

3. Ergebnisse

Die KHK- und die Kontrollgruppen wurden nach Alter und Geschlecht gematcht. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Hauptcharakteristika der beiden Gruppen bezüglich der Häufigkeitsverteilung von Risikofaktoren, dem Schweregrad der KHK und dem Auftreten eines Herzinfarktes. Patienten mit einem Risikofaktor wie Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie oder Hypercholesterinämie weisen ein hochsignifikant erhöhtes Risiko auf, eine koronare Herzerkrankung zu bekommen.

Tab. 4: Häufigkeitsvergleich und relatives Risiko der Hauptcharakteristika von KHK- und Kontrollpatienten (Gesamtzahl der untersuchten Fälle)

	Kontrollen	KHK-Patienten	Gesamt		
< 61 J.	455 47,2%	457 46,6%	912 46,9%		
>= 61 J.	510 52,9%	524 53,4%	1034 53,1%		
Männlich	759 (75,9%)	759 (75,9%)	1518 (75,9%)		
davon genotypisiert	734 (76,1%)	746 (76,1%)	1480 (76,1%)		
Weiblich gesamt	241 (24,1%)	241 (24,1%)	482 (24,1%)		
davon genotypisiert	231 (23,9%)	235 (24,0%)	466 (24,0%)		

Begleit- erkrankungen	Kontrollen	KHK- Patienten	Odds ratio	95%-KI*	p-Wert
Diabetes mellitus	114 11,4%	228 22,8%	2,3	1,79-2,93	< 0,001
arterieller Hypertonus	359 35,9%	552 55,2%	2,2	1,84-2,63	<0,001
Hyper- cholesterinämie	303 30,3%	527 52,7%	2,6	2,13-3,08	<0,001
Nicotinabusus	352 35,2%	440 44,0%	1,4	1,21-1,73	<0,001

*95%-KI: Vertrauensbereich

Diese Zahlen belegen die Bedeutung der Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie und Nicotinabusus bei der Entstehung der KHK.

Im Vergleich der KHK- und Kontrollgruppen in Bezug auf jeweils einen Risikofaktor zeigen sich hochsignifikante Unterschiede bezüglich des Erkrankungsrisikos. Die Odds ratios liegen im Fall des Diabetes mellitus bei 2,3 (95%-KI:1,79-2,93), arteriellen Hypertonus bei 2,2 (95%-KI: 1,84-2,63), für Hypercholesterinämie bei 2,56 (95%-KI: 2,13- 3,08), bei Rauchern liegt die Odds-ratio etwas niedriger jedoch auch hoch signifikant, nämlich bei 1,45 (95%-KI: 1,21-1,73).

Es zeigt sich also auch anhand dieser Fall-Kontroll-Studie die Relevanz dieser Risikofaktoren.

3.1.KHK-Status und CYP1B1*3- Genotypenhäufigkeit

Von den 2000 Proben konnten 1946 bezüglich der Leu432Val-Variante erfolgreich genotypisiert werden. Unter diesen 1946 waren 981 KHK-Patienten und 965 Kontroll-Personen.

Tab. 5: Häufigkeitsverteilung der *CYP1B1**3-Genotypen bei 981 KHK-Patienten und 965 Kontrollen

Genotyp	Kontrolle	KHK- Patienten
<i>CYP1B1</i> *1/*1	362 37,5%	394 40,2%
<i>CYP1B1</i> *1/*3	466 48,3%	438 44,6%
<i>CYP1B1</i> *3/*3	137 14,2%	149 15,2%

Die Verteilung der Genotypen liegt im Hardy-Weinberg-Äquilibrium. Insgesamt lässt sich aus diesen Daten der Trend erkennen, dass der Anteil der homozygoten G-Allelvariante in der KHK-Gruppe etwas höher liegt. Der Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant; p=0,27 (nach Chi-Quadrat-Test).

Tab. 6: Häufigkeitsverteilung und Odds ratio der *CYP1B1**3-Genotypen (heterozygote und homozygote Varianten zusammengefasst).

CYP1B1- Genotyp	Kontrolle	KHK- Patienten	Odds ratio	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
<i>*1/*1</i>	362 37,5%	394 40,2%	1	-	
<i>*1/*3 + *3/*3</i>	603 62,5%	587 59,8%	1.12	0.93-1.33	0,23

Weder in der Kontroll- noch in der KHK-Gruppe bestehen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Vorkommens des G-Allels. Die Odds-ratio für Träger mindestens eines varianten Alleles betrug 1.12 (95-KI:0,93-1,33), p=0,23 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

3.2. Stratifizierung der Genotypen nach den Hauptrisikofaktoren der KHK

3.2.1 Stratifizierung nach dem Risikofaktor Rauchen

Tab. 7: Assoziation von CYP1B1*3 und dem Raucherstatus zur KHK

Raucherstatus und CYP1B1-Genotyp	Kontrollen	KHK-Patienten	Odds ratio	95%-KI	p-Wert
Raucher					
*1/*1	127 (37,4%)	169 (39,4%)	0,92	0,68-1,23	p=0,56
*1/*3 + *3/*3	213 (62,6%)	260 (60,6%)			-
*1/*1	127 (71,3%)	169 (74,1%)	0,87	0,56-1,35	p=0,53
*3/*3	51 (28,7%)	59 (25,9%)			-
Nichtraucher					
CYP1B1*1/*1	235 (37,6%)	225 (40,8%)	0,88	0,7- 1,1	p=0,27
CYP1B1*1/*3+	390 (62,4%)	327 (59,2%)	-	-	-
CYP1B1*3/*3					
CYP1B1*1/*1	235 (73,2%)	225 (71,4%)	1,1	0,77-1,54	p=0,53
CYP1B1*3/*3	86 (26,8%)	90 (28,6%)	-	-	-

Die Prävalenz des CYP1B1*3-Allels ist insgesamt sowohl bei den Rauchern als auch bei den Nichtrauchern geringer. Innerhalb der Rauchergruppen, gesund oder mit KHK, zeigt sich eine nahezu gleiche Verteilung homozygoter C-Allelträger und Hetero- oder Homozygoter für die G-Allelträger, d.h., dass die Häufigkeit des CYP1B1*3-Allels in der Gruppe der Kranken nicht signifikant höher liegt: Odds ratio: 0,917 (KI: 0,68-1,23). Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Allelhäufigkeit im Vergleich zu der Gruppe der Gesunden (p=0,56).

Bei der direkten Gegenüberstellung der homozygoten C- bzw. G-Allelträger in der Gruppe der Raucher zeigt sich ein erhöhter prozentualer Anteil der *CYP1B1*1/*1*-Variante in der Gruppe der KHK-Patienten (74,1%) als in der Kontrollgruppe (71,3%). Die entgegengesetzte Tendenz zeigt sich bei den *CYP1B1*3/*3*-Varianten: hier liegt der umgekehrte Fall vor. Der prozentuale Anteil der *CYP1B1(2)*-Varianten liegt in der Kontrollgruppe höher. Diese Beobachtungen würden unserer Arbeitshypothese widersprechen, aber auch hier sind die Ergebnisse ohne statistische Relevanz. (Odds ratio: 0,87 KI: 0,56 – 1,35). Der p-Wert liegt bei 0,53.

Unserer Arbeitshypothese widersprechen auch die Beobachtungen in der Gruppe der Nichtraucher. Hier zeigt sich, dass in der Gruppe der KHK-Patienten der prozentuale Anteil der homozygoten G-Allelträger (28,6%) höher ist als in der Kontrollgruppe (26,8%). Jedoch zeigt diese Beobachtung lediglich eine Tendenz, da die Anzahl der homozygoten G-Allelträger insgesamt niedrig ist und sich auch hier keine Signifikanz zu erweisen lässt (Odds ratio: 1,09, KI:0,77-1,54), $p = 0,62$

Das sogenannte Chancenverhältnis, als Raucher eine koronare Herzerkrankung zu bekommen ist zwar insgesamt höher als das eines Nichtrauchers, ist aber unabhängig von der Genvariante *CYP1B1*3*.

3.2.2.Stratifizierung nach dem Risikofaktor Diabetes mellitus

Im Folgenden wurde nun die Korrelation zwischen dem Risikofaktor Diabetes mellitus und dem Vorhandensein einer KHK und dem Genotyp untersucht. In der Gruppe der Diabetiker zeigt sich interessanterweise wie bei den Rauchern die Tendenz, dass der prozentuale Anteil der G-Allelträger (hetero- und homozygot) in der Kontrollgruppe (63,3%) höher liegt als in der KHK-Patientengruppe (56,8%). Jedoch ist dieses Ergebnis wieder ohne Signifikanz (Odds ratio: 0,76; KI: 0,47-1,21), $p=0,5$. Der direkte Vergleich zwischen der homozygoten C- bzw. G-Allelvariante in der Diabetikergruppe zeigt dagegen wieder den tendentiell höheren Prozentsatz von G-Allelträgern bei den KHK-Patienten, nämlich 23,3% versus 16,7% in der Kontrollgruppe; diese Zahlen sind aber ebenso wenig signifikant, die Odds ratio liegt hier zwar bei 1,51 (KI:0,63-3,58), der p-Wert jedoch bei 0,35. In der Gruppe der Nichtdiabetiker zeigt die Verteilung der G-Allelträger (heterozygote und homozygote zusammengefasst) die gleiche Tendenz wie in der entsprechenden Gruppe der Diabetiker, nämlich 62,4% unter den Gesunden

und etwas weniger unter den KHK-Patienten: 60,7% (Odds ratio 0,933; KI: 0,76-1,14), p=0,5. Die Verteilung unter den homozygoten Nichtdiabetikern ist nahezu identisch.

Tab. 8: Assoziation von CYP 1B1*3 und dem Diabetes mellitus zur KHK

Diabetes mellitus und Genotyp	Kontrollen	KHK-Patienten	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Diabetes					
CYP1B1*1/*1	40 (36,7%)	96 (43,2%)	0,76	0,47- 1,22	p=0,26
CYP1B1*1/*3+	69 (63,3%)	126 (56,8%)	-	-	-
CYP1B1*3/*3					
CYP1B1*1/*1	40 (83,3%)	96 (76,8%)	1,51	0,64- 3,59	p=0,24
CYP1B1*3/*3	8 (16,7%)	29 (23,2%)			
Nicht-Diabetiker					
CYP1B1*1/*1	322 (37,6%)	298 (39,3%)	0,93	0,76-1,14	p=0,5
CYP1B1*1/*3+	534 (62,4%)	461 (60,7%)	-	-	-
CYP1B1*3/*3					
CYP1B1*1/*1	322 (71,4%)	298 (71,3%)	1,01	0,75 – 1,35	p=0,97
CYP1B1*3/*3	129 (28,6%)	120 (28,7%)	-	-	-

Die Stratifizierung nach dem Risikofaktor Diabetes mellitus lässt ebenfalls keine signifikante Bedeutung von CYP1C1*3 erkennen.

3.2.3.Stratifizierung nach dem Risikofaktor Hypertonus

Auch hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Vorhandenseins des G-Allels, ob heterozygot oder homozygot. Die Odds ratio bei den Hypertonikern liegt bei 0,97 (KI:0,74-1,28), $p=0,84$. Schaut man sich die homozygoten C-Allel- bzw. G-Allelvarianten im direkten Vergleich an, so sieht man hier wie bei der entsprechenden Gruppe der Diabetiker ebenfalls die Tendenz eines häufigeren Vorkommens der G-Allelvariante in der Gruppe der KHK-Patienten. Allerdings sind sie auch hier nicht statistisch signifikant, da die Odds ratio liegt bei 1,08 (KI:0,718-1,62) liegt, der p -Wert aber bei 0,71. Zudem widerspricht die Tendenz in der Gruppe homozygoter Varianten, die nicht an arteriellem Hypertonus leiden, dass dort der Anteil der G-Allelträger in der Kontrollgruppe höher ist, nämlich 27,6% versus 25,7% (Odds ratio: 0,91, KI:0,62-1,33), $p=0,63$.

Tab. 9: Assoziation des CYP1B1*3 und dem Hypertonus zur KHK

Hypertonus und Genotyp	Kontrolle	KHK-Patienten	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Hypertoniker					
CYP1B1*1/*1	136 (39,2%)	215 (39,9%)	0,97	0,73 – 1,28	p=0,84
CYP1B1*1/*3+	211 (60,8%)	324 (60,1%)	-	-	-
CYP1B1*3/*3					
CYP1B1*1/*1	136 (72,7%)	215 (71,2%)	1,08	0,71- 1,62	p=0,71
CYP1B1*3/*3	51 (27,3%)	87 (28,8%)	-	-	-
Nicht-Hypertoniker					
CYP1B1*1/*1	226 (36,6%)	179 (40,5%)	0,85	0,65 – 1,08	p=0,19
CYP1B1*1/*3+	392 (63,4%)	263 (59,5%)	-	-	-
CYP1B1*3/*3					
CYP1B1*1/*1	226 (72,4%)	179 (74,3%)	0,91	0,62 – 1,33	p=0,63
CYP1B1*3/*3	86 (27,6%)	62 (25,7%)			

3.2.4. Stratifizierung nach dem Risikofaktor Hypercholesterinämie

Der Risikofaktor mit dem höchsten Schweregrad in Bezug auf die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung ist die Hypercholesterinämie.

Tab.10: Assoziation des CYP 1B1*3 und der Hypercholesterinämie und der KHK

Hyper- cholesterinämie und Genotyp	Kontrollen	KHK- Patienten	Odds ratio	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
Hyper- cholesterinämie					
CYP1B1*1/*1	119 (40,6%)	215(41,8%)	0,95	0,71 – 1,27	p=0,74
CYP1B1*1/*3+	174	299(58,2%)	-	-	-
CYP1B1*3/*3	(59,4%)				
CYP1B1*1/*1	119 (77,8%)	215(75,2%)	1,16	0,72- 1,84	p=0,54
CYP1B1*3/*3	34 (22,2%)	71 (24,8%)	-	-	-
keine Hyper- cholesterinämie					
CYP1B1*1/*1	243 (36,2%)	179(38,3%)	0,91	0,71- 1,16	p=0,46
CYP1B1*1/*3+	429	288(61,7%)	-	-	-
CYP1B1*3/*3	(63,8%)				
CYP1B1*1/*1	243 (70,2%)	179(69,9%)	1,03	0,72 – 1,46	p=0,88
CYP1B1*3/*3	103 (29,8%)	78(30,4%)	-	-	-

Auch hier zeigt sich bei der Betrachtung der Gesamtgruppe der G-Allelvarianten mit dem vorhandenen Risikofaktor Hypercholesterinämie kein signifikanter Unterschied (Odds ratio: 0,95, KI: 0,71 – 1,27), $p= 0,74$. Wieder nur im direkten Vergleich der homozygoten C- bzw. G-Allelvarianten mit vorhandenem Risikofaktor lässt sich die Tendenz des häufigeren Vorkommens der homozygoten G-Allelvariante in der KHK-Patientengruppe erkennen, die Odds ratio liegt in diesem Fall bei 1,16 (KI:0,72 – 1,84), der p-Wert beträgt aber 0,54.

Die unserer Hypothese entsprechenden Tendenzen lassen sich nur bei den Risikofaktoren Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und arterieller Hypertonus aufzeigen. Der Risikofaktor Rauchen, der besonders in unserem Blickpunkt liegt, zeigte diese Tendenz nicht.

Zusammenfassend lässt sich aber sagen, dass bei der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Vorkommen der G-Allel-Variante und den einzelnen Risikofaktoren keine signifikanten Unterschiede nachzuweisen sind.

3.2.5. Stratifizierung nach Geschlecht

Der Zusammenhang zwischen Geschlecht, *CYP1B1**3 und Entstehung einer KHK wurde ebenfalls untersucht.

Die vorangegangenen Daten zeigten zwar, dass insgesamt weniger Personen ausgewertet werden konnten, die Verteilung aber der Gesamtgruppe entspricht. Dort lag der Frauenanteil sowohl in der KHK- als auch in der Kontrollgruppe bei 24,1%.

Tab. 11: Assoziation von *CYP 1B1**3 und dem Geschlecht zur KHK

Geschlecht und Genotyp	Kontrollen	KHK-Patienten	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
männlich					
<i>CYP1B1</i> *1/*1	280 (38,1%)	300 (40,2%)	0,92	0,74 – 1,13	p=0,42
<i>CYP1B1</i> *1/*3+	454 (61,9%)	446 (59,8%)	-	-	-
<i>CYP1B1</i> *3/*3					
<i>CYP1B1</i> *1/*1	280 (73,9%)	300 (72,1%)	1,09	0,79 – 1,5	p=0,58
<i>CYP1B1</i> *3/*3	99 (26,1%)	116 (27,9%)	-	-	-
weiblich					
<i>CYP1B1</i> *1/*1	82 (35,5%)	94 (40,0%)	0,83	0,56 – 1,20	p=0,32
<i>CYP1B1</i> *1/*3+	149 (64,5%)	141 (60,0%)	-	-	-
<i>CYP1B1</i> *3/*3					
<i>CYP1B1</i> *1/*1	82 (68,3%)	94 (74,0%)	0,76	0,43 – 1,32	p=0,32
<i>CYP1B1</i> *3/*3	38 (31,7%)	33 (26,0%)	-	-	-

Es ist zu erkennen, dass erstens sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen die G-Allelvariante in der Kontrollgruppe tendenziell häufiger vorkommt, als in der Gruppe der KHK-Patienten, in beiden Fällen dies aber wieder ohne statistische Relevanz ist. (Männer: Odds ratio: 0,92, KI:0,74-1,13,p=0,42; Frauen: Odds ratio:0,83; KI:0,57-1,20,p=0,32).

Einzig allein in der direkten Gegenüberstellung der homozygoten C-Allel – bzw. G-Allelvarianten in der Gruppe der Männer zeigt sich erneut die Tendenz eines gehäuften Vorkommens des G-Allels in der Gruppe der KHK-Patienten (Odds ratio : 1,09; KI:0,79-1,5), p=0,58. In der entsprechenden Gruppe der Frauen zeigen sich entgegengesetzte Werte, sodass man hier einen Zusammenhang zwischen dem homozygoten Vorkommen des G-Allels, männlichem Geschlecht und dem Auftreten einer KHK vermuten könnte; jedoch sind auch in der Gruppe der Frauen die Zahlen ohne Signifikanz (Odds ratio: 0,76, KI: 0,43-1,31), p=0,32.

3.2.6. Stratifizierung nach Manifestationsalter der KHK

Es wurde ebenso der Zusammenhang zwischen Manifestationsalter und Genotyp untersucht, zunächst in Anbetracht der Gesamtgruppe, schließlich im speziellen Hinblick auf die Gruppe der Raucher, die insgesamt 769 Personen umfasst. Der Altersmedianwert lag bei 61 Jahren, die 25%-Perzentile der KHK-Erkrankten lag bei 55,09 Jahren, die 75%-Perzentile bei 67,08. In der folgenden Tabelle zunächst ein Überblick über die allgemeine Altersverteilung.

Tab. 12: Assoziation zwischen CYP 1B1*3 und dem Manifestationsalter zur KHK

Altersmedian	Kontrolle	KHK	Odds ratio	Konfidenz-Intervall	p Wert
61 Jahre					
Alter < 61 J.	455 (47,15%)	457 (46,95%)			
Alter >=61J.	510 (52,85%)	524 (53,41%)			
< 61Jahre					
Gesamt					
CYP1B1*1/*1	181 (39,8%)	186 (40,7%)	0,96	0,74-1,25	0,78
CYP1B1*1/*3+	274 (60,2%)	271 (59,3%)	-	-	-
CYP1B1*3/*3					
>= 61 Jahre					
Gesamt					
CYP1B1*1/*1	181 (35,5%)	208 (39,7%)	0,84	0,65-1,08	0,16
CYP1B1*1/*3+					
CYP1B1*3/*3	329 (64,5%)	316 (60,3%)	-	-	-
< 61 Jahre					
Raucher					
CYP1B1*1/*1	75 (39,1%)	107 (40,2%)	0,95	0,65-1,39	0,80
CYP1B1*1/*3+	117 (60,9%)	159 (59,8%)	-	-	-
CYP1B1*3/*3					
>= 61Jahre					
Raucher					
CYP1B1*1/*1	52 (35,1%)	62 (38,0%)	0,88	0,56-1,4	0,6
CYP1B1*1/*3+	96 (64,%)	101 (62,0%)	-	-	-
CYP1B1*3/*3					

Betrachtet man die Gesamtgruppe, so kann man erkennen dass die Genotypenverteilung prozentual gesehen innerhalb einer Altersgruppe <61 Jahre keinerlei Tendenz zeigt (Odds ratio: 0,96, KI:0,74-1,25, p=0,78); in der Altersgruppe ≥ 61 Jahre kommen in der Gruppe der KHK-Kranken prozentual häufiger homozygote C-Allelträger vor, dagegen weniger G-Allelträger als in der Kontrollgruppe. Aber auch hier zeigt sich keine statistische Relevanz (Odds ratio: 0,836, KI: 0,65-1,08, p=0,16). Genauso verhält es sich in der Subgruppe der Raucher. Auch hier liegen keine statistisch signifikanten Werte vor (Alter ≥ 61 Jahre: Odds ratio: 0,88, KI: 0,56-1,40, p=0,6). Damit lässt sich sagen, dass der Genotyp weder speziell bei Rauchern noch bei allen anderen untersuchten Personen einen Einfluss auf das Manifestationsalter der KHK hat.

3.2.7. Stratifizierung nach Schweregrad der KHK

Untersucht wurde, ob der Genotyp Einfluss auf den Schweregrad der KHK haben könnte.

Tab. 13: Assoziation des CYP1B1*3 und dem Schweregrad der KHK

Manifestations- art	Genotyp CYP1B1 *1/*1	Genotyp CYP1B1 *1/*3 + *3/*3	Odds ratio	95%- Konfidenz- intervall	p-Wert
1- Gefäßerkrankung	119 (40,6%)	174 (59,4%)	-	-	-
2- Gefäßerkrankung	133 (36,9%)	227 (63,1%)	-	-	-
3- Gefäßerkrankung	141 (43,1%)	186 (56,9%)	-	-	-
Akutes Koronar-syndrom	92 (40,5%)	135 (59,5%)	0,98	0,73-1,333	p=0,9
Kein akutes Koronar- syndrom	302 (40,1%)	452 (59,9%)	-	-	-
Akuter Myokardinfarkt	36 (40,4%)	53 (59,6%)	0,99	0,63-1,54	p=0,95
Kein akuter Myokardinfarkt	358 (40,1%)	534 (59,9%)	-	-	-
Infarktgeschehen	256 (39,3%)	395 (60,7%) 192 (58,2%)	1,11	0,85-1,45	p=0,45
Kein Infarktgeschehen	138 (41,8%)		-	-	-
Komplikation 30 Tage nach Intervention	19 (44,2%)	24 (55,8%)	0,78	0,42-1,45	p=0,42
Keine Komplikation	233 (38,0%)	380 (62,0%)	-	-	-

In die Untersuchung wurden insgesamt 981 KHK-Patienten einbezogen.

Das Vorkommen des G-Allels hat nach Tab 13 keinen Einfluss auf die Anzahl der erkrankten Gefäße hat. Bei Betrachtung der Manifestationsformen der KHK, fällt auf, dass die prozentuale Genotypenverteilung bei Patienten mit oder ohne Auftreten eines akuten Koronarsyndroms nahezu identisch ist (Odds ratio: 0,98, KI: 0,73-1,33, $p=0,9$).

Genauso verhält es sich bei dem Gruppenvergleich unter dem Aspekt eines akuten Myokardinfarktes, der bei insgesamt 89 Patienten auftrat (Odds ratio: 0,99, KI: 0,63-1,54, $p=0,95$). Auch die Untersuchung der Gruppe unter dem Gesichtspunkt eines Infarktgeschehens allgemein (insgesamt 651 Patienten) zeigt keinerlei signifikante Unterschiede. Bei 656 KHK-Patienten wurde eine Intervention durchgeführt. Vergleicht man die Kranken, mit einer Komplikation 30 Tage nach Intervention mit denen ohne Komplikationen, so fällt deren Gesamtzahl insgesamt sehr viel niedriger aus und innerhalb dieser Gruppe ist die Genotypenverteilung prozentual ausgeglichener als in der Vergleichsgruppe. Der Anteil der homozygoten C-Allelträger liegt somit höher als in allen anderen Vergleichsgruppen. Jedoch ist auch dies auch in Anbetracht der kleinen Anzahl ohne jede statistische Relevanz (Odds ratio: 0,78, KI: 0,42-1,45, $p=0,42$).

Insgesamt lässt sich also feststellen, dass die Genvariante CYP1B1*3 auch bei der Manifestationsform der KHK keine Relevanz hat.

3.2.8. Stratifizierung nach Aktivität der Glutathion –S – Transferase

Tab.14: Assoziation von CYP 1B1*3 und der Aktivität der Glutathion-S-Transferase zur KHK

GSTM1- Aktivität und CYP1B1*2 – Genotyp	Kontrolle	KHK	Odds ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
GSTM1 nicht aktiv + CYP1B1*1/*1	201 (37,6%)	196 (39,4%)	0,92	0,72 - 1,19	0,54
GSTM1 nicht aktiv + CYP1B1*1/*3	334 (62,4%)	301 (60,6%)	-	-	-
GSTM1 aktiv + CYP 1B1*1/*1	155 (37,2%)	169 (41,2%)	0,84	0,64 – 1,12	0,23
GSTM1 aktiv + CYP1B1*1/*3+ *3/*3	262 (62,8%)	241 (58,8%)	-	-	-

Tabelle Nr 14 stellt die Stratifizierung der Kombination des Aktivitätsstaus der Glutathion-S-Transferase- M1-Variante und eines CYP1B1- Genotyp in Bezug auf die Entstehung der KHK und damit die mögliche Auswirkung einer bestimmten Genvariantenkombination auf die Pathogenese der KHK dar. In beiden Gruppen, also in der der inaktiven GSTM1-Träger und noch stärker in der Gruppe der aktiven GSTM1-Träger zeigt sich die Tendenz eines häufigeren Vorkommens der homozygoten C-Allelträger in der Gruppe der KHK-Patienten, während die heterozygoten und homozygoten G-Allelträger häufiger in der Kontrollgruppe vorkommen. Das Vorhandensein der GSTM1-Variante in Kombination mit der homozygoten C-Allel-

Variante von CYP1B1*3 ist in der Gruppe der KHK-Patienten häufiger, dies ist aber unabhängig vom Aktivitätsgrad der GSTM1. In beiden Gruppen liegen die Zahlen jedoch außerhalb des signifikanten Bereiches: GSTM1 nicht aktiv: Odds ratio: 0,92, KI: 0,72 – 1,19, p-Wert = 0,54; GSTM1 aktiv: Odds ratio:0,84, KI: 0,64 – 1,12, p-Wert= 0,23). Somit scheint sowohl die Aktivität der GSTM1 als auch ihr kombiniertes Auftreten mit einer der 3 hier untersuchten Genvarianten von CYP1B1 nicht in Zusammenhang mit der Entstehung der KHK zu stehen.

3.2.9.Überprüfung der Einflussfaktoren auf die KHK mit Hilfe der logistischen Regression

Mittels der logistischen Regression werden die verschiedenen Variablen, von denen man einen Einfluss auf die Entstehung einer KHK vermutet, in ein Modell gebracht und die für CYP1B1 ermittelte Odds ratio nach den Einflussfaktoren adjustiert.

Die folgende Tabelle zeigt die logistische Regressionsanalyse diese Einflussfaktoren – geordnet nach aufsteigender Odds ratio – und die einzelnen Genotypen des CYP1B1.

Tab.15: CYP1B1*3-Genotypen und die Risikofaktoren für die KHK in der logistischen Regression

	Odds ratio	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
Geschlecht	0,94	0,75 – 1,18	0,60
BMI	0,98	0,96 – 1,01	0,15
Manifestationsalter	1,0	0,991 – 1,01	0,76
Nikotinabusus	1,68	1,368 – 2,057	<0,001
Hypertonus	2,08	1,705 – 2,531	<0,001
Diabetes mellitus	2,17	1,669 – 2,829	<0,001
Hypercholesterinämie	2,46	2,030 – 2,986	<0,001
CYP1B1* 1	-	-	0,32
CYP1B1*1/*3	0,9	0,73 – 1,1	0,31
CYP1B1*3/*3	1,1	0,823 – 1,46	0,53

Erneut zeigen sich hier hochsignifikante Werte bei den Faktoren in aufsteigender Reihenfolge für die Faktoren Nikotinabusus, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie. Geschlecht, BMI und Manifestationsalter scheinen keinen relevanten Einfluss auf die Entstehung der KHK zu haben. Auch hier lässt sich wieder erkennen, dass der Genotyp des CYP1B1 in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Entstehung der KHK hat.

In der folgenden Tabelle erfolgt noch einmal eine Aufstellung der Variablen in der logistischen Regression; hier wird geprüft, ob allein das Vorhandensein mindestens eines G-Allels einen Einfluss haben könnte.

Tab. 16: CYP1B1*3 allein in der logistischen Regression

	Odds ratio	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
Geschlecht	0,94	0,75 – 1,18	0,60
BMI	0,98	0,96 – 1,01	0,14
Manifestationsalter	1,0	0,99 - 1,01	0,75
Nikotinabusus	1,68	1,37 – 2,06	<0,001
Hypertonus	2,09	1,71 – 2,54	<0,001
Diabetes mellitus	2,16	1,66 – 2,80	<0,001
Hypercholesterinämie	2,45	2,02 – 2,97	<0,001
CYP 1B1*3	0,94	0,78 – 1,14	0,55

Auch hier lässt sich kein signifikanter Einfluss des Genotyps des CYP1B1 erkennen (Odds ratio 0,94, p=0,55).

3.2.10. Die Genvarianten CYP1B1*3 in der logistischen Regression

Die Berücksichtigung der Hauptrisikofaktoren Nikotinabusus, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie in der logistischen Regressionsanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen 4326C>G und dem Entstehen der koronaren Herzerkrankung (Odds ratio 1,1, p=0,53). Auch anhand dieses Vergleiches zeigt sich, dass weder heterozygote noch homozygote Varianten einen Einfluss auf die Entstehung einer KHK haben.