

1 Einleitung

In westlichen Industrienationen ist die Koronare Herzerkrankung seit Jahrzehnten die führende Ursache von Morbidität und Mortalität. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) verstarben in Deutschland im Jahr 2002 158.384 Personen an einem akuten Myokardinfarkt oder an einer chronisch ischämischen Herzerkrankung. Auch hinsichtlich der Zahl von Krankenhauseinweisungen stellten kardiovaskuläre Erkrankungen mit ca. 1 Mio. Patienten im Jahr 2000 eine erhebliche Belastung des Gesundheitssystems dar.

Spätestens in den 1960er Jahren wurden mit der Framingham Studie ¹ wesentliche athetogene Risikofaktoren der Koronaren Herzerkrankung wie Nikotinabusus, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie sowie Hypercholesterinämie identifiziert. Außerdem konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass eine positive Familienanamnese mit einer erhöhten Inzidenz der KHK einhergeht ². Weitere Studien, wie die „Physicians' Health Study“ ³, die „Women's Health Study“ ⁴ sowie die „Nurses' Health Study“ ⁵ trugen zur Etablierung einer positiven Familienanamnese als hereditärer Suszeptibilitätsfaktor mit bei. Die Nurses' Health Study zeigte, dass Frauen mit Infarktmanifestation eines Elternteils vor dem 60sten Lebensjahr ein 2,8fach höheres Infarktrisiko aufwiesen ⁵. Interessante Ergebnisse mit geschlechtsspezifischen Unterschieden fanden sich in der Women's Health Study mit annähernd 40.000 Frauen über 45 Jahren ⁶: Hatte die Mutter eine Infarktanamnese, so betrug das relative Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen 1,46, hatte der Vater eine Infarktanamnese, so betrug das Exzessrisiko lediglich 1,15. Bei Vorliegen einer Infarkt-anamnese beider Elternteile stieg das Risiko auf 2,05. Das koronare Exzessrisiko erhöhte sich dabei um so mehr, je früher sich der Myokardinfarkt bei den Eltern manifestierte. So betrug es bei Frauen, deren Mütter einen Infarkt im Alter unter 50 Jahren erlitten hatten, bereits 2,57; hatten die Väter ebenfalls einen Myokardinfarkt, so stieg das Risiko auf 5. Ähnliche Ergebnisse zeigte die Physicians' Health Study für Männer ⁶. Hier betrug das relative Risiko bei mütterlicher Infarkt-anamnese 1,71, bei Infarkt-anamnese des Vaters 1,4. Hatten beide einen Infarkt erlitten, so stieg es auf 1,85.

Das hereditäre Risiko ist besonders gut in Zwillingsstudien zu untersuchen. Daten des zentralen schwedischen Zwillingsregisters ⁷ mit über 21.000 Zwillingen zeigen, dass das Risiko eines monozygoten Zwillings, dessen Zwilling an Koronarer Herzerkrankung jünger als mit 55 Jahren verstarb, 8,1fach erhöht war. Noch ausgeprägter, nämlich um den Faktor 15 erhöht, war das Risiko der über 4.000 monozygoten weiblichen Zwillinge, wenn deren Zwilling an einer koronaren Ursache im Alter unter 65 Jahren verstarb.

In einer kürzlich publizierten Kohorten-Studie aus Reijkjavik⁸ mit 19.390 Männern und Frauen wurde hinsichtlich hereditärer Suszeptibilität für die KHK gezeigt, dass etwa 15 % der Myokardinfarkte allein durch eine positive Familienanamnese unabhängig von konventionellen atherogenen Risikofaktoren erklärt werden können.

Grundsätzliche Nahrungsweisen zur Analyse des hereditären Risikos bei Erkrankungen sind zum einen Kopplungsanalysen zum anderen der Kandidatengenansatz⁹. Kopplungsanalysen sind bei der Charakterisierung monogener Krankheiten sehr effizient. Dabei wird die Kovarianz eines phänotypischen Merkmals mit Allel-Konstellationen in Familienstammbäumen untersucht. Als geeignete Beispiele für ein solches methodisches Vorgehen erwiesen sich die Ionenkanalerkrankungen, wie angeborene lange QT-Syn-drome und das Brugada-Syndrom. So konnten die verschiedenen Phänotypen beim langen QT-Syndrom als monogene Erkrankungen mit „loss of function“ Mutationen in den Genen des schnellen und langsamen Kaliumkanals sowie als „gain of function“ Mutatio-nen im Gen des Natriumkanals identifiziert werden. Beim Brugada-Syndrom liegen in der Regel „loss of function“ Mutationen im Gen des Natriumkanals vor (Übersicht in 4.1).

Anders ist die Situation bei genetisch komplexen Erkrankungen wie der Koronaren Herzerkrankung, zu der pathologische Veränderungen in zahlreichen physiologischen Systemen wie der vaskulären Homöostase, Gerinnung, Inflammation, Blutdruckregulation, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel beitragen. Man geht davon aus, dass wenigsten 500 Gene in den atherogenen Prozess involviert sind¹⁰. Mit Ausnahme von Mutationen im Cholesterinmetabolismus (homozygote LDL-Rezeptor-Defizienz) ist die Risikoerhöhung durch die Mehrzahl der an der Atherogenese beteiligten Gene nur gering oder moderat. Ferner stehen zahlreiche Gene in einer komplexen Interaktion miteinander (Gen-Gen-Interaktionen) und das System wird weiter kompliziert durch den Einfluß exogener Faktoren (Gen-Environment-Interaktion).

Auf Grund dieser Vorgaben schätzen einige Autoren die statistische Power von Kopp-lungsanalysen bei genetisch komplexen Erkrankungen wie der koronaren Herzerkrankung geringer als die von Assoziationsstudien ein¹¹. Aus diesen Gründen erscheinen Assozia-tionsstudien, die die Frequenzen von Genvarianten zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit dem zu untersuchendem Phänotyp (z. B. Koronare Herzerkrankung, Komplikation nach koronarer Katheterintervention) vergleichen, als eine erfolgverspre-chendere Strategie.