

Wo das Herz schlägt

Weltweit größte Studie an der Uniklinik Mit bis zu 17.000 Patienten an einer Klinik ist die Gutenberg-Herz-Studie die weltweit größte Untersuchung dieser Art. Erdacht hat sie ein Mainzer Kardiologe, der jetzt, 18 Monate nach dem Startschuss, bereits den 5.000sten Probanden begrüßen konnte. Sein Chef gründete parallel die „Stiftung Mainzer Herz“, die neben der einschlägigen Forschung auch Schwesternprojekte an der Mainzer Uniklinik fördern möchte. Im Gespräch mit JOGU erklären die beiden Mediziner Einzelheiten ihrer Projekte.

Schon als Student überlegte Prof. Stefan Blankenberg, welche nützlichen Informationen man wohl durch Blutanalysen erhalten könnte. Damals nahm er Blut ab, als wissenschaftliche Hilfskraft im Herzkatheter-Labor der Uniklinik Mainz. Nach Abschluss seines Medizinstudiums arbeitete er zwei Jahre in einem molekulargenetischen Labor in Paris. Dort verfestigte sich seine Idee, aus den Blutzellen nicht nur die eigentliche Erbinformation, die als Doppelstrang vorliegende DNA (Desoxyribonukleinsäure), zu isolieren, sondern auch die einsträngige RNA (Ribonukleinsäure). Das war bislang nicht in großem Umfang gelungen. Die RNA hat in den Zellen die wichtige Aufgabe, die vorliegende Erbinformation in Eiweiße (Proteine) umzusetzen. Mit der Bestimmung der RNA erhält man also konkrete Hinweise dazu, wofür einzelne Gene (DNA-Moleküle) im Körper verantwortlich sind, welche Prozesse sie steuern. Die Krux dabei ist, dass sich die RNA nach der Blutentnahme weiter verändert. Aussagekräftige Ergebnisse erzielt man also nur dann, wenn die Analyse der Blutzellen schnell passiert. Und noch etwas anderes fiel Blankenberg in Paris auf: Alle Analysen im Labor erfolgten mit Blut von kranken Patienten. Für eine vernünftige Abschätzung des Risikos, an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) zu erkranken, ist aber die Untersuchung einer gesunden Kohorte

mit allen Altersgruppen unerlässlich, am besten mit Hilfe periodisch wiederkehrender Untersuchungen alle vier bis fünf Jahre.

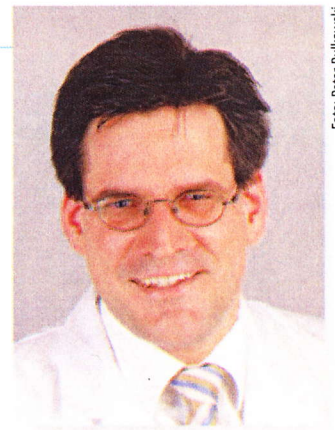
„Weltweit gibt es keine andere monozentrische Studie, die einen derart großen Umfang hat und pro Proband rund 9.000 Parameter erhebt.“

Zurück in Mainz reifte seine Idee weiter, auch inspiriert von der wichtigsten epidemiologischen Studie in den USA, der Framingham-Heart-Study (läuft seit 1948). Im Jahr 2005 fanden dann die ersten Geldverhandlungen statt und zwei Jahre später stand die Finanzierung zur Durchführung dieser einzigartigen Studie: Mit einem Pool aus öffentlichen und industriellen Geldern im Rücken konnte schließlich im April 2007 der erste Teilnehmer der „Gutenberg-Herz-Studie“ (GHS) begrüßt werden. Gemäß dem Ziel der Studie, eine zukünftig bessere Risikoabschätzung für Herz-Kreislaufkrankungen vornehmen zu können, erfolgte die internationale Namensgebung: „PREVENT-it“. Mit mehr als 300.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland führt dieses Krankheitsbild die Statistik an. Beide sind multifaktoriell bedingt und gerade deshalb auch so schwer vorherzusagen.

Die Ergebnisse der GHS sollen dazu beitragen, Risikokonstellationen beim Einzelnen frühzeitig zu erkennen, damit dann vorbeugende Maßnahmen ergriffen werden können. „Weltweit gibt es keine andere monozentrische Studie, die einen derart großen Umfang hat und pro Proband rund 9.000 Parameter erhebt“, erläutert der 39-jährige Initiator Blankenberg und fügt hinzu: „Wir arbeiten dabei stark interdisziplinär, zum Beispiel zusammen mit Prof. Dr. Norbert Pfeiffer von der Augenklinik, Prof. Dr. Karl Lackner vom Zentrallabor und Prof. Dr. Maria Blettner vom IMBEI (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik).“

„Der Augenhintergrund ist für uns besonders interessant, weil es die einzige Stelle im menschlichen Körper ist, wo man direkt auf die Blutgefäße schauen kann.“

Die Auswahl der Teilnehmer erfolgt streng nach dem Zufallsprinzip, eine freiwillige Teilnahme aus Eigeninteresse ist nicht möglich. Das würde die statistische Auswertung erschweren, denn es sollen sowohl Land- und Stadtbevölkerung als auch die Geschlechter gleich vertreten sein. So werden aus dem Melderegister der Kreise Mainz-Stadt und Mainz-Bingen insgesamt 35.000 Frauen und Männer im Alter zwischen 35 und 74 Jahren angeschrieben. Bei positiver Rückmeldung (bislang rund 70%) erhält jeder Proband ausführliche Informationen, unterschreibt die Einverständniserklärung und bekommt dann einen Termin im Studienzentrum. Die verschiedenen Untersuchungen reichen vom Blutdruck messen über ein 50-minütiges Computer-assistiertes persönliches Interview bis hin zu einer Analyse des Augenhintergrundes. „Der Augenhintergrund ist für uns besonders interessant, weil es die einzige Stelle im menschlichen Körper ist, wo man direkt auf die Blutgefäße schauen kann“, er-



Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg, Initiator der Gutenberg-Herz-Studie

Foto: Peter Pulkowski

Alle Proben der GHS werden bei minus 80 °C bis zu 60 Jahre lang aufbewahrt, natürlich unter strenger Berücksichtigung des Datenschutzes. Hier einer der Gefrierschränke im Zwischenlager der Uniklinik. Jede Schub-lade fasst bis zu 500 Röhrchen, zum Beispiel mit RNA, Tränenflüssigkeit, Zahnbelag, DNA, Erythrozyten und Urin.



Foto: Frank Lein

klärt dazu Dr. Philipp Wild, der Studienmanager. Er wird von mehreren Kollegen, Studienassistentinnen sowie Laboranten unterstützt. Hier im Gebäude 406 erfolgen auch die RNA-Analysen, wie gesagt unmittelbar nach der Blutentnahme. Insgesamt ist jeder Teilnehmer fünf Stunden beschäftigt, wobei so gut wie keine Wartezeiten auftreten. „Das läuft bei uns wie im Zirkeltraining“, erzählt Blankenberg: „Der erste Proband kommt um 7 Uhr morgens, erhält einen Barcode und durchläuft dann die sieben Untersuchungs-Stationen bis 12.10 Uhr; der letzte Teilnehmer verlässt jeden Tag um 20.10 Uhr die Klinik.“ Für diesen reibungslosen Ablauf sorgen insgesamt 60 Mitarbeiter. Personal- und Materialkosten belaufen sich auf jährlich rund eine Million Euro, die genetischen Untersuchungen und weitere spezielle Tests noch nicht inbegriffen. Auf die Frage nach dem Zeitplan der GHS räumt Blankenberg ein, dass hier auch die finanzielle Ausstattung eine Rolle spielte: „Wir haben uns auf ein Computer-assistiertes Telefoninterview nach 2,5 Jahren und eine Wiederholungsuntersuchung jedes Probanden nach 4,5 Jahren geeinigt. Das ist aber auch medizinisch sinnvoll, denn nach dieser Zeit sehen wir gemeinhin die ersten Veränderungen an Gefäßen und im Echokardiogramm.“ Ein Ende der Studie ist nicht geplant. Zurzeit läuft die Auswertung der ersten 5000 Teilnehmer. „Gerade bei den genetischen Analysen zeichnen sich sehr interessante Hinweise ab, was zum Beispiel die Verbindung von Genexpression und bestimmten Phänotypen betrifft“, freut sich Blankenberg. Wir dürfen also auf seine Publikationen gespannt sein.

Ergebnisse anderer Studien zeigen, dass erhöhter Lärm den Blutdruck ungünstig beeinflusst, und zwar unabhängig davon, ob der Lärm als störend empfunden wird oder nicht.

Auch Prof. Dr. Thomas Münzel, Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz und Mitglied der Studienleitung der GHS, zeigt sich von Blankenbergs Initiative begeistert. „Wir verzeichnen deutlich steigende Patientenzahlen und müssen die Prävention verbessern; nach 4.500 Patienten in 2004 waren es letztes Jahr schon 7.000“, sagt Münzel und ergänzt: „Diese Entwicklung gab auch den Anstoß für den Aufbau der Brustschmerzambulanz, kurz CPU (Chest Pain Unit), der Uniklinik, die seit 2008 den Patienten Tag und Nacht zur Verfügung steht. Und sie war der Hauptgrund für die Gründung der **Stiftung Mainzer Herz** im ver-



Foto: Peter Pulkowski

gangenen Dezember.“ Die Stiftung soll ausschließlich der II. Medizinischen Klinik zu Gute kommen, dort aber ganz verschiedene Bereiche unterstützen. Zum einen soll die Ausbildung von Studierenden der Medizin gefördert werden, zum Beispiel durch die Vergabe eines Auslandsstipendiums für ein Jahr an der Emory University in Atlanta, mit der seitens der II. Medizinischen Klinik eine enge Kooperation besteht. Außerdem werden tierexperimentelle Studien unterstützt. Sie stellen laut Münzel generell ein essentielles Werkzeug bei der Erforschung von Krankheiten dar und sollen in diesem Fall auch Ergebnisse der GHS nutzen. „Wenn dort beispielsweise neue genetische Varianten als Risikofaktoren für KHK entdeckt werden, kann dies entsprechend tierexperimentell nachverfolgt und damit der translationelle Aspekt umgesetzt werden“, erklärt der Mediziner. Weiterhin soll die klinische Forschung von den Stiftungsgeldern profitieren. Münzels Spezialgebiet ist hier die Endothel-Funktion. Als Endothel bezeichnet man die Zellen der innersten Wandschicht von Blutgefäßen, sozusagen die Innenhaut der Gefäße. Sie kann mit speziellen Ultraschallgeräten am Arm untersucht werden. Das Ergebnis einer solchen Untersuchung stellt laut Münzel einen Schlüsselindikator für das Herzinfarkt-Risiko dar. Eine Studie zum Einfluss von Fluglärm auf die Endothel-Funktion ist geplant. Ergebnisse anderer Studien zeigen, dass erhöhter Lärm den Blutdruck ungünstig beeinflusst, und zwar unabhängig davon, ob der Lärm als störend empfunden wird oder nicht. Jetzt soll entsprechend noch der Einfluss auf die Herzfrequenz getestet werden. Schließlich will die Stiftung Projekte unterstützen, die im Bereich der Pflege zum Beispiel die Logistik verbessern – ein ebenfalls sehr wichtiger Bereich im Hinblick auf eine optimale Patientenversorgung.

All das mit zurzeit 200.000 Euro Stiftungsvermögen? „Wir stehen ja erst am Anfang“, sagt Mün-

zel, „gerade bauen wir einen Freundeskreis auf, der zahlende Mitglieder (100 Euro pro Jahr) haben wird, und natürlich gehen wir auch von weiteren Spenden aus.“ Hier hofft man, dass sich andere Industrielle und Unternehmen anstecken lassen, zum Beispiel von Otto Boehringer, der 100.000 Euro spendete oder von der Mainzer Volksbank (10.000 Euro). Für Mitglieder im Freundeskreis sollen dann pro Jahr zwei Informationsveranstaltungen stattfinden, bei denen Prof. Münzel Rede und Antwort steht. Außerdem sind ein Newsletter sowie die Vergabe eines Stiftung Mainzer Herz-Preises geplant. Letzteres hatte bereits Dieter Haupt angeregt, auf den auch der Name der Stiftung zurückgeht. Der bekannte Wiesbadener Messebauer und Organisator hatte geholfen, die Stiftung ins Leben zu rufen; Ende August 2008 ist er verstorben.

Frank ERDNÜSS ■

Information: Wer sich für die Stiftung interessiert und/oder Mitglied im Freundeskreis werden will, kann sich telefonisch an das Büro von Prof. Münzel wenden (06131-17-5737) oder auch im Internet informieren (<http://www.klinik.uni-mainz.de/2-med/startseite/stiftung-mainzer-herz.html>). Spenden werden erbeten auf folgende Konten: Deutsche Bank Mainz, Kto. 110999, BLZ 55070040 oder Mainzer Volksbank eG, Kto. 6161061, BLZ 55190000