

Jürg Schwitter

Kardiologie, Herz-MR Zentrum, UniversitätsSpital, Zürich

Kardiologie: Quo vadis? – Die Zukunft der Bildgebung¹

Summary

In the first paragraph, characteristics of a future cardiology will be elaborated which has to balance technical progress, health care costs, and expectations of the patients. Current and future *paradigms in the health care system* are presented.

Current medicine still focuses on symptomatic disease states, i.e., it is a *management strategy of complications of the disease* like treatment of acute myocardial infarction (AMI) and congestive heart failure (CHF) as complications of coronary artery disease (CAD) (red phase in fig. 1). A new *management strategy of the disease, i.e., a risk management strategy*, will prevent complications of the disease by targeting at earlier stages of disease (orange phase in fig. 1). This new strategy will allow for better outcomes and improved quality of life at lower costs, since treating early reversible disease states will avoid irreversible damage and thus, high follow-up costs. Finally, the ultimate challenge in imaging will be the *management of disease development* by utilizing molecular imaging techniques to understand e.g., the earliest steps in atherogenesis in order to design new “treatments” to prevent disease (green phase in fig. 1).

For a reliable *risk management strategy* to become reality, a better understanding of the disease processes is of paramount importance. It is demonstrated how risk management will work in the setting of CAD. This strategy includes consequent primary and/or secondary prevention and a systematic CAD monitoring to detect any possible failure of prevention, i.e., progression of CAD, in which case the optimum and individually tailored treatment option can be chosen to prevent complications of CAD (like AMI and CHF). To evaluate the effectiveness of the risk management strategy, the outcome of the combined diagnostic and therapeutic efforts will be assessed in registries.

In a short paragraph then the immediate expected developments in cardiac imaging are

presented which will most likely involve cardiac interventions on malformations, valves, and on arrhythmias.

The last paragraph finally deals with molecular imaging as a means for the *management of disease development* (prevention of disease development). An analysis of the current knowledge in the field of genomics, proteomics, and metabolomics indicates that identification of key molecules and pathways is absolutely crucial to advance the understanding of disease development and to design novel prevention strategies. Biological information of these highly interactive systems requires techniques that can trace events non-invasively in a multi-scalar and multi-spectral way. The imaging modalities of the future are expected to meet these challenges.

Key words: imaging; scintigraphy; computed tomography; cardiac magnetic resonance; positron emission tomography; echocardiography; coronary artery disease; cost-effectiveness

Zusammenfassung

Im ersten Abschnitt des Artikels wird versucht, die zukünftigen Anforderungen an eine moderne und verbesserte Kardiologie zu umreißen, die sich im Spannungsfeld bewegen wird zwischen technischem Fortschritt, Kosten im Gesundheitswesen und der Anspruchshaltung der Patienten. Aktuelle und zukünftige *Paradigmen im Gesundheitswesen* werden erörtert und die daraus erwachsenden Konsequenzen werden näher beleuchtet, vor allem in Bezug auf den kardiologischen Wis-

¹ Dies ist die Zusammenfassung eines Referates, welches anlässlich der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie im Juni 2007 in Genf gehalten wurde.

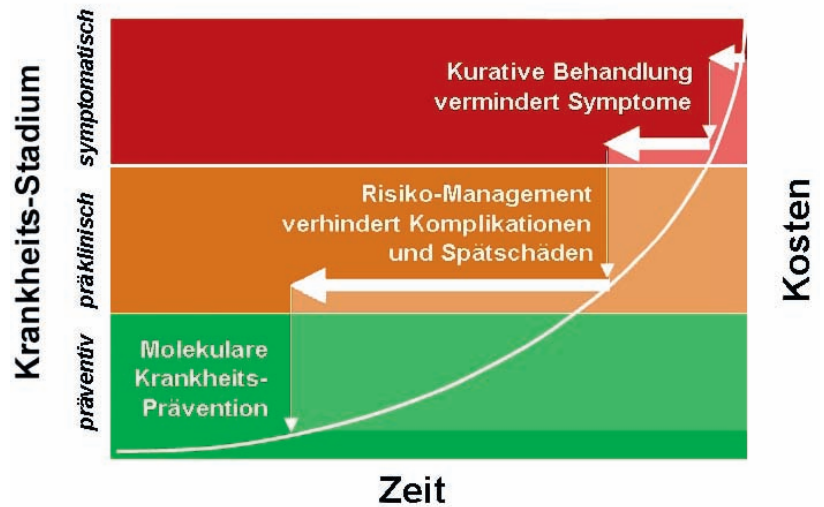
Interessenkonflikt:
PD Dr. J. Schwitter ist
Primary Investigator und
Berater für das «MR-
IMPACT»-Programm von
GE Healthcare.

Korrespondenz:
PD Dr. med. J. Schwitter
Leitender Arzt Kardiologie
Leiter Herz-MR Zentrum
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
juerg.schwitter@usz.ch

Abbildung 1

Paradigma in der Gesundheitsversorgung. Behandlungen in den klinisch manifesten Endstadien von Erkrankungen sind mit hohen Kosten verbunden, da oft keine Restitutio ad integrum mehr erreicht wird – die Lebensqualität bleibt oft (trotz hohen Kosten) eingeschränkt (Komplikationenmanagement). Neuere Strategien im Gesundheitswesen zielen deshalb auf frühere oft reversible präklinische Krankheitsstadien: die Krankheit soll präklinisch kontrolliert werden, um Komplikationen zu verhindern (Risikomanagement). Hier ist bei erhöhtem Risiko jene Therapie zu wählen, die wirkungsvoll Komplikationen der Erkrankung verhindern kann. Eine Sekundärprävention im Falle der koronaren Herzkrankheit (KHK) sollte eine KHK-Progression verhindern. Zeigt ein KHK-Monitoring z. B. durch repetitive Untersuchungen eine Ischämie, ist eine Revaskularisation/Anpassung der medikamentösen Therapie vorzunehmen. Als ultimatives Ziel ist eine Verhinderung der Krankheitsentstehung zu nennen. Dazu könnten auf molekularem Niveau jene Mechanismen beeinflusst werden, die zur Entstehung von Krankheiten führen.

Paradigma der Gesundheits-Versorgung



senszuwachs, die Diagnostik und das zukünftige Management von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK). Während die aktuelle Medizin noch immer auf die Behandlung von Symptomen in einer späten Krankheitsphase fokussiert, also auf dem *Management von Krankheitskomplikationen* basiert ist, wird sich eine neue *Strategie des Risikomanagements* auf frühere Krankheitsphasen konzentrieren, um Komplikationen der Krankheit zu vermeiden. Damit können Überleben und Lebensqualität erhöht und Kosten gesenkt werden, da dieses Risikomanagement einsetzt, wenn irreversible Langzeitschäden mit hohen Folgekosten noch vermieden werden können.

Im zweiten Abschnitt wird auf die Bedeutung eines besseren Krankheitsverständnisses eingegangen, welches Voraussetzung für die Umsetzung einer *Strategie des Risikomanagements* ist. Wie ein Risikomanagement unter Einbezug einer modernen kardialen Bildgebung realisiert werden kann, wird am Beispiel der KHK näher gezeigt. Hier wird das Risiko für Komplikationen der KHK (z.B. für einen Infarkt) mit potentiell irreversiblen Folgeschäden mittels Bildgebung erfasst und bei Bedarf mit geeigneten Therapien interveniert. Deshalb muss diese Strategie eine Krankheitsprogression sicher erfassen können und schliesslich muss sie die *Kombination von Diagnostik und Therapie* im Fokus haben. Damit wird in Zukunft eine individualisierte Prävention und Überwachung der KHK mit moderner Bildgebung möglich und im Falle ungenügend wirksamer Prävention kann diese Risikomanagement Strategie die ideale Therapie vorschlagen.

In einem kurzen Abschnitt werden dann

unmittelbar bevorstehende *mögliche Entwicklungen in der bildgebenden Kardiologie* aufgezeigt, die vor allem im Bereiche kardialer *Interventionen* zu erwarten sind. Schliesslich wird als ultimative Herausforderung auf die *molekulare Bildgebung* eingegangen, die das Ziel einer *Prävention der Krankheitsentstehung* hat. Eine Analyse des aktuellen Standes des molekularen Verständnisses der kardialen und vaskulären Krankheitsprozesse zeigt, dass Schlüsselmoleküle und -mechanismen charakterisiert werden müssen, was eine nicht-destruktive, multi-skalare und multi-spektrale Strategie erfordert, die uns moderne bildgebende Methoden erlauben werden.

Schlüsselwörter: Bildgebung; Szintigraphie; Computer-Tomographie; kardiale Magnet-Resonanz-Tomographie; Positronen-Emissions-Tomographie; Echokardiographie; koronare Herzkrankheit; Kosten-Effizienz

Einleitung

«Quo vadis» – wohin wird sich die Kardiologie bewegen – oder – wohin sollen wir sie führen? Da die kardiologische Entwicklung zielgerichtet sein sollte, wird im ersten Abschnitt dieses Artikels versucht, die zukünftigen Anforderungen an eine moderne, verbesserte Kardiologie zu orten und daraus abzuleiten, wie diese Kardiologie der Zukunft erreicht werden kann. Neben einer besseren Diagnostik und Therapie kardialer Erkrankungen werden zweifellos in Zukunft die ökonomischen Rahmenbedingungen zunehmend an Bedeutung gewinnen, woraus wir folgern müssen, dass

wir die genannten prioritären Ziele nicht um jeden Preis erreichen können und wollen.

Die aktuelle Medizin des 21. Jahrhunderts fokussiert wie im vorigen Jahrhundert vor allem auf die Behandlung von Krankheiten und deren Symptomen. Die Kardiologie hat damit grosse Erfolge erzielt. So konnte mit dieser Strategie die Todesrate an kardiovaskulären Erkrankungen im Zeitraum von 1980–2000 in den Vereinigten Staaten in der Tat halbiert werden [1]. Doch der Preis dafür war hoch (mit

Kosten im Gesundheitswesen von zirka 13% des Bruttosozialproduktes der USA im Jahr 2000) – und die prognostizierten Kosten belaufen sich auf zirka 18% für die kommenden Jahre. Dabei zeigt sich, dass die Gesundheitskosten für die letzten Lebensstage besonders hoch sind, in einem Zeitraum also, indem die Krankheitssymptome bzw. die Komplikationen der Erkrankung behandelt werden. Hierzu zeigen Berechnungen der «National Institutes of Health», dass durch frühere Er-

Tabelle 1

Die biologische Information – der Trend.

Heute	morgen
Zeitverlauf der Symptome (Anamnese)	Zeitverlauf des präklinischen Krankheitszustandes
Querschnitt-Studien (einzelner Zeitpunkt)	Longitudinal-Studien (Zeitverlauf)
Eine diagnostische Modalität	mehrere diagnostische Modalitäten
Eine Therapie-Strategie – ein neues Medikament vs. etablierte medikamentöse Therapie	mehrere Therapie-Strategien – verschiedene medikamentöse Therapien vs. Intervention(en)
Einzel-Zentrum-Erfahrung	Multizentren (repräsentativ)
Nicht standardisiert	standardisiert
Nicht quantitativ	quantitativ
Nicht kumulativ	kumulativ: grosse Datenbanken / Register
Hoch selektionierte Patientenpopulationen	grosse repräsentative Populationen (Patienten und Gesunde)
Zeitaufwendige, z. T. manuelle Datenanalyse	schnelle, automatisierte Datenanalyse
Hohe Folgekosten in der klinischen Anwendung durch falsche Diagnosen und inadäquate Therapien	höhere Kosten für die Etablierung der Bildgebung, tiefere Kosten in der klinischen Anwendung durch korrekte Diagnosen und adäquate Therapien in frühen Krankheitsstadien

Tabelle 2

Diagnostische Tests zur Detektion der Koronaren Herzkrankheit im Vergleich mit dem «Idealen Test». (Reproduced from [10]: Expert Rev. Future Cardiology. 2 (5), 555–566 (2006) with permission of Expert Reviews Ltd., London, UK.)

	idealer Test	Cal-Scoring ¹	Stress-EKG ¹	MZCT	Perf-CMR	PET	SPECT	Stress-Echo	XCA
Stenose- oder Ischämie-Detektion ²	+++	(+)	(+)	++ ³	++	++	++	++	+++
Repetierbarkeit ⁴	+++	(+)	++	–	++	(+)	(+)	++	(+)
Tiefe Kosten ⁵	+++	+	++	+	(+)	–	(+)	+	–
Komfort	+++	+++	++	+++	++	++	++	+	–

1 Die diagnostischen Tests sind in alphabetischer Reihenfolge genannt, bez. beginnen mit Calcium-Scoring und Stress-EKG, da diese primär zur Risikostratifizierung eingesetzt werden und weniger als eigentliche diagnostische Tests gewertet werden – zum direkten Nachweis einer KHK.

2 Die Detektion einer Ischämie oder einer Koronarstenose wird als äquivalent betrachtet basierend auf Abbildung 3 (MZCT bezieht sich auf die Stenosedetektion, alle anderen Tests beziehen sich auf die Ischämiedetektion). Die Testbeurteilung berücksichtigt beides, die diagnostische Leistung (Fläche unter der Receiver-Operator-Characteristics-Kurve) und die Reproduzierbarkeit (intra-/inter-observer/inter-Test-Variabilität).

3 Einzelzenter-Daten sind ermutigend. Die einzige aktuell erhältliche Multizenter-Studie war durch eine hohe Zahl nichtverwertbarer Studien (von ca. 40%) gekennzeichnet.

4 Repetierbarkeit betrifft die verschiedenen Risiken der Untersuchung (z.B. Nebeneffekte von Kontrastmitteln, mechanische Komplikationen bei der Koronarangiographie, Strahlenbelastung usw.). Die Reproduzierbarkeit ist nicht berücksichtigt (diese ist bewertet in der Kategorie Stenose- und Ischämiedetektion).

5 Kosten können zwischen Ländern und Zentren erheblich differieren.

Cal-Scoring = Calcium-Scoring; MZCT = Mehrzeilen-Computed-Tomography; Perf-CMR = Perfusion Cardiac Magnetic Resonance; PET = Positron emission computed tomography; SPECT = single photon emission computed tomography; XCA = invasive Koronar-Angiographie.

kennung von Krankheiten und Behandlung dieser Störungen in reversiblen Krankheitsstadien eine enorme Kostenreduktion ermöglicht wird [30]. Dieser Paradigma-Wechsel hin zu Früherkennung und Restitution reversibler Störungen ist in Abbildung 1 dargestellt, die die Kostenreduktion verdeutlicht, die überdies einhergeht mit längerem Überleben und besserer Lebensqualität. Der exponentielle Kurvenverlauf ist verständlich, ist doch der Aufwand bei akuten schweren Erkrankungen, wie z.B. beim Infarkt hoch, während weiterhin die Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass Residuen zurückbleiben, die ihrerseits eine lebenslange teure Therapie nach sich ziehen können (im Falle des Herzinfarktes zum Beispiel für eine Herzinsuffizienzbehandlung). Will man nun nicht mehr nur Symptome und Endstadien von Krankheiten behandeln, sondern funktionelle reversible Krankheitsprozesse beheben, ist ein grundlegendes Verständnis dieser Krankheitsprozesse notwendig. Wie wirkt sich eine funktionelle Störung (z.B. ein Ischämiegebiet) auf die Prognose aus, ist eine Revaskularisation notwendig, und wie wirkt sich eine Behandlung (konservativ vs. interventionell) bei gegebener Ischämie auf die Prognose aus? Heute sind wir betreffend Verständnis der koronaren Herzkrankheit (KHK) doch noch einigermaßen limitiert. So erfahren wir immer wieder mit einigem Erstaunen, dass eine aggressive Lipidsenkung die Prognose der Patienten in gleichem Masse verbessern kann wie eine aktive Intervention, bzw. invasive Revaskularisation (AVERT-Studie: Ballon-Dilatation vs. Statin-Therapie) [2]. Nun war in AVERT der Anteil an Interventionen unter Verwendung von Stents sehr gering.

Dennoch – wird dieser Ansatz der Revaskularisation Jahre später erneut geprüft, diesmal mittels Stents, sind wir von neuem überrascht, wenn die konservative Therapie wiederum nicht schlechter wirkt als die Intervention (COURAGE-Trial) [3]. Als Erklärung für diese Ergebnisse scheint unter anderem die Patientenselektion entscheidend zu sein. Wie kann nun für jeden individuellen Patienten die optimale Abklärung und Behandlung gefunden werden? Wie kann das Krankheitsverständnis derart verbessert werden, dass es möglich wird, nicht nur die Symptome dieser Erkrankung zu mildern, sondern vor allem auch das Risiko zu vermindern, dass der Patient schwerwiegende Komplikationen erleidet wie Herztod und nichttödlichen Infarkt mit konsekutiver Herzinsuffizienz? Wie kann man den Wechsel vollziehen vom Symptommanagement zum Risikomanagement für Komplikationen?

Die biologische Information: der Schlüssel zum Risikomanagement

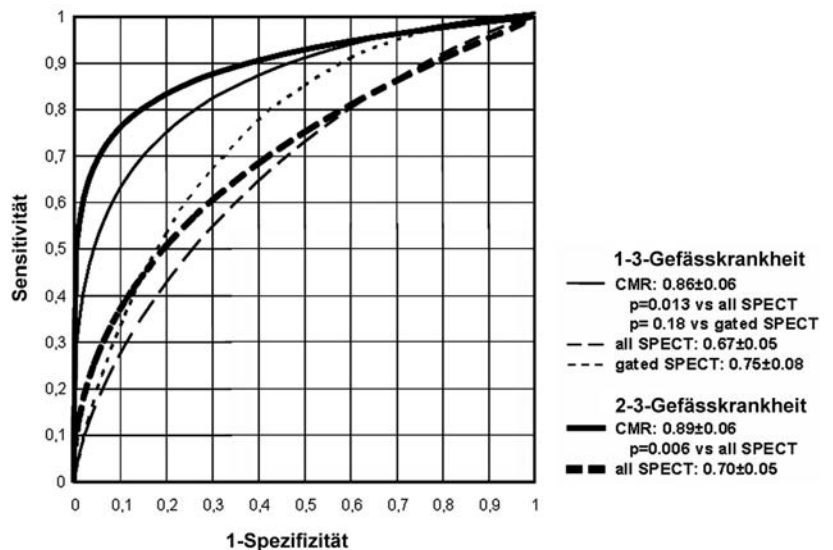
Erfassen des Komplikationsrisikos: warum Symptome nicht genügen

Es ist unbestreitbar, dass der Patient mit einer Risikokonstellation für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) einer Primärprävention zugeführt werden sollte, bzw. bei Patienten mit etablierter KHK eine Sekundärprävention indiziert ist. Leider zeigt die Erfahrung, dass eine Prävention nicht in allen Fällen das Entstehen, bzw. Fortschreiten einer KHK verhindern kann. Es sei hier in Erinnerung gerufen, dass nicht selten die Erst-

Abbildung 2

MR-IMPACT = Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial. Diese gross angelegte multizentrische Studie zeigte eine diagnostische Überlegenheit der Herz-MR-Methode im Vergleich zur Szintigraphie in der Detektion der koronaren Herzkrankheit definiert als $\geq 50\%$ ige Durchmesser-Stenosen in der invasiven Koronarangiographie (in mindestens einer Koronararterie mit mindestens 2 mm Durchmesser). Die Studie wurde in 18 Zentren in Europa und den USA durchgeführt unter Verwendung von MR-Geräten verschiedener Hersteller. Die MR-Perfusion-Untersuchung ist eine verlässliche Alternative zur herkömmlichen Szintigraphie in entsprechend spezialisierten Zentren [8].

CMR versus SPECT: MR-IMPACT



manifestation einer KHK der Infarkt ist. So weisen nur ca. 20% der Männer eine typische Angina pectoris vor einem Infarkt auf, und 50% der Männer, bzw. 64% der Frauen sind asymptomatisch bis zum Auftreten eines Infarktes [4]. Nach wie vor ist die Letalität des akuten Infarktes hoch. 60% aller kardialen Todesfälle ereigneten sich 2004 (Statistik USA) noch vor Erreichen der Klinik oder noch auf der Notfallstation, bevor eine koronare Intervention eingeleitet werden konnte [5]. Sehr ähnliche Daten sind seit kurzem auch für die Schweiz erhältlich [6]. Diese statistischen Daten belegen eindrücklich, dass das heutige Symptommanagement häufig ungenügend ist und offensichtlich bei einem erheblichen Anteil der Patienten mit Infarkt die zugrunde liegende KHK zu spät oder gar nicht diagnostiziert worden war. Deshalb sollte eine optimale Präventionsstrategie von einer Diagnostik begleitet sein, die KHK-Patienten mit hohem Komplikationsrisiko früh erkennt, so dass gegebenenfalls eine Therapie eingeleitet werden kann, bevor es zu schweren Komplikationen mit zum Teil irreversiblen Schäden kommt (die ihrerseits wiederum hohe Folgekosten verursachen können).

Moderne Bildgebung: Erfassung der Krankheitsprogression und des Risikos für Komplikationen

Die biologische Information, die den individuellen Verlauf der Krankheit erfasst, und somit das Risiko für Komplikationen abschätzen lässt, sollte sicherlich klinische Symptome beinhalten, aber vor allem auch subklinische Parameter longitudinal und deshalb quantitativ erfassen, die z. B. die Herzfunktion betreffen oder die Myokardvitalität und -ischämie. Weiterhin sollte diese Information in grossen Kollektiven erhoben werden, um im Bezug auf Normwerte repräsentativ zu sein und statistische Aussagekraft in Bezug auf die Risikostratifizierung zu erlangen. Diese Daten werden es erlauben, die besten diagnostischen Algorithmen für bestimmte Erkrankungen zu definieren und mit den besten Therapien zu kombinieren [7]. Die Anforderungen an die biologische Information der Zukunft sind in Tabelle 1 dargestellt. Sie gelten auch und vor allem für die «abbildende» biologische Information. Einige Modalitäten erscheinen prädestiniert, viele dieser Bedingungen hervorragend zu erfüllen, andere sind diesbezüglich weniger geeignet (Tab. 2). Es wird nötig sein, in Zukunft vermehrt vergleichende Studien durchzuführen, da es nicht genügt, lediglich den Nutzen einer Therapie oder einer diagnosti-

schen Modalität zu zeigen. Vielmehr ist die Überlegenheit einer Strategie im Vergleich zu einer anderen bereits bestehenden zu belegen. Für die medikamentösen Therapien ist dies heute bereits Standard (verbesserte Prognose durch Einsatz eines neuen Medikamentes zusätzlich zur State-of-the-art-Therapie). Dies wird in Zukunft auch für den Vergleich verschiedener (kombinierter) Therapie- und Diagnostikmodalitäten die Regel sein müssen. Als Beispiel sei eine Studie erwähnt, die immerhin verschiedene diagnostische Modalitäten multizentrisch (18 Zentren) verglichen hat (Punkte 3 und 5 der Tab. 1): die MR-IMPACT-Studie (*Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial*, Abb. 2) [8, 9]. Dieser gross angelegte Szintigraphie-Magnet-Resonanz-Trial zeigte eine diagnostische Überlegenheit der Herz-MR-Methode im Vergleich zur Szintigraphie in der Detektion der KHK [8, 9]. Solche Studienresultate (akquiriert und ausgewertet unter Kontrolle durch offizielle Behörden wie der European Medicines Agency [EMA] und Food and Drug Administration [FDA]) können dann in den klinischen Alltag integriert werden. Die Wirksamkeit und Kosteneffizienz in der klinischen Routine sollten anschliessend aufgrund von Registern verifiziert werden [7]. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko, eine KHK zu entwickeln, oder bei Patienten mit bereits etablierter KHK ist selbstverständlich eine Primär-, bzw. Sekundärprävention durchzuführen. Da Symptome zur Überwachung oft nicht genügen sind neue Diagnostikmodalitäten anzuwenden, um den KHK-Verlauf unter Primär- oder Sekundärprävention zu überwachen. Prospektive invasive Studien und nuklearmedizinische Daten in 10000en von Patienten zeigen das Risiko einer okkludierenden Plaque-Ruptur in Abhängigkeit von Stenosegrad und Ischämie (Abb. 3) [10]. Weist das KHK-Monitoring mittels moderner Bildgebung eine Progression nach (z.B. das Auftreten grösserer Ischämieareale) mit entsprechendem Komplikationsrisiko, kann dann zur Vermeidung von Komplikationen therapeutisch eingegriffen werden.

Die KHK als chronische Erkrankung und Implikationen für die Krankheitsüberwachung

In Anbetracht dessen, dass die KHK eine chronische Erkrankung mit undulierendem Verlauf über viele Jahre und Jahrzehnte ist, sollte das Krankheitsmonitoring wiederholt anwendbar sein. Wird sie bei den Risikopatienten unter Primärprävention eingesetzt,

mit einem erheblichen Anteil an (noch) nicht erkrankten Patienten, ist es umso wichtiger, dass die Diagnostik selbst den Patienten keinem übermäßigen Nebenwirkungsrisiko aussetzt (s. u.). Somit sind Kennzeichen einer idealen Diagnostik im Rahmen des KHK-Monitorings: (1.) Verlässlichkeit der diagnostischen Untersuchung, (2.) Sicherheit und Repetierbarkeit der Untersuchung, (3.) niedrige Kosten, und (4.) Komfort (Tab. 2).

Die Erfassung des Langzeitverlaufes der KHK scheint hier von ganz besonderer Bedeutung zu sein, da uns insbesondere longitudinale Studien wie AVERT [2] oder COURAGE [3] einen grossen Wissenszuwachs gebracht haben. Dieser Aspekt stellt aber auch besondere Anforderungen an die Repetierbarkeit der Diagnostik in Bezug auf Sicherheit (kurz- und langfristig) und ebenfalls in Bezug auf die Quantifizierbarkeit der erhobenen Daten, um einen Vergleich über die Zeit zu ermöglichen. Die Quantifizierung erfordert eine Standardisierung der Datenakquisition, und die grossen Patientenzahlen in den longitudinalen Daten benötigen idealerweise eine automatische Bildanalyse. In diesem Punkt dürften tomographische bildgebende Verfahren wie Computer-Tomographie (CT) und Magnet-Resonanz (MR) einen Vorteil aufweisen. Bezüglich Repetierbarkeit ist zu bedenken, dass die Strahlenbelastung bei einer Mehrzeilen-CT-Koronarangiographie im Bereiche von 10–15 mSv [10] liegt und zu einer Karzinom-

rate von ca. 1 Karzinom/750 MZCT-Untersuchungen bei Männern und 1 Karzinom/670 MZCT-Untersuchungen bei Frauen führt [12, 13]. Berücksichtigt man die Zahlen der Studie von Ford und Mitarbeitern [1], so wiesen im Jahr 2000 ca. 12 Mio. Patienten in den USA eine KHK auf, würde bei diesen Patienten eine MZCT-Diagnostik einmalig angewendet (mit 15 mSv Exposition) [10], ergäbe sich eine Zunahme der Krebsmorbidity in dieser Patientengruppe von 4,5% (d.h. zusätzliche 15000 Karzinome zu den 350000 kardiovaskulären Todesfällen). Dabei wies die Studie von Ford eine Todesfallreduktion in dieser Population durch interventionelle Revaskularisationen von 4,7% aus, oder mit anderen Worten, eine unkritische Diagnostik könnte potentiell den Nutzen der gesamten Revaskularisationen zunichte machen. Würden die MZCT-Untersuchungen während des Beobachtungszeitraums der Studie von 20 Jahren repetitiv angewendet, würde die Karzinomrate entsprechend ansteigen (z.B. eine MZCT-Untersuchung alle 5 Jahre ergäbe zusätzliche 60000 Karzinome).

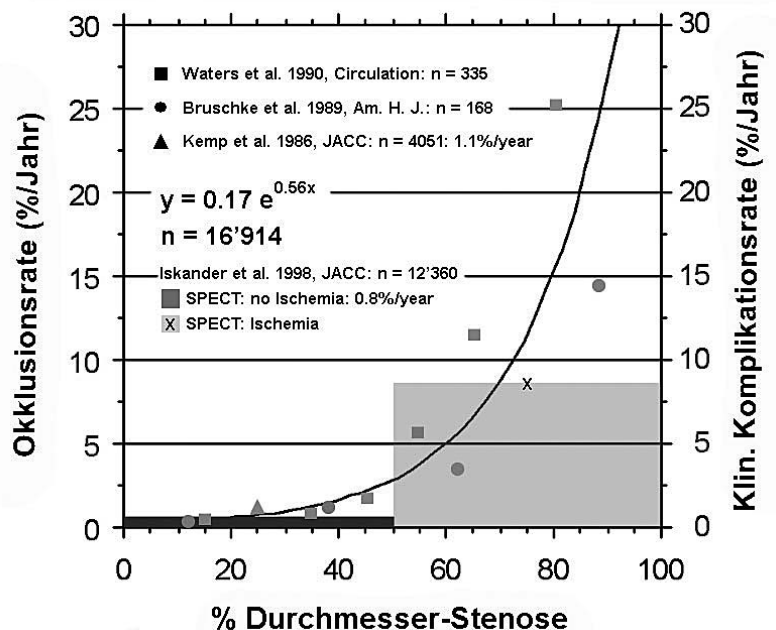
Zukünftige Entwicklungen in der nichtinvasiven Koronarangiographie

Die technische Entwicklung im Bereiche der MDCT-Technik wird versuchen, die Strahlenbelastung zu erniedrigen. Aktuelle Multizenter-CT-Studien weisen jedoch unvermindert Strahlendosen von 10–15 mSv auf (Core64:

Abbildung 3

Der Stenose-Grad (in der Koronarangiographie) ist ein wichtiger prognostischer Faktor für das Auftreten eines Gefässverschlusses bei Plaque-Ruptur. Prospektive invasive Studien [16–18] ergeben eine exponentielle Beziehung zwischen Stenosegrad und Auftreten eines Gefässverschlusses im Bereiche dieser Stenosen. Unter der Annahme, dass eine ischämiepositive Szintigraphie mit einer ≥50%igen Koronarstenose einhergeht, ergibt sich eine klinische Komplikationsrate (Tod und nichttödlicher Myokardinfarkt), die in sehr guter Übereinstimmung steht mit der Verschlussrate [19]. Diese exponentielle Stenosegrad-Verschlussraten-Beziehung widerspiegelt den Spontanverlauf der koronaren Herzkrankheit, gegen welchen therapeutische Massnahmen zu vergleichen sind. (Reproduced from [10]: Expert Rev. Future Cardiology. 2 (5), 555–566 (2006) with permission of Expert Reviews Ltd., London, UK.)

Verlauf der koronaren Herzkrankheit in Abhängigkeit von Koronarmorphologie und Ischämie



13,8 ± 1,2 mSv für Männer, 15,2 ± 2,4 mSv für Frauen, 9 Zentren, 23% der Patienten nicht auswertbar wegen Verkalkungen) [14]. Da sich einerseits die Strahlendosis und das Signal-zu-Rausch-Verhältnis invers verhalten und andererseits kürzere Strahlungsintervalle die Flexibilität in der Bildrekonstruktion einschränken, wird es in Zukunft auch darum gehen, das optimale Verhältnis zwischen erwünschter Bildqualität und vertretbarer Strahlendosis zu finden.

Die Koronarangiographie mittels MR-Technik ist aktuell nicht für die klinische Anwendung in der KHK-Diagnostik zu empfehlen [15]. Hier ist nicht das Signal-zu-Rausch-Verhältnis das Problem, sondern die imperfekte Korrektur der Atembewegung, wie sie gegenwärtig durch die Bewegungsanalyse des rechten Zwerchfells durchgeführt wird. Eine Bewegungsanalyse des Herzens selber könnte in Zukunft eine hochaufgelöste und klinisch anwendbare MR-Koronarangiographie ermöglichen.

Herzfrequenz-Variabilität und insbesondere Vorhofflimmern stellen nach wie vor Probleme für die nichtinvasive Koronarangiographie dar (MR und MDCT). Dies ist theoretisch kein Problem bei der Herz-MR-Perfusionsdiagnostik, da hier Einzelbildern erzeugt werden (real-time approach).

In Zukunft werden sicherlich vermehrt verschiedene diagnostische Verfahren direkt miteinander in Studien verglichen werden [7], und letztendlich werden in weiterer Zukunft verschiedene Diagnostik-Therapie-Kombinationen bezüglich Prognose, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Folgeschäden und Kosten in grossen multizentrischen Studien evaluiert werden müssen.

Risikomanagement: die Kombination aus Diagnostik und Therapie

Aus Patientensicht ist das Resultat des Risikomanagements entscheidend. Das heisst, dass Komplikationen wie kardialer Tod oder Myokardinfarkt mit entsprechend eingeschränkter Lebenserwartung und Lebensqualität verhindert werden sollten, und dies mit vertretbaren Kosten. Ungeachtet der Tatsache, dass perkutane Koronarinterventionen nun schon seit 30 Jahren mit stetig verbesserter Technik durchgeführt werden, überraschen uns «negative» Resultate wie z. B. jene des COURAGE-Trials [3]. Hier betrug die Komplikationsraten 11,1% für den konservativen Medikamentenarm und 8,7% für den

interventionellen Arm (kein signifikanter Unterschied). Abbildung 3, zusammengestellt aus invasiven prospektiven Studien aus der prä-interventionellen Ära, zeigt den Spontanverlauf der KHK mit einer Komplikationsrate von ca. 8%/Jahr für 70%-Stenosen, welche dann ansteigt auf ca. 15%/Jahr für 80%-Stenosen [16–19]. Würde die interventionelle Technik des COURAGE-Trials auf 70%-Stenosen angewendet, läge die Komplikationsrate von 8,7% nahe beim Spontanverlauf (und eine Überlegenheit gegenüber dem konservativen Medikamentenregime wäre nicht zu erwarten). Würde die Technik hingegen auf 80%-Stenosen angewendet, würde dies die Komplikationsrate von 15%/Jahr beinahe halbieren (es sei erwähnt, dass selbstverständlich die Komplikationsrate perkutaner Interventionen in hohem Masse abhängig ist von der Stenosenmorphologie, dem Referenzdurchmesser des behandelten Gefässes und dem Risikoprofil des Patienten. Die Überlegungen sind hier exemplarisch anhand des Stenosegrades vereinfacht dargestellt). Würden medikamentenbeschichtete Stents den COURAGE-Trial positiv beenden? Mit Komplikationsraten um 4%/Jahr [20] für diese Stents ist klar, dass diese Stents angewendet in 60%-Stenosen kaum erfolgreich sein würden, da hier der Spontanverlauf nur 2,5% Komplikationen pro Jahr erwarten lässt. Hingegen könnten beschichtete Stents sehr wohl vorteilhaft sein bei >80%igen Stenosen (mit einer Spontankomplikationsrate von >15%/Jahr). Diese Betrachtungen verdeutlichen, dass eine Selektion der Therapieoptionen unter der Berücksichtigung des individuellen Risikos getroffen werden muss – oder mit anderen Worten, die Patientenselektion ist entscheidend und die Diagnostik-Therapie-Kombination ist massgebend für den Erfolg. Es sei hier darauf hingewiesen, dass im COURAGE-Trial nur gerade bei 37% der Patienten ein pharmakologischer bildgebender Ischämienachweis durchgeführt worden war. Der COURAGE-Trial kann hier sicherlich als «Mutmacher» verstanden werden, in Zukunft diese komplexen, aber wichtigen Zusammenhänge vermehrt mit grossen, d.h. repräsentativen longitudinalen Multizenter-Studien anzugehen. Solche Studien über das optimale KHK-Management sollten auf einer differenzierten Risikostratifizierung durch geeignete Diagnostik beruhen (s. Kriterien Tab. 1) und kombiniert werden mit verschiedenen therapeutischen Strategien, um die besten Abklärungs- und Therapie-Kombination für die verschiedenen Risikogruppen zu definieren.

Die kardiiale Bildgebung – kurzfristige Entwicklung

Während die Umsetzung obiger Gedanken einer mittelfristigen Entwicklung entsprechen dürfte, sind auch einige Anwendungen der Bildgebung zu erwarten, die schon sehr bald Eingang in die Routine finden dürften. Hier ist vor allem an die Integration der Bildgebung in die interventionelle Kardiologie zu denken [21]. Rasante Fortschritte in der interventionellen Kardiologie sind für die nächsten Jahre zu erwarten auf dem Gebiete der Klappenventilation und im Bereiche der elektrophysiologischen Behandlungen. Diese Interventionen profitieren erheblich von einer exakten dreidimensionalen Darstellung der Herzstrukturen, und dies vor allem, wenn diese Informationen mit funktionellen Messungen (vor und nach dem Eingriff) kombiniert werden. Die Bedienerfreundlichkeit bildgebender Systeme wird zusehends verbessert werden und MR-kompatible Materialien sind in Entwicklung ebenso wie MR-kompatible elektronische Geräte (Schrittmacher, ICD) [22]. Bereits heute können beispielsweise dreidimensionale Datensätze der Vorhofsanatomie mit dem invasiven elektrophysiologischen Mapping fusioniert werden und damit die Zielgebiete der Interventionen mit exzellentem räumlichem Auflösungsvermögen für die Operateure dargestellt werden (Abb. 4).

Das molekulare «Imaging» – die grosse Herausforderung

Als ultimatives Ziel in der Kardiologie wäre eine Beeinflussung der Krankheitsentstehung zu nennen. Also eine Verzögerung oder gar Verhinderung der Entstehung z. B. der Arteriosklerose. Gemäss Abbildung 1 wären damit auch zusätzliche Kosteneinsparungen möglich und insbesondere könnte eine optimale Lebensqualität erreicht werden. Es werden grosse Hoffnungen in die molekulare Forschung gesetzt, das menschliche Genom konnte entschlüsselt werden und fast täglich werden neue «Targets» und «Signaling Pathways» gefunden, die bei der Arterioskleroseentstehung eine Rolle spielen. Grosse epidemiologische Studien konnten verschiedene genetische Profile mit dem Risiko für das Auftreten eines Infarktes in Zusammenhang bringen [23, 24]. Bildgebende Verfahren erlauben zum Beispiel Einblicke in das Migrationsverhalten von Vorläuferzellen im Myokard [25]. Trotz all dieser Einsichten auf molekularer Ebene, sind daraus abgeleitete klinische Interventionsstudien nicht immer erfolgreich. Wo liegen die Hauptprobleme in der Anwendung des «molekularen Wissens» im Rahmen klinischer Studien? Die biologischen Systeme auf molekularer und zellulärer Ebene sind durch eine sehr hohe Komplexität gekennzeichnet, indem die verschiedensten «Targets» und «Pathways» räumlich und zeitlich in unterschiedlichster Masse miteinander in Interaktion treten. Welches sind nun Schlüssel-moleküle und Schlüsselmechanismen und welches

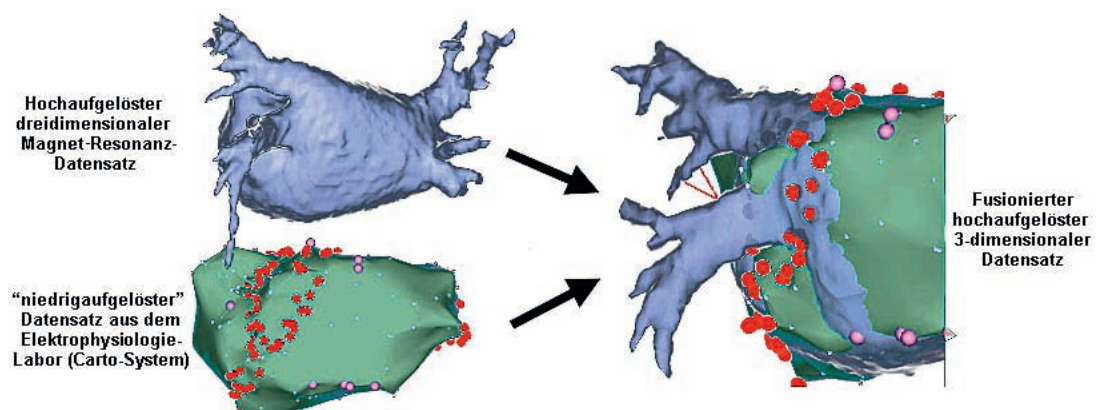


Abbildung 4

Beispiel des Einsatzes moderner Bildgebung in der Interventionellen Kardiologie. Bei der Ablation der Lungenvenen bei Vorhofflimmern ist eine genaue Kenntnis der Anatomie des linken Vorhofs und der Lungenvenenmündungen wichtig. Mittels Magnet-Resonanz wird die Vorhof- und Lungenvenenanatomie mit hoher räumlicher Auflösung in einem 3D-Datensatz akquiriert. Mittels Marker wird später im Elektrophysiologie-Labor die aktuelle Position des Vorhofs ermittelt (Carto-Mapping) und mit dem 3D-MR-Bilddatensatz fusioniert. Anschliessend kann der Operateur auf qualitativ hochstehenden 3D-Datensätzen die Ablation vornehmen. Dadurch wird die Untersuchungszeit verkürzt, die Strahlenbelastung für Patient und Operateur verringert und die exakte Darstellung der Vorhofsanatomie erhöht die Sicherheit und Effektivität des Eingriffs.

Tabelle 3

Genome, Proteome und die Forschungsinstrumente.

Heute	morgen
Destruktiv	nicht-destruktiv: komplexe interaktive Systeme werden in vivo definiert
Geringe räumliche und zeitliche Auflösung	hohe räumliche und zeitliche Auflösung
Eindimensional	multiskaliert: Genome, Proteome, Zellen, Organe, Organismus, Population
Einparametrisch	multiparametrisch (Beispiel Gefäß: Fluss, Scherkräfte, vaskuläre Anatomie, physiko-chemische Umgebung usw.)

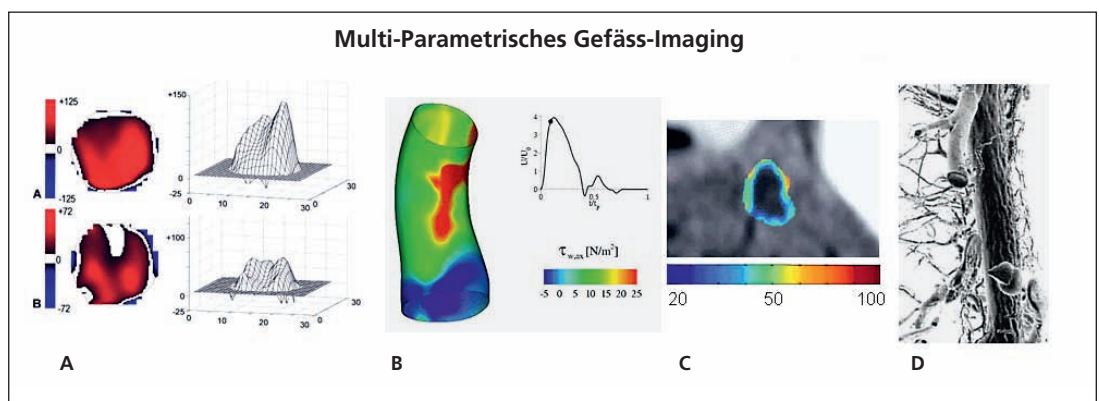
sind «Bystander», die nur in seltenen, spezifischen Situationen eine Rolle spielen? Unter welchen Bedingungen interagieren übergeordnete Schlüssel-moleküle und Schlüssel-mechanismen miteinander und in welchem Ausmass? Wie «transformieren» sich molekulare Strukturen und Mechanismen in die makroskopische Dimension, in der wir heute Krankheiten erkennen (Genotyp-Phänotyp-Korrelation)? Weshalb führen gewisse Genmutationen in einem Individuum zu einer schweren Erkrankung, in einem anderen nicht? Die Instrumente, die solche komplexen biologischen Systeme entschlüsseln können, müssen biologische Information räumlich und zeitlich präzise und spezifisch erfassen, ohne diese Systeme gleichzeitig zu zerstören (Tab. 3).

Weiterhin müssen diese Instrumente biologische Information über alle Skalen vom Molekül bis zum Gesamtorganismus abbilden. Als ein Instrument mit diesen Eigenschaften ist die Bildgebung anzusprechen: sie definiert biologische Information in Raum und Zeit über alle physikalischen Skalen. Um die biologischen Systeme besser zu verstehen, muss die Bildgebung nicht nur multi-skalar sein, sondern idealerweise auch multi-spektral, das heisst, dass verschiedene Arten der strukturellen und funktionellen Information in vivo akquiriert und quantifiziert werden müssen. Ein Beispiel für die Gefäß-(Patho-)physiologie und -anatomie ist hierfür in Abbildung 5 gegeben. Neueste Bildgebungsverfahren können heute auch komplexe intrazelluläre Ereignisse in vivo nachweisen im Sinne eines intrazellulären, multi-spektralen Ansatzes (Abb. 6). Im Falle der Ischämie können komplexe Stoffwechselwege und verschiedene Metabolite mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung dargestellt werden, und dies repetitiv und in vivo. Damit konnte zum Beispiel die Adaptation des Metabolismus an Ischämiebedingungen in seriellen Messungen untersucht werden und die Hypothese eines «metabolic memory» für den komplexen intrazellulären Energiestoffwechsel nach Ischämie im Tiermodell verifiziert werden [26]. Die Kombination verschiedener Imaging-Modali-

Abbildung 5

Beispiel einer multiparametrischen Bildgebung zur Evaluation von Gefäßfunktion und -anatomie.

A Die reaktive Hyperämie-reaktion im Unterschenkel wird gemessen als Parameter für die ischämiebedingte Reaktion der Mikrozirkulation. (Aus [27]: Schwitzer J, Oelhafen M, Wyss BM, Kozerke S, Amann-Vesti B, Luescher TF, Boesiger P. 2D-spatially-selective real-time mag-



netic resonance imaging for the assessment of microvascular function and its relation to the cardiovascular risk profile. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8:759–69. Mit freundlicher Genehmigung, Copyright © 2008, Clearance Center Inc. on behalf of Taylor and Francis, UK.)

B Es wird die Verteilung der Scherkräfte am Endothel dargestellt, berechnet aufgrund von nicht-invasiv erhobener MR-Daten gesunder Proband. (Das Bildmaterial wurde freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Armin Leuprecht, Institut für Mathematik, Universität Graz, Österreich, und Sebastian Kozerke, Institut für Biomedizinische Technik, ETH Zürich, Schweiz.)

C «MR-Target-Imaging» zeigt die Expression von $\alpha_v\beta_3$ -Integrin in den Vasa vasorum, welche im Rahmen der Plaque-Entwicklung vermehrt exprimiert werden (% Signal-Anstieg in Aorta von cholesterolfütterten Kaninchen). (Aus [28]: Winter P, Morawski A, Caruthers S, Fuhrhop R, Zhang H, Williams T, Allen J, Lacy E, Robertson J, Lanza G, Wickline S. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha-v/beta3-Integrin-targeted nanoparticles. *Circulation.* 2003;108:2270–4. Mit freundlicher Genehmigung, Copyright © 2008, Woiters Kluwer Health, London, UK, on behalf of Lippincott Williams Wilkins, Hagerstown, MD, USA.)

D Anatomie der Vasa vasorum mit hoch-auflösender Micro-CT (ex-vivo 3D-Auflösung: 42 μm , Kranzarterie des Schweins). (Aus [29]: Wilson SH, Herrmann J, Lerman LO, Holmes DR, Jr., Napoli C, Ritman EL, Lerman A. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Circulation.* 2002;105:415–8. Mit freundlicher Genehmigung, Copyright © 2008, Woiters Kluwer Health, London, UK, on behalf of Lippincott Williams Wilkins, Hagerstown, MD, USA.)

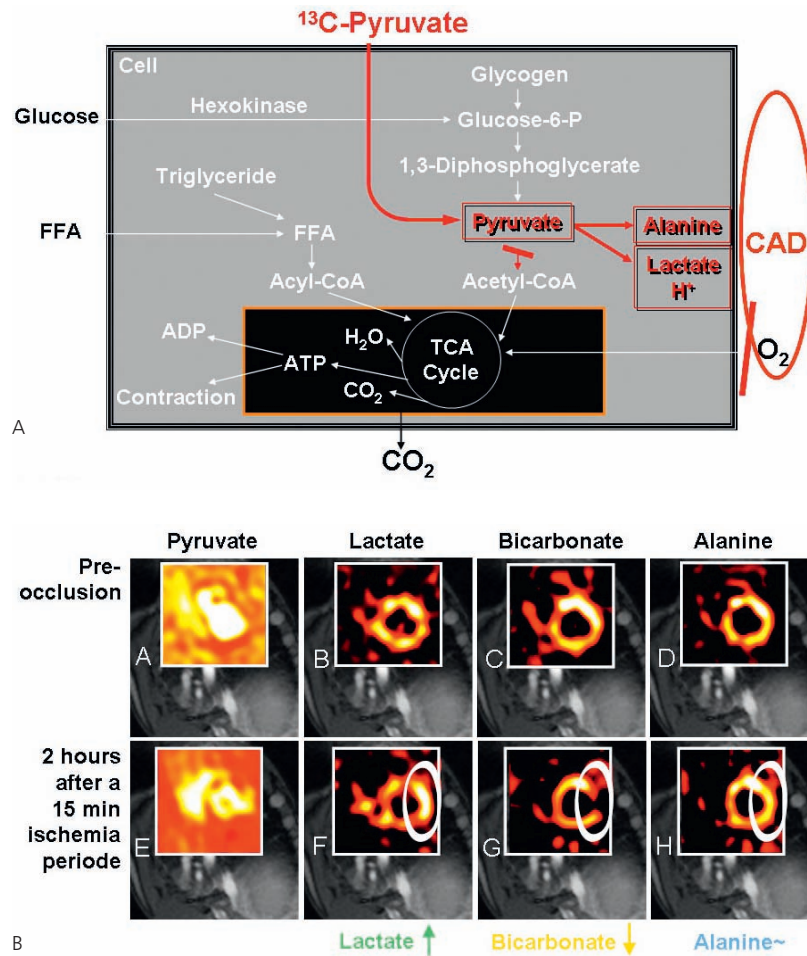


Abbildung 6
 A zeigt die wesentlichen O₂-abhängigen metabolischen Prozesse in der Myokardzelle. Bei O₂-Mangel wird weniger Pyruvat in den Krebs-Zyklus (TCA cycle) eingeführt und es entstehen vermehrt alternative Pyruvat-Abbauprodukte. Diese komplexen Stoffwechsel-Wege können simultan mit hyperpolarisierten Kohlenstoff-Verbindungen wie ¹³C-Pyruvat mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung in Kombination mit neuen MR-Technologien in-vivo beobachtet werden. Die These eines «metabolic memory» postuliert Stoffwechsel-Adaptationen, die lange über das Ischämieereignis hinaus anhalten, um die Funktion der Myokardzelle trotz O₂-Schuld aufrecht zu erhalten.
 B zeigt das Vorliegen von Pyruvat und seinen Metaboliten vor der Koronararterienokklusion im Schweinemodell (obere Reihe) sowie 2 Stunden nach einer 15minütigen Ischämieperiode: es sind noch immer deutliche metabolische Veränderungen messbar mit einer Erhöhung von Laktat und Abfall von Bikarbonat (untere Reihe) als Hinweis für die Existenz eines «metabolic memory». (Aus [26]: Schwitter J. Myocardial perfusion imaging by cardiac magnetic resonance. J Nuc Cardiol. 2006;13:841–54. Mit freundlicher Genehmigung, Copyright © 2008, Elsevier, Oxford, UK.)

täten im Rahmen eines multi-skalaren und multi-spektralen Ansatzes dürfte für das Verstehen der molekularen und zellulären Zusammenhänge in Zukunft von entscheidender Bedeutung sein.

Schlussfolgerungen

Die Kardiologie der Zukunft wird sich im Spannungsfeld zwischen technischem Fortschritt, Kosten und Anspruchshaltung der Patienten entwickeln. Die gegenwärtige symptomorientierte Strategie war erfolgreich, aber auch mit hohen Kosten verbunden. Ein Paradigma-Wechsel hin zum Risikomanagement

der Erkrankung kann Lebenserwartung und Lebensqualität verbessern bei tieferen Kosten. Bei der KHK beispielsweise beinhaltet das Risikomanagement eine konsequente Prävention, begleitet von einer Früherkennung einer Progression, damit Patienten mit hohem Risiko für Komplikationen entsprechend behandelt werden können. Durch Verhindern von Komplikationen wie zum Beispiel des Herzinfarktes bei der KHK können irreversible Folgeschäden vermieden und entsprechende Folgekosten vermindert werden. Damit zielt das Risikomanagement auf eine Therapie der frühen reversiblen Krankheitsstadien, um die Lebensqualität zu erhalten bei geringeren Kosten. Studien, die die Kombina-

tion von Diagnostik und Therapie evaluieren, werden die besten Algorithmen für ein individuelles Risikomanagement aufzeigen.

In unmittelbarer Zukunft sind wesentliche Verbesserungen in der bildgebenden Diagnostik zu erwarten, die vor allem in der interventionellen Kardiologie zu neuen Behandlungen führen werden. Die ultimative Herausforderung liegt in einem verbesserten Verständnis der molekularen Krankheitsprozesse mit dem Ziel der Verhinderung oder Verzögerung der Krankheitsentstehung. Hier gilt es vor allem, die Schlüsselprozesse in dem hochkomplexen biologischen System zu identifizieren. Eine nichtinvasive, multi-skalare und multi-spektrale Bildgebung kann hier zum zentralen Instrument werden.

Literatur

- Ford E, Ajani U, Croft J, Critschley J, Labarthe D, Kottke T, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med.* 2007;356:2388–98.
- Pitt B, Waters D, Brown W, van Boven A, Schwartz L, Title L, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1999;341:70–6.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503–16.
- Heart disease and stroke statistics. Update 2006. American Heart Association 2006.
- Heart disease and stroke statistics. Update 2005. American Heart Association 2005.
- Meyer K, Simmet A, Junker C. Acute myocardial infarction and associated deaths in Switzerland – an approach to estimating incidence. *Kardiovaskuläre Medizin* 2007;10: 279–84.
- Fraser A, Buser P, Bax J, Dassen W, Nihoyannopoulos P, Schwitter J, et al. The future of cardiovascular imaging and non-invasive diagnosis. *Eur Heart J.* 2006;27:1750–3.
- Schwitter J, Bauer W, van Rossum A, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, Dill T, Larsson HB, Flamm S, Marquardt M, Johansson L. MR-IMPACT: Comparison of myocardial perfusion imaging with single photon emission computed tomography in known or suspected coronary artery disease: A multicentre, multivendor dose finding study. Abstract: Clinical Trial Update. *Eur Heart J* 2005;26:329.
- Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, et al. MR-IMPACT: Magnetic resonance imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary Artery Disease Trial. Comparison of perfusion cardiac magnetic resonance with single photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicenter, multivendor, randomized Trial. *Eur Heart J.* 2008;29:480–9.
- Schwitter J. Future strategies in the management of coronary artery disease. *Future Cardiology.* 2006;2:555–66.
- Coles DR, Smail MA, Negus IS, Wilde P, Oberhoff M, Karsch KR, et al. Comparison of radiation doses from multislice computed tomography coronary angiography and conventional diagnostic angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47: 1840–5.
- National Research Council. Website: www.nap.edu/catalog/11340.html.
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ.* 2005;331: 77–82.
- Miller JM, on behalf of the Core64 investigators. Core64: coronary evaluation using multi-detector spiral CT angiography using 64 detectors: a multicenter international trial. *Circulation.* 2007; Abstract, Annual Scientific Meeting, American Heart Association, Chicago, USA.
- Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Eng J Med.* 2001;345: 1863–9.
- Waters D, Lesperance J, Francetich M, Causey D, Theroux P, Chiang YK, et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1990;82:1940–53.
- Bruschke AV, Kramer JR, Jr., Bal ET, Haque IU, Detrano RC, Goormastic M. The dynamics of progression of coronary atherosclerosis studied in 168 medically treated patients who underwent coronary arteriography three times. *Am Heart J.* 1989;117:296–305.
- Kemp H, Kronmal R, Vlietstra R, Frye R. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Amer Coll Cardiol.* 1986;7: 479–83.
- Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:57–62.
- Moses J, Leon M, Popma J, Fitzgerald P, Holmes D, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349:1315–23.
- Razavi R, Hill DL, Keevil SF, Miquel ME, Muthurangu V, Hegde S, et al. Cardiac catheterisation guided by MRI in children and adults with congenital heart disease. *Lancet.* 2003;362:1877–82.
- Roguin A, Schwitter J, Vahlhaus V, Lombardi M, Brugada J, Vardas P, et al. Magnetic resonance imaging in individuals with pacemakers or implantable cardioverter-defibrillator systems. *Europace.* 2008; in press.
- Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med.* 2002;347:1916–23.
- Topol E, McCarthy J, Gabriel S, Moliterno D, Rogers W, Newby L, et al. Single nucleotide polymorphisms in multiple novel thrombospondin genes may be associated with familial premature myocardial infarction. *Circulation.* 2001; 104:2641–4.
- Frangioni J, Hajjar R. In vivo tracking of stem cells for clinical trials in cardiovascular disease. *Circulation.* 2004;110: 3378–84.
- Schwitter J. Myocardial perfusion imaging by cardiac magnetic resonance. *J Nuc Cardiol.* 2006;13:841–54.
- Schwitter J, Oelhafen M, Wyss BM, Kozerke S, Amann-Vesti B, Luescher TF, et al. 2D-spatially-selective real-time magnetic resonance imaging for the assessment of microvascular function and its relation to the cardiovascular risk profile. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8:759–69.
- Winter P, Morawski A, Caruthers S, Fuhrhop R, Zhang H, Williams T, et al. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha-v/beta3-integrin-targeted nanoparticles. *Circulation.* 2003;108:2270–4.
- Wilson SH, Herrmann J, Lerman LO, Holmes DR, Jr., Napoli C, Ritman EL, et al. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Circulation.* 2002;105:415–8.
- Prof. E. Zerhouni, Direktor National Institutes of Health, Key Lecture, Scientific Meeting ISMRM, Seattle, Kanada, 2006.