



Herzinfarkt-Familien

*Prof. Dr. med. Christian Hengstenberg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II,
Universitätsklinikum Regensburg*

Wie weltweit zahlreiche Forschungsgruppen suchen auch die Wissenschaftler um Prof. Dr. med. Christian Hengstenberg am Universitätsklinikum Regensburg eine Antwort auf die Frage, welchen Einfluss die Vererbung von genetischen Merkmalen auf die Entstehung des Herzinfarkts hat. Sie haben sich zum Ziel gesetzt, diejenigen Risikogene aufzuspüren, die die Entstehung eines Herzinfarkts begünstigen. Damit möchten sie die Grundlage schaffen, in Zukunft Menschen mit diesen Risikogenen wirksam vor dem Herzinfarkt zu schützen.

Herz-Kreislauf-Krankheiten, wie Herzinfarkt und die fortgeschrittene Gefäßverkalkung, sind die häufigste Todesursache. Obwohl die Bemühungen in der Therapie des Herzinfarkts in den letzten 20 Jahren erhebliche Fortschritte gemacht haben, kommen die therapeutischen Möglichkeiten, wie z.B. die Wiedereröffnung eines verschlossenen Herzkranzgefäßes durch einen Herzkathetereingriff, nur einer Minderheit von Patienten zugute. Immer noch sterben etwa 30% der Herzinfarktpatienten vor dem Eintreffen in der Klinik. Der beste Schutz vor dem plötzlichen Herztod besteht in der Vorbeugung. Das bedeutet, dass man frühzeitig genug gegen die Entwicklung der Krankheit vorgeht, bevor sie dem Patienten gefährlich werden kann.

Risikofaktoren

Die Behandlung der klassischen Herzinfarkt-Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, erhöhtes Cholesterin und Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit), verringert die Sterblichkeit merklich. So konnte in den letzten Jahrzehnten die

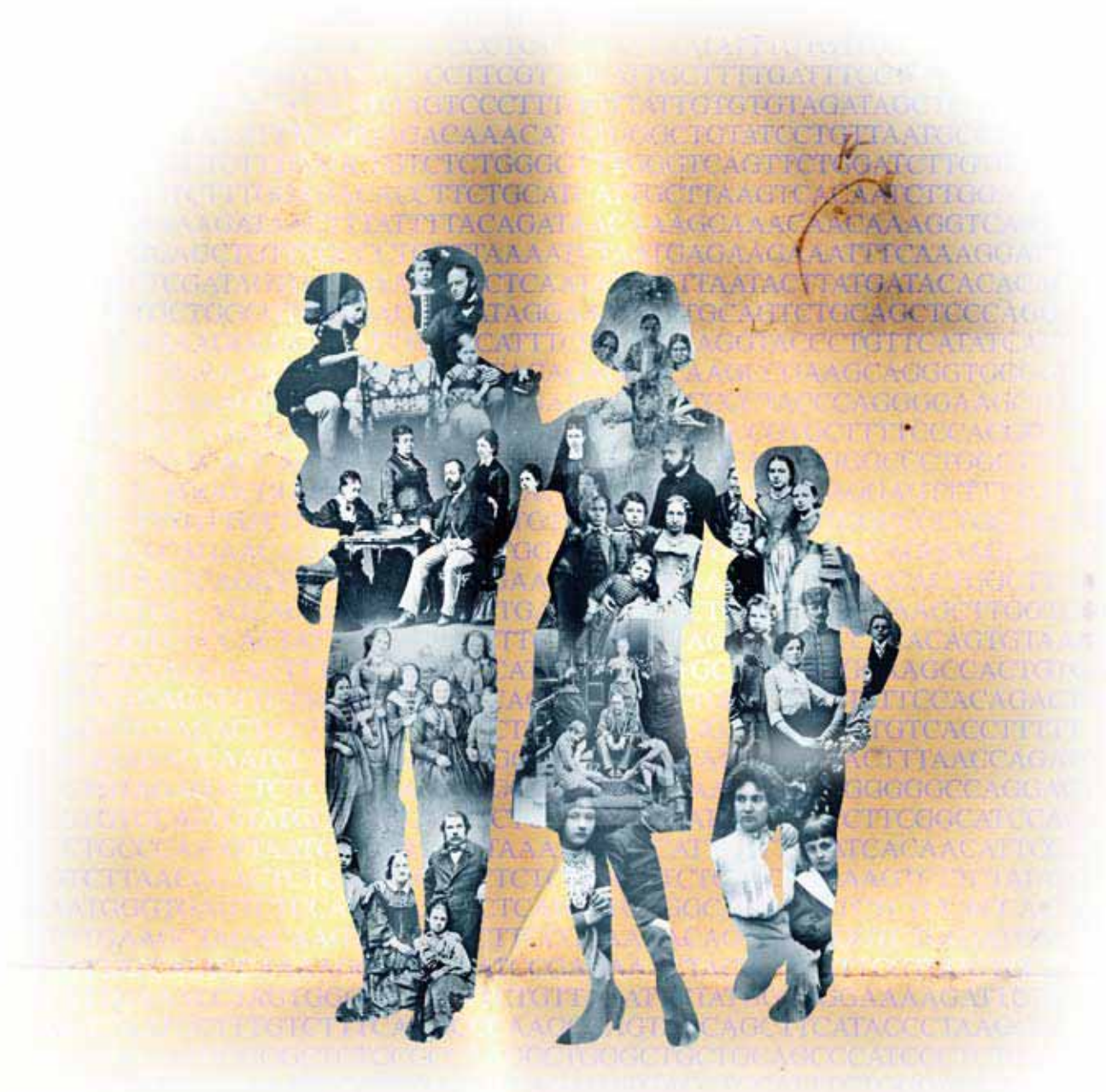
Zahl der Todesfälle um mehr als die Hälfte gesenkt werden. Das ist vor allem Änderungen des Lebensstils und den Verbesserungen heutiger Therapiemöglichkeiten zu verdanken. Hierzu gehören Medikamente wie Betablocker, Cholesterinsenker (Statine), gerinnselauflösende Medikamente, aber auch die vorbeugende Gabe von ASS (Acetylsalicylsäure).

Allerdings ist die Sterblichkeit immer noch zu hoch. Vor allem im Hinblick auf die Entwicklung der Altersstruktur in unserer Gesellschaft ist es wichtig, Personen mit einem sehr hohen Herzinfarkttrisiko frühzeitig zu identifizieren. Ein Teil des Herzinfarkttrisikos ist durch das eigene Verhalten bestimmt: durch die persönlichen Ernährungsgewohnheiten, den Bewegungsmangel und das Rauchen.

Andererseits ist das individuelle Risiko auch vererbbar. Man geht derzeit davon aus, dass bisher unbekannte genetische Faktoren etwa die Hälfte des persönlichen Herzinfarkttrisikos verantworten. Dies unterstreicht die außerordentliche Bedeutung der Forschungsvorhaben, die den Genen auf der Spur sind, die das Herzinfarkttrisiko beeinflussen. Diese umfangreichen Arbeiten, die über nationale und europäische Projekte umgesetzt werden, erfordern große Netzwerke von Forschern.

Bedeutung von Genen

In der Genetik werden krankheitsverursachende Gendefekte und anlagebedingte Genvarianten unterschieden. Bei den krankheitsverursachenden Gendefekten führt eine Mutation in einem Gen zu einer Erkrankung, weil sie eine Funktionsveränderung nach sich



zieht. Anhand einer genetischen Sequenzanalyse lässt sich eine eindeutige Diagnose stellen.

Bei den anlagebedingten Genvarianten gestaltet sich die Bewertung der Sequenzanalyse schwieriger. Bestimmte genetische Varianten bedingen ein höheres Erkrankungsrisiko, führen dieses aber nicht zwingend herbei. Vielmehr bestimmen noch weitere genetische und nicht-genetische Einflussfaktoren das Erkrankungsrisiko mit. Die Untersuchung nur eines solchen Gens allein reicht daher nicht aus, um das Erkrankungsrisiko vollständig einschätzen zu können.

Der Herzinfarkt – von vielen Genen beeinflusst

Im Fall des Herzinfarkts ist anzunehmen, dass verschiedene genetische Faktoren in einem oder mehreren Genen und im Zusammenspiel mit den Risikofaktoren in einem langsamen, chronischen Prozess zum Ausbruch der Erkrankung führen. Der Effekt einer einzelnen Genvariante ist relativ gering.

Das zieht erhebliche Schwierigkeiten für die Erfassung möglicher Gendefekte nach sich. So müssen die Analysen an enorm großen Patientengruppen durchgeführt werden, um auch



Varianten herausfinden zu können, die den Herzinfarkt nur in geringem Maße beeinflussen. Zum anderen erschwert das individuell wechselnde Risikoprofil die Auswertung. Dabei darf nicht vergessen werden, dass auch Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen selbst durch zahlreiche genetische Faktoren beeinflusst werden.

Herzinfarkt-Familien

Um ihre Ziele zu erreichen, haben die Forscher in 20 deutschen Herz-Kreislauf-Rehabilitations-Kliniken etwa 200 000 Krankenakten gesichtet und Familien aufgespürt, in denen sich Herzinfarkte häufen. So konnten mehr als 1 400 Familien mit insgesamt mehr als 7 500 Personen zur Teilnahme an der Regensburger Herzinfarkt-Familienstudie gewonnen werden. Bei all diesen Teilnehmern wurden standardisiert Informationen zu ihrem Gesundheitszustand ermittelt und von fast allen Teilnehmern Blutproben gesammelt. In der Folge konnten in diesen Familien der Herzinfarkt-Familienstudie durch aufwendige Analysen einzelne Genregionen gefunden werden, auf denen mit hoher Wahrscheinlichkeit Herzinfarktgene liegen. Diese Arbeiten wären ohne die Unterstützung der Deutschen Stiftung für Herzforschung nicht möglich gewesen.

Bedeutung der Vererbung

Nicht zuletzt aufgrund der Ergebnisse der Regensburger Herzinfarkt-Familienstudie gilt es mittlerweile als wissenschaftlich gesichert, dass das Vorhandensein betroffener Familienmitglieder – in der Fachsprache positive Famili-

enanamnese – eine wichtige Bedeutung für die Einschätzung des Herzinfarkttrisikos hat. Die Ergebnisse aus Regensburg wurden von den internationalen Fachleuten mit großem Interesse aufgenommen.

Weiterführende Untersuchungen mit dem Ziel, nun einzelne spezielle Gene zu identifizieren, laufen auf Hochtouren und werden u. a. von der Herzstiftung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie im Rahmen des nationalen Genomforschungsnetzes und eines EU-Projektes finanziert. Dabei fügt sich das Regensburger Projekt in die zahlreichen europä- und weltweit laufenden Forschungsvorhaben mit derartigen Fragestellungen ein.

Die Bedeutung der Vererbung zeigt sich auch bei Auffälligkeiten in der Koronarmorphologie. Bestimmte Eigenschaften der Herzkranzgefäße sind stark erblich und können z. B. zur Vorsorge bislang nicht erkrankter Geschwister oder Kinder herangezogen werden.

Langzeituntersuchungen

Um die bisherigen Ergebnisse weiter und besser einordnen zu können, sind Langzeituntersuchungen ganz besonders wichtig. Hier besteht die weltweit einzigartige Situation, dass über eine Nachbeobachtung der Familienmitglieder der Regensburger Herzinfarkt-Familienstudie die Bedeutung der bisherigen Forschungsergebnisse eingeschätzt werden kann. Speziell für Deutschland gibt es bislang keine derartigen familienbasierten Datenerhebungen.

Hierzu bedürfen die Forscher weiterhin der Ausdauer und Mithilfe ihrer Studienteilnehmer. Inzwischen werden diese ein drittes und viertes Mal telefonisch kontaktiert und über ihre gesundheitliche Situation befragt. Solche Nachbefragungen sind für die Datenerhebung der Forscher von unschätzbarem Wert, da die Angaben über Neuerkrankungen erste Risikoabschätzungen zulassen.



Schematische Darstellung der DNS-Helix, der Trägerstruktur der Erbinformation.

Ausblick

Herzinfarkt und Gefäßverkalkung sind familiär gehäuft vorkommende Erkrankungen. Unterschiedliche genetische Faktoren tragen entscheidend zu ihrer Entstehung bei. Der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand erlaubt noch keinen routinemäßigen Einsatz genetischer Testverfahren zur Risikoeinschätzung in der täglichen Versorgung von Herzpatienten. Dennoch erscheinen derartige, vor Jahren als visionär eingestufte Testverfahren in der mittelfristigen Zukunft auch für die Risikoeinschätzung und die Behandlung der Patienten greifbar.

Das Ziel dieser Forschung ist es, gefährdete Menschen frühzeitig zu identifizieren, damit die Entstehung und Entwicklung der koronaren Herzkrankheit gebremst werden kann. Viele Menschen, die wissen, dass in ihrer

Familie Herzinfarkte gehäuft aufgetreten sind, neigen dazu zu resignieren – wie jener Andreas S., der sagt: „Mein Vater und meine Mutter sind relativ jung am Herzinfarkt gestorben. Jetzt ist auch mein Bruder erkrankt. Was soll ich mich um meine Gesundheit kümmern? Bei mir ist der Herzinfarkt vorbestimmt.“ Ein fataler Irrtum. Gerade Menschen, die in eine Herzinfarktfamilie hineingeboren sind, sollten so früh wie möglich ihre Risikofaktoren erkennen und kontrollieren. Für sie lohnt es sich besonders, nicht zu rauchen, sich gesund zu ernähren, sich ausreichend zu bewegen und Bluthochdruck, Diabetes und erhöhtes Cholesterin energisch mit Medikamenten zu bekämpfen.