

Aus der Klinik für Kardiologie und Pulmologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss des Diabetes mellitus Typ-2, des Geschlechts
sowie myokardialer Veränderungen auf die
Thrombozytenaggregation**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniel Steffens

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.12.2016

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
Abstract	6
1. Einführung	7
2. Methodik	10
3. Ergebnisse	11
3.1 Auswirkungen eines Diabetes mellitus auf die Thrombozytenreaktivität	11
3.2 Auswirkungen des Geschlechts auf die Thrombozytenreaktivität	12
3.3 Myokardiale Veränderungen und Thrombozytenreaktivität	13
4. Diskussion	14
4.1 Einfluss eines Diabetes mellitus Typ-2 auf die Thrombozytenaggregation	14
4.2 Einfluss des Geschlechts auf die Thrombozytenaggregation	16
4.3 Einfluss myokardialer Veränderungen auf die Thrombozytenaggregation	19
5. Schlussfolgerung	20
6. Literaturverzeichnis	21
7. Eidesstattliche Versicherung	25
8. Anteilserklärung	26
9. Publikationen	
9.1 Schuette, Steffens et al. The effect of clopidogrel on platelet activity in patients with and without type-2 diabetes mellitus: a comparative study. Cardiovasc Diabetol. 2015, Feb; 14(1)15	

9.2 Bobbert et al. Postmenopausal women have an increased maximal platelet reactivity compared to men despite dual antiplatelet therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012 Dec; 23(8): 723-728

9.3 Bobbert et al. Platelet activation and thrombus formation relates to the presence of myocardial inflammation in patients with cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2014 May, 63(5): 379-384

10. Lebenslauf	27
11. Publikationsliste	28
12. Danksagung	30

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Eine gesteigerte Aktivität der Thrombozyten kann ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bedeuten. Aufgrund variablen Ansprechens auf die Medikation kann es auch unter der Kombination von Clopidogrel und ASS zu einer unzureichenden Thrombozytenaggregationshemmung kommen. Ursächlich diskutiert wird eine Vielzahl von Einflüssen auf die Thrombozytenaggregation. In dieser Arbeit wurden drei dieser Faktoren untersucht: 1) Diabetes mellitus Typ-2; 2) Geschlecht; 3) myokardiale Veränderungen.

Methodik: 1) Einbezogen in die Studie wurden 64 Patienten mit stabiler KHK, davon 32 mit und 32 ohne Diabetes mellitus Typ-2. Alle Patienten erhielten zur Thrombozytenaggregationshemmung Clopidogrel (75mg/d) und ASS (100mg/d). Mit einem Impedanzaggregometer wurde durch Stimulation mit verschiedenen Auslösern eine Agonist-induzierte Thrombozytenaggregationsmessung durchgeführt. 2) 230 Patienten (128 Männer) mit stabiler KHK unter Therapie mit Clopidogrel (75mg/d) und ASS (100 mg/d) wurden in die Studie einbezogen. Die durch verschiedene Induktoren ausgelöste Thrombozytenaggregation wurde mittels Impedanzaggregometrie gemessen und zwischen Männern und Frauen verglichen. 3) 30 Patienten mit Verdacht auf eine Kardiomyopathie sowie 10 gesunde Patienten als Kontrollgruppe wurden in die Studie einbezogen. Bestimmt wurden hämodynamische Parameter, die myokardiale Entzündung in Myokardbiopsien und die Thrombozytenaktivität (Quantifikation der P- Selectin- und Thrombospondin- Expression mittels Durchflusszytometrie).

Ergebnisse: 1) Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 zeigten eine signifikant geringere Thrombozytenaggregationshemmung als Patienten ohne Diabetes. Eine Korrelation zwischen Nüchternblutzucker- bzw. HbA1c- Werten und der Thrombozytenaggregationshemmung wurde dargestellt. 2) Frauen zeigten eine signifikant höhere TRAP- induzierte Thrombozytenreaktivität als Männer. 3) Die P- Selectin und Thrombospondin- Expression korrelierte signifikant mit der Menge an CD3+-T- Zellen und endothelialer/ interstitieller Aktivierung.

Schlussfolgerung: Diese Arbeiten zeigen, dass Diabetes mellitus Typ-2, weibliches Geschlecht und myokardiale Entzündung Faktoren sind, welche die Thrombozytenreaktivität beeinflussen können.

ABSTRACT

Introduction: Increased activity of platelets may be associated with increased cardiovascular risk. Due to variable response to the medication there might even be an insufficient inhibition in platelet activity under the dual combination of clopidogrel and ASA. A variety of influences on the platelet activation is discussed. Three of these factors have been investigated in this study: 1) type-2 diabetes; 2) sex; 3) myocardial changes.

Methods: 1) 64 Patients with stable CAD were enrolled in the study, 32 with and 32 without type-2 diabetes. All patients received the dual combination of clopidogrel (75mg/d) and ASA (100 mg/d). An impedanzaggregometer was used to measure the agonist- induced platelet aggregation stimulated by different substrates. 2) 230 patients (128 male) with stable CAD under therapy with clopidogrel (75mg/d) and ASS (100mg/d) were enrolled in the study. The platelet aggregation was measured by impedanzaggregometry induced by different agents and compared between men and women. 3) 30 patients with suspected cardiomyopathy and 10 healthy control patients were included in the study. Hemodynamic parameters (catherization, echocardiography), myocardial inflammation (endomyocardial biopsies) and platelet activation (quantification of p-selectin and thrombospondin- expression with flow cytometry) were determined.

Results: 1) Patients with type-2 diabetes showed a significant lower inhibition of platelet aggregation than patients without diabetes. Fasting blood glucose- and HbA1c- levels were shown to be positively correlated with inhibition of platelet aggregation. 2) The TRAP- induced platelet reactivity was shown to be significantly higher in women. 3) The p-selectin and thrombospondin- expression correlated significantly with the amount of CD3+ T- cells and endothelial/ interstitial activation.

Conclusion: Type- 2 diabetes, female gender and myocardial inflammation could be elucidated as factors with impact on the platelet reactivity.

1. EINFÜHRUNG

Die Thrombozytenaggregation stellt einen wichtigen Teil bei der Hämostase dar. Es gibt verschiedene Einflussfaktoren auf die Reaktivität der Thrombozyten. Deren gesteigerte Aktivität oder eine unzureichende medikamentöse Aggregationshemmung kann das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Das variable Ansprechen auf die duale aggregationshemmende Therapie mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) bedeutet eine klinische Limitation [1,2]. Trotz der Therapie mit ASS und Clopidogrel kommt es zu Ereignissen wie Herzinfarkt, frühzeitiger oder später Stentthrombose oder sogar zu kardiovaskulären Todesfällen [3]. Ursächlich kommen Arzneistoffinteraktionen in Frage [4-6]. Aber auch eine durch Non- Compliance verursachte Unterdosierung oder verschiedene Komorbiditäten, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Hyperlipidämie oder das Rauchen haben Einfluss auf die Aktivität der Thrombozyten [7,8]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 war eine intensive glykämische Kontrolle fähig, die Thrombogenität des Blutes effektiv herabzusetzen [9]. Die diabetische kardiovaskuläre Neuropathie und die diabetische Angiopathie sind assoziiert mit einer erhöhten Thrombozytenaktivität, welche diese Erkrankungen weiter triggert [8,10]. Mit zunehmendem Blutzucker wurde ein Anstieg des mittleren Thrombozytenvolumens beobachtet [11]. Diese Veränderungen sind in der Lage, zur Assoziation zwischen schlechter Blutzuckerkontrolle und schlechtem Erfolg nach perkutaner Koronarintervention (PCI) beizutragen [12].

Es wurden mehrere genetische Polymorphismen beschrieben, welche Einfluss auf die intestinale Absorption und metabolische Aktivität von Clopidogrel haben [13]. Abgesehen davon wird diskutiert, ob Unterschiede zwischen den Geschlechtern verantwortlich für ein reduziertes Ansprechen auf die Kombinationstherapie, bestehend aus Clopidogrel und ASS, sind. So ist die Ausgangsreaktivität der Blutplättchen bei Frauen höher als bei Männern [14]. Bei Frauen mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) fand man häufiger ein Nicht- Ansprechen auf eine Clopidogrel Therapie als bei Männern mit KHK [15].

Für Patienten mit einer zugrundeliegenden Kardiomyopathie wurde über signifikante Abnormalitäten der Thrombozytenfunktion berichtet, die zu einem hyperkoaguablen Status beitragen [16]. Angenommen wird, dass bei diesen Patienten chronische Veränderungen im Myokardgewebe, wie myokardiale Entzündungen zu Störungen der endothelialen Homöostase- und der Thrombozyten- Aktivität beitragen [17,18].

Ziel der Promotion war es, verschiedene Einflussfaktoren auf die Thrombozytenreaktivität zu untersuchen. Zwei Erhebungen analysierten bei Patienten mit einer KHK unter Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel 1) die Auswirkungen eines Typ-2- Diabetes mellitus [19] und 2) des Geschlechts [20] auf die Reaktivität der Blutplättchen. Die dritte

Erhebung befasste sich mit dem Zusammenhang zwischen myokardialen Veränderungen und veränderter Thrombozytenfunktion bei Patienten mit Verdacht auf eine Kardiomyopathie [21].

2. METHODIK

In der **Tabelle 1** sind die Methodik und das Studiendesign der drei Studien zusammengefasst. Die Patientencharakteristika sind in den einzelnen Studien dokumentiert [19-21]. Die Studienprotokolle wurden vom jeweiligen lokalen Ethikkomitee genehmigt. Alle Patienten haben vor der Teilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben.

Tabelle 1. Methodik und Studiendesign

	Diabetes mellitus Typ 2 [19]	Myokardiale Veränderungen [21]	Geschlecht [20]
Patienten	64 (32 mit und 32 ohne Diabetes mellitus Typ-2) hospitalisiert zur Durchführung einer Koronarangiographie mit perkutaner Koronarintervention (PCI)	30 Patienten mit Verdacht auf nicht-ischämische Kardiomyopathie und 10 gesunde Kontrollprobanden	230 Patienten (102 postmenopausale Frauen, 128 Männer) hospitalisiert für Herzkatheteruntersuchungen aufgrund stabiler oder instabiler Angina pectoris
Einschluss	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit KHK und stabiler Angina pectoris • Alter: 40-75 Jahre • Therapie mit Statin in Kombination mit ASS • Therapie mit Clopidogrel (75mg/d) bereits vorhanden oder wird gestartet (Loading dose: 300mg am Tag vor der PCI, anschließend 75mg/d) • Bestätigter Diabetes mellitus Typ-2 bzw. Ausschluss durch negativen Glucose- Toleranz-Test in der Vergleichsgruppe 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinischer Verdacht auf eine Kardiomyopathie • Echokardiographisch belegte linksventrikuläre Dysfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> • KHK und koronare Stentimplantation • Kombitherapie: ASS (100mg/d) und Clopidogrel (75mg/d) > 4 Monate
Ausschluss	<ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt innerhalb der letzten 28 Tage • Erhöhtes Troponin T oder Kreatinkinase • Langzeit- Antikoagulation • Tumorerkrankung • Leberzirrhose • Dialyse- abhängige Niereninsuffizienz • Antibiotikatherapie • Schwangerschaft • Alkoholabhängigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • KHK • Schwere respiratorische Infektion • Tumorerkrankung • Niereninsuffizienz • Hämatologische Störungen • oder andere schwere Erkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt mit oder ohne ST- Strecken- Hebung • Respiratorische oder enterale Infektionen • Tumorerkrankung • Therapie mit Heparin, Vit. K- Antagonisten, Ticagrelor oder Prasugrel
Analyse	Gewinnung der venösen Blutproben 24 h nach der Koronarangiographie und der PCI	1)Rechtsventrikuläre Katheterisation um endomyokardiale Biospien des rechten ventrikulären Septums zu erhalten	Gewinnung der venösen Blutproben am Morgen der invasiven Herzkatheteruntersuchung
			<i>Impedanzaggregometrie</i>

<p><i>Impedanzaggregometrie (Multiplate®- Impedanzaggregometer, Dynabyte, München, Deutschland)</i></p> <p>Thrombozytenaggregation wurde induziert durch verschiedene Auslöser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ADP (Bestimmung der ADP- abhängigen Thrombozytenaggregation) 2) ADP und Prostaglandin- E (Bestimmung der Effektivität des P2Y12- Rezeptor Antagonisten Clopidogrel) 3) Arachidonsäure (Bestimmung der Effektivität von ASS) 4) Thrombin- Rezeptor- aktivierendes Peptid (TRAP) (Stimulierung der maximalen Thrombozytenaggregation) 	<p>(Multiplate®- Impedanzaggregometer, Dynabyte, München, Deutschland)</p> <p>Thrombozytenaggregation wurde bestimmt als Antwort auf verschiedene Induktoren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ADP 2) Arachidonsäure 3) Thrombin- Rezeptor- aktivierendes Peptid (TRAP)
<p>Statistik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Student- t- Test für unabhängige Proben zum Test auf signifikante Unterschiede in den 2 Gruppen • Mann- Whitney- Test für kleinere und/ oder ungleiche Probengrößen • Pearson- Korrelations- Koeffizient zum Test auf signifikante Korrelationen • Wahrscheinlichkeiten sind 2- seitig und $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen 	<p>2) Entnahme venöser Blutproben</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>Myokardbiopsien</i> wurden immunhistochemisch untersucht hinsichtlich einer Aktivierung endothelialer und interstitieller Zellen sowie zellulären Infiltraten als Hinweis auf myokardiale Entzündungen 2) <i>Durchflusszytometrie</i> zur Bestimmung der in-vivo Thrombozytendegranulation von Proben aus dem venösen Blut der Patienten
<ul style="list-style-type: none"> • Student- t- Test für quantitative Variablen mit Normalverteilung • Mann- Whitney- U- Test für Variablen ohne Normalverteilung • Varianzkoeffizient • Multivariate lineare Regression • α- Fehler $< 5\%$ signifikant • Varianzinflationsfaktor (VIF) als Test auf Multikollinearität; $VIF > 5$ wurde als kritisches Zeichen angesehen 	<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlich Pearson- und Spearman- Test zur Korrelationsanalyse

3. ERGEBNISSE

3.1 Auswirkungen eines Diabetes mellitus auf die Thrombozytenreaktivität

In dieser Studie [19] wurden 64 Patienten mit stabiler KHK einbezogen. Unter diesen waren 32 mit und 32 ohne bekanntem/n Diabetes mellitus Typ-2. Die ADP und ADP-PGE- induzierte Thrombozytenreaktivität waren signifikant höher bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 als bei Patienten ohne Diabetes, obwohl eine Kombinationstherapie mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (**Abbildung 1 A und B**; ADP Test: $p=0,003$; ADP-PGE Test: $p=0,004$) verordnet war. Auffallend war, dass 31% der Patienten mit Diabetes eine ADP- induzierte Thrombozytenreaktivität über den Schwellenwert von 27 AUC zeigten, was einer sogenannten „Low- Response“ auf Clopidogrel entspricht. Basierend auf einem früheren Vergleich durch Stellbaum et al. [22] wurden Clopidogrel- „Low-Responder“ definiert als diejenigen mit einer Thrombozytenaggregation über der 75ten Perzentilen, was einer AUC von 27 beim ADP Test oder einer AUC von 10 beim ADP-PGE- Test entspricht. Im Gegensatz dazu wurden lediglich 6,4% der Patienten ohne Diabetes als „Low-Responder“ klassifiziert (**Abbildung 1A**). Unter Betrachtung der TRAP- induzierten Plättchenreaktivität zeigte sich eine signifikant höhere Reaktivität in der Gruppe der Patienten mit Diabetes im Vergleich zur Kontrollgruppe (**Abbildung 1 C**, $p<0,05$). Ähnliche Ergebnisse lieferte der ASPI- Test. Die Arachidonsäure- induzierte Thrombozytenreaktivität war signifikant erhöht bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern (**Abbildung 1 D**; $p= 0,01$). Beim Vergleich der Thrombozytenaggregation der beiden Gruppen nach Gabe einer Aufsättigungsdosis Clopidogrel (300mg) an Patienten, die Clopidogrel-nativ waren, zeigte sich die ADP und ADP-PGE-induzierte Reaktivität ebenfalls höher bei Typ-2-Diabetikern im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die ADP-PGE-induzierte Thrombozytenaggregation korrelierte positiv mit den Nüchternblutzucker- ($r=0,37$; $p<0,001$) und den HBA1c-Werten ($r=0,36$; $p<0,005$).

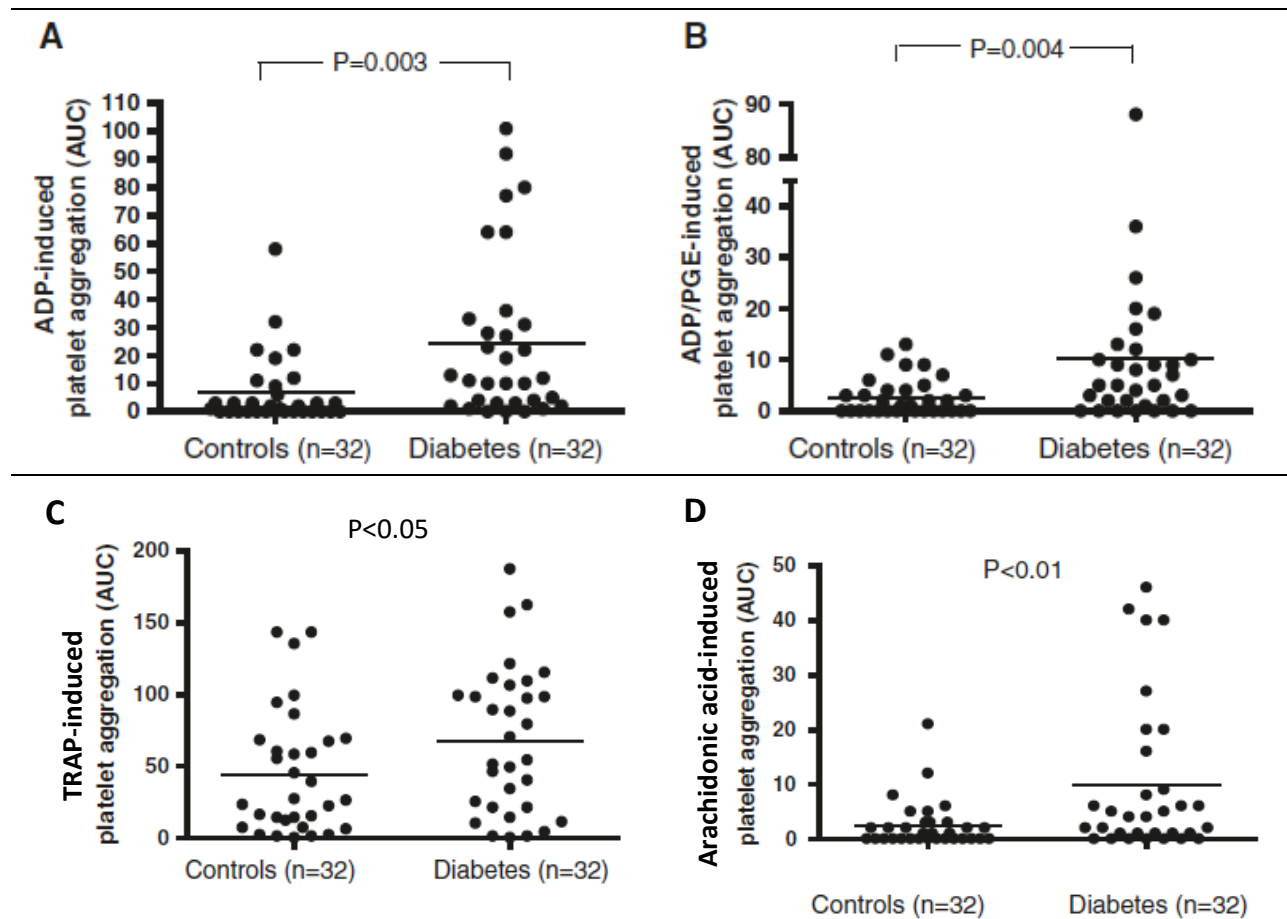


Abbildung 1: Induzierte Thrombozytenaggregation bei Patienten mit und ohne Diabetes
 Die Agonist- induzierten Thrombozytenaggregationsmessungen wurden unter Verwendung der Impedanzaggregometrie durchgeführt. Die Thrombozyten wurden stimuliert mit:

- Adenosindiphosphat (ADP; **A**) allein oder ADP und Prostaglandin-E (ADP-PGE; **B**),
- Thrombin- Rezeptor- aktivierendem Peptid (TRAP; **C**),
- Arachidonsäure (ASPI- Test; **D**).

3.2 Auswirkungen des Geschlechts auf die Thrombozytenreaktivität

In diesem Teil der Arbeit [20] wurden 230 Patienten mit KHK und Kombinationstherapie aus Clopidogrel und ASS einbezogen. Diese wurden unterteilt in Frauen (n= 102) und Männer (n=128). Eine signifikant höhere TRAP- induzierte Thrombozytenaggregation zeigte sich bei den Frauen im Vergleich zu den Männern (**Abbildung 2**; TRAP: Männer $79,43 \pm 28,55$ U, CV: 0,36 vs. Frauen $89,3 \pm 30,69$ U, CV: 0,34; $p < 0,05$). Keine signifikanten Unterschiede lagen in der ADP-induzierten-Thrombozytenaggregation (**Abbildung 2**; ADP: Männer: $19,81 \pm 15,51$ U, CV: 0,78 vs. Frauen $23,74 \pm 17,68$ U, CV: 0,74; $p > 0,05$) bzw. der Arachidonsäure-induzierten Thrombozytenaggregation (**Abbildung 2**; Arachidonsäure: Männer $10,3 \pm 12,87$ U, CV: 1,25 vs. Frauen $12,76 \pm 14,44$ U, CV: 1,13; $p > 0,05$) zwischen Frauen und Männern vor.

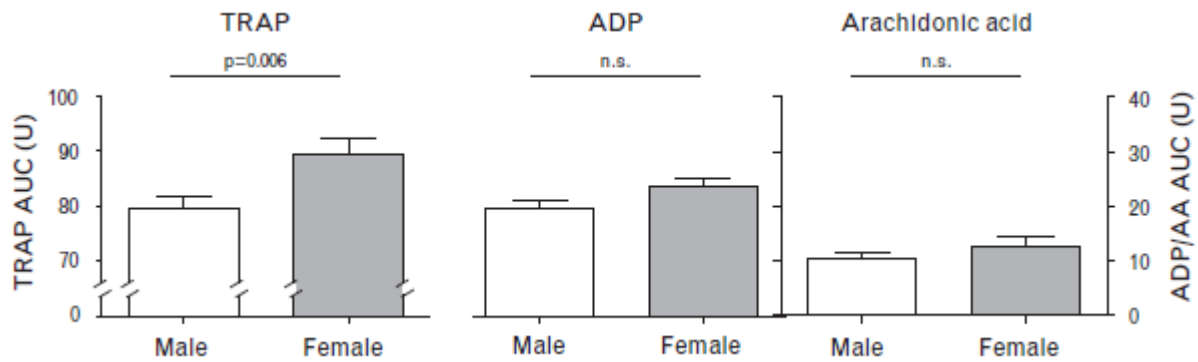


Abbildung 2: Induzierte Thrombozytenaggregation bei Männern und Frauen

Legende: Die Thrombozyten wurden mit Thrombin- Rezeptor- aktivierendem Peptid (TRAP), Adenosindiphosphat (ADP) und Arachidonsäure stimuliert. Die Daten sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. Alle Daten waren nicht normalverteilt.

3.3 Myokardiale Veränderungen und Thrombozytenreaktivität

In eine weitere Untersuchung [21] wurden 30 Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie einbezogen. Die Thrombozytenaktivität wurde mit Hilfe der Durchflusszytometrie untersucht. Die Expression von P- Selectin ($8,46 \pm 3,67$ AU), Thrombospondin ($26,56 \pm 23,21$ AU) und Fibrinogen ($25,47 \pm 8,62$) auf der Oberfläche der Blutplättchen wurde quantifiziert. Im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe war die P-Selectin-Expression ($5,8 \pm 1,99$ AU, $p < 0,05$), die Thrombospondin- ($12,8 \pm 9,21$ AU, $p < 0,05$) und die Fibrinogen-Expression ($14,1 \pm 3,55$ AU, $p < 0,05$) signifikant bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie erhöht (**Abbildung 3**). Patienten mit einer erhöhten endothelialen und interstitiellen Aktivierung im Myokard wiesen eine erhöhte Expression an P-Selectin und Thrombospondin auf den aktivierten Thrombozyten (**Abbildung 3**) auf. Die Expression von P-Selectin und von Thrombospondin korrelierte signifikant mit der Aktivierung von kardialen interstitiellen und endothelialen Zellen (P-Selectin: $r = 0,521$, $p < 0,05$; Thrombospondin: $r = 0,39$, $p < 0,05$) und mit einer myokardialen Entzündungsreaktion, welche durch die Quantifizierung der im Myokard vorhandenen CD3+ T-Zellen (P-Selectin: $r = 0,573$, $p < 0,05$; Thrombospondin: $r = 0,488$, $p < 0,05$) (**Abbildung 4**) belegt wurde. In einem multivariaten linearen Regressionsmodell zeigte sich, dass nur die Menge an CD3+ T- Zellen und die interstitielle Aktivierung in den Myokardbiopsien mit einer gesteigerten Thrombozytenaktivität assoziiert waren.

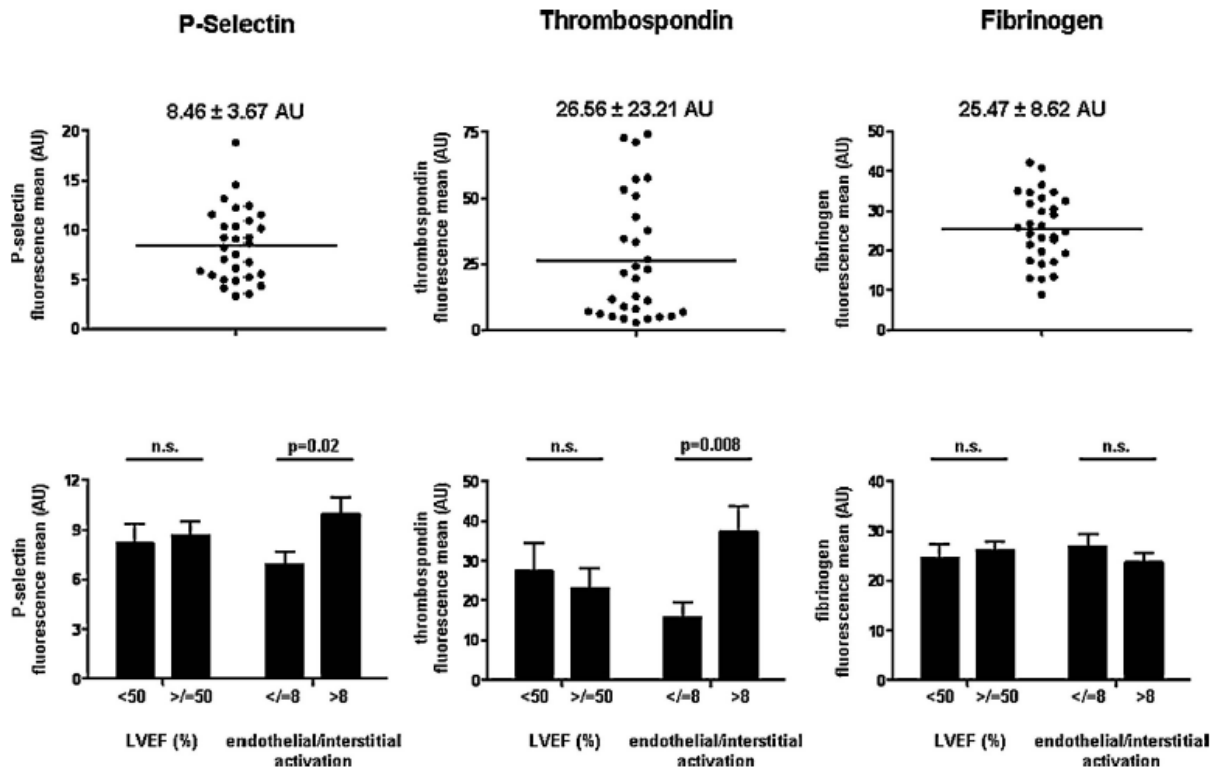


Abbildung 3: Thrombozytenaktivität dargestellt durch die Expression von P-Selectin, Thrombospondin und Fibrinogen

Die Expression der Aktivierungsmarker auf den Plättchen wurde bestimmt mittels Durchflusszytometrie. Die Ergebnisse wurden dargestellt als Scatter Blot (obere Reihe). Anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (< 50%, n=14 vs. ≥50%, n= 16) und der endothelialen und interstitiellen Aktivierung (≤8, n= 15 vs. >8, n=15) wurden die Patienten in jeweils zwei Gruppen unterteilt um die Expressionsmuster von P-Selectin, Thrombospondin und Fibrinogen in diesen Gruppen zu vergleichen (untere Reihe). Die Daten sind Mittelwerte ± Standardabweichungen.

4. DISKUSSION

4.1 Einfluss eines Diabetes mellitus Typ-2 auf die Thrombozytenaggregation

Die Ergebnisse zeigen, dass die kombinierte Therapie von Clopidogrel und ASS bei Patienten mit Typ-2-Diabetes weniger effektiv ist als bei Nichtdiabetikern. Diskutiert werden mehrere Ursachen für den Einfluss des Diabetes mellitus auf die Plättchenreaktivität. Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 weisen höhere sP-Selectin-Spiegel als Nichtdiabetiker auf. Daraus resultiert eine erhöhte Thrombozytenreaktivität mit höherem kardiovaskulärem Risiko [7]. Bei Diabetikern fand man eine verringerte Menge an aktiven Clopidogrel- Metaboliten, so dass eine ineffektive Umwandlung von Clopidogrel diskutiert wurde [23]. Es wurde berichtet, dass das höhere kardiovaskuläre Risiko bei Diabetikern im Zusammenhang mit erhöhten Werten bestimmter Entzündungsmarker wie zum Beispiel C-reaktivem Protein steht [24]. Geisler et al. fanden bei hyperglykämischen Diabetikern erhöhte Mengen an Entzündungsmarkern (Interleukin-6 und C-reaktives Protein) im Vergleich zu normoglykämischen Patienten und Nicht-Diabetikern. Diese korrelierten mit einem verringerten Ansprechen auf die Kombinationstherapie von Clopidogrel mit ASS [25].

Eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie bei Typ-2-Diabetikern ist von großer Bedeutung zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse [26]. Die Entwicklung neuer effektiverer Therapien ist notwendig [27]. Dafür stehen verschiedene potentielle Angriffspunkte zur Verfügung [28-32].

Weiterhin können bereits vorhandene Therapieoptionen einen Vorteil für Diabetiker bedeuten. Bivalirudin ein direkter Thrombininhibitor war im Hinblick auf eine effektive Reduktion der Thrombozytenaktivität während einer PCI wirksamer als unfraktioniertes Heparin [33]. Auch andere ADP-Inhibitoren als Clopidogrel wurden für den Einsatz bei Diabetikern bewertet. Neuere randomisierte Studien belegen die Überlegenheit von Ticagrelor gegenüber Prasugrel bei der Reduktion der Thrombozytenreaktivität, wenn Patienten mit Diabetes und akutem Koronarsyndrom (ACS) behandelt werden [34,35]. Fraglich bleibt, ob diese höhere Potenz von Ticagrelor sich in einen klinischen Vorteil für Patienten mit Diabetes mellitus übertragen lässt. Die Behandlung mit Ticagrelor führte zu einer signifikanten Reduktion der Mortalitätsrate aufgrund der Reduktion vaskulärer Ereignisse, Herzinfarkt oder Schlaganfall im Vergleich zu Clopidogrel bei Patienten mit ACS [36].

4.2 Einfluss des Geschlechts auf die Thrombozytenaggregation

Die Ergebnisse weisen auf einen Einfluss des Geschlechts auf die Thrombozytenfunktion bei Patienten mit KHK und dualer thrombozytenaggregationshemmender Therapie mit ASS und Clopidogrel hin. Bei Frauen wurde eine signifikant höhere TRAP-induzierte Thrombozytenreaktivität verzeichnet als bei Männern, trotz der genannten Kombinationstherapie. Keine signifikanten Unterschiede wurden bezüglich der ADP- und Arachidonsäure-induzierten Reaktivität der Blutplättchen beobachtet.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Thrombozytenreaktivität sind seit langem bekannt und wurden 1975 erstmals beschrieben [14]. In mehreren Studien wurde die Wirkung der Sexualsteroiden Estrogen und Progesteron auf die Thrombozytenfunktion kontrovers diskutiert [37,38]. So wurde Estradiol als ein Aktivator der Prostacyclin-Expression, welche zu einer Plättcheninhibition führt, dokumentiert [39]. Dem entgegen beschreibt eine andere Studie eine erhöhte Plättchenaktivität bei jungen Frauen im Vergleich zur männlichen Kontrollgruppe [40]. Bei Männern wird testosteron-abhängig mehr Thromboxan A₂ von den Thrombozyten produziert, was mit einer gesteigerten Plättchenfunktion assoziiert ist [41,42]. In dieser Studie wurden, zur Minimierung des Effektes eines unterschiedlichen Hormonstatus auf die Thrombozytenaktivität, lediglich postmenopausale Frauen untersucht.

Aufgrund fehlender Daten zur Thrombozytenreaktivität bei Patienten ohne duale Therapie bleibt es unklar, ob die ermittelten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf zugrundeliegende Unterschiede in der Thrombozytenaktivität zwischen Männern und Frauen oder auf ein unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie zurückzuführen sind.

Faraday et al. konnten zeigen, dass eine erhöhte Thrombozytenreaktion mit dem Vorhandensein höhersensitiver Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren auf weiblichen Thrombozyten assoziiert war [43]. Kurrelmeyer et al. fand, dass Thrombozyten bei Frauen vermehrt mit Fibrinogen interagierten und dass dies mit signifikant erhöhten Thromboxan A₂-Werten im Serum assoziiert war [44].

Fraglich bleibt, ob die bei Frauen beobachtete erhöhte Thrombozytenreaktion zu signifikanten geschlechtsspezifischen Differenzen, relevant für die klinische Praxis, führt.

4.3 Einfluss myokardialer Veränderungen auf die Thrombozytenaggregation

In dieser Untersuchung wurde bei Patienten mit einer Kardiomyopathie eine positive Korrelation zwischen erhöhten P-Selectin und Thrombospondin-Expressionen als Markern einer Thrombozytenaktivierung und der myokardialer Entzündung beobachtet.

Aktuelle Leitlinien geben keine Empfehlung zum allgemeinen Einsatz oraler Antikoagulanzen bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) [45,46]. Patienten mit einer DCM weisen eine Hyperkoagulabilität des Blutes mit erhöhten Fibrinogen- und D- Dimer- Blutwerten auf [47,48]. Ferner ist die Von-Willebrand-Faktor-Expression erhöht und es finden sich erhöhte Konzentrationen an Fibrinopeptid A und Thrombin-Antithrombin-Komplex als Indikatoren dieses prothrombotischen Zustands. Myokardiale Entzündungen, welche häufig durch eine Virusinfiltration verursacht werden, sind mit einer endothelialen Dysfunktion mit vermehrter Expression myokardialer Adhäsionsmoleküle assoziiert [17]. Abnormalitäten in der myokardialen Endothelfunktion führen zu Beeinträchtigungen der Stickstoffmonoxid-Synthese mit thrombozytenaktivierenden Effekten bei Patienten mit einer Kardiomyopathie [49]. Auch sind endotheliale Zellschäden verbunden mit einer erhöhten Expression von prokoagulablen Faktoren wie Thrombomodulin oder löslichem Selectin, bei Patienten mit beeinträchtigter Herzfunktion vorhanden [50]. Ferner scheinen myokardiale Entzündungen mit einer Hyperkoagulabilität assoziiert zu sein, die zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Thrombenbildung im Fall einer akuten Myokarditis führt [51].

Eine direkte Verbindung zwischen myokardialer Entzündung, dokumentiert als erhöhte Infiltration mit CD3+-T-Zellen, und erhöhter interstitieller / endothelialer Aktivierung und Thrombozytendysfunktion wurde dargestellt.

5. Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigen unsere Untersuchungen, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 eine erhöhte Plättchenreaktivität im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes, trotz einer Kombinationstherapie von Clopidogrel und ASS aufweisen.

Ferner ermittelten wir, dass die TRAP- induzierte Thrombozytenaggregation bei Frauen, unabhängig von der routinemäßigen dualen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie, im

Vergleich zu Männern erhöht war. Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Effektivität von ASS und Clopidogrel konnten nicht dargestellt werden.

Erstmalig zeigten wir einen signifikanten Einfluss der myokardialen Entzündungsreaktion auf die Plättchenfunktion, welche unabhängig von den jeweiligen hämodynamischen Bedingungen bei Patienten mit einer Kardiomyopathie vorhanden war.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908-2913
2. van der Heijden DJ, Westendorp IC, Riezebos RK, Kiemeneij F, Slagboom T, van der Wieken LR, Laarman GJ. Lack of efficacy of clopidogrel pre-treatment in the prevention of myocardial damage after elective stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44: 20-24
3. Sharma RK, Reddy HK, Singh VN, Sharma R, Voelker DJ, Bhatt G. Aspirin and clopidogrel hyporesponsiveness and nonresponsiveness in patients with coronary artery stenting. *Vascular health and risk management* 2009; 5: 965-972
4. Wurtz M, Grove EL. Interindividual variability in the efficacy of oral antiplatelet drugs: definitions, mechanisms and clinical importance. *Current pharmaceutical design* 2012; 18: 5344-5361
5. Piorkowski M, Weikert U, Schwimmbeck PL, Martus P, Schultheiss HP, Rauch U. ADP induced platelet degranulation in healthy individuals is reduced by clopidogrel after pretreatment with atorvastatin. *Thrombosis and haemostasis* 2004; 92: 614-620
6. Piorkowski M, Fischer S, Stellbaum C, Jaster M, Martus P, Morguet AJ, Schultheiss HP, Rauch U. Treatment with ezetimibe plus low-dose atorvastatin compared with higher-dose atorvastatin alone: is sufficient cholesterol-lowering enough to inhibit platelets? *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49: 1035-1042
7. Mortensen SB, Larsen SB, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. Reduced platelet response to aspirin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Thrombosis research* 2010; 126: e318-322
8. Rauch U, Ziegler D, Piolot R, Schwippert B, Benthake H, Schultheiss HP, Tschoepe D. Platelet activation in diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1999; 16: 848-852
9. Osende JJ, Badimon JJ, Fuster V, Herson P, Rabito P, Vidhun R, Zaman A, Rodriguez OJ, Lev EI, Rauch U, Heflt G, Fallon JT, Crandall JP. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38: 1307-1312
10. Rauch U, Schwippert B, Schultheiss HP, Tschoepe D. Platelet activation in diabetic microangiopathy. *Platelets* 1998; 9: 237-240

11. Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M, Hanyu N, Nakayama T. Correlation between mean platelet volume and fasting plasma glucose levels in prediabetic and normoglycemic individuals. *Cardiovascular diabetology* 2013; 12: 14
12. Kassaian SE, Goodarzynejad H, Boroumand MA, Salarifar M, Masoudkabar F, Mohajeri-Tehrani MR, Pourhoseini H, Sadeghian S, Ramezanpour N, Alidoosti M, Hakki E, Saadat S, Nematipour E. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and clinical outcomes in diabetic patients following coronary artery stenting. *Cardiovascular diabetology* 2012; 11: 82
13. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L, French Registry of Acute STE, Non STEMI. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2009; 360: 363-375
14. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature* 1975; 253: 355-357
15. Ivandic BT, Schlick P, Staritz P, Kurz K, Katus HA, Giannitsis E. Determination of clopidogrel resistance by whole blood platelet aggregometry and inhibitors of the P2Y12 receptor. *Clinical chemistry* 2006; 52: 383-388
16. Chung I, Lip GY. Platelets and heart failure. *European heart journal* 2006; 27: 2623-2631
17. Vallbracht KB, Schwimmbeck PL, Kuhl U, Rauch U, Seeberg B, Schultheiss HP. Differential aspects of endothelial function of the coronary microcirculation considering myocardial virus persistence, endothelial activation, and myocardial leukocyte infiltrates. *Circulation* 2005; 111: 1784-1791
18. Weikert U, Kuhl U, Schultheiss HP, Rauch U. Platelet activation is increased in patients with cardiomyopathy: myocardial inflammation and platelet reactivity. *Platelets* 2002; 13: 487-491
19. Schuette C, Steffens D, Witkowski M, Stellbaum C, Bobbert P, Schultheiss HP, Rauch U. The effect of clopidogrel on platelet activity in patients with and without type-2 diabetes mellitus: a comparative study. *Cardiovascular diabetology* 2015; 14: 15
20. Bobbert P, Stellbaum C, Steffens D, Schutte C, Bobbert T, Schultheiss HP, Rauch U. Postmenopausal women have an increased maximal platelet reactivity compared to men despite dual antiplatelet therapy. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 2012; 23: 723-728

21. Bobbert P, Weikert U, Schmidt-Lucke C, Skurk C, Meyer A, Steffens D, Schultheiss HP, Rauch U. Platelet activation and thrombus formation relates to the presence of myocardial inflammation in patients with cardiomyopathy. *Journal of cardiology* 2014; 63: 379-384
22. Stellbaum C, Ayrat Y, Morguet A, Schultheiss HP, Rauch U. Doubling the clopidogrel dose in patients with reduced responsiveness to the standard dose is associated with a limited effectiveness as evaluated by impedance aggregometry. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions* 2012; 13: 159-166
23. Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO, James S, Winters KJ, Jakubowski JA, Brandt JT, Sugidachi A, Siegbahn A, Wallentin L. Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52: 1968-1977
24. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *The New England journal of medicine* 1997; 336: 973-979
25. Geisler T, Mueller K, Aichele S, Bigalke B, Stellos K, Htun P, Ninci E, Fateh-Moghadam S, May AE, Gawaz M. Impact of inflammatory state and metabolic control on responsiveness to dual antiplatelet therapy in type 2 diabetics after PCI: prognostic relevance of residual platelet aggregability in diabetics undergoing coronary interventions. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2010; 99: 743-752
26. Miller SR, Littenberg B, MacLean CD. Prevalence of antiplatelet therapy in patients with diabetes. *Cardiovascular diabetology* 2005; 4: 18
27. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Costa MA, Bass TA, Macaya C. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005; 54: 2430-2435
28. Tschoepe D, Rauch U, Schwippert B. Platelet-leukocyte-cross-talk in diabetes mellitus. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 1997; 29: 631-635
29. Liu D, Maier A, Scholze A, Rauch U, Boltzen U, Zhao Z, Zhu Z, Tepel M. High glucose enhances transient receptor potential channel canonical type 6-dependent calcium influx

- in human platelets via phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2008; 28: 746-751
30. Rauch U, Antoniak S. Tissue factor-positive microparticles in blood associated with coagulopathy in cancer. *Thrombosis and haemostasis* 2007; 97: 9-10
 31. Bobbert P, Eisenreich A, Weithauser A, Schultheiss HP, Rauch U. Leptin and resistin induce increased procoagulability in diabetes mellitus. *Cytokine* 2011; 56: 332-337
 32. Bobbert P, Rauch U, Stratmann B, Goldin-Lang P, Antoniak S, Bobbert T, Schultheiss HP, Tschoepe D. High molecular weight adiponectin correlates positively with myeloperoxidase in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice* 2008; 82: 179-184
 33. Pepke W, Eisenreich A, Jaster M, Ayrat Y, Bobbert P, Mayer A, Schultheiss HP, Rauch U. Bivalirudin inhibits periprocedural platelet function and tissue factor expression of human smooth muscle cells. *Cardiovascular therapeutics* 2013; 31: 115-123
 34. Laine M, Frere C, Toesca R, Berbis J, Barnay P, Pansieri M, Michelet P, Bessereau J, Camilleri E, Ronsin O, Helal O, Paganelli F, Dignat-George F, Bonello L. Ticagrelor versus prasugrel in diabetic patients with an acute coronary syndrome. A pharmacodynamic randomised study. *Thrombosis and haemostasis* 2014; 111: 273-278
 35. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Mavronasiou E, Stavrou K, Siapika A, Tsoni E, Davlouros P. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with diabetes. *Diabetes care* 2013; 36: 2211-2216
 36. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Investigators P, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2009; 361: 1045-1057
 37. Akarasereenont P, Tripatara P, Chotewuttakorn S, Palo T, Thaworn A. The effects of estrone, estradiol and estriol on platelet aggregation induced by adrenaline and adenosine diphosphate. *Platelets* 2006; 17: 441-447
 38. Moro L, Reineri S, Piranda D, Pietrapiana D, Lova P, Bertoni A, Graziani A, Defilippi P, Canobbio I, Torti M, Sinigaglia F. Nongenomic effects of 17beta-estradiol in human platelets: potentiation of thrombin-induced aggregation through estrogen receptor beta and Src kinase. *Blood* 2005; 105: 115-121

39. Mikkola T, Turunen P, Avela K, Orpana A, Viinikka L, Ylikorkala O. 17 beta-estradiol stimulates prostacyclin, but not endothelin-1, production in human vascular endothelial cells. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1995; 80: 1832-1836
40. Hobson AR, Qureshi Z, Banks P, Curzen N. Gender and responses to aspirin and clopidogrel: insights using short thrombelastography. *Cardiovascular therapeutics* 2009; 27: 246-252
41. Ajayi AA, Mathur R, Halushka PV. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses. *Circulation* 1995; 91: 2742-2747
42. Pinto S, Coppo M, Paniccia R, Prisco D, Gori AM, Attanasio M, Abbate R. Sex related differences in platelet TxA2 generation. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 1990; 40: 217-221
43. Faraday N, Goldschmidt-Clermont PJ, Bray PF. Gender differences in platelet GPIIb-IIIa activation. *Thrombosis and haemostasis* 1997; 77: 748-754
44. Kurrelmeyer K, Becker L, Becker D, Yanek L, Goldschmidt-Clermont P, Bray PF. Platelet hyperreactivity in women from families with premature atherosclerosis. *Journal of the American Medical Women's Association* 2003; 58: 272-277
45. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P, American College of Chest P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 630S-669S
46. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977-2016
47. Jafri SM, Ozawa T, Mammen E, Levine TB, Johnson C, Goldstein S. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. *European heart journal* 1993; 14: 205-212
48. Mazzone M, La Sala M, Portale G, Ursella S, Forte P, Carbone L, Testa A, Pignataro G, Covino M, Gentiloni Silveri N. Review of dilated cardiomyopathies. *Dilated*

cardiomyopathies and altered prothrombotic state: a point of view of the literature.

Panminerva medica 2005; 47: 157-167

49. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *European heart journal* 2005; 26: 65-69
50. Chong AY, Blann AD, Patel J, Freestone B, Hughes E, Lip GY. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide. *Circulation* 2004; 110: 1794-1798
51. Kojima J, Miyazaki S, Fujiwara H, Kumada T, Kawai C. Recurrent left ventricular mural thrombi in a patient with acute myocarditis. *Heart and vessels* 1988; 4: 120-122

7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Daniel Steffens, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss des Diabetes mellitus Typ-2, des Geschlechts sowie myokardialer Veränderungen auf die Thrombozytenaggregation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

25.08.2015

Datum

Unterschrift

8. ANTEILSERKLÄRUNG an den erfolgten Publikationen

Der Promovend, Daniel Steffens, hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Claudia Schuette†, **Daniel Steffens**†, Marco Witkowski, Caroline Stellbaum, Peter Bobbert, Heinz-Peter Schultheiss, and Ursula Rauch. †Equal contributors. The effect of clopidogrel on platelet activity in patients with and without type-2 diabetes mellitus: a comparative study. Cardiovascular Diabetology 2015 Februar; 14(10):15. doi: 10.1186/s12933-015-0182-7. PMID: 25645908

(insgesamt Beteiligung: 50%)

Beitrag im Einzelnen: Entwurf des Studiendesigns, Patientenscreening, Durchführung der Impedanzaggregometrie, Verfassen und Revidieren des Manuscripts.

Publikation 2: Bobbert P, Stellbaum C, **Steffens D**, Schütte C, Bobbert T, Schultheiss HP, Rauch U. Postmenopausal women have an increased maximal platelet reactivity compared to men despite dual antiplatelet therapy. Blood Coagul Fibrinolysis. 2012 Dec; 23(8):723-728. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835824b3. PMID: 23135379

(insgesamt Beteiligung: 30%)

Beitrag im Einzelnen: Patientenscreening, Durchführung der Impedanzaggregometrie.

Publikation 3: Bobbert P, Weikert U, Schmidt-Lucke C, Skurk C, Meyer A, **Steffens D**, Schultheiss HP, Rauch U. Platelet activation and thrombus formation relates to the presence of myocardial inflammation in patients with cardiomyopathy. J Cardiol. 2014 May; 63(5):379-384. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.09.014. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24230464

(insgesamt Beteiligung: 10%)

Beitrag im Einzelnen: Patientenscreening, Durchführung und Befundung der Echokardiographie.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

An dieser Stelle finden Sie, in der Druckvariante, die der Promotion zugrundeliegenden Publikationen, welche aus Gründen des Urheberrechtes in der elektronischen Variante nicht angezeigt werden.

9. Publikationen

9.1 Schuette, Steffens et al. The effect of clopidogrel on platelet activity in patients with and without type-2 diabetes mellitus: a comparative study.

Cardiovasc Diabetol. 2015, Feb; 14(1)15

<https://dx.doi.org/10.1186/s12933-015-0182-7>

9.2 Bobbert et al. Postmenopausal women have an increased maximal platelet reactivity compared to men despite dual antiplatelet therapy.

Blood Coagul Fibrinolysis. 2012 Dec; 23(8): 723-728

<https://dx.doi.org/10.1097/MBC.0b013e32835824b3>

9.3 Bobbert et al. Platelet activation and thrombus formation relates to the presence of myocardial inflammation in patients with cardiomyopathy.

J Cardiol. 2014 May, 63(5): 379-384

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.09.014>

10. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11. PUBLIKATIONSLISTE

Paper:

1. Claudia Schuette†, Daniel Steffens†, Marco Witkowski, Caroline Stellbaum, Peter Bobbert, Heinz-Peter Schultheiss, and Ursula Rauch. † Equal contributors. The effect of clopidogrel on platelet activity in patients with and without type-2 diabetes mellitus: a comparative study. *Cardiovascular Diabetology* 2015 Februar; 14(10):15. doi: 10.1186/s12933-015-0182-7. PMID: 25645908
2. Bobbert P, Stellbaum C, Steffens D, Schütte C, Bobbert T, Schultheiss HP, Rauch U. Postmenopausal women have an increased maximal platelet reactivity compared to men despite dual antiplatelet therapy. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2012 Dec; 23(8):723-728. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835824b3. PMID: 23135379
3. Bobbert P, Weikert U, Schmidt-Lucke C, Skurk C, Meyer A, Steffens D, Schultheiss HP, Rauch U. Platelet activation and thrombus formation relates to the presence of myocardial inflammation in patients with cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 2014 May; 63(5):379-384. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.09.014. PMID: 24230464
4. Steffens D; Bramlage P; Rauch-Kröhnert U. The good fat HDL and the bad fat LDL. *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 7 (4): 123-129

Abstracts:

1. M. Witkowski, D. Steffens, A. Chakraborty, U. Landmesser, U. Rauch-Kröhnert. Patients receiving dual antiplatelet therapy and concomitant oral anticoagulation with Dabigatran show increased platelet reactivity (81. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim 2015)
2. D. Steffens, C. Schütte, M. Witkowski, C. Stellbaum, P. Bobbert, U. Landmesser, U. Rauch-Kröhnert. The effect of clopidogrel on platelet activity in patients with and without type-2 diabetes mellitus: a comparative study (81. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim 2015)

3. M. Witkowski, A. Eisenreich, D. Steffens, U. Landmesser, U. Rauch-Kröhnert.
Micro RNA 181b links vascular inflammation and thrombogenicity by regulating the alternative splicing of Tissue Factor isoforms.
(81. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim 2015)

4. J. Friebel, V. Moos, K. Weigt, D. Steffens, U. Landmesser, T. Schneider. Blood culture-negative infective endocarditis due to *Tropheryma whipplei* - biomarker suggest intestinal barrier dysfunction and systemic immune activation (ESC Congress 2015)

12. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die es mir ermöglichten, diese Arbeit zu verfassen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Arbeitsgruppenleiterin und Doktormutter Frau Professor Dr. med. U. Kröhnert für das Überlassen des Dissertationsthemas sowie für die exzellente Unterstützung und Beratung, welche zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr. med. H.-P. Schultheiss, dem Leiter und Direktor der Medizinischen Klinik II für Kardiologie und Pulmologie der Charité Campus Benjamin Franklin sowie seinem Nachfolger Herrn Professor Dr. med. U. Landmesser, dafür, dass ich meine Dissertation in seiner Klinik durchführen konnte.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen ehemaligen und jetzigen Mitarbeitern des Forschungslabors für Thrombose und Hämostase, insbesondere bei Frau Franziska Bleis und bei Frau Dr. rer. nat. Alice Weithäuser sowie bei Herrn Privatdozent Dr. Peter Bobbert bedanken, welche mir zu jeder Zeit zur Seite standen.

Ich danke allen Ärzten, Schwestern und Pflegern der kardiologischen Stationen unseres Hauses, welche mir bei der Suche nach geeigneten Patienten geholfen haben.

Mein besonderer Dank gilt natürlich auch meiner lieben Familie für die Unterstützung und Toleranz für ausgedehnte Klinikabende.

Berlin den 25.08.2015