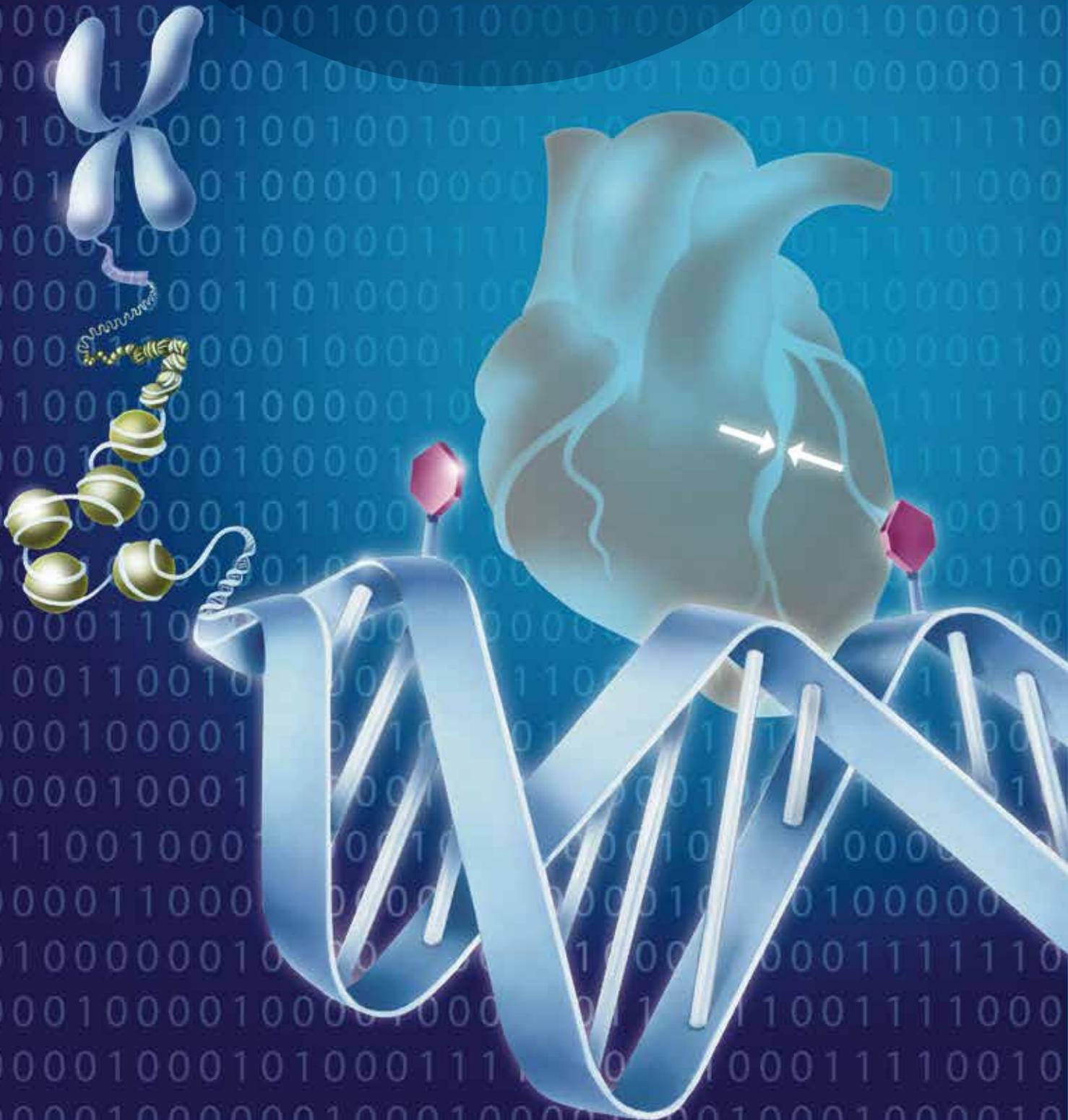


# HERZ UND UMWELT



# Vorbeugen ist besser als heilen

Philipp Wild setzt auf Biodatenbanken,  
um Krankheiten und ihren Verlauf vorherzusagen

**Regina Kremer:** Herr Professor Wild, einer Ihrer Tätigkeitsschwerpunkte ist die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Seit 2010/2011 sind sie weltweit die Ursache für etwa die Hälfte aller Todesfälle.

**Prof. Philipp Wild:** In der Tat sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen häufig multi-kausal. Neben Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes, Nikotinmissbrauch spielen die genetische Veranlagung, familiäre und soziale Einflüsse sowie Umweltfaktoren eine Rolle, auch eigene psychische Erkrankungen und die Persönlichkeit. Ein einzelner Faktor hat in der Regel nur einen kleinen Einfluss, aber mehrere können durch Akkumulation zur Erkrankung führen.

Da die Risikofaktoren bekannt sind, ist eine gezielte Prävention möglich. Leider bieten die Krankenkassen eine umfassende Prävention oft nicht als Regelleistung an.

**Warum ist es wichtig, möglichst früh vorzubeugen?**

Bei den meisten Herz-Kreislauf-Erkrankungen gibt es eine sogenannte subklinische Phase. Während dieser Zeit kann der Körper die Krankheit insoweit kompensieren, als wir keine Symptome bemerken. Die ersten Symptome wie Herzstolpern, Herzrasen, Schwindel, Atembeschwerden machen sich meist erst nach 30, 40 oder sogar 60 Lebens-

jahren bemerkbar. Oft beginnt die

schwieriger zu therapieren sind. Eine frühzeitige Prävention kann dies verhindern. Aber es ist schwer, jüngeren Menschen eine Akzeptanz für individuelle Prävention zu vermitteln, denn als gesunder Mensch sieht man oft die Notwendigkeit dazu noch nicht.

**Welche Möglichkeiten hat der Mediziner, die Bedeutung der Gesundheitsprävention zu vermitteln?**

Zum Beispiel durch Messen der Elastizität der Blutgefäße. Beim jungen Menschen sind die Wände der Blutgefäße vergleichbar mit Gummi, beim Menschen mit Atherosklerose hart wie ein Metallrohr – und das beeinflusst den Blutdruck, auch wenn der Patient das nicht unbedingt spürt. Durch den Vergleich mit den Arterien eines gleichaltrigen gesunden Menschen können wir die Veränderungen bewusst machen und so den Patienten überzeugen, mit entsprechendem Verhalten der Entstehung oder dem Voranschreiten einer Krankheit vorzubeugen.

Darüber hinaus gibt es zahlreiche medizinische Studien, deren Ergebnisse für eine rechtzeitige Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sprechen. Eine der weltweit bedeutendsten epidemiologischen Studien ist die Framingham Heart Study. Man begann 1948, die Bevölkerung der Stadt Framingham in den USA systematisch zu untersuchen, um Ursachen und Risiken für den Herzinfarkt und Atherosklerose zu ergründen.

Bereits damals gehörten Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen in den USA. Sie galten als Schicksalsschläge. Als Präsident Roosevelt am 12. April 1945 innerhalb von zwei Stunden an einer Hirnblutung

Therapie zu spät, so dass eine komplette Heilung nicht mehr erreicht werden kann. In diesem Stadium kann man die Krankheit nur aufhalten.

Eine Ersterkrankung zieht oft Folgeerkrankungen nach sich, die meist noch



starb, kam das für seine Zeitgenossen völlig unerwartet. Niemand ahnte, dass er durch jahrelang unbehandelten Bluthochdruck auf dieses Ereignis zusteuerte.

Für die Studie wurden circa 5000 gesunde Teilnehmer zwischen 30 und 60 Jahren ausgewählt. Mitte der 1960er Jahre wurde erstmals ein Ergebnis aus dieser Studie publiziert: »Rauchen wirkt sich negativ auf Gesundheit von Herz und Kreislauf aus.« 1971 wurden die Kinder dieser Probanden als zweite Generation miteinbezogen. Mittlerweile untersucht die Studie die dritte Generation.

Die Framingham Heart Study wurde durch weitere Studien bestätigt und

ergänzt: Für Raucher ist das Risiko, einen tödlichen Herzinfarkt zu erleiden, verdoppelt. Es besteht eine nahezu lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Anzahl an Zigaretten pro Tag und dem Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Das Passivrauchen erhöht das Risiko für eine solche Erkrankung um 21 Prozent.

**Die Ergebnisse der Framingham-Studie haben demzufolge nachhaltig zum Erfolg geführt?**

In Deutschland wurde am 1. September 2007 das Nichtraucherschutzgesetz zum Schutz der Passivraucher in Kraft gesetzt – erst circa 40 Jahre nach der ersten Ver-

öffentlichung der Framingham-Ergebnisse. Das ist ein langer Weg bis zur Umsetzung der Erkenntnis »Rauchen in jeglicher Form – aktiv oder passiv – ist schlecht!«

Ein statistisch nachweisbarer Erfolg dieser Maßnahme war, dass die Rauchprävalenz, also der Prozentsatz der Personen im Alter von 15 Jahren oder älter, die jegliche Form von Tabak konsumiert, seit Anfang der 2000er Jahre in Deutschland zurückging.

**Die medizinische Forschung steht aber bereits vor neuen Herausforderungen.**

Aktuell nimmt die Rauchprävalenz wieder zu. E-Zigaretten wurden von der Industrie als unbedenklicher Ersatz für den klassischen Tabakkonsum entwickelt. Der Nikotingehalt ist zwar geringer, aber mit jedem Zug wird ein Chemikaliengemisch inhaliert, dessen Wirkung in dieser Kombination noch nicht genügend untersucht ist, allem Wissen nach aber schädlich ist. Bezüglich Langzeitauswirkungen liegen bisher noch keine Studienergebnisse vor. Die Medizin kann das Risiko deshalb noch nicht mit letzter Sicherheit einschätzen.

Die Schnellebigkeit unserer Zeit stellt die Medizin vor immer höhere Anforderungen. Eine Antwort ist der noch junge Bereich der »Systemmedizin«, der für den Erkenntnisgewinn und die Forschung auf neue, innovative IT-Technik und die Nutzung vorhandener großer Datenmengen zurückgreift.

**Sehen Sie in der Systemmedizin die Zukunft der präventiven Medizin?**

Ja. Mithilfe der Systemmedizin werden wir eine wirkungsvolle und nachhaltige Prävention anbieten können. Möglich ist das durch die Digitalisierung. Die zentrale Ressource unserer heutigen wissenschaftlichen Arbeit sind interdisziplinäre Studien und die daraus entstandenen Biomaterialbanken, die schnell, umfassend und sicher Ergebnisse liefern.

Zusätzlich zu den bisher ermittelten gesundheitsrelevanten Daten werden weitere Daten erhoben mit Schwerpunkten im familiären und sozialen Bereich sowie der Umwelt. Da geht es unter anderem um Lebensumstände, Berufsanamnese, Persönlichkeitsmerkmale, soziale und finanzielle Situation, Wohnverhältnisse, aber auch Lärm-

**Aus dem Risikokatalog für Herz-Kreislauf-Erkrankungen**

Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Empfehlung
Blutdruck	< 140/90 mm Hg
Diabetes mellitus Typ 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ernährung: keine schnellen Zucker (Traubenzucker, Rohrzucker in Süßigkeiten)</li> <li>• regelmäßiger Sport</li> <li>• nicht rauchen</li> <li>• Vermeidung eines unregelmäßigen Tag-Nacht-Rhythmus</li> </ul>
Körpergewicht	BMI = Body-Mass-Index : $\frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$ älter 60 Jahre ideal ca. 27 kg/m <sup>2</sup>
Bauchumfang	Frauen < 80 cm Männer < 94 cm
Verhältnis Bauchumfang/Körpergröße	Keine anerkannten Grenzwerte
Blutfett: • LDL-Cholesterin »ungünstiges Cholesterin« • Triglyzeride (Neutralfette, Hauptbestandteil der Nahrungsfette)	Grenzwert bei Menschen • ohne Herz-Kreislauf-Erkrankung 160 mg/dl • risikoabhängig (130, 115, 100, 70 mg/dl) Veränderung des Lebensstils: Ernährung, regelmäßiger Sport
Rauchen: Passivrauchen, Aktivrauchen Inhaltsstoffe: Nikotin, Teer e-Zigaretten zusätzlich Vernebelungsmittel, Aromastoffe, Liquids: • gesundheitlich bedenkliche Substanzen • beim Verdampfen Entstehung giftiger Produkte	Nichtrauchen
Adipositas (Fettleibigkeit) Bewegungsmangel	BMI-Grenzwert > 30 kg/m <sup>2</sup> Veränderung des Lebensstils: Ernährung, körperliche Aktivität
Psychosoziale Faktoren	
Genetische Faktoren	
Umweltfaktoren	

## Zeitliche Entwicklung des Anteils der Raucherinnen und Raucher der deutschen Bevölkerung im Alter von 18 bis 56 Jahren



Datenquelle: Studie Zeitliche Entwicklungen im Substanzkonsum in der deutschen Allgemeinbevölkerung (BZgA), 2018

beziehungsweise Feinstaubexposition. Wir wollen außerdem die Bedingungen verbessern, unter denen die Daten zum Gesundheitsstatus erfasst werden, indem wir differenzierte Analysen unter standardisierten Bedingungen durchführen, zum Beispiel gleiche Tageszeit, Sitzposition und konstante äußere Bedingungen für die Untersuchung. Durch die hohe Standardisierung beim Messen von zum Beispiel Blutdruck, EKG oder Blutentnahme werden zufällige Fehler reduziert. So wird die Vergleichbarkeit der Messdaten erhöht.

Die erhaltene Datenmenge ist um ein Vielfaches größer als bei Routineuntersuchungen in der Klinik. Die Biodatenbanken, die wir in der Präventiven Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz zur Bevölkerungsgesundheit und verschiedenen Erkrankungen aufbauen, umfassen derzeit circa sieben Millionen Bioproben verschiedenster Biomaterialien.

### Was unterscheidet die Systemmedizin von klassischen Studien?

In klassischen Studien werden in der Regel nur zwei Datenebenen für die Analyse herangezogen, zum Beispiel das gesamte Genom und das Vorhandensein oder Nichtvor-

handensein einer Erkrankung. Sie werden durch Einzeltests (multiple Tests) je nach individueller Fragestellung ergänzt. In der Systemmedizin wählen wir mehrere Datenebenen aus: das Genom, die Aktivität einzelner Gene (Epigenetik) und die sich daraus ableitende Regulation von Molekülen, zum Beispiel Eiweißen. Die systemweite Betrachtung kann damit zusätzlich erklären, warum Krankheiten auftreten oder auch nicht. Denn die genetische Veranlagung allein als Risikofaktor führt in der Regel nicht zur Erkrankung, sondern das Zusammenwirken mit weiteren Risikofakto-

ren, wobei auch diese wiederum genetisch veranlagt sein können.

Um solche großen Datenmengen analysieren und Erkenntnisse gewinnen zu können, müssen Sie neue Wege beschreiten. Welche Rolle spielt hier die künstliche Intelligenz?

Zweifellos eine zentrale Rolle. Wir bewegen uns hier viel im Bereich des »Machine Learning«, aber auch dem des »Deep Learning«, das sich an der Arbeitsweise des Gehirns orientiert. Beides sind Teilgebiete der künstlichen Intelligenz.

Das Ergebnis wird ermittelt auf der Grundlage des Wissens, das man bereits hat. Mit der Unterstützung von Software werden alle Varianten an Kombinationen von Datenpunkten getestet, die mit dem Auftreten einer Erkrankung verbunden sind. Mithilfe von Milliarden von Rechenvorgängen und der naturwissenschaftlichen Bewertung der ermittelten Signaturen lässt sich eine Prognose für das Auftreten oder Nichtauftreten einer Erkrankung ableiten.

Der Einsatz von »Machine Learning« bedeutet hier, dass Mediziner – wenn ein erklärendes Muster entschlüsselt werden kann – präventiv oder bei einer bereits manifesten Erkrankung adäquate Behandlungsansätze entwickeln und therapierend eingreifen können.

Diese neuen Möglichkeiten werden noch bedeutender vor dem Hintergrund, dass sich zum Beispiel bereits überstandene Erkrankungen auf den Verlauf von



E-Zigaretten enthalten eine Kombination von verschiedenen flüssigen Inhaltsstoffen.



Systemmedizin – eine zukunftsgerichtete Kombination von Labormedizin mit Diagnose und Therapie auf der Grundlage digitaler Datenbanken.

Gesundheit auswirken können. Gleichzeitig werden die Menschen durch die Erfolge in der Medizin häufig multimorbider: sie haben mehrere Erkrankungen und bekommen verschiedene Medikamente gleichzeitig verordnet, die untereinander in Wechselwirkungen treten können. Das macht Therapien zunehmend komplizierter.

**Bitte veranschaulichen Sie uns dies anhand eines Beispiels.**

Eine Krebserkrankung, die man im Kindes- und Jugendalter hatte, kann man mit einer Wahrscheinlichkeit von 84 Prozent überleben. Eine Studie der Universitätsmedizin Mainz hat ergeben: Die Therapie dieser Erkrankung, das traumatische Erleben, ihre Auswirkungen auf den zukünftigen Lebensstil, aber auch die Genetik können bei Betroffenen in der Folge Risikofaktoren für andere Erkrankungen sein: psychische Erkrankungen, eingeschränkte Fertilität, das Risiko einer zweiten Krebserkrankung. Analysen haben auch ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung als Folgeerkrankung schon in jungen Jahren erhöht ist.

Durch die Systemmedizin können nun bestimmte Strukturen und Muster von Krankheitsverläufen erkannt werden, wie in diesem Fall durch eine interdisziplinäre Studie in der Kardiologie,

der Psychologie und Psychosomatik sowie auch der Krebsmedizin.

An der Erfassung, Erhebung, Verarbeitung, Analyse und Interpretation aller Parameter sind viele Disziplinen beteiligt: Mediziner, Bioinformatiker, IT-Fachleute, Biostatistiker, Gesundheitswissenschaftler, Biologen, Biochemiker, Toxikologen, Datenmanager, Dokumentare, medizinisch-technische Angestellte, medizinische Fachangestellte sowie die für die prüfplangerechte Durchführung der Studie verantwortliche Studienassistenten.

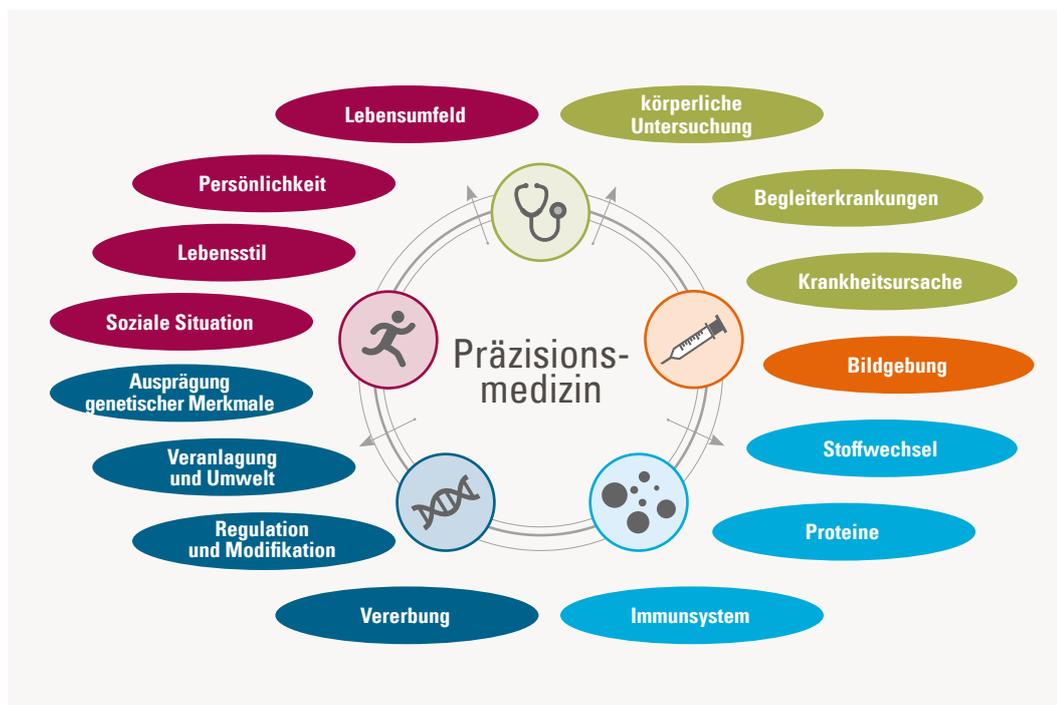
Die Konsequenz dieser Forschung ist, dass wir den risikogefährdeten Patienten zukünftig ein Follow-up-Untersuchungsprogramm empfehlen, was nicht nur auf die Krebserkrankung fokussiert, sondern auch auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen und psychische Erkrankungen. Die Systemmedizin kann Wissen bereitstellen, das Möglichkeiten für eine individualisierte, d.h. auf den Einzelnen zugeschnittene Präzisionsmedizin eröffnet. Der Patient kann aufgrund der von ihm vorliegenden Biodaten und seiner Lebensumstände sehr viel besser und nachhaltiger beraten werden, sowohl in der Prävention von künftigen als auch in der Therapie von bereits manifesten Erkrankungen.

**Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) der Unimedizin Mainz**

**festgestellt, dass der Risikokatalog für Herz-Kreislauf-Erkrankungen um den Risikofaktor der chronisch-venösen Insuffizienz ergänzt werden muss. Wie schätzen Sie die medizinische Bedeutung ein?**

Es handelt sich um die bisher eher als kosmetisches Problem betrachtete chronisch-venöse Insuffizienz, die auf einer Mikrozirkulationsstörung verbunden mit Gefäßwandveränderung der Beinvenen beruht. Sie macht sich mit geschwollenen, müden, schweren Beinen und Besenreisern oder Krampfadern bemerkbar. Ursache ist am häufigsten eine Venenschwäche, manchmal auch eine Beinvenenthrombose. Diese Erkrankung trägt durch eine Erhöhung des Entzündungsspiegels im Körper unabhängig von bisher bekannten Risikofaktoren zur Entwicklung von Atherosklerose bei. Das war so bisher nicht bekannt.

Die systemmedizinische Untersuchung zeigt bei den Betroffenen einen erhöhten Entzündungsspiegel im Körper. Die Entzündungen treten bei der Erkrankung zwar lokal, also örtlich begrenzt, auf, führen aber interessanterweise im gesamten Körper (systemisch) zur Messung leicht erhöhter Werte. Man weiß, dass Entzündungen, etwa auch durch Allergien oder Parodontose, die Entstehung von Atherosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen begünstigen.



Nun muss geklärt werden, welche Mechanismen chronisch-venöser Insuffizienz neben der Entzündung verantwortlich sind. Die Studien werden unter diesem Aspekt fortgesetzt und sich daraus ergebende Therapieziele entwickelt.

**Ergreifen Sie angesichts der vielen Daten besondere Maßnahmen zur Datensicherheit?**

Unbedingt, denn viele Daten bedeuten viel Wissen. Wissen ist Macht und die kann missbraucht werden. Die Datensicherheit muss transparent und gewährleistet sein. Sonst werden die Menschen nicht mehr bereit sein, ihre Daten für die Forschung bereitzustellen. Damit würde der Systemmedizin die Grund-

lage für die wissenschaftliche Forschung entzogen.

Umfangreiche Maßnahmen zur Datensicherheit sind beispielsweise die Datenanonymisierung und der eingeschränkte Datenzugang, das heißt, jede Fachgruppe speichert die Daten individuell ab. Zudem hat der einzelne Mitarbeiter nur Zugang zu den für sein Tätigkeitsfeld relevanten Daten. Alle zwei Jahre werden die Erfassung, die Haltung und der Umgang mit den Daten durch die Ethikkommission und den örtlichen Datenschutzbeauftragten begutachtet.

**Wie beurteilen Sie die weitere medizinische Entwicklung aufgrund Ihrer bisherigen Forschungen?**

Wir können mithilfe der Systemmedizin Mechanismen von komplexen, multi-kausalen Erkrankungen entschlüsseln, Risikofaktoren identifizieren, Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Medikamente erkennen. Eine spezifische und effiziente Diagnostik ermöglicht die frühe Erkennung und damit Behandlung von Krankheiten. Die Therapie selbst kann durch die Entwicklung neuer Medikamente, die Vermeidung unnötiger Medikation und den damit verbundenen Nebenwirkungen wirksamer und gleichzeitig schonender werden. So stoppen zum Beispiel Chemotherapeutika in der Krebstherapie nicht nur das Wachstum von Krebszellen, sondern greifen auch gesundes Gewebe wie Haarwurzeln, Schleimhäuten in Mund, Darm oder Blase an. Der gezielte Einsatz neuer tumorspezifischer Chemotherapeutika bietet eine höhere Chance auf Heilung bei einer verbesserten Lebensqualität.

Die Systemmedizin als Präzisionsmedizin ist ein wesentlicher Bestandteil der Entwicklung eines ganzheitlichen Konzepts einer individuellen Gesundheitsversorgung jedes einzelnen Menschen. Sie ist momentan oft noch zu teuer, wird aber die Zukunft sein.

Dabei müssen wir uns stets aber auch fragen: Wie viel Prävention tut dem Menschen gut? Jeder Mensch hat das Recht auf »Wissen« und »Nicht-Wissen«, aber auch das Recht zu handeln oder nicht.

Das Interview führte Regina Kremer



### Zur Person

**Prof. Dr. Philipp Wild** ist Professor für »Klinische Epidemiologie und Systemmedizin« an der Universität Mainz. Er leitet zugleich die »Klinische Epidemiologie« am Centrum für Thrombose und Hämostase und die »Präventive Kardiologie und Medizinische Prävention« am Centrum für Kardiologie. Seit 2012 ist er Principal Investigator im Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), seit 2013 auch Sprecher des DZHK für die Universitätsmedizin Mainz. 2015 wurde er außerdem Sprecher des dortigen Forschungszentrums für Translationale Vasculäre Biologie.

[philipp.wild@unimedizin-mainz.de](mailto:philipp.wild@unimedizin-mainz.de)