; 341: 573-80.
- Rodriguez A, Rodriguez Alemparte M, Baldi J, Navia J, Delacasa A, Vogel D, Oliveri R, Fernandez Pereira C, Bernardi V, O'Neill W, Palacios I. *Coronary stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease and significant proximal LAD stenosis: results from the ERACI II study*. Heart 2003; 89: 184-8.
- Roest M, Banga J, Tempelman M, De Groot P, Grobbee D, Sixma J, Van Der Schouw Y. *Factor V Arg506Gln mutation is not associated with cardiovascular mortality in older women*. Am J Epidemiol 1999; 149: 665-70.
- Rosendaal F, Koster T, Vandenbrouke J, Reitsma P. *High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance)*. Blood 1995; 85: 1504-8.
- Rosendaal F, Siscovick D, Schwartz S, Beverly R, Psaty B, Longstreth W, Raghunathan T, Koepsell T, Reitsma P. *Factor V Leiden (resistance to*

activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. Blood 1997; 89: 2817-21.

Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, Christella M, Thomassen L, Nicolaes G, Meijers J, Bouma B, Buller H, Prins M. *Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study.* Lancet 1999; 354: 2036-2040.

Scharrer I. *Multigendefekte der Thrombophilie.* Molekulargenetik Hereditärer Hämostasedefekte, Greifswalder Hämophilietagung 1996. Herrmann F, Pabst Science Publisher: 167-173.

Schömig A, Kastrati A. *Long lesions, long stents and the long process of stent optimization.* J Am Coll Cardiol 1999; 34: 660-662.

Schramm W, Dick A, Spannagl M, Osterkorn D, Szucs T. *Thromboserisiko bei Faktor V Leiden-Mutation und oraler Kontrazeption.* Molekulargenetik Hereditärer Hämostasedefekte, Greifswalder Hämophilietagung 1996. Herrmann F, Pabst Science Publisher: 124-131.

Schröder W, Koesling M, Wulff K, Wehnert M, Herrmann F. *Large-scale screening for factor V Leiden mutation in a north-eastern German population.* Haemostasis 1996; 26: 233-236.

Schutt M, Kluter H, Wiedemann G, Richardt G. *Coexistence of factor V Leiden and primary antiphospholipid syndrome: a patient with recurrent myocardial infarctions and thrombocytopenia.* Z Kardiol 2000; 89: 1067-71.

Serruys P, Unger F, Sousa J, Jatene A, Bonnier H, Schonberger J, Buller N, Bonser R, Van Den Brand M, Van Herwerden L, Morel M, Van Hout B. *Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease.* N Engl J Med 2001; 334: 1117-24.

Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. *Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty.* N Engl J Med 1987; 316: 701-6.

Siscovick D, Schwartz S, Rosendaal F, Psaty B. *Thrombosis in the young: effect of atherosclerotic risk factors on the risk of myocardial infarction associated with prothrombotic factors.* Thromb Haemost 1997; 78: 7-12.

Sos Investigators *Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial.* Lancet 2002; 360: 965-70.

Srinivas V, Brooks M, Detre K, King S, Jacobs A, Johnston J, Williams D. *Contemporary percutaneous coronary intervention versus ballon angioplasty*

for multivessel coronary artery disease: a comparison of the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry and the Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation (BARI) study. Circulation 2002; 106: 1627-33.

- Statistisches Bundesamt Deutschland . *Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2004.* Statistisches Bundesamt; Wiesbaden 2005.
- Streifler J, Rosenberg N, Chetrit A, Eskaraev R, Sela B. *Cerebrovascular events in patients with significant stenosis of the carotid artery are associated with hyperhomocysteinemia and platelet antigen-1 (Leu33Pro) polymorphism.* Stroke 2001; 32: 2753-8.
- Strnad V. *Intracoronary gamma brachytherapy significantly lowers the restenosis rate after PTCA and stent implantation.* Strahlenther Onkol 2002; 178: 51.
- Svensson P, Dahlback B. *Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis.* N Engl J Med 1994; 330: 517-22.
- Tervahauta M; Pekkanen J; Nissinen A. *Risk factors of coronary heart disease and total mortality among elderly men with and without preexisting coronary heart disease. Finnish cohorts of the Seven Countries Study.* J Am Coll Cardiol 1995 26:1623.
- Tosetto A, Rodeghiero F, Martinelli I, De Stefano V, Missiaglia E, Chiusolo P, Mannucci P. *Additional genetic risk factors for venous thromboembolism in carriers of the factor V Leiden mutation.* Br J Haematol 1998; 103: 871-6.
- Van De Loo J. *Circulating factors of the haemostatic systems as indicators of increased or reduced coronary risk.* Br J Haematol 1995; 91: 777-82.
- Van De Water N, French J, Lund M, Hyde T, White H, Browett P. *Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 2000; 36: 717-22.
- Van Der Bom J, Bots M, Haverkate F, Slagboom P, Meijers J, De Jong P, Hofman A, Grobbee D, Kluft C. *Reduced response to activated protein C is associated with increased risk for cerebrovascular disease.* Ann Intern Med 1996; 125: 265-9.
- Van Domburg R, Foley D, Breeman A, Van Herwerden L, Serruys P. *Coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. Twenty-year clinical outcome.* Eur Heart J 2002; 23: 543-9.
- Van Domburg R, Foley D, De Jaegere P, De Feyter P, Van Den Brand M, Van Der Giessen W, Hamburger J, Serruys P. *Long term outcome after coronary stent*

- implantation: a 10 year single centre experience of 1000 patients.* Heart 1999; 82 Suppl 2: II27-34.
- Vandenbroucke J, Koster T, Briet E, Reitsma P, Bertina R, Rosendaal F. *increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation.* Lancet 1994; 344: 1453-7.
- Varela M, Adamczek Y, Martinuzzo M, Rr F, Klein, Fr, Rossi A, Carreras L. *Early occlusion of coronary by-pass associated with the presence of factor V Leiden and the prothrombin 20210A Allel: case report.* Blood Coagul Fibrinolysis 1999; 10: 443-6.
- Vargas M, Soto I, Pinto C, Urgelles M, Batalla A, Rodriguez-Reguero J, Cortina A, Alvarez V, Coto E. *The prothrombin 20210A allele and the factor V Leiden are associated with venous thrombosis but not with early coronary artery disease.* Blood Coagul Fibrinolysis 1999; 10: 39-41.
- Voelzke H, Engel J, Kleine V, Schwahn C, Dahm J, Eckel L, Rettig R. *Angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and cardiac mortality and morbidity after coronary artery bypass graft surgery.* Chest 2002; 122: 31-6.
- Voelzke H, Grimm R, Robinson D, Wolff B, Schwahn C, Hertwig S, Motz W, Rettig R. *Candidate genetic markers and the risk of restenosis after coronary angioplasty.* Clin Sci 2004; 106: 35-42.
- Voelzke H, Hertwig S, Rettig R, Motz W. *The angiotensinogen gene 235 T variant is associated with an increased risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty.* Clin Sci 2000; 99: 19-25.
- Voelzke H, Kleine V, Robinson D, Grimm R, Hertwig S, Schwahn C, Eckel L, Rettig R. *Renin-Angiotensin System and Haemostasis Gene Polymorphism and Outcome After Coronary Artery Bypass Graft Surgery.* Int J Cardiol 2005; 98: 133-9.
- Voelzke H, Robinson D, Kleine V, Hertwig S, Schwahn C, Grimm R, Eckel L, Rettig R. *Preoperative plasma fibrinogen level predict mortality after coronary artery bypass grafting.* Thromb Haemost 2003; 89: 885-91.
- Voelzke H, Wolff B, Grimm R, Robinson D, Schuster G, Herrmann F, Motz W, Rettig R. *Interaction between factor V Leiden and serum LDL cholesterol increases the risk of atherosclerosis.* Atherosclerosis 2005; 180: 341-347.
- Wagner H, Van Husen N. *Innere Medizin für Zahnmediziner.* Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

- Wang X, Wang J, Mccredie R, Wilcken D. *Polymorphisms of factor V, factor VII, and fibrinogen genes. Relevance to severity of coronary artery disease.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 246-51.
- Weintraub W, Clements S, Crisco L, Guyton R, Craver J, Jones E, Hatcher C. *Twenty-year survival after coronary artery surgery: an institutional perspective from Emory University.* Circulation 2003; 107: 1271-7.
- Weiss E, Bray P, Tayback M, Schulman S, Kickler T, Becker L, Weiss J, Gerstenblith G, Goldschmidt-Clermont P. *A polymorphism of platelet glycoprotein receptor as an inherited risk faktor for coronary thrombosis.* N Engl J Med 1996; 334: 1090-1094.
- Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Rungger G, Egger G, Bonora E, Mitterer M, Muggeo M. *Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 529-37.
- Witt I. *Zusammenhang zwischen Dysregulationen im Hämostasesystem und der Thrombogenese.* Das thrombembolische Risiko und die Dysbalance der Hämostase. Spanuth E, G Pindur, E Wenzel. Stuttgart, Schattauer: 1.5-1.10.
- Wu A, Tsongalis G. *Correlation of polymorphisms to coagulation and biochemical risk factors for cardiovascular diseases.* Am J Cardiol 2001; 87: 1361-6.
- Zoller B, Dahlback B. *Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis.* Lancet 1994; 343: 1536-8.
- Zoller B, Dahlback B. *Resistance to activated protein C caused by a factor V gene mutation.* Curr Opin Hematol 1995; 2: 358-64.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Name: Julia Verena Henzler
Geburtsdatum: 23. August 1977
Geburtsort: Stuttgart
Familienstand: ledig

Schulbildung

1984 – 1988
Grundschule
Heusteigschule Stuttgart

1988 – 1997
Gymnasium
Dillmann Gymnasium Stuttgart

Abschluss: **Allgemeine Hochschulreife**

Studium

1997 – 2003
Studium der Zahnmedizin
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald

1998
Naturwissenschaftliche Vorprüfung

2000
Zahnärztliche Vorprüfung

Abschluss: **Zahnärztliche Prüfung 2003**

Berufliche Tätigkeit

2004-2005
Assistenz Zahnärztin in einer
niedergelassenen Zahnarztpraxis in
Interlaken, Schweiz

Seit März 2006
Weiterbildungsassistentin in einer
kieferorthopädischen Praxis in Bremen

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Henry Völzke für die Vergabe des Themas sowie für die hervorragende Betreuung.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Motz und Herrn Prof. Dr. med. Lothar Eckel für das Zustandekommen dieser Arbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Dirk Menzel für die Hilfe bei der Erhebung der Follow-up Daten, bei Herrn Heine für die Betreuung im Archiv und bei Andre Werner für die Hilfe bei der Eingabe der Daten.

Ich danke Jan Schöllhammer für die Unterstützung bei der Formatierung und die Lösung mancher technischer Schwierigkeiten und Dr. Andreas Söhnel für die Einführung in das Literaturverwaltungsprogramm.

An dieser Stelle möchte ich mich auch ganz herzlich bei meinen Eltern und meinem Freund Mohammad für die Unterstützung in allen Lebenslagen bedanken.