

Genetik der koronaren Herzkrankheit und des Herzinfarkts

Von der positiven Familienanamnese zum Gen

Epidemiologie des Herzinfarkts

Der Herzinfarkt oder Myokardinfarkt ist eine akute und lebensbedrohliche Erkrankung des Herzens, dabei kommt es zum Gewebsuntergang (Infarkt) von Teilen des Herzmuskels (Myokard) aufgrund einer Durchblutungsstörung (Ischämie). Der Herzinfarkt ist oft die erste, dabei aber auch die dramatischste Manifestation der koronaren Herzkrankheit (KHK). Laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamts starben in Deutschland im Jahr 2006 fast 67.000 Menschen an einem akuten Herzinfarkt. Somit lag dieser 2006 an 2. Stelle der Todesursachen in Deutschland.

Die Inzidenz des Herzinfarkts weist innerhalb Europas ein Nord-Süd-Gefälle auf. Während sie in Finnland 500/100.000/Jahr beträgt, werden in Südosteuropa nur 125 Fälle/100.000 Einwohner/Jahr gezählt [19]. Hierfür sind unterschiedliche Formen des Lebensstils wie Ernährungs- und Rauchgewohnheiten verantwortlich. Außerdem ist die Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen in den skandinavischen Ländern erhöht.

Allerdings können diese starken Unterschiede wahrscheinlich nicht allein mit den variierenden Häufigkeiten der vaskulären Risikofaktoren erklärt werden. Vermutlich zeigt sich hier auch eine ethnisch ungleiche Verteilung der erblichen Prädisposition. Die INTERHEART-Studie

kam zu dem Schluss, dass die Gefäßrisikofaktoren knapp 90% des Herzinfarkt-risikos erklären, und schränkte damit die Bedeutung des erblichen Risikos ein [23]. Bei dieser hoch anmutenden Kalkulation bleibt jedoch unberücksichtigt, dass Risikofaktoren wie Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und selbst das Suchtverhalten (Rauchen) durch genetische Faktoren entscheidend mit beeinflusst werden.

Bedeutung der Familienanamnese

In der Framingham-Studie konnte gezeigt werden, dass die positive Familienanamnese sowohl elterlicher- als auch geschwisterlicherseits einen unabhängigen Risikofaktor für die KHK und den Herzinfarkt darstellt [15, 16]. Außerdem ist das familiäre Risiko umso höher, je jünger die betroffenen Familienangehörigen bei der Erstmanifestation der Erkrankung waren [2].

Einen sehr interessanten neuen Aspekt lieferte die Aufarbeitung einer genealogischen Datenbank aus Utah (USA), in der über 2,2 Mio. Probanden während der letzten 100 Jahre erfasst wurden. Hiernach ergibt sich auch ein erhöhtes Herzinfarkt-risiko, wenn Angehörige 2. Grades vor dem 65. Lebensjahr betroffen sind [11]. Die hiermit assoziierte relative Risikoerhöhung ist zwar niedriger als bei betroffenen Verwandten 1. Grades, sie soll-

te bei der Risikostratifizierung von Patienten mit einer derartigen Anamnese jedoch mit bedacht werden. Innerhalb von Familien mit gehäufte KHK finden sich auch vermehrt vaskuläre Risikofaktoren [10]. Des Weiteren sind auch Lebensgewohnheiten wie das Rauchen, die mit einer erhöhten KHK-Inzidenz einhergehen, familiär gehäuft anzutreffen. In diesem Zusammenhang konnte die Second Northwick Park Heart Study (NPHS-II) zeigen, dass eine positive Familienanamnese für die KHK eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,65 mit sich bringt, die auch nach Adjustierung für die übrigen Risikofaktoren nahezu unverändert fortbesteht [2, 7]. In gleicher Weise zeigte die Reykjavik Cohort Study an 10.062 Frauen und 9328 Männern, dass die Risikoerhöhung seitens der positiven Familienanamnese auch nach Adjustierung aller bekannten Risikofaktoren mit 1,5–1,8 fortbesteht [1]. An der NPHS-II-Studie an knapp 3000 Männern im Alter um 50 Jahre mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren lässt sich noch ein anderer klinisch bedeutsamer Aspekt ableiten: 35% aller Teilnehmer erfüllen die Kriterien für eine positive Familienanamnese für die KHK, was die quantitative Bedeutung dieses Risikofaktors noch unterstreicht [7].

Die schwedische Zwillingstudie von Marenberg et al. [12] erweiterte das Wissen über die Erblichkeit des Herzinfarkts. In ihr wurden die 10-Jahres-Risiken für

zukünftige Infarkte zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen verglichen. Untersucht wurde die relative Risikohöherung für den gesunden Zwillingpartner, wenn der andere am Herzinfarkt verstorben war. Während für zweieiige Zwillinge, die genetisch wie „normale“ Geschwister von Herzinfarktpatienten anzusehen sind, eine Risikoerhöhung von 2,6 bestand, stieg diese für eineiige Zwillinge auf den Faktor 8,1 an (■ **Abb. 1**). Unserer Arbeitsgruppe ist es kürzlich erstmals gelungen, eine Erblichkeit für die Hauptstammstenose sowie proximal lokalisierte Koronarsenosen bei betroffenen Geschwisterpaaren nachzuweisen [6]. Für ostial und proximal lokalisierte Gefäßstenosen fand sich zwischen den Geschwisterpartnern eine mittlere Erblichkeit (Heritabilität $h^2=0,32$; $p=0,008$ bzw. $h^2=0,30$; $p=0,01$), wohingegen ein distales Befallsmuster keine signifikante Heritabilität aufwies. Außerdem ließ sich bei den untersuchten Geschwisterpaaren eine Erblichkeit für den Grad der extraluminale Kalzifikation und für die ektatische Form der Koronarsklerose nachweisen. Weiterführende Untersuchungen zielen auf die Überprüfung der Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse und die familiäre Risikoprädiktion anhand des koronarmorphologischen Befunds.

Genetisches Modell der KHK und des Herzinfarkts

Anzunehmen ist im Fall der koronaren Herzkrankheit und des Herzinfarkts, dass mehrere prädisponierende genetische Faktoren in einem oder mehreren Genen interagieren und im Zusammenspiel mit den entsprechenden Umweltfaktoren in einem schleichenden Prozess zur Manifestation der Erkrankung führen. Damit handelt es sich beim Herzinfarkt um eine komplexe Erkrankung. Der Effekt einer einzelnen Variante ist in der Regel gering. Dies zieht enorme Schwierigkeiten für die Identifikation und klinische Gewichtung möglicher Gendefekte oder Genvarianten nach sich. Zum einen müssen die Analysen in enorm großen Kollektiven durchgeführt werden, um auch Varianten identifizieren zu können, die den Herzinfarkt oder die KHK nur in geringem Maß beeinflussen. Außerdem erschwert das individuell von Proband zu Proband wech-

medgen 2007 · 19:316–320 DOI 10.1007/s11825-007-0029-z
© Springer Medizin Verlag 2007

J. Erdmann · H. Schunkert

Genetik der koronaren Herzkrankheit und des Herzinfarkts. Von der positiven Familienanamnese zum Gen

Zusammenfassung

Aufgrund der hohen Prävalenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) und des Herzinfarkts lassen sich in den Anamnesegesprächen oft familiäre Häufungen eruieren. Für die Risikostratifizierung ist es hierbei entscheidend, zwischen sporadischen Fällen und solchen mit „echter“ familiärer Häufung zu unterscheiden. Von einer familiären Prädisposition wird dann ausgegangen, wenn mindestens ein männlicher Verwandter 1. Grades vor dem 55. oder eine weibliche Verwandte 1. Grades vor dem 65. Lebensjahr einen Herzinfarkt erlitten haben oder eine KHK mit si-

gnifikanter Stenosierung diagnostiziert wurde. Die aktuelle Übersichtsarbeit möchte wesentliche Studien aufgreifen, aus denen sich das familiäre Risiko für die KHK und den Herzinfarkt ableitet. Darüber hinaus soll ein kurzer Überblick über den aktuellen Stand der genetischen Forschung zu KHK und Herzinfarkt gegeben werden.

Schlüsselwörter

Koronare Herzkrankheit · KHK · Herzinfarkt · Familiäre Prädisposition · Genetische Forschung

Genetics of coronary heart disease and myocardial infarction. From positive family history to the gene

Abstract

Because of their high prevalence, cases of coronary artery disease (CAD) and myocardial infarction (MI) are frequently found when asking for a patient's family history. It is common knowledge that a positive familial history constitutes a risk factor for CAD in its own right, in addition to smoking, increased alcohol intake, diabetes, obesity, hypertension, and hyperlipidemia. Nevertheless, for correct risk assessment it is crucial to accurately distinguish between sporadic and true familial cases of CAD and MI. Familial disposition is present when at least one male first-grade relative under the age of 55 or one fe-

male first-grade relative under the age of 65 has/had been diagnosed with myocardial infarction or significant coronary artery disease. In the review presented here, we compile the relevant epidemiological and genetic studies that constitute the scientific basis of this risk assessment. Furthermore, a short overview of the state of the art of genetic CAD/MI research is given.

Keywords

Coronary artery disease · CAD · Myocardial infarction · Familial disposition · Genetic CAD/MI research

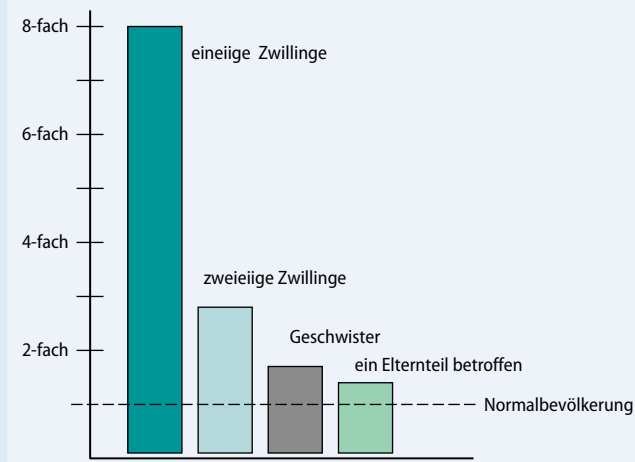


Abb. 1 ▲ Relative Risikoerhöhung für Herzinfarkt/KHK in Abhängigkeit von unterschiedlichen familiären Dispositionen, Daten aus verschiedenen Studien entnommen [1, 11, 12] und zur besseren Darstellung zusammengefasst: Risikoerhöhung für ein- und zweieiige Zwillinge, wenn Zwillingspartner im Alter <55 Jahre an Herzinfarkt verstorben; Risikoerhöhung für Geschwister bzw. Kinder, wenn Verwandter im Alter <65 Jahre Herzinfarkt hatte

selnde vaskuläre Risikoprofil die Auswertung. Hierbei darf nicht vergessen werden, dass z. B. auch Risikofaktoren wie Hypertonus und Diabetes mellitus durch zahlreiche genetische Faktoren beeinflusst werden.

Kandidatengenanalysen bei KHK und bei Herzinfarkt

Für den Herzinfarkt gelang es erstmals im Jahr 1992, einen Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus im Gen des Angiotensin-Converting-Enzyms und dem Erkrankungsrisiko nachzuweisen [4]. Bis zum Mai 2007 wurden bislang weltweit knapp 6000 Arbeiten publiziert, die Kandidatengenanalysen zum Herzinfarkt und zur KHK berichteten. Hierbei wurden insgesamt 329 Varianten aus 152 Kandidatengen untersucht. Positive und reproduzierbare Befunde, die in mindestens 2 unabhängigen Kollektiven nachweisbar waren, konnten für 142 SNP in 91 Genen gezeigt werden. Die relevantesten Signalwege für die Pathophysiologie des Herzinfarkts bzw. der KHK, die durch solche positiven Assoziationsbefunde aufgedeckt wurden, sind:

- der Lipidmetabolismus (u. a. *APOE* und *LPL*),
- die Inflammation (u. a. *IL-6*, *TNF* und *TLR4*),

- die Koagulation und die Fibrinolyse (u. a. *FVIII*, *PAI* und *TSP-1*) sowie
- das vaskuläre Wachstum (*ACE*).

Für alle diese Varianten finden sich jedoch neben mindestens 2 großen positiven Studien (Fall-Kontroll-Studie mit mindestens 500 Fällen und 500 Kontrollen) auch Studien, in denen die Assoziationsbefunde nicht bestätigt werden konnten. Diese diskrepanten Ergebnisse sind einerseits durch die relativ kleinen Kollektive mit der Möglichkeit der falsch-positiven Assoziation erklärbar, andererseits müssen aber auch ethnische Aspekte bei der Wertung von unterschiedlichen Ergebnissen mit in Betracht gezogen werden.

Basierend auf Daten aus einer genomweiten Assoziationsstudie an mehr als 2800 Herzinfarktpatienten (WTCCC, Wellcome Trust Case Control Consortium [21]), der deutschen Herzinfarktfamilienstudie [3] und 4600 Kontrollen (WTCCC [21] und KORA 500K [22]) untersuchten wir u. a. die Abdeckung der bislang publizierten Kandidatengene für den Herzinfarkt durch den 500K-GeneChip®-Array von Affymetrix [17].

36 der 91 publizierten Kandidatengene sind nicht durch einen einzigen SNP auf dem 500K-Chip repräsentiert. Für die restlichen Gene konnten wir 270 SNP auf dem Chip identifizieren, die im kompletten oder fast kompletten Kopplungs-

ungleichgewicht (r^2 oder $D \geq 0,8$) mit den zuvor assoziierten SNP liegen. Dabei zeigten einige SNP interessante Assoziationen entweder im WTCCC-Kollektiv oder in der deutschen Herzinfarktfamilienstudie, aber nur 2 SNP (*rs17489268* und *rs17411031*), die die *Ser447Ter*-Variante im *LPL*-Gen repräsentieren, wiesen in beiden Studien überzeugende Assoziationsbefunde auf [*rs17489268*: WTCCC: OR=0,86 (CI=0,77–0,95), $p=0,0031$; deutsche Herzinfarktfamilienstudie: OR=0,80 (CI=0,69–0,92), $p=0,0015$; *rs17411031*: WTCCC: OR=0,86 (CI=0,77–0,95), $p=0,0031$; deutsche Herzinfarktfamilienstudie: OR=0,81 (CI=0,70–0,94), $p=0,0035$; OR: Odds-Ratio (relatives Risiko), CI: Konfidenzintervall] [17]. Unsere Ergebnisse decken sich auch mit einer kürzlich veröffentlichten Studie von Morgan et al. [14], die von 85 untersuchten SNP in 70 Kandidatengen nur eine Variante im β -Fibrinogen-Gen (*-G455A*) marginal replizieren konnten ($p=0,03$).

Demnach kann eigentlich keine der bis dato publizierten Kandidatengenvarianten als so reproduzierbar angesehen werden, dass sie sich nach heutigem Wissensstand für den Herzinfarkt oder die KHK als genetischer Risikoprädiktionstest eignen würde.

Autosomal-dominante Vererbung des Herzinfarkts

Neben der multifaktoriell bedingten KHK und dem Herzinfarkt scheint es aber auch in seltenen Fällen Krankheitsformen zu geben, die einem klassischen Mendel-Erbgang folgen. So gelang kürzlich einer amerikanischen Arbeitsgruppe die Identifizierung des Gens *MEF2A* in einer Familie mit einer autosomal-dominant vererbten Form des Herzinfarkts. Zum ersten Mal wurde damit ein familiärer Herzinfarktgendefekt beim Menschen identifiziert [20]. Eine 21-bp-Deletion im Gen hat schwächere und damit die Plaqueanlagerung begünstigende Koronararterienwände zur Folge, was letztlich zum Herzinfarkt führen kann. Die Bedeutung dieser Variante vor dem multifaktoriellen Hintergrund der Erkrankung ist bisher jedoch noch unklar. Verschiedene Studien widersprechen sich in ihrer Aussage über die Bedeutung des *MEF2A*-Gens

für die Pathogenese des Herzinfarkts. So konnte an eigenen Daten, die an 875 Patienten aus der deutschen Herzinfarktfamilienstudie erhoben wurden, kein Zusammenhang zwischen SNP im *MEF2A*-Gen und dem Herzinfarkttrisiko nachgewiesen werden (Lieb et al., eingereicht).

Zwar werden im klinischen Alltag oft extreme familiäre Häufungen von Herzinfarkten anamnestiziert, jedoch waren solche Familien aufgrund der hohen Letalität der Erkrankung bis auf den vorab beschriebenen Einzelfall keiner systematischen genetischen Aufarbeitung zugänglich. Im Rahmen unserer Herzinfarktfamilienstudie recherchierten wir jedoch in den vergangenen Jahren sehr gezielt nach solchen Herzinfarktgroßfamilien mit mindestens 4 lebenden Betroffenen. Uns ist es tatsächlich gelungen, insgesamt 25 solcher Familien systematisch zu erfassen und weiterführend zu untersuchen. Mit Hilfe der Stammbaumanalyse sowie statistischen Simulationen konnte in allen Fällen das Vorliegen eines autosomal-dominanten Vererbungsmusters wahrscheinlich gemacht werden. Insgesamt konnten 5 Genloci auf den Chromosomen 1, 4, 8, 10 und 16 in 6 Familien identifiziert werden. Ergebnisse der umfangreichen Sequenzierungsarbeiten zum Auffinden der zugrunde liegenden Mutationen stehen zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch aus.

Genomweite Analysen bei Herzinfarkt und KHK

Genomweite Analysen bedürfen keiner hypothetischen Annahmen bezüglich der Pathophysiologie der Erkrankung. Durch die Analyse von genetischen Markern, die engmaschig das gesamte Erbgut überspannen, können Regionen identifiziert werden, in denen ein krankheitsverursachendes Gen mit hoher Wahrscheinlichkeit lokalisiert ist.

Für den Phänotyp Herzinfarkt konnte unsere Arbeitsgruppe einen wesentlichen Beitrag mit der Erstidentifikation eines Genlocus für den Herzinfarkt auf Chromosom 14q32, mittels einer Kopplungsanalyse in betroffenen Geschwisterpaaren leisten [3]. Bis heute wurden insgesamt 27 Genloci für die KHK oder den Herzinfarkt in verschiedenen Studi-

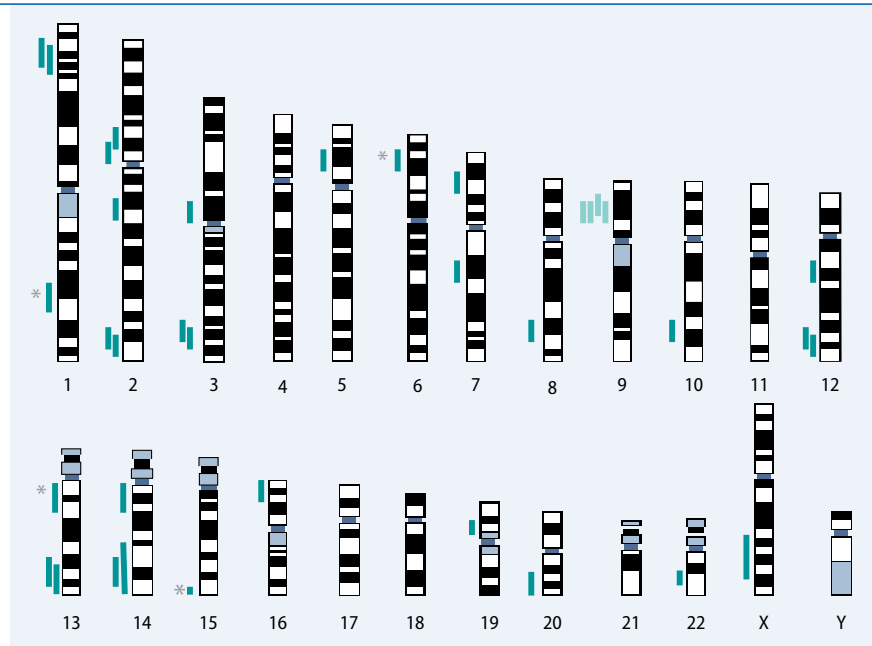


Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung der bislang publizierten Genregionen und Gene für KHK und Herzinfarkt, *dunkelgrün* durch Kopplungsanalysen oder genomweite Assoziationsstudien (GWA) identifizierte Genregionen, *graue Sterne* durch Kopplungs- bzw. Assoziationsuntersuchungen identifizierte Genregionen mit bereits bekanntem zugrunde liegenden Gen [*TNFSF4* (Chromosom 1), *LTA* (Chromosom 6), *ALOX5AP* (Chromosom 6) und *MEF2A* (Chromosom 15)], *türkis* durch 4 unabhängige GWA bestätigte Genregionen auf Chromosom 9p21.3

en mittels Kopplungsanalysen oder genomweiten Assoziationsstudien nachgewiesen (■ **Abb. 2**, zur Übersicht: Topol et al. [18]). Nur für insgesamt 4 Genregionen konnten bislang auch die zugrunde liegenden Krankheitsgene identifiziert werden. Als Beispiel sei hier *ALOX5AP*, lokalisiert auf Chromosom 13q12–13, genannt: Es kodiert für das 5-Lipoxygenase-aktivierende-Protein (FLAP), welches an der Leukotriensynthese beteiligt ist. Die Träger der disponierenden *ALOX5AP*-Gen-Varianten schütten ein Leukotrien vermehrt aus, das wahrscheinlich an der Entwicklung von Atherosklerose beteiligt ist [8].

In den vergangenen 10 Jahren haben sich die Methoden genomweiter Analysen rasant weiterentwickelt. So sind seit wenigen Monaten genomweite Assoziationsstudien mit mehr als 500.000 untersuchter SNP technisch durchführbar. Diese methodischen Innovationen führten in den vergangenen Wochen zur Identifikation etlicher bislang unbekannter Gene bzw. Genregionen für verschiedene komplexe Erkrankungen [5]. Allein für den Herzinfarkt sind bislang 4 genomweite Assoziationsstudien hochrangig publiziert worden [9, 13, 17, 21]. Ihnen gemein-

sam ist die Identifikation eines Genlocus für den Herzinfarkt auf Chromosom 9p21.3, der das Erkrankungsrisiko pro Allel um etwa 36% erhöht.

■ **Abb. 2** zeigt eine schematische Übersicht des gesamten menschlichen Genoms, in der für die KHK und den Herzinfarkt alle relevanten Regionen sowie die bisher mittels genomweiter Assoziationsstudien identifizierten Genregionen markiert sind.

Ausblick

Die rasante Weiterentwicklung der molekulargenetischen und epidemiologischen Methoden hat in den vergangenen Jahren entscheidend zur Aufklärung der genetischen Ursachen der KHK und des Herzinfarkts beigetragen. Der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand erlaubt aber noch keinen routinemäßigen Einsatz von genetischen Testverfahren zur Risikoprädiktion. Derartige, vor Jahren als visionär eingestufte Testverfahren erscheinen jedoch, auch basierend auf den aktuellen Ergebnissen der genomweiten Assoziationsstudien, für die mittelfristige Zukunft greifbar.

Korrespondenzadresse

PD Dr. J. Erdmann

Medizinische Klinik II, Universität zu Lübeck,
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
j.erdmann@cardiogenics.eu

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H et al. (2002) Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *Eur Heart J* 23: 1655–1663
- Boer JM, Feskens EJ, Kuivenhoven JA et al. (2001) Parental history of myocardial infarction: lipid traits, gene polymorphisms and lifestyle. *Atherosclerosis* 155: 149–156
- Broeckel U, Hengstenberg C, Mayer B et al. (2002) A comprehensive linkage analysis for myocardial infarction and its related risk factors. *Nat Genet* 30: 210–214
- Cambien F, Poirier O, Lecerf L et al. (1992) Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 15: 641–644
- Couzin J, Kaiser J (2007) Genome-wide association. Closing the net on common disease genes. *Science* 316: 820–822
- Fischer M, Broeckel U, Holmer S et al. (2005) Distinct heritable patterns of angiographic coronary artery disease in families with myocardial infarction. *Circulation* 111: 855–862
- Hawe E, Talmud PJ, Miller GJ et al. (2003) Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet* 67: 97–106
- Helgadottir A, Manolescu A, Helgason A et al. (2006) A variant of the gene encoding leukotriene A4 hydrolase confers ethnicity-specific risk of myocardial infarction. *Nat Genet* 38: 68–74
- Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A et al. (2007) A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 8: 1491–1493
- Hengstenberg C, Holmer SR, Mayer B et al. (2001) Siblings of myocardial infarction patients are overlooked in primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 22: 926–933
- Horne BD, Camp NJ, Muhlestein JB et al. (2006) Identification of excess clustering of coronary heart diseases among extended pedigrees in a genealogical population database. *Am Heart J* 152: 305–311
- Marenberg ME, Risch N, Berkman LF et al. (1994) Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 330: 1041–1046
- McPherson R, Pertsemilidis A, Kavaslar M et al. (2007) A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 316: 1488
- Morgan TM, Krumholz HM, Lifton RP et al. (2007) Nonvalidation of reported genetic risk factors for acute coronary syndrome in a large-scale replication study. *JAMA* 297: 1551–1561
- Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH et al. (2005) Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA* 294: 3117–3123
- Myers RH, Kiely DK, Cupples LA et al. (1990) Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 120: 963–969
- Samani NJ, Erdmann J, Hall AS (2007) Genome-wide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* in press
- Topol EJ, Smith J, Plow EF et al. (2006) Genetic susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease. *Hum Mol Genet* 2: R117–123
- Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M et al. (2000) Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 355: 688–700
- Wang L, Fan C, Topol SE et al. (2003) Mutation of *MEF2A* in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science* 302: 1578–1581
- Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447: 661–678
- Wichmann HE, Gieger C, Illig T et al. (2005) KORA-gene – resource for population genetics, controls and a broad spectrum of disease phenotypes. *Gesundheitswesen [Suppl 1]* 67: S26–30
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 937–952