
Deutsches Herzzentrum München
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Freistaates Bayern
Technische Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

**Untersuchung der Peroxisome-Proliferator-Activated-Receptor γ -Polymorphismen
34C/G und 1431C/T auf eine Assoziation mit Restenose nach Stentimplantation in
Koronararterien**

Vanessa Viktoria Jung

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. A. Kastrati
2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 15.12.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 17.05.2006 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen	1
2	Einleitung.....	2
2.1	Pathomechanismus und Behandlung der koronaren Herzkrankheit	2
2.2	Pathomechanismen der Restenose	4
2.3	Genstruktur und Funktion von PPAR γ	6
2.4	Bedeutung von PPAR γ bei Restenose und Atherosklerose	8
2.5	Bedeutung von PPAR γ bei Diabetikern	10
2.6	PPAR γ -Polymorphismen 34C/G und 1431C/T und Restenose	11
3	Fragestellung und Zielsetzung.....	14
4	Material und Methoden	16
4.1	Patientenkollektive und Studienverlauf	16
4.2	Definitionen.....	17
4.3	Koronare Angiographie.....	18
4.4	Endpunkte der Studie	18
4.5	DNA-Isolierung und Genotypbestimmung mit Hilfe der TaqMan-Methode	19
4.6	Restriktionsenzymanalyse.....	23
4.7	Zusätzlich verwendete Material und Geräte.....	25
4.7.1	Geräte	25
4.7.2	Chemikalien, Enzyme und sonstige Materialien.....	26
4.8	Statistische Analyse.....	26
5	Ergebnisse.....	27
5.1	Genotypverteilung.....	27
5.2	Basale, läsionsbezogene und prozedurale Daten.....	27
5.2.1	Kontinuierliche Patientengruppe und Untergruppen.....	27
5.2.2	Diabetikergruppe	27
5.3	Restenose.....	27
5.3.1	Kontinuierliche Patientengruppe und Untergruppen.....	27
5.3.2	Diabetikergruppe	27
5.4	Thrombotische Ereignisse nach der Intervention.....	27
5.4.1	Kontinuierliche Patientengruppe und Untergruppen.....	27
5.4.2	Diabetikergruppe	27
5.5	Ein-Jahresergebnisse	27
5.5.1	Kontinuierliche Patientengruppe und Untergruppen.....	27

5.5.2	Diabetikergruppe	27
6	Diskussion	27
6.1	Restenose.....	27
6.2	Thrombotische Ereignisse und Ein-Jahresergebnisse	27
6.3	Bedeutung der Ergebnisse und Ausblick	27
7	Zusammenfassung	27
8	Literaturverzeichnis	27
9	Danksagung	27
10	Lebenslauf	27

1 Abkürzungen

APO-E	Apolipoprotein-E
bp	Basenpaare
LDL	Low-Density-Lipoprotein
MCP-1	Monocyte-Chemoattractant-Protein-1
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
PDGF	Platelet-Derived-Growth-Factor
PPAR	Peroxisome-Proliferator-Activated-Receptor
PPRE	Peroxisome-Proliferator-Response-Element
VEGF	Vascular-Endothelial-Growth-Factor

2 Einleitung

Die koronare Herzkrankheit und ihre Folgen gelten bereits im mittleren Lebensalter als die Haupttodesursache in westlichen Industrieländern [Böcker et al. 2001b; Chen et al. 2003]. Durchschlagenden Erfolg bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit hat die koronare Intervention mit Stentimplantation. Jedoch schränkt die Restenosierung der behandelten Koronargefäße den Langzeiterfolg immer noch bedeutend ein [Kastrati et al. 2000a]. Individuelle Unterschiede beim Restenosegrad lassen eine Beteiligung genetischer Faktoren am Pathomechanismus der Restenose vermuten [Kastrati et al. 1998; Kastrati et al. 2000a]. In mehreren Studien wurden bereits genetische Risikofaktoren für Restenose nach koronarer Intervention gefunden [Kastrati et al. 1999; Kastrati et al. 2000a; Kastrati et al. 2000b; Koch et al. 2001]. Erkenntnisse über genetische Risikofaktoren für Restenose können einen Beitrag zur weiteren Aufklärung des Pathomechanismus der Restenose liefern und möglicherweise auf Risikopatienten hinweisen.

2.1 Pathomechanismus und Behandlung der koronaren Herzkrankheit

Die Atherosklerose ist eine entzündliche Erkrankung multifaktorieller Genese, die größere und mittlere muskuläre und elastische Arterien betrifft [Böcker et al. 2001b]. Die im Folgenden erläuterte „reaction-to-injury-Hypothese“ ist eine heute anerkannte Erklärung der Pathogenese der Atherosklerose [Böcker et al. 2001b]. Eine zentrale Rolle bei der Entstehung einer atherosklerotischen Plaque spielen Endothelzellen, Leukozyten (Monozyten/Makrophagen, Lymphozyten), Thrombozyten und glatte Gefäßmuskelzellen [Böcker et al. 2001b; Duez et al. 2001]. Am Anfang des atherosklerotischen Prozesses steht eine endotheliale Dysfunktion, die durch Hypertonie, Nikotinabusus, Hyperlipidämie und Immunfaktoren hervorgerufen werden kann [Böcker et al. 2001b; Hsueh et al. 2001a]. Aufgrund der durch die endotheliale Dysfunktion hervorgerufenen gesteigerten Endothelpermeabilität kommt es zum Einstrom von Lipoproteinen aus dem Blut in die Gefäßintima, insbesondere von Low Density Lipoprotein (LDL), das bei Endotheldurchtritt oxidiert wird [Böcker et al. 2001b]. Endotheldefekte und die endotheliale Expression von Adhäsionsmolekülen [Hsueh et al. 2001a; Hsueh et al. 2001b; Pasceri et al. 2000], sowie die Degradation der extrazellulären Matrix durch Matrixmetalloproteinasen [Kintscher et al. 2000], ermöglichen die Migration von Monozyten aus dem Blut in den subendothelialen Raum. Die Monozytenmigration wird weiterhin durch Chemokine vermittelt, wie z.B. Monocyte-Chemoattractant-Protein-1 (MCP-1), das von glatten Muskelzellen und Endothelzellen produziert wird [Collins et al. 2001; Kintscher et al. 2000]. Im

subendothelialen Raum differenzieren sich Monozyten zu Makrophagen und können über ihren CD36-Scavenger-Rezeptor LDL-gebundenes Cholesterin aufnehmen [Böcker et al. 2001b; Chawla et al. 2001; Hsueh et al. 2001a; Niskanen et al. 2003]. Mit Hilfe weiterer Faktoren, wie Apolipoprotein E (APO-E) und High-Density-Lipoprotein (HDL), gelangt Cholesterin in die Leber, wo es verstoffwechselt wird. Bei einem Überangebot von Cholesterin wird dieses in Makrophagen verestert und in deren Zytoplasma abgelagert. Dadurch wandeln sich Makrophagen in Schaumzellen um und sammeln sich in der Intima an, was makroskopisch als Fettstreifen erkennbar wird [Böcker et al. 2001b]. Neben ihrer zentralen Rolle in der frühen Pathogenese der Atherosklerose haben Makrophagen auch eine wichtige Bedeutung bei der weiteren Entwicklung einer atherosklerotischen Plaque [Böcker et al. 2001b; Hsueh et al. 2001a]. Makrophagen sezernieren inflammatorische Substanzen, wie Interleukine und Tumornekrosefaktor-alpha, die ihrerseits zu einer vermehrten Adhäsion von Leukozyten an endotheliale Zellen führen sowie glatte Gefäßmuskelzellen zur Proliferation stimulieren [Böcker et al. 2001b]. Außerdem wandern im Bereich der atherosklerotischen Läsion Lymphozyten ein [Duez et al. 2001]. Ein weiterer Mechanismus in der Pathogenese der Atherosklerose ist die Adhäsion von Thrombozyten am geschädigten Endothel [Böcker et al. 2001b]. Thrombozyten produzieren den Wachstumsfaktor Platelet-Derived-Growth-Factor (PDGF), der, zusammen mit den vom Endothel und von den Makrophagen gebildeten Mitogenen, glatte Muskelzellen in der Gefäßintima zum Wachstum stimuliert [Böcker et al. 2001b; Hsueh et al. 2001a]. Die Bildung eines Thrombus fördert zudem die Migration glatter Muskelzellen von der Media in die Intima. Für die Migration glatter Muskelzellen sind Metalloproteinasen nötig, um die extrazelluläre Matrix zu degradieren. Intimale glatte Muskelzellen differenzieren sich zu sekretorisch aktiven Zellen und produzieren Kollagen, Elastin und Proteoglykane [Böcker et al. 2001b]. Es entsteht eine Neointima aus glatten Muskelzellen und der von ihnen produzierten extrazellulären Matrix [Hsueh et al. 2001a]. Das Fortbestehen der dargestellten Vorgänge führt zum weiteren Wachstum der atherosklerotischen Plaque und zu komplexen Läsionen, die zudem sekundär verkalken können [Böcker et al. 2001b]. Schließlich kann es zur Plaqueruptur kommen, sowie zu einem akuten Gefäßverschluss durch Thrombose, was einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zur Folge hat [Duez et al. 2001].

Der Pathomechanismus der Atherosklerose ist in Abbildung 1 (S. 4) graphisch dargestellt.

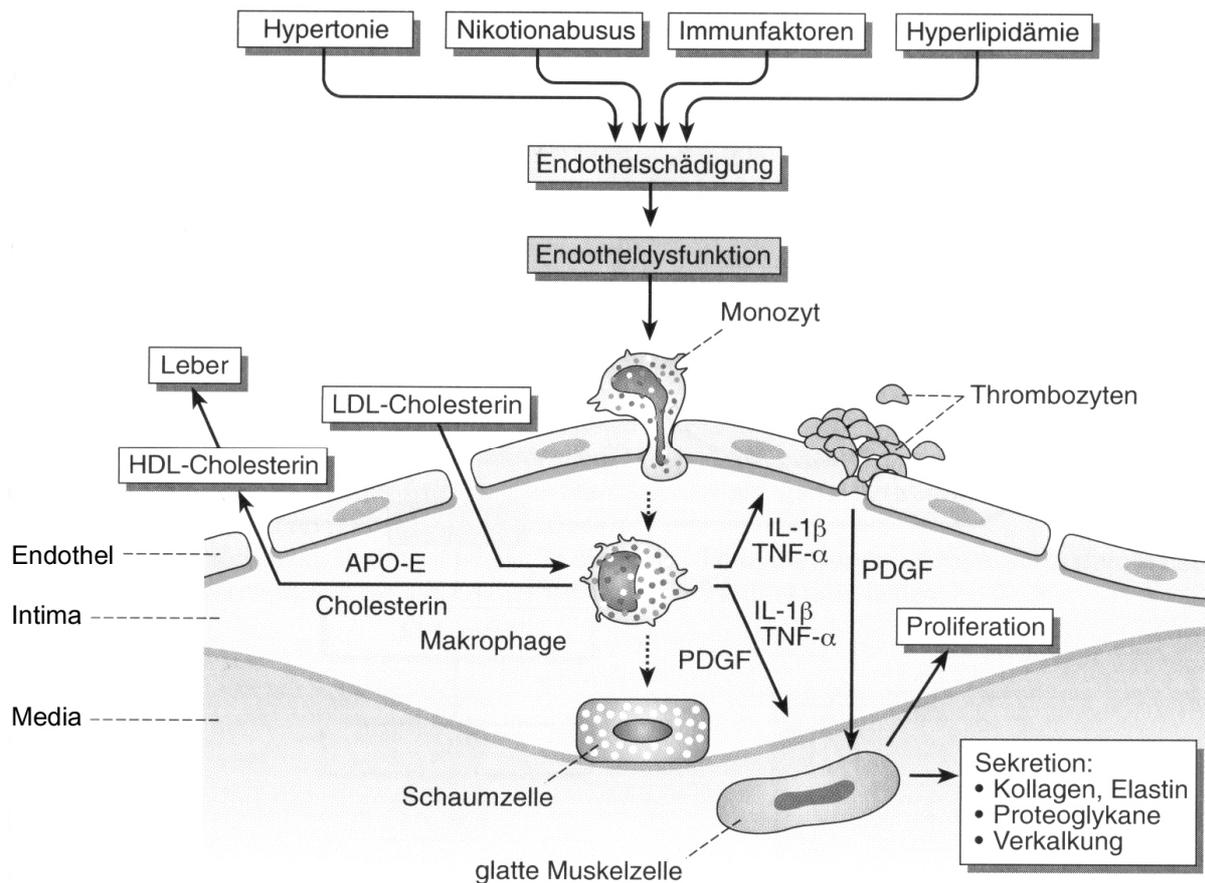


Abbildung 1: Pathomechanismus der Atherosklerose ([Böcker et al. 2001b] S.467)

Die führende Rolle bei der Behandlung koronarer atherosklerotischer Läsionen nimmt die Ballondilatation betroffener Koronargefäße mit oder ohne Stentimplantation ein. Gefäße, die nur durch Ballondilatation behandelt wurden, restenosieren schneller als Gefäße, bei denen nach Ballondilatation ein Stent implantiert wurde, wie auch durch neuere Studien gezeigt wurde [Hoffmann et al. 1996; Kimura et al. 1997; Schömig et al. 2004].

2.2 Pathomechanismen der Restenose

Für den langfristigen Behandlungserfolg der Intervention spielt die Restenose der aufgedehnten Koronargefäße die bedeutendste Rolle. Der Pathomechanismus der Restenose ist ein multifaktorieller Prozess [Grewe et al. 2000]. Wie aus dem folgenden Textabschnitt hervorgeht, stimmen die Pathomechanismen von Restenose und Atherosklerose in mehreren Punkten überein (Endothelverletzung; Thrombozytenaktivierung; Rekrutierung von Leukozyten; Ausbildung einer Neointima). Das pathomorphologische Korrelat der Restenose ist die Neointima, die durch das überschießende intimale Wachstum glatter Muskelzellen und der von ihnen produzierten extrazellulären Matrix, entsteht. Auslöser für die Migration der glatten Muskelzellen aus der Gefäßmedia in die Intima, ihre Proliferation und

Phänotypänderung zu sekretorisch aktiven Zellen, sind die Verletzung des Endothels durch Ballondilatation und Stentimplantation, die initiale Interaktion von Thrombozyten mit dem verletzten Endothel und die Leukozyteninfiltration des verletzten Gewebes [Farb et al. 2002; Grewe et al. 2000; Kimura et al. 1997; Mintz et al. 1996].

Die Ballondilatation, sowie die Implantation eines Stents verursachen eine komplette Destruktion des Endothels, wodurch eine Entzündungsreaktion in Gang gesetzt wird [Grewe et al. 2000]. Durch den Endotheldefekt werden subendotheliale Strukturen freigesetzt, wie z.B. Kollagen, Fibronectin und Laminin. Subendotheliale Strukturen sowie die Stentoberfläche sind thrombogen und führen zur Adhäsion von Thrombozyten [Herrmann et al. 1998]. In der Initialphase nach Intervention (innerhalb der ersten 30 Tage) bildet sich im Bereich des verletzten Endothels eine Thrombozytenschicht aus, die zu einer frühen Gefäßverengung nach Intervention führen kann [Grewe et al. 2000; Kimura et al. 1997]. Adhärierte Thrombozyten produzieren außerdem Wachstumsfaktoren (PDGF, Epidermal-Growth-Factor, Transforming-Growth-Factor β), die glatte intimale Muskelzellen zur Proliferation stimulieren [Grewe et al. 2000]. Im Bereich des verletzten Endothels kommt es weiterhin zur Einwanderung von Leukozyten (Makrophagen und Lymphozyten), die ebenfalls die Hyperproliferation glatter Muskelzellen fördern [Farb et al. 2002; Grewe et al. 2000]. Zum Beispiel bilden Makrophagen PDGF, einem der stärksten mitogenen Substanzen für glatte Gefäßmuskelzellen [Grewe et al. 2000]. Die Bedeutung von Leukozyten für die Bildung neointimalen Gewebes wird durch Tierversuche verdeutlicht, bei denen durch die Hemmung endothelialer Adhäsionsmoleküle für Leukozyten eine Reduktion der Ausbildung einer Neointima beobachtet wurde [Farb et al. 2002]. Das Fehlen einer Endothelschicht, die frühestens 12 Wochen nach Intervention wieder vollständig vorhanden ist, gilt als zusätzlicher Wachstumsreiz für glatte Gefäßmuskelzellen [Grewe et al. 2000]. Glatte Gefäßmuskelzellen ändern ihren Phänotyp und produzieren extrazelluläre Matrix [Grewe et al. 2000; Hsueh et al. 2001a; Mintz et al. 1996]. Es entsteht innerhalb von 6 Monaten eine Neointima, die, wenn sie in überschießendem Maße gebildet wird, zur Restenose führen kann [Grewe et al. 2000].

Es wird vermutet, dass die Neovaskularisierung, die im Bereich von Stents gefunden wurde, eine sekundäre Rolle bei Restenose spielt [Brasen et al. 2001]. Experimentelle Studien zeigten, dass eine Verletzung des Endothels zur vermehrten Expression von Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF) führt, der ein Wachstumsfaktor für glatte Gefäßmuskelzellen ist und das Wachstum von Mikrogefäßen induziert [Farb et al. 2002].

Thrombotische Frühkomplikationen nach koronarer Intervention werden heute mit einer antithrombotischen Kombinationstherapie erfolgreich behandelt [Schömig et al. 1996].

Weiterhin ist, wie auch neuere Studien belegen [Schömig et al. 2004], die Ballondilatation mit nachfolgender Stentimplantation der alleinigen Ballondilatation überlegen [Hoffmann et al. 1996; Kimura et al. 1997]. Der Stent wirkt der späteren Gefäßkonstriktion entgegen, die durch den Verlust elastischer Fasern und der Fibrosierung der Adventitia hervorgerufen wird („Remodeling“) [Hoffmann et al. 1996; Kimura et al. 1997]. Die Entstehung einer Neointima schränkt jedoch den langfristigen Behandlungserfolg der koronaren Intervention immer noch ein. Neben äußeren Einflüssen, wie Anzahl und Größe der Stents in einem Gefäßabschnitt, Läsionslänge, Größe des Gefäßes, Ballondruck und Plaqueruptur während der Intervention [Farb et al. 2002; Kastrati et al. 1997], spielen auch genetische Faktoren des Patienten eine Rolle bei der Restenosehäufigkeit [Kastrati et al. 1998; Kastrati et al. 1999; Kastrati et al. 2000a; Kastrati et al. 2000b; Koch et al. 2001]. Das Aufdecken genetischer Risikofaktoren für Restenose könnte möglicherweise auf Risikopatienten hinweisen und zudem einen Beitrag zur weiteren Aufklärung des Pathomechanismus der Restenose liefern. Ein Faktor, bei dem es mehrere Hinweise auf eine Assoziation mit Restenose und Atherosklerose gibt, ist der Peroxisome-Proliferator-Activated-Receptor γ (PPAR γ) [Chawla et al. 2001; Chinetti et al. 1998; Collins et al. 2001; Duez et al. 2001; Hsueh et al. 2001b; Hsueh et al. 2004; Jiang et al. 1998; Kersten et al. 2000; Kintscher et al. 2000; Law et al. 2000; Marx et al. 1998; Nagy et al. 1998; Pasceri et al. 2000; Ricote et al. 1998; Takagi et al. 2000; Tontonoz et al. 1998]. Da die Pathomechanismen von Atherosklerose und Restenose in mehreren Punkten übereinstimmen (Endothelverletzung; Thrombozytenaktivierung; Rekrutierung von Leukozyten; Ausbildung einer Neointima), ist bei einer möglichen Assoziation von PPAR γ mit Atherosklerose auch ein Zusammenhang zwischen PPAR γ und Restenose denkbar.

2.3 Genstruktur und Funktion von PPAR γ

Peroxisome-Proliferator-Activated-Receptors (PPARs) sind ligandenabhängige Transkriptionsfaktoren und gehören zur Familie der Kernrezeptoren. Sie haben strukturelle Ähnlichkeiten mit den Kernrezeptoren steroidaler und thyroidaler Hormone [Barbier et al. 2002; Berger et al. 2002; Hsueh et al. 2001a; Law et al. 2000; Stumvoll et al. 2002; Welch et al. 2003]. Es gibt drei PPAR-Isoformen: PPAR α , PPAR γ und PPAR δ/β [Berger et al. 2002; Neve et al. 2000]. Das Gen für PPAR γ ist auf Chromosom 3, Band 3p25 lokalisiert [Beamer et al. 1997]. Weiterhin werden die PPAR γ -Isoformen PPAR γ 1 und PPAR γ 2 unterschieden. PPAR γ 1 wird in höherem Maße als PPAR γ 2 und in vielen verschiedenen Geweben exprimiert [Berger et al. 2002; Fajas et al. 1997]. PPAR γ 2 hingegen ist spezifisch für Fettgewebe [Law et al. 2000; Werman et al. 1997]. PPAR γ 1 besteht aus 8 Exonen, PPAR γ 2 aus 7 Exonen, wobei die Exone 1 bis 6 für beide Isoformen identisch sind [Fajas et al. 1997].

Unterschiedliche Exone kodieren für das jeweilige N-terminale Ende der beiden Isoformen, das bei PPAR γ 2 im Vergleich zu PPAR γ 1 28 zusätzliche Aminosäuren enthält [Deeb et al. 1998; Fajas et al. 1997].

PPARs sind wie alle nukleären Rezeptoren aus funktionellen Domänen aufgebaut [Berger et al. 2002]. Die Struktur der DNA-bindenden und der ligandenbindenden Domäne ist innerhalb der verschiedenen PPAR-Isoformen relativ konstant [Berger et al. 2002; Neve et al. 2000]. Die Bindung eines Agonisten an der ligandenbindenden Domäne am C-terminalen Ende von PPAR führt zur Konformationsänderung des Rezeptors und damit zu seiner Aktivierung [Neve et al. 2000]. In aktivierter Form bildet PPAR mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) ein Heterodimer. Das PPAR/RXR Heterodimer bindet an ein spezifisches Peroxisome-Proliferator-Response-Element (PPRE) in der DNA von PPAR-abhängigen Genen. Durch die Aktivierung von PPAR γ werden Gene reguliert, die bei der Differenzierung von Fettzellen, im Lipidstoffwechsel und bei der Glukosehomeostase eine Rolle spielen [Berger et al. 2002; Chawla et al. 2001; Fajas et al. 1997; Hsueh et al. 2001a; Kersten et al. 2000; Neve et al. 2000; Stumvoll et al. 2002]. Es gibt drei Isoformen von RXR, die alle durch den endogenen Agonisten 9-cis-Retinoidsäure aktiviert werden können. Welche spezifischen Funktion diese drei Isoformen haben und wie sie sich auf die PPAR-Aktivierung auswirken, ist noch nicht bekannt [Berger et al. 2002; Neve et al. 2000]. Nukleäre Rezeptoren interagieren mit Kofaktoren [Berger et al. 2002]. Kofaktoren können die Transkription der von nukleären Rezeptoren regulierten Gene induzieren oder unterdrücken [Berger et al. 2002]. Die Bindung des PPAR/RXR Heterodimers an PPRE kann zur Rekrutierung von Kofaktoren, wie z.B. Steroid-Receptor-Coactivator, führen [Berger et al. 2002; Neve et al. 2000]. Zudem wurde eine Phosphorylierung von PPAR γ beobachtet, durch die die Rekrutierung von Kofaktoren sowie die Transkriptionsaktivität von PPAR γ beeinflusst werden kann [Neve et al. 2000].

Die Bindungstasche der ligandenbindenden Domäne von PPAR ist nicht spezifisch für einen bestimmten Liganden. Es können eine Reihe von Liganden binden, die strukturell sehr unterschiedlich sind [Berger et al. 2002]. Die Liganden von PPAR γ werden in endogene und synthetische Liganden eingeteilt [Berger et al. 2002]. Endogene Liganden sind im Organismus vorkommende Substanzen, wie z.B. ungesättigte Fettsäuren, oxidiertes LDL und Arachnoidonsäuremetabolite (z.B. 15-deoxy- Δ 12,14-Prostaglandin J2) [Berger et al. 2002; Nagy et al. 1998]. Bei den synthetischen Liganden wird zwischen Thiazolidinedione, wie z.B. Troglitazon, Rosiglitazon und Pioglitazon, und nicht-Thiazolidinedione, wie z.B. Non-Steroidale-Antiinflammatorische Drugs, unterschieden [Berger et al. 2002; Neve et al. 2000]. Die

auch unter dem Namen „Insulin-Sensitizer“ bekannten Thiazolidinedione werden zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt [Neve et al. 2000].

Im Bereich des N-terminalen Endes von PPAR γ wurde eine ligandenunabhängige Aktivierungsdomäne gefunden [Werman et al. 1997]. Die ligandenunabhängige Aktivierungsdomäne ist bei PPAR γ 2 aufgrund des längeren Aminosäure-Restes fünf bis zehn Mal effektiver als bei PPAR γ 1 [Deeb et al. 1998; Werman et al. 1997].

2.4 Bedeutung von PPAR γ bei Restenose und Atherosklerose

Zahlreiche Arbeiten stützten eine Beteiligung von PPAR γ an Restenose und Atherosklerose. Gesichert ist diese Vermutung jedoch nicht. In vielen Studien wurde die Funktion von PPAR γ bei Restenose und Atherosklerose mit Hilfe von PPAR γ -Liganden untersucht [Collins et al. 2001; Deeb et al. 1998; Goetze et al. 1999a; Hsueh et al. 2001b; Jiang et al. 1998; Kintscher et al. 2000; Law et al. 1996; Marx et al. 1998; Marx et al. 1999; Neve et al. 2000; Pasceri et al. 2000; Ricote et al. 1998; Takagi et al. 2000; Takeda et al. 2000; Takeda et al. 2001; Wakino et al. 2000]. PPAR γ -Liganden können jedoch auch unabhängig von PPAR γ entzündliche Vorgänge beeinflussen, und somit ist nicht geklärt, welche Effekte der PPAR γ -Liganden tatsächlich auf eine Aktivierung von PPAR γ zurückzuführen sind [Chawla et al. 2001; de Dios et al. 2003; Okura et al. 2000; Sugawara et al. 2001; Thieringer et al. 2000; Zhu et al. 2003]. Zudem besteht Uneinigkeit darüber, ob PPAR γ fördernd oder hemmend auf Restenose und Atherosklerose wirkt, was aus den im Folgenden dargestellten Studien hervorgeht. Es gibt nur wenige Befunde, die eindeutig auf eine Assoziation von PPAR γ mit Restenose und Atherosklerose hinweisen. Zum Beispiel wird PPAR γ in glatten Gefäßmuskelzellen, Endothelzellen, Lymphozyten und Makrophagen exprimiert [Berger et al. 2002; Chawla et al. 2001; Law et al. 2000; Marx et al. 1998; Ricote et al. 1998; Tontonoz et al. 1998; Welch et al. 2003; Xin et al. 1999]. Weiterhin zeigten Versuche an Ratten, dass nach mechanischer Endothelverletzung die Konzentration von PPAR γ in neointimalen glatten Muskelzellen höher war im Vergleich zu glatten Muskelzellen in gesunden Gefäßabschnitten [Law et al. 2000]. Zudem wird das Gen des CD36-Scavenger-Rezeptors, mit dem Makrophagen LDL-gebundenes Cholesterin phagozytieren können, durch PPAR γ reguliert [Chawla et al. 2001]: Chawla et al. zeigten, dass in Wildtypmakrophagen nach Gabe von Thiazolidinedionen der CD36-Scavenger-Rezeptor exprimiert wurde, und Makrophagen, denen beide Allele des Gens fehlten, das für PPAR γ kodiert, den CD36-Scavenger-Rezeptor nicht induzierten. [Chawla et al. 2001]. Dieses Ergebnis spricht für eine fördernde Wirkung von PPAR γ auf Atherosklerose.

PPAR γ -Liganden können eine Reihe von Effekten hervorrufen, die in Zusammenhang mit Restenose und Atherosklerose und insbesondere mit der Ausbildung einer Neointima stehen, bei denen aber nicht geklärt ist, ob sie unter Beteiligung von PPAR γ erzielt werden oder nicht. Zu diesen Effekten gehört die durch PPAR γ -Liganden hervorgerufene Reduktion der für die Monozytenanheftung wichtigen endothelialen Adhäsionsmoleküle Vascular-Cell-Adhesion-Molecule-1 und Intercellular-Adhesion-Molecule-1 [Hsueh et al. 2001b; Marx et al. 1999; Pasceri et al. 2000]. In Tierversuchen wurde durch eine Hemmung der Expression von Adhäsionsmolekülen die Ausbildung einer Neointima reduziert [Farb et al. 2002]. Neben der Monozytenadhäsion am Endothel inhibieren PPAR γ -Liganden die Monozytenmigration in den subendothelialen Bereich, indem sie die Produktion und Freisetzung von Chemokinen, wie z.B. MCP-1 hemmen [Jiang et al. 1998; Kintscher et al. 2000]. Außerdem kommt es durch PPAR γ -Liganden zur Unterdrückung proinflammatorischer Signalwege in Makrophagen [Welch et al. 2003]. Weiterhin beeinflussen PPAR γ -Liganden Faktoren, die für Zellwachstum und -migration wesentliche Bedeutung haben [Fu et al. 2003; Goetze et al. 1999b; Hsueh et al. 2001b; Law et al. 1996; Marx et al. 1998]. Zum Beispiel hemmen PPAR γ -Liganden die Produktion von Metalloproteinase-9 (MMP-9). [Hsueh et al. 2001b; Marx et al. 1998]. Wie Versuche an Ratten zeigten, wird MMP-9 innerhalb der ersten Tage nach Ballondilatation von glatten Gefäßmuskelzellen im Bereich des verletzten Endothels gebildet [Marx et al. 1998]. MMP-9 ermöglicht durch die Degradierung der extrazellulären Matrix die Migration der Monozyten und glatten Gefäßmuskelzellen [Marx et al. 1998]. Außerdem inhibieren PPAR γ -Liganden die Produktion von Transforming-Growth-Factor β und PDGF, sowie die Freisetzung von VEGF, Faktoren die die Migration und Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen fördern [Fu et al. 2003; Law et al. 1996; Marx et al. 1998]. Neben diesen Effekten der PPAR γ -Liganden, die sich hemmend auf Restenose und Atherosklerose auswirken, gibt es auch Befunde, die für eine fördernde Wirkung von PPAR γ -Liganden auf kardiovaskuläre Erkrankungen sprechen: Es gibt Untersuchungen, die zeigten, dass PPAR γ -Liganden die Produktion des antithrombotisch wirkenden Stickstoffmonoxids (NO) [Böcker et al. 2001a] hemmen [Ricote et al. 1998]. Marx et al. beobachteten, dass PPAR γ -Liganden die Expression von Plasminogen-Activator-Inhibitor-Type-1 erhöhen, dessen Plasmakonzentration mit dem Herzinfarkt- und Thromboserisiko korrelieren [Marx et al. 1999].

Brasen et al. vermuteten, dass die Angiogenese eine sekundäre Rolle bei Restenose spielt [Brasen et al. 2001]. Die durch VEGF induzierte Angiogenese wurde durch PPAR γ -Liganden gehemmt [Murata et al. 2001; Xin et al. 1999]. Außerdem inhibierten PPAR γ -Liganden Gene,

die bei der Angiogenese eine wichtige Rolle spielen (VEGF-Rezeptor 1 und 2, Urokinase Plasminogen Activator) [Xin et al. 1999]. Remodeling ist ein weiterer Teilaspekt der Restenose, dem durch Implantation eines Stents entgegengewirkt werden kann. In einer Studie von Mujumdar et al. wird vermutet, dass Homocystein über eine Inaktivierung von PPAR γ Remodeling induziert [Mujumdar et al. 2002]. Mujumar et al. beobachteten in einem in vitro-Modell an Endothelzellen und glatten Muskelzellen deren Kontraktion bei Zugabe von Homocystein. Dieser Effekt wurde durch anschließende Gabe des PPAR γ -Liganden 15deoxy- Δ 12,14-Prostaglandin J2 (PPAR γ -Aktivator) wieder aufgehoben. Daraus schlossen die Autoren, dass Homocystein hemmend auf PPAR γ wirkt.

2.5 Bedeutung von PPAR γ bei Diabetikern

Diabetes mellitus ist ein Risikofaktor für Restenose und Atherosklerose [Böcker et al. 2001b; Elezi et al. 1998]. Neben der Fettzeldifferenzierung und dem Lipidstoffwechsel reguliert PPAR γ auch die Glukosehomeostase [Berger et al. 2002; Chawla et al. 2001; Kersten et al. 2000; Stumvoll et al. 2002]. Dies wird therapeutisch zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 mit Hilfe der Thiazolidinedione genutzt. Die antidiabetische Wirkung der Thiazolidinedione beruht auf einer direkten Bindung an PPAR γ , wie in Tierversuchen nachgewiesen wurde [Berger et al. 1996]. Zudem ergab eine Studie von Takagi et al. eine signifikante Reduktion der Neointimabildung bei Diabetikern, die nach Intervention mit dem Thiazolidinedione Troglitazon behandelt wurden im Vergleich zu Diabetikern, die nach Intervention kein Troglitazon erhielten [Takagi et al. 2000]. Der Mechanismus über den die Hemmung der Neointimabildung erfolgt, wird in der Arbeit von Takagi et al. nicht geklärt. Troglitazon enthält im Gegensatz zu anderen Thiazolidinedionen einen Tocopherol-Rest [Collins et al. 2001]. Es wäre denkbar, dass die antiproliferative Wirkung von Troglitazon auf glatte Gefäßmuskelzellen durch den Tocopherol-Rest von Troglitazon hervorgerufen wird [Sugawara et al. 2001; Yasunari et al. 1999]. Der Tocopherol-Rest baut aufgrund antioxidativer Eigenschaften oxidativen Stress ab, der seinerseits die Proliferation glatter Muskelzellen fördert [Yasunari et al. 1999]. Oxidativer Stress wird ebenso durch hohe Glukosekonzentrationen begünstigt [Elezi et al. 1998; Yasunari et al. 1999]. Da Thiazolidinedione das glykämische Milieu über eine direkte Bindung an PPAR γ verbessern [Berger et al. 1996], ist es denkbar, dass PPAR γ über den Einfluss auf die Glukosehomeostase bei der Proliferationshemmung glatter Muskelzellen beteiligt ist. Einer PPAR γ -abhängigen Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen durch Thiazolidinedione widerspricht aber die Beobachtung, dass die Bindungsstärke des PPAR γ -Liganden nicht mit seiner Potenz zur Wachstumshemmung glatter Muskelzellen in Einklang steht. Zum Beispiel haben

Rosiglitazon und Pioglitazon quantitativ den gleichen antiproliferativen Effekt, obwohl Rosiglitazon eine doppelt so hohe Bindungsaffinität zu PPAR γ hat wie Pioglitazon [de Dios et al. 2003]. Troglitazon hat als schwächster PPAR γ -Ligand innerhalb der Thiazolidinedione die höchste Potenz zur Proliferationshemmung glatter Muskelzellen [de Dios et al. 2003; Hsueh et al. 2001a]. Es wird vermutet, dass Thiazolidinedione sowohl PPAR γ -abhängig als auch PPAR γ -unabhängig das Zellwachstum hemmen könnten [de Dios et al. 2003]

Da die Rolle von PPAR γ bei kardiovaskulären Erkrankungen unklar ist und Studien mit PPAR γ -Liganden die Funktion von PPAR γ bei Restenose und Atherosklerose nicht klären, wurde in dieser Arbeit mit Hilfe genetische Analysen untersucht, ob eine Beteiligung von PPAR γ bei Restenose erkennbar ist.

2.6 PPAR γ -Polymorphismen 34C/G und 1431C/T und Restenose

Genetische Analysen können z.B. anhand von Polymorphismen durchgeführt werden. Polymorphismen sind in der Bevölkerung häufig vorkommende Varianten innerhalb der DNA-Sequenz eines Gens. Es gibt polymorphe Genabschnitte, die sich voneinander nur in einer einzelnen Base unterscheiden (Einzelbasenpolymorphismen). Was diese Polymorphismen bewirken, ist bisher nur zum Teil bekannt. Polymorphismen können zur Veränderung von Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren führen oder ein verändertes Spleißen der mRNA bedingen, sowie einen Austausch von Aminosäuren innerhalb der mRNA zur Folge haben [t Hooft et al. 1999; Deeb et al. 1998; Siffert et al. 1998].

Der Einzelbasenpolymorphismus 34C/G auf Exon B, das für das N-terminale Ende der PPAR γ 2-Isoform kodiert und mRNA für die γ 2 Isoform von PPAR γ produziert, bewirkt den Aminosäureaustausch Prolin/Alanin an der Nukleotidposition 12 von PPAR γ 2 [Yen et al. 1997]. Die Alanin Isoform (34G-Allel) bedingt eine verbesserte Insulinsensitivität [Beamer et al. 1998; Deeb et al. 1998; Frederiksen et al. 2002; Gonzalez Sanchez et al. 2002; Koch et al. 1999; Stumvoll et al. 2002; Tschritter et al. 2003]. Weiterhin wurde eine Assoziation des 34C/G Polymorphismus mit Diabetes mellitus Typ 2 gefunden [Altshuler et al. 2000]. Diabetes mellitus ist ein Risikofaktor für Restenose und Atherosklerose [Böcker et al. 2001b; Elezi et al. 1998]. Durch die Verbesserung der Insulinsensitivität sinkt die Insulinkonzentration im Blut. Da Insulin ein Wachstumsfaktor für glatte Gefäßmuskelzellen ist [Aronson et al. 1996; Hsueh et al. 2001a], ist es denkbar, dass bei 34G-Allel-Trägern durch eine im Vergleich zu Patienten mit 34CC-Genotyp niedrigere Insulinkonzentration im Blut, die Entstehung einer Neointima und somit Restenose nach Intervention geringer ist. Außerdem wurde in einer japanischen Studie an Diabetikern eine Assoziation des 34C/G Polymorphismus mit Atherosklerose gefunden [Iwata et al. 2003]. In dieser Studie wurde bei

154 Japanern mit Diabetes mellitus Typ 2 der 34C/G Genotyp bestimmt und die Dicke der Gefäßmedia und –intima in der Karotis gemessen, die als ein Maß für Atherosklerose gilt. Bei 34G-Allel-Trägern war die Dicke von Gefäßmedia und –intima signifikant geringer als bei Patienten mit Genotyp 34CC. Auch in einer amerikanischen Studie mit 523 Studienteilnehmern, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, und 2092 Studienteilnehmern ohne kardiovaskulären Erkrankungen innerhalb der letzten 13,2 Jahre, wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen 34G-Allel-Trägern und einem reduzierten Herzinfarktisiko beobachtet [Ridker et al. 2003].

Ein weiterer Einzelbasenpolymorphismus des PPAR γ -Gens ist der 1431C/T Polymorphismus an der Nukleotidposition 161 des Exons 6, der mRNA für die PPAR γ -Isoformen γ 1 und γ 2 synthetisiert (1431 bezieht sich auf die Nukleotidposition in der Sequenz für PPAR γ 2; die Position in der Sequenz für PPAR γ 1 ist 1347) [Elbrecht et al. 1996; Fajas et al. 1997; Yen et al. 1997]. Der 1431C/T Polymorphismus verursacht keinen Aminosäureaustausch in PPAR γ 1 oder PPAR γ 2 (His449His bei PPAR γ 1 und His477His bei PPAR γ 2) [Fajas et al. 1997; Yen et al. 1997]. Es wurde jedoch ein Zusammenhang zwischen dem 1431C/T Polymorphismus und Atherosklerose beobachtet [Wang et al. 1999]: Wang et al. bestimmten von 647 Studienteilnehmer mit oder ohne koronarer Herzkrankheit den 1431C/T Genotyp. Unabhängig von Übergewicht und Anomalitäten im Lipidstoffwechsel fanden Wang et al. ein signifikant niedrigeres kardiovaskuläres Risiko für 1431T-Allel Träger im Vergleich zu Studienteilnehmern mit Genotyp 1431CC. Daraus schlossen Wang et al., dass PPAR γ möglicherweise über einen direkten Effekt an der Gefäßzellwand eine wichtige Rolle für Atherosklerose spielen könnte. Denkbar ist aber auch, dass der 1431C/T Polymorphismus mit anderen, für die Atherosklerose funktionell relevanten Polymorphismen gekoppelt ist, was eine Studie von Peng et al. vermuten lässt [Peng et al. 2003]. Peng et al. fanden eine Interaktion zwischen PPAR γ und APO-E, durch die das kardiovaskuläre Risiko beeinflusst wurde [Peng et al. 2003]. In der Studie von Peng et al. wurde der APO-E Genotyp und der 1431C/T Genotyp bei 150 Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und bei 157 Patienten ohne kardiovaskulärer Erkrankung bestimmt. APO-E ϵ 4-Träger hatten im Vergleich zu Nicht-APO-E ϵ 4-Trägern signifikant höhere LDL-Konzentrationen und damit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. APO-E ϵ 4-Träger mit 1431C/T Genotyp hatten verglichen mit Nicht-APO-E ϵ 4-Trägern zwar immer noch höhere Serumcholesterinwerte. Im Vergleich zu APO-E ϵ 4-Trägern mit 1431CC-Genotyp war aber die Serumcholesterinkonzentration bei APO-E ϵ 4-Träger mit 1431CT Genotyp geringer. Dieses Ergebnis spricht für einen protektiven Effekt des 1431T-Allels bei kardiovaskulären Erkrankungen.

Die Hinweise auf eine Assoziation zwischen den 34C/G und 1431C/T Polymorphismen und Atherosklerose lassen vermuten, dass es auch eine Assoziation zwischen den Polymorphismen und Restenose gibt, da die Pathogenese der Restenose in mehreren Punkten mit der Pathogenese der Atherosklerose übereinstimmt (Endothelverletzung; Thrombozytenaktivierung; Rekrutierung von Leukozyten; Ausbildung einer Neointima).

Diabetes mellitus hat einen Einfluss auf die Effekte von Polymorphismen. Zum Beispiel wurde bei Diabetikern mit 34CG und 34GG Genotyp eine höhere Konzentration von Antikörpern gegen oxLDL gefunden als bei Diabetikern mit 34CC Genotyp. Bei Nicht-Diabetikern hingegen wurde dieses Phänomen nicht beobachtet [Niskanen et al. 2003]. Da Ergebnisse, die bei Nicht-Diabetikern gefunden wurden, nicht ohne Einschränkung auf Diabetiker übertragen werden können und umgekehrt, wurden in dieser Arbeit neben einer kontinuierlichen Patientengruppe eine Diabetikergruppe untersucht.

3 Fragestellung und Zielsetzung

Die Restenosierung koronarer Gefäße nach koronarer Intervention, die heute als Methode der Wahl zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms gilt, schränkt den Langzeiterfolg dieser Methode immer noch bedeutend ein. Maßgeblich hierfür wird die Ausbildung einer Neointima im Bereich der behandelten Gefäße angesehen. Zusätzlich kommt es zur Gefäßkontraktion (Remodeling), der durch die Implantation eines Stents entgegengewirkt wird. Neben zahlreichen äußeren Einflussfaktoren während der Intervention gelten auch genetische Faktoren des jeweiligen Patienten als Risikofaktor für die Ausprägung der Restenose. Zahlreiche Studien weisen auf eine Assoziation von PPAR γ mit Atherosklerose bzw. Restenose hin. PPAR γ ist ein ligandenabhängiger Transkriptionsfaktor, der zur Familie der Kernrezeptoren gehört und bei der Regulation des Fett- und Glukosestoffwechsels eine wichtige Rolle spielt. Zellen, die am Pathomechanismus von Atherosklerose bzw. Restenose beteiligt sind, exprimieren PPAR γ . Außerdem wurden nach mechanischer Endothelverletzung in neointimalen glatten Muskelzellen erhöhte Konzentrationen an PPAR γ im Vergleich zu unverletztem Endothel gefunden. Weiterhin wird in einer Studie eine Assoziation zwischen PPAR γ und Remodeling vermutet. Jedoch herrscht Uneinigkeit darüber, ob PPAR γ auf Restenose bzw. Atherosklerose fördernd oder hemmend wirkt. Zahlreiche Studien, die eine Assoziation zwischen PPAR γ und Restenose bzw. Atherosklerose postulierten, stützen sich auf Ergebnisse, die mit PPAR γ -Liganden erzielt wurden. Da PPAR γ -Liganden aber auch unabhängig von PPAR γ entzündliche Vorgänge beeinflussen, ist nicht geklärt, welche Effekte der PPAR γ -Liganden tatsächlich auf eine Aktivierung von PPAR γ zurückzuführen sind. Daher wurde in dieser Arbeit ein Weg gewählt, unabhängig von PPAR γ -Liganden eine mögliche Assoziation von PPAR γ mit Restenose zu untersuchen.

Wir führten genetische Analysen anhand der PPAR γ -Polymorphismen 34C/G und 1431C/T durch. Es gibt Studien, die eine Assoziation zwischen dem 34C/G Polymorphismus und Insulinresistenz bzw. Diabetes mellitus beobachteten. Da Diabetes mellitus ein Risikofaktor für Restenose und Atherosklerose ist, könnte auch eine Assoziation zwischen dem 34C/G Polymorphismus und Restenose bestehen. Zudem gibt es Studien, die eine Bedeutung der 34C/G und 1431C/T Polymorphismen für Atherosklerose beobachteten. Da die Pathomechanismen von Atherosklerose und Restenose in mehreren Punkten übereinstimmen, ist auch ein Zusammenhang zwischen den Polymorphismen und Restenose denkbar.

Die Fragestellung dieser Arbeit war:

1. Ist ein Genotyp des 34C/G- bzw. des 1431C/T-Polymorphismus mit einem erhöhten Restenoserisiko nach koronarer Intervention verbunden?
2. Ist ein Genotyp des 34C/G- bzw. des 1431C/T-Polymorphismus mit einem erhöhten Risiko für akute und subakute thrombotische Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention assoziiert?
3. Gibt es einen signifikanten Unterschied in der kombinierten Todes- und Herzinfarktrate zwischen den Genotypen der Polymorphismen 34C/G bzw. 1431C/T innerhalb des ersten Jahres nach Intervention?

Zusätzlich wurde die Frage gestellt, wie die Polymorphismen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II Restenose nach koronarer Intervention beeinflussen, da bereits Unterschiede bei der Auswirkung des 34C/G Polymorphismus bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern gefunden wurden. Weiterhin wurde untersucht, ob sich durch die Interventionsart (Ballondilatation mit oder ohne Stentimplantation) ein Unterschied in der Auswirkung der 34C/G- und 1431C/T-Polymorphismen auf Restenose zeigt.

Ziel unserer Arbeit war es, eine mögliche Assoziation von PPAR γ mit Restenose durch die Untersuchung der 34C/G und 1431C/T Polymorphismen aufzuzeigen.

4 Material und Methoden

4.1 Patientenkollektive und Studienverlauf

Die Studie umfasste zwei Gruppen: die eine bestand aus 1001 kontinuierlich rekrutierten Patienten (Kaukasier) mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit, die im Zeitraum September 2000 bis September 2001 am Deutschen Herzzentrum München behandelt wurden. 800 (79,9%) dieser Patienten wurde nach Intervention ein koronarer Stent implantiert, bei 201 Patienten (20,1%) wurde nur eine Ballondilatation ohne Stentimplantation durchgeführt. Die Art des Eingriffs wurde individuell entschieden. Die zweite Gruppe umfasste 935 Diabetiker (Kaukasier) mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit, bei denen am Deutschen Herzzentrum München oder am Klinikum Rechts der Isar München nach koronarer Intervention eine Stentimplantation durchgeführt wurde. Die pharmakologische Therapie nach Intervention bestand bei der Gruppe der 1001 kontinuierlichen rekrutierten Patienten aus der Gabe von Aspirin (2x am Tag 100mg) und Clopidogrel (75 mg täglich über einen Zeitraum von 4 Wochen). Die Diabetiker erhielten Clopidogrel (75 mg täglich über einen Zeitraum von 4 Wochen) oder Ticlopidin (2x am Tag 250mg über einen Zeitraum von 4 Wochen). Clopidogrel sowie Ticlopidin hemmen die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung. Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko erhielten zudem den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblocker Abciximab, welcher als Bolus während der Stentimplantation und anschließend als 12-stündige Dauerinfusion appliziert wurde. Keiner der Diabetiker wurde mit antidiabetisch wirkenden Thiazolidinedionen behandelt, da Thiazolidinedione zum einen PPAR γ -Agonisten sind und zum anderen unabhängig von PPAR γ entzündliche Vorgänge beeinflussen können [Chawla et al. 2001; de Dios et al. 2003; Okura et al. 2000; Sugawara et al. 2001; Thieringer et al. 2000; Zhu et al. 2003] und somit Störfaktoren bei der Untersuchung der Funktion von PPAR γ wären. Daten über die Anamnese der Patienten und über den Verlauf des Eingriffs wurden gesondert erstellt. Die Folgeuntersuchungen nach Intervention, die nach 30 Tagen sowie zwischen 9 und 15 Monaten nach Intervention stattfanden, erfolgten entweder am Deutschen Herzzentrum München bzw. am Klinikum Rechts der Isar München oder in Kliniken, die die Nachsorge der Patienten übernahmen und die Daten übermittelten. Außerdem war eine Kontrollangiographie sechs Monate nach Intervention vorgesehen, die am Deutschen Herzzentrum München oder am Klinikum Rechts der Isar München durchgeführt wurden. Das Auftreten klinischer Ereignisse wurde anhand von Informationen aus Aufnahmeakten, durch Befragen der behandelnden Ärzte oder über Telefongespräche mit Patienten erhoben.

Bei allen Patienten, die während dieses Telefonats über kardiale Symptome klagten, wurde mindestens eine klinische und elektrokardiographische Untersuchung veranlasst. Sämtliche Patientendaten, ebenso wie die Patienten-DNA wurden dieser Arbeit zur Verfügung gestellt. Der klinische Teil der Studie war vor Beginn dieser Arbeit bereits abgeschlossen. Die Kriterien einer Doppel-Blind-Studie waren erfüllt.

Alle Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und erklärten sich zur Teilnahme bereit. Dies beinhaltete das Einverständnis bezüglich des Eingriffs, der Routinekontrolle nach 6 Monaten mittels Angiographie sowie das Einverständnis zur Analyse anamnestischer, prozeduraler und genetischer Daten, die vertraulich behandelt wurden. Das Studienprotokoll, das während der Intervention und innerhalb des darauf folgenden Jahres erstellt wurde, entsprach der Declaration of Helsinki [World Medical Association declaration of Helsinki 1997] und war von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der TU München genehmigt worden.

4.2 Definitionen

Ein arterieller Hypertonus lag vor, wenn bei mindestens zwei aufeinander folgenden kontrollierten Messungen der systolische Blutdruck höher als 140 mmHg und/oder der diastolische Blutdruck höher als 90 mmHg war (Guidelines Subcommittee, 1999). Eine Hypercholesterinämie bestand bei einer Nüchtern-Serumcholesterinkonzentration von mehr als 240 mg/dl. Als Raucher galten Patienten, die in den letzten 6 Monaten regelmäßig rauchten. Diabetiker waren Patienten, die insulinpflichtig waren oder mit oralen Antidiabetika behandelt wurden. Eine un stabile Angina pectoris war definiert als Angina pectoris Anfälle, bei denen die Schmerzen im Vergleich zu früheren Anfällen zunahmen, eine Angina pectoris mit ständigen Schmerzen oder neu aufgetretene Angina pectoris Anfälle (innerhalb eines Monats) bei nicht eindeutigen EKG-Veränderungen und erhöhten Herzenzymen [Rutherford et al. 1988]. Die Diagnose eines akuten Herzinfarkts basierte auf den Kriterien, die in der „Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting“ [The EPISTENT Investigators 1998] angewendet wurden (pathologische Q-Welle im EKG oder ein Anstieg der Kreatinkinase oder ihrer MB Isoenzyme auf mindestens das dreifache der Norm). Die Kreatinkinasekonzentration wurde über 48 Stunden nach Intervention beobachtet. Ein zeitlich weiter zurückliegender Herzinfarkt wurde anhand typischer Veränderungen in einem 12-Kanal-EKG diagnostiziert.

4.3 Koronare Angiographie

Es wurden unmittelbar vor und nach der Intervention, sowie während der Kontrollangiographie nach 6 Monaten, Angiogramme erstellt. Während des Ersteingriffs wurden im Bereich jeder zu behandelnden Läsion folgende angiographische Parameter festgehalten: behandeltes Gefäß (Hauptstamm der Arteria coronaria sinistra, Ramus interventricularis anterior der Arteria coronaria sinistra; Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra, Arteria coronaria dextra), Anzahl der chronischen und restenosierten Läsionen, Länge der Läsion, Referenzdurchmesser (=Gefäßdurchmesser im gesunden Bereich), minimaler Lumendurchmesser der Stenose und Durchmesser Stenose vor und nach der Intervention, sowie Ballondruck und -durchmesser und Verhältnis des Ballondurchmessers zum Gefäßdurchmesser. Außerdem wurde der akute Lumengewinn bestimmt. Die qualitative Beurteilung des Stenosegrades erfolgte nach der Klassifikation des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) [Ryan et al. 1988]. Diese Klassifikation unterteilt den Stenosegrad in die Schweregrade Typ A, B1, B2 und C. Typ B2 und Typ C bezeichnen komplexe Läsionen [Schömig et al. 1996]. Bei der Kontrollangiographie nach 6 Monaten wurden im bereits behandelten Gefäß der minimale Lumendurchmesser, der Durchmesser Stenose, der späte Lumenverlust und der Verlustindex bestimmt. Unter spätem Lumenverlust versteht man die Differenz zwischen dem mittleren Lumendurchmesser unmittelbar nach der Intervention und dem mittleren Lumendurchmesser nach 6 Monaten. Der Verlustindex ist das Verhältnis zwischen anfänglichem Lumengewinn und spätem Lumenverlust im behandelten Gefäß. Als anfänglichen Lumengewinn wurde die Differenz zwischen minimalem Lumendurchmesser des Gefäßes unmittelbar nach der Intervention und dem minimalen Lumendurchmesser des Gefäßes unmittelbar vor der Intervention definiert.

Die quantitative Analyse der Angiogramme erfolgte auf einem separaten Computersystem (CMS, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Niederlande) durch Personen, die während der Stentimplantation nicht anwesend waren und unabhängig vom Labor arbeiteten.

Diese Daten lagen bei Beginn der Studie bereits vor.

4.4 Endpunkte der Studie

Primärer Endpunkt der Studie war die Restenose am behandelten Gefäßabschnitt. Es wurden zwei Definitionen für Restenose verwendet: 1. Verengung des Gefäßlumens um 50% oder mehr innerhalb von 6 Monaten nach Intervention (angiographische Restenose). 2. Notwendigkeit der Revaskularisierung eines Gefäßes durch erneute koronare Intervention

oder durch Bypass-Operation innerhalb des ersten Jahres nach Erstintervention aufgrund einer Ischämie bei Vorliegen einer angiographischen Restenose. Sekundärer Endpunkt war die kombinierte Todes- und Herzinfarkttrate innerhalb des ersten Jahres nach der Intervention.

Weiterhin wurden Ereignisse erfasst, die auf eine Thrombosierung des Gefäßes nach der Intervention zurückzuführen waren und die sich innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff ereigneten. Diese Ereignisse waren Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt sowie die dringliche Revaskularisierung eines bereits behandelten Gefäßes.

4.5 DNA-Isolierung und Genotypbestimmung mit Hilfe der TaqMan-Methode

Die Isolierung der DNA aus Leukozyten wurde mit Hilfe eines Kits nach den Herstellerangaben durchgeführt (High Pure PCR Template Preparation Kit von Roche Applied Science, Mannheim, Deutschland; QIAampDNA Blood Mini Kit von Qiagen, Hilden, Deutschland). Die DNA wurde dieser Arbeit zur Verfügung gestellt.

Die Genotypbestimmung erfolgte mit dem TaqMan-Verfahren, das Polymerasekettenreaktion (PCR) und 5'-Nuklease-Reaktion kombiniert (Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland) [Livak 1999]. Mit Hilfe dieser Methode können Allele durch allelspezifische Sonden unterschieden werden. Primer und Sonden für das TaqMan-Verfahren wurden von Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland bezogen.

Die PCR ist ein zyklisches Verfahren, bei dem nach jedem Zyklus die Anzahl der Moleküle eines definierten DNA-Abschnitts verdoppelt wird. Somit kommt es zu einem exponentiellen Anstieg der DNA-Menge. Zunächst werden die DNA-Doppelstränge durch Erhitzen in Einzelstränge denaturiert. In dieser Arbeit geschah dies bei einer Temperatur von 95°C für 15 Sekunden. Anschließend wurde die Temperatur für eine Minute auf ein Optimum (60°C) für die nun folgende spezifische Bindung von Primern an bestimmte Sequenzen des DNA-Einzelstrangs und den Anbau von Nukleotiden (dNTP) (10mM dATP, dCTP, dGTP, dTTP GeneAmp^R Gibco BRL, Karlsruhe Invitrogen) an den DNA-Einzelstrang gesenkt. Primer sind Oligonukleotide und dienen als Startpunkt für den Anbau von Nukleotiden an den DNA-Einzelstrang, den die Taq-(DNA)-Polymerase (Quiagen GmbH, Hilden, Deutschland) katalysiert. Es wurden 40 solcher Zyklen durchgeführt. Zur Durchführung der PCR wurden das „Gene Amp PCR System 9600“, das „Gene Amp PCR System 9700“ oder das „ABI Prism 7700 Sequence Detection System“ verwendet.

Für die Amplifizierung der beiden PPAR γ -Polymorphismen 34C/G (dbSNP Cluster ID: rs1801282) und 1431C/T (dbSNP Cluster ID: rs3856806) dienten die Primerpaare PG 101/PG

102 und PG 111/PG 112 (Applied Biosystems). Die Primersequenzen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Sequenzen der Primer (Applied Biosystems) für die Genotypanalyse mit der TaqMan-Methode

	Primer	Primersequenzen
34C/G	PG 101	5' CCATGCTGTTATGGGTGAAACTC 3'
	PG102	5' GATATGTTTGCAGACAGTGTATCAGTGA 3'
1431C/T	PG111	5' CCAGAAAATGACAGACCTCAGACA 3'
	PG112	5' GGAGCGGGTGAAGACTCATG 3'

Für die Genotypisierung der Polymorphismen wurden je zwei allelspezifische Sonden verwendet (TaqMan-Methode), die am 5'-Ende und am 3'-Ende vom Hersteller (Applied Biosystems) mit Fluoreszenzfarbstoff (Reporterfarbstoff bzw. Quencherfarbstoff) markiert worden waren. Zur Identifikation des 34C/G Genotyps war die Sonde für das C-Allel am 5'-Ende mit dem Reporterfarbstoff FAM (6-Carboxyfluorescein) und die Sonde für das G-Allel am 5'-Ende mit dem Reporterfarbstoff VIC (über die Struktur des Farbstoffs gibt es keine publizierten Daten) markiert. Analog war die Sonde für das 1431C-Allel mit FAM und die Sonde für das 1431T-Allel mit VIC markiert. Am 3'-Ende jeder Sonde befand sich der Quencherfarbstoff TAMRA (6-Carboxytetramethylrhodamin). Die Sequenzen der Sonden sind in Tabelle 2 (S. 21) aufgeführt. Das Prinzip der Identifikation des Genotyps besteht darin, dass die Sonde, die an dem zu ihr komplementären DNA-Abschnitt gebunden hat, durch die 5'→3'-Exonukleaseaktivität der Taq-Polymerase hydrolysiert wird, wodurch Reporter- und Quencherfarbstoff räumlich voneinander getrennt werden. Dies führt zu einer Erhöhung der Fluoreszenzintensität des Reporterfarbstoffes. Mittels der Quantität und Qualität der Fluoreszenz wurde mit dem automatisch arbeitenden „ABI Prism 7700 Sequence Detection System“ bestimmt, welches Allel vorlag und ob es sich um homozygote oder heterozygote Allelträger handelte. Abbildung 2 (S. 22) zeigt eine schematische Darstellung des TaqMan-Verfahrens.

Tabelle 2: Sequenzen der Sonden für die Genotypanalyse mit der TaqMan-Methode.

Allel	Sondensequenzen
34C	FAM-5' TTCTCCTATTGAC <u>CC</u> CAGAAAGCGATTCC 3'-TAMRA
34G	VIC-5' TCTCCTATTGAC <u>G</u> CAGAAAGCGATTCC 3'-TAMRA
1431C	FAM 5' ATTGTCACGGAACAC <u>G</u> TGCAGCTACT 3'-TAMRA
1431T	VIC 5' TTGTCACGGAACA <u>T</u> GTGCAGCTACTG 3'-TAMRA

Die Allel-spezifischen Nukleotide sind unterstrichen.

Die Sequenzen der Primer und Sonden wurden anhand der PPAR γ -Gensequenzen (GenBank oder EMBL Datenbank) unter den Nummern AC 093174 (34C/G) und D 83233 (1431C/T)) unter Verwendung der Primer Express Software (Version 2.0.0.; Applied Biosystems, Darmstadt) festgelegt.

Polymerisation

 = Reporter

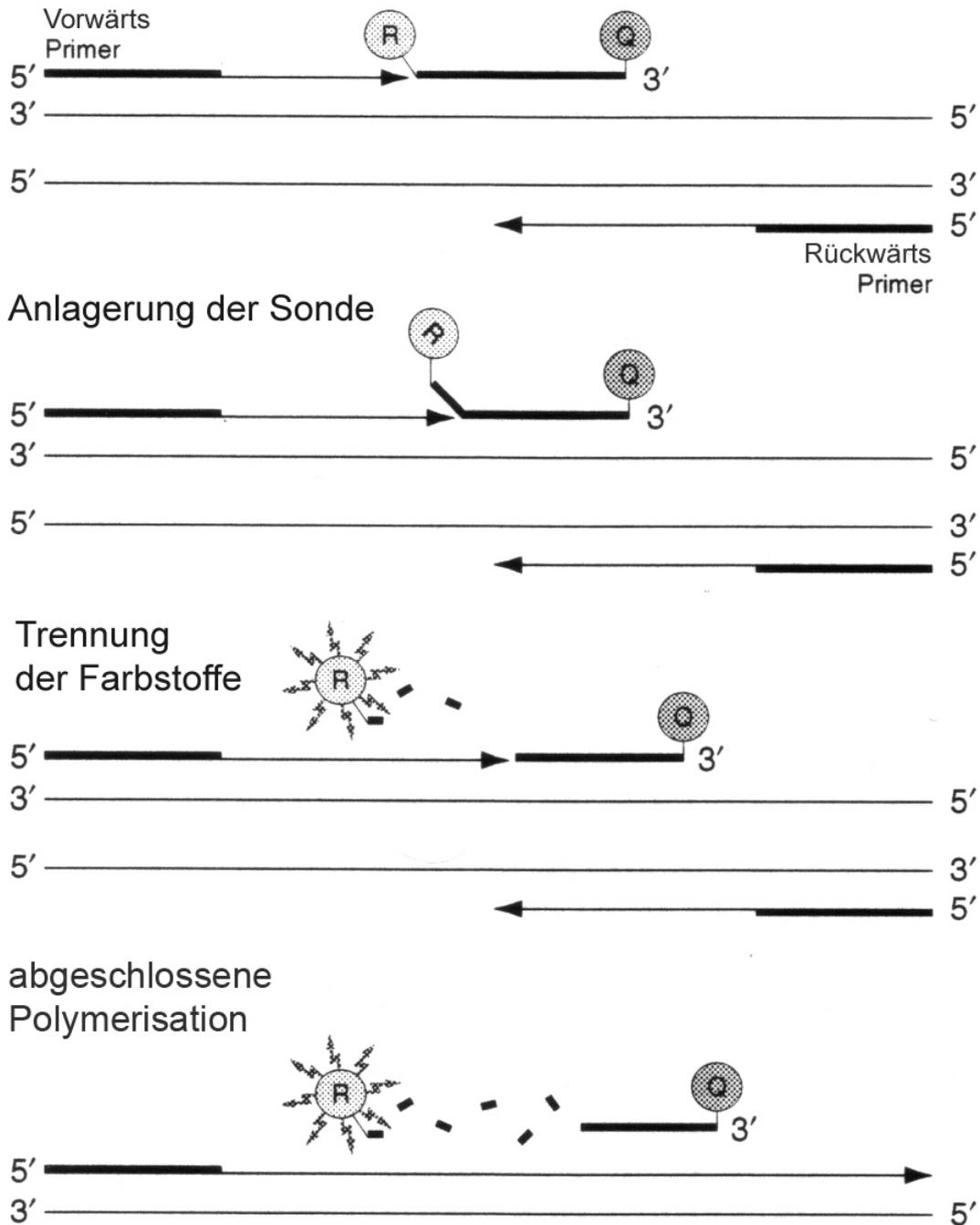
 = Quencher


Abbildung 2: Schematische Darstellung des TaqMan-Verfahrens nach einer Abbildung im Protokoll für den „TaqMan Universal PCR Master Mix“ (Applied Biosystems).

Zur Durchführung des TaqMan Assays wurden 96-Well-Platten (MicroAmp® Optical 96-Well Reaction Plate; Applied Biosystems, Darmstadt) verwendet. Je 96-Well-Platte wurde der 34C/G bzw. 1431C/T Genotyp von 72 Patientenproben analysiert. Hierzu wurde je Patientenprobe 2µl DNA (entspricht 10-100ng DNA) und 20µl Reaktionsmix in jede Vertiefung der Platte gegeben. Der Reaktionsmix bestand für eine 96-Well-Platte aus 1100µl eines TaqMan Universal Mastermix, je 33µl der beiden Primer sowie 33µl der jeweiligen FAM- bzw. VIC-markierten Sonden. Der TaqMan Universal Mastermix, die Primer und Sonden wurden von Applied Biosystems Darmstadt bezogen. Für die Eichung wurden in 8 Vertiefungen anstelle der Patienten-DNA je 2µl Standard-DNA (=DNA mit homozygotem Genotyp) für das 34C-Allel/1431C-Allel und in weitere 8 Vertiefungen je 2µl Standard-DNA für das 34G-Allel/1431T-Allel pipettiert. Als Negativ-Kontrolle wurden in die restlichen 8 Vertiefungen der 96-Well-Platte je 2µl destilliertes Wasser gegeben.

Die Genotypanalyse erfolgte mit dem ABI Prism 7700 Sequence Detection System. Hier wurde die nach der PCR akkumulierte Fluoreszenz gemessen und wie folgt ausgewertet: ein isolierter Signalanstieg für FAM oder VIC bedeutete Homozygotie, ein Anstieg beider Signale bedeutete Heterozygotie. Zur Überprüfung der ermittelten Genotypen wurde bei einem zufällig ausgewählten Fünftel der Patienten der Genotyp nochmals bestimmt. Dafür wurde getrennt isolierte DNA von den Original-Blutproben verwendet. Die Genotypisierung erfolgte ohne Kenntnis der klinischen und angiographischen Daten der Patienten. Standard-DNA und Patienten-DNA wurden zur Verfügung gestellt.

4.6 Restriktionsenzymanalyse

Zur automatischen Genotypbestimmung mit dem ABI Prism 7700 Sequence Detection System ist der Einsatz von DNA, die homozygote Genotypen tragen, erforderlich. Zur Ermittlung der DNA-Standards wurde eine Restriktionsenzymanalyse durchgeführt. Hierzu wurden aus einer laboreigenen DNA-Bank von 153 DNA-Spendern homozygote Allel-Träger für die Allele 34C, 34G bzw. 1431C und 1431T bestimmt. Mittels PCR wurde mit den Primern PG 101 und PG 12 ein 69 Basenpaare (bp) großer DNA-Abschnitt, der die polymorphe Sequenz 34C/G in Exon B des PPAR γ -Gens enthielt, amplifiziert. Die polymorphe Sequenz 1431C/T in Exon 6 des PPAR γ -Gens wurde mit den Primern PG 111 und PG 112 vervielfältigt. Hierbei entstand ein 98 bp langes PCR-Produkt. Die Primer PG 101, PG 111 und PG 112 wurden auch beim TaqMan-Verfahren eingesetzt. Ihre Sequenzen sind in Tabelle 1 (S.20) dargestellt. Die Primersequenz von PG 12 war 3' GTATCAGTGAAGGAATCGCTTTCCG 5'. Der Reaktionsmix für die PCR enthielt, außer

den Primern, 10fach verdünnten PCR-Puffer (Qiagen GmbH, Hilden). Die Vervielfältigung der DNA-Abschnitte mit der polymorphen Sequenz 34C/G und 1431C/T erfolgte in 35 Zyklen nach folgendem Protokoll: Die DNA (je Probe 10-100ng entspricht 2µl) wurde zwei Minuten lang bei 95°C denaturiert. Die Bindung der Primer (je 200µM) an die DNA-Einzelstränge erfolgte eine Minute lang bei 95°C, die Verlängerung der Einzelstränge mittels dNTP (200µM) und Taq-Polymerase (2U/µl) geschah in einer Minute bei 60°C (34C/G) bzw. 61°C (1431C/T). Der Syntheseschritt wurde im letzten Zyklus um 7 Minuten bei 72°C verlängert. Damit wurde sichergestellt, dass auch DNA-Stränge, die noch nicht vollständig verdoppelt wurden, am Ende als Doppelstrang vorlagen. Andernfalls wären unvollständige DNA-Doppelstränge als störende Banden in der später durchgeführten Elektrophorese sichtbar geworden.

Die Genotypbestimmung erfolgte durch die Restriktionsenzymanalyse. Restriktionsenzyme sind Enzyme, die DNA an bestimmten Basensequenzen schneiden. Das 69 bp lange C-Allel-spezifische PCR-Produkt wurde mit dem Restriktionsenzym MspI (New England Biolabs) hydrolysiert. MspI schneidet das C-Allel-spezifische PCR-Produkt in 2 Fragmente von 44 bp und 25 bp Länge. Das 69 bp lange G-Allel-spezifische Produkt wird nicht geschnitten. DNA mit Genotyp 34CG lag nach dem Enzymverdau mit MspI in 3 Fragmenten von 69 bp, 44 bp und 25 bp Länge vor. Für die polymorphe Stelle 1431C/T wurde das Restriktionsenzym Eco72I (MBI Fermentas, St. Leon-Rot) verwendet. Das C-Allel-spezifische PCR-Produkt wurde in zwei Fragmente mit einer Länge von 57 bp und 41 bp geschnitten. Das PCR-Produkt mit Genotyp 1431TT hatte keine Schnittstelle und war 98 bp lang. DNA mit Genotyp 1431CT lag in drei Fragmenten von 98 bp, 57 bp und 41 bp vor. Um die Fragmente zu identifizieren, wurde eine Elektrophorese durchgeführt. Hierzu wurde 8%iges Polyacrylamidgel (Novex, Karlsruhe Invitrogen) verwendet. Um ein Maß für die Größe der entstandenen Fragmente zu erhalten, wurde 1µl Molekulargewichtsmarker VIII (Roche Applied Science) mit 9µl destilliertem Wasser und 2,5µl 5fach konzentrierter Ficoll-Lösung neben den zu untersuchenden fragmentierten DNA-Proben (10µl) aufgetragen. Der verwendete Laufpuffer war 10mM TBE-Puffer (Gibco BRL, Karlsruhe Invitrogen). Die Auftrennung der DNA-Fragmente erfolgte durch Anlegen eines Spannungsfeldes von 100V für 40 Minuten. Nach abgeschlossener Elektrophorese wurden die entstandenen Banden nach Anfärben mit 1%iger Ethidiumbromidlösung (Serva, Mannheim) unter UV-Licht (312nm) sichtbar gemacht. Die Photodokumentation der Gele erfolgte mit dem digitalen System GelPrint 2000, MWG - Biotech. Abbildung 3 (S. 25) zeigt exemplarisch die DNA-Bandenmuster der Genotypen 34CC, 34CG und 34GG bzw. 1431CC, 1431CT, 1431TT auf dem Polyacrylamidgel.

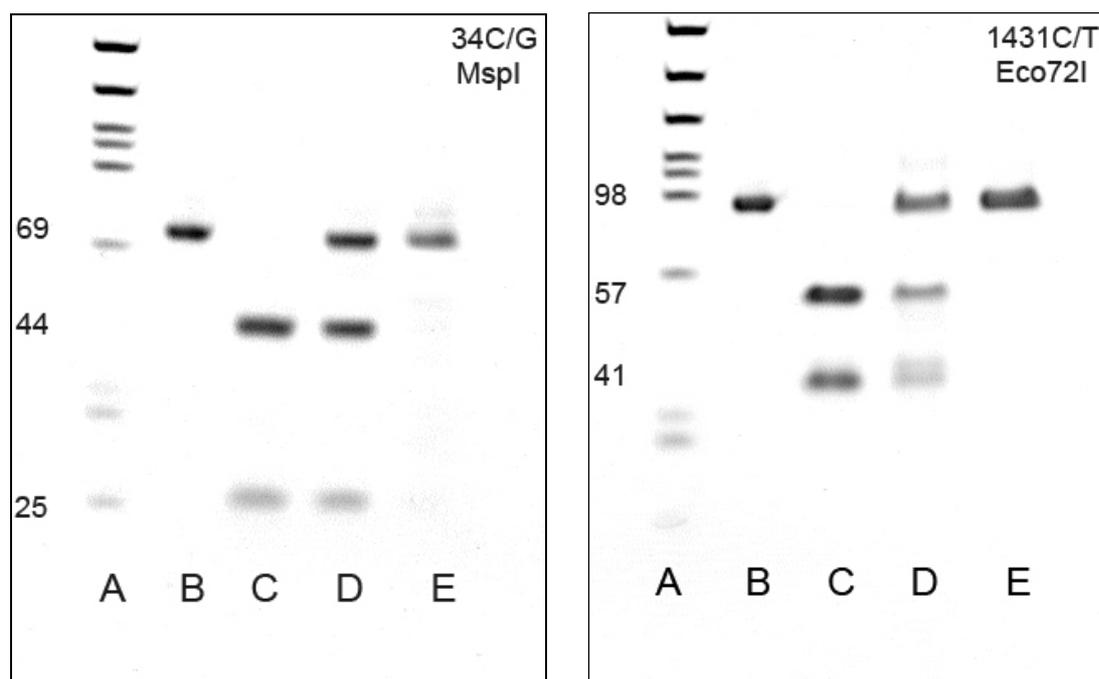


Abbildung 3: Photodokumentation eines Elektrophorese-Gels zur Bestimmung des 34C/G bzw. 1431C/T Genotyps durch Restriktionsenzymanalyse mit den Enzymen MspI (34C/G) und Eco72I (1431C/T). Linke Abbildung: A=Molekulargewichtsmarker VIII (Roche Applied Science, Mannheim), B=ungeschnittene Kontroll-DNA, C=34CC, D=34CG, E=34GG. Rechte Abbildung: A=Molekulargewichtsmarker VIII (Roche Applied Science, Mannheim), B=ungeschnittene Kontroll-DNA, C=1431CC, D=1431CT; E=1431TT. Am linken Rand der jeweiligen Abbildung ist die Länge des Fragments in bp angegeben.

4.7 Zusätzlich verwendete Material und Geräte

4.7.1 Geräte

Spannungsquelle:

-Power N Pac 300

Bio-Rad, München

Elektrophorese-Kammer:

Xcell II

Novex, Karlsruhe Invitrogen

Zentrifugen:

-Zentrifuge CR3-12

Jouan, St. Herblain, Frankreich

-Zentrifuge A 14

Jouan, St. Herblain, Frankreich

-Biofuge fresco

Herraeus Instruments, Hanau

Mixer:

-Vortexer

Genio2™ Bender&Hobein AGV Zürich, Schweiz

-Thermomixer comfort Eppendorf, Hamburg

4.7.2 Chemikalien, Enzyme und sonstige Materialien

PCR-Gefäße:

-PCR Tubes, 0,5 ml ultradünn Eppendorf, Hamburg
-MicroAmp® Optical Caps (8 Caps/Strip) Applied Biosystems, Weiterstadt

4.8 Statistische Analyse

Diskrete Variablen wurden als Zahl oder als prozentualer Anteil (%) angegeben und mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test oder, wenn dessen Voraussetzungen nicht erfüllt waren, mit dem exakten Test nach Fischer verglichen. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben und mit dem nicht gepaarten, zweiseitigen t-Test oder einer Varianzanalyse für mehr als zwei Gruppen verglichen. Klinische, läsionsbezogene und prozedurale Variablen mit einem p-Wert < 0,2 in der univariaten Analyse (potentielle Störfaktoren) wurden in einer Multivarianzanalyse für das Restenoserisiko berücksichtigt (95%). Zur Analyse des Risikos wurde jeweils die odds ratio und das 95%ige Konfidenzintervall (95% KI) berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm S-Plus, Version 4.0 Professional (Mathsoft, Inc., Seattle, WA). Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant definiert. Die Ergebnisse der statistischen Analyse wurden der Arbeit zur Verfügung gestellt.

5 Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden zwei Patientengruppen untersucht. Eine Gruppe bestand aus kontinuierlich rekrutierten Patienten (n=1001), in der zweiten Gruppe waren alle Studienteilnehmer Diabetiker (n=935). Die kontinuierliche Patientengruppe bestand aus den Untergruppen „Patienten mit Stentimplantation“ (n=800) und „Patienten ohne Stentimplantation“ (n=201).

5.1 Genotypverteilung

Bei allen Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, wurde der 34C/G und der 1431C/T Genotyp bestimmt. Die Genotypverteilung in der kontinuierlichen Patientengruppe, deren Untergruppen, und in der Diabetikergruppe ist in Tabelle 3 (S. 27) dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit Genotyp 34GG betrug 2,5% oder weniger, der Anteil der Patienten mit Genotyp 1431TT war 1,5% oder weniger, wie aus Tabelle 3 (S. 27) hervorgeht. Für eine aussagekräftige statistische Analyse ist die Anzahl der Patienten mit Genotyp 34GG bzw. 1431TT zu gering. Zur weiteren Analysen wurden daher die Genotypgruppen 34CG und 34GG bzw. 1431CT und 1431TT zusammengefasst und den Gruppen mit Genotyp 34CC bzw. 1431CC gegenübergestellt.

Die Kontrollangiographie 6 Monate nach Intervention wurde nur bei einem Teil der Patienten durchgeführt: Von den Patienten der kontinuierlichen Population (n=1001) waren es 752 (75,1%). Davon gehörten 601 (79,9%) zur Untergruppe „Patienten mit Stentimplantation“ und 151 (20,1%) zur Untergruppe „Patienten ohne Stentimplantation“. Bei den ursprünglich 935 Diabetikern wurde nur bei 695 (74,3%) eine Kontrollangiographie durchgeführt. Abbildung 4 (S. 27) zeigt den Anteil der Patienten mit Genotyp 34CC bzw. 1431CC und den Anteil der Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG bzw. 1431CT+1431TT in der kontinuierlichen Patientengruppe, deren Untergruppen und in der Diabetikergruppe.

Tabelle 3: Genotypverteilung in der kontinuierlichen Patientengruppe und in der Diabetikergruppe.

Genotypen	Kontinuierliche Patientengruppe		Diabetikergruppe	
	gesamte Gruppe (n=1001)	Patienten mit Stentimplantation (n=800)	Patienten ohne Stentimplantation (n=201)	(n=935)
34CC	752 (75,1)	602 (75,3)	150 (74,6)	710 (75,9)
34CG	230 (22,0)	184 (23,0)	46 (22,9)	214 (22,9)
34GG	19 (1,9)	14 (1,8)	5 (2,5)	11 (1,2)
1431CC	752 (75,1)	602 (75,3)	150 (74,6)	704 (75,3)
1431CT	237 (23,7)	189 (23,6)	48 (23,9)	217 (23,2)
1431TT	12 (1,2)	9 (1,1)	3 (1,5)	14 (1,5)

Es ist jeweils die Patientenzahl und in Klammern der Anteil der Patienten in Prozent dargestellt. Die Patientengruppe mit dem 34CC-Genotyp und die Gruppe mit dem 1431CC-Genotyp sind nicht identisch. Bei 134 Patienten der Diabetikergruppe waren die Genotypen 34CC und 1431CC miteinander gekoppelt.

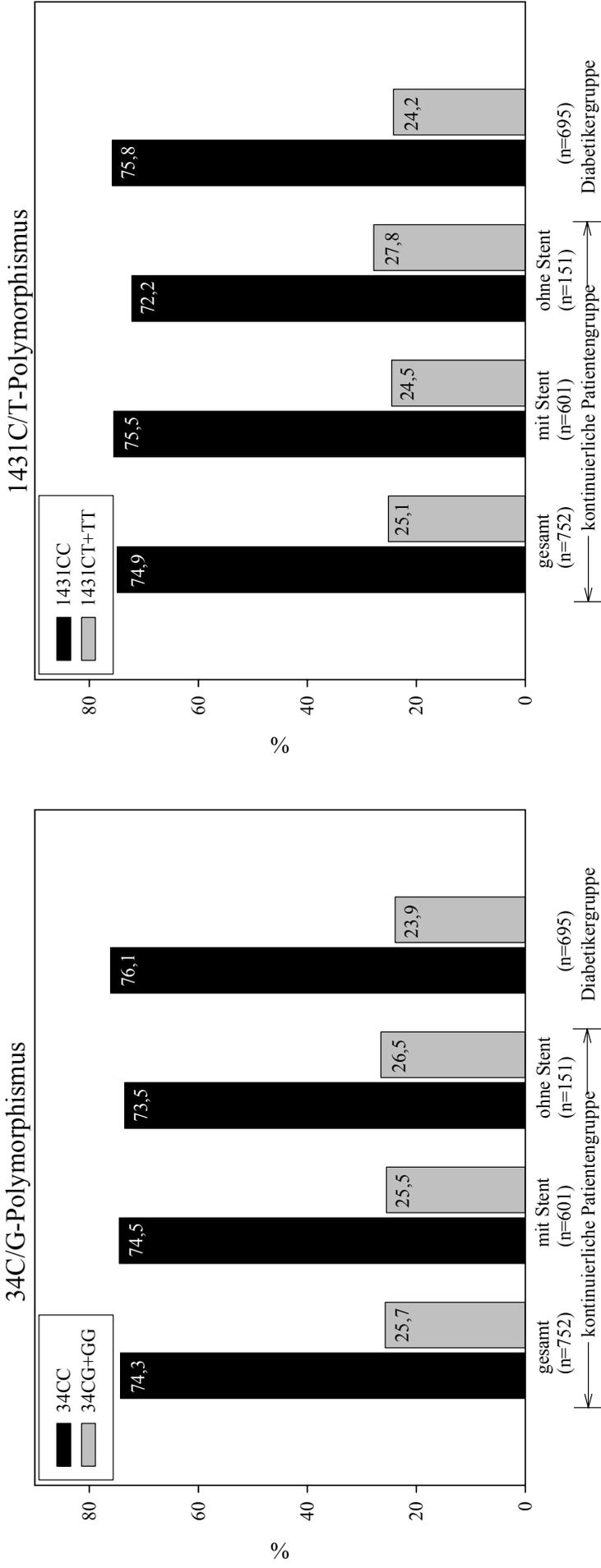


Abbildung 4: Genotypverteilung des 34C/G- und 1431C/T-Polymorphismus in den Patientengruppen mit Kontrollangiographie.

5.2 Basale, läsionsbezogene und prozedurale Daten

5.2.1 Kontinuierliche Patientengruppe und Untergruppen

Es gab bezüglich der basalen Daten der kontinuierlichen Patientengruppe (n=1001) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit Genotyp 34CC und den Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG sowie zwischen den Patienten mit Genotyp 1431CC und den Patienten der Genotypgruppe 1431CT+1431TT, wie aus Tabelle 4 (S.27) hervorgeht. Verglichen mit den Patienten mit Genotyp 34CC hatten mehr Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG Angina pectoris Anfälle, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,07$). Innerhalb der Untergruppen der kontinuierlichen Patientengruppe („Patienten mit Stentimplantation“ und „Patienten ohne Stentimplantation“) unterschieden sich die basalen Daten nicht signifikant zwischen Patienten mit Genotyp 34CC und 34G-Allel-Trägern (34CG oder 34GG) ($p \geq 0,13$ in der Untergruppe „Patienten mit Stentimplantation und $p \geq 0,06$ in der Untergruppe „Patienten ohne Stentimplantation“). In der Untergruppe „Patienten mit Stentimplantation“ (n=800) hatten 27,3 % der 1431T-Allel-Träger (1431CT und 1431TT) und 36,2% der Patienten mit Genotyp 1431CC bereits zu einem früheren Zeitpunkt vor Intervention einen Herzinfarkt erlitten ($p=0,02$). Ein weiterer signifikanter Unterschied bestand nicht zwischen Patienten mit Genotyp 1431CC und 1431T-Allel-Trägern (1431CT und 1431TT) in der Untergruppe „Patienten mit Stentimplantation“ ($p \geq 0,17$) und „Patienten ohne Stentimplantation“ ($p \geq 0,11$).

In Tabelle 5 (S. 27) sind die läsionsbezogenen und prozeduralen Daten der kontinuierlichen Patientengruppe (n=1001) dargestellt. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Genotyp 34CC und Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG sowie zwischen Patienten mit Genotyp 1431CC und Patienten der Genotypgruppe 1431CT+1431TT, mit Ausnahme folgender Parameter: Der Referenzdurchmesser, der Ballondurchmesser, sowie der minimale Lumendurchmesser unmittelbar nach Ballondilatation war in Gefäßen der Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG signifikant größer als in Gefäßen der Patienten mit Genotyp 34CC ($p \leq 0,04$). In den Koronargefäßen von Patienten der Genotypgruppe 1431CT+1431TT wurde ein signifikant größerer Ballondurchmesser sowie ein signifikant größerer minimaler Lumendurchmesser unmittelbar nach Ballondilatation gemessen als in den Koronargefäßen der Patienten mit Genotyp 1431CC ($p \leq 0,04$).

Der minimale Gefäßdurchmesser vor Gefäßaufdehnung war in Gefäßen von Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG größer als in Gefäßen von Patienten mit Genotyp 34CC, aber

nicht signifikant verschieden ($p=0,07$). Der Referenzdurchmesser in Gefäßen der Patienten der Genotypgruppe 1431CT+1431TT war größer als in Gefäßen von Patienten mit Genotyp 1431CC, der Unterschied war aber nicht signifikant ($p=0,05$).

In der Untergruppe „Patienten mit Stentimplantation“ ($n=800$) gab es keinen signifikanten Unterschied bei den läSIONSbezogenen und prozeduralen Parametern zwischen Patienten mit Genotyp 34CC und 34G-Allel-Trägern ($p\geq 0,10$), mit Ausnahme des Ballon- und Referenzdurchmessers: Der Ballondurchmesser betrug 3,41mm in Gefäßen von Patienten mit Genotyp 34 CC und 3,51mm in Gefäßen von Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG ($p=0,02$). Der Referenzdurchmesser war 2,92mm in Gefäßen von Patienten mit Genotyp 34CC und 3,02mm in Gefäßen von Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG ($p=0,03$). Es wurden bei mehr Patienten mit Genotyp 34CC chronische koronare Gefäßverschlüsse behandelt als bei Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG, ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht (5,8% versus 2,5%; $p=0,07$). Zwischen den Patienten mit Genotyp 1431CC und 1431T-Allel-Trägern gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der läSIONSbezogenen und prozeduralen Parameter ($p\geq 0,10$). Der Ballondurchmesser und der Referenzdurchmesser waren in Gefäßen von Patienten der Genotypgruppe 1431CT+1431TT größer als in Gefäßen von Patienten mit Genotyp 1431CC (Ballondurchmesser: 3,49mm versus 3,41mm; $p=0,08$; Referenzdurchmesser: 3,01mm versus 2,92mm; $p=0,05$), die Unterschiede waren aber nicht signifikant.

In der Untergruppe „Patienten ohne Stentimplantation“ ($n=201$) gab es keine signifikanten Unterschiede bei den läSIONSbezogenen und prozeduralen Daten zwischen den Patienten mit Genotyp 34CC und Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG ($p\geq 0,15$), sowie zwischen Patienten mit Genotyp 1431CC und Patienten der Genotypgruppe 1431CT+1431TT ($p\geq 0,07$), mit Ausnahme folgender Parameter: Unmittelbar nach Intervention betrug der minimale Lumendurchmesser 1,86mm in Gefäßen von Patienten mit Genotyp 34CC und 2,12mm in Gefäßen von Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG ($p=0,02$). In Gefäßen von Patienten mit Genotyp 1431CC war der minimale Lumendurchmesser vor Intervention sowie unmittelbar nach Intervention signifikant größer als in Gefäßen von Patienten der Genotypgruppe 1431CT+1431TT (vor Intervention: 0,82mm versus 1,01mm; $p=0,03$; nach Intervention: 1,84mm versus 2,18mm; $p=0,002$).

Tabelle 4: Basale Daten der kontinuierlichen Patientengruppe in Bezug auf die Genotypen/Genotypgruppen der PPAR γ -Polymorphismen 34C/G und 1431C/T.

	34CC (n=752)	34CG+34GG (n=249)	p-Wert	1431CC (n=752)	1431CT+1431TT (n=249)	p-Wert
Alter in Jahren	65,8 (\pm 10,7)	65,7 (\pm 10,8)	0,88	65,9 (\pm 10,6)	65,5 (\pm 10,9)	0,56
Frauen	194 (25,8)	69 (27,7)	0,55	192 (25,5)	71 (28,5)	0,35
Hypertonie	596 (79,3)	206 (82,7)	0,23	607 (80,7)	195 (78,3)	0,41
Hypercholesterinämie	539 (71,7)	183 (73,5)	0,58	536 (71,3)	186 (74,7)	0,30
Raucher	144 (19,1)	55 (22,1)	0,31	143 (19,0)	56 (22,5)	0,23
Diabetiker	167 (22,2)	62 (24,9)	0,38	167 (22,2)	62 (24,9)	0,38
Behandlung für Diabetiker						
Insulin	54 (7,2)	17 (6,8)	0,85	50 (6,6)	21 (8,4)	0,34
oralen Antidiabetika	75 (10,0)	31 (12,4)	0,27	77 (10,2)	29 (11,6)	0,53
Unstabile Angina pectoris	154 (20,5)	38 (15,3)	0,07	143 (19,0)	49 (19,7)	0,82
Akuter Herzinfarkt	116 (15,4)	41 (16,5)	0,70	120 (16,0)	37 (14,9)	0,68
Frühere Herzinfarkte	275 (36,6)	78 (31,3)	0,13	276 (36,7)	77 (30,9)	0,10
Frühere Bypass-Operationen	101 (13,4)	31 (12,4)	0,69	102 (14,0)	30 (12,0)	0,54

Es sind die Patientenzahl und der Anteil der Patienten in Prozent angegeben. Das Alter ist als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Tabelle 5: Läsionsbezogene und prozedurale Daten der kontinuierlichen Patientengruppe (n=1001) bezogen auf die Genotypen/Genotypgruppen der 34C/G und 1431C/T Polymorphismen.

	34CC (n=752)	34CG+34GG (n=249)	p-Wert	1431CC (n=752)	1431CT+1431TT (n=249)	p-Wert
<u>Läsionsbezogene Daten vor Intervention</u>						
Behandelte Koronargefäße			0,86			0,94
LCA	313 (41,6)	108 (43,4)		314 (41,8)	107 (43,0)	
LCx	168 (22,3)	56 (22,5)		169 (22,5)	55 (22,1)	
LAD	15 (2,0)	3 (1,2)		15 (2,0)	3 (1,2)	
RCA	226 (30,1)	70 (28,1)		223 (29,7)	73 (29,3)	
Stentimplantation im venösen Bypass	30 (4,0)	12 (4,8)		31 (4,1)	11 (4,4)	
Chronischer Verschluss	48 (6,4)	9 (3,6)	0,10	44 (5,9)	13 (5,2)	0,71
Restenotische Läsion	130 (17,3)	46 (18,5)	0,67	126 (17,0)	50 (20,0)	0,23
Komplexe Läsionen (ACC/AHA Klasse B2 oder C)	572 (76,1)	192 (77,1)	0,74	580 (77,1)	184 (73,9)	0,30
Länge der Läsion, mm	12,55 (±6,9)	12,95 (±8,0)	0,45	12,62 (±7,4)	12,74 (±6,5)	0,83
Referenzdurchmesser, mm	2,85 (±0,59)	2,95 (±0,62)	0,04	2,85 (±0,59)	2,94 (±0,63)	0,05
Durchmesser Stenose %	62,9 (±19,7)	61,0 (±18,3)	0,18	62,7 (±19,5)	61,5 (±18,8)	0,37
Minimaler Lumendurchmesser, mm	1,05 (±0,62)	1,13 (±0,58)	0,07	1,05 (±0,61)	1,12 (±0,59)	0,16
Abciximab-Therapie	261 (34,7)	86 (34,5)	0,96	269 (35,8)	78 (31,3)	0,20

Fortsetzung Tabelle 5

	34CC (n=752)	34CG+34GG (n=249)	p-Wert	1431CC (n=752)	1431CT+1431TT (n=249)	p-Wert
<u>Prozedurale Daten</u>						
Ballondruck, atm	12,65 (±3,1)	12,63 (±3,1)	0,91	12,59 (±3,0)	12,82 (±3,3)	0,32
Ballondurchmesser, mm	3,31 (±0,61)	3,41 (±0,66)	0,03	3,31 (±0,63)	3,41 (±0,62)	0,04
Verhältnis Ballon zu Gefäß	1,18 (±0,17)	1,17 (±0,16)	0,68	1,18 (±0,17)	1,17 (±0,15)	0,82
<u>Läsionsbezogene Daten unmittelbar nach Intervention</u>						
Minimaler Lumendurchmesser, mm	2,67 (±0,70)	2,78 (±0,73)	0,04	2,66 (±0,71)	2,79 (±0,70)	0,02
Durchmesser Stenose %	9,4 (±16,6)	9,3 (±15,0)	0,94	9,6 (±16,8)	8,7 (±14,2)	0,41
Akuter Lumengewinn, mm	1,61 (±0,74)	1,64 (±0,77)	0,60	1,61 (±0,74)	1,67 (±0,77)	0,26

LCA= Hauptstamm der A. coronaria sinistra; LAD=Ramus interventricularis anterior der A. coronaria sinistra; LCx=Ramus circumflexus der A. coronaria sinistra; RCA=A. coronaria dextra. Die Ergebnisse sind als Mittelwert±Standardabweichung bzw. als Patientenzahl und in Klammern der Anteil der Patienten in Prozent angegeben.

5.2.2 Diabetikergruppe

Die basalen, läsionsbezogenen und prozeduralen Daten der Diabetikergruppe sind in Tabelle 6 (S.27) und Tabelle 7 (S. 27) dargestellt. Die Analyse dieser Daten ergab mit Ausnahme folgender Parameter keinen signifikanten Unterschied zwischen Diabetikern mit Genotyp 34CC und 34G-Allel-Trägern ($p \geq 0,10$), sowie zwischen Diabetikern mit Genotyp 1431CC und 1431T-Allel-Trägern ($p \geq 0,11$): Es litten signifikant mehr Diabetiker der Genotypgruppe 34CG+34GG unter unstabiler Angina pectoris als Diabetiker mit Genotyp 34CC ($p=0,03$). Der Referenzdurchmesser war bei 34G-Allel-Trägern signifikant größer als bei Patienten mit Genotyp 34CC ($p=0,04$). Eine un stabile Angina pectoris wurde bei 35,9% der Patienten der Genotypgruppe 1431CT+1431TT und bei 26,0% der Patienten mit Genotyp 1431CC diagnostiziert ($p=0,004$). Die Patienten mit dem Genotyp 1431CC erhielten mehr orale Antidiabetika und weniger oft Insulin im Vergleich zu den Patienten der Genotypgruppe 1431CT+1431TT ($p=0,03$).

Tabelle 6: Basale Daten der Diabetikergruppe (n=935) in Bezug auf die Genotypen/Genotypgruppen der PPAR γ -Polymorphismen 34C/G und 1431C/T.

	34CC (n=710)	34CG+34GG (n=225)	p-Wert	1431CC (n=704)	1431CT+1431TT (n=231)	p-Wert
Alter in Jahren	67,5 (\pm 9,3)	67,4 (\pm 10,0)	0,95	67,2 (\pm 9,4)	68,0 (\pm 9,7)	0,27
Frauen	220 (31,0)	63 (28,0)	0,40	209 (29,7)	74 (32,0)	0,50
Hypertonie	588 (82,8)	193 (85,8)	0,30	583 (82,8)	198 (85,7)	0,30
Hypercholesterinämie	519 (17,2)	41 (18,2)	0,22	512 (72,7)	162 (70,1)	0,45
Raucher	122 (37,3)	86 (38,2)	0,72	125 (17,8)	38 (16,5)	0,65
Behandlung für Diabetiker						
Insulin	265 (37,3)	96 (42,7)	0,15	258 (36,6)	103 (44,6)	0,65
Orale Antidiabetika	445 (62,7)	129 (57,3)	0,15	446 (63,4)	29 (55,4)	0,03
Unstabile Angina pectoris	189 (26,6)	77 (34,2)	0,03	183 (26,0)	83 (35,9)	0,004
Akuter Herzinfarkt	105 (14,8)	31 (13,8)	0,71	109 (15,5)	27 (11,7)	0,16
Frühere Herzinfarkte	254 (35,8)	79 (35,19)	0,86	252 (35,8)	81 (35,1)	0,84
Frühere Bypass Operationen	93 (13,1)	39 (17,3)	0,11	92 (13,1)	40 (17,3)	0,11

Es sind die Patientenzahl und der Anteil der Patienten in Prozent angegeben. Das Alter ist als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Tabelle 7: Läsionsbezogene und prozedurale Daten der Diabetikergruppe (n=935) zum Zeitpunkt der Intervention in Bezug auf die Genotypen/Genotypgruppen der 34C/G und 1431C/T Polymorphismen.

	34CC (n=710)	34CG+34GG (n=225)	p-Wert	1431CC (n=704)	1431CT+1431TT (n=231)	p-Wert
<u>Läsionsbezogene Daten vor Intervention</u>						
Behandelte Koronargefäße			0,23			0,60
LCA	290 (40,9)	79 (35,1)		279 (39,6)	90 (39,0)	
LCx	141 (19,9)	41 (18,2)		144 (20,5)	38 (16,5)	
LAD	13 (1,8)	8 (3,6)		15 (2,1)	6 (2,6)	
RCA	218 (30,7)	77 (34,2)		218 (31,0)	77 (33,3)	
Stentimplantation im venösen Bypass	48 (6,8)	20 (8,9)		48 (6,8)	20 (8,7)	
Chronischer Verschluss	50 (7,0)	14 (6,2)	0,67	50 (7,1)	14 (6,1)	0,59
Restenotische Läsion	84 (11,8)	28 (12,4)	0,80	84 (11,9)	28 (12,1)	0,94
Komplexe Läsionen (ACC/AHA Klasse B2 oder C)	555 (78,2)	175 (77,8)	0,90	551 (78,3)	179 (77,5)	0,80
Länge der Läsion, mm	13,5±7,9	13,9±8,2	0,55	13,6±8,0	13,5±7,9	0,91
Referenzdurchmesser, mm	2,92±0,51	3,00±0,54	0,04	2,94±0,52	2,94±0,51	0,83
Durchmesser Stenose %	74,3±18,2	74,7±17,4	0,77	74,6±18,2	73,9±17,3	0,64
Minimaler Lumendurchmesser, mm	0,75±0,56	0,76±0,57	0,76	0,75±0,56	0,77±0,55	0,58
Abciximab-Therapie	318 (44,8)	92 (40,9)	0,30	319 (45,3)	91 (39,4)	0,12

Fortsetzung Tabelle 7

	34CC (n=710)	34CG+34GG (n=225)	1431CC (n=704)	1431CT+1431TT (n=231)	p-Wert	p-Wert
<u>Prozedurale Daten</u>						
Ballondruck, atm	13,2±2,9	13,2±2,9	13,2±2,9	13,2±3,0	0,77	0,72
Ballondurchmesser, mm	3,24±0,53	3,30±0,56	3,26±0,53	3,26±0,55	0,10	0,99
Verhältnis Ballon zu Gefäß	1,12±0,14	1,12±0,20	1,12±0,14	1,12±0,20	0,75	0,64
<u>Läsionsbezogene Daten unmittelbar nach Intervention</u>						
Minimaler Lumendurchmesser, mm	2,83±0,52	2,89±0,53	2,85±0,50	2,82±0,56	0,12	0,35
Durchmesser Stenose %	6,0±10,4	6,2±9,4	5,9±9,4	6,6±12,0	0,81	0,36
Akuter Lumengewinn, mm	2,08±0,65	2,13±0,63	2,11±0,65	2,05±0,62	0,32	0,22

LCA= Hauptstamm der A. coronaria sinistra; LAD=Ramus interventricularis anterior der A. coronaria sinistra; LCx=Ramus circumflexus der A. coronaria sinistra; RCA=A. coronaria dextra. Die Ergebnisse sind als Mittelwert±Standardabweichung bzw. als Patientenzahl und in Klammern der Anteil der Patienten in Prozent angegeben.

5.3 Restenose

5.3.1 Kontinuierliche Patientengruppe und Untergruppen

In der kontinuierlichen Patientengruppe wurde nur bei 752 (75,1%) der ursprünglichen 1001 Patienten eine Kontrollangiographie durchgeführt. Davon gehörten 601 (79,9%) zur Untergruppe „Patienten mit Stentimplantation“ und 151 (20,1%) zur Untergruppe „Patienten ohne Stentimplantation“. Die Genotypverteilung der Patienten, bei denen die Daten der Kontrollangiographie vorlagen, unterschied sich jedoch nicht signifikant von der Genotypverteilung aller Patienten zum Zeitpunkt der Erstintervention. Beim Vergleich der Genotypverteilung in den Patientengruppen bei Erst-Intervention mit der Genotypverteilung in den Patientengruppen mit Kontrollangiographie betragen die p-Werte: $p=0,71$ für 34C/G und $p=0,90$ für 1431C/T in der kontinuierlichen Patientengruppe; $p=0,76$ für 34C/G und $p=0,90$ für 1431C/T in der Untergruppe „Patienten mit Stentimplantation“; $p=0,81$ für 34C/G und $p=0,61$ für 1431C/T in der Untergruppe „Patienten ohne Stentimplantation“. Somit ist die Kontinuität und die Vergleichbarkeit der Daten gewährleistet.

Die Untergruppen der kontinuierlichen Patientengruppe wurden separat analysiert, um zu untersuchen, ob es durch die Interventionsart (Ballondilatation mit oder ohne Stentimplantation) einen Unterschied bezüglich der möglichen Assoziation zwischen den 34C/G- und 1431C/T-Polymorphismen und Restenose gibt.

In der kontinuierlichen Patientengruppe sowie in deren Untergruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit einer angiographischen Restenose zwischen Patienten mit Genotyp 34CC und Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG ($p \geq 0,51$) ebenso wie zwischen Patienten mit Genotyp 1431CC und Patienten der Genotypgruppe 1431CT+1431TT ($p \geq 0,37$). In Abbildung 5 (S.27) sind die Ergebnisse graphisch dargestellt. Auch ein Vergleich der bei der Kontrollangiographie erhobenen Messergebnisse, wie minimaler Lumendurchmesser, Durchmesser Stenose, später Lumenverlust und Verlustindex ergab bei der kontinuierlichen Patientengruppe (s. Tabelle 8 auf S.27) und deren Untergruppen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Genotypgruppen des Polymorphismus 34C/G ($p \geq 0,12$) und 1431C/T ($p \geq 0,22$). Der minimale Lumendurchmesser bei der Kontrollangiographie war innerhalb der Untergruppe „Patienten mit Stentimplantation“ in Gefäßen von Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG größer als in Gefäßen von Patienten mit Genotyp 34CC, der Unterschied war aber nicht signifikant (1,96mm versus 1,83mm; $p=0,08$). Die Häufigkeit einer dringlichen Revaskularisierung

innerhalb des ersten Jahres nach Intervention aufgrund von Ischämiezeichen bei Vorliegen einer angiographischen Restenose (klinische Restenose) unterschied sich in der gesamten kontinuierlichen Patientengruppe (n=1001) und deren Untergruppen (n=800; n=201) nicht signifikant zwischen den Genotypgruppen der Polymorphismen 34C/G ($p \geq 0,45$) und 1431C/T ($p \geq 0,52$) (s. Abbildung 6 auf S.27).

5.3.2 Diabetikergruppe

Von den ursprünglichen 935 Patienten der Diabetikergruppe wurde nur bei 695 (74,3%) eine Kontrollangiographie nach 6 Monaten durchgeführt. Der Anteil der Patienten in den Genotypgruppen der 34C/G und 1431C/T Polymorphismen zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie entsprach dem bei der Erst-Intervention ($p=0,83$ für 34C/G und $p=0,52$ für 1431C/T). In der Diabetikergruppe unterschied sich der Anteil der Patienten, die eine angiographische Restenose erlitten, nicht signifikant zwischen den Gruppen der 34C/G und 1431C/T Polymorphismen, wie Abbildung 5 (S.27) zeigt ($p=0,73$; 34CC versus 34G; $p=0,98$ 1431CC versus 1431T). Die antidiabetische Therapie (Insulin oder orale Antidiabetika) hatte keinen Einfluss auf die Restenoserate ($p=0,28$; 34CC versus 34G; $p=0,45$, 1431CC versus 1431T). Weiterhin gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Restenosorisikos zwischen Männern und Frauen ($p=0,17$; 34CC versus 34G; $p=0,59$; 1431CC versus 1431T). Bei 134 Diabetikern war der 34CC Genotyp mit dem 1431CC Genotyp gekoppelt. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Restenosehäufigkeit zwischen diesen Patienten und Patienten bei denen die Genotypen 34CC und 1431CC nicht gekoppelt waren (n=561) (36,6% versus 36,9%; $p=0,94$). Die bei Kontrollangiographie erhobenen Messparameter minimaler Lumendurchmesser, Durchmesser Stenose, später Lumenverlust und Verlustindex (s. Tabelle 9 auf S.27) unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit Genotyp 34CC und 34G-Allel-Trägern sowie zwischen Patienten mit Genotyp 1431CC und T-Allel-Trägern ($p \geq 0,56$, 34CC versus 34G; $p \geq 0,65$, 1431CC versus 1431T). Wie Abbildung 6 (S.27) zeigt, unterschied sich die Inzidenz der klinischen Restenose für die gesamte Diabetikergruppe (n=935) nicht signifikant zwischen Patienten mit Genotyp 34CC und 34G-Allel-Trägern, sowie zwischen Patienten mit Genotyp 1431CC und 1431T-Allel-Trägern ($p=0,98$; 34CC versus 34G; $p=0,52$; 1431CC versus 1431T).

Mit einer Multivarianzanalyse wurde ein möglicher Einfluss der basalen, läsionsbezogenen und prozeduralen Parameter auf den Zusammenhang zwischen den 34C/G und 1431C/T Polymorphismen und angiographischer Restenose ausgeschlossen. Die Odds Ratios waren 1,08 (95% Konfidenzintervall 0,74-1,59) (34C/G Polymorphismus) und 0,96 (95% Konfidenzintervall 0,65-1,40) (1431C/T Polymorphismus).

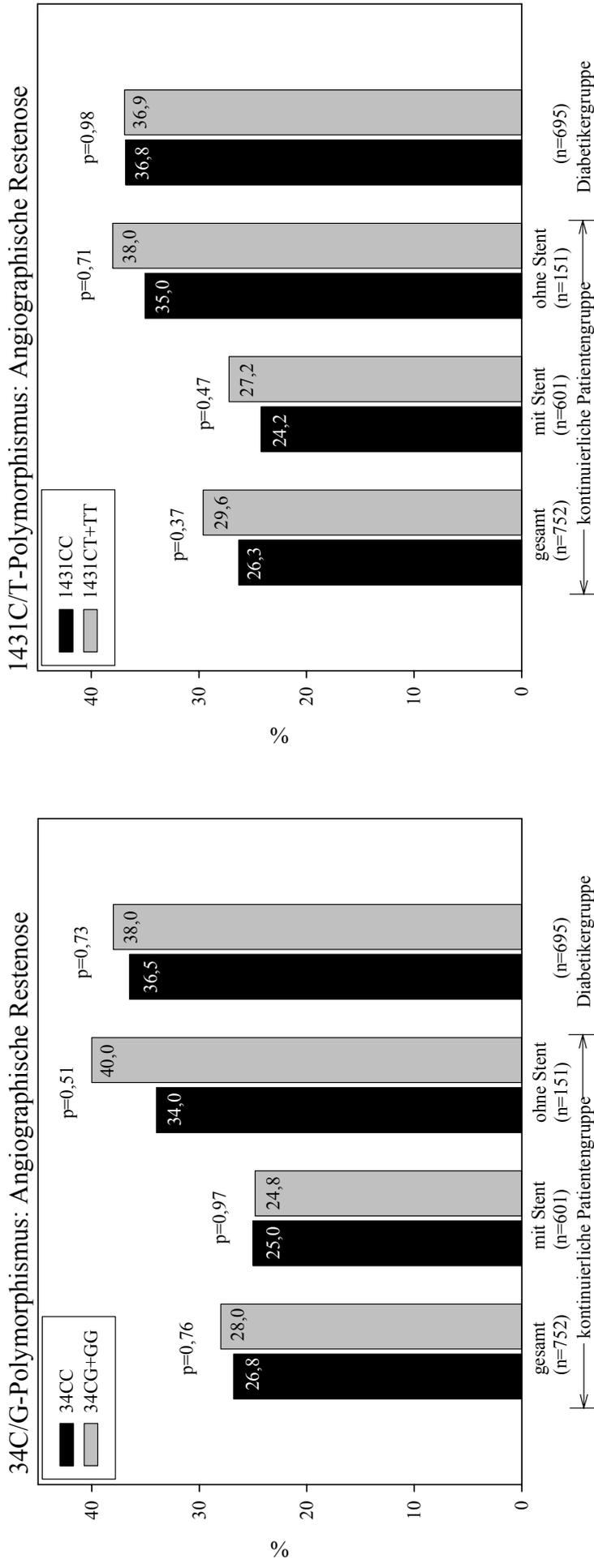
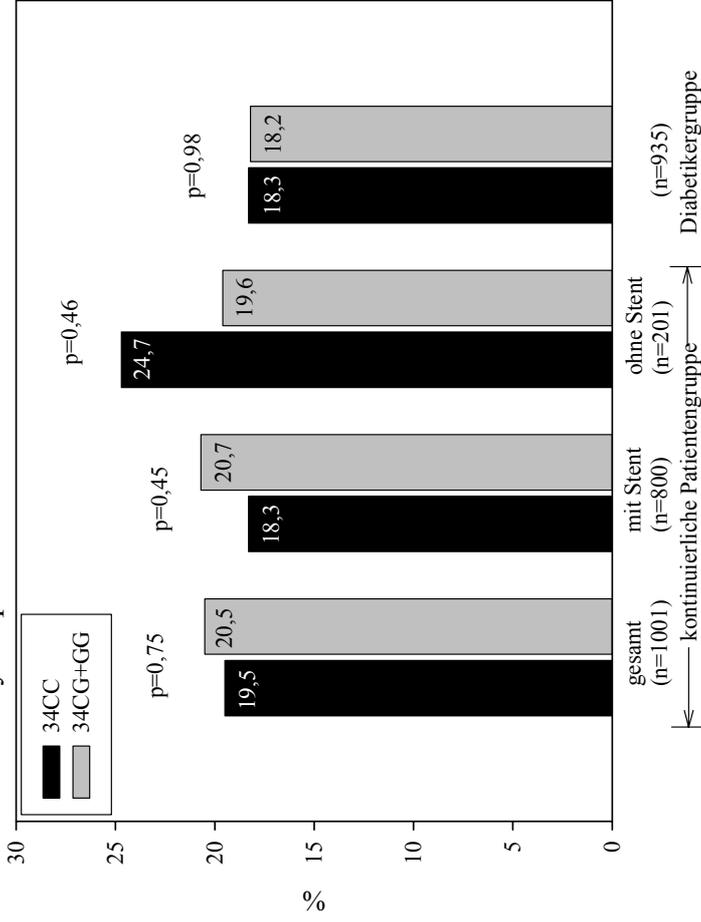


Abbildung 5: Angiographische Restenose in Abhängigkeit von den Genotypen bzw. Genotypgruppen der Polymorphismen in der kontinuierlichen Patientengruppe und der Diabetikergruppe.

34C/G-Polymorphismus: Klinische Restenose



1431C/T-Polymorphismus: Klinische Restenose

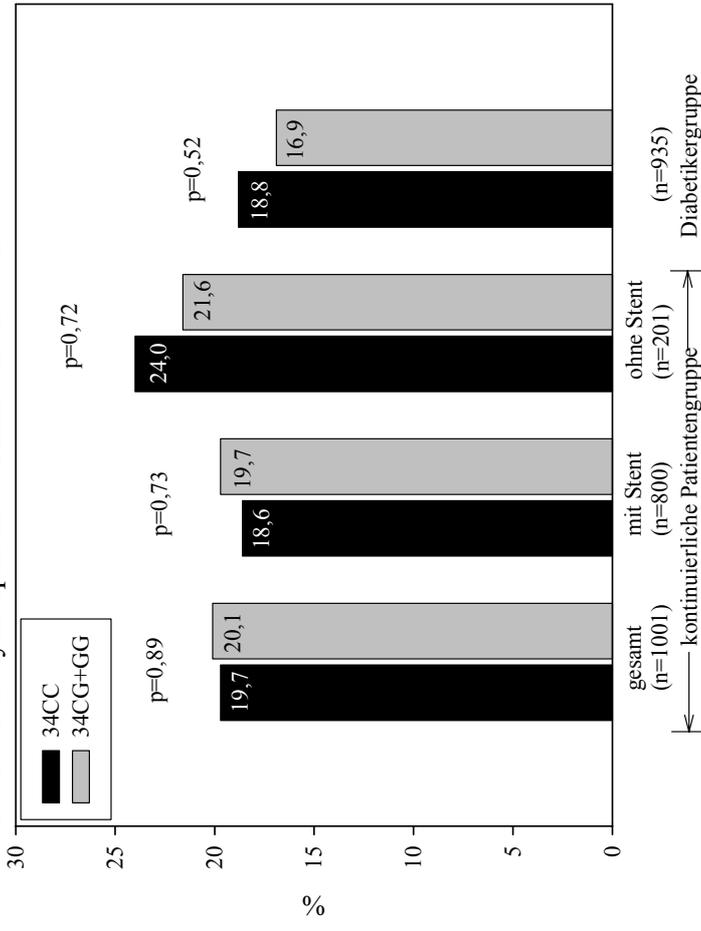


Abbildung 6: Klinische Restenose in Abhängigkeit von den Genotypen bzw. Genotypgruppen der Polymorphismen in der kontinuierlichen Patientengruppe und der Diabetikergruppe.

Table 8: Ergebnisse der Kontrollangiographie in Bezug auf den Genotyp/die Genotypgruppe der 34C/G und 1431C/T Polymorphismen in der kontinuierlichen Patientengruppe (n=752)

	34CC (n=559)	34CG+34GG (n=193)	p-Wert	1431CC (n=563)	1431CT+1431TT (n=189)	p-Wert
Minimaler Lumendurchmesser, mm	1,76 ($\pm 0,81$)	1,86 ($\pm 0,78$)	0,12	1,77 ($\pm 0,80$)	1,82 ($\pm 0,80$)	0,46
Durchmesser Stenose, %	38,2 ($\pm 24,9$)	37,3 ($\pm 21,5$)	0,66	37,8 ($\pm 24,6$)	38,4 ($\pm 22,2$)	0,77
Später Lumenverlust, mm	0,93 ($\pm 0,73$)	0,91 ($\pm 0,70$)	0,69	0,92 ($\pm 0,72$)	0,94 ($\pm 0,73$)	0,71
Verlustindex	0,61 ($\pm 0,99$)	0,61 ($\pm 0,55$)	0,91	0,59 ($\pm 0,98$)	0,65 ($\pm 0,58$)	0,42

Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben

Table 9: Ergebnisse der Kontrollangiographie in Bezug auf den Genotyp/die Genotypgruppe der 34C/G und 1431C/T Polymorphismen bei der Diabetikergruppe (n=695)

	34CC (n=529)	34CG+34GG (n=166)	p-Wert	1431CC (n=527)	1431CT+1431TT (n=168)	p-Wert
Minimaler Lumendurchmesser, mm	1,61 ($\pm 0,92$)	1,62 ($\pm 0,91$)	0,86	1,61 ($\pm 0,92$)	1,60 ($\pm 0,91$)	0,90
Durchmesser Stenose, %	45,4 ($\pm 28,2$)	45,4 ($\pm 28,1$)	0,99	45,5 ($\pm 28,1$)	45,0 ($\pm 28,4$)	0,83
Später Lumenverlust, mm	1,24 ($\pm 0,80$)	1,28 ($\pm 0,86$)	0,56	1,25 ($\pm 0,82$)	1,23 ($\pm 0,82$)	0,74
Verlustindex	0,44 ($\pm 0,29$)	0,43 ($\pm 0,29$)	0,78	0,44 ($\pm 0,29$)	0,43 ($\pm 0,29$)	0,65

Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

5.4 Thrombotische Ereignisse nach der Intervention

5.4.1 Kontinuierliche Patientengruppe und Untergruppen

Es wurden Ereignisse erfasst, die auf eine Thrombose innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention zurückzuführen waren. Dazu zählten Tod, Herzinfarkt oder dringliche Revaskularisierung (Intervention oder Bypass-Operation). Die Häufigkeit thrombotischer Ereignissen bereits behandelter Läsionen unterschied sich in der kontinuierlichen Patientengruppe nicht signifikant zwischen Patienten mit Genotyp 34CC und 34G-Allel Trägern (6,0% versus 4,8%; $p=0,49$), sowie zwischen Patienten mit Genotyp 1431CC und 1431T-Allel Trägern (6,0% versus 4,8%; $p=0,49$). Diesbezüglich gab es auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotypgruppen der 34C/G und 1431C/T Polymorphismen in den Untergruppen „Patienten mit Stentimplantation“ (34CC versus 34G: 6,1% versus 4,0%; $p=0,26$; 1431CC versus 1431T: 6,1% versus 4,0%; $p=0,26$;) und „Patienten ohne Stentimplantation“ (34CC versus 34G: 5,3% versus 7,8%; $p=0,51$; 1431CC versus 1431T: 5,3% versus 7,8%; $p=0,51$).

5.4.2 Diabetikergruppe

In der Diabetikergruppe unterschied sich der Anteil der Patienten mit Genotyp 34CC, bei denen es innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention zu thrombotischen Komplikationen kam, nicht signifikant von dem Anteil der Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG (6,8% versus 7,1%; $p=0,86$). Auch der Vergleich zwischen den Patienten mit Genotyp 1431CC und den Patienten der Genotypgruppe 1431CT+1431TT ergab hinsichtlich der Häufigkeit thrombotischer Ereignisse keinen signifikanten Unterschied (6,7% versus 7,4%; $p=0,72$).

5.5 Ein-Jahresergebnisse

5.5.1 Kontinuierliche Patientengruppe und Untergruppen

Die Daten der Folgeuntersuchungen innerhalb eines Jahres nach Intervention waren für alle Patienten verfügbar, unabhängig davon, ob eine Kontrollangiographie durchgeführt wurde oder nicht. Die kombinierte Todes- und Herzinfarkttrate betrug in der kontinuierlichen Patientengruppe 6,0% für Patienten mit Genotyp 34CC und 4,8% für Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG ($p=0,49$). Es erlitten 26,1% der Patienten mit Genotyp 1431CC und 24,9% der Patienten der Genotypgruppe 1431CT+1431TT diese Spätkomplikationen ($p=0,72$).

Hinsichtlich der Todesfall- und Herzinfarkthäufigkeit gab es in den Untergruppen „Patienten mit Stentimplantation“ (n=800) und „Patienten ohne Stentimplantation“ (n=201) keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Genotyp 34CC und Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG ($p \geq 0,28$) sowie zwischen Patienten mit Genotyp 1431CC und Patienten der Genotypgruppe 1431CT+1431TT ($p \geq 0,28$).

5.5.2 Diabetikergruppe

In der Gruppe der Diabetiker kam es bei 27,6% der Patienten mit Genotyp 34CC und 28,0% der Patienten der Genotypgruppe 34CG+34GG innerhalb des ersten Jahres nach Intervention zu Tod oder Herzinfarkt ($p=0,67$). Es waren 27,7% der Diabetiker mit Genotyp 1431CC und 27,7% der Diabetiker der Genotypgruppe 1431CT+1431TT von diesen Spätkomplikationen betroffen ($p=0,65$).

6 Diskussion

Dies ist die erste Studie, in der der Einfluss der 34C/G und 1431C/T Polymorphismen auf den klinischen Verlauf nach koronarer Intervention untersucht wurde.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen nicht für einen Zusammenhang der 34C/G und 1431C/T Polymorphismen des PPAR γ -Gens mit Restenose in Koronargefäßen nach Intervention.

Die Polymorphismen eignen sich auch nicht zur Risikoabschätzung früher (30 Tage) oder später (1 Jahr) koronarer Komplikationen nach Intervention, unabhängig von Diabetes mellitus und der Interventionsart (Ballondilatation mit oder ohne Stentimplantation).

6.1 Restenose

Ziel dieser Arbeit war es, eine mögliche Assoziation zwischen den 34C/G- und 1431C/T-Polymorphismen des PPAR γ -Gens mit Restenose nach koronarer Intervention zu untersuchen. Die Genotypverteilung der 34C/G- und 1431C/T-Polymorphismen in unserer Arbeit war mit der Genotypverteilung in anderen Studien mit kaukasischen Studienteilnehmern vergleichbar [Beamer et al. 1998; Deeb et al. 1998; Meirhaeghe et al. 1998; Peng et al. 2003; Ridker et al. 2003; Wang et al. 1999; Yen et al. 1997]. Hinweise für einen möglichen Zusammenhang zwischen dem 34C/G Polymorphismus und Restenose gaben Studien, eine Assoziation des 34C/G Polymorphismus mit Insulinresistenz und Diabetes mellitus fanden (protektiver Effekt des 34G-Allels auf Insulinresistenz) [Altshuler et al. 2000; Beamer et al. 1998; Deeb et al. 1998; Frederiksen et al. 2002; Gonzalez Sanchez et al. 2002; Koch et al. 1999; Stumvoll et al. 2002; Tschritter et al. 2003]. Da Diabetes mellitus ein Risikofaktor für Restenose ist [Elezi et al. 1998], wäre eine Assoziation des 34C/G-Polymorphismus mit Restenose denkbar. Weiterhin gibt es eine Studie, die ein signifikant geringeres Herzinfarktisiko bei Patienten mit 34G-Allel fanden im Vergleich zu Patienten mit dem Genotyp 34CC [Ridker et al. 2003]. In einer Studie mit japanischen Diabetikern wurde eine Assoziation zwischen dem 34C/G-Polymorphismus und der Dicke von Media und Intima beobachtet wurde, einem Maß für Atherosklerose [Iwata et al. 2003]. Da die Pathomechanismen von Restenose und Atherosklerose in mehreren Punkten übereinstimmen (Endothelverletzung; Thrombozytenaktivierung; Rekrutierung von Leukozyten; Ausbildung einer Neointima), könnte bei einem möglichen Einfluss des 34C/G-Polymorphismus auf Atherosklerose auch eine Assoziation zwischen dem Polymorphismus und Restenose bestehen. Die Isoform PPAR γ 2, die für den polymorphen Genabschnitt 34C/G kodiert, wird beim Menschen zwar nicht in glatten Gefäßmuskelzellen und atherosklerotischen Bereichen

exprimiert [Law et al. 2000]. Es wäre aber denkbar, dass eine noch nicht entdeckte Kopplung mit in der Nähe liegenden Genabschnitten besteht, die Marker für Restenose sind. Trotz diesen Überlegungen und den Hinweisen in der Literatur [Altshuler et al. 2000; Beamer et al. 1998; Deeb et al. 1998; Frederiksen et al. 2002; Gonzalez Sanchez et al. 2002; Iwata et al. 2003; Ridker et al. 2003; Stumvoll et al. 2002; Tschritter et al. 2003] wurde kein Zusammenhang zwischen dem 34C/G Polymorphismus und Restenose gefunden.

Es herrscht Uneinigkeit dahingehend, ob eine Assoziation zwischen dem 34C/G-Polymorphismus und koronarer Herzkrankheit besteht [Blüher et al. 2002; Ridker et al. 2003; Wang et al. 1999]. Weiterhin ist die Arbeit von Iwata et al., in der eine signifikante Assoziation zwischen dem 34C/G-Polymorphismus und der Intima-Media-Dicke bei Diabetikern gefunden wurde, nicht uneingeschränkt mit unserer Arbeit zu vergleichen. Iwata et al. untersuchten japanische Patienten, während an unserer Studie ausschließlich Patienten kaukasischer Abstammung teilnahmen. Dementsprechend differierten auch die Genotypverteilungen. 93% der von Iwata et al. untersuchten Patienten hatten den Genotyp 34CC und 7% hatten den Genotyp 34CG. Es wurden keine Patienten mit 34GG Genotyp untersucht. In der Diabetikergruppe unserer Arbeit hatten 75,9% der Patienten den Genotyp 34CC, 22,9% hatten den Genotyp 34CG und 1,2% hatten den Genotyp 34GG. Die Genotypverteilung in der Studie von Ridker et al. entsprach der Genotypverteilung in unserer Arbeit [Ridker et al. 2003]. Trotzdem ist ein direkter Vergleich dieser Studie mit unserer Arbeit nur eingeschränkt möglich, da Ridker et al. nur Männer untersuchten. Zu erwähnen ist, dass der Autor einräumt, dass bei Genotypanalysen auch falsch positive Ergebnisse in Betracht gezogen werden müssen und noch weitere Studien bezüglich einer Assoziation zwischen dem 34C/G-Polymorphismus und Herzinfarktisiko durchgeführt werden müssen, um sichere Aussagen machen zu können. Die Qualität der Studie von Ridker et al. (lange Studiendauer, viele Patienten) spricht aber für einen Zusammenhang zwischen 34C/G Polymorphismus und Herzinfarktisiko.

Anlass für die Untersuchung des 1431C/T Polymorphismus auf eine Assoziation mit Restenose gab eine Studie von Wang et al., in der für 1431T-Allel-Träger ein signifikant niedrigeres Risiko für koronare Herzkrankheit im Vergleich zu Studienteilnehmern mit Genotyp 1431CC gefunden wurde [Wang et al. 1999]. Der 1431C/T Polymorphismus bewirkt keinen Aminosäureaustausch in PPAR γ 1 oder PPAR γ 2 [Fajas et al. 1997; Yen et al. 1997]. Es ist aber möglich, dass eine Kopplung mit anderen, funktionell relevanten Polymorphismen besteht, wie eine Studie von Peng et al. vermuten lässt [Peng et al. 2003]. Peng et al. beobachteten, dass der 1431C/T Polymorphismus mit dem APO-E Polymorphismus

gekoppelt ist und dadurch Einfluss auf das Risiko für koronare Herzkrankheit hat. Die Ergebnisse von Wang et al. und Peng et al. konnten jedoch in einer Studie von Blüher et al., in der kein Zusammenhang zwischen 1431C/T Polymorphismus und koronarer Herzkrankheit gefunden wurde, nicht bestätigt werden [Blüher et al. 2002].

Wir nahmen an, dass bei einer möglichen Assoziation zwischen den 34C/G- und 1431C/T-Polymorphismen mit der koronaren Herzkrankheit auch eine Assoziation zwischen diesen Polymorphismen und Restenose bestehen könnte, da die Pathomechanismen von Restenose und Atherosklerose in mehreren Punkten identisch sind. Die Pathomechanismen von Restenose und Atherosklerose gleichen sich aber nicht vollständig (z.B. keine Schaumzellbildung bei Restenose). Somit ist es möglich, dass zwar eine Beteiligung der 34C/G und 1431C/T Polymorphismen an Atherosklerose besteht, die Bedeutung der Polymorphismen bei Restenose aber gering ist.

Es gibt nur wenige direkte Hinweise für eine Beteiligung von PPAR γ an Restenose und Atherosklerose (s. Abschnitt 2.4, S.8). Diese Hinweise stammen aus Zell- und Tierversuchen [Chawla et al. 2001; Law et al. 2000; Marx et al. 1998; Ricote et al. 1998; Tontonoz et al. 1998; Welch et al. 2003; Xin et al. 1999]. Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf den Menschen ist, wenn überhaupt, nur eingeschränkt möglich. Zu erwähnen ist aber, dass die Genstruktur sowie die Proteinsequenz von PPAR γ bei Nagern und Menschen zu 95% identisch ist (das menschliche Protein enthält zwei zusätzliche Aminosäuren) [Fajas et al. 1997].

Viele Studien, die einen Zusammenhang zwischen PPAR γ und Restenose bzw. Atherosklerose postulierten, wurden mit Hilfe von PPAR γ -Liganden durchgeführt, die auch unabhängig von PPAR γ entzündliche Vorgänge beeinflussen können [Chawla et al. 2001; de Dios et al. 2003; Okura et al. 2000; Sugawara et al. 2001; Takeda et al. 2001; Thieringer et al. 2000; Zhu et al. 2003]. Außerdem können PPAR γ -Liganden auch andere PPAR-Isoformen aktivieren, wie z.B. PPAR α , der bei Entzündung eine wichtige Rolle spielt [Kersten et al. 2000]. Die Funktion von PPAR γ bei Restenose könnte somit limitiert sein, was die Ergebnisse dieser Arbeit erklären würde.

Die Interaktion von PPAR γ mit anderen Signalkaskaden, sowie der Einfluss verschiedener Kofaktoren auf die Transkription von PPAR γ , deren Rekrutierung wiederum von der Phosphorylierung von PPAR γ abhängt [Berger et al. 2002; Neve et al. 2000], erschweren die Untersuchung der Funktion von PPAR γ . Möglich wäre es, dass durch das Zusammenspiel verschiedener Faktoren bei der Regulation von PPAR γ der Zusammenhang zwischen den Polymorphismen und Restenose verdeckt wird. Die komplexe Regulation von PPAR γ könnte

auch die Uneinigkeit in den Studien über die 34C/G und 1431C/T Polymorphismen erklären [Blüher et al. 2002; Iwata et al. 2003; Peng et al. 2003; Wang et al. 1999].

6.2 Thrombotische Ereignisse und Ein-Jahresergebnisse

Nach Endothelverletzung durch Ballondilatation kommt es zu entzündlichen Vorgängen, die in der Akutphase nach Intervention (30 Tage) zum thrombotischen Verschluss der behandelten Läsion führen können [Grewe et al. 2000; Kimura et al. 1997]. Innerhalb von 7 bis 14 Tagen nach Ballondilatation wurde in Gefäßen von Ratten eine erhöhte PPAR γ -Expression beobachtet [Law et al. 2000]. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass PPAR γ -Liganden die Produktion des antithrombotisch wirkenden Stickstoffmonoxids (NO) [Böcker et al. 2001a] hemmen [Ricote et al. 1998]. Zudem erhöhten PPAR γ -Liganden die Expression von Plasminogen-Inhibitor-Activator-Type-1, einem Faktor, der mit Herzinfarkt und Thrombose assoziiert ist [Marx et al. 1999]. Ob diese thrombotischen Effekte tatsächlich durch eine Aktivierung von PPAR γ hervorgerufen wurden, ist nicht bewiesen. Die mögliche Beteiligung von PPAR γ an thrombotischen Ereignissen nach koronarer Intervention wurde in dieser Arbeit mit den PPAR γ -Polymorphismen 34C/G und 1431C/T untersucht, es wurde jedoch keine Assoziation zwischen den Polymorphismen und frühen thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen nach Intervention gefunden. Ein möglicher Grund für den fehlenden Zusammenhang könnte die niedrige Rate an Frühkomplikationen durch den Einsatz antithrombozytärer Medikamente sein, die aufgrund der signifikanten Reduktion thrombotischer Frühkomplikationen heutzutage routinemäßig eingesetzt werden. Eine kombinierte antithrombozytäre Therapie wirkt sich auf die Thrombozytenfunktion aus [Gawaz et al. 1998]. Ein Einfluss der 34C/G- und 1431C/T-Polymorphismen auf thrombotische Komplikationen könnte durch die antithrombozytäre Therapie verdeckt worden sein.

Obwohl das Risiko für thrombotische Ereignisse v.a. während den ersten 30 Tagen nach Intervention von Bedeutung ist [Schühlen et al. 1998], kann es auch noch später (nach Absetzen der antithrombotischen Therapie) zur Thrombose im Bereich der behandelten Gefäße kommen [Schwartz 1998]. In dieser Studie wurden thrombotische Spätkomplikationen, wie Tod und/oder Herzinfarkt als sekundärer Endpunkt untersucht, eine Assoziation der 34C/G- und 1431C/T-Polymorphismen mit der Todes- und Herzinfarkthäufigkeit innerhalb des ersten Jahres nach Intervention wurde aber nicht gefunden.

Die Ergebnisse schließen jedoch eine Beteiligung von PPAR γ an thrombotischen Ereignissen nicht aus. Vielmehr stützt eine Studie, die nach dieser Arbeit veröffentlicht wurde und in der

eine PPAR γ -Expression durch menschliche Thrombozyten entdeckt wurde [Akbiyik et al. 2004], die Vermutung über eine mögliche Assoziation von PPAR γ mit Thrombose.

6.3 Bedeutung der Ergebnisse und Ausblick

Obwohl in dieser Arbeit keine Assoziation zwischen den PPAR γ -Polymorphismen 34C/G und 1431C/T mit Restenose gefunden wurde, ist eine Assoziation zwischen PPAR γ und Restenose bzw. Atherosklerose nicht auszuschließen. Auf der Grundlage einer Haplotypkartierung des menschlichen Genoms [Altshuler et al. 2005] wäre es jetzt möglich eine umfassende Untersuchung der Bedeutung sämtlicher Polymorphismen im PPAR γ -Gen für die Restenose und Atherosklerose durchzuführen. Der Vorteil einer solchen Untersuchung wäre, dass ein solches Verfahren der Untersuchung individueller Einzelbasenpolymorphismen überlegen ist.

7 Zusammenfassung

Die koronare Herzkrankheit und ihre Folgen gelten bereits im mittleren Lebensalter als die Haupttodesursache in westlichen Industrieländern. Durchschlagenden Erfolg bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit hat die koronare Intervention mit Stentimplantation. Jedoch schränkt die Restenosierung der behandelten Koronargefäße den Langzeiterfolg immer noch bedeutend ein. Neben zahlreichen äußeren Einflussfaktoren während der Intervention spielen auch genetische Faktoren eine Rolle für die Ausprägung der Restenose. Es gibt mehrere Hinweise auf eine mögliche Assoziation von PPAR γ , einem ligandenabhängigen Transkriptionsfaktor, mit Restenose und Atherosklerose. Die genaue Bedeutung von PPAR γ bei kardiovaskulären Erkrankungen ist jedoch noch unklar. Wir untersuchten anhand der PPAR γ -Polymorphismen 34C/G und 1431C/T eine mögliche Assoziation zwischen PPAR γ und Restenose. Weitere Fragestellungen dieser Arbeit waren, ob die Polymorphismen mit frühen oder späten Komplikationen nach Intervention assoziiert sind und ob die Interventionsart (Ballondilatation mit oder ohne Stentimplantation) Einfluss auf die mögliche Assoziation der Polymorphismen mit Restenose hat. Außerdem wurde untersucht, ob sich der mögliche Zusammenhang zwischen Polymorphismen und Restenose bei Diabetikern anders auswirkt als bei Nicht-Diabetikern. Auf der Grundlage der Polymerasekettenreaktion (TaqMan-Methode) wurden die Genotypen der beiden Polymorphismen bei 1001 kontinuierlich rekrutierten Patienten und bei 935 Diabetikern bestimmt. Alle Studienteilnehmer hatten mittels koronarer Intervention behandelt werden müssen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen nicht für einen Zusammenhang der 34C/G und 1431C/T Polymorphismen mit Restenose in Koronargefäßen nach Intervention. Den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge sind die Polymorphismen nicht mit frühen oder späten koronaren Komplikationen nach der Intervention assoziiert, unabhängig von Diabetes mellitus und der Art der Intervention (Ballondilatation mit oder ohne Stentimplantation).

Trotzdem kann eine Beteiligung von PPAR γ an Restenose nicht ausgeschlossen werden. Mittlerweile sind die Polymorphismen im PPAR γ -Gen weitgehend bekannt und es wurde eine Haplotypkartierung des menschlichen Genoms erstellt. Diese könnte in Zukunft dazu genutzt werden, um eine umfassende Untersuchung der Bedeutung sämtlicher Polymorphismen im PPAR γ -Gen für die Restenose und Atherosklerose durchzuführen.

Teile dieser Arbeit wurden in der Zeitschrift Diabetologia Band 47, S. 1126-1127 im Mai 2004 veröffentlicht.

8 Literaturverzeichnis

1. 't Hooft, F.M., von Bahr, S.J., Silveira, A., Iliadou, A., Eriksson, P., Hamsten, A.
Two common, functional polymorphisms in the promoter region of the beta-fibrinogen gene contribute to regulation of plasma fibrinogen concentration
Arterioscler Thromb Vasc Biol 19 (1999): 3063-3070
2. Akbiyik, F., Ray, D.M., Gettings, K.F., Blumberg, N., Francis, C.W., Phipps, R.P.
Human bone marrow megakaryocytes and platelets express PPARgamma, and PPARgamma agonists blunt platelet release of CD40 ligand and thromboxanes
Blood 104 (2004): 1361-1368
3. Altshuler, D., Brooks, L.D., Chakravarti, A., Collins, F.S., Daly, M.J., Donnelly, P.
A haplotype map of the human genome
Nature 437 (2005): 1299-1320
4. Altshuler, D., Hirschhorn, J.N., Klannemark, M., Lindgren, C.M., Vohl, M.C., Nemesh, J., Lane, C.R., Schaffner, S.F., Bolk, S., Brewer, C., Tuomi, T., Gaudet, D., Hudson, T.J., Daly, M., Groop, L., Lander, E.S.
The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes
Nat Genet 26 (2000): 76-80
5. Aronson, D., Bloomgarden, Z., Rayfield, E.J.
Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients
J Am Coll Cardiol 27 (1996): 528-535
6. Barbier, O., PinedaTorra, I., Duguay Y., Blanquart, C., Fruchart, J.-C., Glineur, C., Staels, B.
Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis
Arterioscler Thromb Vasc Biol 22 (2002): 717-726

-
7. Beamer, B.A., Negri, C., Yen, C.J., Gavrilova, O., Rumberger, J.M., Durcan, M.J., Yarnall, D.P., Hawkins, A.L., Griffin, C.A., Burns, D.K., Roth, J., Reitman, M., Shuldiner, A.R.
Chromosomal localization and partial genomic structure of the human peroxisome proliferator activated receptor-gamma (hPPAR gamma) gene
Biochem Biophys Res Commun 233 (1997): 756-759
 8. Beamer, B.A., Yen, C.J., Andersen, R.E., Muller, D., Elahi, D., Cheskin, L.J., Andres, R., Roth, J., Shuldiner, A.R.
Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations
Diabetes 47 (1998): 1806-1808
 9. Berger, J., Bailey, P., Biswas, C., Cullinan, C.A., Doebber, T.W., Hayes, N.S., Saperstein, R., Smith, R.G., Leibowitz, M.D.
Thiazolidinediones produce a conformational change in peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma: binding and activation correlate with antidiabetic actions in db/db mice
Endocrinology 137 (1996): 4189-4195
 10. Berger, J., Moller, D.E.
The mechanisms of action of PPARs
Annu Rev Med 53 (2002): 409-435
 11. Blüher, M., Klemm, T., Gerike, T., Krankenberg, H., Schuler, G., Paschke, R.
Lack of association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-2 gene variants and the occurrence of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus
Eur J Endocrinol 146 (2002): 545-551
 12. Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U.
Pathologie
2. Auflage (2001b): S.465-S.468
 13. Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U.
Pathologie

-
- 2.Auflage* (2001a): S. 82-83
14. Brasen, J.H., Kivela, A., Roser, K., Rissanen, T.T., Niemi, M., Luft, F.C., Donath, K., Yla-Herttuala, S.
Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor-BB expression, iron deposition, and oxidation-specific epitopes in stented human coronary arteries
Arterioscler Thromb Vasc Biol 21 (2001): 1720-1726
 15. Chawla, A., Barak, Y., Nagy, L., Liao, D., Tontonoz, P., Evans, R.M.
PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation
Nat Med 7 (2001): 48-52
 16. Chen, Y.E., Fu, M., Zhang, J., Zhu, X., Lin, Y., Akinbami, M.A., Song, Q.
Peroxisome proliferator-activated receptors and the cardiovascular system
Vitam Horm 66 (2003): 157-188
 17. Chinetti, G., Griglio, S., Antonucci, M., Torra, I.P., Delerive, P., Majd, Z., Fruchart, J.C., Chapman, J., Najib, J., Staels, B.
Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages
J Biol Chem 273 (1998): 25573-25580
 18. Collins, A.R., Meehan, W.P., Kintscher, U., Jackson, S., Wakino, S., Noh, G., Palinski, W., Hsueh, W.A., Law, R.E.
Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice
Arterioscler Thromb Vasc Biol 21 (2001): 365-371
 19. de Dios, S.T., Bruemmer, D., Dilley, R.J., Ivey, M.E., Jennings, G.L., Law, R.E., Little, P.J.
Inhibitory activity of clinical thiazolidinedione peroxisome proliferator activating receptor-gamma ligands toward internal mammary artery, radial artery, and saphenous vein smooth muscle cell proliferation

- Circulation* 107 (2003): 2548-2550
20. Deeb, S.S., Fajas, L., Nemoto, M., Pihlajamaki, J., Mykkanen, L., Kuusisto, J., Laakso, M., Fujimoto, W., Auwerx, J.
A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity
Nat Genet 20 (1998): 284-287
21. Duez, H., Fruchart, J.C., Staels, B.
PPARS in inflammation, atherosclerosis and thrombosis
J Cardiovasc Risk 8 (2001): 187-194
22. Elbrecht, A., Chen, Y., Cullinan, C.A., Hayes, N., Leibowitz, M., Moller, D.E., Berger, J.
Molecular cloning, expression and characterization of human peroxisome proliferator activated receptors gamma 1 and gamma 2
Biochem Biophys Res Commun 224 (1996): 431-437
23. Elezi, S., Kastrati, A., Pache, J., Wehinger, A., Hadamitzky, M., Dirschinger, J., Neumann, F.J., Schömig, A.
Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement
J Am Coll Cardiol 32 (1998): 1866-1873
24. Fajas, L., Auboeuf, D., Raspe, E., Schoonjans, K., Lefebvre, A.M., Saladin, R., Najib, J., Laville, M., Fruchart, J.C., Deeb, S., Vidal-Puig, A., Flier, J., Briggs, M.R., Staels, B., Vidal, H., Auwerx, J.
The organization, promoter analysis, and expression of the human PPARgamma gene
J Biol Chem 272 (1997): 18779-18789
25. Farb, A., Weber, D.K., Kolodgie, F.D., Burke, A.P., Virmani, R.
Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans
Circulation 105 (2002): 2974-2980

-
26. Frederiksen, L., Brodback, K., Fenger, M., Jorgensen, T., Borch-Johnsen, K., Madsbad, S., Urhammer, S.A.
Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome
J Clin Endocrinol Metab 87 (2002): 3989-3992
27. Fu, M., Zhang, J., Lin, Y., Zhu, X., Zhao, L., Ahmad, M., Ehrenguber, M.U., Chen, Y.E.
Early stimulation and late inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) gene expression by transforming growth factor beta in human aortic smooth muscle cells: role of early growth-response factor-1 (Egr-1), activator protein 1 (AP1) and Smads
Biochem J 370 (2003): 1019-1025
28. Gawaz, M., Ruf, A., Neumann, F., Pogatsa-Murray, G., Dickfeld, T., Zohlhofer, D., Schömig, A.
Effect of glycoprotein IIb-IIIa receptor antagonism on platelet membrane glycoproteins after coronary stent placement
Thromb Haemost 1998): 994-1001
29. Goetze, S., Xi, X.P., Graf, K., Fleck, E., Hsueh, W.A., Law, R.E.
Troglitazone inhibits angiotensin II-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 nuclear translocation and activation in vascular smooth muscle cells
FEBS Lett 452 (1999a): 277-282
30. Goetze, S., Xi, X.P., Kawano, H., Gotlibowski, T., Fleck, E., Hsueh, W.A., Law, R.E.
PPAR γ -Ligands inhibit migration mediated by multiple chemoattractants in vascular smooth muscle cells
J Cardiovasc Pharmacol 33 (1999b): 798-806
31. Gonzalez Sanchez, J.L., Serrano, R.M., Fernandez, P.C., Laakso, M., Martinez Larrad, M.T.

-
- Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population
Eur J Endocrinol 147 (2002): 495-501
32. Grewe, P.H., Deneke, T., Machraoui, A., Barmeyer, J., Muller, K.M.
Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen
J Am Coll Cardiol 35 (2000): 157-163
33. Herrmann, R.A., Rybnikar, A., Resch, A., Märkl, B., Alt, E., Schömig, A.
Thrombogenicity of stainless steel coronary stents with a completely gold coated surface
J Am Coll Cardiol 31 (Suppl.A) 413A (1998):
34. Hoffmann, R., Mintz, G.S., Dussailant, G.R., Popma, J.J., Pichard, A.D., Satler, L.F., Kent, K.M., Griffin, J., Leon, M.B.
Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study
Circulation 94 (1996): 1247-1254
35. Hsueh, W.A., Bruemmer, D.
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: implications for cardiovascular disease
Hypertension 43 (2004): 297-305
36. Hsueh, W.A., Jackson, S., Law, R.E.
Control of vascular cell proliferation and migration by PPAR-gamma: a new approach to the macrovascular complications of diabetes
Diabetes Care 24 (2001a): 392-397
37. Hsueh, W.A., Law, R.E.
PPARgamma and atherosclerosis: effects on cell growth and movement
Arterioscler Thromb Vasc Biol 21 (2001b): 1891-1895
38. Iwata, E., Yamamoto, I., Motomura, T., Tsubakimori, S., Nohnen, S., Ohmoto, M., Igarashi, T., Azuma, J.

-
- The association of Pro12Ala polymorphism in PPARgamma2 with lower carotid artery IMT in Japanese
Diabetes Res Clin Pract 62 (2003): 55-59
39. Jiang, C., Ting, A.T., Seed, B.
PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines
Nature 391 (1998): 82-86
40. Kastrati, A., Dirschinger, J., Schömig, A.
Genetic risk factors and restenosis after percutaneous coronary interventions
Herz 25 (2000a): 34-46
41. Kastrati, A., Koch, W., Berger, P.B., Mehilli, J., Stephenson, K., Neumann, F.J., von Beckerath, N., Bottiger, C., Duff, G.W., Schömig, A.
Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting
J Am Coll Cardiol 36 (2000b): 2168-2173
42. Kastrati, A., Schömig, A., Elezi, S., Schühlen, H., Dirschinger, J., Hadamitzky, M., Wehinger, A., Hausleiter, J., Walter, H., Neumann, F.J.
Predictive factors of restenosis after coronary stent placement
J Am Coll Cardiol 30 (1997): 1428-1436
43. Kastrati, A., Schömig, A., Elezi, S., Schühlen, H., Wilhelm, M., Dirschinger, J.
Interlesion dependence of the risk for restenosis in patients with coronary stent placement in in multiple lesions
Circulation 97 (1998): 2396-2401
44. Kastrati, A., Schömig, A., Seyfarth, M., Koch, W., Elezi, S., Bottiger, C., Mehilli, J., Schomig, K., von Beckerath, N.
PIA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement
Circulation 99 (1999): 1005-1010
45. Kersten, S., Desvergne, B., Wahli, W.

-
- Roles of PPARs in health and disease
Nature 405 (2000): 421-424
46. Kimura, T., Kaburagi, S., Tamura, T., Yokoi, H., Nakagawa, Y., Yokoi, H., Hamasaki, N., Nosaka, H., Nobuyoshi, M., Mintz, G.S., Popma, J.J., Leon, M.B.
Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy
Circulation 96 (1997): 475-483
47. Kintscher, U., Goetze, S., Wakino, S., Kim, S., Nagpal, S., Chandraratna, R.A., Graf, K., Fleck, E., Hsueh, W.A., Law, R.E.
Peroxisome proliferator-activated receptor and retinoid X receptor ligands inhibit monocyte chemotactic protein-1-directed migration of monocytes
Eur J Pharmacol 401 (2000): 259-270
48. Koch, M., Rett, K., Maerker, E., Volk, A., Haist, K., Deninger, M., Renn, W., Haring, H.U.
The PPARgamma2 amino acid polymorphism Pro 12 Ala is prevalent in offspring of Type II diabetic patients and is associated to increased insulin sensitivity in a subgroup of obese subjects
Diabetologia 42 (1999): 758-762
49. Koch, W., Bottiger, C., Mehilli, J., von Beckerath, N., Neumann, F.J., Schömig, A., Kastrati, A.
Association of a CD18 gene polymorphism with a reduced risk of restenosis after coronary stenting
Am J Cardiol 88 (2001): 1120-1124
50. Law, R.E., Goetze, S., Xi, X.P., Jackson, S., Kawano, Y., Demer, L., Fishbein, M.C., Meehan, W.P., Hsueh, W.A.
Expression and function of PPARgamma in rat and human vascular smooth muscle cells
Circulation 101 (2000): 1311-1318
51. Law, R.E., Meehan, W.P., Xi, X.P., Graf, K., Wuthrich, D.A., Coats, W., Faxon, D., Hsueh, W.A.

-
- Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia
J Clin Invest 98 (1996): 1897-1905
52. Livak, K.J.
Allelic discrimination using fluorogenic probes and the 5' nuclease assay
Genet Anal 14 (1999): 143-149
53. Marx, N., Bourcier, T., Sukhova, G.K., Libby, P., Plutzky, J.
PPARgamma activation in human endothelial cells increases plasminogen activator inhibitor type-1 expression: PPARgamma as a potential mediator in vascular disease
Arterioscler Thromb Vasc Biol 19 (1999): 546-551
54. Marx, N., Schonbeck, U., Lazar, M.A., Libby, P., Plutzky, J.
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells
Circ Res 83 (1998): 1097-1103
55. Meirhaeghe, A., Fajas, L., Helbecque, N., Cottel, D., Lebel, P., Dallongeville, J., Deeb, S., Auwerx, J., Amouyel, P.
A genetic polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene influences plasma leptin levels in obese humans
Hum Mol Genet 7 (1998): 435-440
56. Mintz, G.S., Popma, J.J., Pichard, A.D., Kent, K.M., Satler, L.F., Wong, C., Hong, M.K., Kovach, J.A., Leon, M.B.
Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study
Circulation 94 (1996): 35-43
57. Mujumdar, V.S., Tummalapalli, C.M., Aru, G.M., Tyagi, S.C.
Mechanism of constrictive vascular remodeling by homocysteine: role of PPAR
Am J Physiol Cell Physiol 282 (2002): C1009-C1015
58. Murata, T., Hata, Y., Ishibashi, T., Kim, S., Hsueh, W.A., Law, R.E., Hinton, D.R.
Response of experimental retinal neovascularization to thiazolidinediones
Arch Ophthalmol 119 (2001): 709-717

59. Nagy, L., Tontonoz, P., Alvarez, J.G., Chen, H., Evans, R.M.
Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma
Cell 93 (1998): 229-240
60. Neve, B.P., Fruchart, J.C., Staels, B.
Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in atherosclerosis
Biochem Pharmacol 60 (2000): 1245-1250
61. Niskanen, L., Lindi, V., Erkkila, A., Sivenius, K., Luoma, J., Yla-Herttuala, S., Laakso, M., Uusitupa, M.I.
Association of the PRO12ALA polymorphism of the PPAR-gamma2 gene with oxidized low-density lipoprotein and cardioplipin autoantibodies in nondiabetic and type 2 diabetic subjects
Metabolism 52 (2003): 213-217
62. Okura, T., Nakamura, M., Takata, Y., Watanabe, S., Kitami, Y., Hiwada, K.
Troglitazone induces apoptosis via the p53 and Gadd45 pathway in vascular smooth muscle cells
Eur J Pharmacol 407 (2000): 227-235
63. Pasceri, V., Wu, H.D., Willerson, J.T., Yeh, E.T.
Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators
Circulation 101 (2000): 235-238
64. Peng, D.Q., Zhao, S.P., Nie, S., Li, J.
Gene-gene interaction of PPARgamma and ApoE affects coronary heart disease risk
Int J Cardiol 92 (2003): 257-263
65. Ricote, M., Li, A.C., Willson, T.M., Kelly, C.J., Glass, C.K.
The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation
Nature 391 (1998): 79-82

-
66. Ridker, P.M., Cook, N.R., Cheng, S., Erlich, H.A., Lindpaintner, K., Plutzky, J., Zee, R.Y.
Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction
Arterioscler Thromb Vasc Biol 23 (2003): 859-863
67. Rutherford, Braunwald, Cohn
Chronic ischemic heart disease in Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular medicine. 3rd ed. Philadelphia, PA
1988): 1314-1378
68. Ryan, T.J., Faxon, D.P., Gunnar, R.M., Kennedy, J.W., King, S.B., III, Loop, F.D., Peterson, K.L., Reeves, T.J., Williams, D.O., Winters, W.L., Jr., .
Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)
Circulation 78 (1988): 486-502
69. Schömig, A., Ndrepepa, G., Mehilli, J., Dirschinger, J., Nekolla, SG., Schmitt, C., Martinoff, S., Seyfarth, M., Schwaiger, M., Kastrati, A., STOPAMI-4 Study Investigators
A randomized trial of coronary stenting versus ballon angioplasty as a rescue intervention after failed thrombolysis in patients with acute myocardial infarction
J Am Coll Cardiol 44 (2004): 2073-2079
70. Schömig, A., Neumann, F.J., Kastrati, A., Schühlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., Walter, H., Zitzmann-Roth, E.M., Richardt, G., Alt, E., Schmitt, C., Ulm, K.
A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents
N Engl J Med 334 (1996): 1084-1089
71. Schühlen, H., Kastrati, A., Dirschinger, J., Hausleiter, J., Elezi, S., Wehinger, A., Pache, J., Hadamitzky, M., Schömig, A.
Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month

- Circulation* 98 (1998): 104-111
72. Schwartz, R.S.
Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling
Am J Cardiol 81 (1998): 14E-17E
73. Siffert, W., Roskopf, D., Siffert, G., Busch, S., Moritz, A., Erbel, R., Sharma, A.M., Ritz, E., Wichmann, H.E., Jakobs, K.H., Horsthemke, B.
Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension
Nat Genet 18 (1998): 45-48
74. Stumvoll, M., Haring, H.
The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism
Diabetes 51 (2002): 2341-2347
75. Sugawara, A., Takeuchi, K., Uruno, A., Ikeda, Y., Arima, S., Sato, K., Kudo, M., Taniyama, Y., Ito, S.
Differential effects among thiazolidinediones on the transcription of thromboxane receptor and angiotensin II type 1 receptor genes
Hypertens Res 24 (2001): 229-233
76. Takagi, T., Akasaka, T., Yamamuro, A., Honda, Y., Hozumi, T., Morioka, S., Yoshida, K.
Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study
J Am Coll Cardiol 36 (2000): 1529-1535
77. Takeda, K., Ichiki, T., Tokunou, T., Funakoshi, Y., Iino, N., Hirano, K., Kanaide, H., Takeshita, A.
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators downregulate angiotensin II type 1 receptor in vascular smooth muscle cells
Circulation 102 (2000): 1834-1839
78. Takeda, K., Ichiki, T., Tokunou, T., Iino, N., Takeshita, A.

-
- 15-Deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 and thiazolidinediones activate the MEK/ERK pathway through phosphatidylinositol 3-kinase in vascular smooth muscle cells
J Biol Chem 276 (2001): 48950-48955
79. The EPISTENT Investigators
Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting
Lancet 352 (1998): 87-92
80. Thieringer, R., Fenyk-Melody, J.E., Le Grand, C.B., Shelton, B.A., Detmers, P.A., Somers, E.P., Carbin, L., Moller, D.E., Wright, S.D., Berger, J.
Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma does not inhibit IL-6 or TNF-alpha responses of macrophages to lipopolysaccharide in vitro or in vivo
J Immunol 164 (2000): 1046-1054
81. Tontonoz, P., Nagy, L., Alvarez, J.G., Thomazy, V.A., Evans, R.M.
PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL
Cell 93 (1998): 241-252
82. Tschritter, O., Fritsche, A., Stefan, N., Haap, M., Thamer, C., Bachmann, O., Dahl, D., Maerker, E., Teigeler, A., Machicao, F., Haring, H., Stumvoll, M.
Increased insulin clearance in peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Pro12Ala
Metabolism 52 (2003): 778-783
83. Wakino, S., Kintscher, U., Kim, S., Yin, F., Hsueh, W.A., Law, R.E.
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit retinoblastoma phosphorylation and G1--> S transition in vascular smooth muscle cells
J Biol Chem 275 (2000): 22435-22441
84. Wang, X.L., Oosterhof, J., Duarte, N.
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma C161-->T polymorphism and coronary artery disease

-
- Cardiovasc Res* 44 (1999): 588-594
85. Welch, JS., Ricote, M., Akiyama, TE., Gonzalez, FJ., Glass, CK.
PPAR γ and PPAR δ negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and INF- γ target genes in macrophages
Proc Natl Acad Sci U S A 100 (2003): 6712-6717
86. Werman, A., Hollenberg, A., Solanes, G., Bjorbaek, C., Vidal-Puig, A.J., Flier, J.S.
Ligand-independent activation domain in the N terminus of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma). Differential activity of PPARgamma1 and -2 isoforms and influence of insulin
J Biol Chem 272 (1997): 20230-20235
87. World Medical Association declaration of Helsinki
World Medical Association declaration of Helsinki: recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects
1997): 925-926
88. Xin, X., Yang, S., Kowalski, J., Gerritsen, M.E.
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands are potent inhibitors of angiogenesis in vitro and in vivo
J Biol Chem 274 (1999): 9116-9121
89. Yasunari, K., Kohno, M., Kano, H., Yokokawa, K., Minami, M., Yoshikawa, J.
Antioxidants improve impaired insulin-mediated glucose uptake and prevent migration and proliferation of cultured rabbit coronary smooth muscle cells induced by high glucose
Circulation 99 (1999): 1370-1378
90. Yen, C.J., Beamer, B.A., Negri, C., Silver, K., Brown, K.A., Yarnall, D.P., Burns, D.K., Roth, J., Shuldiner, A.R.
Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation
Biochem Biophys Res Commun 241 (1997): 270-274

91. Zhu, X., Lin, Y., Zhang, J., Fu, M., Mao, Z., Chen, Y.E.
Thiazolidinediones, a class of anti-diabetic drugs, inhibit Id2 expression through a
PPARgamma-independent pathway in human aortic smooth muscle cells
Cell Mol Life Sci 60 (2003): 212-218

9 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Adnan Kastrati für die Überlassung des Themas und für die statistische Arbeit an dieser Studie bedanken. Ohne seine Unterstützung wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.

Besonderer Dank gilt Dr. Werner Koch. Seine Anleitung, seine fachlichen Ratschläge während der praktischen Arbeit sowie seine stete Diskussionsbereitschaft und die Korrekturvorschläge bei der Durchsicht des Manuskripts war mir eine große Hilfe bei der Erstellung meiner Dissertation. Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Labors, Frau Marianne Eichinger und Herrn Wolfgang Latz, für die Einarbeitung in die Laborarbeiten und die sehr kollegiale Atmosphäre bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Eltern für die Unterstützung während meines gesamten Studiums bedanken. Ein ganz besonderes Dankeschön geht an Georg Gattung, der mir jederzeit zur Diskussion meiner Arbeit und mit seinen Computerkenntnissen zur Seite stand.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Vanessa Viktoria Jung
 Geburtsdatum: 22. Juli 1980
 Geburtsort: München
 Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

September 1986 – Juli 1990 Grundschole Altomünster
 September 1990 – Juni 1999 Josef-Effner-Gymnasium, Dachau
 25. Juni 1999 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

Oktober 1999 – Oktober 2000 Studium der Humanmedizin an der
 Technischen Universität München
 Oktober 2000 – Oktober 2001 Studium der Humanmedizin an der
 Ludwig-Maximilians-Universität München
 06. September 2001 Ärztliche Vorprüfung
 Oktober 2001 – Oktober 2005 Studium der Humanmedizin an der
 Technischen Universität München
 29. August 2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 31. August 2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 24. Oktober 2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

24. Oktober 2004 – 11. Februar 2005 Allgemeines Regionalkrankenhaus Bozen,
 Abteilung für Innere Medizin
 14. Februar 2005 – 3. Juni 2005 Kantonsspital Luzern, Abteilung für Chirurgie
 6. Juni 2005 – 26. August 2005 Klinikum Rechts der Isar München,
 Abteilung für Orthopädie

Famulaturen in München, Wien und Tennant Creek (Northern Territory, Australien)