

6 Zusammenfassung

Neben den klassischen Risikofaktoren, die eine Arteriosklerose der Herzkranzarterien begünstigen, gibt es – insbesondere bei früher Manifestation – eindeutige Hinweise auf eine genetische Prädisposition dieser Erkrankung. Zur Untersuchung hereditärer Suszeptibilitätsfaktoren der Koronaren Herzerkrankung (KHK) sowie von Komplikationen nach Koronaren Katheterinterventionen führten wir eine große Assoziationsstudie mit Kandidatengenen der Blutgerinnung, der vaskulären Homöostase und des metabolischen Syndroms durch. Die Studiengröße mit 1000 KHK-Patienten und 1000 Kontroll-Patienten ergab sich aus einer formalen Fallzahlberechnung, die eine Power von 80 % und ein Bonferroni-korrigierter Fehler 1. Art von 0,007 zugrunde gelegt hat. Die Diagnose der KHK wurde mittels Koronarangiographie gestellt, beide Populationen wurden intensiv hinsichtlich anthropometrischer und laborchemischer Parameter phänotypisiert. Bestimmt wurden Polymorphismen der thrombozytären Glykoproteine (GP) IIIa, Ia, Ib α , Faktor VII, Angiotensin II Typ 1 Rezeptor, endotheliale NO Synthase (eNOS), Methylentetrahydrofol-säure Reduktase, G-Protein β 3, Paraoxonase I und des β 3-Rezeptors. Es fanden sich eine positive Assoziation zum Koronaren Risiko für eine hohe Anzahl (>38) CA Repeats im Intron 13 des eNOS Gens (OR = 2,17; CI: 1,44 – 3,27; p=0,0002). Als geschlechtsspezifische Besonderheit zeigte sich eine Gen-Umwelt-Interaktion zwischen hohen CA Repeats und Homocystein: Bei Frauen mit Hyperhomocysteinämie stieg das Risiko für akute Koronarsyndrome in Abhängigkeit von der Anzahl der CA Repeats drastisch an. Die -5C Varianten in der Kozak Sequenz des GP Ib α war mit einem relativen Risiko für akute Koronarsyndrome von 1,43; CI: 1,05 – 1,95; p = 0,02 assoziiert. Die übrigen Polymorphismen waren hinsichtlich des Koronaren Risikos weder mit einem Exzessrisiko noch einer Protektion signifikant assoziiert. Bezüglich prozeduraler Komplikationen nach Katheterinterventionen zeigten Träger der -5C Varianten in der Kozak Sequenz des GP Ib α ein 3,75fach erhöhtes Risiko bei PTCA (OR = 3,75; CI: 1,15 – 12,27; p = 0,013). Im Gegensatz dazu war die 353Arg Variante des Gerinnungsfaktors VII Gens mit einer 72 %igen Risikoreduktion (CI: 0,09 – 0,81; p = 0,02) assoziiert. Die anderen Varianten der untersuchten Gene zeigten keinen signifikanten Einfluß auf das prozedurale Risiko.

Zusammenfassend weisen unsere Ergebnisse auf ein Koronares Exzessrisiko bei hohen CA Repeats im eNOS Gen und bei Vorliegen der -5C Variante im GP Ib α hin. Die 353Arg Variante des Faktor VII Gens scheint dagegen einen deutlichen protektiven Effekt bei

Katheterinterventionen zu besitzen. Die Befundbestätigung in unabhängigen Populationen und weiteren Studien vorausgesetzt, könnten diese hereditären Faktoren zur Risikoabschätzung für KHK und Komplikationen nach therapeutischen Koronarinterventionen dienen.