

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**JAM-A Einzel-Nukleotid-Polymorphismen sind
mit der Prognose von Patienten mit
symptomatischer KHK assoziiert**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Altgelt, Konstanze Nina

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

Berichterstatter 1: Professor Dr. T. Geisler

Berichterstatter 2: Professor Dr. S. Ossowski

Tag der Disputation: 07.12.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	7
<u>1.1. Koronare Herzerkrankung</u>	7
1.1.1. KHK Grundlagen	7
1.1.2. Entstehung der Atherosklerose	8
1.1.3. Die atherosklerotische Plaque	10
1.1.4. Symptome	11
1.1.5. Diagnose	12
1.1.6. Therapie	13
<u>1.2. Thrombozyten</u>	15
1.2.1. Morphologie der Thrombozyten	15
1.2.2. Die Rolle der Thrombozyten und ihre Aktivierung	15
1.2.2.1. Hämostase und Koagulation	16
1.2.2.2. Entzündungsreaktion und Wundheilung	17
<u>1.3. Das Junctional Adhesion Molecule A (JAM-A)</u>	19
1.3.1. Aufbau des Moleküls	19
1.3.2. Aufgaben und Wirkungsweisen von JAM-A	21
1.3.2.1. JAM-A als Bestandteil der Zell-Zell-Kontakte	21
1.3.2.2. Relation zwischen JAM-A und Thrombozyten	24
1.3.3. Bedeutung von JAM-A für die KHK	25
<u>1.4. JAM-A Einzelnukleotid Polymorphismen (SNPs)</u>	26
<u>1.5. Zielsetzung der Arbeit</u>	29

2. Material und Methoden	30
<u>2.1. Basischarakteristika des Patientenkollektivs</u>	30
<u>2.2. Genotypisierung von JAM-A SNPs</u>	30
<u>2.3. Follow-Up</u>	31
<u>2.4. Statistische Analysen</u>	31
3. Ergebnisse	33
<u>3.1. Basischarakteristika der Kohorte</u>	33
<u>3.2. Ergebnisse der Genotypisierung bezogen auf den primären kombinierten Endpunkt und die sekundären Endpunkte</u>	36
3.2.1. JAM-A-rs790056	36
3.2.2. JAM-A-F11R-rs2774276	41
<u>3.3. Ereignisrate für die untersuchten Endpunkte in Abhängigkeit vom Genotyp</u>	45
<u>3.4. Multivariable Analysen</u>	48
4. Diskussion	50
<u>4.1. Allgemeines</u>	50
<u>4.2. Auswirkung von JAM-A auf die Plaque-Bildung</u>	50
<u>4.3. Auswirkung von JAM-A auf den Blutdruck</u>	50
<u>4.4 Auswirkung von JAM-A auf die Thrombozytenfunktion</u>	51

<u>4.5. Zusammenhang von JAM-A und MI</u>	52
<u>4.6. Schlussfolgerung</u>	54
5. Zusammenfassung	56
<u>5.1. Hintergrund</u>	56
<u>5.2. Ergebnisse</u>	56
<u>5.3. Schlussfolgerung</u>	57
6. Inhaltsverzeichnis	58
7. Erklärungen zum Eigenanteil	65
8. Anhang	66
<u>8.1. Abbildungsverzeichnis</u>	66
<u>8.2. Tabellenverzeichnis</u>	67
<u>8.3. Danksagung</u>	68

Abkürzungsverzeichnis

ACS akutes Koronarsyndrom

ADP Adenosindiphosphat

AP Angina Pectoris

Apo E Apolipoprotein E

BMS Bare Metal Stent

CAM Cellular Adhesion Molecule

CCS chronisches Koronarsyndrom

CHO Chinese Hamster Ovary

CK Creatin Kinase

CT Computertomographie

cTn kardiales Troponin

dbSNP Single Nucleotid Polymorphism database

DES Drug Eluting Stent

DNA Desoxyribonukleinsäure

EKG Elektrokardiogramm

eQTL expression quantitative trait locus

GP Glykoproteinrezeptor

GWAS genomweite Assoziationsstudie

HAEC Human Aorta Endothelial Cell

HGF Hepatocyte Growth Factor

HT Homozygoter Träger

HUVEC Human Umbilical Vein Endothelial Cell

IFN Interferon

Ig Immunglobulin

IL Interleukin

IVUS intravaskulärer Ultraschall

JAM-A	Junctional Adhesion Molecule A
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low Density Lipoprotein
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LFA-1	Leucocyte Function Associated Molecule 1
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mAk	monoklonaler Antikörper
MB	Mikrobläschen
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
mV	Millivolt
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht ST-Strecken Hebungsinfarkt
OCS	offenes kanikuläres System
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PEAR1	Platelet Endothelial Aggregation Receptor 1
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PY	Person Years
RNA	Ribonukleinsäure
sJAM-A	lösliches JAM-A
SMC	Smooth Muscle Cell
SNP	Einzel Nukleotid Polymorphismus
Src	zusammengesetztes Akronym aus cellular und sarcoma
STEMI	ST-Strecken Hebungsinfarkt
TJ	Tight Junctions
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TNT	Troponin T
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

vWF von Willebrandt Faktor

2hPG 2 Stunden Plasma Glukose

1. Einleitung

1.1. Koronare Herzerkrankung (KHK)

1.1.1. KHK Grundlagen

Die Koronare Herzerkrankung ist eine kardiovaskuläre Erkrankung, die sich auf die Herzkranzgefäße bezieht.

Generell treten KHK und die damit verbundenen Komplikationen in westlichen Ländern sehr oft auf und sind in Deutschland sogar die häufigste Todesursache (statistisches Bundesamt Deutschland, 2015)¹.

Ätiologisch kommt es bei der KHK zu einer Verhärtung der Herzkranzarterien durch Atherosklerose und damit im weiteren entweder zu einer Minderversorgung des Herzmuskels durch kontinuierliche Verengung der Herzkranzgefäße oder im akuten Fall zur Bildung eines Thrombus, der zu einem kompletten Verschluss des Gefäßes und somit zum Myokardinfarkt führen kann¹.

Die KHK lässt sich klinisch in ein akutes Koronarsyndrom (ACS) und ein chronisches Koronarsyndrom (CCS) unterscheiden.

Das ACS umfasst alle Fälle des akuten Myokardinfarktes (STEMI und NSTEMI) und instabiler Angina Pectoris (AP)^{2 3}.

Als CCS gelten laut der aktuellen Leitlinie der DGK und ECS von 2019 Patienten mit vermuteter KHK und stabiler anginöser Symptomatik und/oder Dyspnoe und Patienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion und Verdacht auf KHK⁴.

Außerdem zählen dazu asymptomatische Patienten und symptomatische Patienten mit stabiler Symptomatik weniger als ein Jahr nach ACS oder Patienten mit kürzlich erfolgter Revaskularisation, sowohl als asymptomatische und symptomatische Patienten über ein Jahr nach der Erstdiagnose oder Revaskularisation, Patienten mit AP und Verdacht auf vasospastische oder mikrovaskuläre Erkrankung und asymptomatische Patienten bei denen beim Screening eine KHK erkannt wird⁴.

1.1.2. Entstehung der Atherosklerose

Atherosklerose kann generell als die Folge einer Dysfunktion des Endothels angesehen werden^{5 6}.

Endothelzellen bilden die Schranke zwischen Blut und Gewebe und synthetisieren NO, welches vasodilatierend und antiinflammatorisch wirkt⁵. Ist die Schranke nicht mehr intakt können Zellen in die Tunica intima, einwandern. Dies geschieht vor allem in bestimmten Bereichen der Gefäße, wo der Blutstrom nicht laminar oder turbulent ist^{1 5}.

Zusätzlich spielen Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Alkoholabusus und der Allgemein- und Ernährungszustand eine Rolle^{1 7}.

Ist das Endothel durch einen oder mehrere dieser oben genannten Faktoren beschädigt kommt es an der Arterienwand zu einer chronischen Entzündungsreaktion, welche dann die eigentliche Ursache für die Atherosklerose darstellt^{1 8 9}.

Bei dieser Entzündungsreaktion kommt es zu einer Interaktion zwischen den Endothelzellen mit Leukozyten und Thrombozyten¹⁰.

Diese werden durch von der Gefäßwand produzierte und freigesetzte Adhäsionsmoleküle, Zytokine und chemotaktische Stoffe angezogen, lagern sich an die Gefäßwand an und wandern zum Teil in die Tunica intima ein^{5 6 8}.

Anfangs bilden sich Schaumzellen, die eingewanderte Makrophagen darstellen, welche ebenfalls eingewanderte und oxidierte LDL und VLDL- Moleküle aufnehmen^{1 5}.

Diese „Fatty Streaks“ sind also die Vorläufer der sich im weiteren Verlauf entwickelnden schwereren Läsion des Endothels¹.

Die eingewanderten Makrophagen senden nun proinflammatorische Zytokine aus⁸, die weitere Makrophagen und Leukozyten zur Einlagerung in die Tunica intima und die glatten Gefäßmuskelzellen (SMC) zur Proliferation anregen^{1 8}.

Es bildet sich eine subendotheliale Plaque aus verschiedenen Entzündungszellen, die von einer Kappe aus SMCs und bindegewebiger und lipidreicher extrazellulärer Matrix umgeben ist^{1 5}.

Diese Plaque kann durch den immer weiter laufenden Prozess der Inflammation und zusätzliche Kalzifizierung, die auf den Reiz der Entzündung hin induziert wird und osteogeneseähnlich abläuft, auch immer weiter ausreifen¹
11.

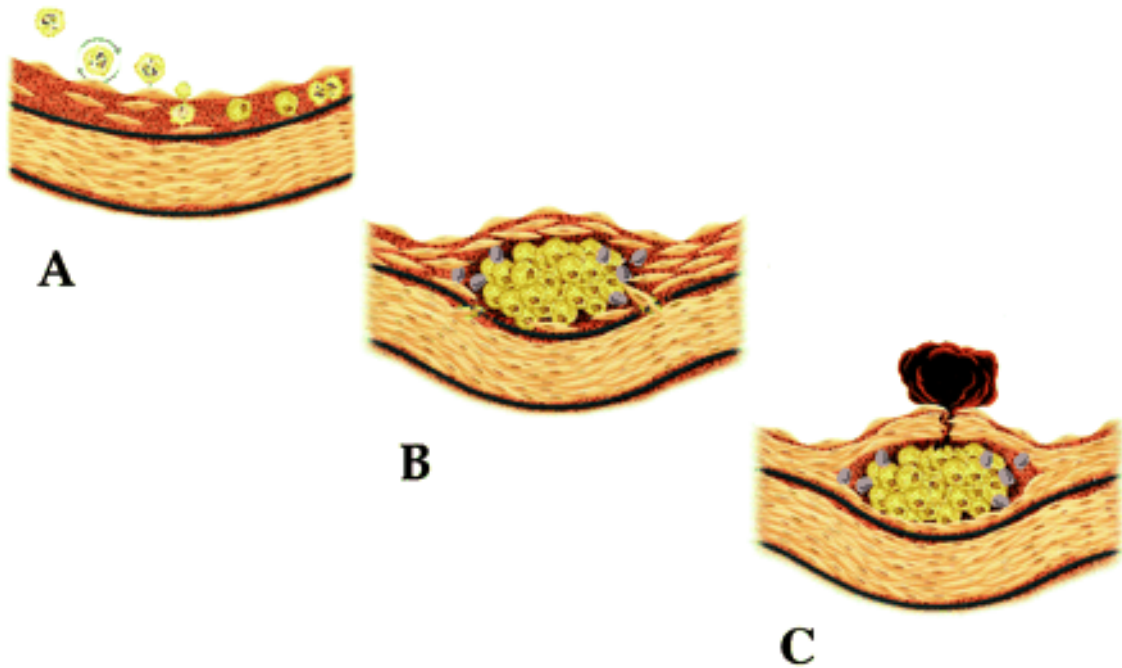


Abbildung 1 : Entstehung der subendothelialen Plaque (A, B) mit letztendlicher Plaque-Ruptur (C)⁸

Die Anlagerung und Einwanderung von Leukozyten findet an der beschädigten Gefäßwand (im Gegensatz zu unbeschädigtem Endothel, welches keine Affinität zu diesen Zellen aufweist) durch auf Grund der Entzündung freigesetzte Mediatoren und Adhäsionsmoleküle statt (A). Im weiteren Verlauf wandern Makrophagen und T-Lymphozyten ein und es kommt zu einer Rekrutierung und Proliferation von SMC durch Zytokine und Wachstumsfaktoren, welche von T-Lymphozyten und ortsansässigen Gefäßzellen sezerniert werden (B).

Dies ist ein Prozess der Vergrößerung und Reifung der Plaque und verschiedene Änderungen der metabolischen Vorgänge innerhalb dieser

Plaques können dazu führen, dass durch eine geringere Kollagenproduktion die Kappe über der Plaque ausdünnert und es wie hier gezeigt zu einer Ruptur kommt (C).

1.1.3. Die atherosklerotische Plaque

Man kann diese Plaque in instabile/vulnerable und stabile Plaques einteilen.

Stabile Plaques wachsen langsam und führen zu einer Verengung des Gefäßes, bis sie irgendwann einen kompletten Verschluss verursachen, oder bilden sich in manchen Fällen auch komplett zurück⁵.

Charakterisiert ist die stabile Plaque durch eine dicke fibröse Kapsel, die den Kontakt zwischen den Zellen der Plaque und dem in der Arterie fließenden Blut verhindert¹².

Im Gegensatz dazu zeigt sich die instabile Plaque mit einer eher dünnen und dadurch rupturanfälligen Kapsel^{12 13}.

Kommt es dann zu einer Ruptur der Kapsel gelangen die Zellbestandteile der Plaque in das Blut der Arterie.

Es kommt somit also zur Bildung eines Thrombus, der entweder direkt an dieser Stelle zu einem Verschluss der Arterie führen kann oder sich erst im abwärts verlaufenden Stromgebiet formiert und dann dort zu einem Verschluss führt, was letztendlich einen akuten Myokardinfarkt als Folge haben kann¹⁴.

Als Myokardinfarkt versteht man klinisch eine nachgewiesene Schädigung der Herzmuskelzellen (Myokard), welche durch das Auftreten von abnormen kardialen Biomarkern im Zusammenhang mit den Zeichen einer akuten Myokardischämie gekennzeichnet ist¹⁵.

Kommt es nicht zum Einreißen der Plaque und den damit verbundenen Folgen, wie es meistens bei der stabilen Plaque der Fall ist, verengt sich das Blutgefäß immer weiter.

1.1.4. Symptome

Durch Stenosen in den zuführenden Herzkranzgefäßen kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel, was letztendlich eine Minderversorgung des Muskels bedeutet¹⁶.

Diese Myokardischämie kann sich in verschiedenen Formen manifestieren.

Zum einen gibt es die asymptomatische KHK, die klinisch stumm verlaufen kann.

Dem gegenüber steht die symptomatische KHK. Ihr Leitsymptom ist Angina Pectoris (AP), was ein Engegefühl im Brustbereich mit möglichem ausstrahlendem Schmerz in die Regionen von Rücken, Nacken, Schulter, Epigastrium und Kiefer darstellt. Zusätzlich können Symptome wie Atemnot, Erschöpfung und Tachykardie auftreten¹⁶.

AP tritt zunächst nicht spontan sondern belastungsabhängig auf, was auf den in Belastungssituationen gesteigerten Sauerstoffbedarf des Herzmuskels zurückzuführen ist, der in diesem Fall ohnehin durch die Verengung der Herzkranzgefäße eine eingeschränkte Sauerstoffzufuhr besitzt.

Für den Schweregrad der AP gibt es eine Referenzeinteilung der Canadian Cardiovascular Society die das Symptom in Abhängigkeit von körperlicher Belastung beschreibt¹⁷.

Des Weiteren kann man AP in eine stabile und instabile Form einteilen.

Stabile AP beschreibt ein kurzweiliges Auftreten der Beschwerden (1-5 Minuten) durch bestimmte körperliche oder emotionale Belastung.

Diese Beschwerden verbessern sich jedoch sofort nach Belastungsende, also durch Ausruhen oder die Gabe von Nitroglycerin.

Zu beachten ist hier eine individuell unterschiedliche Belastungsgrenze.

Von instabiler AP spricht man, wenn sie das allererste Mal auftritt, es sei denn dies findet in einer Situation der starken körperlichen Beanspruchung statt, dann fällt dies unter stabile AP, wenn sie spontan in Ruhesituationen auftritt oder wenn es sich um progrediente AP in einem Zeitraum von unter 4 Wochen handelt¹⁸.

1.1.5. Diagnose

Eine große Schwierigkeit in der Diagnostik der KHK stellt zum einen die Möglichkeit der stummen also symptomlosen Myokardischämie und zum anderen das Auftreten der Symptome im erst relativ fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung dar¹⁹.

Aus diesem Grund sollte es bei Symptomen wie AP und anderen in Relation zu möglichen Herzerkrankungen stehenden Symptomen zu einer schnellen Diagnose kommen, sodass eine schnelle Therapie eingeleitet werden kann.

In der Diagnostik kann man zum einen vom Herz direkt ausgehen, also nach Zeichen einer Myokardischämie suchen. Dies gelingt zum Beispiel durch Ruhe- und Belastungs-EKGs, Myokardszintigraphie oder ein MRT. Diese Verfahren können eine Minderdurchblutung des Herzmuskels aufzeigen²⁰.

Eine laborchemische Möglichkeit zur Diagnostik ergibt sich durch den Nachweis von Troponin T (TNT), einem Stoff der aus den Herzmuskelzellen bei ihrer Apoptose freigesetzt wird²¹. Hier gibt es hochsensitive Assays, die im Labor den quantitativen und qualitativen Gehalt von TNT bestimmen können²¹.

Da die wie schon oben genannte Ruptur der atherosklerotischen Plaque jedoch zu akut lebensbedrohlichen Umständen, wie einem Myokardinfarkt führen kann, spielt die Diagnose der Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen für die KHK auch eine sehr große Rolle²².

Hier finden sich verschiedene Methoden die invasiv oder auch nicht-invasiv sind und somit unterschiedliche Risiken und Limitationen mit sich bringen.

Zum Goldstandard gehört die Herzkatheteruntersuchung, bei welcher die Hämodynamik und die Beschaffenheit der Arterienwand und somit dann das Ausmaß einer Verengung der Herzkranz-Gefäße dargestellt werden kann^{1 23}.

Weitere Möglichkeiten der Diagnose sind nicht-invasive Mittel, wie das Messen der Pulswellengeschwindigkeit der A. carotis, die eine Aussage über eine Versteifung der Arterienwand und somit den Prozess der Atherosklerose machen kann oder eine CT-Koronarangiographie, die eine der Herzkatheteruntersuchung annähernd gleichwertige Bildgebung darstellt und somit zu einer der nicht-invasiven Standarduntersuchung zur Diagnose einer Atherosklerose und somit einer möglichen KHK zählt^{22 24}.

Auch genetische Untersuchungen werden im Bereich der Diagnose immer wichtiger, da man die Vorgänge der Entstehung einer Atherosklerose und den Zusammenhang mit genetischen Faktoren immer mehr erforschen und erschließen kann¹.

1.1.6. Therapie

Im Zuge der Nennung der Herzkatheteruntersuchung befindet man sich nun schon gleichzeitig bei der Therapie der KHK. Hier handelt man je nach Stenosegrad⁴. Bei höhergradigen Stenosen, sowie bei einem akuten Verschluss der Koronararterien wählt man die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA). Die PTCA bedeutet, dass man über den Katheter einen kleinen Ballon in die Arterie einführt, diesen an der verengten Stelle aufbläst und somit das Gewebe zunächst dehnt.

Um einen erneuten Verschluss zu vermeiden setzt man dort dann in den meisten Fällen einen Stent.

Diese Methode wurde seit ihrer Erfindung vor 40 Jahren von dem deutschen Kardiologen Andreas Grüntzig, der damals eine reine Ballon-Angioplastie durchführte, immer weiter verbessert und ist somit nun eine der weltweit häufigsten Interventionen²⁵.

Stents gibt es in unbeschichteter Form, den sogenannten „Bare Metal Stents“ (BMS), als mit einem Medikament beschichtete Form, die man „Drug Eluting Stents“ (DES) nennt oder als dritte Möglichkeit in Form von bioabsorbierbaren und bioresorbierbaren Stents²⁶.

Die Methode der Medikamentenbeschichtung dient der Vermeidung einer in-Stent-Stenose, also einer erneuten, sich in dem gesetzten Stent bildende Stenose.

Durch den Stent kommt es jedoch zu einer Reihe von Reaktion am Endothel, wie einer Dysfunktion oder sogar Verletzung des Endothels und Turbulenzen des Blutflusses²⁶. Dies kann bis zum vollständigen Einheilen des Stents durch die in Folge aktivierten Thrombozyten zur Bildung eines Thrombus führen, der einen erneuten Verschluss der Arterie zur Folge hat.

Aus diesem Grund ist eine begleitende antithrombozytäre Medikation für diese Patienten notwendig.

1.2. Thrombozyten

1.2.1. Morphologie der Thrombozyten

Thrombozyten gehören mit den roten und weißen Blutkörperchen zu den zellulären Bestandteilen des Blutes und zirkulieren in ihrem inaktiven Zustand mit dem Blutfluss²⁷.

Sie entstehen im Knochenmark und werden nach einer Lebenszeit von durchschnittlich 7-9 Tagen in der Milz wieder abgebaut.

Sie sind 1-4 μm groß, durch ihre Abschnürung von Megakaryozyten eher unförmig, kernlos und weisen histologisch eine Körnung auf, die durch das mit Granula angereicherte Zytoplasma zustande kommt²⁸.

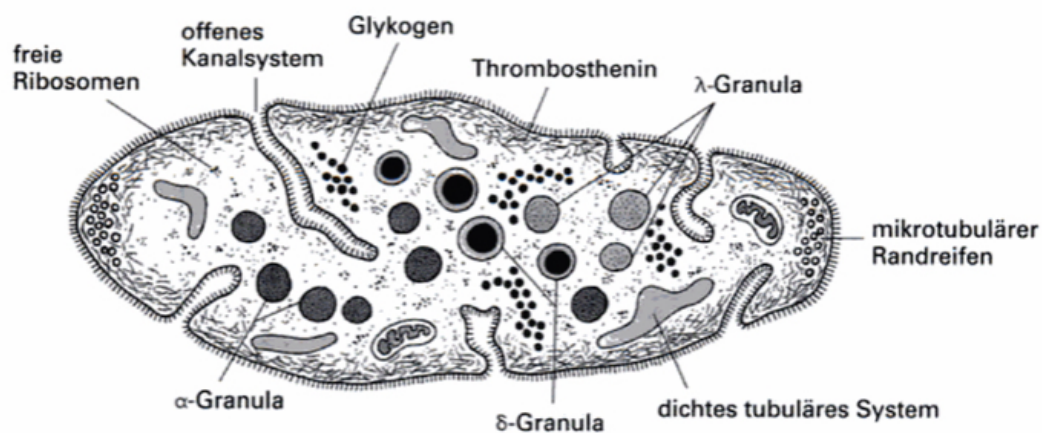


Abbildung 2: Elektronenmikroskopische Darstellung eines Thrombozyten²⁹

1.2.2. Die Rolle der Thrombozyten und ihre Aktivierung

Thrombozyten zirkulieren in ihrer inaktiven Form im Blut. Erreicht sie jedoch ein Signal über ihre, in der Zellmembran enthaltenen, Glykoproteinrezeptoren (GP), werden sie aktiviert³⁰.

Mit dieser Aktivierung geht eine Formveränderung einher, sie bilden eine Kugelform mit nach außen ragenden Füßchen aus und die Granula zentralisieren sich in der Mitte der Zelle und werden dann über das OCS ausgeschüttet^{31 32}.

Diese aktivierenden Signale sind von unterschiedlicher Form entsprechend der Situation, in welcher die Thrombozyten agieren. Sie können Strukturproteine wie Thrombin und Kollagen sein, Serotonin, Nukleotide wie ADP oder viele andere³³.

Die bekanntesten Aufgabenbereiche der Thrombozyten sind die Blutstillung (Hämostase) und die Wundheilung. Ansonsten wirken sie in der Entzündungsreaktion, bei der Immunabwehr und im pathologischen Sinn bei der Atherosklerose mit^{28 34}.

1.2.2.1. Hämostase und Koagulation

Wird ein Blutgefäß verletzt kommt es automatisch zu einer Reihe von Reaktionen um einen starken Blutverlust zu verhindern.

Hier spielen die Thrombozyten die Hauptrolle. Sie werden über das exponierte Kollagen des Gefäßendothels und durch den vermittelnden vWF über den GP Ib/IX/V zur Adhäsion an der verletzten Gefäßwand angeregt³⁵ und bilden so eine erste Schutzschicht.

Durch die hier stattfindende Aktivierung kommt es zu der oben genannten Transformation der Thrombozyten und zu einer Ausschüttung von Granula³⁰.

Die so sezernierten Stoffe tragen nun zum weiteren Ablauf der Reaktion bei, indem sie weitere Thrombozyten aktivieren, zum Beispiel durch den in den Granula enthaltenen und nun abgegebenen vWF, der zum einen weitere Thrombozyten an das Endothel bindet und zum anderen die Thrombozyten untereinander^{28 30}. Die Adhäsion der Thrombozyten untereinander erfolgt über den im aktiven Zustand exprimierten GP-Rezeptor IIb/IIIa entweder eben über den vWF oder über Fibrinogen aus dem Blutplasma^{30 36}.

So bildet sich nach und nach ein Koagel aus vernetzten Thrombozyten und weiteren Blutzellen, wie Leukozyten, die ebenfalls über GP IIb/IIIa mittels P-Selektin binden³⁰.

Des Weiteren wird die Gerinnung des Blutes, also die Bildung eines festen Fibrinnetzes um die Thrombozyten zu einem Thrombus, über die Gerinnungskaskade eingeleitet. Hier spielt der zum einen im Blutplasma enthaltene und zum anderen aus den Granula freigesetzte Gerinnungsfaktor V eine Rolle, welcher in seiner aktiven Form Va an die Thrombozytenoberfläche und außerdem den Faktor Xa bindet^{37 38}.

Dieser Komplex aus den Gerinnungsfaktoren Va, Xa mit Kalzium und Phospholipiden, auch Prothrombin-Komplex genannt, ist wiederum essentiell für die weitere Gerinnungskaskade, da er die Umwandlung von Prothrombin in das aktive Thrombin katalysiert³⁸.

Von hier aus wird durch das aktive Thrombin, Fibrinogen in Fibrin umgewandelt, welches nun in Verbindung mit XIIIa dieses Fibrinnetz bildet.

1.2.2.2. Entzündungsreaktion und Wundheilung

Die schon genannte Verbindung zwischen aktivierten Thrombozyten und Leukozyten, den Zellen des Immunsystems, leitet zu ihrer Rolle in der Entzündungsreaktion und im Weiteren in der Wundheilung des Gewebes über^{30 39}. Aber nicht nur die Möglichkeit ihrer Vernetzung, sondern die vielen Stoffe, die aus den Granula der aktivierten Thrombozyten freigesetzt werden, tragen zu diesen komplexen Prozessen bei.

Die Ausschüttung von Adhäsionsmolekülen zur Anlagerung weiterer Zellen, von Chemokinen, die vor allem für die Chemotaxis von Entzündungszellen zuständig sind und das Sezernieren des Wachstumsfaktors (GF) aus den Thrombozyten, PDGF, führt zu einem Kreislauf der immer weiteren Aktivierung und gegenseitigen Verstärkung der Entzündungsreaktion^{10 39 40}.

Um einige Beispiele zu nennen, kommt es durch das unter anderem von den, durch Kollagen, ADP und Thrombin aktivierten, Thrombozyten ausgeschüttete Interleukin 1 (IL1) zu einer Interaktion mit den umliegenden Endothelzellen⁴¹.

IL1 wirkt sich auf die Endothelzellen aus, indem es ihre Adhäsionsfähigkeit so verändert, dass nun Leukozyten aus dem zirkulierenden Blut an diesen Stellen andocken können und somit den Prozess der Entzündung weiter fortführt⁴¹.

Ein weiterer Stoff ist das Chemokin Plättchenfaktor 4 (CXCL4), welches neutrophile Granulozyten aktiviert, zu einer Bindung an Endothelzellen anregt und in Zusammenhang mit dem Tumor-Nekrose-Faktor eine Ausschüttung von sekundären Granula erwirkt^{28 42}.

Der PDGF, ebenfalls von aktiven Thrombozyten freigesetzt, wirkt an den Zellen des Endothels. Er regt vor allem Fibroblasten und glatte Muskelzellen der Gefäßwand zur Proliferation an und induziert somit den Wundheilungsprozess⁴³.

Auch für die Wundheilung spielen verschiedene weitere Stoffe vor allem aus den alpha-Granula eine Rolle (siehe Abb. 2).

So wird zum Beispiel die Angiogenese, die ebenfalls wichtig für die Heilung der Läsion ist, zum Teil durch den Wachstumsfaktor HGF gesteuert^{44 45}.

Ein anderer Weg der ebenfalls von den Thrombozyten beeinflusst wird ist die Steuerung von Apoptose oder Überleben anderer Zellen, und damit verbunden die Regeneration des Gewebes, welches durch die Ausschüttung von bestimmten Signal-Stoffen bewerkstelligt wird⁴⁵.

1.3. Das Junctional Adhesion Molecule-A (JAM-A)

1.3.1. Aufbau des Moleküls

JAM-A, oder auch JAM-1 oder F11R genannt, gehört zu der Immunglobulin-Superfamilie⁴⁶ und ist ein Adhäsionsmolekül, welches unter anderem eine Rolle für die Interaktion und den Zusammenhalt von Epithel- und Endothelzellen spielt⁴⁷.

Es ist ein 35-39 kDA Molekül, welches aus einer extrazellulären Domäne, einer Transmembransequenz und einem polaren intrazellulären Teil besteht⁴⁸.

Die Zugehörigkeit zu der Ig-Superfamilie ist über die zwei immunglobulinähnlichen extrazellulären Domänen gegeben, bei denen es sich membrandistal um einen V-Typ und membranproximal um einen C2-Typ handelt, wobei jede der zwei Domänen je eine Disulfidbrücke aufweisen⁴⁶⁴⁹(siehe auch Abb 3).

Diese Domänen sind jeweils, wie ebenfalls für die Ig-Superfamilie üblich, durch zwei Exons kodiert⁵⁰.

Generell kodiert ist JAM-A auf 13 Exons (E1a, 1b, 1c, E1-E10), welche 2 unterschiedliche mRNA-Typen liefern. Der Typ 1 weist ein kürzeres 5'-Ende auf und ist zum Beispiel in Endothelzellen, Thrombozyten und Leukozyten zu finden. Der Typ 2 wurde hingegen nur in Endothelzellen festgestellt⁵⁰.

JAM-A kommt also nicht nur auf der Oberfläche von Epithelzellen vieler Organe und Endothelzellen vor, sondern auch auf Zellen der Immunabwehr und Blutzellen, wie Thrombozyten, Leukozyten, Erythrozyten, Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen^{48 49 51 52}.

Neben JAM-A wurden mit der Zeit noch weitere zelluläre Adhäsionsmoleküle (CAM) entdeckt, die zu der JAM-Familie gehören.

JAM-B und JAM-C sind zwei dieser weiteren CAM und unterscheiden sich von JAM-A durch ihren etwas anderen Aufbau, da sie in der membranproximalen C2-Domäne nicht nur eine, sondern 2 Disulfidbrücken besitzen. Außerdem befinden sie sich vor allem auf der Oberfläche von Endothelzellen und hier im Speziellen auf dem Endothel von Venolen^{49 53}.

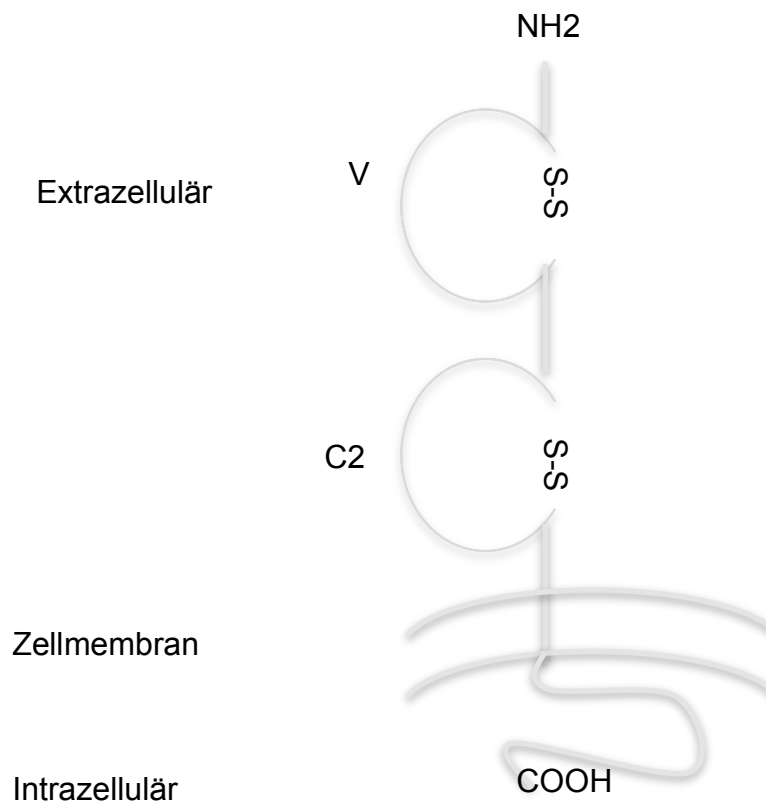


Abbildung 3: Aufbau von JAM-A mit membrandistalem V-Teil, membranproximalem C2-Teil mit der jeweiligen Disulfidbrücke, transmembraner und intrazellulärer Domäne⁵⁴

Die JAMs können eine cis- und eine trans-Form ausbilden. In diesen beiden Konformationen können unterschiedliche homophile und heterophile Interaktionen stattfinden.

Über die Kristallstruktur von Maus-JAM wurde festgestellt, dass JAM sich in der cis-Form zu Homodimeren zusammenschließt und so eine zur Zellmembran geöffnete U-Form bildet. Dies kommt über einen Linker (eine kurze Val-Leu-Val Sequenz) zustande, welcher zwischen den beiden Ig-Domänen liegt und diese in einem 125°-Winkel miteinander verbindet.

Die Verbindung zwischen den zwei Proteinen zum Homodimer kommt dann über die Domänen am N-Terminus zustande, indem diese nicht-kovalente Bindungen miteinander ausbilden^{55 56}.

Weitere homophile Interaktionen zwischen den Homodimeren gegenüberliegender Zellen und auch heterophile Interaktionen, wie zum Beispiel die anhand von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) festgestellten Verbindungen zwischen JAM-A und LFA-1, finden in der trans-Form statt^{55 57}.

1.3.2. Aufgaben und Wirkungsweisen von JAM-A

Da JAM-A auf der Oberfläche von unterschiedlichen Zellen festgestellt wurde und auf Grund seiner verschiedenen sowohl homophilen als auch heterophilen Interaktionsmöglichkeiten hat es eine Reihe von unterschiedlichen Aufgaben und Bedeutungen für den Organismus.

1.3.2.1. JAM-A als Bestandteil der Zell-Zell-Kontakte

Epithel- und Endothelzellen bilden untereinander einen mehr oder weniger durchlässigen Verbund, welcher unter anderem durch Tight Junctions (TJ) zustande kommt. TJ bestehen aus Transmembranproteinen, wie Occludin und Claudin und befinden sich am apikalen Rand der Zellen, wodurch sie eine wichtige Rolle für den Zusammenhalt von Epithel und Endothel und die Transmigration von Zellen durch dieses Gewebe darstellen^{58 59 60}.

Auch JAM-A wurde vor allem im Bereich der TJ als ein solches Transmembranprotein identifiziert und trägt somit zur Barrierefunktion von Epithel und Endothel bei^{47 61}.

Es sitzt in der Zellmembran und bildet wie oben beschrieben einen homophilen Verbund mit JAM-A der gegenüberliegenden Zelle aus.

Für JAM-A der Epithelzellen wurde eine wichtige Bedeutung für die Wundheilung festgestellt. Experimente an erwachsenen Ratten zeigten, dass Wunden, die an den Rändern mittels Gen-Stillegung (RNAi) der JAM-A Gensequenz behandelt wurden schneller verheilten.

Des Weiteren wurde anhand von menschlichen Hautproben gezeigt, dass eine Abwesenheit von JAM-A, ebenfalls durch RNAi bewirkt, eine deutlich erhöhte Proliferation und Migration von Keratinozyten hervorruft⁶².

Da sich die für die Arbeit weiter relevanten Eigenschaften von JAM-A auf die Interaktionen von Endothelzellen mit weiteren Zellen des Blutes und Immunsystems bezieht, soll hier nun ausschließlich weiter auf das Endothel eingegangen werden.

Der feste Verbund zwischen Zellen eines Endothels sorgt dafür, dass nur selektiert andere Zellen und Stoffe hindurch wandern können, was eine wichtige Funktion des Endothels darstellt, da so die Transmigration von Zellen aus dem Blut in das umliegende Gewebe geregelt wird.

Für JAM-A wurde eine Bedeutung für die Transmigration von Leukozyten festgestellt, welche im Falle einer Entzündung des Endothels oder des umliegenden Gewebes durch die Gefäßwandschichten wandern können um dort als zellulärer Bestandteil der Immunabwehr tätig zu werden^{47 63 64}.

Den ersten Hinweis auf eine solche Funktion lieferte ein Experiment mit Mäuse-JAM-A und dem dafür spezifischen Antikörper BV11.

Die Ergebnisse zeigten eine inhibierte Transmigration von Monozyten durch das Endothel von Mäusen bei Anwesenheit dieses Antikörpers, was im Umkehrschluss darauf hinweist, dass JAM-A eine Rolle für die endotheliale Transmigration spielt⁴⁷.

Anhand von JAM-A in den Zellen der menschlichen Nabelschnurvene (HUVEC), welche mit den proinflammatorischen Zytokinen TNF- α und IFN- γ behandelt wurden, konnte man feststellen, dass JAM-A sich im Fall einer Entzündung von den TJs löst und apikal der Endothelzelle wieder integriert wird, wo es dann der Interaktion mit zirkulierenden Zellen des Blutes, wie den Leukozyten, zur Verfügung steht⁶⁵.

JAM-A ist nicht nur an der alleinigen Transmigration, sondern auch an der Zelladhäsion von Leukozyten, über heterophile Interaktion mit LFA-1, an das entzündete Endothel beteiligt⁵⁷.

Um eine Migration von Leukozyten durch das Endothel zu ermöglichen, muss es im Bereich der TJs zu einer Öffnung dieser kommen.

Tests mit CHO-Zellen ergaben die Erkenntnis, dass die Bindung zwischen der membranproximalen Domäne von JAM-A der Endothelzellen und LFA-1 der Leukozyten die homophilen Interaktionen der membrandistalen Domäne schwächt^{57 66}.

Das bedeutet, dass eine Bindung von Leukozyten an das durch die Entzündung hervorgerufene apikal liegende JAM-A die Bindung zwischen JAM-A der nebeneinanderliegenden Endothelzellen löst und somit ein Weg für die Leukozyten durch das Endothel geschaffen wird.

Die heterophile Bindung zwischen JAM-A und LFA-1 ist demnach sehr viel stärker als die homophilen JAM- A/ JAM-A- Bindungen des Endothels und kann so dafür sorgen, dass der Spalt zwischen den Endothelzellen für die Transmigration offen gehalten wird⁶⁶.

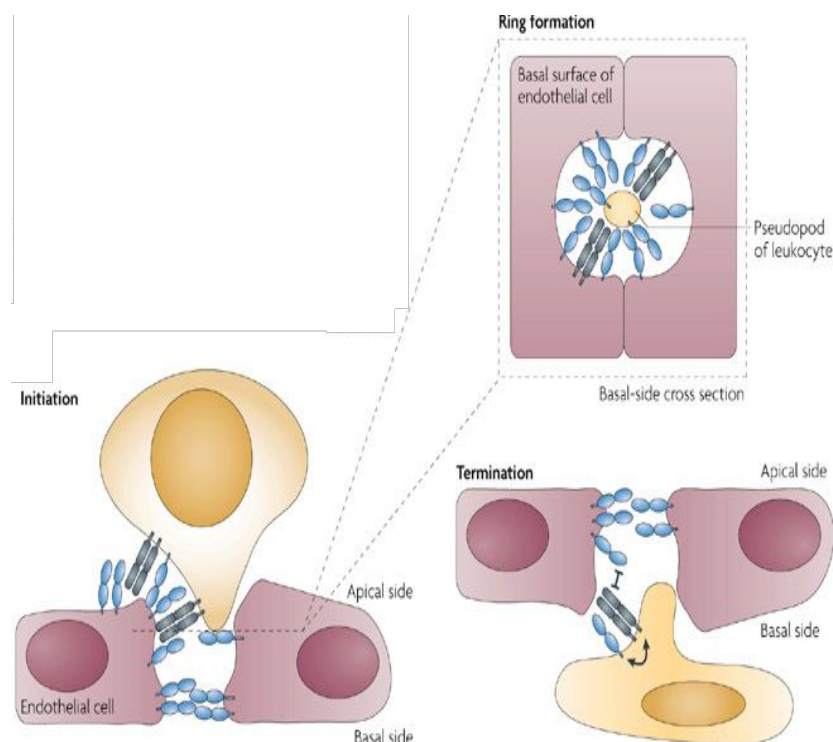


Abbildung 4: Transmigration von Leukozyten durch Endothel⁴⁹

Initiation: apikales JAM-A (blau) der Endothelzellen und LFA-1 (grün) gehen eine Bindung ein, wodurch die JAM-A / JAM-A-Bindung geschwächt wird und sich die TJ öffnen

Ringbildung: anhand von isolierten Neutrophilen und ihre Wanderung durch HUVECs wurde festgestellt, dass es während der Transmigration zur Bildung eines Rings von JAM-A und LFA-1 um die Leukozyten kommt, wodurch eine schnelle Transmigration stattfinden kann⁶⁷

Termination: zuletzt löst sich der Leukozyt basal der Endothelzelle wieder und beendet somit die Transmigration wodurch sich die homophilen JAM-A-Kontakte zwischen den Endothelzellen wieder schließen⁶⁸

1.3.2.2. Relation zwischen JAM-A und Thrombozyten

Zuerst wurde JAM-A 1990 als ein Antikörper-Rezeptor auf Thrombozyten entdeckt, damals als F11 benannt.

Dafür wurden isolierte menschliche Thrombozyten durch die Zugabe von dem monoklonalen Antikörpern F11 (mAk F11) zur Aggregation und Sekretion angeregt^{51 69}.

Mit einer, von der Konzentration des hinzugefügten mAk F11 abhängigen, Latenzzeit wurde beobachtet, dass Stoffe wie Serotonin und ADP aus den Granula der Thrombozyten sekretiert wurden⁶⁹.

Des Weiteren wurde auch für Thrombozyten eine Rolle von JAM-A für die Adhäsion an proinflammatorisches Endothel festgestellt.

Es wurde gezeigt, dass die Bindung von Thrombozyten an das mit den Zytokinen TNF- α und IFN- γ behandelte, und somit proinflammatorische, Endothel von HUVECs zu etwa 40-60% durch homophile Interaktion zwischen thrombozytärem JAM-A und dem JAM-A der Endothelzellen entsteht⁷⁰.

Eine weitere Studie, in der HUVECs und Endothelzellen der menschlichen Aorta (HAECs) untersucht wurden zeigte, dass proinflammatorisches Endothel vermehrt JAM-A exprimiert und somit eine gesteigerte Adhäsion von Thrombozyten ermöglicht⁷¹. Eine Relation von JAM-A zur Entstehung von Atherosklerose kann somit vermutet werden.

1.3.3. Bedeutung von JAM-A für die KHK

Wie in den vorherigen Kapiteln schon beschrieben hat die Adhäsion von Thrombozyten und Leukozyten an entzündetes Endothel eine wichtige Bedeutung für die Entstehung und Entwicklung einer Atherosklerose und somit der KHK¹⁰.

Da, wie ebenfalls schon erwähnt, sowohl die Adhäsion von Thrombozyten, als auch Leukozyten an proinflammatorisches Endothel zum Teil durch JAM-A vermittelt wird, ist eine Verbindung dieses Proteins der Ig-SF zur Entstehung einer KHK sehr wahrscheinlich^{57 70}.

Jedoch nicht nur die Initiation der Bildung von atherosklerotischer Plaque durch eben diese Zelladhäsion an das Endothel, sondern auch die weitere Reifung der Plaque hat einen Bezug zu JAM-A.

Wie schon in Kapitel 1.1 berichtet, ist dieser Reifungsprozess der Plaque ein Zusammenspiel unterschiedlicher Zellen, wobei die glatten Gefäßmuskelzellen (SMC) eine wichtige Rolle spielen. Anhand von menschlichen SMCs der atherosklerotisch veränderten Aorta wurde gezeigt, dass die in der Tunica Intima sitzenden SMCs JAM-A besitzen, während dieses bei den SMCs der Media nicht festgestellt werden konnte. Ein Zusammenhang zwischen der Proliferation und Migration der SMCs der Tunica Media in die Intima in entzündetem Endothel und dem Auftauchen von JAM-A ist demnach vorhanden, was somit zeigt, dass JAM-A in diese Prozesse involviert ist. Darüber hinaus ergab die Studie, dass JAM-A auf den SMCs nur in Zusammenhang mit einer Entzündung des Endothels auftaucht, was Zellkulturen, von denen nur ein Teil mit den Zytokinen TNF- α , IFN- γ und IL- β 1 behandelt wurde, zeigten⁷².

Mittels molekularer Ultraschalldarstellung von JAM-A durch gasgefüllte Mikrobläschen (MB), welche über einen spezifischen an ihrer Oberfläche befestigten Liganden an das JAM-A auf der Oberfläche von JAM-A-positiven Zellen binden, stellte sich eine deutliche Anreicherung des Moleküls in vulnerablen Plaques heraus^{73 74}.

Durch die im Ultraschall gut differenzierbaren gasgefüllten MB ist es möglich eine sehr genaue Vorstellung von der Masse der von ihnen angesteuerten Stoffe, in diesem Fall JAM-A, zu bekommen.

Hier wurden vulnerable und stabile Plaques in der A. Carotis von Hasen, welche unter strenger Cholesterin-Diät standen, untersucht⁷⁴.

Die deutlich stärkere Häufung der JAM-A MB in den vulnerablen Plaques verglichen mit den stabilen Plaques vertieft die Vermutung, dass JAM-A eine Rolle in der Entstehung und dem Verlauf einer Atherosklerose und somit KHK spielt und man sich das Protein als Diagnostik-Hilfe zu Nutze machen könnte.

In weiteren Untersuchungen mit dem molekularen Ultraschall wurde die Tatsache ausgenutzt, dass JAM-A in entzündetem Endothel vermehrt an die apikale Oberfläche der Zellen wandert und so ebenfalls als ein möglicher Marker für die frühe Erkennung von atherosklerotischen Veränderung des Endothels fungieren könnte^{65 75}.

JAM-A spielt damit höchstwahrscheinlich eine Rolle in der Entstehung der KHK und könnte somit zum einen als ein Marker für die Diagnostik oder als Angriffspunkt für die Therapie dienen.

1.4. JAM-A Einzelnukleotid Polymorphismen (SNPs)

Bei Einzelnukleotid Polymorphismen (engl. Single Nucleotid Polymorphismen SNPs) handelt es sich, wie der Name schon sagt (single = einzeln (engl.), nucleus = Kern (lat.), polymorphos = verschiedengestaltig (griech.)^{76 77 78}), um die einzelne Veränderung eines Basenpaares der Kern-DNA.

Diese Veränderungen gelten jedoch erst als SNPs, wenn sie mit einer Häufung von mehr als 1% in der Population auftreten. Ist dies der Fall, gehört dieser SNP zu einem von mehreren Millionen des menschlichen Genoms, welche dafür sorgen, dass wir Menschen eine unterschiedliche DNA besitzen^{79 80}.

In der Single Nucleotide Polymorphism database (dbSNP), einer Art öffentlichem Archiv, werden die Informationen zu diese ganzen SNPs gesammelt und können abgerufen werden.

SNPs können in verschiedenen Bereichen des Genoms auftreten und je nachdem eine Rolle für die Prozesse des Organismus, wie zum Beispiel die Bildung von Proteinen darstellen oder keine weitere Auswirkung haben.

Dies hängt zunächst davon ab, ob sie auf dem kodierenden oder nicht-kodierenden Teil der DNA liegen.

Weiter ist es dann noch davon abhängig, ob die Änderung des Basenpaars auch wirklich eine Änderung für die Bildung der auf diesem Abschnitt codierten Aminosäure bedeutet^{79 81}.

Die in dieser Arbeit untersuchten JAM-A SNPs sind rs790056 und rs2774276.

Bei rs790056 handelt es sich um den Austausch von Thymin gegen Cytosin an der Stelle 160999795, welcher in der Weltbevölkerung mit einer Häufigkeit von 18,7% auftritt. Dieser SNP liegt auf dem nicht-kodierenden Teil der DNA, ist also eine Intron Variante⁸².

Auch rs2774276 ist eine Intron Variante, bei der Cytosin gegen Guanin an der Stelle 161041926 ausgetauscht wird. Diese Variante tritt mit einer Häufigkeit von 30,7 % in der Weltbevölkerung auf⁸³.

SNP	Chromosomen	Gen-Position	Aminosäuren austausch	Häufigkeit (Weltbevölkerung)
rs790056	Chr1	160999795	C>T	18,7%
rs2774276	Chr1	161041926	G>C	30,7%

Tabelle1: Genetisch relevante Informationen zu rs790056 und rs2774276

Auch wenn eine Genveränderung sich auf dem nicht-kodierenden Teil der DNA befindet kann diese trotzdem Auswirkungen auf ein dem SNP nahes (cis-Regulierung) oder entferntes Gen (trans-Regulierung) haben, zum Beispiel durch eine Regulierung der Expressionsmenge des Gens (eQTL). In einer groß angelegten Meta-Analyse von über 5000 peripheren Blutproben wurde von Westra et. al eine Datenbank zusammengetragen in der auch gezeigt wurde, dass die Träger des selteneren Allels von rs790056 und rs2774276 eine höhere

Expression des F11R-Gens im peripheren Blut, in der Aorta und diversen weiteren Geweben aufweisen, also als cis-eQTLs wirken^{84 85}.

Wie in dieser Meta-Analyse werden SNPs allgemein in genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) als ein Mittel zur Erforschung des menschlichen Genoms verwendet und liefern für die Medizin immer neue relevante Erkenntnisse zu Krankheiten jeglicher Art.

Speziell im Bereich der KHK wurden schon vermehrt Verbindungen zwischen SNPs und dem Auftreten und Verlauf dieser Erkrankung festgestellt.

So wurde zum Beispiel gezeigt, dass GP Ia SNPs und auch SNPs von PEAR1 einen Einfluss auf die Entwicklung eines akuten Koronarsyndroms bei Hochrisiko-Patienten haben könnten^{86 87}.

Auch zu den hier gewählten JAM-A SNPs rs790056 und F11R rs2774276 gibt es schon vorherige Assoziationsstudien.

Zum Beispiel wurden in der Studie von Tokat et al. 153 türkische Patienten mit KHK und eine Kontrollgruppe von 124 Probanden ohne koronare Vorerkrankung auf einen Zusammenhang zwischen KHK und JAM-A rs790056 und LFA-1 hin untersucht.

Die Kontrollgruppe ohne koronare Vorerkrankung wies hier einen höheren Anteil an Trägern des selteneren Allels C auf (33,9%) als die Träger des häufigeren Allels T (22,6%), was im Umkehrschluss zeigte, dass der TT-Genotyp in der Gruppe der Probanden mit KHK häufiger aufzufinden war als in der Kontrollgruppe ($p=0,03$)⁸⁸.

In der GWAS von Ong et al. wurde unter anderen F11R SNPs auch rs790056 und rs2774276 im Hinblick auf ihre Auswirkung auf Fettleibigkeit und Blutdruck in einem Patientenkollektiv aus 656 Hong Kong Chinesen untersucht.

Hierbei wurden 263 Probanden eingeschlossen, die unter Bluthochdruck litten (hier als $\geq 140/90$ mmHG oder die Einnahme von Blutdrucksenkern festgelegt) und 393 Probanden, die einen normalen Blutdruck aufwiesen. Ausgenommen der 147 Patienten mit der Einnahme von Blutdrucksenkern zeigte sich ein deutlicher Unterschied im systolischen Blutdruck zwischen den Patienten die Träger des selteneren Allels oder heterozygote Träger waren (CC+CT: $120,2 \pm$

15,5 mmHG; GG+CG $120,5 \pm 15,1$ mmHG) zu den Trägern des häufigeren Allels (TT: $124,8 \pm 18,3$ mmHG; CC: $124,7 \pm 18,5$ mmHG ; $p=0,004/0,007$).

Es zeigte sich somit ein Zusammenhang zwischen JAM-A und der Regulation des Blutdrucks⁸⁹.

Sowohl rs790056 als auch rs2774276 wurden in weiteren Studien ohne direkten Bezug auf ihre Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System untersucht wie zum Beispiel in der Studie von Caykara B et al., wobei ein erhöhtes Auftreten des CC-Genotyps von rs790056 bei Patienten mit Darmkarzinom festgestellt wurde⁹⁰.

1.5. Zielsetzung der Arbeit

Wie schon erläutert wurde JAM-A generell und im speziellen auch die hier in der Studie untersuchten JAM-A SNPs rs790056 und F11R rs2774276 schon in anderen Studien in den Zusammenhang mit der Entstehung der KHK gebracht. Aus diesem Grund soll hier weiter untersucht werden, ob JAM-A SNPs mit der Prognose von Patienten mit KHK assoziiert sind.

In dieser Studie wurden die JAM-A SNPs rs790056 und F11R rs2774276 bei 942 Patienten mit symptomatischer kardiovaskulärer Erkrankung bestimmt.

Um den Einfluss dieser JAM-A SNPs auf die Prognose der Patienten mit KHK zu verstehen, wurde ein Follow-Up über 1080 Tage durchgeführt, wobei der primäre kombinierte Endpunkt als das Erstauftreten von Tod und/oder Myokardinfarkt und/oder ischämischer Schlaganfall definiert wurde.

Sekundäre Endpunkte wurden als das Eintreten von Tod, Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall festgelegt.

2. Material und Methoden

2.1. Basischarakteristika des Patientenkollektivs

Im Zuge der Studie wurden die Aufnahmemedikation und der Aufnahmegrund von 942 für die Studie relevanten Patienten dokumentiert.

Es wurden 411 Patienten mit ACS, 422 Patienten mit CCS und 109 Patienten aus anderen Gründen eingeliefert.

ACS und CCS werden hier wie in der Einleitung erwähnt definiert.

Die anderen Gründe beinhalten Myokarditis, nicht-ischämische Kardiomyopathien, Klappenstenosen oder-insuffizienzen, Herz-Rhythmus-Störungen, vermutete KHK und präoperative Risikostratifizierung.

Alle Untersuchungen und Analysen wurden im Sinne der Deklaration von Helsinki und nach den Grundsätzen der „good clinical practice guidelines“ durchgeführt und von der Ethikkommission (270/2011BO1, 237/2018BO2) abgesegnet^{91 92}.

2.2. Genotypisierung von JAM-A SNPs

Wie schon erläutert, kann man auf Grund vorheriger Studien eine Bedeutung von JAM-A für die Entstehung und die Prognose von KHK vermuten.

Die hier relevanten und deshalb weiter besprochenen JAM-A SNPs JAM-A-rs790056 und JAM-AF11R-rs2774276 wurden durch MALDI-TOF MS, unter Verwendung des MassARRAY® Compact Systems (Sequenom, CA, USA), ermittelt, wobei je etwa 10% der Proben ein zweites Mal analysiert wurden, um eine zuverlässige und genaue Aussage des Tests sicherzustellen⁹³.

Um die Genotypisierung durchführen zu können wurde die kodierende DNA zunächst aus den mit Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) gemischten Blutproben mittels des QIAmp® DNA Blood Mini Kit Systems (Qiagen, Hilden, Germany) isoliert.

2.3. Follow-Up

Nach Einschluss der Patienten in die Studie wurden diese über 1080 Tage weiter verfolgt, um das Auftreten eines Todesfalles jeglicher Genese, eines Myokardinfarktes, eines ischämischen Schlaganfalles oder einer klinisch relevanten Blutung zu dokumentieren.

Der kombinierte Endpunkt setzte sich aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt und/oder ischämischem Schlaganfall zusammen.

Hierbei wurde sowohl das Event, als auch der exakte Zeitpunkt dessen in Tagen nach der ersten Einlieferung und Intervention in der kardiologischen Abteilung des UKT aufgenommen.

Für die Auswertungen relevant war jeweils nur das erste Eintreten einer dieser evaluierten Events. Im Falle des erneuten Auftretens des gleichen Events wurde dieses hier also nicht berücksichtigt.

Durchgeführt wurde dieses Follow-Up entweder telefonisch und/oder über die Einsicht in Akteneinträge im Falle einer erneuten Aufnahme in der kardiologischen Abteilung des UKT.

Die Laborergebnisse waren hierbei den evaluierenden Personen nicht bekannt. Von den 942 im Labor genetisch untersuchten Patienten konnte das Follow-Up bei 838 von ihnen durchgeführt werden, was einen Informationsverlust von 104 Patienten, also etwa 11%, bedeutet. Diese Patienten unterschieden sich jedoch in ihren Basischarakteristika nicht nennenswert von den im Follow-Up dokumentierten Patienten.

2.4. Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Für die Zusammenstellung der Basischarakteristika wurde das Patientenkollektiv für den jeweiligen JAM-A SNP (JAM-A-rs790056 und JAM-AF11R-rs2774276) zunächst in die folgenden 3 Gruppen unterteilt:

Homozygoter Träger des häufigeren Allels, homozygoter Träger des selteneren Allels und Heterozygote.

Weiter wurden dann die Charakteristika für die jeweiligen Untergruppen ausgewertet, wobei für nominale Variablen, wie das Geschlecht, die kardiovaskulären Risikofaktoren, die Aufnahmemedikation und der Aufnahmegrund mittels Kreuztabellen und die jeweilige Signifikanz durch den Chi-Quadrat-Test ausgewertet wurden.

Skalierte Variablen, wie das Alter, die LVEF und der Kreatininwert, wurden hingegen über den Mittelwert mit Standardabweichung und die Signifikanz über den Post-Hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur definiert.

Für die Auswertung wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven Überlebensfunktionen erstellt, welche über die Log-Rang-Methode weiter analysiert wurden, um die Beziehung von den verschiedenen Genträgern für den jeweiligen JAM-A SNP zueinander darzustellen.

Um die Häufigkeit des Eintretens der primären und sekundären Endpunkte in den drei Patientengruppen zu vergleichen, wurde die Ereignisrate und die Ereignisrate/100 PY berechnet und mittels Fischer-Exakt Test analysiert.

Außerdem wurden mittels Cox Regressionsanalyse Assoziationen zwischen dem sekundären Endpunkt MI und JAM-A SNPs (rezessives Modell) unter Berücksichtigung von klinischen Faktoren als Kovariablen untersucht.

Zur Korrektur für multiples Testen wurde die Holm-Bonferroni Methode angewandt. Es wurden 8 Tests durchgeführt (2 SNPs, jeweils 4 Endpunkte).

Das Signifikanzniveau α wurde für unsere Ergebnisse auf $< 5\%$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Basischarakteristika der Kohorte (n=942)

Es wurden Basischarakteristika, wie Alter und Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, klinische Faktoren, die Aufnahmemedikation und der Aufnahmegrund für JAM-A-rs790056 und JAM-A-F11R-rs2774276 dokumentiert (siehe Tabelle 1 und 2).

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs lag bei 68 Jahren, wovon 70% männlich und 30% weiblich waren.

3.1.1. Basischarakteristika JAM-A-rs790056

Die Anzahl der untersuchten Patienten belief sich bei JAM-A-rs790056 (Tabelle 1) auf 941, von denen 566 homozygote Träger des häufigeren Allels, 44 homozygote Träger des selteneren Allels und 331 heterozygote Träger waren.

Sowohl 68% der genotypisierten Träger des häufigeren Allels als auch 68% der Träger des selteneren Allels waren männlich und somit nur je 32% weiblich.

250 der homozygoten Träger des häufigeren Allels (44%) erlitten ein akutes Koronarsyndrom, 254 (45%) hatten ein CCS und die restlichen 62 Patienten (11%) wurden aus anderen Gründen aufgenommen.

Bei den Trägern des selteneren Allels kamen 17 Patienten (39%) mit einem akuten Koronarsyndrom, 23 (52%) mit einem CCS und 4 (9%) aus anderen Gründen in die kardiologische Abteilung des UKT.

Tabelle 2: Basischarakteristika der Kohorte für JAM-A-rs790056 (n=941)

JAM-A-rs790056	Gesamt (n=941)	Homozygoter Träger des häufigeren Allels(n=566)	Homozygoter Träger des selteneren Allels(n=44)	Heterozygote (n= 331)	P
Alter	68	67	70	67	
+/-Standardabweichung	(+/- 12)	(+/-13)	(+/-10)	(+/-13)	0,44
Geschlecht männlich	658 (70%)	387 (68%)	30 (68%)	241 (73%)	0,38

KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN					
Hypertonie	758 (81%)	463 (82%)	37 (84%)	258 (78%)	0,05
Hyperlipidämie	520 (55%)	318 (56%)	25 (57%)	177 (53%)	0,49
Diabetes	297 (32%)	181 (32%)	14 (32%)	102 (31%)	0,82
Rauchen	374 (40%)	219 (39%)	15 (34%)	140 (42%)	0,61
KLINISCHE FAKTOREN					
LVEF %	51,4	50,1	53,8	50,4	
+/- Standardabweichung	(+/-10,9)	(+/-11,2)	(+/-10,35)	(+/-11,1)	0,13
Kreatinin	4,1	10	1,3	1,0	
+/- Standardabweichung	(+/-1)	(+/-0,5)	(+/-1,7)	(+/-0,6)	0,05
AUFNAHMEMEDIKATION					
ASS	493 (52%)	294 (52%)	26 (59%)	173 (52%)	0,70
Clopidogrel	108 (11%)	62(11%)	7 (16%)	39 (12%)	0,62
Prasugrel	17 (2%)	9 (2%)	0 (0%)	8 (2%)	0,44
Ticagrelor	38 (4%)	26 (5%)	2 (5%)	10 (3%)	0,50
OAK	80 (9%)	47 (8%)	3 (7%)	30 (9%)	0,85
AT1-Antagonisten	173 (18%)	105 (19%)	11 (25%)	57 (17%)	0,46
ACE-Hemmer	394 (42%)	222(39%)	19 (43%)	153 (46%)	0,13
Ca-Kanal-Blocker	180 (19%)	98 (17%)	10 (23%)	72 (22%)	0,23
β-Blocker	527 (56%)	305 (54%)	25 (57%)	197 (60%)	0,28
Statine	424 (45%)	244 (43%)	24 (55%)	156 (47%)	0,24
AUFNAHMEGRUND					
ACS	409 (43%)	250 (44%)	17 (39%)	142 (43%)	
CCS	422 (45%)	254 (45%)	23 (52%)	145 (44%)	
Andere *	109 (12%)	62 (11%)	4 (9%)	43 (13%)	0,75

Nicht einbezogene Patienten: 1 (0,1%)

* Beinhaltet Myokarditis, nicht-ischämische Kardiomyopathien, Klappenstenosen oder-insuffizienzen, Herz-Rhythmus-Störungen, vermutete KHK und präoperative Risikostratifizierung.

3.1.2. Basischarakteristika JAM-A-F11R-rs2774276

Bei JAM-A-F11R-rs2774276 (Tabelle 2) waren es insgesamt 942 Patienten, von denen sich 514 als homozygote Träger des häufigeren Allels, 64 als homozygote Träger des selteneren Allels und 364 als heterozygote Träger herausstellten.

Bei den genotypisierten Trägern des häufigeren Allels handelte es sich zu 68% um Männer und somit zu 32% um Frauen. Bei den Trägern des selteneren Allels waren 70% männlich und 30% weiblich.

Es erlitten 224 der homozygoten Träger des häufigeren Allels (44%) ein akutes Koronarsyndrom, 228 (44%) hatten ein CCS und die restlichen 62 (12%) Patienten wurden aus anderen Gründen aufgenommen.

Bei den Trägern des selteneren Allels kamen in diesem Fall 28 (44%) Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, 28 (44%) mit einem CCS und 8 (13%) aus anderen Gründen in die kardiologische Abteilung des UKT.

Tabelle 3: Basischarakteristika der Kohorte für JAM-A-F11R-rs2774276 (n=942)

JAM-A-F11R-rs2774276	Gesamt (n=942)	Homozygoter Träger des häufigeren Allels(n=514)	Homozygoter Träger des selteneren Allels(n=64)	Heterozygote (n=364)	P
Alter	68	68	69	67	
+/- Standardabweichung	(+/-12)	(+/-13)	(+/-11)	(+/-13)	0,54
Geschlecht männlich	657 (70%)	348 (68%)	45 (70%)	264 (73%)	0,34
KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN					
Hypertonie	759 (80%)	423 (82%)	50 (78%)	286 (79%)	0,37
Hyperlipidämie	521 (55%)	287 (56%)	32 (50%)	202 (55%)	0,83
Diabetes	298 (32%)	169 (33%)	18 (28%)	111 (30%)	0,67
Rauchen	374 (40%)	199 (39%)	21 (33%)	154 (42%)	0,40
KLINISCHE FAKTOREN					
LVEF %	50,9	50,1	52	50,6	
+/- Standardabweichung	(+/-11)	(+/-11,3)	(+/-10,7)	(+/-11,1)	0,40
Kreatinin	1,1	1,0	1,2	1,0	
+/- Standardabweichung	(+/-0,9)	(+/-0,6)	(+/-1,4)	(+/-0,6)	0,18
AUFNAHMEMEDIKATION					
ASS	495 (53%)	266 (52%)	34 (53%)	195 (54%)	0,89
Clopidogrel	108 (12%)	55 (11%)	9 (14%)	44 (12%)	0,68
Prasugrel	17 (2%)	8 (2%)	2 (3%)	7 (2%)	0,67
Ticagrelor	38 (4%)	23 (4%)	2 (3%)	13 (4%)	0,73
OAK	80 (8%)	43 (8%)	5 (8%)	32 (9%)	0,96
AT1-Antagonisten	173 (18%)	95 (18%)	13 (20%)	65 (18%)	0,90
ACE_Hemmer	395 (42%)	198 (39%)	29 (45%)	168 (46%)	0,76
Ca-Kanal-Blocker	180 (19%)	88 (17%)	15 (23%)	77 (21%)	0,23
β-Blocker	528 (56%)	275 (54%)	37 (58%)	216 (59%)	0,25
Statine	425 (45%)	220 (43%)	31 (48%)	174 (48%)	0,33
AUFNAHMEGRUND					

ACS	411 (44%)	224 (44%)	28 (44%)	159 (44%)	
CCS	422 (45%)	228 (44%)	28 (44%)	166 (46%)	
Andere*	109 (12%)	62 (12%)	8 (13%)	39 (11%)	0,98

Nicht einbezogene Patienten: 0

* Beinhaltet Myokarditis, nicht-ischämische Kardiomyopathien, Klappenstenosen oder-insuffizienzen, Herz-Rhythmus-Störungen, vermutete KHK und präoperative Risikostratifizierung.

3.2. Ergebnisse der Genotypisierung bezogen auf den primären kombinierten Endpunkt und die sekundären Endpunkte

Mittels Kaplan-Meier-Kurven werden in den Abbildungen 5-12 Überlebensfunktionen berechnet, in denen die verschiedenen Varianten der beiden Polymorphismen JAM-A-rs790056 und JAM-A-F11R-rs2774276 in Korrelation zu dem kombinierten primären Endpunkt und den sekundären Endpunkten Tod, Myokardinfarkt und Blutung gesetzt wurden.

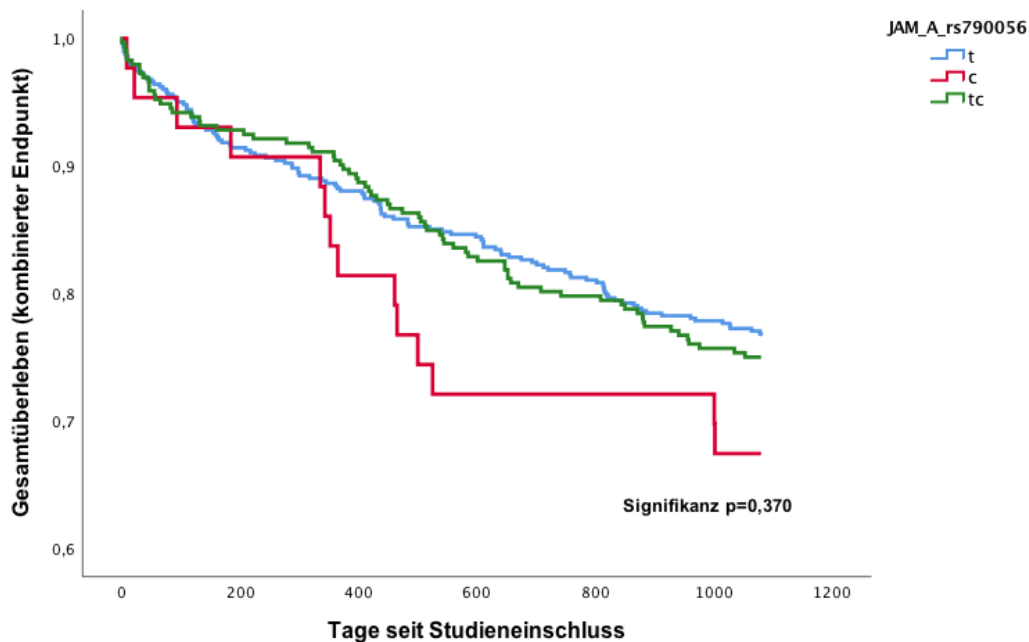
3.2.1. JAM-A-rs790056

t (blau): Homozygoter Träger des häufigeren Allels

c (rot): Homozygoter Träger des selteneren Allels

tc (grün): Heterozygote

3.2.1.1. Kombiniertes primärer Endpunkt



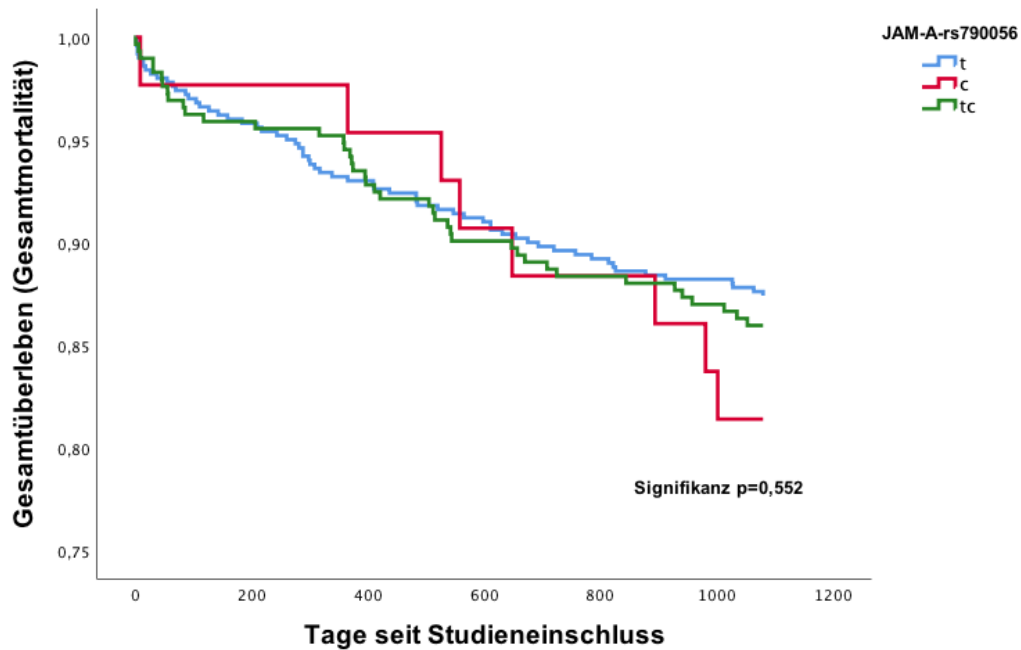
No. at risk	500	458	441	423	406	390
	291	271	259	242	233	221
	42	39	35	31	31	30

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten des kombinierten Endpunktes für JAM-A-rs790056

Dargestellt wird hier das Eintreten des kombinierten Endpunktes (zusammengesetzt aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt und/oder ischämischem Schlaganfall) im Rahmen der 3 Jahre des Follow-Ups für jeweils die homozygoten Träger des häufigeren Allels (blau), die homozygoten Träger des selteneren Allels (rot) und die heterozygoten Träger (grün).

Man erkennt zwar im Vergleich einen stärkeren Abfall der roten Kurve, was demnach das Erreichen des kombinierten Endpunktes für die Träger des selteneren Allels wahrscheinlicher macht, dieser Unterschied zu den beiden andere Kurven ist jedoch nicht stark genug und somit auch nicht signifikant.

3.2.1.2. Sekundärer Endpunkt Tod



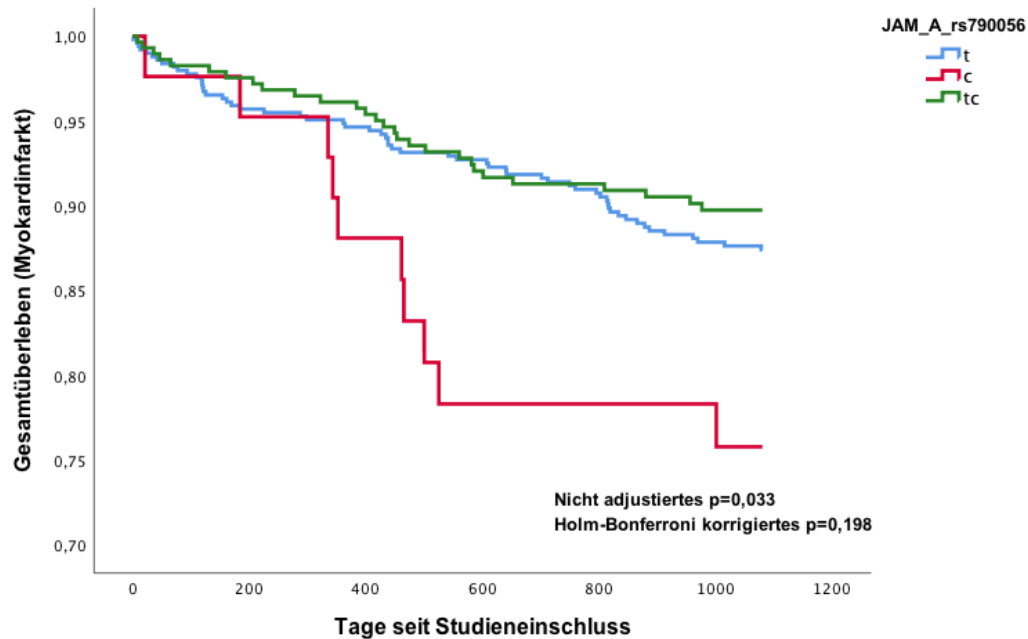
No. at risk	500	479	465	455	446	441
	291	280	271	263	258	254
	42	42	41	40	38	36

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten eines Todesfalls für JAM-A-rs790056

Darstellung der Todesfälle der im Follow-Up über 3 Jahre nachverfolgten Patienten.

Hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten die Träger des häufigeren Allels sind und denen die das seltenere Allel tragen oder heterozygot sind.

3.2.1.3. Sekundärer Endpunkt Myokardinfarkt



No. at risk	500	460	444	428	410	395
	291	273	261	244	238	230
	42	40	36	32	31	30

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten eines Myokardinfarktes bei JAM-A-rs790056

Hier wird dargestellt wie häufig ein Myokardinfarkt bei jeweils den Trägern des häufigeren Allels (blau), selteneren Allels (rot) und den Heterozygoten (grün) innerhalb der ersten 3 Jahre nach Aufnahme in die Studie aufgetreten ist.

Man erkennt einen deutlich signifikanten Unterschied der homozygoten Träger des selteneren Allels zu den anderen beiden Gruppen (Log-Rank = 0,033, nicht adjustiert), also ein im Vergleich deutlich häufigeres Auftreten eines Myokardinfarktes in dieser Patientengruppe.

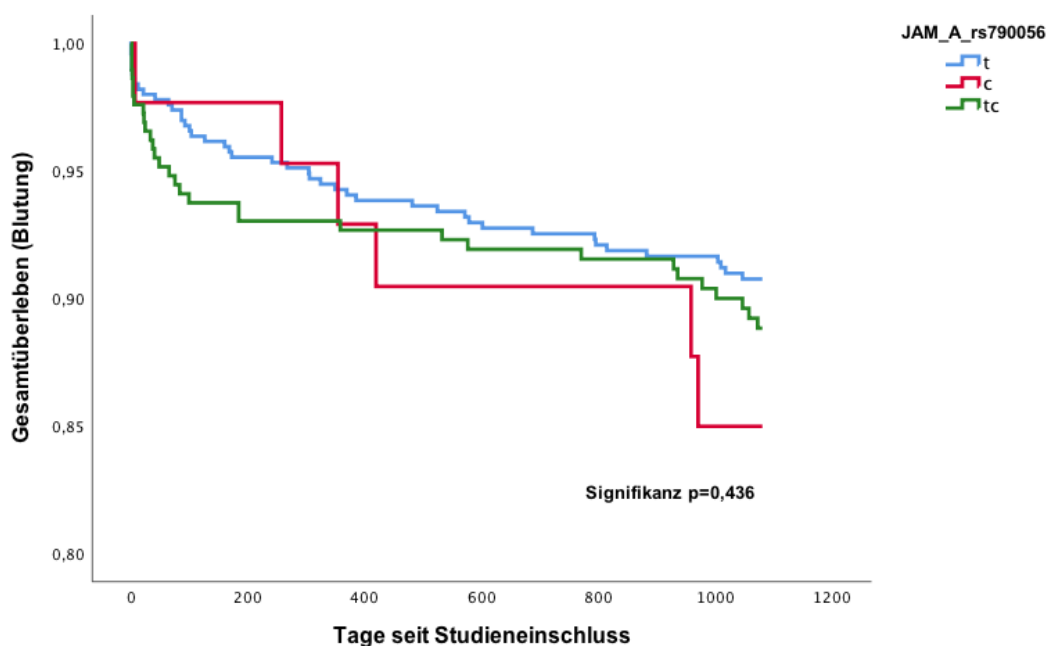
Die rote Kurve verläuft vor allem in dem Bereich zwischen 250 und 550 Tagen sehr steil, das Auftreten eines Myokardinfarktes fand hier also vor allem innerhalb der ersten 2 Jahre statt, noch genauer im letzten Viertel des ersten Jahren bis zur Hälfte des zweiten Jahres.

Es zeigt sich in diesem Zeitraum eine Häufigkeit von 29% für das Eintreten eines Myokardinfarktes bei den Trägern des CC-Genotyps.

Die anderen beiden Kurven weisen im Gegensatz dazu keinen so einschneidenden Abfall der Steigung auf sondern sinken flach und stetig.

Nach Korrektur für multiples Testen sind die Ergebnisse allerdings nicht statistisch signifikant (Holm-Bonferroni korrigiertes $p=0,198$).

3.2.1.4. Sekundärer Endpunkt Blutung



No. at risk	500	460	439	427	418	411
	291	261	253	244	239	234
	42	40	38	35	34	31

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten einer Blutung bei JAM-A-rs790056

Dargestellt wird hier das Auftreten einer Blutung in den durch das Follow-Up abgedeckten 3 Jahren.

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 genetisch verschiedenen Patientengruppen, wobei jedoch auch hier wieder ein stärkerer

Abfall der roten Kurve, also ein häufigeres Auftreten bei den homozygoten Trägern des häufigeren Allels, zu beobachten ist.

Aus diesen Überlebenskurven für JAM-A-rs790056 geht hervor, dass es lediglich einen Zusammenhang ($p=0,033$, nicht adjustiert) für das Auftreten eines MI als sekundärem Endpunkt in dem Zeitraum des über 3 Jahre geführten Follow-Ups gibt (Abbildung 7). Dieser Zusammenhang ist nach Korrektur für multiples Testen nicht statistisch signifikant.

Die anderen Endpunkte, wie Tod, Blutung und dem primären kombinierten Endpunkt scheinen in diesen Auswertungen keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Polymorphismus zu haben (Abbildung 4, 6 und 8).

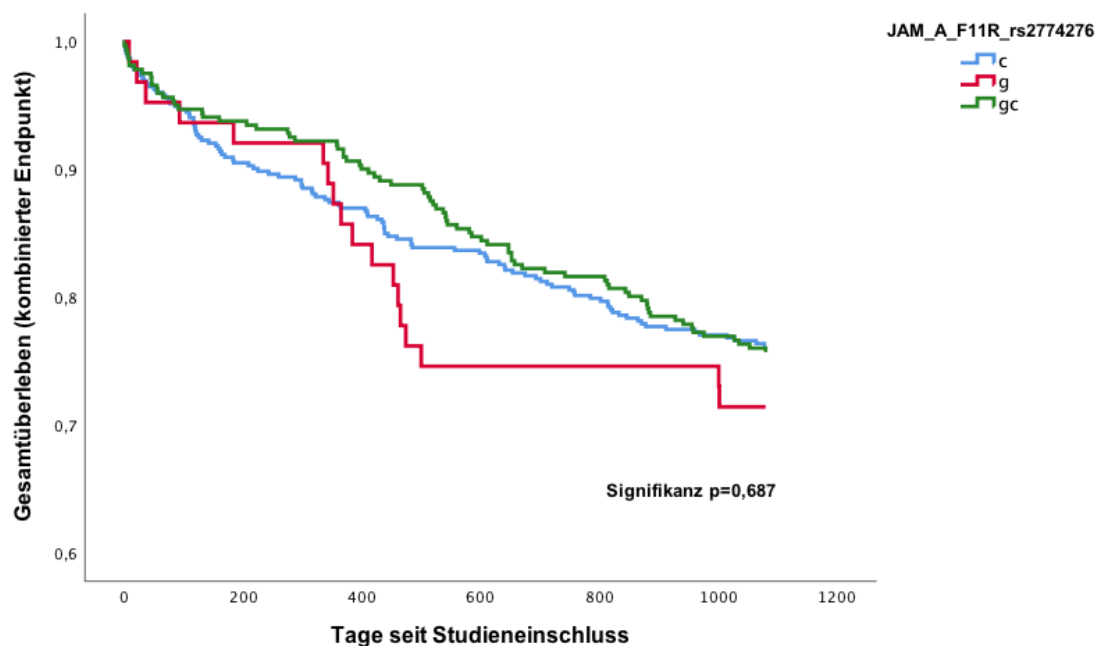
3.2.2. JAM-A-F11R-rs2774276

c (blau): Homozygoter Träger des häufigeren Allels

g (rot): Homozygoter Träger des selteneren Allels

cg (grün): Heterozygote

3.2.2.1. Kombiniertes primärer Endpunkt



No. at risk	452	410	394	378	362	349
	320	301	289	272	262	247
	62	58	53	47	47	47

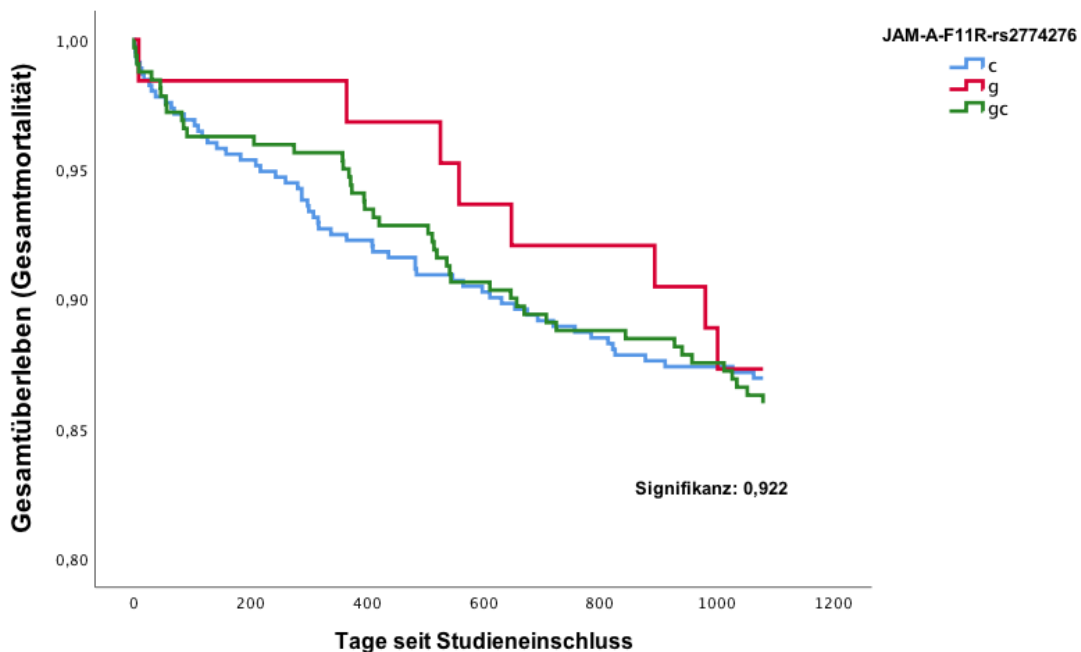
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten des kombinierten Endpunktes für JAM-A-F11R-rs2774276

Diese Abbildung stellt das Eintreten des kombinierten Endpunktes (zusammengesetzt aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt und/oder ischämischem Schlaganfall) im Rahmen der 3 Jahre des Follow-Ups dar.

Unterschieden wird hier ebenfalls zwischen den homozygoten Trägern des häufigeren Allels (blau), den homozygoten Trägern des selteneren Allels (rot) und den Heterozygoten (grün).

Wie schon in der Auswertung bei JAM-A-rs790056 für das Erreichen eines kombinierten Endpunktes (Abbildung 5) lässt sich auch hier kein signifikanter Unterschied feststellen.

3.2.2.2. Sekundärer Endpunkt Tod



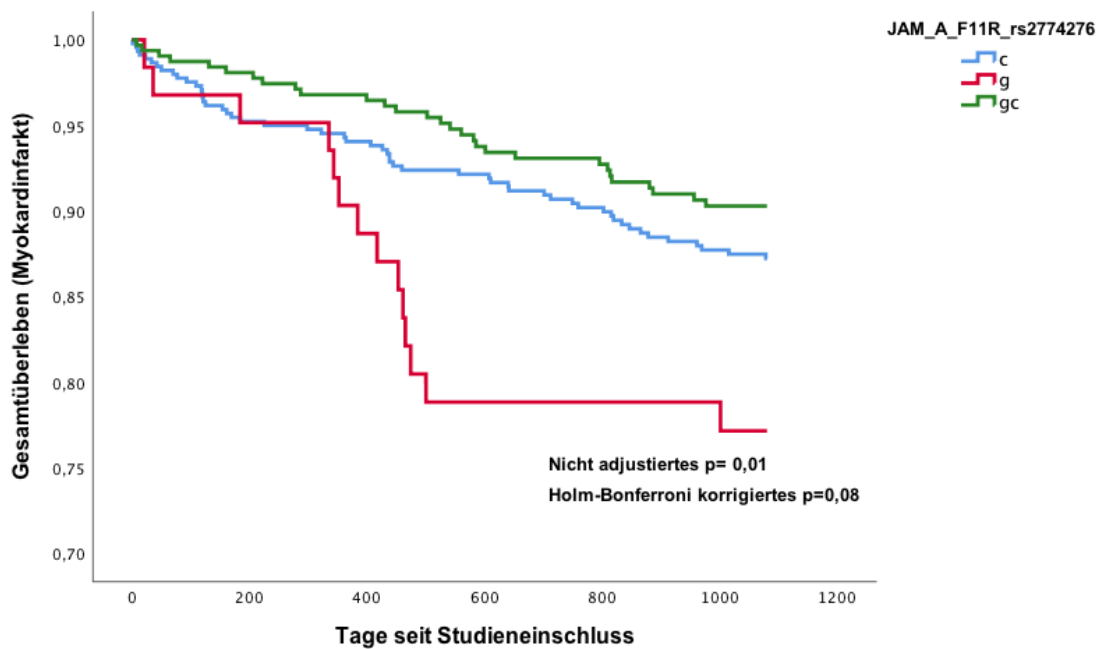
No. at risk	452	431	417	408	400	395
	320	309	300	291	285	281
	62	62	61	59	58	56

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten eines Todesfalls für JAM-A-F11R-rs2774276

Dargestellt werden hier die Todesfälle während der im Follow-Up nachverfolgten 3 Jahre. Alle 3 Kurven zeigen einen stetigen Abfall, also eine mit der Zeit stetig bleibende Anzahl von Todesfällen.

Hier zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den genotypisierten Gruppen von Trägern des häufigeren Allels (blau), Trägern des selteneren Allels (rot) und Heterozygoten (grün).

3.2.2.3. Sekundärer Endpunkt Myokardinfarkt



No. at risk	452	412	396	382	366	354
	320	303	292	275	267	256
	62	59	54	48	47	46

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten eines Myokardinfarktes bei JAM-A-F11R-rs2774276

Dargestellt wird das Auftreten eines Myokardinfarktes innerhalb der 3 Follow-Up Jahre für die genetisch verschiedenen Patientengruppen.

Hier erkennt man einen deutlichen und somit signifikanten Unterschied (log Rank = 0,01, nicht adjustiert) von homozygoten Trägern des selteneren Allels (rot) zu den anderen beiden Gruppen mit Trägern des häufigeren Allels (blau) und den Heterozygoten (grün).

Dieser Unterschied zeigt sich in der deutlich steiler fallenden roten Kurve.

Wie auch schon bei JAM-A-rs790056 (Abbildung 7) stellt sich in einem gewissen Zeitabschnitt ein besonders steiler Abfall der Kurve dar, dieser befindet sich in diesem Fall etwa zwischen 350 und 500 Tagen also vor allem gegen Ende des ersten Jahres und in der ersten Hälfte des zweiten Jahres.

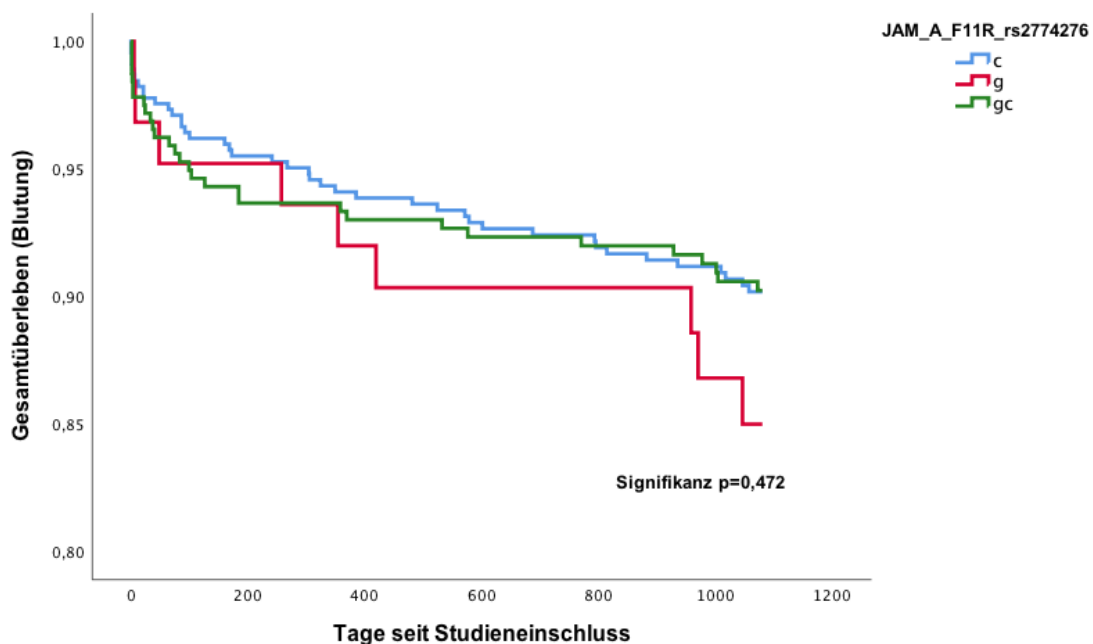
In diesem Zeitraum erlitten demnach 26% der CC-Träger einen Myokardinfarkt.

Die anderen beiden Kurven haben hier ebenfalls keinen so deutlichen Einschnitt, sondern sinken langsam und stetig.

Es besteht also ein deutlich höheres Risiko für Träger des selteneren Allels einen Myokardinfarkt zu erleiden.

Zu beachten ist hier, dass die Ergebnisse nach Korrektur für multiples Testen nicht statistisch signifikant sind (Holm-Bonferroni korrigiertes $p=0,08$).

3.2.2.4. Sekundärer Endpunkt Blutung



No. at risk	452	414	394	383	375	367
	320	290	281	271	265	261
	62	59	56	53	52	49

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten einer Blutung bei JAM-A-F11R-rs2774276

Hier wird der Zusammenhang zwischen den verschiedenen genotypisierten Gruppen und dem Auftreten einer Blutung innerhalb eines 3-jährigen Follow-Ups dargestellt.

Es zeigt sich keine Signifikanz, also kein deutlicher Unterschied zwischen den 3 Gruppen.

Auch für die Überlebenskurven von JAM-A-F11R-rs2774276 zeigt sich eine Korrelation zum Auftreten eines MI (log Rank = 0,01, nicht adjustiert) in den folgenden 3 Jahren, in denen die Patienten durch das Follow-Up begleitet wurden (Abbildung 11). Dieser Zusammenhang ist nach Korrektur für multiples Testen nicht statistisch signifikant.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte Tod, Blutung und den kombinierten primären Endpunkt (Abbildungen 9, 10 und 12) weisen auch hier keine statistische Relevanz auf.

3.3. Ereignisrate für die untersuchten Endpunkte in Abhängigkeit vom Genotyp

Die Ereignisrate zeigt für die drei Genotypen, die Träger des häufigeren, des selteneren Allels und die Heterozygoten, die den unterschiedlichen Endpunkten zugeordnete Anzahl von Fällen in denen dieser Endpunkt aufgetreten ist.

Wie schon erwähnt fehlen hier Patienten, die zuvor in den Basischarakteristika auftauchen, da das Follow-Up nicht für alle 942 Patienten über die 1080 Tage durchgeführt wurde.

Für beide JAM-A Polymorphismen zeigt sich für die homozygoten Träger des selteneren Allels eine höhere Ereignisrate für die Häufigkeit des Auftretens eines Myokardinfarktes (JAM-A-rs790056 Fisher-Exakt Test=0,045; JAM-A-

F11R-rs2774276 Fisher-Exakt Test=0,018, jeweils nicht adjustiert). Auch dieser Zusammenhang ist nach Korrektur für multiples Testen nicht statistisch signifikant.

Die anderen berücksichtigten Endpunkte weisen keine Signifikanz auf. Die Ergebnisse können Tabelle 3 entnommen werden.

Der klinische Parameter Ereignisrate/100 PY zeigt mit einem Wert von 7,8 für die Träger des Nebenallels von JAM-A-rs790056 in Bezug auf das Auftreten eines MI eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten dieses Endpunktes im Vergleich zu den Trägern des häufigeren Allels mit einem Wert von 3,9 und auch als die heterozygoten Träger mit einem Wert von 3,2.

Auch für die Träger des selteneren Allels (ER/100 PY=7,4) von JAM-A-F11R-rs2774276 weist die Ereignisrate/100 PY eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines MI im Vergleich zu den Trägern des häufigeren Allels und den Heterozygoten (ER/100 PY=4,0 / ER/100 PY=3,0) auf.

Endpunkt	Ereignisrate JAM-A-rs790056 (HT des häufigeren Allels n=501 / HT des selteneren Allels n=43 / Heterozygote n=293)	Ereignisrate/ 100 PY	p (Fisher-Exakt Test)
Kombinierter Endpunkt	117 / 14 / 73	7,8 / 10,9 / 8,3	0,319
Tod	63 / 8 / 41	4,2 / 6,2 / 4,7	0,418
MI	59 / 10 / 29	3,9 / 7,8 / 3,2	Nicht adjustiert 0,045 Holm-Bonferroni korrigiert 0,315

Blutung	44 / 6 / 31	2,9 / 4,7 / 3,5	0,361
Endpunkt	Ereignisrate JAM-A-F11R-rs2774276 (HT des häufigeren Allels n=453 / HT des selteneren Allels n=63 / Heterozygote n=322)	Ereignisrate/ 100 PY	p (Fisher- Exakt Test)
Kombinierter Endpunkt	108 / 18 / 78	7,9 / 9,5 / 8,1	0.616
Tod	59 / 8 / 45	4,3 / 4,2 / 4,7	0,889
MI	54 / 14 / 30	4,0 / 7,4 / 3,0	Nicht adjustiert 0,018 Holm-Bonferroni korrigiert 0,144
Blutung	42 / 9 / 30	3,1 / 4,8 / 3,1	0,389

Tabelle 4: Darstellung der Ereignisrate und Ereignisrate/100 PY in der Gesamtkohorte

Dargestellt wird hier die Häufigkeit des Auftretens eines Endpunktes für die Träger des häufigeren und selteneren Allels jeweils für JAM-A-rs790056 und JAM-A-F11R-rs2774276 und die dazugehörige Ereignisrate/100 PY als diagnostischer Wert im Zusammenhang von Ereignisrate und der Zeit, die Patienten bis zum Eintreten des Endpunktes zu der Studie beigetragen haben. Die Ergebnisse weisen ebenfalls für beide Polymorphismen eine Signifikanz für das Auftreten eines MI auf. Allerdings sind auch hier die Ergebnisse nach Korrektur für multiples Testen nicht statistisch signifikant.

3.4. Multivariable Analysen

Wie in Tabelle 4 dargestellt wurde mittels multivariabler Cox-Regressionsanalyse eine Abhängigkeit des MI von klinischen Kovariablen ermittelt. Es zeigt sich auch hier wieder nur für einige der Variablen ein bedeutender Zusammenhang. Der klinische Faktor Alter weist demnach eine Signifikanz von $p < 0,001$ auf.

Variable	Hazard ratio (MI) (95% KI)	p
Alter	1,05 (1,03-1,08)	< 0,001
Geschlecht	0,79 (0,49-1,27)	0,329
Hypertonie	1,11 (0,59-2,08)	0,753
Hyperlipidämie	0,96 (0,63-1,48)	0,867
Diabetes	1,12 (0,73-1,71)	0,616
Rauchen	1,06 (0,67-1,67)	0,806
LVEF	1,21 (0,99-1,47)	0,068
JAM-A-rs790056 (rezessives Modell)	2,09 (1,05-4,17)	Nicht adjustiert 0,037 Holm-Bonferroni korrigiert 0,259
Variable	Hazard ratio (MI) (95% KI)	p
Alter	1,05 (1,03-1,08)	<0,001
Geschlecht	0,78 (0,48-1,27)	0,316
Hypertonie	1,15 (0,61-2,16)	0,667
Hyperlipidämie	0,98 (0,64-1,50)	0,923
Diabetes	1,13 (0,73-1,73)	0,589
Rauchen	1,08 (0,69-1,70)	0,741
LVEF	1,20 (0,98-1,47)	0,075
JAM-A-F11R-rs2774276 (rezessives Modell)	2,10 (1,17-3,79)	Nicht adjustiert 0,013 Holm-Bonferroni korrigiert 0,104

Tabelle 5: Multivariable Cox-Regressionsanalyse mit Myokardinfarkt als unabhängige Variable und klinischen Faktoren als Kovariablen

Hier werden die klinischen Faktoren Alter, Geschlecht, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes, Rauchen, LVEF, JAM-A-rs790056 und JAM-A-F11R-rs2774276 als Kovariablen mit dem Auftreten eines Myokardinfarktes in Zusammenhang gebracht.

Neben dem Patientenalter sind beide SNPs unabhängig mit dem Eintreten eines Myokardinfarktes assoziiert. Allerdings sind die Ergebnisse nach Korrektur für multiples Testen auch hier nicht statistisch signifikant.

4. Diskussion

4.1. Allgemeines

Die Hauptursache der KHK, welche wie schon in der Einleitung erwähnt nach wie vor eine der häufigsten Todesursachen in den Industrieländern darstellt, ist die Atherosklerose.

Dass JAM-A eine Rolle in der Bildung von Atherosklerose und somit bei der Entstehung von KHKs spielt wurde in vielen weiteren Studien, seit es 1990 als Ak-Rezeptor auf Thrombozyten zum ersten Mal entdeckt wurde, gezeigt⁶⁹.

4.2. Auswirkung von JAM-A auf die Plaque-Bildung

So wurde zum Beispiel in einer *in vivo* Studie mit Apo E ^{-/-} Mäusen, die also genetisch vorbestimmt anfälliger für die Entwicklung einer Atherosklerose sind, eine deutlich verringerte Plaque-Bildung in der Versuchsgruppe festgestellt, die mit dem JAM-A/F11R-Antagonisten Peptid 4D behandelt wurden. Dies bestätigt im Rückschluss die Rolle von JAM-A bei der Bildung von Plaque sowohl in der Anzahl als auch in der Größe, die hier in Aorta und Herz mittels histologischer Analysen gemessen wurde⁹⁴.

4.3. Auswirkung von JAM-A auf den Blutdruck

Des Weiteren wurde in zwei Studien aus Hong Kong von Ong et al. ein Zusammenhang von JAM-A zu Bluthochdruck festgestellt, was wiederum einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung einer KHK darstellt.

In der einen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmakonzentration von gelöstem JAM-A/F11R bei den Patienten der Versuchsreihe (in Hong Kong lebende Chinesen) mit Bluthochdruck signifikant erhöht war⁹⁵.

Die andere Studie, eine ebenfalls in Hong Kong durchgeführte Fall-Kontroll-Studie, untersuchte die Probanden auf verschiedenen JAM-A/F11R SNPs und fand auch hier eine signifikante Relation zum Bluthochdruck, welche Ong et al.

sich durch die Rolle des F11 Rezeptors für den systolischen Blutdruck erklären. Sie zeigten in dieser Studie, dass einige JAM-A/F11R SNPs einen Unterschied von 4 mmHG im systolischen Blutdruck ausmachen können ⁸⁹.

4.4. Auswirkung von JAM-A auf die Thrombozytenfunktion

In einer Studie von Naik et al. wurde gezeigt, dass JAM-A eine Rolle für die Unterdrückung des Integrin outside-in-signalings in Thrombozyten, und somit eine Rolle für deren Aktivität, spielt ⁹⁶.

Der auf inaktiven Thrombozyten vorhandene Rezeptor Integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ kann extrazellulär durch die Bindung von immobilisiertem Fibrinogen seine hochaffine Form annehmen und dadurch für weitere Bindung von anderen Liganden aktiv werden⁹⁷. Eine Unterdrückung dieses Vorgangs kann demnach zu einer verringerten Thrombus-Formation führen.

In einer folgenden Studie spezifizierten dieselben Autoren den Vorgang indem sie JAM-A als ein an die intrazelluläre Kinase Csk bindendes Protein identifizierten, welches Csk zum Integrin-Tyrosinkinase-Src-Komplex rekrutiert und dadurch die Aktivität des outside-in-signaling inhibiert⁹⁸.

Wie ebenfalls von den Autoren vermutet kann diese Unterdrückung des Integrin outside-in-signaling durch das Vorhandensein von funktionierendem JAM-A in inaktiven Thrombozyten als regulierende Instanz gesehen werden, welche eine frühzeitige Aktivierung von Thrombozyten, also eine Hyperaktivität, und damit die Formation eines Thrombus verhindert.

Folgend liegt die Vermutung nah, dass eine Veränderung von JAM-A durch zum Beispiel einen Polymorphismus diese Inhibierung verhindert und es dadurch schneller zur Thrombozytenaggregation kommen kann.

4.5. Zusammenhang von JAM-A und MI

Durch die erwähnten Studien wird die Rolle von JAM-A für die KHK deutlich.

Durch die eQTLs Meta-Studie von Westra et. al wurde gezeigt, dass die Intron kodierenden SNPs rs790056 und rs2774276 zu einer erhöhten F11R/JAM-A Genexpression bei den Trägern des selteneren Allels führen⁸⁴.

Mehr JAM-A deutet, wie in den oben genannten GWAS aufgezeigt, auf ein höheres Risiko für einen KHK hin.

Wir wollten also mit dieser Studie weiterführend die Rolle dieser beiden JAM-A SNPs auf die Prognose von Patienten mit symptomatischer KHK untersuchen und sind dabei auf einen Zusammenhang zwischen JAM-A-rs790056 und JAM-A-F11R-rs2774276 und dem wiederholten Auftreten eines Myokardinfarktes innerhalb von 3 Jahren nach Studieneinschluss gestoßen. Man muss allerdings beachten, dass die für die Ergebnisse zunächst statistische Signifikanz nach Korrektur für multiples Testen nicht mehr gegeben war.

Da JAM-A, das als Adhäsionsmolekül bekannt ist und aus der Immunglobulin-Superfamilie stammt, in diversen Zellen die im Zusammenhang mit der Entstehung einer Atherosklerose eine Rolle spielen, wie Endothelzellen, Leukozyten oder Monozyten auftaucht, liegt eine Verbindung zum Myokardinfarkt nahe⁴⁷.

JAM-A spielt, wie schon in der Einleitung erläutert, sowohl in der primären Anlagerung von Entzündungszellen, wie Leukozyten, an das verletzte Endothel eine Rolle, als auch für die Transmigration ebendieser Zellen⁵⁷.

Außerdem wurde durch einige Studien gezeigt, dass es auch bei der Rekrutierung und Proliferation von SMC in der Tunica intima mitwirkt, also bei der Ausreifung der Plaque, was letzten Endes zur Ruptur führen kann⁷².

Dass Polymorphismen von JAM-A zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes führen können, wie es in dieser Studie aufgezeigt wird, ist also nachvollziehbar.

In der GWAS von Tokat et al., die sich unter anderem mit dem auch hier untersuchten SNP rs790056 beschäftigt hat, fand man einen geringeren Anteil an CC-Trägern in der Patientengruppe mit KHK (22,55%) als in der

Vergleichsgruppe (33,91%) und stellte dadurch die Vermutung auf, dass Träger des selteneren Allels von rs790056 eventuell sogar ein geringeres Risiko für die Erkrankung an einer KHK haben⁸⁸.

Da in unserer Studie ausschließlich Patienten mit symptomatischer KHK und keine gesunde Kontrollgruppe untersucht wurde, können wir diese These nicht weiter untermauern, sondern aufzeigen, dass rs790056 zumindest auf den weiteren Verlauf nach der Erkrankung an einer KHK Einfluss nimmt.

Sowohl für rs790056 als auch rs2774276 zeigte sich für die Träger des selteneren Allels (CC und GG) ein deutlich häufigeres Auftreten eines MI in den zwei Jahren (250-550 bzw. 350-550 Tage) nach erster Inhospitalisierung.

Ein Schutz der CC-Träger können wir in unseren Ergebnissen zumindest für das Auftreten eines MI nicht bestätigen.

Man muss allerdings auch bedenken, dass die Studie von Tokat et al. im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie mit seinem Kollektiv von 277 Patienten (153 mit KHK und 124 in der Kontrollgruppe) kleiner angelegt ist und auch daher die unterschiedlichen Ergebnisse kommen könnten.

Auch die Ereignisrate ER/100 PY verdeutlicht die Erkenntnis, dass die CC-Träger von rs 790056 und GG-Träger von rs2774276 (ER/100 PY: CC=7,8 / GG=7,4) im Verhältnis zu den Trägern des selteneren Allels und den heterozygoten Trägern (ER/100 PY: TT=3,9; CT=3,2 / CC=4,0; GC=3,0) gefährdeter sind einen MI zu erleiden, da dieser Endpunkt mit einer deutlich höheren Quote eingetreten ist. Hier ist ebenfalls wieder zu beachten, dass diese Ergebnisse zwar einen relevanten Unterschied aufzeigen nach Korrektur für multiples Testen jedoch nicht mehr statistisch signifikant sind.

Außerdem lassen die Auswertungen der Follow-Up Daten des Patientenkollektivs vermuten, dass Ko-Faktoren wie das Alter der Patienten eine Rolle für das erneute Auftreten eines MI im Zusammenhang mit den JAM-A Polymorphismen JAM-A-rs790056 und JAM-A-F11R-rs2774276 spielen.

Da das Patientenkollektiv nicht nach ihrer genauen Altersverteilung innerhalb der je 3 unterteilten Gruppen (homozygote Träger des selteneren Allels, homozygote Träger des häufigeren Allels und heterozygote Träger) mit Hinblick auf die Erkenntnisse aus den Kaplan-Meier Kurven untersucht wurde könnte

dieser hier aufgeführte Zusammenhang tatsächlich eine Verzerrung der Ergebnisse bedeuten.

Das in den Basischarakteristika ausgewertete Durchschnittsalter zeigt zumindest, dass sowohl die CC-Träger von rs790056 als auch die GG-Träger von rs2774276 ein höheres Durchschnittsalter aufwiesen, als die homozygoten Träger des häufigeren Allels und die heterozygoten Träger (Durchschnittsalter: rs790056 CC=70; TT=67; TC=67 / rs2774276 GG=69; CC=68; GC=67). Der Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant.

Da das Alter, wie in den multivariablen Analysen aufgezeigt, eine Rolle für das erneute Auftreten eines Myokardinfarktes darstellt kann man also vermuten, dass sich durch das höhere Alter der CC- und GG-Träger eine natürliche Häufung dieses Events für eben diese Gruppen ergeben könnte.

Um diesen möglichen Bias zu bereinigen müssen wir in Zukunft noch weitere Analysen mit genaueren Altersunterschieden in den Patientengruppen durchführen um zu untersuchen, ob die Patienten bei denen der sekundäre Endpunkt MI eingetreten ist tatsächlich ein höheres Alter aufwiesen.

4.6. Schlussfolgerung

Da bis jetzt an JAM-A SNPs vor allem auch im Hinblick auf die Prognose von Patienten mit KHK im weiteren klinischen Verlauf noch wenig geforscht wurde hat sich diese Studie genau damit befasst.

In den drei Jahren, in denen die Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen weiter verfolgt wurden, ist ein Zusammenhang zwischen den JAM-A SNPs JAM-A-rs790056 und JAM-A-F11R-rs2774276 und dem Auftreten des sekundären Endpunktes MI festgestellt worden.

Das könnte darauf hindeuten, dass Patienten, die Träger des selteneren Allels dieser SNPs sind, ein höheres Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes haben.

Man könnte diese beiden SNPs demnach zur Identifizierung von Risikopatienten für das Auftreten eines MI nutzen, indem man eine

Genotypisierung durchführt oder das neu erlangte Wissen eventuell sogar für die individuelle Therapie ebendieser Risikopatienten anwenden.

Ein Zusammenhang zwischen diesen SNPs und dem ebenfalls untersuchten kombinierten Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt und/oder ischämischem Schlaganfall konnte allerdings in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Diese Ergebnisse könnten jedoch auch für andere ethnische Gruppen wieder anders ausfallen, da in der Kohorte unserer Studie vor allem Kaukasier untersucht wurden, was zu einer natürlichen Einschränkung führt.

Eine weitere Limitierung unserer Studie zeigt sich durch die nicht weiter differenzierten Altersunterschiede in den verschiedenen Patientengruppen.

Da das Alter jedoch einen relevanten Zusammenhang zu dem Auftreten eines MI zeigt sollte hierauf in zukünftigen Untersuchungen näher eingegangen werden.

5. Zusammenfassung

5.1. Hintergrund

Vereinfacht dargestellt wird die koronare Herzerkrankung durch eine Verhärtung der Herzkranzgefäße durch eine Einwanderung und Proliferation von Zellen in die chronisch entzündete Gefäßwand, also durch Atherosklerose, bedingt ^{1 8 9}.

Atherosklerose ist ein multifaktorieller Prozess, für den in mehreren vorausgegangenen Studien ein Zusammenhang mit dem Adhäsionsmolekül JAM-A als einer dieser Faktoren festgestellt wurde.

Zu finden ist JAM-A unter anderem als Bestandteil der TJ, also der Zell-Zell-Kontakte, des Endothels. Hier wurde gezeigt, dass es eine Rolle für die Transmigration und Adhäsion von Leukozyten im entzündeten Endothel spielt ^{47 57 63 64}.

Außerdem wurde JAM-A auf Thrombozyten gefunden und eine Interaktion von thrombozytärem JAM-A mit dem JAM-A von proinflammatorischem Endothel nachgewiesen ^{51 69 70}.

Auch für die weitere Entwicklung und das letztliche Ausmaß der Atherosklerose, nämlich der Ausreifung der subendothelialen Plaque, hat JAM-A durch seinen Einfluss auf die glatte Gefäßmuskulatur eine Bedeutung ⁷².

Trotz dieser Erkenntnisse ist die Rolle von JAM-A für die Prognose von Patienten mit koronarer Herzerkrankung im klinischen Verlauf bis jetzt nicht wirklich untersucht worden. Aus diesem Grund widmet sich diese Studie dem Thema und untersucht es in einem drei Jahres Follow-Up.

5.2. Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde von einem Patientenkollektiv von 942 Patienten mit ACS, CCS, Myokarditis, nicht-ischämischen Kardiomyopathien, Klappenstenosen und/ oder –insuffizienzen oder Herz-Rhythmus-Störung die

Basischarakteristika festgehalten und 838 von ihnen in einem Follow-Up über 1080 Tage hin verfolgt

Zuvor wurde das Blut dieser Patienten auf die JAM-A SNPs JAM-A-rs790056 und JAM-A-F11R-rs2774276 untersucht.

Der primäre kombinierte Endpunkt setzte sich aus Tod jeglicher Genese, Auftreten eines Myokardinfarktes oder eines ischämischen Schlaganfalls zusammen.

Sekundäre kombinierte Endpunkte stellten Tod jeglicher Genese, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall und klinisch relevante Blutung dar.

Es ergab sich sowohl für die homozygoten Träger des selteneren Allels von JAM-A-rs790056 als auch von JAM-A-F11R-rs2774276 ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes während dieser 1080 Tage.

Bei JAM-A-rs790056 lag die nicht-adjustierte Signifikanz bei $p=0,033$ und bei JAM-A-F11R-rs2774276 bei $p=0,01$. Nach Korrektur für multiples Testen mittels Holm-Bonferroni Korrektur waren diese Ergebnisse jedoch nicht statistisch signifikant.

Im Bezug auf den primären Endpunkte und die weiteren sekundären Endpunkte konnte kein weiterer Zusammenhang festgestellt werden.

In multivariablen Analysen konnte neben dem Alter ein unabhängiger Einfluss der JAM-A SNPs auf den Endpunkt Myokardinfarkt gezeigt werden.

5.3. Schlussfolgerung

Diese Studie hat sich zum ersten Mal mit dem Einfluss bestimmter JAM-A SNPs auf die Prognose von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung beschäftigt.

Für die in einem Follow-Up von 3 Jahren verfolgten Patienten wurde gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen den SNPs JAM-A-rs790056 und JAM-A-F11R-rs2774276 und dem Auftreten eines Myokardinfarktes gibt.

Eine Assoziation von JAM-A-rs790056 und JAM-A-F11R-rs2774276 zu den anderen Endpunkten ergab sich aus diesen Ergebnissen nicht.

6. Literaturverzeichnis

1. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;**407**:233–241.
2. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Group ESD, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J Oxford Academic*; 2016;**37**:267–315.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P, Group ESD, Collet J-P, Kristensen SD, Aboyans V, Baumbach A, Bugiardini R, Coman IM, Delgado V, Fitzsimons D, Gaemperli O, Gershlick AH, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J Oxford Academic*; 2018;**39**:119–177
4. Pocket-Leitlinie: Chronisches Koronarsyndrom (Version 2019)
5. Atherosklerose - Herz-Kreislauf-Krankheiten. *MSD Manual Profi-Ausgabe*.
6. The Journal of biological Chemistry Vol. 273, No. 7, Issue of February 13, pp. 4282–4287, 1998 © 1998 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc. Chemokine Receptors in Human Endothelial Cells Printed in U.S.A
7. Matsunaga M, Yatsuya H, Iso H, Yamashita K, Li Y, Yamagishi K, Tanabe N, Wada Y, Wang C, Ota A, Tamakoshi K, Tamakoshi A. Similarities and differences between coronary heart disease and stroke in the associations with cardiovascular risk factors: The Japan Collaborative Cohort Study. *Atherosclerosis* 2017;**261**:124–130.
8. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002;**105**:1135–1143.
9. Alber HF, Suessenbacher A, Weidinger F. The role of inflammation in the pathophysiology of acute coronary syndromes. *Wien Klin Wochenschr* 2005;**117**:445–455.
10. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005;**115**:3378–3384.
11. Bailey G, Meadows J, Morrison AR. Imaging Atherosclerotic Plaque Calcification: Translating Biology. *Curr Atheroscler Rep* 2016;**18**:51.
12. Libby P. Molecular Bases of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 1995;**91**:2844–2850.

13. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992;**71**:850–858.
14. Steffel J, Lüscher TF, Tanner FC. Tissue Factor in Cardiovascular Diseases: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Circulation* 2006;**113**:722–731.
15. Pocket-Leitlinie: Vierte Definition des Myokardinfarktes (Version 2018)
16. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot J-S, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, Wall VD, E E, Vrints CJM, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery diseaseThe Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;**34**:2949–3003.
17. Canadian Cardiovascular Society (CCS). Grading of angina. 1976
18. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease
19. Infante T, Forte E, Schiano C, Cavaliere C, Tedeschi C, Soricelli A, Salvatore M, Napoli C. An integrated approach to coronary heart disease diagnosis and clinical management. *Am J Transl Res* 2017;**9**:3148–3166.
20. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:2999–3054.
21. Saunders JT, Nambi V, Lemos JA de, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, Hoogeveen RC, Liu X, Astor BC, Mosley TH, Folsom AR, Heiss G, Coresh J, Ballantyne CM. Cardiac Troponin T Measured by a Highly Sensitive Assay Predicts Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Mortality in the ARIC Study. *Circulation* 2011;**123**:1367–1376.
22. Rusnak J, Behnes M, Reckord N, Hoffmann U, Natale M, Hoffmann J, Weidner K, Lang S, Mukherji A, Kruska M, Henzler T, Schoenberg SO, Borggreffe M, Bertsch T, Akin I. High Sensitivity Troponins Discriminate Different Morphologies of Coronary Artery Plaques Being Assessed by Coronary Computed Tomography Angiography. *Dis Markers* 2017;**2017**.
23. Schoenhagen P, Nissen S. Understanding coronary artery disease: tomographic imaging with intravascular ultrasound. *Heart* 2002;**88**:91–96.
24. Aslan AN, Özcan AN, Ayhan H, Sivri S, Çelebi F, Ercan K, Durmaz T. Evaluation of local carotid stiffness and inflammatory biomarkers in stable angina pectoris. *Postępy W Kardiologii Interwencyjnej Adv Interv Cardiol* 2017;**13**:122–129.
25. Byrne RA, Stone GW, Ormiston J, Kastrati A. Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. *Lancet Lond Engl* 2017;**390**:781–792.

26. Kounis NG, Koniari I, Roumeliotis A, Tsigas G, Soufras G, Grapsas N, Davlouros P, Hahalis G. Thrombotic responses to coronary stents, bioresorbable scaffolds and the Kounis hypersensitivity-associated acute thrombotic syndrome. *J Thorac Dis* 2017;**9**:1155–1164.
27. Dean L. *Blood and the cells it contains*. National Center for Biotechnology Information (US); 2005.
28. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 2009;**23**:177–189.
29. Zytologie, allgemeine Histologie, mikroskopische Anatomie herausgegeben von Werner Linß, Jochen Fanghäne, 4. November 1998, ISBN: 3110140322
30. Yun S-H, Sim E-H, Goh R-Y, Park J-I, Han J-Y. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *BioMed Res Int* 2016;**2016**.
31. Flaumenhaft R. Molecular Basis of Platelet Granule Secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;**23**:1152–1160.
32. Stenberg PE, Shuman MA, Levine SP, Bainton DF. Redistribution of alpha-granules and their contents in thrombin-stimulated platelets. *J Cell Biol* 1984;**98**:748–760.
33. Rodvien R, Mielke CH. Role of Platelets in Hemostasis and Thrombosis. *West J Med* 1976;**125**:181–186.
34. Frink RJ. *Thrombosis and the Injurious Agent*. Heart Research Foundation; 2002.
35. Interlandi G, Yakovenko O, Tu A-Y, Harris J, Le J, Chen J, López JA, Thomas WE. Specific electrostatic interactions between charged amino acid residues regulate binding of von Willebrand factor to blood platelets. *J Biol Chem* 2017:jbc.M117.797456.
36. Hantgan RR, Hindriks G, Taylor RG, Sixma JJ, Groot P de. Glycoprotein Ib, von Willebrand factor, and glycoprotein IIb:IIIa are all involved in platelet adhesion to fibrin in flowing whole blood. *Blood* 1990;**76**:345–353.
37. Hayward CPM, Furmaniak-Kazmierczak E, Cieutat A-M, Moore JC, Bainton DF, Nesheim ME, Kelton JG, Côté G. Factor V Is Complexed with Multimerin in Resting Platelet Lysates and Colocalizes with Multimerin in Platelet α -Granules. *J Biol Chem* 1995;**270**:19217–19224.
38. Tracy PB, Nesheim ME, Mann KG. Coordinate binding of factor Va and factor Xa to the unstimulated platelet. *J Biol Chem* 1981;**256**:743–751.
39. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2011;**105**.
40. May AE, Seizer P, Gawaz M. Platelets: Inflammatory Firebugs of Vascular Walls. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;**28**:s5–s10.
41. Platelet-derived interleukin 1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine production. *J Exp Med* 1991;**174**:785–790.
42. Kasper B, Brandt E, Bulfone-Paus S, Petersen F. Platelet factor 4 (PF-4)-induced neutrophil adhesion is controlled by src-kinases, whereas PF-4-mediated exocytosis requires the additional activation of p38 MAP kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *Blood* 2004;**103**:1602–1610.
43. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999;**79**:1283–1316.
44. Aoki M, Morishita R, Taniyama Y, Kida I, Moriguchi A, Matsumoto K,

- Nakamura T, Kaneda Y, Higaki J, Ogihara T. Angiogenesis induced by hepatocyte growth factor in non-infarcted myocardium and infarcted myocardium: up-regulation of essential transcription factor for angiogenesis, ets. *Gene Ther* 2000;**7**:417–427.
45. Gawaz M, Vogel S. Platelets in tissue repair: control of apoptosis and interactions with regenerative cells. *Blood* 2013;**122**:2550–2554.
46. Vaughn DE, Bjorkman PJ. The (Greek) Key to Structures of Neural Adhesion Molecules. *Neuron* 1996;**16**:261–273.
47. Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneemann M, Williams L, Romano M, Fruscella P, Panzeri C, Stoppacciaro A, Ruco L, Villa A, Simmons D, Dejana E. Junctional Adhesion Molecule, a Novel Member of the Immunoglobulin Superfamily That Distributes at Intercellular Junctions and Modulates Monocyte Transmigration. *J Cell Biol* 1998;**142**:117–127.
48. Liu Y, Nusrat A, Schnell FJ, Reaves TA, Walsh S, Pochet M, Parkos CA. Human junction adhesion molecule regulates tight junction resealing in epithelia. *J Cell Sci* 2000;**113 (Pt 13)**:2363–2374.
49. Weber C, Fraemohs L, Dejana E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007;**7**:467–477.
50. Sobocki T, Sobocka MB, Babinska A, Ehrlich YH, Banerjee P, Kornecki E. Genomic structure, organization and promoter analysis of the human F11R/F11 receptor/junctional adhesion molecule-1/JAM-A. *Gene* 2006;**366**:128–144.
51. Naik UP, Ehrlich YH, Kornecki E. Mechanisms of platelet activation by a stimulatory antibody: cross-linking of a novel platelet receptor for monoclonal antibody F11 with the Fc gamma RII receptor. *Biochem J* 1995;**310**:155–162.
52. Williams LA, Martin-Padura I, Dejana E, Hogg N, Simmons DL. Identification and characterisation of human Junctional Adhesion Molecule (JAM). *Mol Immunol* 1999;**36**:1175–1188.
53. Palmeri D, Zante A van, Huang C-C, Hemmerich S, Rosen SD. Vascular Endothelial Junction-associated Molecule, a Novel Member of the Immunoglobulin Superfamily, Is Localized to Intercellular Boundaries of Endothelial Cells. *J Biol Chem* 2000;**275**:19139–19145.
54. Ebnet K, Suzuki A, Ohno S, Vestweber D. Junctional adhesion molecules (JAMs): more molecules with dual functions? 11.
55. Kostrewa D, Brockhaus M, D'Arcy A, Dale GE, Nelboeck P, Schmid G, Mueller F, Bazzoni G, Dejana E, Bartfai T, Winkler FK, Hennig M. X-ray structure of junctional adhesion molecule: structural basis for homophilic adhesion via a novel dimerization motif. *EMBO J* 2001;**20**:4391–4398.
56. Bazzoni G, Martinez-Estrada OM, Mueller F, Nelboeck P, Schmid G, Bartfai T, Dejana E, Brockhaus M. Homophilic Interaction of Junctional Adhesion Molecule. *J Biol Chem* 2000;**275**:30970–30976.
57. Ostermann G, Weber KSC, Zerneck A, Schröder A, Weber C. JAM-1 is a ligand of the β_2 integrin LFA-1 involved in transendothelial migration of leukocytes. *Nat Immunol* 2002;**3**:151–158.
58. Gumbiner BM. Cell Adhesion: The Molecular Basis of Tissue Architecture and Morphogenesis. *Cell* 1996;**84**:345–357.
59. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J Cell Biol* 1993;**123**:1777–1788.

60. Furuse M, Fujita K, Hiiiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and -2: Novel Integral Membrane Proteins Localizing at Tight Junctions with No Sequence Similarity to Occludin. *J Cell Biol* 1998;**141**:1539–1550.
61. Liu Y. Human JAM regulates TJ resealing. 12.
62. Wang Y, Zheng J, Han Y, Zhang Y, Su L, Hu D, Fu X. JAM-A knockdown accelerates the proliferation and migration of human keratinocytes, and improves wound healing in rats via FAK/Erk signaling. *Cell Death Dis* 2018;**9**.
63. Schmitt MMN, Fraemohs L, Hackeng TM, Weber C, Koenen RR. Atherogenic mononuclear cell recruitment is facilitated by oxidized lipoprotein-induced endothelial junctional adhesion molecule-A redistribution. *Atherosclerosis* 2014;**234**:254–264.
64. Woodfin A, Reichel CA, Khandoga A, Corada M, Voisin M-B, Scheiermann C, Haskard DO, Dejana E, Krombach F, Nourshargh S. JAM-A mediates neutrophil transmigration in a stimulus-specific manner in vivo: evidence for sequential roles for JAM-A and PECAM-1 in neutrophil transmigration. *Blood* 2007;**110**:1848–1856.
65. Ozaki H, Ishii K, Horiuchi H, Arai H, Kawamoto T, Okawa K, Iwamatsu A, Kita T. Cutting Edge: Combined Treatment of TNF- α and IFN- γ Causes Redistribution of Junctional Adhesion Molecule in Human Endothelial Cells. *J Immunol* 1999;**163**:553–557.
66. Wojcikiewicz EP, Koenen RR, Fraemohs L, Minkiewicz J, Azad H, Weber C, Moy VT. LFA-1 Binding Destabilizes the JAM-A Homophilic Interaction During Leukocyte Transmigration. *Biophys J* 2009;**96**:285–293.
67. Shaw SK, Ma S, Kim MB, Rao RM, Hartman CU, Froio RM, Yang L, Jones T, Liu Y, Nusrat A, Parkos CA, Luscinskas FW. Coordinated Redistribution of Leukocyte LFA-1 and Endothelial Cell ICAM-1 Accompany Neutrophil Transmigration. *J Exp Med* 2004;**200**:1571–1580.
68. Weber C. Novel mechanistic concepts for the control of leukocyte transmigration: specialization of integrins, chemokines, and junctional molecules. *J Mol Med* 2003;**81**:4–19.
69. Kornecki E, Walkowiak B, Naik UP, Ehrlich YH. Activation of human platelets by a stimulatory monoclonal antibody. *J Biol Chem* 1990;**265**:10042–10048.
70. Babinska A, Kedees MH, Athar H, Ahmed T, Batuman O, Ehrlich YH, Hussain MM, Kornecki E. F11-receptor (F11R/JAM) mediates platelet adhesion to endothelial cells: role in inflammatory thrombosis. *Thromb Haemost* 2002;**88**:843–850.
71. Azari BM, Marmur JD, Salifu MO, Ehrlich YH, Kornecki E, Babinska A. Transcription and translation of human F11R gene are required for an initial step of atherogenesis induced by inflammatory cytokines. *J Transl Med* 2011;**9**:98.
72. Azari BM, Marmur JD, Salifu MO, Cavusoglu E, Ehrlich YH, Kornecki E, Babinska A. Silencing of the F11R gene reveals a role for F11R/JAM-A in the migration of inflamed vascular smooth muscle cells and in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;**212**:197–205.
73. Klibanov AL. Ultrasound Contrast Materials in Cardiovascular Medicine: from Perfusion Assessment to Molecular Imaging. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;**6**.

74. Zhang Y-J, Bai D-N, Du J-X, Jin L, Ma J, Yang J-L, Cai W-B, Feng Y, Xing C-Y, Yuan L-J, Duan Y-Y. Ultrasound-guided imaging of junctional adhesion molecule-A-targeted microbubbles identifies vulnerable plaque in rabbits. *Biomaterials* 2016;**94**:20–30.
75. Curaj A, Wu Z, Rix A, Gresch O, Sternkopf M, Alampour-Rajabi S, Lammers T, Zandvoort M van, Weber C, Koenen RR, Liehn EA, Kiessling F. Molecular Ultrasound Imaging of Junctional Adhesion Molecule A Depicts Acute Alterations in Blood Flow and Early Endothelial Dysregulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;**38**:40–48.
76. Duden | Sin-gle | Rechtschreibung, Bedeutung, Definition, Synonyme, Herkunft https://www.duden.de/rechtschreibung/Single_Spiel (28 September 2018)
77. Duden | Nu-k-le-us | Rechtschreibung, Bedeutung, Definition, Herkunft <https://www.duden.de/rechtschreibung/Nukleus> (28 September 2018)
78. Duden | po-ly-morph | Rechtschreibung, Bedeutung, Definition, Synonyme, Herkunft <https://www.duden.de/rechtschreibung/polymorph> (28 September 2018)
79. Brody T. Chapter 19 - Biomarkers. In: Brody T, ed. *Clinical Trials (Second Edition)*. Boston: Academic Press; 2016. p377–419.
80. Schaaf CP, Zschocke J. *Basiswissen Humangenetik*. 2nd edition. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013.
81. Butler JM. Chapter 12 - Single Nucleotide Polymorphisms and Applications. In: Butler JM, ed. *Advanced Topics in Forensic DNA Typing: Methodology*. San Diego: Academic Press; 2012. p347–369.
82. rs790056 RefSNP Report - dbSNP - NCB <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs790056#publications> (5 February 2022)
83. rs2774276 RefSNP Report - dbSNP - NCB https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2774276#frequency_tab (6 February 2022)
84. Westra H-J, Peters MJ, Esko T, Yaghootkar H, Schurmann C, Kettunen J, Christiansen MW, Fairfax BP, Schramm K, Powell JE, Zernakova A, Zernakova DV, Veldink JH, Van den Berg LH, Karjalainen J, Withoff S, Uitterlinden AG, Hofman A, Rivadeneira F, Hoen PAC 't, Reinmaa E, Fischer K, Nelis M, Milani L, Melzer D, Ferrucci L, Singleton AB, Hernandez DG, Nalls MA, Homuth G, Nauck M, Radke D, Völker U, Perola M, Salomaa V, Brody J, Suchy-Dicey A, Gharib SA, Enquobahrie DA, Lumley T, Montgomery GW, Makino S, Prokisch H, Herder C, Roden M, Grallert H, Meitinger T, Strauch K, Li Y, Jansen RC, Visscher PM, Knight JC, Psaty BM, Ripatti S, Teumer A, Frayling TM, Metspalu A, Meurs JBJ van, Franke L. Systematic identification of trans-eQTLs as putative drivers of known disease associations. *Nat Genet* 2013;**45**:1238–1243.
85. GTEx Portal <https://www.gtexportal.org>
86. Rath D, Schaeffeler E, Winter S, Levertov S, Müller K, Droppa M, Stimpfle F, Langer HF, Gawaz M, Schwab M, Geisler T. GP1a Polymorphisms Are Associated with Outcomes in Patients at High Cardiovascular Risk. *Front Cardiovasc Med* 2017;**4**.
87. Stimpfle F, Bauer M, Rath D, Schaeffeler E, Schwab M, Gawaz M,

- Winter S, Geisler T. Variants of PEAR1 Are Associated With Outcome in Patients With ACS and Stable CAD Undergoing PCI. *Front Pharmacol* 2018;**9**.
88. Tokat B, Kurt O, Bugra Z, Ozturk O, Yilmaz-Aydogan H. Investigation of the monocyte diapedesis-related LFA-1 and JAM-A gene variants in Turkish coronary heart disease patients. *Meta Gene* 2013;**2**:1–10.
89. Ong KL, Leung RYH, Wong LYF, Cherny SS, Sham PC, Lam TH, Lam KSL, Cheung BMY. Association of F11 receptor gene polymorphisms with central obesity and blood pressure. *J Intern Med* 2008;**263**:322–332.
90. Department of Physiology, Istanbul Medeniyet University School of Medicine, Istanbul, Turkey, Caykara B, Alsaadoni H, Department of Molecular Medicine, Istanbul University Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine (ASDETAE), Istanbul, Turkey, Pence HH, Department of Medical Biochemistry, University of Health Sciences School of Medicine, Istanbul, Turkey, Pence S, Department of Physiology, University of Health Sciences School of Medicine, Istanbul, Turkey, Yilmaz Aydogan H, Department of Molecular Medicine, Istanbul University Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine (ASDETAE), Istanbul, Turkey, Tastekin D, Department of Clinical Oncology, Istanbul University Institute of Oncology, Istanbul, Turkey. Investigation of JAM-A (rs790056) and LFA-1 (rs8058823) gene variants in Turkish colorectal cancer patients. *Turk J Gastroenterol* 2019;**30**:872–876.
91. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects
92. ICH harmonized tripartite guideline: Guideline for Good Clinical Practice.
93. Jaremko M, Justenhoven C, Abraham BK, Schroth W, Fritz P, Brod S, Vollmert C, Illig T, Brauch H. MALDI-TOF MS and TaqMan® assisted SNP genotyping of DNA isolated from formalin-fixed and paraffin-embedded tissues (FFPET). *Hum Mutat* 2005;**25**:232–238.
94. Babinska A, Clement CC, Przygodzki T, Talar M, Li Y, Braun M, Wzorek J, Swiatkowska M, Ehrlich YH, Kornecki E, Watala C, Salifu MO. A peptide antagonist of F11R/JAM-A reduces plaque formation and prolongs survival in an animal model of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2019;**284**:92–101.
95. Ong KL, Leung RYH, Babinska A, Salifu MO, Ehrlich YH, Kornecki E, Wong LYF, Tso AWK, Cherny SS, Sham PC, Lam TH, Lam KSL, Cheung BMY. Elevated Plasma Level of Soluble F11 Receptor/Junctional Adhesion Molecule-A (F11R/JAM-A) in Hypertension. *Am J Hypertens* 2009;**22**:500–505.
96. Naik MU, Stalker TJ, Brass LF, Naik UP. JAM-A protects from thrombosis by suppressing integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ -dependent outside-in signaling in platelets. *Blood* 2012;**119**:3352–3360.
97. Shattil SJ. Integrins and Src: dynamic duo of adhesion signaling. *Trends Cell Biol* 2005;**15**:399–403.
98. Naik MU, Caplan JL, Naik UP. Junctional adhesion molecule-A suppresses platelet integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ signaling by recruiting Csk to the integrin-c-Src complex. *Blood* 2014;**123**:1393–1402.

7. Erklärungen zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde nach dem von Herrn Prof. Dr Tobias Geisler und Herrn PD Dr Dominik Rath entworfenen Studienkonzept im Universitätsklinikum Tübingen Innere Medizin III, Abteilung für Kardiologie und Angiologie, welche unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Meinrad Gawaz steht, durchgeführt.

Betreut wurde die Arbeit durch Herrn PD Dr. Dominik Rath.

Die Genotypisierung wurde durch Mitarbeiter des Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut für Klinische Pharmakologie (IKP) am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart durchgeführt.

Die verwendeten Daten wurden durch mich und weitere studentische Mitarbeiter nach Einweisung von Herrn Dr. Eick und Herrn PD Dr. Rath in eine Datenbank eingepflegt und so zur Verfügung gestellt.

Das Follow-Up wurde ebenfalls durch mich und andere studentische Mitarbeiter der Arbeitsgruppe telefonisch oder postalisch durchgeführt.

Die statistischen Analysen erfolgten durch mich und Herrn PD Dr. Dominik Rath.

Ich versichere hiermit die Dissertation eigenständig unter Anleitung von Herrn PD Dr. Dominik Rath verfasst zu haben.

Des Weiteren versichere ich keine anderen Quellen, als die angegebenen, verwendet zu haben.

8. Anhang

8.1. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** : Entstehung der subendothelialen Plaque (A, B) mit letztendlicher Plaque-Ruptur (C)⁸ (Lizenz-Nr.: 5021290491635) 9
- Abbildung 2**: Elektronenmikroskopische Darstellung eines Thrombozyten²⁹ (Lizenz-Nr.: 1112841-1) 15
- Abbildung 3**: Aufbau von JAM-A 20
- Abbildung 4**: Transmigration von Leukozyten durch Endothel⁴⁹ (Lizenz-Nr.: 5025850115564) 23
- Abbildung 5**: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten des kombinierten Endpunktes (rs790056) 37
- Abbildung 6**: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten eines Todesfalls (rs790056) 38
- Abbildung 7**: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten eines Myokardinfarktes (rs790056) 39
- Abbildung 8**: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten einer klinisch relevanten Blutung (rs790056) 40
- Abbildung 9**: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten des kombinierten Endpunktes (rs2774276) 41
- Abbildung 10**: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten eines Todesfalls (rs2774276) 42

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten eines Myokardinfarktes (rs2774276) 43

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten einer klinisch relevanten Blutung bei (rs2774276) 44

8.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Genetisch relevante Informationen zu rs790056 und rs2774276 27

Tabelle 2: Basischarakteristika der Kohorte (rs790056) 33

Tabelle 3: Basischarakteristika der Kohorte (rs2774276) 35

Tabelle 4: Ereignisrate 46

Tabelle 5: Multivariate Cox-Regressionsanalyse 48

8.3. Danksagung

An erster Stelle möchte ich den Menschen danken die mir das Anfertigen dieser interessanten Arbeit ermöglicht haben.

Dieser Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Tobias Geisler, der mir diese Arbeit überlassen und mich währenddessen unterstützt hat und Herrn Prof. Dr. med. Meinrad Gawaz, ärztlicher Direktor der Abteilung für Kardiologie und Angiologie, für die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Abteilung zu schreiben.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer Herrn PD Dr. Dominik Rath für seine stetige Unterstützung, die guten Ratschläge und die Hilfe bei den statistischen Auswertungen.

Auch bei der gesamten AG Geisler bedanke ich mich für die freundliche und stets kollegiale Zusammenarbeit.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Heike Altgelt und Peter Revering, die mich mein ganzes Studium und auch während des Anfertigens dieser Arbeit in jeglicher Situation begleitet, motiviert und unterstützt haben.