

Jahrbuch der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

*Heinrich Heine*  
HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT  
DÜSSELDORF

2006/2007

*Heinrich Heine*



**Jahrbuch der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
2006/2007**



**Jahrbuch der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
2006/2007**

**Herausgegeben vom Rektor  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Univ.-Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch**

**Konzeption und Redaktion:  
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth**

© Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2007  
Einbandgestaltung: Wiedemeier & Martin, Düsseldorf  
Titelbild: Schloss Mickeln, Tagungszentrum der Universität  
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen  
Beratung: Friedrich-K. Unterweg  
Satz: Friedhelm Sowa, L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X  
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg  
Gesetzt aus der Adobe Times  
ISBN 3-9808514-5-1

## Inhalt

<b>Vorwort des Rektors</b> .....	11
<b>Gedenken</b> .....	17
<b>Rektorat</b> .....	19
ANNIKA MORCHNER, RAIMUND SCHIRMEISTER und ALFONS LABISCH (Rektor) Der Corporate-Identity-Prozess an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	21
ULF PALLME KÖNIG (Kanzler) Grundsätzliche Überlegungen zu Perspektiven der Zentralen Universitäts- verwaltung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Zuge des Hoch- schulfreiheitsgesetzes .....	29
<b>Medizinische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	53
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	55
BERND NÜRNBERG (Dekan) Chancen und Herausforderungen einer sich wandelnden Hochschulmedizin	63
ANTONIA M. JOUSSEN Wieder lesen können? Möglichkeiten und Grenzen in der Therapie der altersbedingten Makuladegeneration .....	69
MICHAEL SCHÄDEL-HÖPFNER und JOACHIM WINDOLF Handchirurgie – Ein neues Fachgebiet am Universitätsklinikum Düsseldorf	83
UTE SPIEKERKÖTTER und ERTAN MAYATEPEK Angeborene Störungen der Fettsäureoxidation – Erfolge des Neugeborenen Screenings, Mausmodelle und Pathogenese .....	93
RÜDIGER E. SCHARF, ANDREA GERHARDT, VOLKER R. STOLDT und RAINER B. ZOTZ Klinische und experimentelle Thromboseforschung – Genetische Deter- minanten, molekulare Mechanismen und therapeutische Strategien bei thrombotischen Komplikationen .....	105

STEPHAN ROTH, HANS GEORG BENDER, WILFRIED BUDACH, PETER FEINDT, HELMUT ERICH GABBERT, RAINER HAAS, DIETER HÄUSINGER, WOLFRAM TRUDO KNOEFEL, CAROLIN NESTLE-KRÄMLING, HANS-JAKOB STEIGER, JÖRG SCHIPPER und KLAUS-WERNER SCHULTE	
Aktuelle Entwicklungen der interdisziplinären Krebstherapie .....	127
NORBERT GATTERMANN	
Eröffnung der Universitätstumorambulanz .....	155
<b>Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	163
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	165
PETER WESTHOFF (Dekan)	
Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät und die Herausforderungen der Zukunft .....	179
DETLEV RIESNER	
Infektiöse Moleküle: Viroide und Prionen .....	183
GEORG GROTH	
Strukturbestimmung von Proteinen als Schlüssel zum molekularen Mechanismus .....	215
THOMAS J. J. MÜLLER	
Multikomponenten- und Dominoreaktionen in der diversitätsorientierten Organischen Synthese .....	227
BETTINA M. PAUSE	
Emotionale Kommunikation mittels chemischer Signale .....	245
<b>Philosophische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	255
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	257
ULRICH VON ALEMANN (Dekan)	
Die Zukunft der Düsseldorfer Geistes- und Sozialwissenschaften: Zwischen Humboldt und Henkel, Heine und Heute .....	261
DIETRICH BUSSE	
Sprache – Kognition – Kultur	
Der Beitrag einer linguistischen Epistemologie zur Kognitions- und Kulturwissenschaft .....	267
PETER MATUSSEK	
Stille Blicke. Zur Naturlyrik des ‚vorkritischen‘ Goethe .....	281

GERHARD VOWE	
Mediatisierung? Mediendemokratie? Mediokratie?	
Ein theoretischer Ansatz auf dem Prüfstand .....	295
PETER H. HARTMANN und INGA HÖHNE	
Freizeitmuster und soziale Strukturen in Düsseldorf –	
Ein Weg zur Bestimmung neuer Zielgruppen.....	311
RALPH WEISS	
Nach dem „Deutschen Sommermärchen“ zurück im alltäglichen Politik-	
verdruss – Wie Medien politische Stimmungslagen beeinflussen und von	
welchen Kontexten der Medieneinfluss abhängt .....	333
<b>Gastbeitrag</b>	
ULRICH VON ALEMANN	
Vorwort zum Gastbeitrag von Lothar Schröder .....	349
LOTHAR SCHRÖDER	
Heinrich Heine: „Die Pragueise“ (1824) oder:	
Rekonstruktion eines spektakulären Handschriftenfonds .....	351
<b>Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	361
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	363
CHRISTOPH J. BÖRNER (Dekan)	
Strategische Positionierung und Profilierung von Universitäten	
und Fakultäten aus betriebswirtschaftlicher Sicht .....	365
H. JÖRG THIEME	
Soziale Marktwirtschaft – Denkfehler oder Gestaltungsdefekte? .....	381
GUIDO FÖRSTER	
Steuerliche Probleme bei der Abfindung von Pensionszusagen an	
Gesellschafter-Geschäftsführer einer GmbH .....	391
<b>Juristische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	407
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	409
JOHANNES DIETLEIN (Dekan)	
Die Düsseldorf Law School – Innovation im Zeichen des Hochschulfrei-	
heitsgesetzes .....	413
DIRK OLZEN	
Das Dr. med. Micheline Radzyner-Institut für Rechtsfragen der Medizin....	419

KARSTEN ALTENHAIN und MICHAEL HAIMERL Die Praxis der Urteilsabsprachen in Wirtschaftsstrafverfahren – Ergebnisse eines drittmittelfinanzierten juristischen Forschungsprojekts .....	421
DIRK LOOSCHELDERS und LOTHAR MICHAEL Zur Gründung eines Instituts für Versicherungsrecht .....	437
JOHANNES DIETLEIN Interessenkonflikte bei der Besetzung von Sparkassengremien .....	443
<b>Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.</b>	
OTHMAR KALTHOFF Jahresbericht 2006 .....	469
<b>Forscherverbünde der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
ANDREA VON HÜLSEN-ESCH, MONIKA GOMILLE, HENRIETTE HERWIG, CHRISTOPH AUF DER HORST, HANS-GEORG POTT, JOHANNES SIEGRIST und JÖRG VÖGELE Kulturelle Variationen und Repräsentationen des Alter(n)s .....	473
<b>Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
ANNETTE M. SCHMIDT Magnetoaktive weiche Materie – Von der Kombination magnetischer Zwerge mit flexiblen Kettenmolekülen .....	491
<b>Institute an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
<b><i>Das Düsseldorfer Institut für Außen- und Sicherheitspolitik</i></b>	
RALPH ALEXANDER LORZ und RAINER WINKLER Das Düsseldorfer Institut für Außen- und Sicherheitspolitik – Ein unabhängiges interdisziplinäres Forum an der Heinrich-Heine-Universität .....	505
<b><i>Institut „Moderne im Rheinland“</i></b>	
GERTRUDE CEPL-KAUFMANN Der „Arbeitskreis zur Erforschung der Moderne im Rheinland“ als An-Institut an der Heinrich-Heine-Universität .....	515
<b>Kooperationen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
<b><i>Konfuzius-Institut Düsseldorf</i></b>	
PETER HACHENBERG und LI XUETAO Das Konfuzius-Institut Düsseldorf an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V. – Gründung, Programm und Perspektiven .....	533

## **Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

KARL-ERICH JAEGER, WERNER HUMMEL und THORSTEN EGGERT evocatal GmbH – Eine neue Biotech-Firma aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	545
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

## **Zentrale Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

### *Universitäts- und Landesbibliothek*

IRMGARD SIEBERT Die Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf als Teil der Landesbibliotheksstruktur in Nordrhein-Westfalen .....	555
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### *Zentrum für Informations- und Medientechnologie*

STEPHAN OLBRICH und SEBASTIAN MANTEN Hochleistungsrechnen und parallele Programmierung: Service für sowie Gegenstand von Forschung und Lehre .....	575
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

## **Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

MAX PLASSMANN <i>Public Private Partnership</i> in der Nachkriegszeit – Das Rheinisch-Westfälische Institut für Übermikroskopie und die Medizinische Akademie Düsseldorf .....	593
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

## **Forum Kunst**

ANDREA VON HÜLSEN-ESCH Zum Sterben schön! Alter, Totentanz und Sterbekunst von 1500 bis heute – Eine Ausstellungsreihe in Nordrhein-Westfalen von September 2006 bis April 2007 .....	605
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

## **Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

ROLF WILLHARDT Chronik 2006/2007 .....	635
-------------------------------------------	-----

<b>Campus-Orientierungsplan</b> .....	653
---------------------------------------	-----

<b>Daten und Abbildungen aus dem Zahlenspiegel der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b> .....	659
--------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

<b>Autorinnen und Autoren</b> .....	673
-------------------------------------	-----



**RÜDIGER E. SCHARF, ANDREA GERHARDT, VOLKER R. STOLDT und RAINER B. ZOTZ<sup>1</sup>**

## **Klinische und experimentelle Thromboseforschung<sup>2</sup> – Genetische Determinanten, molekulare Mechanismen und therapeutische Strategien bei thrombotischen Komplikationen**

### **Einleitung**

Mit dem Hämostasesystem hat die Natur einen komplexen, fein ausgeklügelten Apparat entwickelt, der dafür sorgt, dass wir nicht schon bei banalen Schnittverletzungen verbluten. Dies setzt voraus, dass das Blutstillungssystem bei Bedarf *aktiviert* und nach erledigter Funktion wieder *inaktiviert* wird. Hierzu bedarf es genau gesteuerter Regelkreise, die blutstillungsfördernde Vorgänge und gegenläufige Prozesse in einem fein austarierten Gleichgewicht, der „hämostatischen Balance“, halten. Aber wie so viele Systeme in unserem Organismus hat auch der Hämostaseapparat seine Kehrseite: Wird nämlich die Blutstillung zur „falschen Zeit“ und am „falschen Ort“ in Gang gesetzt, kann in der Gefäßbahn ein Gerinnsel oder Blutpfropf, eben eine *Thrombose*, entstehen und in andere Gefäßabschnitte verschleppt werden (*Embolie*).

Die zur Thromboseentstehung führenden Ursachen und Vorgänge sind vielschichtig. In den vergangenen 15 Jahren konnte zunehmend der Nachweis erbracht werden, dass genetisch bedingte Determinanten die *Thrombogenese* fördern und daher heute als thrombosebegünstigende (*thrombophile*) Risikofaktoren zu bewerten sind. Die Existenz eines genetisch determinierten Thromboserisikos und die Analyse der molekularen Vorgänge, die eine Aktivierung des Hämostasesystems zur „falschen Zeit“ und am „falschen Ort“ auslösen, haben unser Verständnis der Thromboseentstehung, vor allem aber der *individuellen* Thrombosegefährdung in ungeahntem Ausmaß gefördert. Aus der Sequenz (i) „Identifizierung thrombophiler Risikofaktoren“, (ii) „molekulare und molekulargenetische Diagnostik“, (iii) „statistisch gesicherte Bewertung des jeweiligen Risikoprofils“ und (iv) „Stratifizierung des einzelnen Patienten entsprechend seinem Risiko- bzw. Gefährdungspotenzial“ ergeben sich eminent wichtige, evidenzbasierte Konsequenzen für individuell risikoadaptierte Behandlungsmaßnahmen zur Prävention, Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Komplikationen.

---

<sup>1</sup> Andrea Gerhardt wurde mit dem Habilitationspreis 2006 der Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V., Rainer B. Zotz mit dem Alexander-Schmidt-Preis 2001 der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und dem Edens-Preis 2006 der Eberhard-Igler-Stiftung ausgezeichnet.

<sup>2</sup> Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Scha 358/3-1; Sonderforschungsbereich 612, Teilprojekt B2) und Förderung von A.G. und R.B.Z. durch die Forschungskommission der Medizinischen Fakultät.

Zu diesem gesamten Themenkomplex hat unsere Arbeitsgruppe grundlagenorientierte, molekularepidemiologische, diagnostische und therapeutische Erkenntnisse beisteuern können, über die wir hier am Beispiel schwangerschaftsassoziierter Thrombosen und einer genetisch bedingten, gesteigerten Plättchen-Thrombogenität beim akuten Myokardinfarkt berichten.

## Das Thromboseproblem in Zahlen

1,3 Millionen Patienten, die in Westeuropa und den USA jährlich an einem akuten Herzinfarkt oder Schlaganfall sterben, und ca. 600.000 weitere Patienten, die allein in Deutschland pro Jahr eine tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose erleiden, davon 35.000 bis 40.000 Patienten pro Jahr, die an der gefürchteten Komplikation tiefer Venenthrombosen, nämlich einer Lungenarterienembolie, sterben, verdeutlichen *das* Thromboseproblem. Derartige Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken lassen die Auswirkungen auf die Volkswirtschaften und Gesundheitssysteme infolge von Behandlungskosten, Arbeitsausfall, Rehabilitationsprogrammen und Rentenmaßnahmen erahnen, spiegeln freilich nicht die Einbußen an Lebensqualität wider, die der betroffene Patient bzw. seine Angehörigen erfahren.

In Deutschland hat die Todesrate an Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems zwischen 1960 und 1988 von 39 auf 45 Prozent deutlich zugenommen und liegt derzeit bei 48 Prozent, wobei der akute Myokardinfarkt die häufigste und der zerebrale Insult die dritthäufigste Todesursache darstellen.<sup>3</sup> Vor diesem Hintergrund lassen sich die intensiven Anstrengungen verstehen,

- Ursachen der Thromboseentstehung aufzudecken,
- hochempfindliche und zugleich spezifische Methoden zur Thrombosedagnostik einzusetzen,
- neue antithrombotische Substanzen und Behandlungsverfahren zu entwickeln und
- Strategien zur Primär- und Sekundärprävention von Thrombosen und thromboembolischen Folgeereignissen zu entwerfen und umzusetzen.

## Zwei Arten von Thrombosen

Hervorgerufen wird eine Thrombose, wie eingangs dargestellt, durch einen „Blutpfropf“, der die Gefäßlichtung partiell oder komplett verschließen kann. Pathologisch-anatomisch und pathogenetisch haben wir zwischen Thrombosen im Venensystem und Thrombosen im arteriellen Gefäßschenkel unseres Kreislaufs zu unterscheiden. Die unmittelbaren Folgen einer Thrombose mit Einengung oder Verlegung des Gefäßlumens lassen sich auch für den medizinischen Laien nachvollziehen. Ist die Thrombose im tiefen Venensystem der Beine oder des Beckens, also den zum Herzen hinführenden Gefäßen lokalisiert, resultieren primär eine schmerzhaft Rötung und Schwellung. Spielt sich die Thrombose im arteriellen System, also den vom Herzen wegführenden Gefäßen ab, die sauerstoffreiches Blut zu den verschiedenen Geweben unseres Körpers transportieren, wird eine Durchblutungsstörung mit vermindertem Sauerstoffangebot an das betreffende Organ ausgelöst.

---

<sup>3</sup> Vgl. Statistisches Bundesamt (2004).

Hält die *Ischämie* an, geht das zu versorgende Gewebe zugrunde (*Nekrose*), es resultiert ein Infarkt z. B. eines Myokard- oder Hirnareals mit dem klinischen Bild eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls.

## Zwei Arten von Thrombosen – Zwei verschiedene Pathomechanismen

Morphologisches Substrat einer Venenthrombose ist ein *Fibringerinnsel*, das einer arteriellen Thrombose ein *Plättchen-Fibrin-Pfropf*. Die verschiedene Zusammensetzung der Thromben spiegelt unterschiedliche Entstehungsmechanismen wider.

Die *venöse Thrombogenese* resultiert aus einer abnormen Aktivierung plasmatischer Hämostasekomponenten, dem eigentlichen Gerinnungssystem. Auslösende Ursachen können Veränderungen des Blutflusses (*Stase*), Veränderungen der Venenwandung (*Entzündungsprozesse*) oder Veränderungen der Blutzusammensetzung mit gesteigerter Gerinnungsneigung (*Hyperkoagulabilität*) sein. Diese *Virchowsche Trias*<sup>4</sup> ist unvermindert aktuell und hat durch Aufklärung molekularer Mechanismen, die eine Hyperkoagulabilität hervorrufen, neuen Aufwind erfahren.<sup>5</sup>

Verglichen mit der Thromboseentstehung in den Venen ist die *arterielle Thrombogenese* ungleich komplexer. Sie wird dominiert vom thrombozytären System des Hämostaseapparats. Überwiegend sind es arteriosklerotische Gefäßwandläsionen, etwa Endothelzelldefekte mit konsekutiver Freilegung subendothelialer Strukturen, die den „Starter-Mechanismus“ zur Bildung von Plättchen-Fibrin-Thromben darstellen.<sup>6</sup> Hierbei spielen sich komplexe Wechselwirkungen zwischen zirkulierenden Plättchen und hoch thrombogenen Matrixproteinen der Gefäßwand ab. Auf die molekularen Mechanismen dieser Wechselbeziehung wird unten noch detailliert eingegangen. An dieser Stelle bleibt zunächst festzuhalten: (i) Unter physiologischen Bedingungen gewährleistet die Innenauskleidung der Gefäße, nämlich das intakte Endothel, eine wirksame *thromboresistente Barriere*, die Interaktionen zwischen zirkulierenden Thrombozyten und anderen Blutzellen mit der Gefäßwand verhindert. (ii) Demnach stellt die Bildung arterieller Thromben zumeist eine Komplikation arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen dar.

Bis vor kurzem wurde die Dynamik beider Prozesse als „fließender“ Übergang zwischen Arteriosklerose und arterieller Thrombusbildung gesehen, wie sich aus den Bezeichnungen *Atherothrombogenese* und *Thrombatherogenese* erkennen lässt. Aktuelle Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe und anderer Wissenschaftler zeigen jedoch, dass die zur Arteriosklerose führenden Läsionen und die Vorgänge, die eine arterielle Thrombose bedingen, konzeptionell getrennt betrachtet werden müssen.

## Zwei Arten von Thrombosen – Zwei verschiedene Behandlungsansätze

Zur Akuttherapie von Thrombosen stehen uns heute interventionelle oder operative Verfahren zur Verfügung, die – je nach Lokalisation, Alter und Ausdehnung des Thrombus – mit intravenöser oder intraarterieller Verabreichung thrombolytisch wirkender Substanzen kombiniert werden können. Voraussetzung für den Einsatz von Thrombolytika ist, dass keine Kontraindikationen (Blutungsneigung, Schwangerschaft) vorliegen.

<sup>4</sup> Vgl. Virchow (1856).

<sup>5</sup> Vgl. Scharf (1997), Zotz *et al.* (2003a) sowie Reitsma und Rosendaal (2007).

<sup>6</sup> Vgl. Scharf (1997) sowie Scharf (im Druck).

Bei der anschließenden antithrombotischen Therapie, etwa zur Sekundärprophylaxe eines Rezidivs, bestimmen die unterschiedlichen Pathomechanismen der Thromboseentstehung im venösen bzw. arteriellen Gefäßsystem, welche Substanzklassen eingesetzt werden. Antikoagulantien, also gerinnungshemmende Medikamente wie Heparine, Cumarine (z. B. Marcumar) oder neuerdings direkte Thrombininhibitoren, haben ihre Domäne in der Behandlung und Prophylaxe von tiefen Bein- und Beckenvenenthrombosen.<sup>7</sup>

Hingegen hat die medikamentöse Sekundärprophylaxe zur Vorbeugung eines erneuten Herzinfarkts bzw. Schlaganfalls vor allem die Plättchenfunktionshemmung zum Ziel. Die hierbei angewandten Stoffklassen, früher pauschal als „Thrombozytenaggregationshemmer“ bezeichnet, sind Acetylsalicylsäure (Aspirin) oder Clopidogrel (Iscover, Plavix).<sup>8</sup>

### **Evolutionsbiologischer Exkurs: Warum ist der Mensch überhaupt derart thrombosegefährdet?**

Die angeführten Daten zur Epidemiologie von Thrombosen bzw. thrombotischen und thromboembolischen Komplikationen lassen es gerechtfertigt erscheinen, dieser Frage auf den Grund zu gehen. Bemüht man sich um eine wissenschaftlich fundierte Antwort, gerät man leicht auf das unsichere Terrain von Spekulationen. Unter Hinweis auf die einführenden Aussagen dürfte es eher zielgerichtet sein, die aufgeworfene Frage zu modifizieren; etwa so: „Warum verfügt der Mensch über ein hochaktives und komplexes Hämostasesystem, das derart empfindlich reagiert?“

Hierzu ist es zunächst hilfreich, einzelne Komponenten des Hämostasesystems auf jeweilige Normbereiche und kritische Schwellenwerte hin zu betrachten. Dabei fällt auf, dass das Blutstillungspotenzial im Vergleich zu anderen biologischen Systemen unseres Organismus mit ungewöhnlicher Reservekapazität ausgelegt ist. Dies lässt sich exemplarisch für die Thrombozyten und den Gerinnungsfaktor VIII:C erläutern. Unsere normalen Thrombozytenwerte im Blut liegen zwischen 150.000 und 350.000/μl. Klinisch relevante Blutungen treten hingegen erst auf, wenn eine Thrombozytenkonzentration von 10.000/μl unterschritten wird. Auch der Faktor VIII:C, der bei Patienten mit klassischer Hämophilie A fehlt, weist ebenso wie andere Gerinnungsfaktoren eine mindestens zweifache Schwankung im Normbereich und eine fünf- bis siebenfache Reserve auf, bevor die Gefahr spontaner Blutungen droht. Warum sind also derartig große Reserven angelegt? Da die Natur keinen Luxus treibt, sind mögliche Antworten in der Evolutionsbiologie zu suchen.

Für den Erhalt der Spezies Mensch bestand offenbar der Evolutionsdruck, zu gewährleisten, dass ein Verbluten verhindert wird, bevor das fortpflanzungsfähige Alter erreicht ist. Dieser Evolutions- und Selektionsdruck dürfte sich vor ca. 125.000 bis 250.000 Jahren entfaltet haben. Unsere Vorfahren waren Jäger und Sammler und mussten sich gehörig körperlich anstrengen, um ihr Nahrungsminimum auch nur annähernd zu sichern. Quellen tierischer Eiweiße waren ausschließlich Wild und Fisch.

Wie sieht demgegenüber unsere Gegenwart aus? Wir verzehren Fleisch von Tieren, die wir zuvor gemästet haben. Wir bewegen uns deutlich weniger. Wir neigen zu Übergewicht. Wir konsumieren Genussmittel, die eindeutig die Arteriosklerose und das Gefäßrisiko fördern. Frauen im menstruationsfähigen Alter nehmen die Pille bzw. führen postmenopausal

<sup>7</sup> Vgl. Scharf (1997).

<sup>8</sup> Vgl. Scharf (1997).

eine Hormonersatztherapie durch, die zwar nicht unmittelbar Thrombosen auslöst, aber in Kombination mit anderen Risikofaktoren und Risikokonstellationen die individuelle Thrombosegefährdung erhöht. Vor allem werden wir deutlich älter. Noch um 1800 lag die mittlere Lebenserwartung zwischen 30 und 35 Jahren. Innerhalb von nur zwei Jahrhunderten hat sich die mittlere Lebenserwartung mehr als verdoppelt.

Dramatisch ist vor allem unser Bewegungsmangel. Während nach Schätzungen des Statistischen Bundesamts unsere Großelterngeneration um 1900 im Mittel ein Bewegungspensum von täglich 19,7 km absolvierte, liegt dieser Wert im Jahr 2004, nunmehr statistisch gesichert, bei 1,9 km pro Tag.<sup>9</sup> Innerhalb von nur drei Generationen hat sich unser Bewegungsumfang um 90 Prozent reduziert. Bezieht man in die Betrachtung ein, dass gerade Bewegung und körperliche Anstrengung die Gegenspieler unseres Gerinnungssystems, nämlich die Fibrinolysemechanismen, stimulieren, wird evident, welche Auswirkungen der geänderte Lebenswandel auf unser Hämostasesystem und damit unsere Thrombosegefährdung haben kann. Immobilisation bei mehrstündigen operativen Eingriffen oder Bewegungsarmut bei transkontinentalen Langstreckenflügen als zusätzliche Risikokonstellationen seien hier nur der Vollständigkeit halber angeführt.

Kurzum: Unser hochentwickeltes, hochaktives und mit ungewöhnlich hohen Reserven ausgelegtes Hämostasesystem, mit dem uns die Evolution vor über 100.000 Jahren ausgestattet hat, hat nicht Schritt halten können mit den eklatanten Änderungen unserer Ernährungsgewohnheiten und unseres Lebensstils. Auch unsere erhöhte mittlere Lebenserwartung hat ihren Preis: Das Älterwerden ist mit einem deutlich gesteigerten venösen Thromboserisiko assoziiert. Während die Thromboserate eines Neugeborenen bei 1:100.000 liegt, steigt sie jenseits des 60. Lebensjahres auf 1:1.000 an.<sup>10</sup>

## Aktuelle Konzepte zur Entstehung venöser Thrombosen

Die Entstehung tiefer Venenthrombosen wird heute als *multikausal* und *multifaktoriell* angesehen. Hierbei können *unspezifische* Gefährdungspotenziale (Alter, Übergewicht, Bewegungsmangel), *expositionelle* Risikokonstellationen (Immobilisation, Operationen, orale Kontrazeption, Hormonersatztherapie), *dispositionelle*, also genetisch bedingte Risikofaktoren sowie Risikodeterminanten, die erworben oder hereditär sind, zusammenwirken. Eine Übersicht gibt Tabelle 1. Neben bestimmten Krankheitsbildern, die geradezu regelhaft mit venösen Thromboembolien assoziiert sein können, etwa *Antiphospholipid-Syndrom*, *solide Tumoren* (Hirntumoren, Tumoren des Magen-Darm-Trakts und des Bronchialsystems) und *hämatologische Malignome* (aus dem Formenkreis der myeloproliferativen Syndrome) zählen auch Schwangerschaft und Wochenbettphase zu einer Risikokonstellation mit signifikant erhöhter Thrombosegefährdung.

## Thrombophilie

Als übergeordneten Begriff einer Thromboseneigung hat Rudolf Marx, der Doyen der Hämostaseologie in Deutschland, bereits 1952 – in Analogie zur Hämophilie – den inzwischen auch international üblichen Ausdruck „Thrombophilie“ eingeführt. Durch bioche-

<sup>9</sup> Vgl. Statistisches Bundesamt (2004).

<sup>10</sup> Vgl. Rosendaal (1999).

Erworben („expositionell“)	Hereditär („dispositionell“)	Erworben oder hereditär
Alter (über 60 Jahre)	G1691A-Mutation im F V-Gen	Hyperhomocysteinämie
Immobilisation	(Faktor V „Leiden“)	erhöhte Aktivitäten von
Operationen	G20210A-Mutation im F II-Gen	Fibrinogen
orale Kontrazeption	(Prothrombin-Mutation)	Faktor II
Thrombosen in der Vorgeschichte	G4/G5 Mutation im PAI-1-Gen	Faktor VII
Schwangerschaft	Antithrombin-Mangel	Faktor VIII:C
Wochenbett	Protein-C-Mangel	Faktor IX
Hormonersatztherapie	Protein-S-Mangel	Faktor XI
Tumorkrankheit	Dysfibrinogenämie	
Antiphospholipid-Syndrom		
myeloproliferative Syndrome		

Tabelle 1: Risikofaktoren und Risikokonstellationen für die Entstehung tiefer Venenthrombosen

mische Analytik, vor allem durch Identifikation genetisch determinierter Varianten plasmatischer und thrombozytärer Hämostasekomponenten, hat der Terminus „Thrombophilie“ inzwischen seine molekulare bzw. molekulargenetische Entsprechung gefunden. So hat sich in den letzten Jahren zeigen lassen, dass neben harmlosen Varianten kritische Punktmutationen (*single nucleotide polymorphisms*) in den kodierenden Genen bestimmter Gerinnungsfaktoren und Fibrinolysekomponenten bestehen, die eine *prokoagulatorische* bzw. *prothrombotische* Reaktion des Hämostaseapparats fördern – und somit das feinregulierte hämostatische Gleichgewicht „aus der Balance“ bringen und zur Thromboseneigung hin verschieben. In Analogie hierzu sind inzwischen prothrombotische Rezeptorvarianten der Blutplättchen identifiziert worden, die zu einer gesteigerten Thrombogenität führen können. Hierauf wird unter „Myokardinfarkt, Thrombozyten und Rezeptorpolymorphismen“ noch detailliert eingegangen.

Bestimmte kritische Mutationen mit thrombophilem bzw. prothrombotischem Phänotyp haben pathophysiologisch und diagnostisch somit die Bedeutung von *Risikoindikatoren*, zum Teil sogar von *Risikofaktoren* sowohl für die venöse als auch für die arterielle Thrombogenese. Während die *Prävalenzen* und *Allelfrequenzen* in verschiedenen ethnischen Gruppen inzwischen genau bekannt sind, herrschte bislang Unklarheit, ob, und wenn ja, welcher *prädiktive* Wert den genetisch determinierten Varianten einzelner Hämostasekomponenten zukommt. Prädiktive Quantifizierungen sind aber unerlässlich, um eine statistisch gesicherte Abschätzung der individuellen Thrombosegefährdung vornehmen zu können. Dies soll am Beispiel unserer Untersuchungen zur Genotyp-Phänotyp-Beziehung thrombophiler Risikofaktoren für die Entstehung venöser Thrombosen und ihrer embolischen Komplikationen während Schwangerschaft und Wochenbettphase erläutert werden.

## Schwangerschaftsassozierte Thrombosen

Venöse Thrombosen und thromboembolische Komplikationen wie Lungenarterienembolien tragen weltweit maßgeblich zur Morbidität und Mortalität in der Schwangerschaft und Postpartalphase bei.<sup>11</sup> Das Risiko thromboembolischer Ereignisse ist bei Schwangeren im Vergleich zu nichtgraviden Frauen gleichen Alters um etwa das Fünffache erhöht.

<sup>11</sup> Vgl. Greer (2000).

## Epidemiologie

Angaben zur Häufigkeit schwangerschaftsassoziierter Thrombosen zeigen erhebliche Unterschiede, die sich zum Teil auf Probleme bei der exakten Diagnostik tiefer Bein- und Beckenvenenthrombosen zurückführen lassen. Werden zur Bildgebung objektive diagnostische Verfahren (*farbkodierte Duplexsonographie, Phlebographie*, gegebenenfalls *Computertomographie*) eingesetzt, liegen die *Inzidenzraten* für Thrombosen während der Gravidität und Postpartalphase bei 1:1.000 bis 1:2.000 Schwangerschaften.<sup>12</sup> Lungenarterienembolien stellen in der westlichen Welt mit etwa 15 Prozent die häufigste Ursache der maternalen Mortalität in der Schwangerschaft dar.<sup>13</sup>

## Zielsetzung: Strategien zur Senkung des Thromboserisikos

Vor diesem Hintergrund ist zur Reduktion schwangerschaftsassoziierter venöser Thromboembolien eine Einschätzung der *individuellen* Thrombosegefährdung und – darauf aufbauend – eine statistisch gesicherte Stratifizierung zur risikoadaptierten Thromboembolieprophylaxe erforderlich. Voraussetzung für diese Risikostratifizierung sind primär genaue Kenntnisse zum *relativen Risiko* und zum *prädiktiven Wert* einzelner oder in Kombination vorhandener hereditärer und erworbener Risikodeterminanten einer venösen Thromboseneigung. Erst diese Daten erlauben eine Vorhersage der individuellen Thrombosewahrscheinlichkeit bei aktueller bzw. zukünftiger Schwangerschaft und bilden die Grundlage für eine *individuelle* risikoadaptierte Thromboembolieprophylaxe.

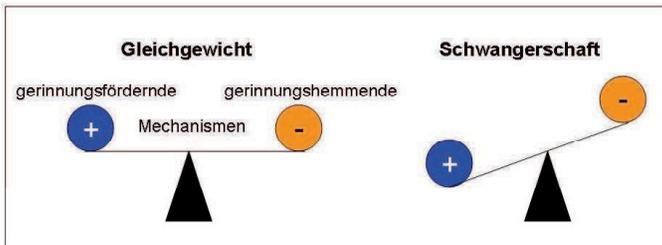


Abb. 1: Verlagerung des hämostatischen Gleichgewichts während der Schwangerschaft in Richtung thrombosefördernder Vorgänge

## Prädisposition

Die Gravidität an sich stellt bereits eine erworbene Risikokonstellation für eine venöse Thromboembolie dar (Tabelle 1). Außerhalb der Schwangerschaft steht das Hämostasesystem in einem dynamischen Gleichgewicht zwischen *gerinnungsfördernden* und *gerinnungshemmenden* Vorgängen. Im Verlauf einer normalen Schwangerschaft treten regelhaft thrombosebegünstigende Veränderungen ein, die das Hämostasesystems quasi „aus dem Gleichgewicht“ bringen.<sup>14</sup> (Abb. 1)

<sup>12</sup> Vgl. National Institutes of Health Consensus Development Conference (1986).

<sup>13</sup> Vgl. Greer (1999).

<sup>14</sup> Vgl. Zotz *et al.* (2003b).

Hierzu zählt in erster Linie die Zunahme des *prokoagulatorischen* Potenzials, gekennzeichnet durch den Anstieg der Gerinnungsfaktoren I, V und VIII:C sowie des von-Willebrand-Faktors. Zugleich kommt es im Verlauf einer Schwangerschaft zu einem Abfall der Aktivitäten von Protein S und Antithrombin, also des *Inhibitorpotenzials*, sowie zu einem Rückgang der *Fibrinolysekapazität*. Diese schwangerschaftsassozierten, gleichsam physiologischen Veränderungen im Hämostasemechanismus sind im Zusammenhang mit der bevorstehenden Geburt zu sehen und dürften eine evolutionsbedingte Adaptation unseres Blutstillungssystems an die bevorstehende Entbindung darstellen.<sup>15</sup> Von solchen „naturbedingten“ Abweichungen, also den hämostasefördernden Vorgängen im Laufe einer Schwangerschaft, sind andere belastende erworbene Risikodeterminanten abzugrenzen, die eine Thrombosegefährdung signifikant erhöhen. Hierzu zählen das Alter der Schwangeren (über 35 Jahre), Kaiserschnitt-Entbindung, Übergewicht (über 80 kg), Mehrfachschwangerschaften (vier oder mehr) und bereits in der Vorgeschichte aufgetretene tiefe Beinvenenthrombosen. Derartige Gefährdungspotenziale steigern das Risiko, ein thromboembolisches Ereignis in der Schwangerschaft bzw. Postpartalphase zu erleiden, signifikant.<sup>16</sup> Vor dieser komplexen Situation, gekennzeichnet durch schwangerschaftsassozierte, somit *expositionelle* Risikokonstellationen, stellt sich die Frage nach der pathogenetischen Bedeutung *dispositioneller*, also genetisch bedingter Einflussgrößen, auf die individuelle Thrombosegefährdung.

### Hereditäre Determinanten

Noch vor etwa 20 Jahren war die Bedeutung einer familiären Thromboseneigung, also einer *hereditären Thrombophilie*, in der Genese schwangerschaftsassoziierter venöser Thromboembolien nahezu unbekannt. Einzig der seltene angeborene *Antithrombin-Mangel* schien als Risikofaktor einer hereditären Thrombophilie von Bedeutung zu sein.<sup>17</sup> Diese Einschätzung hat sich in den vergangenen Jahren grundlegend geändert. So wurden seit 1994 weitere genetisch determinierte thrombophile Risikofaktoren identifiziert. Hierzu zählen neben den schon länger bekannten Mangelzuständen an *Antithrombin*, *Protein C* und *Protein S*<sup>18</sup> funktionell kritische *Punktmutationen* in den Genen bestimmter Gerinnungsproteine wie die G1691A-Mutation im Faktor-V-Gen (Faktor V „Leiden“)<sup>19</sup> und die G20210A-Mutation im Faktor-II-(Prothrombin)-Gen.<sup>20</sup>

Die Faktor-V-„Leiden“-Variante (benannt nach der holländischen Stadt) wird durch einen *single nucleotide polymorphism* in Exon 10 des kodierenden Gens mit Substitution von Guanin durch Adenin an Position 1691 (G1691A) hervorgerufen. Konsequenz dieser Punktmutation ist, dass in Position 506 des Faktor-V-Moleküls anstelle von Arginin nun Glutamin vorliegt (Abb. 2). Der Austausch eines einzigen Aminosäurebausteins bedingt ein funktionell abnormes Gerinnungsprotein; denn ausgerechnet die Position 506 ist eine wichtige Spaltstelle beim Abbau von aktiviertem Faktor V durch aktiviertes Protein C. So wird mutierter Faktor V „Leiden“ im Vergleich zu intaktem Faktor V zehnfach

<sup>15</sup> Vgl. Greer (1999) sowie Greer (2000).

<sup>16</sup> Vgl. Zotz *et al.* (2003b).

<sup>17</sup> Vgl. Greer (2000).

<sup>18</sup> Vgl. Seligsohn und Lubetsky (2001).

<sup>19</sup> Vgl. Bertina *et al.* (1994).

<sup>20</sup> Vgl. Poort *et al.* (1996).

langsamer inaktiviert.<sup>21</sup> Individuen mit Faktor-V-„Leiden“-Mutation weisen – auch ohne venöses thromboembolisches Ereignis in der Vorgeschichte – ein erhöhtes prokoagulatorisches Potenzial mit gesteigerter Thrombinbildung auf, das sich labordiagnostisch anhand molekularer Aktivierungsmarker des Gerinnungssystems erfassen lässt.<sup>22</sup> Die G20210A-Mutation des Prothrombin-Gens ist durch einen Basenaustausch in der nichttranslatierten 3'-UT-Region bedingt und mit einer erhöhten Prothrombinaktivität assoziiert.<sup>23</sup> Hierdurch wird gleichfalls eine vermehrte Bildung von Thrombin hervorgerufen. Beide hier vorgestellten Mutationen liefern Beispiele auf molekularer Ebene für eine Verlagerung des hämostatischen Gleichgewichts zugunsten eines prothrombotischen Zustands.

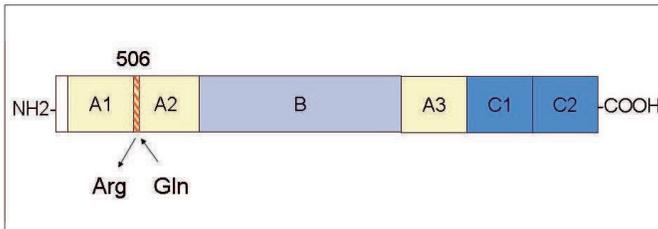


Abb. 2: Primärstruktur des Gerinnungsfaktor-V-Moleküls mit Austausch von Arginin gegen Glutamin an Position 506 infolge der G1691A-Mutation im Faktor-V-Gen (Faktor V „Leiden“)

### Gewichtung genetischer Risikofaktoren

Isoliert betrachtet bedingen die meisten genetischen Risikofaktoren wie die G20210A-Mutation des Prothrombin-Gens und die G1691A-Mutation des Faktor-V-Gens lediglich ein mildes Thromboserisiko. Erst die Kombination verschiedener hereditärer und/oder erworbener Risikofaktoren führt zur Manifestation eines thromboembolischen Ereignisses. So konnten wir und andere zeigen, dass etwa die Hälfte aller Patientinnen, die während der Schwangerschaft und Wochenbettphase eine venöse Thromboembolie erleiden, und etwa zehn Prozent der Bevölkerung Trägerinnen dieser genetisch determinierten Thrombophilie marker sind.<sup>24</sup> Die *Prävalenz*, also die Verbreitung, dieser hereditären Risikofaktoren ist in der Allgemeinbevölkerung somit relativ hoch (Faktor V „Leiden“ sieben bis acht Prozent, Prothrombinmutation um zwei Prozent). Die Präsenz eines hereditären Risikofaktors allein löst also keinesfalls eine tiefe Venenthrombose aus. Basierend auf der *Virchowschen Trias*<sup>25</sup> beruht die Ätiologie venöser thromboembolischer Ereignisse auch nach aktuellem Verständnis vielmehr auf dem *multifaktoriellen* und *multikausalen* Zusammenwirken erworbener und genetischer Risikofaktoren und daraus resultierender Gefährdungspotenziale.<sup>26</sup>

<sup>21</sup> Vgl. Seminov *et al.* (1999).

<sup>22</sup> Vgl. Zöller *et al.* (1996).

<sup>23</sup> Vgl. Poort *et al.* (1996).

<sup>24</sup> Vgl. Zotz *et al.* (2003a).

<sup>25</sup> Vgl. Virchow (1856).

<sup>26</sup> Vgl. Rosendaal (1999).

Exemplarisch für diesen Synergismus ist die Interaktion zwischen genetischen Risikofaktoren und Schwangerschaft: Bis zu unseren Studien<sup>27</sup> war das Thromboserisiko für einzeln oder in Kombination auftretende hereditäre thrombophile Risikodeterminanten wie Faktor V „Leiden“ und Prothrombinmutation in der Schwangerschaft nicht bekannt. In unseren Untersuchungen, die im *New England Journal of Medicine* publiziert wurden,<sup>28</sup> konnten wir zeigen, dass die Faktor-V-Mutation bei 43,7 Prozent der Patientinnen mit tiefer Venenthrombose während der Schwangerschaft und Postpartalphase gegenüber 7,7 Prozent bei gesunden Frauen (relatives Risiko 9,3), die Prothrombin-Mutation bei 17 Prozent der Patientinnen gegenüber 1,3 Prozent (relatives Risiko 15,2) und die Kombination von Faktor-V-Mutation und Prothrombinmutation bei 9,3 Prozent der Patientinnen gefunden wird (relatives Risiko 107).

Die im Rahmen unserer Untersuchungen ermittelten Thromboserisiken liefern damit erstmals statistisch gesicherte Grundlagen zur Abschätzung der *individuellen* Thrombosegefährdung in der Schwangerschaft (Tabelle 2). Weiterhin haben wir belegen können, dass isoliert vorhandene genetische Risikodeterminanten bei unselektierten Patientinnen lediglich ein mildes Thromboserisiko bedingen. So ist der Nachweis eines heterozygoten Faktors V „Leiden“ oder einer heterozygoten G20210A-Mutation des Prothrombin-Gens mit einem Thromboserisiko von ca. 1:400 Schwangerschaften (0,25 Prozent) bzw. 1:300 Schwangerschaften (0,33 Prozent) assoziiert, sofern keine venöse Thrombose bereits in der Vorgeschichte bestanden hat. (Abb. 3 A und B).<sup>29</sup> Das absolute Thromboserisiko ist somit niedrig. Bei der überwiegenden Mehrzahl dieser Frauen ist folglich kein spontanes thromboembolisches Ereignis während Schwangerschaft und Postpartalphase zu erwarten. Liegt kein genetischer thrombophiler Risikofaktor vor, ist von einer mittleren Thromboseinzidenz von 1:1.500 Schwangerschaften auszugehen (0,07 Prozent).

Diese Ergebnisse stützen das Konzept einer *multikausalen* Genese schwangerschaftsassoziierter Thrombosen als Folge einer Interaktion kombinierter Defekte bzw. als Folge eines Zusammentreffens *expositioneller* und *dispositioneller* Risiken.

Konstellation	Thromboserisiko	
kein genetischer Risikofaktor	0,07 %	1:1.500
Faktor-V-„Leiden“-Mutation	0,25 %	1:400
Prothrombinmutation	0,33 %	1:300
Faktor-V-„Leiden“- und Prothrombinmutation in Kombination	5,0 %	1:20

Tabelle 2: Thromboserisiko und statistisch gesicherte Abschätzung der individuellen Thrombosegefährdung in der Schwangerschaft (aus Gerhardt *et al.* 2000)

Bei kombiniertem Vorliegen beider thrombophiler Mutationen in heterozygoter Konstellation steigt das Thromboserisiko *überproportional* auf ca. ein thromboembolisches Ereignis bei jeder 20. Schwangerschaft an (Abb. 3 C).<sup>30</sup> Dies verdeutlicht, dass sich die Interaktion mehrerer Risikofaktoren nicht additiv, sondern multiplikativ auf das Thromboserisiko auswirkt. Aufgrund der hohen Prävalenz des kombinierten Vorliegens dieses

<sup>27</sup> Vgl. Gerhardt *et al.* (2000) sowie Gerhardt (2004).

<sup>28</sup> Vgl. Gerhardt *et al.* (2000).

<sup>29</sup> Vgl. Gerhardt *et al.* (2000) sowie Zotz *et al.* (2003b).

<sup>30</sup> Vgl. Gerhardt *et al.* (2000) sowie Gerhardt *et al.* (2003).

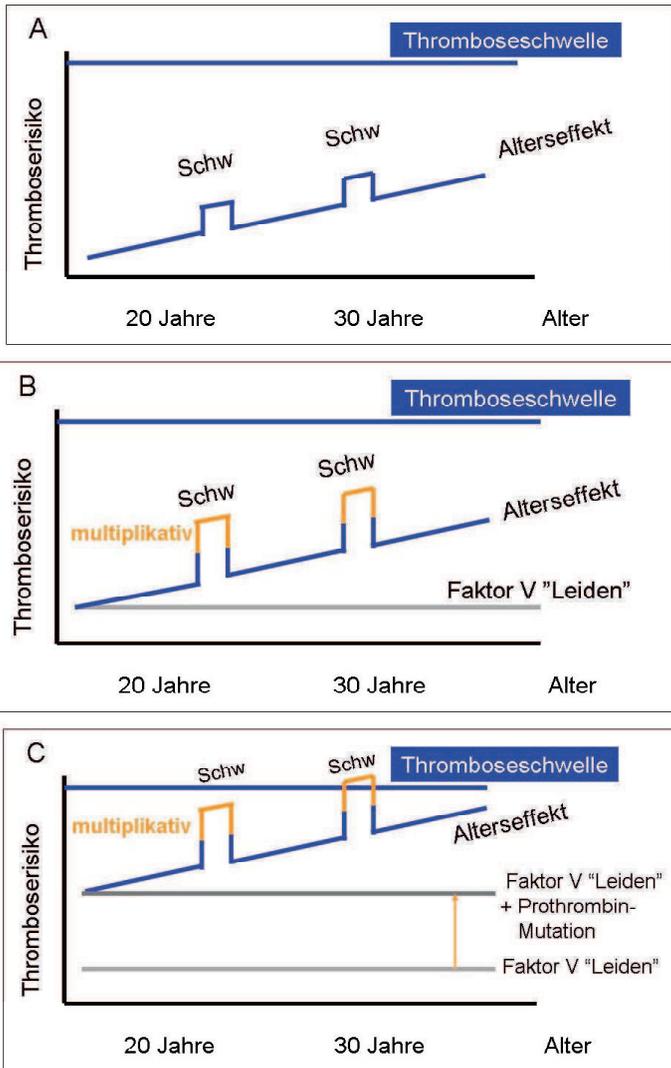


Abb. 3: Modell zur Illustration des Thromboserisikos. Dargestellt ist die Abhängigkeit von Alter und Schwangerschaft (Schw) mit einer Thromboseschwelle. (A) Das Basisrisiko ist mit 1:1.500 Schwangerschaften niedrig, die Thromboseschwelle wird nicht erreicht, folglich ist keine Thrombose in der Schwangerschaft zu erwarten. (B) Das isolierte Vorliegen eines Faktors V „Leiden“ oder einer Prothrombinmutation steigert das Risiko auf 1:400 bzw. 1:300. (C) Erst bei Kombination beider genetischer Risikofaktoren wird die Thromboseschwelle überschritten, das Thromboserisiko steigt auf 1:20 Schwangerschaften an.

Defektes in der Bevölkerung von ca. einem auf 1.000 Individuen hat dieses Ergebnis besondere Relevanz.

Angeichts der hohen Morbidität und Mortalität schwangerschaftsassoziierter thromboembolischer Komplikationen ist, wie oben dargestellt, zur Reduktion venöser Thromboembolien eine Einschätzung der *individuellen* Thrombosegefährdung und darauf aufbauend eine statistisch gesicherte Risikostratifizierung erforderlich. Hierzu lassen sich unsere Ergebnisse zur Thrombosewahrscheinlichkeit heranziehen,<sup>31</sup> die die Grundlage für eine *individualisierte* risikoadaptierte Thromboembolie-Prophylaxe bilden.

### Stellenwert der positiven Anamnese

Das absolute Thromboserisiko wird maßgeblich bestimmt durch eine positive Eigen- und/oder Familienanamnese für venöse thromboembolische Ereignisse und den Nachweis hereditärer und/oder erworbener thrombophiler Risikofaktoren. Eine bereits stattgehabte Thromboembolie ist *der* Risikoindikator *per se* für eine Schwangerschaftsthrombose.

So haben Frauen mit vorausgegangener venöser Thrombose ein erhöhtes Risiko für ein Thromboserezidiv während einer künftigen Schwangerschaft. Hierbei bestimmt insbesondere die Art der vorausgegangenen Thromboembolie (*idiopathisch* oder *in Risikosituation*) die weitere Thrombosegefährdung.

Unabhängig von einem thrombotischen Ereignis in der eigenen Vorgeschichte kommt einer positiven Familienanamnese (Thromboembolien bei Verwandten ersten und zweiten Grades) eine wesentliche Bedeutung zu. So weisen Mitglieder thrombophiler Familien eine höhere Prävalenz genetisch bedingter Mutationen und ein höheres relatives Risiko für eine venöse Thrombose auf als unselektierte Patienten mit gleichen thrombophilen Varianten oder Defekten.<sup>32</sup> Unabhängig vom jeweiligen genetischen Risikomarker sind Angehörige thrombophiler Familien zum Zeitpunkt der thromboembolischen Erstmanifestation im Mittel erheblich jünger als unselektierte Patienten mit Venenthrombosen.<sup>33</sup> Gleiches gilt für Thrombophiliefamilien, bei denen kein hereditärer Risikomarker diagnostiziert werden kann. Diese Befunde lassen vermuten, dass weitere, bislang nicht identifizierte hereditäre Risikofaktoren existieren. Es ist daher davon auszugehen, dass die Kombination einer positiven Familienanamnese und eines definierten genetischen Defekts mit einem höheren Risiko für eine Schwangerschaftsthrombose assoziiert ist als der Nachweis einer hereditären thrombophilen Mutation allein.<sup>34</sup>

### Medikamentöse Thromboembolie-Prophylaxe

Basierend auf den in unseren Studien ermittelten Thrombosewahrscheinlichkeiten für einzeln oder kombiniert vorhandene hereditäre Thrombophilie-Determinanten haben wir Empfehlungen zur *risikoadaptierten* Thromboseprophylaxe und -behandlung in Schwangerschaft und Puerperium erarbeitet.<sup>35</sup> Unsere Therapieempfehlungen sind primär nach Art der Eigenanamnese (keine bisherige Thrombose vs. Thrombose in der Vorgeschichte)

<sup>31</sup> Vgl. Gerhardt *et al.* (2000), Gerhardt *et al.* (2003) sowie Gerhardt (2004).

<sup>32</sup> Vgl. Zotz *et al.* (2003a).

<sup>33</sup> Vgl. Zotz *et al.* (2003a).

<sup>34</sup> Vgl. Gerhardt (2004).

<sup>35</sup> Vgl. Gerhardt *et al.* (2000) sowie Gerhardt *et al.* (2003).

und sekundär nach genetischen Risikodeterminanten und Art der Familienanamnese strukturiert. Hierbei muss das hohe schwangerschaftsassozierte Thromboserisiko bei Frauen aus thrombophilen Familien von dem relativ niedrigen Thromboserisiko nichtselektierter Patientinnen unterschieden werden.

### **Prophylaxe bei Patientinnen *ohne* vorausgegangenes thromboembolisches Ereignis**

Generell wird die Indikation zur Thromboseprophylaxe mit Heparin maßgeblich durch den Nachweis hereditärer Thrombophilie-Determinanten bestimmt.

- Patientinnen mit isoliertem heterozygotem Faktor V „Leiden“ oder Prothrombinmutation haben ein niedriges Risiko für eine Schwangerschaftsthrombose (1:400 bzw. 1:300 Schwangerschaften). Eine Heparinprophylaxe ist daher nicht indiziert. Individuelle Aspekte wie Adipositas oder Immobilisation können bei diesen Patientinnen allerdings für die Durchführung einer Prophylaxe sprechen.
- Patientinnen mit kombiniert heterozygoten Defekten von Faktor V „Leiden“ und Prothrombinmutation haben hingegen ein hohes Risiko für eine Schwangerschaftsthrombose (1:20 Schwangerschaften). Gleiches gilt für Frauen mit isoliertem homozygotem Faktor V „Leiden“ (1:80 Schwangerschaften). Für diese Patientinnen ist unter sorgfältiger Abwägung der Risiken eine Heparinprophylaxe (4.000 bis 5.000 IE<sup>36</sup> niedermolekulares (LMW-)Heparin pro Tag) über die Dauer der Schwangerschaft bis sechs Wochen postpartal indiziert.
- Patientinnen mit schweren Mangelzuständen an Protein C und Antithrombin haben ein extrem hohes Thromboserisiko (mehr als 1:10 Schwangerschaften). Die Durchführung einer Heparinprophylaxe (4.000 bis 5.000 IE LMW-Heparin pro Tag) bzw. einer *gewichtsadaptierten* Heparintherapie (100 IE pro kg Körpergewicht pro zwölf Stunden) ist erforderlich.

### **Prophylaxe bei Patientinnen *mit* vorausgegangenem thromboembolischem Ereignis**

Bei Patientinnen mit vorausgegangenem thromboembolischem Einzelereignis, das in definierter vorübergehender Risikosituation (Trauma oder Operation) aufgetreten ist, die zugleich aber keinen genetisch bedingten thrombophilen Risikofaktor tragen, ist von einem niedrigen Thromboserisiko auszugehen.<sup>37</sup> Eine Heparinprophylaxe ist hier nur *postpartal* für die Dauer von sechs Wochen zu empfehlen. Im Gegensatz hierzu halten wir bei Patientinnen mit vorausgegangener Schwangerschaftsthrombose oder einer Thrombose unter vorausgegangener oraler Kontrazeption eine Heparinprophylaxe über die gesamte Schwangerschaft bis sechs Wochen postpartal für angezeigt. Bei Patientinnen mit *idiopathischer* Thrombose in der Vorgeschichte, zusätzlichen thrombophilen Risikofaktoren oder positiver Familienanamnese einer venösen Thrombose ist aufgrund der höheren Thrombosewahrscheinlichkeit eine Heparinprophylaxe über die Dauer der Schwangerschaft bis sechs Wochen postpartal indiziert.

---

<sup>36</sup> IE = internationale Einheiten

<sup>37</sup> Vgl. Brill-Edwards *et al.* (2000).

Diese Therapieempfehlungen stützen sich auf die in unseren Studien ermittelten Thrombosewahrscheinlichkeiten,<sup>38</sup> die erstmals eine statistisch gesicherte Einschätzung der *individuellen* Thrombosegefährdung in der Schwangerschaft erlauben und somit die Grundlage für eine *individualisierte* risikoadaptierte Thromboembolie-Prophylaxe bilden.

## Molekulare Mechanismen der arteriellen Thrombogenese

An der Bildung von Thromben im arteriellen System sind beteiligt:

- Endotheldefekte mit Freilegung thrombogener subendothelialer Strukturen,
- Adhäsion und Aktivierung zirkulierender Thrombozyten mit nachfolgender Aggregation und Sekretion,
- Thrombinbildung,
- Fibrin, immobilisiertes Fibrinogen und von-Willebrand-Faktor sowie
- abnorme Strömungsbedingungen (Turbulenzen, erhöhte Scherkräfte).

Essenzielle Wechselwirkungen zirkulierender Plättchen mit dem freigelegten Subendothel und seinen Matrixproteinen oder mit Adhäsivproteinen aus dem Plasma, die bei ihrer Adsorption an das Subendothel immobilisiert werden und dabei eine Änderung ihrer Konformation erfahren, auf die ruhende Plättchen innerhalb von Millisekunden reagieren, werden durch spezifische Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche vermittelt.<sup>39</sup> Hierbei handelt es sich um Glykoproteinkomplexe (GP) der *Integrinfamilie* wie  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 (GPIIb-IIIa) und  $\alpha$ 2 $\beta$ 1 (GPIa-IIa) und um Nichtintegrine wie GPIb-IX-V und GPVI.<sup>40</sup> Das Schema in Abbildung 4 illustriert die Sequenz molekularer Mechanismen und thrombozytärer Funktionsäußerungen, die sich bei Interaktionen zirkulierender Thrombozyten mit der Gefäßwand und bei Wechselwirkung der Thrombozyten untereinander abspielen. Abgekürzt dargestellt ist der entscheidende Vorgang, dass die Erkennung spezifischer Liganden durch das Rezeptorenmuster auf der Plättchenoberfläche ein von außen nach innen gerichtetes *transmembranäres* Signal auslöst, das im Sinne einer „Kettenreaktion“ propagiert wird und zusätzliche zirkulierende Thrombozyten aktiviert.<sup>41</sup> Hierdurch wird das Thrombuswachstum gefördert. Die nachgeschaltete Bildung von Thrombin aktiviert weitere Thrombozyten (Verstärkermechanismus) und katalysiert die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, das den Plättchenthrombus wie ein Maschenwerk umspannt und resistent gegenüber hohen Scherkräften macht, so dass ein Abreißen des Plättchen-Fibrin-Thrombus von der Gefäßwand verhindert wird.<sup>42</sup>

## Thrombozytäre Rezeptor-Polymorphismen

Ähnlich wie für plasmatische Hämostasekomponenten berichtet, weisen auch Glykoproteinrezeptoren der Blutplättchen genetisch determinierte Polymorphismen auf. Von besonderem Interesse sind solche Polymorphismen, die die Oberflächenexpression throm-

<sup>38</sup> Vgl. Gerhardt *et al.* (2000), Gerhardt *et al.* (2003) sowie Gerhardt (2004).

<sup>39</sup> Vgl. Ruggeri (2004), Ruggeri und Mendolicchio (2007) sowie Scharf (im Druck).

<sup>40</sup> Vgl. Scharf (1996).

<sup>41</sup> Vgl. Scharf (im Druck).

<sup>42</sup> Vgl. Ruggeri (2004).

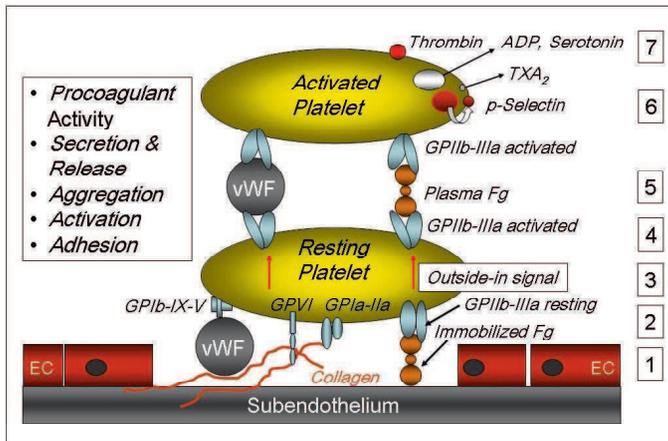


Abb. 4: Sequenz molekularer Mechanismen bei der Bildung eines Plättchen-Fibrin-Thrombus. (1) Endotheldefekt, Freilegung subendothelialer Strukturen. (2) Adsorption, Immobilisation und Konformationsänderung von Plasmaproteinen wie von-Willebrand-Faktor (vWF) und Fibrinogen (Fg), Bindung zirkulierender Plättchen über spezifische Glykoproteinrezeptoren (GP-Rezeptoren). (3) Signaltransformation. (4) Plättchenaktivierung und Expression aktivierter Rezeptorkomplexe. (5) Bindung löslicher Adhäsivproteine, Plättchenaggregation. (6) Plättchenfreisetzung aktivierender Stoffwechselprodukte. (7) Expression prokoagulatorischer Aktivität (Thrombin).

bozytärer Rezeptoren variieren, ihre Wechselwirkung mit spezifischen Liganden beeinflussen und die Plättchenfunktion im Hämostasemechanismus und bei der Thrombusbildung modulieren können.<sup>43</sup> Im Mittelpunkt klinischer Untersuchungen steht zum einen der C1565T-Polymorphismus im  $\beta 3$ -Gen des Integrins  $\alpha \text{IIb}\beta 3$ , der zu einem Austausch von Leucin (HPA-1a) gegen Prolin (HPA-1b) an Position 33 dieses Rezeptors für Fibrinogen und den von-Willebrand-Faktor führt, zum anderen der  $\alpha 2$ -807TT-Genotyp des Integrins  $\alpha 2\beta 1$ , einer Variante des Kollagenrezeptors, die mit erhöhter Expressionsdichte auf der Plättchenoberfläche einhergeht.<sup>44</sup> Sowohl das HPA-1b-Allel von  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  als auch der  $\alpha 2$ -807TT-Genotyp von  $\alpha 2\beta 1$  werden als genetisch bedingte *prothrombotische* Rezeptorvarianten angesehen, die eine gesteigerte Thrombogenität der Plättchen hervorrufen können.

## Myokardinfarkt, Thrombozyten und Rezeptorpolymorphismen

Wir haben uns mit der Frage befasst, ob diese kritischen Rezeptorvarianten tatsächlich Risikodeterminanten bei koronarer Herzkrankheit (KHK) darstellen und hierzu vier molekularepidemiologische Studien an über 4.000 angiographisch und klinisch genau charakte-

<sup>43</sup> Vgl. Scharf und Zotz (2006).

<sup>44</sup> Vgl. Zotz und Scharf (2002).

risierten KHK-Patienten durchgeführt.<sup>45</sup> Übergeordnetes Ergebnis dieser retrospektiv und prospektiv angelegten Untersuchungen war, dass bestimmte genetische Varianten thrombozytärer Rezeptoren die Entwicklung akuter Koronarthrombosen begünstigen. Im Einzelnen konnten wir zeigen, dass eine signifikante Assoziation zwischen HPA-1b-Allel bzw.  $\alpha 2$ -807TT-Genotyp und akutem Myokardinfarkt, nicht jedoch zwischen HPA-1b bzw.  $\alpha 2$ -807TT und KHK besteht.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse haben wir ein Modell vorgeschlagen, das in Abbildung 5 wiedergegeben ist. Danach führen arteriosklerotische Läsionen, die eine KHK hervorrufen, zur Progression und lösen eines Tages einen akuten Herzinfarkt aus.<sup>46</sup> Liegen gleichzeitig genetisch bedingte Risikofaktoren vor, die eine gesteigerte Thrombogenität der Plättchen bedingen, ist zu postulieren, dass KHK-Patienten, die homo- oder heterozygote Träger des prothrombotischen HPA-1b-Allels sind, eine Koronarthrombose (und damit einen Myokardinfarkt) frühzeitiger erleiden als HPA-1b-negative KHK-Patienten. Diese Hypothese haben wir im Rahmen der LURIC-Studie<sup>47</sup> unter Einschluss von 3.300 Patienten und 800 gesunden Probanden geprüft. Tatsächlich ließ sich zeigen, dass bei KHK-Patienten mit HPA-1b-Allel die Infarktmanifestation im Median 5,2 Jahre früher auftritt als bei KHK-Patienten mit homozygotem HPA-1a-Allel (Abb. 6).<sup>48</sup> Ein analoges Ergebnis fand sich für KHK-Patienten mit dem kritischen Genotyp des  $\alpha 2\beta 1$ -Rezeptors: Träger von  $\alpha 2$ -807TT erlitten ihren Myokardinfarkt im Median 6,2 Jahre früher als Patienten mit  $\alpha 2$ -807CT oder  $\alpha 2$ -807CC.

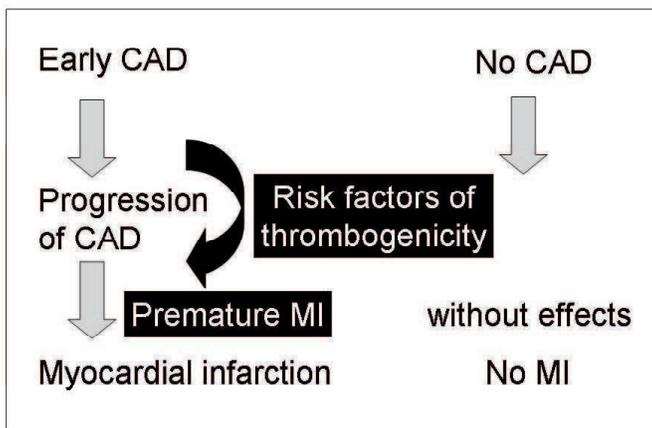


Abb. 5: Hypothetisches Modell zur Progression der koronaren Herzkrankheit (CAD): Vorzeitige Manifestation eines Myokardinfarkts (MI) bei Patienten mit hereditären Risikofaktoren einer gesteigerten Plättchen-Thrombogenität (links); keine Auswirkung dieser Risikofaktoren, solange keine CAD vorliegt (rechts).

<sup>45</sup> Vgl. Zotz *et al.* (1998), Scharf *et al.* (1999), Zotz *et al.* (2000a) sowie Zotz *et al.* (2000b).

<sup>46</sup> Vgl. Zotz und Scharf (2002).

<sup>47</sup> Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study

<sup>48</sup> Vgl. Zotz *et al.* (2005).

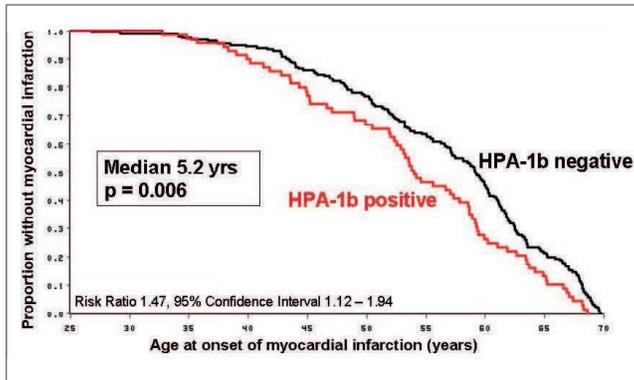


Abb. 6: Beziehung zwischen Plättchen-Integrin-Varianten und Lebensalter bei Manifestation des Herzinfarkts, hier dargestellt für den HPA-1-Polymorphismus von  $\alpha$ IIb $\beta$ 3. Modifizierter Kaplan-Meier-Plot (aus Zotz *et al.* 2005).

Diese Befunde verdeutlichen, dass die Auswirkungen der thrombozytären Rezeptorvarianten als prothrombotische Risikofaktoren an die Existenz bereits bestehender arteriosklerotischer Gefäßläsionen gekoppelt sind.<sup>49</sup> Liegen hingegen keine degenerativen Gefäßwandveränderungen vor, bleiben die prothrombotischen Rezeptorgenotypen ohne Effekt. Diese Erkenntnis zusammen mit weiteren Detailergebnissen unserer Untersuchungen machen deutlich, dass wir, entgegen bisheriger Konzepte, künftig unbedingt zwischen *atherogenen* und *thrombogenen* Risikodeterminanten bzw. Risikofaktoren unterscheiden müssen, wenn wir die Pathogenese arteriosklerotischer Prozesse und ihrer thrombotischen Komplikationen verstehen, vor allem aber gezielt vorbeugen und behandeln wollen.<sup>50</sup>

## Vom Krankenbett ins Forschungslabor

Langfristiges Ziel unserer Forschung ist, zu einem besseren Verständnis der Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp bei der Entstehung und Progression arterieller Gefäßerkrankungen beizutragen.

## Genotyp-Phänotyp-Beziehung thrombozytärer Rezeptorvarianten

Hierzu ist eine detaillierte Charakterisierung des prothrombotischen Phänotyps bestimmter thrombozytärer Rezeptorvarianten unerlässlich. Die angestrebte Aufklärung der Genotyp-Phänotyp-Beziehung bzw. der Genotyp-Krankheit-Beziehung setzt voraus, thrombozytäre Stoffwechselprozesse zu analysieren und Signalwege zu identifizieren, die das prothrombotische Funktionsverhalten von Blutplättchen auf molekularer Ebene steuern.

<sup>49</sup> Vgl. Zotz *et al.* (2000a).

<sup>50</sup> Vgl. Scharf und Zotz (2006).

## Experimentelle Thrombosemodelle

In unseren laufenden Projekten („Modulation der Plättchenthrombogenität durch genetisch determinierte Varianten thrombozytärer Integrine“) im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 612 führen wir Experimente unter flusss dynamischen Bedingungen an einem Modellsystem durch, das unterschiedliche Strömungsverhältnisse simuliert und Untersuchungen zur scherkraftinduzierten Plättchenadhäsion an reaktive Oberflächen erlaubt. Hierzu wird eine mit thrombogenen Matrices beschichtete Strömungskammer eingebracht, in der definierte Scherraten generiert werden können. Zur Visualisierung adhätierender Blutplättchen setzen wir Laser-Scanning-Fluoreszenz- und Epifluoreszenz-Videomikroskopie ein.<sup>51</sup>

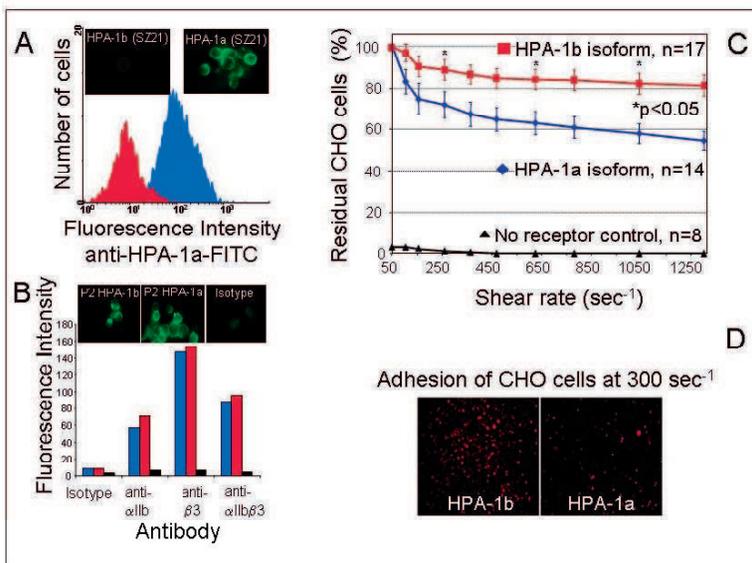


Abb. 7: Displacement-Experimente zum Adhäsionsverhalten  $\alpha$ IIb $\beta$ 3-transfektierter CHO-Zellen: (A) Immunzytometrische Charakterisierung der Transfektanten. (B) Expressionsniveau der Isoformen. (C) Bei Exposition gegenüber steigenden Scherraten (höher als 300 sec<sup>-1</sup>) haben die HPA-1b-Transfektanten eine höhere Adhäsionsstabilität als HPA-1a. (D) Fluoreszenzmikroskopische Dokumentation adhätierender CHO-Zellen.

Mit Hilfe dieser Techniken konnten wir zeigen, dass HPA-1b/1b-Plättchen unter arteriellen Scherraten von 1.500 sec<sup>-1</sup> eine um 40 Prozent höhere Adhäsionsrate an immobilisiertes Fibrinogen aufweisen als HPA-1a-Plättchen.<sup>52</sup> Noch deutlicher wird die Interaktion zwischen Kollagen und Integrin  $\alpha$ 2 $\beta$ 1 in Abhängigkeit des Genotyps moduliert. Hier war die Adhäsionsaktivität bei  $\alpha$ 2-807TT um 60 Prozent höher als beim hetero- oder homozygoten  $\alpha$ 2-807C-Genotyp. Die größten Unterschiede ergaben sich, wenn beide kritischen

<sup>51</sup> Vgl. Stoldt *et al.* (2005), Scharf und Zotz (2006) sowie Loncar *et al.* (2007).

<sup>52</sup> Vgl. Loncar *et al.* (2007).

Genotypen (HPA-1b und  $\alpha 2$ -807TT) in Kombination vorlagen. Bemerkenswerterweise wiesen Plättchentromben homozygoter HPA-1b-Probanden signifikant größere Thrombusvolumina und eine höhere Thrombusstabilität im Vergleich zu HPA-1a auf.<sup>53</sup>

Um dieses Phänomen weiter zu ergründen, haben wir CHO-Zellen mit den Genen für  $\alpha$ Ib und  $\beta 3$  transfektiert und HPA-1b bzw. HPA-1a auf gleichem Niveau zur Expression gebracht. Anschließend wurde das Adhäsionsverhalten beider Isoformen der Transfektanten verglichen. Hierzu wurden die CHO-Zellen zunächst unter niedrigen Scherraten an immobilisiertes Fibrinogen adhärirt und anschließend steigenden Scherraten exponiert. Bei diesen *Displacement*-Experimenten zeigte sich, dass HPA-1b-Zellen eine signifikant höhere Adhäsionsstabilität als HPA-1a-Zellen besitzen (Abb. 7).

### **Mechanotransduktion und *Outside-in* Signaling**

Diese *In-vitro*-Befunde bestätigen, dass beide Varianten, HPA-1b des Integrins  $\alpha$ Ib $\beta 3$  und  $\alpha 2$ -807TT des Integrins  $\alpha 2\beta 1$ , tatsächlich einen prothrombotischen Phänotyp besitzen. Welche molekularen Mechanismen sind hierfür verantwortlich? Zur Klärung dieser Frage haben wir im Weiteren folgende Hypothese geprüft: Die HPA-1b-Variante könnte die *Mechanotransduktion* durch ein *Outside-in signaling* modulieren und dadurch über eine Verstärkung des thrombozytären Zytoskeletts zur höheren Thrombusstabilität beitragen. Ein derartiges Konzept berücksichtigt, dass die spezifische Wechselwirkung zwischen der Rezeptorvariante mit seinen Liganden Signale generieren dürfte, die intrazellulär vermittelt und auf das Zytoskelett übertragen werden.

Tatsächlich haben wir kürzlich zeigen können, dass *Src*, ein der  $\beta 3$ -Untereinheit konstitutiv assoziiertes Signalmolekül, an einem Tyrosinrest in Position 418 spezifisch phosphoryliert wird und dass diese Phosphorylierung in HPA-1b-Plättchen signifikant höher als in HPA-1a-Plättchen ausfällt. Dieses Ergebnis ist ein erster Hinweis dafür, dass der prothrombotische Phänotyp der HPA-1b-Variante unmittelbar auf quantitativen Änderungen der thrombozytären Signaltransduktion beruht.<sup>54</sup>

### **Vom Forschungslabor zurück ans Krankenbett: Konsequenzen und Perspektiven**

Forschung, translationale Forschung allzumal, ist kein Selbstzweck. Sie dient vielmehr dazu, Erkenntnisse grundlagenorientierter wissenschaftlicher Aktivitäten aus dem Labor in die Klinik zu übertragen und forschenden Ärzten für die Betreuung ihrer Patienten zugänglich zu machen. Was heißt das konkret für die hier berichteten Ergebnisse? Kehren wir dazu zurück zu der eingangs angeführten Sequenz, nämlich (i) „Identifizierung thrombophiler Risikofaktoren“, (ii) „molekulare und molekulargenetische Diagnostik“, (iii) „statistisch gesicherte Bewertung des jeweiligen Risikoprofils“ und (iv) „Stratifizierung des einzelnen Patienten entsprechend seinem Risiko- bzw. Gefährdungspotenzial“. In die klinische Praxis umgesetzt, ergibt sich aus unseren Ergebnissen einer gesteigerten Thrombogenität der Plättchen bei bestimmten Rezeptorvarianten das Postulat, dass Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die zugleich Träger der kritischen Genotypen sind, einer *intensivierten*

<sup>53</sup> Vgl. Stoldt *et al.* (2005).

<sup>54</sup> Vgl. Scharf *et al.* (im Druck).

antithrombozytären Therapie zugeführt werden sollten. Der Nutzen einer derartigen Behandlung muss freilich im Rahmen *prospektiver* Studien noch umfassend geprüft werden.

## Danksagung

Wir danken PD Dr. R. Loncar, Frau Dr. M. Gyenes, Frau N. Möller, Frau U. Vandercappelle, Frau B. Maruhn-Debowski, Frau E. Kirchhoff, Frau B. Weingart, Frau U. Morgenrot, Frau E. Metzen sowie den Doktorandinnen und Doktoranden unserer Arbeitsgruppe. Sie alle haben zum Gelingen dieser Projekte beigetragen. Ohne die Bereitschaft zahlreicher Patienten und freiwilliger Probanden zur Teilnahme an den klinischen und experimentellen Studien, ohne Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft und ohne Förderung der Forschungskommission der Medizinischen Fakultät wären die Untersuchungen nicht möglich geworden.

## Literatur

- BERTINA, R. M., P. C. KOELEMAN, T. KOSTER, F. R. ROSENDAAL, H. DE RONDE, P. A. VAN DER VELDEN und P. A. REITSMA (1994). „Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C“, *Nature* 369, 64–67.
- BRILL-EDWARDS, P., J. S. GINSBERG, M. GENT, J. HIRSCH, R. BOUWERS, C. KEARON, W. GEERTS, M. KOVACS, J. I. WEITZ, S. ROBINSON, R. WHITTON und G. COUTURE (2000). „Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism“, *New England Journal of Medicine* 343, 1439–1444.
- GERHARDT, A., R. E. SCHARF, M. W. BECKMANN, S. STRUVE, H. G. BENDER, M. PILLNY, W. SANDMANN und R. B. ZOTZ (2000). „Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium“, *New England Journal of Medicine* 342, 3743–3780.
- GERHARDT, A., R. E. SCHARF und R. B. ZOTZ (2003). „Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium“, *Thrombosis and Haemostasis* 90, 77–85.
- GERHARDT, A. (2004). *Identifizierung und Charakterisierung Thrombophilie-induzierter Schwangerschaftskomplikationen. Strategien zur Senkung der schwangerschaftsassozierten Morbidität und Mortalität*. Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät. Düsseldorf.
- GREER, I. A. (1999). Thrombosis series: „Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues“, *Lancet* 353, 1258.
- GREER, I. A. (2000). „The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine“, *New England Journal of Medicine* 342, 424–425.
- LONCAR, R., V. STOLDT, S. HELLMIG, R. B. ZOTZ, M. MIHALJ und R. E. SCHARF (2007). „HPA-1 polymorphism of alphaIIb beta3 modulates platelet adhesion onto immobilized fibrinogen in an in-vitro flow system“, *Thrombosis Journal* 5, 2.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE (1986). „Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism“, *Journal of the American Medical Association* 256, 744–749.
- POORT, S. R., F. R. ROSENDAAL, P. H. REITSMA und R. M. BERTINA (1996). „A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and increase in venous thrombosis“, *Blood* 88, 3698–3703.

- REITSMA, P. H. und F. R. ROSENDAAL (2007). „Past and future of genetic research in thrombosis“, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 5, Supplement 1, 264–269.
- ROSENDAAL, F. R. (1999). „Venous thrombosis: a multicausal disease“, *Lancet* 353, 1453–1457.
- RUGGERI, Z. M. (2004). „Platelet and von Willebrand factor interactions at the vessel wall“, *Hämostaseologie* 24, 1–11.
- RUGGERI, Z. M. und G. L. MENDOLICCHIO (2007). „Adhesion mechanisms in platelet function“, *Circulation Research* 100, 1673–1685.
- SCHARF, R. E. (1996). „Molecular basis and clinical aspects of hereditary megakaryocyte and platelet membrane glycoprotein disorders“, *Hämostaseologie* 16, 114–138.
- SCHARF, R. E. (1997). „Arterielle Thrombose und Embolie“, in: P. C. OSTENDORF, R. E. SCHARF, J. AUMILLER und P. P. NAWROTH. *Thrombose*. P. C. OSTENDORF und S. SEEBER (Hrsg.). *Hämatologie – Onkologie*. München, 389–408 und 425–427.
- SCHARF, R. E., I. S. B. REHFELD, B. MARUHN-DEBOWSKI, G. GIERS und R. B. ZOTZ (1999). „The polymorphism of glycoprotein (GP) IIIa (HPA-1b) is associated with an increased binding of soluble fibrinogen to the platelet GPIIb-IIIa receptor“, *Blood* 93, 637.
- SCHARF, R. E. und R. B. ZOTZ (2006). „Blood platelets and myocardial infarction: Do hyperactive platelets really exist?“, *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 33, 189–199.
- SCHARF, R. E. (im Druck). „Inherited and acquired platelet function disorders“, *Hämostaseologie* 27.
- SCHARF, R. E., M. HASSE, M. GYENES und V. R. STOLDT (im Druck). „Platelet integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3-related mechanotransduction and signaling: effect of the polymorphism in the  $\beta$ 3-subunit“.
- SELIGSOHN, U. und A. LUBETSKY (2001). „Genetic susceptibility to venous thrombosis“, *New England Journal of Medicine* 344, 1222–1231.
- SEMINOV, M. D., O. SAFA, N. L. ESMON und C. T. ESMON (1999). „Inhibition of activated protein C anticoagulant activity by prothrombin“, *Blood* 94, 3839–3846.
- STATISTISCHES BUNDESAMT. *Statistisches Jahrbuch*. Wiesbaden 2004.
- STOLDT, V. R., J. PEVELING, R. LONCAR, A. BECK, V. AURICH und R. E. SCHARF (2005). „Evaluation of platelet thrombus formation under flow“, *Blood* 106, 70B–71B.
- VIRCHOW, R. (1856). „Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem“, in: R. VIRCHOW (Hrsg.). *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt, 458–636.
- ZÖLLER, B., J. HOLM, P. SVENSSON und B. DAHLBÄCK (1996). „Elevated levels of prothrombin activation fragment 1+2 in plasma from patients with heterozygous Arg506 to Gln mutation in the factor V gene (activated protein C-resistance) and/or inherited protein S deficiency“, *Thrombosis and Haemostasis* 75, 270–274.
- ZOTZ, R. B., B. R. WINKELMANN, M. NAUCK, G. GIERS, B. MARUHN-DEBOWSKI, W. MÄRZ und R. E. SCHARF (1998). „Polymorphism of platelet membrane glycoprotein IIIa: Human platelet antigen 1b (HPA-1b/PI A2) is an inherited risk factor for premature myocardial infarction in coronary artery disease“, *Thrombosis and Haemostasis* 79, 731–735.
- ZOTZ, R. B., C. MUELLER, W. NITZ, B. R. WINKELMANN, J. SENGES und R. E. SCHARF (2000a). „Glycoprotein Ia 807TT and human platelet antigen 1b (HPA-1b/PI A2) are risk determinants for platelet thrombogenicity: A model for discrimination of risk factors for thrombogenicity versus atherosclerosis“, *Blood* 96, 535A.
- ZOTZ R. B., M. KLEIN, H. P. DAUBEN, C. MOSER, E. GAMS und R. E. SCHARF (2000b). „Prospective analysis after coronary-artery bypass grafting: Platelet GPIIIa polymorphism (HPA-1b/PIA2) is a risk factor for bypass occlusion, myocardial infarction, and death“, *Thrombosis and Haemostasis* 83, 404–407.

- ZOTZ, R. B. und R. E. SCHARF (2002). „Platelet receptor polymorphisms and their role in cardiovascular disease“, *Journal of Laboratory Medicine* 26, 584–593.
- ZOTZ, R. B., A. GERHARDT und R. E. SCHARF (2003a). „Prediction, prevention, and treatment of venous thromboembolic disease“, *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* 29, 143–154.
- ZOTZ, R. B., A. GERHARDT und R. E. SCHARF (2003b). „Inherited Thrombophilia and gestational venous thromboembolism“ *Best Practice of Clinical Haematology* 16, 243–259.
- ZOTZ, R. B., B. R. WINKELMANN, C. Müller, B. O. BOEHM, W. MÄRZ und R. E. SCHARF (2005). „Association of polymorphisms of platelet membrane integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 (HPA-1b/PI A2) and  $\alpha$ 2 $\beta$ 1 ( $\alpha$ 2 807TT) with premature myocardial infarction“, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 3, 1522–1529.



