

Koronare Herzkrankheit: Epidemiologisch-genetische Aspekte

F. H. Epstein

Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Zürich

In der Atheroskleroseforschung haben genetische Studien eher eine Stiefkindrolle eingenommen. Dies trifft weniger auf die Lipoproteinforschung zu, doch ist zwischen der Genetik von Risikofaktoren und familiären Faktoren bei den Atherosklerose-bedingten Krankheiten, vornehmlich der Koronarkrankheit, zu unterscheiden. Es kann vorausgesetzt werden, dass die wichtigen Risikofaktoren Hypertonie und Hyperlipidämie starken genetischen Einflüssen unterworfen sind, was aus vielen Studien hervorgeht, obwohl selbstverständlich Familienmitglieder nicht nur Gene sondern auch Lebensgewohnheiten gemeinsam haben. Familiäre Beziehungen bestehen auch für die Rauchgewohnheit und andere Risikofaktoren, insbesondere den Diabetes. Worum es geht, ist die Frage, ob oder zu welchem Grad die Häufung von Risikofaktoren innerhalb von Familien die familiäre Häufung der Krankheit selbst erklärt. Zur Beantwortung dieser Frage genügt es offenbar nicht, sich nur mit der Vererbung von Risikofaktoren zu befassen, so wichtig dies auch ist.

Wir stehen wahrscheinlich an der Schwelle einer neuen Entwicklung, in der Richtung von epidemiologischen Studien, die nicht nur Menschen als Einzelpersonen erfassen, sondern als Mitglieder von Familien, dem Mikrokosmos, in welchem sich die Wechselbeziehungen zwischen erblicher Veranlagung und Umweltein-

flüssen am relativ einfachsten erforschen lassen. Solche Studien erfordern mehr und mehr eine symbiotische Zusammenarbeit zwischen Genetikern und Epidemiologen. denn die Bevölkerungsgenetik verfügt heute über Methoden, ohne deren Anwendung neue Erkenntnisse nicht zu erwarten sind. Das Ziel ist zweifach: (1) es darf erwartet werden, dass bisher noch unbekannt oder nur teilweise verstandene Ursachen der Artherosklerose und ihrer klinischen Konsequenzen entdeckt werden, (2) es wird möglich sein, zukünftige Patienten mit grösserer Treffsicherheit wie bisher früh zu erkennen und durch präventive Massnahmen zu schützen. Am heutigen Kreuzweg sollen die Resultate von bereits abgeschlossenen Studien kurz zusammengefasst werden, mit Ausschluss von Studien, die sich mit der genetischen Epidemiologie der Risikofaktoren selbst befassen. Die Frage ist nicht: wenn mein Verwandter mit einem Risikofaktor behaftet ist, wie gross ist die Wahrscheinlichkeit, dass ich selbst betroffen bin oder betroffen werde, - sondern: wenn ein Verwandter von mir koronarkrank ist, wie gross ist mein eigenes Risiko und wieviel von diesem Risiko ist von den bekannten Risikofaktoren vermittelt?

Resultate veröffentlichter Studien

Es sollen insgesamt 16 Studien besprochen

Tabelle: Arbeiten, welche versuchen, die familiäre Häufung der koronaren Herzkrankheit (KHK) zu erklären

VERGLEICHSGRUPPEN	FRAGE	BEISPIELE (Literaturnachweis)
I. Prospektive Beobachtungen bei Individuen	Ist FA* ein unabhängiger RF**?	(1) - (4)
II. Probanden mit erhöhten oder niedrigen RF	Ist eine FA häufiger wenn RF erhöht sind?	(5) - (8)
III. Probanden mit oder ohne FA von KHK	Liegen RF höher bei Verwandten mit einer FA?	(9) - (10)
IV. Patienten mit KHK und Kontrollperson	Unterscheiden sich Verwandte von Fällen und Kontrollen in der Häufigkeit von KHK, unter Berücksichtigung anderer RF?	(11) - (12)
	Unterscheidet eine FA schärfer als andere RF zwischen Fällen und Kontrollen?	(13)
V. Angiographierte Patienten	Ist eine FA mit dem Schweregrad von Stenosen oder Komplikationen der KHK enger verknüpft als andere RF?	(14) - (15)
VI. Verschiedene ethnische Gruppen	Bleiben ethnische Unterschiede in der Häufigkeit von KHK nach Berücksichtigung von Unterschieden in RF bestehen?	(16)

*FA: familiäre Anamnese einer KHK

**RF: Risikofaktoren

werden, die sich mit der generellen Frage befassen, ob und zu welchem Grad die hauptsächlichsten, bekannten Risikofaktoren (vor allem Serum Lipide, Blutdruck und Rauchen) innerhalb von Familien mit der Koronarkrankheit verknüpft sind und vermögen, die familiäre Häufung der Krankheit selbst zu "erklären".

Diese Studien können, wie Tabelle 1 zeigt, in 6 Gruppen gegliedert werden. In der ersten Kolonne "Vergleichsgruppen" wird angegeben, was in den verschiedenen Ansätzen miteinander verglichen wird. In der ersten Gruppe werden beispielsweise Personen mit oder ohne Anamnese einer koronaren Herzkrankheit bei einem nahen Verwandten verglichen, um festzustellen, ob eine positive Anamnese mit einem höheren Krankheitsrisiko einhergeht. Bei den weiteren 5 Untergruppen sind die Vergleiche ohne weiteres aus dem Wortlaut abzuleiten. Die entsprechenden Fragestellungen sind in der mittleren Kolonne angegeben, mit den Literaturnachweisen in der letzten Kolonne. Die Studien sind jeweils in chronologischer Folge zitiert.

Die erste Gruppe enthält 4 prospektive, epidemiologische Studien. In der Western Collaborative Study in Kalifornien (1) hatte eine positive Anamnese Voraussagekraft, welche allerdings wesentlich geringer war, als für andere Risikofaktoren, einschliesslich Verhaltenstyp, und nicht eindeutig unabhängig von ihnen. In den 3 anderen Studien hingegen ergab die statistische Auswertung, dass die Familienanamnese nicht nur aussagekräftig war, sondern es auch blieb, wenn die übrigen, "konkurrierenden" Risikofaktoren berücksichtigt wurden. Dies bezieht sich auf die Studien in Paris (2), Framingham (3) und in Rancho Bernardo in Kalifornien (4). Hier und im folgenden muss immer im Auge behalten werden, dass eine familiäre Anamnese von Herzkrankheit oftmals unzuverlässig ist. Deshalb sind die Befunde aus der Framingham Studie (3) besonders überzeugend, denn sie beruhen nicht auf der Angabe eines Familienmitglieds, sondern einer Untersuchung des Verwandten, in diesem Fall Brüder oder Schwestern selbst.

Der Ausgangspunkt in der zweiten Gruppe sind Probanden mit erhöhtem oder erniedrigtem Risikowert. Die vier einschlägigen Studien zeigen, dass eine Anamnese von Koronarkrankheit in der Familie häufiger bei Probanden mit höheren Risikofaktorenwerten ist. Alle vier Studien umfassten eine Bevölkerung, waren also strikt epidemiologisch. Zur Gruppe gehören die Tecumseh-Michigan Studie (5), die Uppsala Studie (6), die Muscatine-Iowa Studie (7) und die Rochester-Minnesota Studie (8). Die Schlussfolgerung ist gerechtfertigt, dass das höhere Krankheitsrisiko und der erhöhte Risikofaktor im Zusammenhang stehen.

In der dritten Gruppe ist der Ausgangspunkt umgekehrt und geht von Probanden mit oder ohne Familienanamnese von Koronarkrankheit aus. In der Tromsø Studie (9) unterschieden sich Männer und Frauen mit oder ohne Anamnese nicht in Bezug auf die hauptsächlichsten Risikofaktoren, sodass diese Risikofaktoren wohl kaum für das häufigere Auftreten der Krankheit bei Familienmitgliedern ersten Grades von Probanden mit positiver Anamnese verantwortlich gemacht werden können. In der Cincinnatti Studie (10) hingegen gingen posi-

tive Anamnese und höhere Risikofaktoren im allgemeinen miteinander einher, doch waren die Unterschiede sehr gering, sodass die Autoren die gleiche Schlussfolgerung wie die Tromsø Gruppe zogen.

In die nächste Gruppe gehören die Fall-Kontroll Studien in Finnland (11), Seattle (12) und Denver/Colorado (13). In der finnischen Studie lagen Risikofaktoren bei Verwandten von Patienten sehr viel höher als bei Verwandten von Kontrollpersonen ohne Koronarkrankheit, woraus die Autoren den Schluss ziehen, dass diese Risikofaktoren die Häufung der Krankheit bei Verwandten weitgehend erklären müssen. In Seattle zeigte eine mit neuesten Mitteln ausgewertete Studie genau das Gegenteil: die grössere Häufigkeit der Krankheit bei Familienmitgliedern konnte nur zum Teil dadurch erklärt werden, dass eine Ähnlichkeit in Risikofaktoren zwischen Familienmitgliedern besteht. Die Auswertung der Denver Studie erlaubt keine Aussage, ob ein Teil der familiären Häufung der Krankheit durch die bekannten Risikofaktoren vermittelt wird. Eine Anamnese einer früh im Leben auftretenden Koronarkrankheit ist jedoch bei Patienten mit Koronarkrankheit noch häufiger als erhöhte Risikofaktoren, was vermuten lässt, dass eine solche Anamnese ein eigenständiger Risikofaktor ist. Allerdings ist ausdrücklich zu betonen, dass die Patienten in der Denver Studie einen Myokardinfarkt vor dem 55sten Lebensjahr erlitten, sodass die Studie nichts aussagt über die weit grössere Anzahl von Patienten, die erst später im Leben an einem Myokardinfarkt erkranken oder sterben. Es ist vielleicht erstaunlich, dass sogar koronarangiographische Daten Rückschlüsse über die Bedeutung einer Familienanamnese erlauben. In einer Studie in Boston (14) war der Schweregrad der Stenosen stärker mit einer positiven Anamnese korreliert als mit anderen Risikofaktoren. In einer ähnlichen Untersuchung in Milwaukee (15) erlaubten jedoch andere Risikofaktoren eine bessere Unterscheidung zwischen Schweregraden als Familienanamnese, welche aber trotzdem, nach Ausschluss anderer Risikofaktoren immer noch häufiger bei Patienten mit hochgradigen Stenosen war.

Schliesslich fragt es sich, ob ethnische Unterschiede in Krankheitshäufigkeit auf Unterschiede in der Verteilung von Risikofaktoren zurückzuführen sind, oder teilweise oder ganz genetisch bedingt sind. In der "Israeli Civil Servants Study" wurden jüdische Männer unterschiedlichen Ursprungs (verschiedene europäische Regionen, Mittelmeerländer, Yemen) langfristig untersucht (16). Die Inzidenz der Koronarkrankheit wies bedeutende Unterschiede auf, welche in einer multifaktoriellen Analyse nicht vollkommen durch Unterschiede in Risikofaktoren (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Blutdruck, Rauchen, Diabetes) erklärt werden konnten. Es wäre voreilig, genetische Faktoren verantwortlich zu machen, denn es gibt ausser den genannten Risikofaktoren noch andere, bekannte und unbekannt. Andererseits ist diese Möglichkeit keineswegs auszuschliessen. Uebrigens ist in der bereits zitierten Finnmark Studie (9) die niedrige Häufigkeit der Koronarkrankheit bei Lappländern im Vergleich zu eigentlichen Norwegern und ansässigen Finnen, ebenfalls nicht durch unterschiedliche Risikofaktoren erklärbar.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die vorausgegangenen Ausführungen bezogen sich auf die Frage, ob die familiäre Häufung der Koronarkrankheit durch familiäre Ähnlichkeiten in Risikofaktoren für die Krankheit erklärbar ist. Die meisten der immer noch relativ wenigen Studien, die auf diese Frage ansprechbar sind, lassen vermuten, dass wichtige, wahrscheinlich weitgehend genetisch bedingte Risikofaktoren noch zu entdecken sind. Allerdings ist die Suche nach anderen, bekannten Risikofaktoren in diesem Zusammenhang noch keineswegs ausgeschöpft, denn diese konnten bisher in die Analyse von Familiendaten nicht einbezogen werden. Diese Probleme hängen schon seit längerer Zeit in der Luft (17, 18) und kommen mehr und mehr ins Blickfeld der Forschung (19). Die Aufgabe ist, aussagekräftige Familienstudien in Zusammenarbeit von Genetikern und Epidemiologen zu entwerfen und durchzuführen, mit Einbeziehung von Messungen neuer Faktoren, die Anwärter auf nützliche, noch unerforschte Indikatoren von Krankheits-Praedispositionen sind. Einige Richtlinien und Hinweise werden in dem kürzlich erschienenen Buch über genetische Epidemiologie der Koronarkrankheit gegeben (19). In der Zwischenzeit gilt es, bereits erworbenes Wissen über Risikofaktoren im Dienst der Prävention in die Tat umzusetzen. Die Wechselwirkungen zwischen Genetik und Umwelt in Bezug auf Risikofaktoren, im Gegensatz zu den Beziehungen zwischen Risikofaktoren und der Krankheit selbst, wurden hier nicht besprochen, doch sind es gerade Menschen mit einer genetischen Anlage zu erhöhten Risikofaktoren, die es besonders nötig haben, gesunde Lebensgewohnheiten einzuhalten, um der Anlage soweit wie möglich entgegenzuwirken. Es besteht aller Grund zur Annahme, dass Personen mit erblicher Praedisposition genau so gut auf günstige Veränderungen in den Lebensgewohnheiten ansprechen wie andere. Die Wichtigkeit, solche Veranlagungen frühzeitig zu erkennen, liegt darin, für derartige "Risikoträger" präventive Massnahmen so früh wie möglich einzusetzen. Die Risikoträgerstrategie, zusammen mit der Massenstrategie, wird umso wirksamer sein, je zielsicherer Gefährdete erkannt werden können. Bereits vorhandenes Wissen hat zu bedeutenden Fortschritten geführt, ist aber noch unzureichend für wirklich zufriedenstellende Zielsicherheit. Eine Weiterführung und Verfeinerung der beschriebenen Familienstudien soll mithelfen, neue genetische Faktoren und ihre Beeinflussung durch die Umwelt zu beschreiben, um Anlagen zur Atherosklerose und der koronaren Herzkrankheit so gut und so früh wie möglich zu erkennen und vorsorglich zu behandeln.

Resumé

Aspects épidémiologiques et génétiques

Les cardiopathies coronariennes et leurs facteurs prédisposants présentent une aggrégation familiale. Dans quelle mesure cette aggrégation est-elle expliquée par les similitudes familiales à l'égard prédisposants? Les travaux publiés traitant cette question présentent six designs différents: étude prospective, personne à haut ou bas risque, personne avec et sans histoire familiale positive, étude cas-contrôle, étude de patients ayant eu une angiographie coronarienne, étude de différents groupes ethniques. Les résultats de seize recherches examinées suggèrent qu'il existe des facteurs non encore identifiés (génétiques, environnementaux ou les deux) qui sont responsables de l'aggrégation familiale des cardiopathies

coronariennes, s'ajoutant aux trois facteurs de risque principaux (lipides sériques, pression sanguine, tabagisme) et au diabète.

De façon à compléter nos connaissances dans ce domaine, les travaux futurs devront porter plus d'attention à l'étude des familles (plutôt qu'à celle des individus), et accroître la collaboration entre épidémiologues et généticiens.

Il est vraisemblable que la prédisposition individuelle aux cardiopathies coronariennes est partiellement due à un facteur génétique, celui-ci restant à découvrir. L'identification des personnes à risque dans la population pourrait être faite avec une meilleure précision qu'aujourd'hui. La "stratégie du haut risque" de la prévention des cardiopathies deviendrait plus efficace par le développement de tests prédictifs plus sensibles et plus spécifiques. Dans l'entre-temps, des programmes de prévention doivent être implantés sur la base de ce que l'on sait déjà, en utilisant à la fois une stratégie du "haut risque" et une stratégie axée sur la population.

Summary

Coronary Heart Disease - epidemiologic-genetic Aspects

Coronary heart disease and the risk factors which predispose to it aggregate in families. How much of this clustering of disease is "explained" by the familial resemblance in predisposing factors? The published reports which bear on this question fall into six distinct study designs: prospective studies, persons at high or low risk or persons with and without a positive family history as points of departure, case-control studies, studies of patients who had a coronary angiogram and studies in different ethnic groups. The findings of the 16 investigations reviewed suggest that there are as yet unidentified factors - genetic, environmental or both - which are responsible for familial clustering of coronary heart disease, apart from the three main risk factors (serum lipids, blood pressure, smoking) and diabetes. Future research must put greater emphasis on studies of families rather than individuals and on closer collaboration between epidemiologists and geneticists, in order to fill these gaps in knowledge. It is likely that the individual predisposition to coronary heart disease is due in part to genetic influences which remain to be discovered in the course of such studies. They would help in identifying susceptible persons in the population with greater precision than is now possible. The "high-risk strategy" of coronary heart disease prevention will become more efficient as more specific and sensitive tests of disease prediction are developed. In the meantime, preventive programmes must be put into action on the basis of what is already known, on the level of both the high-risk and the community-wide mass strategy.

Literaturverzeichnis

- 1) Rosenman R.H., Brand R.J., Sholtz R.I., Friedman M.: Multivariate prediction of coronary heart disease during 8.5 years follow-up in the Western Collaborative Study Group, Am. J. Cardiol. 1976; 37: 903-909
- 2) Cambien F., Richard J.-L., Ducimetière P.: Etude des antécédents familiaux de cardiopathies ischémiques et d'hypertension artérielle en liaison avec la prévalence des facteurs de risque et l'incidence des cardiopathies ischémiques. Rev. Epidémiol. et Santé Publ. 1980; 28: 21-37
- 3) Snowden C.B., McNamara P.M., Garrison R.J., Feinleib M., Kannel W.B., Epstein F.H.: Predicting coronary heart disease in siblings - a multivariate assessment. Am. J. Epidemiol. 1982; 115: 217-222

- 4) Barrett-Connor E., Khaw K.T.: Family history of heart attack as an independent predictor of death due to cardiovascular disease. *Circulation* 1984; 69: 1065-1069
- 5) Deutscher S., Epstein F.H., Keller J.B.: Relationships between familial aggregation of coronary heart disease and risk factors in the general population. *Am. J. Epidemiol.* 1969; 89: 510-520
- 6) Hedstrand H., Aberg H.: Family history in males at low and high risk for cardiovascular disease. *Prevent. Med.* 1978; 7: 15-21
- 7) Schrott H.G., Clarke W.R., Wiebe D.A., Connor W.E., Lauer R.M.: Increased coronary mortality in relatives of hypercholesterolemic school children. The Muscatine Study. *Circulation* 1979; 59: 320-326
- 8) Moll P.P., Sing C.F., Weidman W.H., Gordon H., Ellefson R.D., Hodgson P.A., Kottke B.A.: Total cholesterol and lipoproteins in schoolchildren: Prediction of coronary heart disease in adult relatives. *Circulation* 1983; 67: 127-134
- 9) Thelle D.S., Forde O.H.: The cardiovascular study in Finnmark County: coronary risk factors and the occurrence of myocardial infarction in first degree relatives and in subjects of different ethnic origin. *Am. J. Epidemiol.* 1979; 110: 708-715
- 10) Morrison J.A., Horvitz R., Khoury P., Laskarzewski P., Gartside P.S., Kelly K., Mellies M., Glueck C.J.: Parental history of coronary heart disease, hypertension, diabetes and stroke: relationship to coronary heart disease risk factor variables in their adult children. *Prevent. med.* 1980; 9: 773-786
- 11) Rissanen A., Nikkila E.: Aggregation of coronary risk factors in families of men with fatal or non-fatal coronary heart disease. *Brit. Heart J.* 1979; 42: 373-380
- 12) Ten Kate L.P., Boman H., Daiger S.P., Motulsky A.G.: Familial aggregation of coronary heart disease and its relation to known genetic risk factors. *Am. J. Cardiol* 1982; 50: 945-953
- 13) Nora J.J., Lortscher R.H., Spangler R.D., Nora A.H., Kimberling W.J.: Genetic-epidemiologic study of early-onset ischemic heart disease. *Circulation* 1980; 61: 503-508
- 14) Dimsdale J.E., Hutter A.M., Hackett T.P., Block P.C.: Predicting extensive coronary artery disease. *J. Chronic Dis* 1981; 34: 513-517
- 15) Anderson A.J., Loeffler R.F., Barboriak J.J., Rimm A.A.: Occlusive coronary artery disease and parental history of myocardial infarction. *Prevent. Med.* 1979; 8: 419-428
- 16) Neufeld H.N., Goldbourt U.: Coronary heart disease: genetic aspects. *Circulation* 1983; 67: 943-954
- 17) Epstein F.H.: Hereditary aspects of coronary heart disease. *Am. Heart J.* 1964; 445-456
- 18) Epstein F.H.: Risk factors in coronary heart disease - environmental and hereditary influences. *Israel J. Med. Sci* 1967; 3: 594-607
- 19) Genetic Epidemiology of Coronary Heart Disease, Past, Present, future (DC Rao, RC Elston, LH Kuller, M Feinleib, C Carter, R Havlik, eds.) New York, Alan R. Liss, Inc., 1984

Korrespondenzadresse des Autors:

Prof. Dr. med. F.H. Epstein
Lindenstrasse 37
CH - 8008 Zürich