

# Bedeutung von Polymorphismen für venöse und arterielle Thrombosen

## Prädiktiver Nutzen der häufig untersuchten Polymorphismen GP Ia C807T, GP IIIa T1565C, PAI-1 675 4G/5G und MTHFR C677T

Die zunehmende Verfügbarkeit molekulargenetischer Diagnostik hat in der Hämostaseologie in den letzten Jahren zu einem rasanten Wissenszuwachs geführt. Schätzungen zufolge existieren im menschlichen Genpool 11 Mio. Varianten, so genannte „single nucleotide polymorphisms“ (SNP) [16], welche leicht bestimmbar sind. Inwieweit bestimmte SNP neben den bislang bekannten Risikofaktoren in die Pathophysiologie arterieller und venöser Thrombosen involviert sind, wird derzeit intensiv untersucht und diskutiert. Differierende und mitunter widersprüchliche Angaben über den Grad einer mit einem SNP verbundenen Risikozunahme führen zu unklaren Empfehlungen zur Indikation für deren Untersuchung und im Fall einer Untersuchung zu Unterschieden in der Beurteilung und Therapieempfehlung.

Besonders intensiv wurden in den letzten Jahren Polymorphismen der beiden Plättchenrezeptoren Glykoprotein Ia-IIa (GPIaC807T) und HPA-1a/1b (GPIIbT1565C), des Fibrinolyseinhibitors PAI-1-4G/5G sowie der Methylenetetrahydrofolatreduktase (MTHFR-C677T) untersucht. **Tab. 1** gibt einen Überblick über die Frequenzen der verschiedenen Genvarianten in der Normalbevölkerung. Nachfolgend wird der prädiktive Nutzen dieser Polymorphismen für die klinische Manifestation venöser und arterieller Thrombosen beschrieben.

### Thrombozytärer Glykoprotein-Ia-IIa-Polymorphismus ( $\alpha_2\beta_1$ , OMIM 192974)

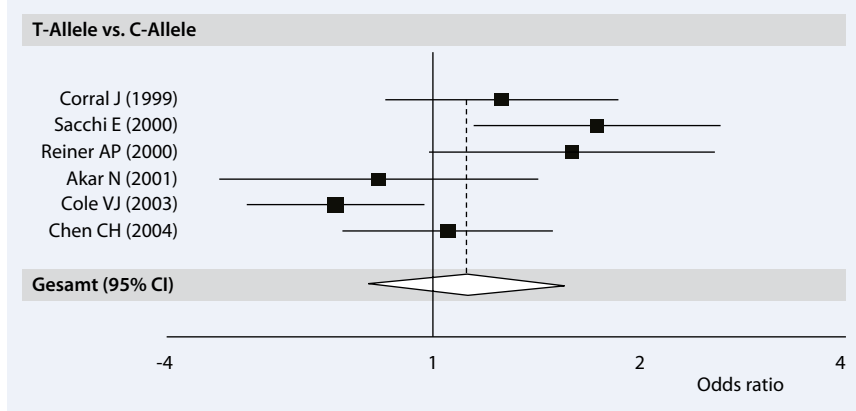
Thrombozyten spielen in der Pathogenese arterieller thrombembolischer Ereignisse eine entscheidende Rolle. Das pathophysiologische Korrelat einer instabilen Angina pectoris oder eines Myokardinfarkts ist der zum Gefäßverschluss führende Plättchentrombus. Über die membranständigen thrombozytären Glykoprotein-Ib-IX-Komplexe und den Glykoprotein-Ia-IIa-Komplex findet die Adhäsion der Thrombozyten an den Von-Willebrand-

Faktor und an Kollagen statt [18]. Mutationen, die zu einer Steigerung der Bindungsaffinität führen, könnten somit das Auftreten von arteriellen Thrombosen begünstigen. In beiden Glykoproteinrezeptoren konnten eine Reihe von Polymorphismen identifiziert werden. Der homozygote GP Ia 807TT-Genotyp kommt mit einer Häufigkeit von etwa 15% in der kaukasischen Bevölkerung vor [24]. Er induziert über eine gesteigerte Expression eine erhöhte Rezeptordichte auf der Plättchenoberfläche. Dies steigert die Reaktivität der Thrombozyten gegenüber Kollagen.

**Tab. 1** Genfrequenz und Funktion häufig bestimmter Polymorphismen

Polymorphismus	Frequenz der Genotypen in der Normalpopulation [%]		Funktion
Glykoprotein Ia (GP) C807T (OMIM +192974)	GPIa807CC (wt)	37 <sup>a</sup>	Plättchenrezeptor GPIa-IIa (Integrin $\alpha_2\beta_1$ ) Plättchenadhäsion
	GPIa807CT (het)	47 <sup>a</sup>	
	GPIa807T (homo)	15 <sup>a</sup>	
Glykoprotein IIIa (GP) T1565C (HPA-1, OMIM +173470.0006)	HPA-1a/1a (wt)	73 <sup>a</sup>	Plättchenrezeptor GPIIb-IIa (Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ ) Plättchenaggregation
	HPA-1a/1b (het)	24 <sup>a</sup>	
	HPA-1b/1b (homo)	2,4 <sup>a</sup>	
Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI)-1-675-4G/5G (OMIM 173360.0002)	4G/4G (wt)	31 <sup>b</sup>	Fibrinolyseinhibitor
	4G/5G (het)	47 <sup>b</sup>	
	5G/5G (homo)	22 <sup>b</sup>	
Methylenetetrahydrofolatreduktase (MTHFR) C677T (OMIM 607093.0003)	C/C (wt)	47 <sup>c</sup>	Schlüsselenzym des Methionin-Homocystein-Metabolismus
	C/T (het)	43 <sup>c</sup>	
	T/T (homo)	10 <sup>c</sup>	

wt Wildtyp, het heterozygot, homo homozygot, kursiv relevante Polymorphismen<sup>a</sup>Zotz et al. [24]<sup>b</sup>Jood et al. [9]<sup>c</sup>Kluijtmans et al. [10]



**Abb. 1** ▲ Metaanalyse von 7 Studien mit einem Maximum von 774 Personen und 1074 Kontrollen, Häufigkeit T-Allel: 36,33% bei Personen vs. 37,01 bei Kontrollpersonen: keine Assoziation zwischen *GPIaC807T*-Polymorphismus und Schlaganfall, T- vs. C-Allel: OR=1,11, 95%-KI=0,827–1,499. (Nach [14])

Die Datenlage hinsichtlich eines erhöhten Thrombembolierisikos ist widersprüchlich. Für die verschiedenen Phänotypen arterieller Thrombosen gibt es Studien, die ein moderates Risiko zeigen, und andere, die keine Assoziation finden. In einer Metaanalyse von Nikolopoulos et al. [14] konnte keine Assoziation zwischen dem *GPIa807TT*-Genotyp und Schlaganfällen nachgewiesen werden [36,33% bei Betroffenen vs. 37,01% bei Kontrollpersonen, relatives Risiko (odds ratio, OR) 1,11 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI]=0,827–1,499), s. **Abb. 1**]. Diskutiert wird, dass der *GP-Ia-IIa*-Polymorphismus nur dann einen prädisponierenden Risikofaktor für arterielle Thrombembolien darstellt, wenn bereits atheromatöse Läsionen vorhanden sind und insbesondere bei jüngeren Patienten ein höheres Risiko für kardiale Ereignisse induzieren könnte [24].

Für das venöse Thrombembolierisiko spielen *GP-Ia-IIa*-Polymorphismen keine Rolle [15]. Daher gibt es derzeit keine thrombembolische Phänotypen, die eine klare Indikation für die Untersuchung des *GPIa-IIa*-Polymorphismus rechtfertigen.

### HPA-1a/1b-Polymorphismus (früher $PI^{A1}$ und $PI^{A2}$ ) des GP-IIb-IIIa-Rezeptors (OMIM 173470.0006)

In der IIIa-Untereinheit des als Fibrin-/Fibrinogenrezeptors fungierenden Integrins GPIIb/IIIa ist ein funktionell relevanter Polymorphismus lokalisiert. Dieser *T1565C(HPA-1)*-Polymorphismus ver-

ursacht einen Austausch der Aminosäure Leucin (Leu) durch Prolin (Pro) in Position 33 der Glykoprotein-IIIa-( $\beta$ 3)-Untereinheit. Dadurch kommt es zu einer signifikanten Veränderung der Sekundärstruktur des Fibrinogenrezeptors. Die mit Leu33 und Pro33 korrespondierenden Genotypen werden als *HPA-1a (T196)* und *HPA-1b (C196)* bezeichnet. Das *HPA-1b*-Allel findet sich in der kaukasischen Bevölkerung bei etwa 27% der Individuen. **Tab. 1**, [24]).

Einen ersten klinischen Zusammenhang zwischen dem *HPA-1b*-positiven Status und akuten koronaren Ereignissen zeigten Weiss et al. [22]: Bei 39,4% der Patienten mit akuten koronaren Ereignissen ( $n=71$ ) lag ein *HPA-1b*-positiver Status vor, bei den Kontrollpersonen ( $n=68$ ) nur bei 19,1%. Wenn ausschließlich Patienten mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris <60 Jahre berücksichtigt wurden, erhöhte sich die OR von 2,8 auf 6,2 (50% vs. 14%,  $p=0,002$ ). Im Gegensatz dazu konnten Ridker et al. [18] jedoch einen Zusammenhang zwischen dem *HPA-1b*-Genotyp und dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses nicht nachweisen. In ihrer Studie hatten 374 von 14.916 initial gesunden Ärzten in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 8,6 Jahren einen Myokardinfarkt erlitten. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz des *HPA-1b*-Polymorphismus im Vergleich zu 704 altersentsprechenden Kontrollpersonen gefunden werden (25,2% vs. 26,4%). Eine Metaanalyse von 34 Studien [6] zeigte trotz statistischer Signifikanz ei-

nen nur schwachen Zusammenhang zwischen *HPA-1b* und koronarer Herzerkrankung (KHK) (9095 Fälle und 12.508 Kontrollen, OR=1,10, 95%-KI=1,03–1,18), wobei jedoch in weniger heterogenen Subgruppen mit jüngeren Kohorten ein höheres Risiko nachgewiesen werden konnte (OR=1,21, 95%-KI=1,05–1,38). **Abb. 2** zeigt aus der Metaanalyse eine Auswahl von Studien mit  $n>500$  (Fälle und Kontrollen). In einer Metaanalyse von Wu u. Tsonaglis [23] (7920 Patienten) wurde für eine koronare Herzerkrankung eine OR von 1,12 (95%-KI=1,01–1,24) nachgewiesen, jedoch kein erhöhtes Risiko für den Schlaganfall (OR=0,80, 95%-KI=0,62–1,04) [23]. Somit ist bis jetzt nicht eindeutig geklärt, inwieweit der *HPA-1*-Polymorphismus alleine oder in Kombination mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle thrombembolische Ereignisse begünstigt.

### PAI-1 675 4G/5G, Plasminogen-aktivatorinhibitor (OMIM 173360.0002)

Er ist ein Glykoprotein (48 kDa) und gehört zu den Serinproteaseinhibitoren. Plasminogenaktivatorinhibitor 1 reguliert durch irreversible Komplexbildung die Aktivität des Gewebeplasminogenaktivators (t-PA). Durch eine verminderte t-PA-Aktivität ließe sich daher bei erhöhten PAI-1-Plasmaspiegeln eine eingeschränkte Fibrinolyse und somit eine erhöhte Inzidenz thrombembolischer Ereignisse ableiten.

Erhöhte periphere PAI-Spiegel lassen sich beim *4G/5G*-Polymorphismus im *PAI-1*-Gen nachweisen. Dabei handelt es sich um eine Deletion eines G-Nukleotids im Promotorbereich des Gens. Aufgrund einer zusätzlichen Bindungsstelle für den Transkriptionsrezeptor findet sich beim *4G*-Allel eine höhere PAI-1-Aktivität als beim *5G*-Allel [4, 8]. Die Genfrequenzen betragen für *4G/4G* 31%, für *4G/5G* 47% und für *5G/5G* 22% (**Tab. 1**, [9]).

In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen hohen PAI-1-Konzentrationen und einer Thrombophilie gefunden, dennoch ist die Bewertung des PAI-1 als Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse bislang kontrovers. So legte die Studie von Boeckholdt

et al. [1] einen Zusammenhang zwischen dem 4G-Allel und einer milden Risikoerhöhung für einen Myokardinfarkt nahe (■ **Abb. 3**), der durch neuere Untersuchungen der VBIS-Gruppe nicht bestätigt werden konnte [21]. Als ein Grund hierfür wird die fehlende Abgrenzung von begleitenden Risikofaktoren wie erhöhten Lipidwerten, Insulinresistenz, Übergewicht usw. diskutiert. Ebenso besteht keine Assoziation zwischen Schlaganfall und dem Promotorpolymorphismus [9], vielmehr wird hier sogar ein protektiver Effekt des 4G-Allels diskutiert.

Bei venösen Thrombosen gilt der *PAI-1*-Polymorphismus auch homozygot nicht als unabhängiger Risikofaktor. In Kombination mit anderen Mutationen (Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-*G20210A*-Mutation u. a.) trägt er jedoch zu einer schwachen, aber signifikanten Erhöhung des Thromboserisikos bei [20]. Hier könnte man im Einzelfall eine Indikation für eine Untersuchung sehen, wenn bei klinisch manifester Thrombose oder hohem familiärem Risiko bereits eine Faktor-V-Leiden- oder Prothrombin-*G20210A*-Mutation nachgewiesen wurde. Weitere Phänotypen, für die eine Rolle des *PAI-1*-Polymorphismus diskutiert wird, sind gehäufte plazentare Thrombosen bei Präeklampsie und insbesondere dem HELLP-Syndrom. Aber auch hier stellt sich die Datenlage bezüglich des *PAI-1*-Polymorphismus widersprüchlich dar [12].

### **MTHFR-Polymorphismus C677T (OMIM 607093.0003)**

Seit über einem Jahrzehnt gilt eine (milde) Hyperhomocysteinämie als thrombophiler Risikofaktor. Zudem besteht eine Assoziation zwischen dem Homocysteinplasmaspiegel und einer Atherosklerose. Zu den erworbenen Ursachen erhöhter Homocysteinplasmaspiegel zählen Ernährungseinflüsse (Mangel an Folsäure an erster Stelle, Vitamin-B<sub>6</sub>- und Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel), Erkrankungen mit assoziierter Homocysteinämie (z. B. Niereninsuffizienz), Lebensstileinflüsse (Kaffee, Alkohol, Nikotin) und Medikamente (z. B. Methotrexat, Lipidsenker, Metformin, Omeprazol u. a.).

medgen 2008 · 20:223–229 DOI 10.1007/s11825-008-0109-8  
© Springer Medizin Verlag 2008

H. Seidel

### **Bedeutung von Polymorphismen für venöse und arterielle Thrombosen. Prädiktiver Nutzen der häufig untersuchten Polymorphismen GP Ia C807T, GP IIIa T1565C, PAI-1 675 4G/5G und MTHFR C677T**

#### **Zusammenfassung**

Die Polymorphismen der thrombozytären Glykoproteine Ia-IIa (GP Ia C807T) und HPA-1a/1b (GP IIIa T1565C), des Fibrinolyseinhibitors PAI-1 675 4G/5G sowie der Methylen-tetrahydrofolatreduktase MTHFR C677T werden immer wieder als Risikofaktoren für arterielle und venöse Thrombembolien diskutiert. Ihr prädiktiver Wert für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen ist jedoch aufgrund einer widersprüchlichen Datenlage unklar. Nach derzeitigem Kenntnisstand gehen die genannten Polymorphismen nicht gesichert mit einem erhöhten Thromboembolierisiko einher. Daher ist ihre Untersu-

chung zurzeit weder in der arteriellen noch in der venösen Thrombophiliendiagnostik indiziert. Aufgrund der hohen Prävalenzen dieser genetischen Merkmale bedarf es weiterer Untersuchungen, um die Grenzen zwischen Confoundereffekt und Risikofaktor zu definieren.

#### **Schlüsselwörter**

Venöse Thrombose · Myokardinfarkt · Plättchenrezeptorpolymorphismen · PAI-1 4G/5G-Polymorphismus · MTHFR C677T-Polymorphismus

### **Significance of polymorphisms for arterial or venous thromboembolic risk. Predictive use of frequently determined polymorphisms GP Ia C807T, GP IIIa T1565C, PAI-1 675 4G/5G, and MTHFR C677T**

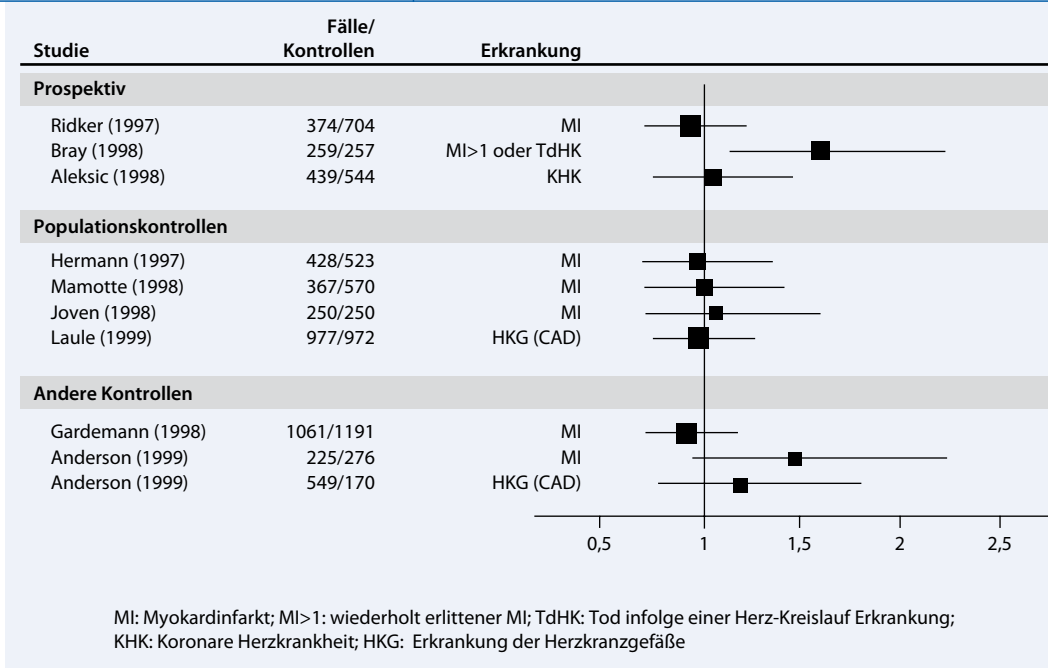
#### **Abstract**

The polymorphisms of the platelet glycoprotein Ia-IIa (GP Ia C807T) and HPA-1a/1b (GP IIIa T1565C), the fibrinolysis inhibitor PAI-1 -675 4G/5G, and methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR C677T are frequently discussed as genetic parameters for evaluating arterial or venous thromboembolic risk. However, due to currently inconsistent data, the predictive values of these polymorphisms are controversial. There is no clear evidence that the presence of one of these polymorphisms is associated with an increased risk for arterial or venous thromboembolism, which

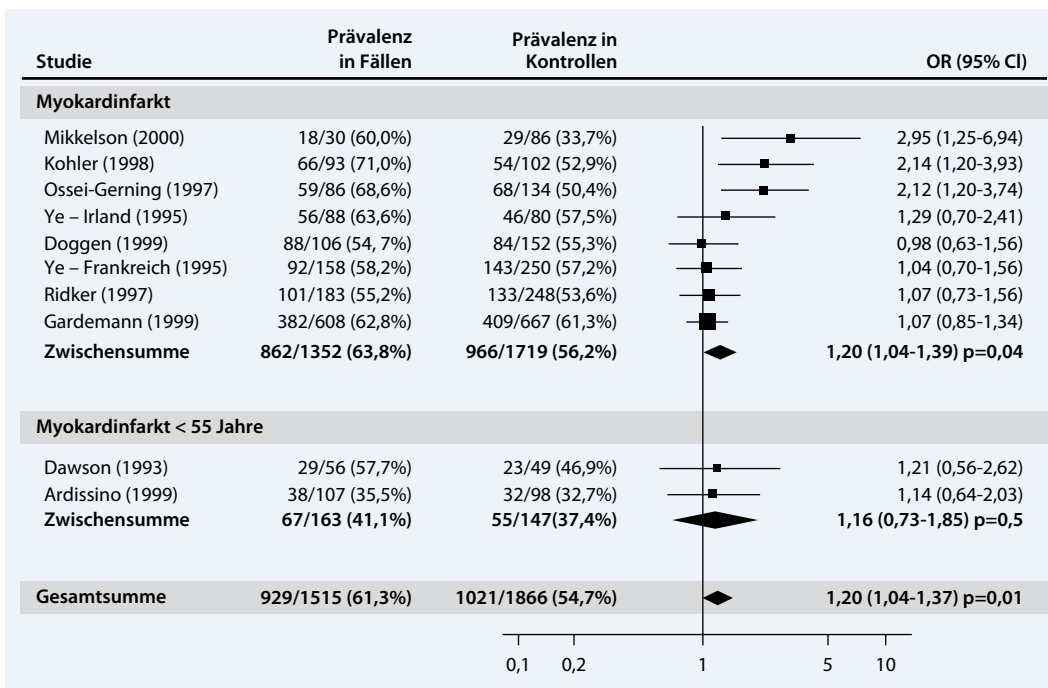
strongly argues against testing. Furthermore, the polymorphisms alone do not justify any treatment decisions for primary or secondary thromboprophylaxis. Because of the high prevalence of these polymorphisms, further, larger trials are required to differentiate between confounding effects and risk factors.

#### **Keywords**

Venous thromboembolism · Myocardial infarction · Platelet receptor polymorphisms · PAI-1 4G/5G genetic polymorphism · MTHFR C677T polymorphisms



**Abb. 2** ◀ Auswahl von Studien mit n>500 (Fälle und Kontrollen) aus einer Metaanalyse von 40 Studien (9095 Fälle und 12.508 Kontrollen): trotz statistischer Signifikanz nur schwacher Zusammenhang zwischen HPA-1b und KHK, OR=1,10 (95%-KI=1,03–1,18) bzw. OR=1,21 (95%-KI=1,05–1,38) für jüngere Kohorten. (Nach [6])



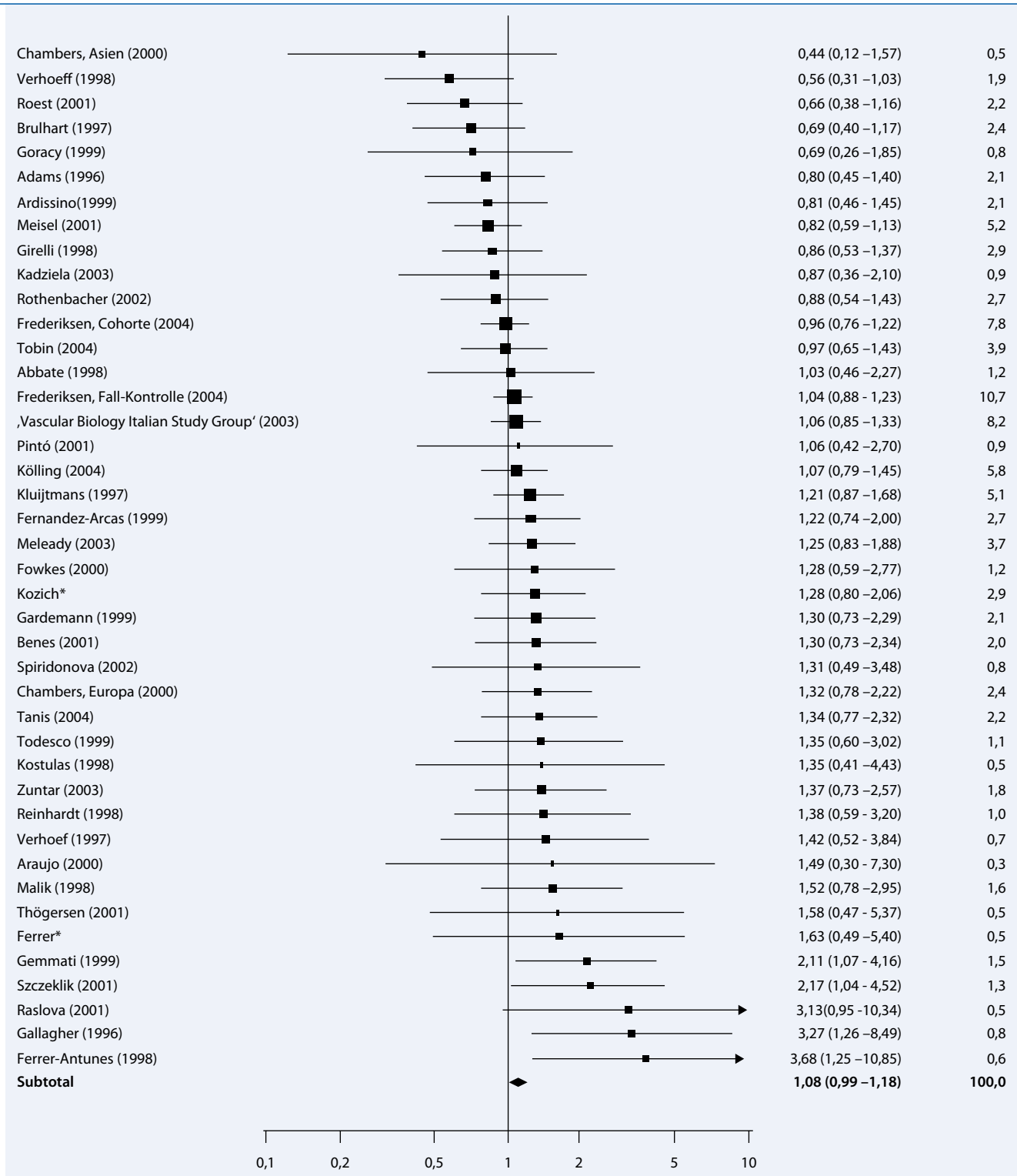
**Abb. 3** ◀ Metaanalyse von 10 Studien (929/1515 Patienten, 61%): erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt beim 4G/4G-Polymorphismus, OR=1,20, 95%-KI=1,04–1,37. (Nach [14])

Genetisch wird im Zusammenhang mit der Ausprägung des Homocysteinpiegels sehr häufig der *MTHFR-C677T*-Polymorphismus untersucht. Das *MTHFR*-Gen kodiert für ein Schlüsselenzym des Methionin-Homocystein-Stoffwechsels, die Methyltetrahydrofolatreduktase (MTHFR), welche die Synthese von 5-Methyltetrahydrofolat, einem Methyl donor für die Methioninsynthese und Vorläufer von S-Adenosylmethionin, katalysiert.

Der *MTHFR-C677T*-Austausch führt zu einem Austausch der Aminosäure Alanin in Position 222 durch Valin. Das so veränderte Enzym ist thermolabil mit der Folge einer Aktivitätsabnahme um 70%. Bei ausreichender Versorgung des Organismus mit Folsäure kommt diese Aktivitätsabnahme jedoch nicht zum Tragen, da Homocystein ausreichend remethyliert werden kann, ohne dass es dabei zu einem Anstieg des Homocysteinplasmaspiegels kommt.

Der heterozygote *MTHFR 677CT*-Genotyp ist mit einer Prävalenz von etwa 30–40% in der mitteleuropäischen Bevölkerung sehr häufig, die homozygote *MTHFR-677TT*-Variante wird bei etwa 5–15% gefunden [3].

Zwei Metaanalysen aus den Jahren 2001 (12 Fall-Kontroll-Studien, 5370 KHK-Patienten und 4961 Kontrollen [13]) und 2005 (80 Studien, 26.000 Fälle und 31.183 Kontrollen [11]) konnten keinen sicheren Zusammenhang zwischen KHK und dem



**Abb. 4** ▲ Europäische Studien aus einer Metaanalyse von 26.000 Fällen und 31.183 Kontrollen: kein Zusammenhang zwischen *MTHFR-C677T*-Polymorphismus und KHK, OR=1,14 (95%-KI=1,05–1,24) für Auswertung der *TT*- vs. *CC*-Genotypen; \* unveröffentlicht. (Nach [11])

*MTHFR-C677T*-Polymorphismus nachweisen (OR=1,18 bzw. 1,14). ■ **Abb. 4** zeigt die europäischen Studien aus dieser Metaanalyse.

Die VISP-Studie [19] ergab bei Schlaganfallpatienten mit erhöhtem Homocystein keinen Nutzen einer Therapie mit B-Vitaminen oder Folsäure. Weitere groß angelegte Studien [Second Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS-2), Norwegian Vitamin Trial (NORVIT) [2] und Heart Outcomes Prevention Evaluation-2 (HOPE-2)] [17] konnten keine signifikante Reduktion ihrer primären Endpunkte nachweisen. Allerdings wurde bei der HOPE-2-Studie als sekundärer Studienendpunkt eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen beobachtet.

Für venöse Thrombosen fanden Den Heijer et al. [5] in einer Metaanalyse (53 Studien, 8364 Fälle) einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Homocysteinspiegel und venösen Thrombosen. Sie zeigten ein 20% höheres Risiko für venöse Thrombosen beim *677TT*- als beim *677CC*-Genotyp. In Nordamerika allerdings beeinflusste der *677TT*-Genotyp das venöse Thromboserisiko nicht: ein Effekt, der vermutlich auf die seit 1998 eingeführte, generelle Folsäure Supplementierung von Grundnahrungsmitteln (v. a. Mehl) zurückzuführen ist. Dies erlaubt den Schluss, dass eine Folsäuresupplementierung das Risiko für venöse Thrombosen reduzieren kann, was für die klinische Praxis und das öffentliche Gesundheitswesen von immenser Bedeutung wäre.

Die Studien sprechen dafür, dass der Homocysteinspiegel bedeutsamer ist als der *MTHFR-C677T*-Polymorphismus bzw. Letzterer ein Risiko modifizierenden Einfluss nur bei einem Folsäuremangel mit Hyperhomocysteinämie hat. Hier fehlen bisher ausreichend große Studien, um eine einheitliche Empfehlung aussprechen zu können.

### Konsequenzen für die klinische Indikation der SNP-Untersuchung und die Therapie

Die beschriebenen Polymorphismen führen allein aufgrund ihrer hohen Prävalenzen in Normalpopulationen entsprechend häufig zu positiven Ergebnissen, ohne dass sich hierfür ein höheres Thromb-

embolierisiko und demzufolge Therapiekonsequenzen im Sinne einer Primär- oder Sekundärprävention ableiten lassen. Daher kann kein generelles Routine-screening dieser Polymorphismen empfohlen werden, zumal aufgrund ihres eingeschränkten prädiktiven Werts eine Einstufung als alleiniger Risikofaktor nicht gerechtfertigt ist.

Für die Einschätzung eines erhöhten Thrombembolierisikos sind immer die Eigen- und Familienanamnese der Patienten entscheidend. Die Untersuchung der oben genannten Polymorphismen sollte auf besondere Einzelfälle beschränkt werden, z. B. wenn die Familienanamnese bei intrafamiliärer Segregation des Phänotyps ein eindeutig erbliches Risiko erkennen lässt und keine anderen Ursachen gefunden werden konnten. So kann unter diesen Vorgaben beispielsweise eine Bestimmung des *GP-Ia-IIa*-Polymorphismus bei jüngeren Patienten mit nachgewiesener Atherosklerose oder nach Myokardinfarkt sinnvoll sein oder z. B. die Untersuchung des *HPA-1a/1b*-Polymorphismus bei Patienten mit rezidivierenden In-Stent-Stenosen, wenn dadurch die Indikation für ein individuelles Therapieregime gefestigt werden kann. Als arterieller und venöser Risikofaktor für eine Thrombembolie ist die molekulargenetische Untersuchung des *MTHFR-C677T*-Polymorphismus nur in Verbindung mit einer gleichzeitig vorliegenden, persistierenden Hyperhomocysteinämie sowie der Kenntnis der zugrunde liegenden Plasmaspiegel von Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub> und Vitamin B<sub>12</sub> sinnvoll.

Um die klinische Bedeutung der oben genannten Polymorphismen besser zu erfassen, bedarf es weiterer Studien, die in der Lage sind, mögliche Subphänotypen zu identifizieren, die von einer molekularen Diagnostik dieser Polymorphismen profitieren.

### Korrespondenzadresse

**Dr. H. Seidel**

Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin,  
Universitätsklinikum Bonn,  
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn  
holger.seidel@ukb.uni-bonn.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AH et al. (2001) Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 104: 3063–3068
- Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM et al. (2006) NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 354: 1578–1588
- Cortese C, Motti C (2001) *MTHFR* gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. *Public Health Nutr* 4: 493–497
- Dawson S, Wiman B, Hamsten A et al. (1993) The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (*PAI-1*) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 268: 10.739–10.745
- Den Heijer M, Lewington S, Clarke R (2005) Homocysteine, *MTHFR* and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Hemost* 3: 292–299
- Di Castelnuovo A, De Gaetano G, Donati MB et al. (2001) Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism *PLA1/PLA2* and coronary risk: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 85: 626–633
- Elices MJ, Hemmler ME (1989) The human integrin VLA-2 is a collagen receptor on some cells and a collagen/laminin receptor on others. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 9906–9910
- Eriksson P, Kallin B, Van't Hooft FM et al. (1995) Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 1851–1855
- Jood K, Ladenvall P, Tjærnlund-Wolf A et al. (2005) Fibrinolytic gene polymorphism and ischemic stroke. *Stroke* 36: 2077–2081
- Kluijtsmans LA, Den Heijer M, Reitsma PH et al. (1998) Thermolabile methyltetrahydrofolate reductase and factor V Leiden in the risk of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 79: 254–258
- Lewis SJ, Ebrahim S, Davey Smith G (2005) Meta-analysis of *MTHFR 677C→T* polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ* 331: 1053
- Muetze S, Eggermann T, Leeners B et al. (2007) The 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 gene is not associated with HELLP syndrome. *J Thromb Thrombolysis* Dec 6 [Epub ahead of print]
- Nakai K, Itoh C, Nakai K et al. (2001) Correlation between *C677T MTHFR* gene polymorphism, plasma homocysteine levels and the incidence of CAD. *Am J Cardiovasc Drugs* 1: 353–361
- Nikolopoulos GK, Tsantes AE, Bagos PG et al. (2007) Integrin, alpha 2 gene *C807T* polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Thromb Res* 119: 501–510
- Okumus G, Kiyani E, Arseven O et al. (2007) Platelet glycoprotein *la 807 C/T* and *873G/A* polymorphisms in patients with venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 13: 101–103
- Propping P (2004) Genetische Diagnostik vor dem Hintergrund von Millionen Polymorphismen. *Dtsch Arztebl* 101: A3100–A3101
- Ray JG, Kearon C, Yi Q et al. (2007) Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE-2) Investigators. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146: 761–767

18. Ridker PM, Hennekens CH, Schmitz C et al. (1997) PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis. *Lancet* 349: 385–388
19. Toole JF, Mailnow MR, Chambless LE et al. (2004) Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomised controlled trial. *JAMA* 291: 565–575
20. Tsantes A, Nikolopoulos GK, Bagos PG et al. (2007) Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 97: 907–913
21. Vascular Biology Italian Study Group (2003) No evidence of association between prothrombotic gene polymorphisms and the development of acute myocardial infarction at a young age. *Circulation* 107: 1117–1122
22. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M et al. (1996) A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 334: 1090–1094
23. Wu AH, Tsongalis GJ (2001) Correlation of polymorphisms to coagulation and biochemical risk factors for cardiovascular diseases. *Am J Cardiol* 87: 1361–1366
24. Zotz RB, Winkelmann BR, Müller C et al. (2005) Association of polymorphisms of platelet membrane integrins alpha IIb(beta)3 (HPA-1b/P1) and alpha2(beta)1 (alpha807TT) with premature myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 3: 1522–1529

Hier steht eine Anzeige.

