

Genetische Aspekte von Herz- und Kreislaufkrankheiten

H. Moser

Abteilung für Medizinische Genetik, Universitäts-Kinderklinik, CH-3010 Bern

Einleitung

Dass bei kardiovaskulären Erkrankungen eine familiäre Disposition besteht, ist seit langem bekannt, und zwar sowohl unter Aerzten wie auch in der Bevölkerung. Osler (12) wies beispielsweise bereits 1897 auf das familiär gehäufte Auftreten von Herzattacken hin und formulierte eine auf erblicher Grundlage basierende Hypothese. In Anbetracht der grossen Häufigkeit von Herz- und Kreislauf-erkrankungen sowie auch der starken Alters-abhängigkeit dieser chronischen Leiden ist es allerdings sehr schwierig, den Anteil genetischer Faktoren innerhalb der Aetiologie und der pathogenetischen Vorgänge zu schätzen. Ferner ist "Familiarität" nicht gleichbedeutend mit "Erblichkeit", sondern kann ebensogut auf gleichen Umweltfaktoren beruhen oder auf einer Interaktion zwischen solchen Faktoren und einer genetischen Disposition. Hinzu kommt, dass wir bei Analyse des genetischen Anteils innerhalb der Aetiologie uns nicht nur mit einer bestimmten Erkrankung, z.B. dem Herzinfarkt befassen dürfen, sondern auch mit Teilsymptomen oder Risikofaktoren, welche bei dieser Krankheit beobachtet werden, bzw. mit ihr assoziiert sind oder sie gar begünstigen; als Beispiel sei hier eine Hyperlipoproteinämie genannt. Schliesslich ist es auch denkbar, dass sich Erbfaktoren nicht auf die Krankheit selbst oder deren Risikofaktoren auswirken, sondern eher auf die Art und das Ausmass deren wechselseitigen Beziehungen.

Im folgenden sollen einige in der medizinischen Genetik geläufige Begriffe im Zusammenhang mit diesen Wechselwirkungen definiert und an den drei Beispielen: ischämische Herzkrankheiten, Hyperlipoproteinämie II und arterielle Hypertonie erläutert werden.

Multifaktorielle Aetiologie:

Der Begriff der "multifaktoriellen Aetiologie" kann nach Vogel und Motulsky (26) als "black box" aufgefasst werden, welche unbekannte Anteile von genetischen, exogenen und möglicherweise noch von sogenannt stochastischen, bzw. zufällig wirkenden Elementen enthält.

Erbliche Faktoren wiederum wirken entweder einzeln, als "Hauptgene" oder bilden im Sinne einer additiven Polygenie den sogenannten "genetic background".

Durch Einzelgene (= monogen) bedingte Krankheiten, bei welchen - neben spezifischen Symptomen - auch Herz- und Kreislaufkrankheiten, und zwar in sehr früher Manifestation auftreten können, sind selten.

Einige davon sind in Tabelle 1 aufgeführt. Es handelt sich in der Regel um bekannte oder unbekannte Stoffwechselstörungen, die zu einem vorzeitigen Alterungsprozess führen. Am bekanntesten sind einige Formen der sogenannten Progerie.

Tabelle 1: Beispiele für monogene Krankheiten mit vorzeitigem Kreislaufkrankheiten; a.r. = autosomal-rezessiv, X-chr. = geschlechtsgebunden-rezessiv

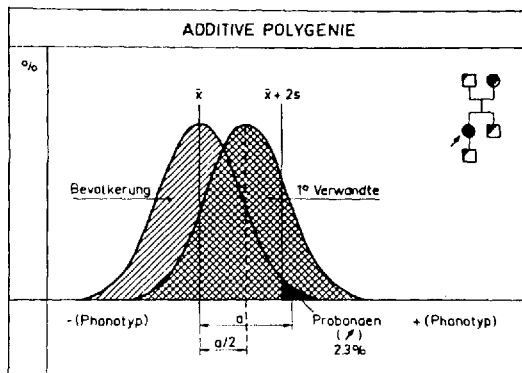
Krankheit	Erbmodus
Pseudoxanthoma elasticum	a.r.
Homocystinurie	a.r.
Progerie	a.r.
Cockayne-Syndrom	a.r.
Werner-Syndrom	a.r.
Menkes-Syndrom	X-chr.

Eine geläufige Methode um festzustellen, ob für einen messbaren Phänotyp eine monogene oder polygene Vererbungsart besteht, ist der Vergleich von Häufigkeitsverteilungen für diesen Phänotyp unter den Familienangehörigen von Patienten mit der Häufigkeitsverteilung in der Durchschnittsbevölkerung. Dies gilt vor allem für kontinuierlich verteilte Messgrössen, z.B. Körperlänge, Kopfumfang, Blutzucker, usw. Bei monogener Vererbung würden wir entsprechend den drei möglichen Genotypen: homozygot-normal, heterozygot und homozygot-abnorm unter den Familienangehörigen eine dreigipflige Kurve als Häufigkeitsverteilung erwarten, mit je einem Maximum im Normbereich, im Intermediärbereich sowie in demjenigen der Patienten.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der sogenannten polygenen Vererbung, d.h. dort wo ein bestimmter Phänotyp nicht durch ein, sondern durch mehrere additiv wirkende Gene bedingt ist (Abb. 1). Hier sind entsprechend nicht nur drei, sondern eine Vielzahl von Genotypen unter den Patientenangehörigen zu erwarten. Die Verteilungskurve im Phänotyp bei diesen Verwandten wird kontinuierlich sein und daher nur ein Maximum aufweisen, das etwa zwischen dem Bevölkerungsdurchschnitt und dem Mittelwert der Probanden liegt. Diese wiederum liegen jenseits eines sogenannten Schwellenwertes, welcher die Verteilungskurve so schneidet, dass die Fläche unter dem rechtsseitigen Kurvensegment der relativen Häufigkeit der Patienten in der Bevölkerung entspricht. Dieses von Falconer entwickelte Modell sagt voraus, dass durch die Rechtsverschiebung der Verteilungskurve

für die Verwandten und das entsprechend grössere Segment jenseits des Schwellenwertes auch die Häufigkeit der Erkrankung unter den Verwandten entsprechend grösser ist als in der Bevölkerung, und zwar noch in Abhängigkeit des Verwandtschaftsgrades. Diese Hypothese der additiven Polygenie mit Schwellenwerteffekt ist inzwischen für zahlreiche Krankheiten und angeborene Fehlbildungen bestätigt worden (2).

Abbildung 1: Verteilungskurven für einen Phaenotyp, der durch additive Polygenie verursacht wird. Die Probanden befinden sich jenseits der oberen Normgrenze: $\bar{x} + 2s$ (Schwellenwert) der Verteilungskurve für den Phaenotyp in der Bevölkerung. Die Verteilungskurve für erstgradig Verwandte der Probanden ist um $a/2$ nach rechts verschoben und schneidet den Schwellenwert früher (s.a. Text)



Eine weitere Methode zur Abschätzung des relativen Anteils genetischer und Umweltfaktoren besteht in der Untersuchung auf übereinstimmende Symptome (Konkordanz) bei ein- bzw. zweieiigen Zwillingspaaren. Signifikante Konkordanz-Unterschiede für die beiden Zwillingformen sind praktisch beweisend für eine Mitbeteiligung von Erbfaktoren. Ist ferner die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen nicht vollständig (100%), dann sind mit Sicherheit auch Umweltfaktoren zusätzlich an der Aetiologie beteiligt.

Herzinfarkt und Angina pectoris

Es gibt zahlreiche epidemiologische Arbeiten über die Natur und Auswirkungen von Risikofaktoren für ischämische Herzkrankheiten (3,11,19,21,23,24). Ein Beispiel dafür gibt Tab. 2 im Falle von Indexpatienten mit Herzinfarkt vor dem Alter von 55 Jahren. Daraus wird ersichtlich, dass die grössten Risiken dann zu erwarten sind, wenn bereits ein erstgradig Verwandter einen relativ frühzeitigen Herzinfarkt durchgemacht hat, also Geschwister oder Eltern der Patienten. Weitere Teilfaktoren sind Diabetes, Cholesterin, Rauchen, Hirnschlag, Bewegungsarmut, Hypertonie und Uebergewicht, sei es beim Indexpatienten selbst oder bei nahen Verwandten (11).

Im gleichen Sinne sprechen auch die Untersuchungen von Phillips et al (14): Todesfälle an Herzinfarkt waren unter den Vätern von Patienten mit frühem Herzinfarkt hoch-signifikant häufiger als unter den Vätern von Kontrollpersonen.

Tabelle 2: Risikoerhöhungen für einen Herzinfarkt im Alter unter 55 Jahren in Abhängigkeit einzelner Teilfaktoren. HI = Herzinfarkt; 1° Verw. = erstgradig Verwandter

Risikofaktor	Risikoerhöhung (Bevölkerung = 1)
HI bei 1° Verw. < 55 J	x 10.4
HI bei 1° Verw. < 65 J	x 7.1
Juv. Diab. bei 1° Verw.	x 4.7
Cholesterin > 270mg%	x 4.3
Rauchen > 1 Paket	x 4.0
Hirnschlag bei 1° Verw. < 55 J	x 3.5
Bewegungsarmut	x 3.4
BD > 16/100	x 1.8
BD > 160/100 bei 1° Verw.	x 1.8
Uebergewicht	x 1.3

Mittels Lebenserwartungs-Statistiken aus Grossbritannien und unter Zuhilfenahme der Todesfallbescheinigungen gelang es Slack et al (23) die Risikoerhöhungen unter Verwandten von Patienten mit Frühinfarkt relativ genau zu bestimmen. Bei ihren Untersuchungen zeigt sich noch ein bei polygener Vererbung häufig beobachtetes Phänomen, der sogenannte Carter-Effekt: Diese Hypothese besagt, dass das Risiko unter den Verwandten von Patienten dann höher ist, wenn die Patienten selbst dem seltener betroffenen Geschlecht angehören. Ist der Ausgangspatient männlich, also durchschnittlich häufiger betroffen, dann sind die Risiken für dessen männliche Verwandte um das fünffache, für weibliche um das zweieinhalbfache erhöht; ist der Ausgangspatient dagegen weiblich, dann sind die Risiken für die Verwandten beiderlei Geschlechts sehr viel höher (um das sechs- bis siebenfache).

Auch die publizierten Zwillinguntersuchungen weisen eindeutig auf das Vorliegen von genetischen Faktoren für die Entstehung von Angina pectoris und Herzinfarkt hin (1,7,8,9). Insbesondere ergab die grosse Analyse von Cederlöf et al (1) an 5'800 schwedischen Zwillingspaaren grosse Unterschiede bezüglich Konkordanzrate zwischen eineiigen und zweieiigen Zwillingen, was auf die Rolle von genetischen Faktoren hinweist. Andererseits beträgt die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen höchstens 40%, d.h. es müssen sicher auch Umweltfaktoren aetiologisch beteiligt sein (Tab. 3).

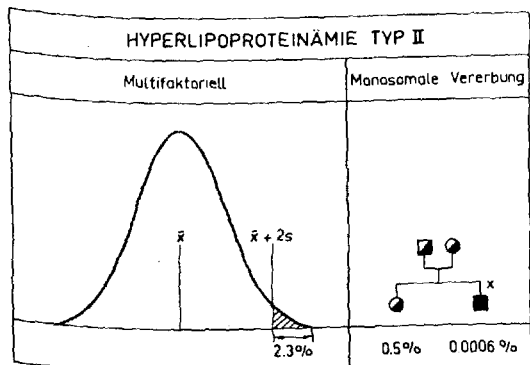
Tabelle 3: Konkordanzrate für ischämische Herzkrankheiten nach Harvald und Hauge (7). EZ = eineiige, ZZ = zweieiige Zwillinge

Eiigkeit	Konkordanz:	
	Anzahl	Rate
EZ	42/104	0.40
ZZ	55/195	0.28
p < 0.025		

Hyperlipoproteinämien

Von den bereits erwähnten Risikofaktoren (Tab. 2) wurden vor allem die Hyperlipoproteinämien als mögliche genetische Stoffwechselstörungen, welche über dem Weg der Arteriosklerose zu ischämischen Herzerkrankungen führen können, besonders intensiv studiert (5,6,10,24): Es würde zu weit führen, hier die rund 20 heute bekannten, teils monogenen, teils polygenen Hyper-, bzw. Dyslipoproteinämien zu diskutieren. Wir greifen daher stellvertretend den Typ II der Hyperlipoproteinämien heraus. Diese Stoffwechsellanomalien, bekannt als sogenannte Hyperbetalipoproteinämie, bildet das Hauptkontingent der Hypercholesterinämien. Kennzeichnend ist die Erhöhung der LDL-Fraktion mit beta-Mobilität in der Agargel-Elektrophorese. Wir wissen, dass diese Störung in sich noch heterogen ist und sich aus mindestens zwei verschiedenen Untergruppen zusammensetzt, einer seltenen mit monogener Vererbung und verschiedenen Mutationen, welche zu Veränderungen der LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche führen, und der (häufigeren) multifaktoriell bedingten Hypercholesterinämie mit unbekannter Pathogenese. Schematisch sind diese beiden Gruppen in Abb. 2 dargestellt: Auf der linken Seite finden wir die sogenannte multifaktorielle oder polygene Form: Wir können alle diejenigen Leute in der Bevölkerung als abnorm bezeichnen, deren Plasmacholesterin höher liegt als zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert, also etwa 2.3% der Bevölkerung. Solche Probanden sind nicht einfach zu eruieren, es sei denn wir würden einen repräsentativen Teil der Bevölkerung systematisch auf diesen biochemischen Phänotyp hin durchuntersuchen, etwa in Form eines Screenings.

Abbildung 2: Schematische Darstellung der zwei Hauptformen von Hyperlipoproteinämie Typ II: Links die multifaktorielle Form (polygen) mit einer Häufigkeit von 2.3% (Flächensegment mit einer Normalverteilungskurve oberhalb $\bar{x} + 2s$ der Normalverteilungskurve in der Bevölkerung; rechts die sehr viel seltenere monosomal vererbte Form mit Xanthomatose und exzessiven Cholesterinwerten bei den homozygoten Patienten

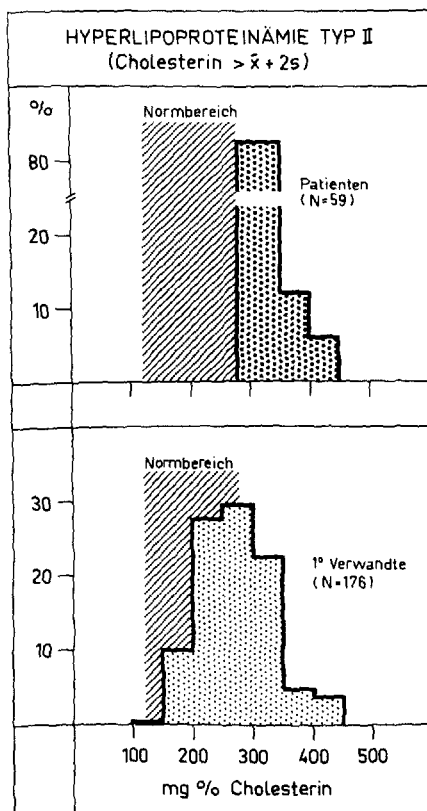


Auf der rechten Seite des Diagramms sind die Fälle mit monosomaler Vererbung dargestellt: Hier werden die Probanden - es handelt sich meistens um die homozygoten Patienten mit Xanthomatose und einer exzessiven Hypercholesterinämie - selektiv erfasst. Diese Familien sind sehr selten; man rechnet mit

einer Häufigkeit der Homozygoten innerhalb der Bevölkerung von etwa 1/160'000 und der Heterozygoten entsprechend den populationsgenetischen Gesetzen von etwa 1/200.

In Abb. 3a und 3b sind die Verteilungskurven für das Plasmacholesterin bei den erstgradig Verwandten dieser beiden Gruppen von Hypercholesterinämien dargestellt: Die Abb. 3a entspricht den Resultaten einer Studie von Schaeffer (20) über multifaktoriell bedingte Hypercholesterinämien. Der Autor hat 59 Probanden mit einem Plasmacholesterin über 280mg% als Probanden bezeichnet. Bei der Untersuchung ihrer 176 erstgradig Verwandten zeigte sich erwartungsgemäss eine eingipflige, nach rechts verschobene Verteilungskurve für das Cholesterin, und der Mittelwert liegt ziemlich genau zwischen dem Bevölkerungsdurchschnitt und dem Mittelwert bei den Patienten. Dies ist also sehr gut mit der Hypothese einer additiven Polygenie vereinbar.

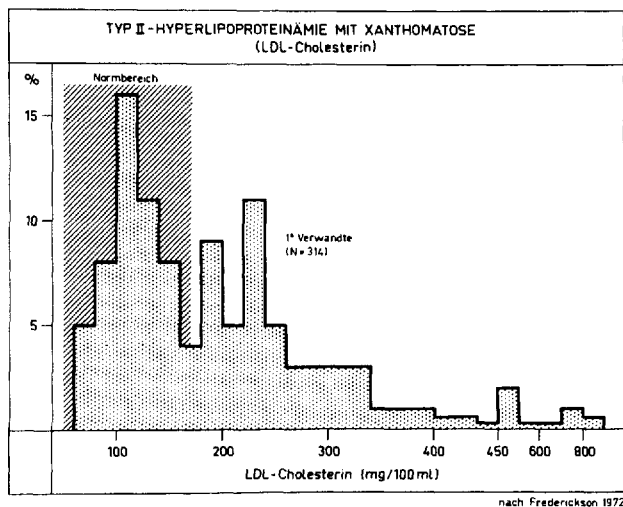
Abbildung 3a: Verteilungskurven für Plasmacholesterin bei Patienten mit polygener Typ II-Hyperlipoproteinämie und ihren erstgradig Verwandten, verglichen mit Normalwerten (20)



In Abb. 3b dagegen wurden die Angehörigen von Patienten mit der schweren, monogen bedingten Hyperlipoproteinämie mit Xanthomatose untersucht, wobei hier die Verteilungskurve für die LDL-Fraktion des Cholesterins aufgetragen wurde. Es findet sich tatsächlich das erwartete dreigipflige Verteilungsmuster mit einem ersten Gipfel im Normbereich, einem zweiten intermediär und einem kleinen dritten Gipfel bei Werten von über 500mg% (4).

Diese Befunde stimmen somit tatsächlich mit den zuvor gezeigten Hypothesen für Verteilungskurven bei polygenen, bzw. monogen verursachten biochemischen Phänotypen überein.

Abbildung 3b: Verteilungskurven für LDL-Cholesterin unter erstgradig Verwandten von Patienten mit monogener Typ II-Hyperlipoproteinämie und Xanthomatose (4)



In Tab. 4 wurde geprüft, ob Verwandte von Patienten mit der polygenen Form der Typ II-Hyperlipoproteinämie ein erhöhtes Infarktrisiko aufweisen (25). Die Tabelle ist noch unterteilt nach dem Geschlecht und der Altersgruppe der Verwandten, wobei die sogenannte "jüngere" Alterskategorie bei Männern bis 54 Jahren, bei Frauen dagegen bis 64 Jahre reicht. Dies entspricht dem in der Normalbevölkerung beobachteten Knick in der Risikokurve, welcher bei Männern um 10 Jahre früher auftritt als bei Frauen. Basierend auf den Mortalitätsstatistiken von Grossbritannien konnte die Autorin zeigen, dass in der jüngeren Altersgruppe ein besonders hohes Risiko besteht, nämlich eine nahezu sechzehnfache Erhöhung bei jüngeren weiblichen Verwandten. Diese Unterschiede sind statistisch hoch signifikant, in der älteren Altersklasse dagegen nicht mehr. Auch bei anderen Hyperlipoproteinämien ergeben sich erhöhte Infarktrisiken, jedoch nicht in der gleichen Masse wie beim Typ II (13).

Tabelle 4: Risiko eines letalen Herzinfarktes bei erstgradig Verwandten von Patienten mit Typ II-Hyperlipoproteinämie (25)

erstgradig Verwandte	Todesfälle		Relatives Risiko (B/E)
	erwartet (E)	beobachtet (B)	
männlich:			
20-54 J	0.696	11	15.8**)
≥ 55 J	3.515	6	1.71
weiblich:			
20-64 J	0.441	8	18.1**)
≥ 65 J	2.037	6	3.6*)

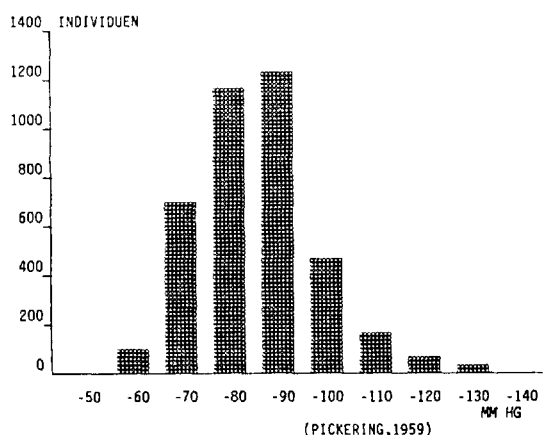
*) p < 0.05 **) p < 0.001

Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie, vor allem die essentielle Form, kann einerseits als eigentliche chronische Erkrankung, andererseits als ein weiterer der genannten Risikofaktoren für Infarkt-leiden aufgefasst werden. Bei der Untersuchung über die Rolle der genetischen Faktoren für das Zustandekommen einer Hypertonie ergeben sich gewisse Erschwerungen wegen der bekannten Altersabhängigkeit.

1960 entbrannte eine lebhafte Diskussion darüber, ob die essentielle Hypertonie monogen oder multifaktoriell bedingt sei. Platt (16,17,18) vertrat die erstgenannte Meinung: Er postulierte ein Einzelgen mit der unwahrscheinlich grossen Häufigkeit von 24% in der Bevölkerung. Falls dieses Gen in einzelner Dosierung auftrate, also bei heterozygoten Genträgern, würde dadurch eine sogenannte "milde" Hypertonie entstehen. Umgekehrt vertrat Pickering (15) die Hypothese einer multifaktoriellen Aetiologie der essentiellen Hypertonie, und weitere Untersuchungen verhalfen dann dieser Hypothese endgültig zum Durchbruch. Dies geht bereits aus einfachen Häufigkeitsverteilungen eindeutig hervor: In einer ausgedehnten schwedischen Studie an über 60'000 Personen wurde der Blutdruck mit standardisierten Methoden gemessen und die daraus resultierenden Verteilungskurven statistisch analysiert (15). In Abb. 4 ist beispielsweise die Verteilungskurve für den diastolischen Blutdruck bei Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren dargestellt. Es ist unschwer zu erkennen, dass die Verteilungskurve kontinuierlich ist, d.h. nur einen Gipfel aufweist. Allerdings ist sie nicht ganz symmetrisch, d.h. sie weist einen Ausläufer nach rechts auf, nicht jedoch einen zweiten Gipfel.

Abbildung 4: Verteilungskurve für diastolischen Blutdruck bei Frauen im Alter zwischen 45-49 Jahren (15)



Da der Blutdruck als Phänotyp - im Gegensatz zu klinischen "Ereignissen" wie Angina pectoris, Herzinfarkt etc. - nicht nur eine kontinuierliche Messgrösse darstellt, sondern überdies noch alters- und geschlechtsabhängig ist, müssen Familienstudien zur Untersuchung allfälliger Erbfaktoren etwas anders konzipiert werden. In Tab. 5 sind Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Familienangehörigen für systolische Blutdruckwerte bei Normotonie dargestellt. Signi-

Signifikante Unterschiede finden sich vor allem im Vergleich: Eltern/Kinder und Eltern/Adoptivkinder, zwischen Geschwistern und Adoptivgeschwistern sowie zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen, was die genetische Komponente in der Kontrolle des normalen Blutdrucks betont, und zwar wiederum im Sinne einer additiven Wirkung von genetischen und Umweltfaktoren.

Tabelle 5: Korrelationskoeffizienten (r) zwischen verschiedenen Familienangehörigen für systolische Blutdruckwerte bei Normotonie (27)

Korrelation	r
Eltern/Kinder	0.31
Eltern/Adoptivkinder	0.09
Geschwister	0.28
Adoptivkinder/Geschwister	0.06
Zweieiige Zwillinge	0.29
Eineiige Zwillinge	0.69

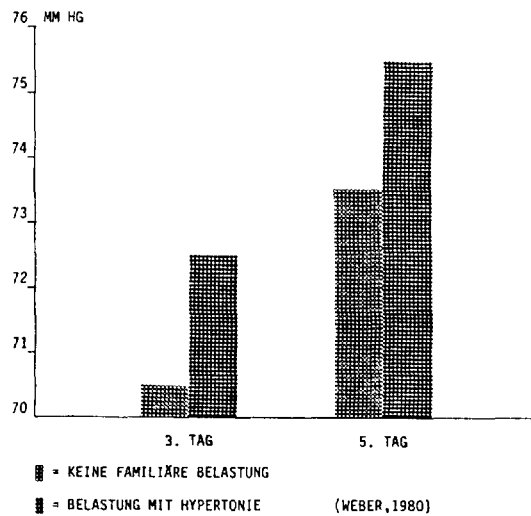
In Tab. 6 sind einige Resultate über Untersuchungen zur Frage der Heredität bei Hypertonie wiedergegeben: Es konnte unter anderem gezeigt werden, dass Geschwister von hypertonen Patienten ein 2.6-faches Risiko aufweisen, ebenfalls eine Hypertonie zu entwickeln, wenn beide Eltern einen normalen Blutdruck aufweisen. Dieses Risiko vervierfacht sich, wenn entweder der Vater oder die Mutter eine essentielle Hypertonie haben und steigt sogar auf das 7.6-fache an, wenn beide Eltern Hypertoniker sind.

Tabelle 6: Risikoerhöhung für Geschwister von Patienten mit essentieller Hypertonie in Abhängigkeit der Blutdruckverhältnisse bei den Eltern (22)

Eltern	Risikofaktor für Geschwister (Bevölkerung = 1)
beide normoton	x 2.6
Vater Hypertoniker	x 4.1
Mutter Hypertoniker	x 4.3
beide Hypertoniker	x 7.6

Es lässt sich sogar zeigen, dass Korrelationen für den Blutdruck bereits im Neugeborenenalter nachweisbar sind. So bestanden in einer Untersuchung von Weber (27) signifikante Unterschiede für den systolischen Blutdruck bereits am 3., bzw. 5. Lebenstag, je nachdem ob eine familiäre Belastung mit Hypertonie vorlag oder nicht (Abb. 5).

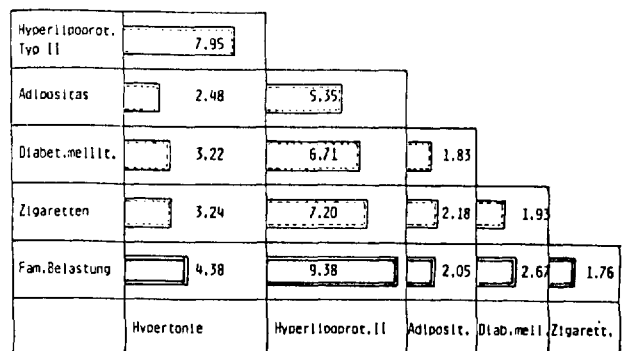
Abbildung 5: Systolische Blutdruckwerte bei Neugeborenen in Abhängigkeit einer familiären Belastung mit essentieller Hypertonie (27)



Schlussfolgerungen

Die hier herausgegriffenen Beispiele aus dem Problemkreis der kardiovaskulären Erkrankungen haben gezeigt, dass bei der Ursache für diese in der Bevölkerung häufigen Leiden eine ganze Reihe von Faktoren in Frage kommen, und zwar mit Bestimmtheit nicht isoliert, sondern in zahlreichen Wechselwirkungen. Die erbliche Prädisposition ist dabei nur einer, wenn auch sehr wesentlicher Faktor. Dies geht deutlich aus Abb. 6 hervor: Hier wurde die relative Risikoerhöhung für einen Herzinfarkt jeweils in Abhängigkeit von sogenannten "Zweierkombinationen" dargestellt. Beispielsweise ist das Infarktisiko für einen bestimmten Patienten dreimal höher, wenn er gleichzeitig einen Diabetes mellitus und eine arterielle Hypertonie aufweist. Auffallend an dieser Darstellung ist jedoch die Tatsache, dass die Risikoerhöhung dann jeweils am deutlichsten ist, wenn die Risikofaktoren mit der Angabe einer familiären Belastung kombiniert sind, am höchsten, nämlich 9.4 mal in der Kombination: familiäre Belastung mit Herzinfarkt plus Hypercholesterinämie.

Abbildung 6: Risikoerhöhung (Bevölkerung=1) für Herzinfarkt bei gleichzeitigem Vorliegen von zwei Risikofaktoren (28)



(Yamazaki, 1973)

Die Prävention dieser Erkrankungen muss selbstverständlich sämtliche Faktoren berücksichtigen, in erster Linie diejenigen, welche sich praktisch vollständig ausschalten lassen, wie etwa Rauchen oder Übergewicht. Aber auch für die anderen Risikofaktoren, wie Diabetes, Hypertonie und bis zu einem gewissen Grad auch für die Hypercholesterinämie gibt es wirksame therapeutische Massnahmen.

Die "familiäre Belastung" lässt sich zwar als einziger Risikofaktor nicht beseitigen, dürfte jedoch bei guter Information die Selbstdisziplin und Motivation der Patienten für spezifische therapeutische oder präventivmedizinische Massnahmen gegen die übrigen Risikofaktoren wesentlich erhöhen.

Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind multifaktoriell bedingt, d.h. neben einer erblichen Disposition sind eine Reihe von teils bekannten, teils unbekanntem Umweltbedingungen (Risikofaktoren) aetiologisch beteiligt. Erbliche Faktoren wirken teils einzeln (monogen), meist aber im Sinne einer additiven Polygenie, und zwar sowohl hinsichtlich der Krankheit selbst als auch bei beteiligten oder assoziierten Bedingungen dafür. Dies wird am Beispiel der Hyperlipoproteinämie vom Typ II erläutert, welche in einer seltenen monogenen und einer relativ häufigen polygenen Variante beobachtet wird. Die relativen Anteile genetischer und Umweltfaktoren als Ursache von Herz-Kreislaufkrankheiten können wegen der zahlreichen Interaktionen nur annähernd bestimmt werden. Ueblicherweise geschieht dies anhand von Erhebungen bei erstgradig Verwandten von Indexpatienten oder noch besser durch Konkordanzuntersuchungen bei Zwillingen. Dabei zeigt sich, dass sowohl für ischämische Herzkrankheiten, vor allem für Frühinfarkte, wie auch für die essentielle arterielle Hypertonie die genetischen Komponenten innerhalb der Ursachenkette ein wichtiges Glied darstellen.

Résumé

Aspects génétiques des maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont fréquentes, hétérogènes et d'origine multifactorielle, avec une multitude de risques extérieurs se superposant à une prédisposition génétique. Peu de facteurs génétiques agissent seuls (monogène), la plupart sans doute d'une façon additive (polygénie), tant sur une MCV particulière que sur les conditions prédisposantes. L'hyperlipoprotéinémie du type II en est un bon exemple, qui se trouve rarement sous forme monogénique, et plus souvent sous forme polygénique. Les nombreuses interactions entre les facteurs extérieurs et génétiques ne permettent qu'une estimation approximative de leurs responsabilités causales relatives. Des examens des parents au premier degré des probands ou, mieux encore, des jumeaux, montrent une responsabilité importante des facteurs génétiques dans l'ensemble de l'étiologie non seulement des maladies ischémiques du coeur, surtout des infarctus chez les patients âgés de moins de 55 ans, mais aussi de l'hypertension essentielle.

Summary

Genetic aspects of cardiovascular diseases

Cardiovascular diseases (CVD) are common, heterogenous and of multifactorial origin with a variety of more or less known environmental risk factors interacting with a certain genetic predisposition. Beside some rare monogenic conditions the hereditary risk factors are polygenic and acting either on a given CVD or again on particular predisposing conditions. This is well known for type II hyperlipoproteinemia, which can be observed as a rare monogenic metabolic disorder or as the more common polygenic variant. The relative proportions of genetic and environmental risk factors for CVD can be estimated only approximately due to the various interactions. The current methods are investigations for a given phenotype (e.g. LDL-cholesterol) in first-degree relatives of index patients and studies of concordance rates in mono- and dizygotic twins. The results of a large number of epidemiological studies are indicating that there is a considerable genetic component in the liability for ischemic heart disorders (especially for cardiac infarction in younger age groups), as well as for essential hypertension.

Literaturverzeichnis

- 1) Cederlöf R., Friberg L., Jonsson E.: Hereditary factors and "angina pectoris". Arch Environ Health 1967; 14: 397-400
- 2) Falconer D.S.: The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. Ann Hum Genet 1965; 29: 51-76
- 3) Forde O.H., Thelle D.S.: The Tromso heart study: risk factors for coronary heart disease related to the occurrence of myocardial infarction in first degree relatives. Am J Epidemiol 1977; 105: 192-199
- 4) Frederickson D.S., Levy R.I.: Familial hyperlipoproteinemia. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB and Frederickson DS, Hrg. The Metabolic Basis of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill 1973; 545-614
- 5) Goldstein J.L., Hazzard W.R., Schrott H.G., Bierman E.L., Motulsky A.G.: Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. J Clin Invest 1973; 52: 1533-1543
- 6) Goldstein J.L., Schrott H.G., Hazzard W.R., Bierman E.L., Motulsky A.G.: Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest 1973; 52: 1544-1568
- 7) Harvald B., Hauge M.: Coronary occlusion in twins. Acta Genet Gemellol 1970; 19: 248
- 8) Kreulen T.H., Cohn P.F., Gorlin R.: Premature coronary artery disease in identical male twins studies by selective coronary arteriography. Cathet Cardiovasc Diagnosis 1975; 1: 91-96
- 9) Liebegott G.: Hochdruck und Myokardinfarkt bei eineiigen Zwillingen. Beitrag pathol Anatomie 1965; 131: 312-354
- 10) Motulsky A.G.: The genetic hyperlipidemias. N Engl J Med 1976; 294: 823-827

- 11) 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
- 12) Osler W.: Lectures on Angina pectoris and allied states. New York, Appleton-Century Crofts
- 13) Patterson D., Slack J.: The inheritance of lipoprotein disorders and the risks of coronary death in first-degree relatives of 193 survivors of myocardial infarction. In: Schettler G and Weizel A, Hrsg. *Atherosclerosis III*. Berlin, Springer, 1974; 458-463
- 14) Phillips R.L., Lilienfeld A.M., Diamond E.L., Kagan A.: Frequency of coronary heart disease and cerebrovascular accidents in parents and sons of coronary heart disease index cases and controls. *American Journal of Epidemiology* 1974; 100: 87-100
- 15) Pickering G.W.: The nature of essential hypertension. *Lancet* 1959; II: 1027-1028
- 16) Platt R.: The nature of essential hypertension. *Lancet* 1959; II: 55-57
- 17) Platt R.: Heredity in hypertension. *Lancet* 1963; I: 889-904
- 18) Platt R.: The influence of heredity. In: Stamler J, Stamler R and Pullmann TN, Hrsg, *The Epidemiology of Hypertension*. New York: Grune and Stratton 1976; 9-17
- 19) Robertson F.W., Cumming A.M.: Genetic and environmental variation in serum lipoproteins in relation to coronary heart disease. *J Med Genet* 1979; 16: 85-100
- 20) Schaefer L.E., Drachman S.R., Steinberg A.G., Adlersberg D.: Genetic studies on hypercholesterinemia: frequency in a hospital population and in families of hypercholesteremic index patients. *Am Heart J* 1953; 46: 99
- 21) Schettler G.: Pathophysiologie, Klinik und prognostische Bedeutung der Hyperlipoproteinämien. *Deutsches Aertzteblatt* 1980; Heft 11: 661-668
- 22) Simon J., Barcal R., Sova J., Kulich V.: Heredity of hypertensive disease from the view of the prevalence in sibs and parents and association with some blood and serum groups. *Acta Univ Carolin Med* 1971; 17: 227-274
- 23) Slack J., Evans K.A.: The increased risk of death from ischaemic heart disease in first degree relatives of 121 men and 96 women with ischaemic heart disease. *J Med Genet* 1966; 3: 239-257
- 24) Slack J.: Risk of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* 1969; II: 1380-1382
- 25) Slack J.: 1973 (persönliche Mitteilung)
- 26) Vogel F., Motulsky A.G.: *Human Genetics. Problems and Approaches*. Berlin, Springer 1979; 186-188
- 27) Weber P.C., Scherer B.: Genetische Disposition als erster Schritt der Hochdruckentstehung. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 1980; 86: 285
- 28) Yamazaki N.: Effects of hereditary and environmental factors on development of myocardial infarction. *Jap Circulat J* 1973; 37: 69-76