

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika

Von den 146 eingeschlossenen Schlaganfall-Patienten zog einer sein Einverständnis zurück, drei weitere lehnten die Blutentnahme ab. Außerdem schieden zwei Patienten aus, da es sich bei dem einen um ein lediglich vorübergehendes neurologisches Defizit (nicht sicher >24 h) und bei dem anderen um einen Hirninfarkt in Zusammenhang mit einer Carotis-Operation handelte, sodass insgesamt 72 Frauen und 68 Männer mit einem Altersmedian von 73 Jahren übrig blieben. Unter den 211 Kontrollprobanden zogen zwei ihr Einverständnis zurück, es resultierten 117 Frauen und 92 Männer, der Altersmedian betrug 75 Jahre. Die Basischarakteristika, vaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen sind in der **Tabelle 9** aufgeführt.

Tabelle 9: Verteilung der demographischen Basisdaten und der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Fällen und Kontrollen

	Fälle (n=140)	Kontrollen (n=209)	OR	95% KI	Unterschied zwischen den Gruppen
Frauen	72 (51,4%)	117 (56,0%)			$p=0,40$
Männer	68 (48,6%)	92 (44,0%)			
Alter [Jahre]					
- Mittelwert (\pm SD)	73,0 (\pm 9,8)	72,2 (\pm 12,1)			$p=0,55$
- Median	73,0	75,0			
- Spannweite w	43-96	36-95			
Arterielle Hypertonie	110 (78,6%)	105 (50,2%)	3,63	2,26-5,83	$p<0,001$
Diabetes mellitus	51 (36,4%)	52 (24,9%)	1,73	1,09-2,75	$p=0,02$
Hypercholesterinämie	100 (71,4%)	98 (46,9%)	2,83	1,81-4,44	$p<0,001$
Nikotinabusus	63 (45,0%)	76 (36,4%)	1,43	0,93-2,21	$p=0,11$
Alkoholabusus	28 (20,0%)	37 (17,7%)	1,16	0,67-2,00	$p=0,59$
KHK	57 (40,7%)	73 (34,9%)	1,28	0,82-1,99	$p=0,27$
PAVK	20 (14,3%)	47 (22,5%)	0,57	0,32-1,02	$p=0,06$
ASS-Einnahme	46 (32,9%)	68 (32,5%)	1,01	0,64-1,60	$p=0,95$

OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; KHK: Koronare Herzkrankheit; PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit; ASS: Acetylsalicylsäure oder andere

Thrombozytenaggregationshemmer

(χ^2 -Test für kategoriale Daten, t-Test für kontinuierliche Daten)

Die Alters- und Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen vergleichbar (**Tabelle 9**). Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren bei den Fällen erwartungsgemäß häufiger anzutreffen, und zwar sowohl arterielle Hypertonie ($p < 0,001$), Diabetes mellitus ($p = 0,02$) und Hypercholesterinämie ($p < 0,001$), als auch Nikotinabusus ($p = 0,11$). Diese Unterschiede sind als Folge des Unmatched Design zu verstehen. Das Auftreten weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen wie KHK und PAVK war uneinheitlich, wobei die KHK tendenziell häufiger bei den Fällen ($p = 0,27$), die PAVK häufiger bei den Kontrollen vorlag ($p = 0,06$) (**Abbildung 7**). In der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder Ticlopidin) gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,95$).

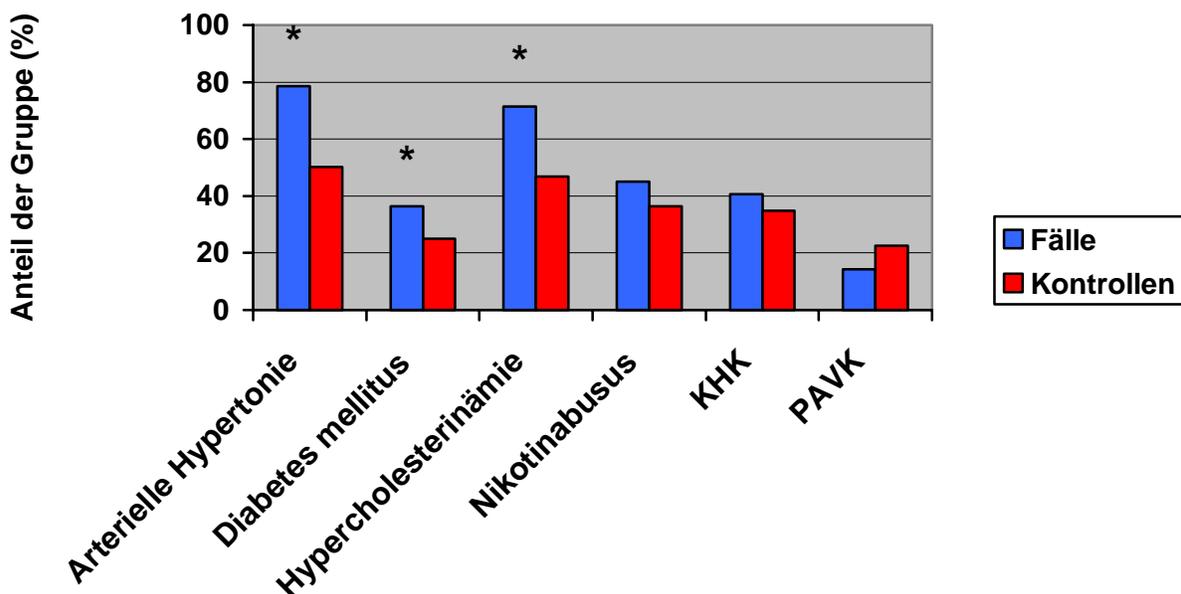


Abbildung 7: Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen bei Fällen und Kontrollen

* $p < 0,05$; KHK: Koronare Herzkrankheit; PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren waren infolge des Unmatched Design bei den Fällen erwartungsgemäß häufiger anzutreffen, teilweise mit signifikantem Unterschied.

3.2 Verteilung des *Sma* I-Genotyps

Es erfolgte je nach Elektrophorese-Ergebnis gemäß **Tabelle 7** eine Einteilung in folgende Genotypen:

- C/C-Genotyp,
- C/T-Genotyp,
- T/T-Genotyp.

Exemplarisch ist in **Abbildung 8** das Ergebnis der Elektrophorese von sieben Probanden dargestellt. So lagen in Spur 1 und 2 ein C/T-, in Spur 4 ein T/T-, in Spur 5 ein C/C-, in Spur 6 ein C/T- und in Spur 7 wiederum ein C/C-Genotyp vor. Das schwache Ergebnis in Spur 3 lässt einen C/T-Genotyp vermuten, hier war vermutlich die DNA-Konzentration zu gering, sodass eine Wiederholung durchgeführt wurde.

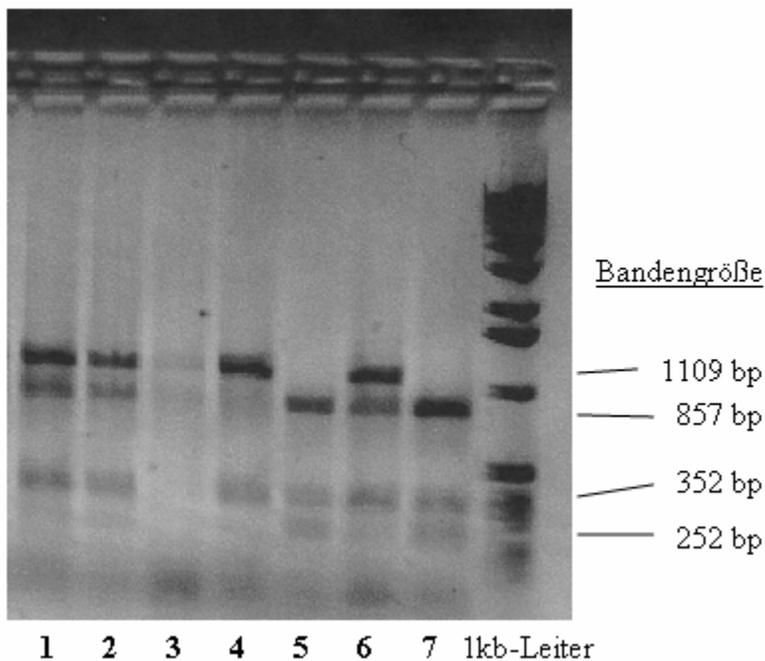


Abbildung 8: Elektrophorese-Ergebnis nach *Sma* I-Digestion

Die Fotodokumentation zeigt die elektrophoretisch ermittelten Banden von sieben Probanden, beziffert mit 1 bis 7, sowie am rechten Bildrand die zur Kontrolle aufgetragene 1kb-Leiter (Auftragung in den Geltaschen am oberen Bildrand). Die Auftrennung im elektrischen Feld erfolgt nach der Anzahl der Basenpaare, wobei kleinere Fragmente schneller im Feld wandern als größere. Gemäß **Tabelle 7** gibt es drei mögliche Bandenkombinationen, die somit den jeweiligen Genotyp bestimmen.

Die Genotypverteilung befand sich in beiden untersuchten Kollektiven im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Es bestanden also zwischen den beobachteten und den zu erwartenden Genotyphäufigkeiten mit $p=0,24$ für die Schlaganfall-Patienten bzw. $p=0,91$ für die Kontrollprobanden keine signifikanten Unterschiede (**Tabelle 10**).

Tabelle 10: Beobachtete und erwartete Genotypverteilung und Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

	Genotyp		
	C/C-Homozygote	C/T-Heterozygote	T/T-Homozygote
Fälle (n=140)			
- beobachtet	58 (41,4%)	69 (49,3%)	13 (9,3%)
- berechnet	61,1 (43,7%)	62,8 (44,8%)	16,1 (11,5%)
Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (χ^2): 1,38 ($p=0,24$)			
Kontrollen (n=209)			
- beobachtet	80 (38,3%)	98 (46,9%)	31 (14,8%)
- berechnet	79,6 (38,1%)	98,8 (47,3%)	30,6 (14,7%)
Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (χ^2): 0,01 ($p=0,91$)			

Bei den Patienten betrug die Prävalenz der einzelnen Genotypen 41,4% für die C/C-Homozygoten, 49,3% für die C/T-Heterozygoten und 9,3% für die T/T-Homozygoten, entsprechend bei den Kontrollprobanden 38,3%, 46,9% und 14,8% (**Tabelle 11, Abbildung 9**). Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe im Vergleich der Häufigkeit des C/C-Genotyps ($p=0,56$), auch nicht, wenn bei der Fallgruppe lediglich die 102 Patienten betrachtet wurden, bei denen doppler- oder duplexsonographisch bzw. angiographisch nachgewiesene atherosklerotische Veränderungen der hirnversorgenden Arterien bekannt waren. Bei diesen fiel allerdings eine Tendenz zur Häufung des C/C-Genotyps auf mit einer Odds Ratio von $OR=1,32$ ($p=0,25$).

Tabelle 11: Genotyp-Verteilung des *Sma* I-Polymorphismus im vWF-Gen bei Fällen und Kontrollen

	Genotyp			OR	95% KI	p
	C/C	C/T	T/T			
Kontrollen (n=209)	80 (38,3%)	98 (46,9%)	31 (14,8%)	1,00		
Fälle (n=140)	58 (41,4%)	69 (49,3%)	13 (9,3%)	1,14	0,74-1,77	0,56
Fälle mit Atherosklerose (n=102)	46 (45,1%)	46 (45,1%)	10 (9,8%)	1,32	0,82-2,14	0,25

OR: Odds Ratio für den C/C-Genotyp; KI: Konfidenzintervall

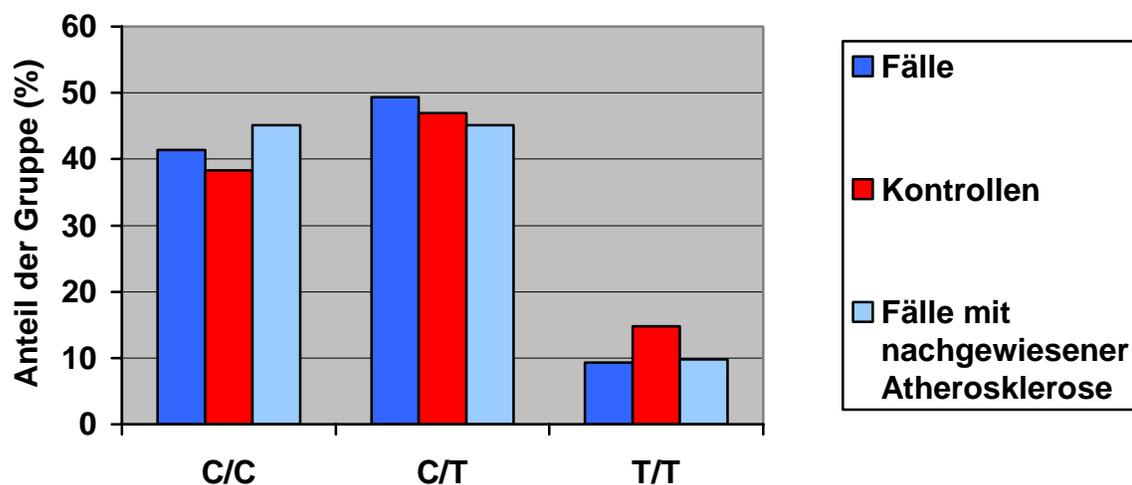


Abbildung 9: Genotyp-Verteilung des *Sma* I-Polymorphismus im vWF-Gen

Odds Ratio für den C/C-Genotyp Fälle vs. Kontrollen: OR=1,14 ($p=0,56$); Fälle mit nachgewiesener Atherosklerose der hirnversorgenden Arterien vs. Kontrollen: OR=1,32 ($p=0,25$)

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe, auch nicht, wenn bei der Fallgruppe lediglich die 102 Patienten betrachtet wurden, bei denen doppler- oder duplexsonographisch bzw. angiographisch nachgewiesene atherosklerotische Veränderungen der hirnversorgenden Arterien bekannt waren. Bei diesen fiel allerdings eine Tendenz zur Häufung des C/C-Genotyps auf. In diese Auswertung wurden alle Fall- und Kontrollprobanden, unabhängig vom Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren, einbezogen.

Auch die Untersuchung einzelner Untergruppen erbrachte keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des C/C-Genotyps zwischen der Schlaganfall- und der Kontrollgruppe (**Tabelle 12**). Dabei wurde sowohl nach Geschlecht (Odds Ratio für den C/C-Genotyp bei weiblichem Geschlecht OR=1,15; $p=0,64$; bei männlichem Geschlecht OR=1,16; $p=0,65$), als auch nach Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (OR=1,21; $p=0,49$), eines Diabetes mellitus (OR=0,95; $p=0,90$) und einer Hypercholesterinämie (OR=1,09; $p=0,76$) differenziert.

Tabelle 12: Genotyp-Verteilung des *Sma* I-Polymorphismus im vWF-Gen bei Fällen und Kontrollen mit einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren

		Genotyp			OR	95% KI	<i>p</i>
		C/C	C/T	T/T			
Frauen	Kontrollen	48 (41,0%)	50 (42,7%)	19 (16,2%)	1,15	0,64-2,08	0,64
	Fälle	32 (44,4%)	34 (47,2%)	6 (8,3%)			
Männer	Kontrollen	32 (34,8%)	48 (52,2%)	12 (13,0%)	1,16	0,61-2,22	0,65
	Fälle	26 (38,2%)	35 (51,5%)	7 (10,3%)			
Arterielle Hypertonie	Kontrollen	40 (38,1%)	51 (48,6%)	14 (13,3%)	1,21	0,70-2,09	0,49
	Fälle	47 (42,7%)	54 (49,1%)	9 (8,2%)			
Diabetes mellitus	Kontrollen	21 (40,4%)	22 (42,3%)	9 (17,3%)	0,95	0,43-2,10	0,90
	Fälle	20 (39,2%)	24 (47,1%)	7 (13,7%)			
Hypercholesterinämie	Kontrollen	40 (40,8%)	45 (45,9%)	13 (13,3%)	1,09	0,62-1,92	0,76
	Fälle	43 (43,0%)	47 (47,0%)	10 (10,0%)			

OR: Odds Ratio für den C/C-Genotyp; KI: Konfidenzintervall

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Genotyp zwischen Schlaganfallpatienten und Kontrollprobanden in der Untersuchung einzelner Untergruppen.

Außer einem unmittelbaren Zusammenhang zwischen dem Genotyp und dem Auftreten von Hirninfarkten wäre auch eine indirekte Assoziation denkbar, indem der vorliegende Genotyp die Ausbildung einzelner Risikofaktoren der Atherosklerose beeinflusst. Um diesen möglichen indirekten Zusammenhang erkennen zu können, erfolgte eine zusätzliche Auswertung, in der die Häufigkeit des C/C-Genotyps bei allen Probanden mit einem kardiovaskulären Risikofaktor mit der Genotyphäufigkeit bei allen Probanden ohne diesen Risikofaktor verglichen wurde. Dabei zeigte sich für die Faktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des C/C-Genotyps (**Tabelle 13**).

Tabelle 13: Genotyp-Verteilung des *Sma* I-Polymorphismus im vWF-Gen bei allen Probanden mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren

	Genotyp			OR	95% KI	p
	C/C	C/T	T/T			
Ohne arterielle Hypertonie	51	62	21			
Mit arterieller Hypertonie	87	105	23	1,11	0,71-1,72	0,65
Ohne Diabetes mellitus	97	121	28			
Mit Diabetes mellitus	41	46	16	1,02	0,63-1,63	0,95
Ohne Hypercholesterinämie	55	75	21			
Mit Hypercholesterinämie	83	92	23	1,26	0,82-1,95	0,30

OR: Odds Ratio für den C/C-Genotyp; KI: Konfidenzintervall

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Genotyp bei der Betrachtung aller Probanden mit bzw. ohne klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bei dieser Auswertung wurde nicht nach Fall- und Kontrollprobanden getrennt.

Die Frequenz des C-Allels betrug 0,661 in der Patienten- und 0,617 in der Kontrollgruppe, was keinem signifikanten Unterschied entsprach. Auch zwischen Patienten und Kontrollprobanden mit verschiedenen Risikofaktoren wurden keine wesentlichen Unterschiede erkennbar (**Tabelle 14**).

Tabelle 14: Frequenz des C-Allels bei Fällen und Kontrollen mit Subgruppenanalyse

		C-Allel- Frequenz	OR	95% KI	<i>p</i>
Kontrollen		0,617			
Fälle		0,661	1,21	0,77-1,89	0,41
Frauen	Kontrollen	0,624			
	Fälle	0,681	1,28	0,69-2,39	0,43
Männer	Kontrollen	0,609			
	Fälle	0,640	1,14	0,60-2,18	0,69
Arterielle Hypertonie	Kontrollen	0,624			
	Fälle	0,673	1,24	0,71-2,17	0,45
Diabetes mellitus	Kontrollen	0,615			
	Fälle	0,627	1,05	0,47-2,33	0,90
Hypercholesterinämie	Kontrollen	0,638			
	Fälle	0,665	1,13	0,63-2,02	0,69

OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Es zeigten sich, wie auch bei der Genotyp-Untersuchung, keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des C-Allels zwischen Schlaganfallpatienten und Kontrollprobanden inkl. der Untersuchung von Untergruppen.

3.3 Vergleich mit der chinesischen Population

In der o. g. Untersuchung des *Sma* I-Polymorphismus in einer chinesischen Population zeigte sich eine bemerkenswerte Häufung des C/C-Genotyps bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall im Vergleich zu den Kontrollprobanden (OR=3,29; 95% KI: 1,54-7,01) (8). Wir ermittelten in einer Berliner Population keinen signifikanten Unterschied bezüglich dieses Genotyps bei Hirninfarkt-Patienten verglichen mit einer Kontrollgruppe (OR=1,14; 95% KI: 0,74-1,77).

Vergleicht man jedoch die Häufigkeit des C/C-Genotyps zwischen den beiden Populationen, so ergeben sich deutliche Differenzen mit einer Odds Ratio von OR=2,00 (95% KI: 1,16-3,45; $p=0,015$) für die Schlaganfallgruppen und von OR=5,75 (95% KI: 2,91-11,37; $p<0,001$) für die Kontrollgruppen (**Abbildung 10**). Die ermittelten Ergebnisse der Genotyp-Verteilung in beiden Untersuchungen sind mit einem $p=0,018$ signifikant voneinander verschieden.

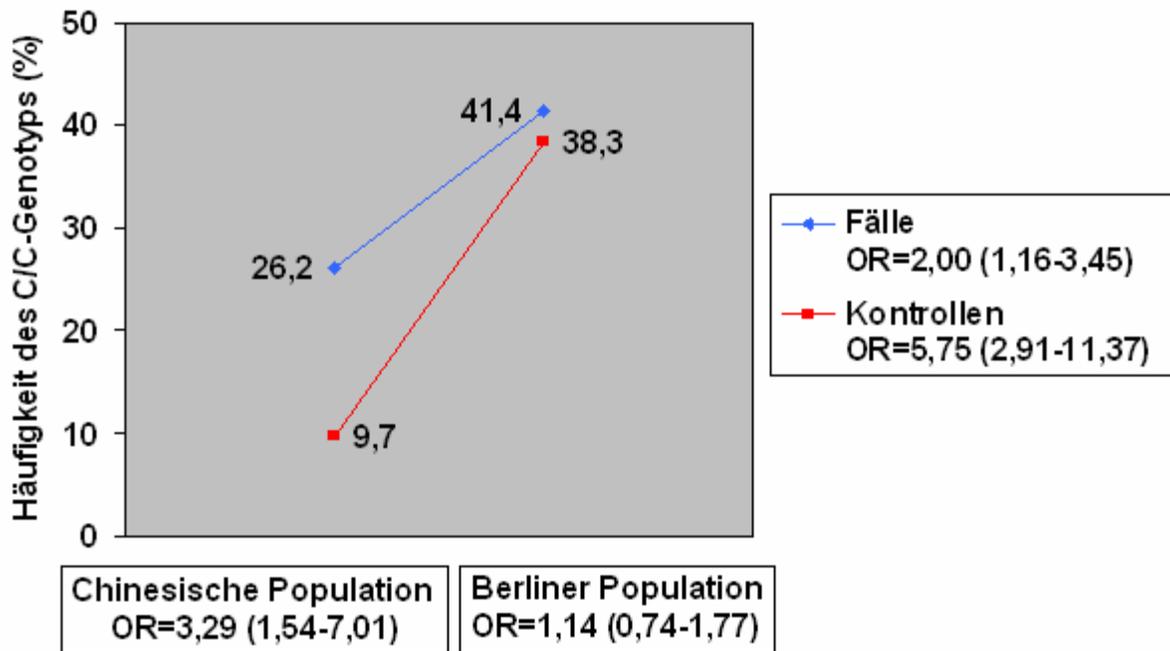


Abbildung 10: Vergleich der Häufigkeit des C/C-Genotyps des *Sma* I-Polymorphismus im vWF-Gen zwischen der chinesischen und der Berliner Population

OR: Odds Ratio für den C/C-Genotyp

In der chinesischen Population trat der C/C-Genotyp bei 26,2% der Schlaganfall-Patienten und bei 9,7% der Kontrollprobanden auf, was einem signifikanten Unterschied mit einer OR=3,29 entspricht. In der Berliner Population war die Häufigkeit des C/C-Genotyps in beiden Gruppen deutlich größer (41,4% vs. 38,3%), der Unterschied zwischen Hirninfarkt- und Kontrollgruppe war dabei nicht signifikant (OR=1,14). Im Vergleich der beiden Populationen zeigt sich jedoch eine mit $p=0,018$ signifikante Differenz, im Einzelnen beträgt die Odds Ratio Berliner vs. chinesische Population OR=2,00 für die Schlaganfall- und OR=5,75 für die Kontrollgruppen.