

4. Schlußfolgerung

Seit Jahren ist ein rasanter Anstieg an kardiologischen Interventionen zu verzeichnen. Immer häufiger wird eine komplexe Koronarmorphologie interventionell angegangen und mit einer PTCA mit/ohne Stentimplantation versorgt. Diese *high risk* Patienten, welche per se ein erhöhtes Risiko für Komplikationen und hier insbesondere für die Entwicklung einer Restenose besitzen, tragen - trotz maximaler Medikation - einen nicht unerheblichen Anteil an der Restenoseentwicklung bei. Dieser Punkt stellt die eigentliche methodologische Limitation in der interventionellen Kardiologie dar.

Der Gp IIb/IIIa ist der häufigste auf den Thrombozyten exprimierte Membranrezeptor. Gemeinsam mit dem Fibrinogen bildet er die Endstrecke der Gerinnungskaskade. Hierbei erfolgt die Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation über Fibrinogenbrücken. In mehreren Untersuchungen wurde ein Zusammenhang zwischen dem $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus und einer hierdurch erhöhten Thrombozytenaggregation proklamiert, jedoch konnten andere Untersuchungen keinen solchen Zusammenhang nachweisen.

Die am UKBF durchgeführte retrospektive Untersuchung hatte als Arbeitshypothese folgende Fragestellung: Kann der $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus und hier insbesondere das PI^2 Allel als ein selbständiger Risikofaktor für die Entstehung einer Restenose angesehen werden? Diese Hypothese führte zur retrospektiven Auswertung eines ausgewählten Patientenkollektivs zwischen Februar 1997 und August 1998.

Insgesamt wurden 996 Patienten in die Untersuchung aufgenommen. Davon unterzogen sich 347 Patienten einer PTCA mit/ohne Stentimplantation, wobei hierbei insgesamt 249 Mal die PTCA angewandt und 149 ein PTCA mit anschließender Stentimplantation erfolgte.

Aus diesem Kollektiv konnten 249 KHK-Patienten molekulargenetisch typisiert und mit 98 Kontrollpatienten verglichen werden. Die Kontrollgruppe umfaßte Patienten bei denen angiographisch eine KHK ausgeschlossen wurde. Die Einteilung der entsprechenden Patienten erfolgte mit Hilfe der einzelnen Herzkatheterbefunde.

Hierbei konnten 115 Patienten mit einer Restenose und 87 Patienten ohne Restenose identifiziert werden. Als Kontrollgruppe fungierten Patienten bei denen angiographisch eine KHK ausgeschlossen werden konnte ($n = 98$).

Die molekulargenetischen Untersuchungen der Langzeitergebnisse des Gp IIb/IIIa nach PTCA mit/ohne Stentimplantation erbrachten keinen statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus und der Restenose, so daß der $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus kein genetisch determiniertes Risiko für die Entwicklung einer Restenose darstellt ($p=0,48$). Auch konnte keine statistische Signifikanz zwischen den im Kapitel Statistik (2.4) aufgeführten Subgruppen nachgewiesen werden.

Nachdem in einer Studie eine hohe Diskrepanz zwischen der visuellen Einschätzung des Untersuchungsergebnisses und der objektiven Beurteilung mit Hilfe der QCA publiziert wurde, wurden bei Restenosepatienten ($n=134$), zusätzlich noch mit Hilfe der QCA im Vergleich zur visuellen Einschätzung des jeweiligen Untersuchers beurteilt. Hierbei konnte keine Abweichung zwischen der visuellen Beurteilung der jeweiligen Untersucher und der QCA innerhalb der oben beschriebenen Subgruppe ermittelt werden. Darüber hinaus erfolgte unter Berücksichtigung der individuellen Laborparameter und Herzkatheterbefunde die Archivierung, Pflege und Auswertung der Patientendaten mit Hilfe einer eigens hierfür erstellten Datenbank (FilmakerPro, Version 4,0).

Anhand des untersuchten Patientenkollektivs konnte unabhängig vom $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus gezeigt werden, daß Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung signifikant häufiger Restenosen aufweisen als Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung ($p=0,03$). Hieraus läßt sich folgern, daß die Wahrscheinlichkeit eine Restenose zu entwickeln, bei Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung gegenüber KHK-Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung statistisch signifikant erhöht ist. Nach einer Intervention weisen somit deutlich mehr Patienten mit einer 2-Gefäßerkrankung oder 3-Gefäßerkrankung eine Restenose auf, als Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung. Diese Erkenntnis ist sicherlich in soweit nicht

überraschend, da die Wahrscheinlichkeit eine Restenose zu entwickeln mit der Zahl betroffener Gefäße eng korreliert.

Für den klinischen Alltag wäre der Nachweis eines genetisch determinierten Risikofaktors und/oder weiterer definierte Risikofaktoren, welche für die Restenose spezifisch sind, ein wichtiger Schritt in der Behandlung der Restenose. Patienten, welche solch ein Risikoprofil aufweisen, könnten so identifiziert und bei entsprechender Planung von einer aggressiveren und somit auch effizienteren Therapie profitieren.

Für dieses neu zu definierende Patientenkollektiv wäre insbesondere die Durchführung einer elektiven Kontrollangiographie nach einem zuvor genau determinierten Zeitraum in Erwägung zu ziehen, so dass gerade dieses Patientenkollektiv von anderen, zuvor durchgeführten molekulargenetischen Untersuchungen bzw. von der Identifikation weiterer Risikofaktoren profitieren könnte, ohne dabei die Kosten des Gesundheitssystems übermäßig zu strapazieren.

5. Zusammenfassung

Nach wie vor stellt die Restenose eine wesentliche methodologische Limitation in der interventionellen Kardiologie dar. In Abhängigkeit von der Koronarmorphologie und der jeweiligen Definition kann sie bis zu 85% betragen. Im Rahmen der Restenose nimmt die Atherosklerose eine Schlüsselstellung ein. Zusammensetzung der artherosklerotischen Plaque.

Innerhalb der Koronargefäße konnte keine Prädelikationsstelle für das Entstehen einer Restenose angegeben werden, jedoch steht das iatrogen induzierte Barotrauma im Mittelpunkt der momentanen Untersuchungen, welche einen überschießenden, reparativen Prozeß hervorruft. Eine Schlüsselrolle bei ischiämischen Komplikationen nach PTCA mit/ohne Stentimplantation spielen hierbei die Thrombozyten, wobei Integrine eine Hauptrolle bei der Übermittlung von Signalen bei der Zell-Zell und Zell-Matrix Interaktion einnehmen.

Der **Gp IIb/IIIa Rezeptor**, als ein Mitglied der Integrinfamilie, ist der am häufigsten exprimierte Rezeptor auf den Thrombozyten. Er steht hier im Mittelpunkt dieser retrospektiven Untersuchung. Der Gp IIb/IIIa Rezeptor besteht aus einer α -Untereinheit und β -Untereinheit. In Abhängigkeit vom Aktivierungszustand des Rezeptors sind zwischen 50'000 und 80'000 Kopien auf dem Thrombozyten exprimiert. Diese Aktivierung erfolgt über *Secondmessenger* oder durch ein iatrogen induziertes Barotrauma, welches z.B. die Angioplastie darstellt. Die Thrombozytenaggregation mündet in der Bindung zwischen Fibrinogen und dem Gp IIb/IIIa Rezeptor zum Rezeptorkomplex und stellt die gemeinsame Endstrecke aller Agonisten in der Gerinnungskaskade dar.

Im Chromosom 17 ist die Untereinheit IIIa mit einer Länge von 762 Aminosäuren codiert. Im Exon 2, an Position 1565, kann das Nukleotid Cytosin anstelle von Thymin stehen. Im Protein resultiert hieraus der Aminosäureaustausch Leucin gegen Prolin. Dieser Aminosäureaustausch wurde 1964 von Shulman als $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus beschrieben. PI^{A1} positive Personen besitzen an Position 33 Leucin, PI^{A2} positive Personen weisen an dieser Stelle die Aminosäure Prolin auf. Der eigentliche Stellenwert des $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus wird heutzutage kontrovers

in der Literatur diskutiert, wobei diese widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich des eigentlichen Stellenwerts des Gp IIb/IIIa Rezeptors - und insbesondere des PI^{A2} Allels - zur einer retrospektiven Auswertung von Langzeitergebnissen eines ausgewählten Patientenkollektivs mit PTCA und/ohne Stentimplantation führten.

Retrospektiv erfolgte hierbei die molekulargenetische Untersuchung des Gp IIb/IIIa Rezeptors zwischen Februar 1996 und August 1998 wurde aus einem unselektioniertem Patientenkollektiv Blut für die anschließende molekulargenetische Untersuchung verarbeitet. Der Rezeptorpolymorphismusnachweis und die Identifizierung homozygoter oder heterozygoter Rezeptorformen erfolgte mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion und dem anschließenden Restriktionslängenverdau. Die Ergebnisse wurden zusammen mit den Herzkatheterbefunden sowie klinischen und laborchemischen Parametern mit Hilfe einer Datenbank korreliert, archiviert und gepflegt.

Insgesamt wurden 996 Patienten in die Untersuchung aufgenommen. Hiervon unterzogen sich 347 Patienten einer PTCA mit/ohne Stentimplantation. Eine Typisierung wurde bei 249 KHK-Patienten durchgeführt und diese mit 98 Kontrollpatienten verglichen. Bei den Kontrollpatienten konnte angiographisch eine KHK ausgeschlossen werden. Die Einteilung der entsprechenden Patienten erfolgte mit Hilfe der jeweiligen Herzkatheterbefunde. Hierbei konnten 115 Patienten mit einer Restenose und 87 Patienten ohne Restenose identifiziert werden. Hierbei konnte keine statistische Signifikanz bezüglich der Langzeitergebnisse nach PTCA mit und ohne Stentimplantation in Abhängigkeit des PI^{A1/A2} Polymorphismus ($p=0,48$) gezeigt werden.

Jedoch läßt sich für Restenosepatienten mit einer Mehrgefäßerkrankung zeigen, daß sie, im Vergleich zu Patienten mit 1-Gefäßerkrankung, einen statistisch signifikant höheren Anteil im Restenosekollektiv stellen ($p=0,03$).