

Früherkennung und Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen liegen Dr. James Stein (ganz rechts) von der School of Medicine and Public Health an der University of Wisconsin ganz besonders am Herzen.



# Vorsprung durch Früherkennung

Weltweit sind Herz-Kreislauf-Krankheiten jedes Jahr für schätzungsweise 16,7 Millionen Todesfälle verantwortlich. Diese menschlichen Tragödien und den so entstehenden wirtschaftlichen Schaden will Siemens präventiv begrenzen: mit immer neuen Produktentwicklungen und Forschungsk Kooperationen zu Früherkennung und Prävention. Gerade beim Herz gilt Vorbeugung statt Behandlung – das ist wirtschaftlicher und vor allem wirkungsvoller.

Von David Tenenbaum

Eine oft gestellte Frage lautet: „Wie hoch ist mein Risiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung?“ Heute können die Ärzte diese Frage immer genauer beantworten. Und die Antwort könnte kaum lebenswichtiger sein: Etwa 29 Prozent aller Todesfälle pro Jahr weltweit sind auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen. Mit ärztlicher Behandlung und einer gesunden Lebensführung ließe sich eine erhebliche Anzahl von Herzinfarkten und Schlaganfällen vermeiden – wenn eine Gefährdung rechtzeitig erkannt würde. Trotz jahrzehntelanger Forschung zur Früherkennung anhand von Risikofaktoren wie Blutdruck, Rauchen und Cholesterinwerten erfahren zwei Drittel der Betroffenen von ihrer Herz-Kreislauf-Erkrankung erst, wenn sie bereits einen Herzinfarkt oder Schlaganfall haben. „Für viele dieser Patienten kommt jede Prävention zu spät, da sie nicht über-

lebt oder schwere Schäden an Herz oder Gehirn erlitten haben“, so Dr. James Stein, Professor für Medizin und Kardiologe an der School of Medicine and Public Health der Universität von Wisconsin in Madison in den USA. „Diese Fälle werden nicht erkannt und daher natürlich auch nicht behandelt, bevor es zu einer Tragödie kommt.“ Das soll sich jetzt ändern: Eine ganze Reihe von Innovationen in den Bereichen Bildgebung und Laboruntersuchung zur Prognose von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist reif für den klinischen Einsatz.

So hat Siemens Medical Solutions Diagnostics den TnI-Ultra™ auf den Markt gebracht. Dabei handelt es sich um den ersten vollautomatischen Test einer neuen Generation hochempfindlicher und sehr genauer Verfahren, mit denen sich auch geringe Spuren von Troponin nachweisen

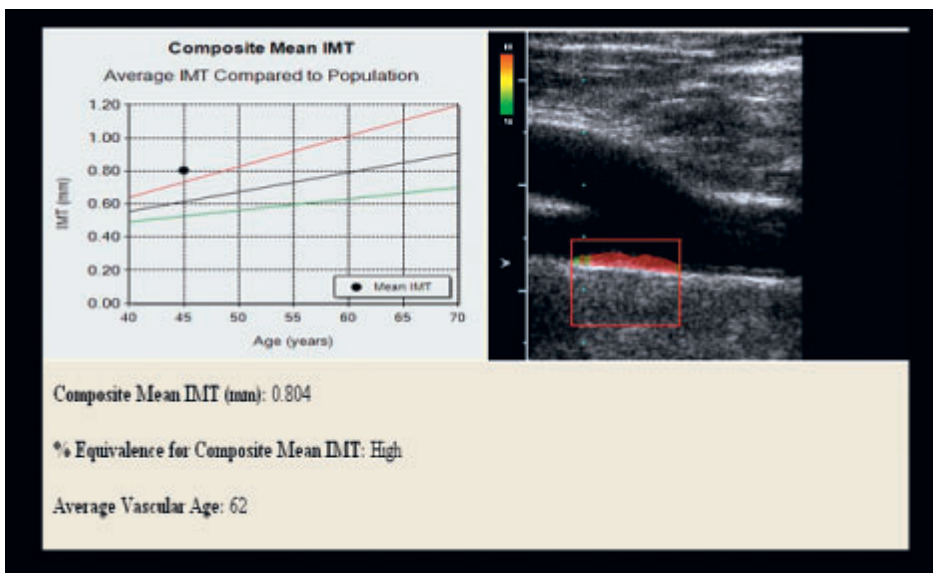
lassen. Troponin gilt bei mit Beschwerden vorstellig werdenden Patienten als Prädiktor für das Risiko, einen Herzinfarkt oder Herztod zu erleiden. Eine von Siemens geförderte Forschungsk Kooperation zwischen Industrie und Universität (siehe Seite 29) widmet sich der Entwicklung eines fortschrittlichen Kontrastmittels für die Magnetresonanztomographie. Es soll den Nachweis von Plaque in Arterien revolutionieren. Außerdem hat Siemens für seine Ultraschallplattformen eine verbesserte Methode zur Bestimmung der Gefäßgesundheit herausgebracht, die den Namen *syngo*® Arterial Health Package (AHP) trägt. Anhand einer Ultraschalluntersuchung der Karotis berechnet *syngo* AHP einen neuen Parameter, der als Gefäßalter bezeichnet wird. Mit diesen Neuerungen bietet Siemens als erster Medizinproduktehersteller Innovationen für alle Phasen der



THE AMERICAN COLLEGE OF  
CARDIOLOGY FOUNDATION  
Express Appreciation  
to  
**JAMES H. STEIN, M.D., F.A.C.C.**  
Co-Chair of the Scientific Program  
150th Annual Scientific Session  
MARCH 11-14, 2008



syngo Arterial Health Package berechnet anhand einer Ultraschalluntersuchung der Karotis einen neuen Parameter zur Bestimmung der Gefäßgesundheit: das Gefäßalter.



Das hier berechnete Gefäßalter eines 45-jährigen Patienten liegt weit außerhalb der für sein chronologisches Alter üblichen Spanne. Als CIMT-Durchschnittswert wurde bei ihm 0,8 Millimeter gemessen – das ist der Mittelwert für einen 62-Jährigen. Das Gefäßalter kann helfen, Patienten den Gesundheitszustand ihrer Gefäße besser zu verdeutlichen.

modernen Früherkennung im Herz-Kreislauf-Sektor an: Bildgebung, Analyse und Datenverarbeitung.

### Ultraschall ermittelt Gefäßalter

Der Berechnung des Gefäßalters liegt ein als CIMT bezeichneter Ansatz zugrunde. CIMT steht für die Messung der carotid intima media thickness, also für die

Bestimmung der Stärke der Innenhaut und der Mittelschicht der Halsschlagader. Laut Stein sind die Karotiden ein Fenster, das einen Blick auf den Gesundheitszustand der Koronararterien erlaubt. „Aus pathologischen Studien wissen wir, dass die atherosklerotische Belastung in Karotiden und Koronararterien sehr ähnlich ist.“ Da sich die Karotiden im Ultraschall erheblich einfacher untersuchen lassen, liefert die

„Die Vorhersagemöglichkeiten können unsere Fähigkeit erhöhen, Herzinfarkte und Schlaganfälle zu verhindern.“

Dr. James Stein, Professor für Medizin und Kardiologie, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin, USA

Darstellung und Stärkenbestimmung der Tunica intima und der Tunica media wertvolle Daten zum kardiovaskulären Risiko. Für den Nachweis einer atherosklerotischen Verdickung in den Karotiden, so Stein, „braucht man keine Kontrastmittel, keine Strahlung und keine den Herzschlag verlangsamen Medikamente. Das ist in 15 bis 20 Minuten gemacht, und die Ergebnisse liegen schnell vor.“ Außerdem können Ultraschalluntersuchungen so oft wie nötig wiederholt werden. Für die CIMT-Berechnung sind mehrere Ansichten und zahlreiche Messungen erforderlich. syngo Arterial Health Package berechnet die so genannte Intima-Media-Dicke automatisch. Zeitaufwändige manuelle Messungen werden so überflüssig. Viele Prognosen für das Herz-Kreislauf-Risiko beruhen auf Alter, Raucherstatus, Blutdruck und Cholesterinwerten im Blut. Diese Vorhersagen entsprechen den Risikoalgorithmen, die aus der Framingham-Herzstudie und anderen großen Studien abgeleitet wurden. Solche Prognose-Algorithmen sind jedoch nicht unfehlbar – so geht vielleicht das chronologische Alter zu stark in die Berechnung ein, wogegen eine familiäre Vorbelastung nicht genug berücksichtigt wird. Laut Stein sollen die CIMT und die Berechnung des Gefäßalters die Framingham-Methode erweitern, nicht ersetzen. „Diese Vorhersagemöglichkeiten ergänzen unsere vorhandenen Bewertungskriterien. Sie können unsere Fähigkeit verbessern, Risikopatienten zu identifizieren und Herzinfarkte und Schlaganfälle zu verhindern.“ Nach Einschätzung der Prevention Conference der American Heart Association kann die CIMT „inzwischen zur weiteren Abklärung einer Risikobewertung für koronare Herzkrankheiten herangezogen werden.“ Da die Messung der Intima-Media-Dicke einem Patienten nichts sagt, drückt Stein die CIMT-Ergebnisse lieber als Gefäßalter aus, um so den Patienten besser informie-

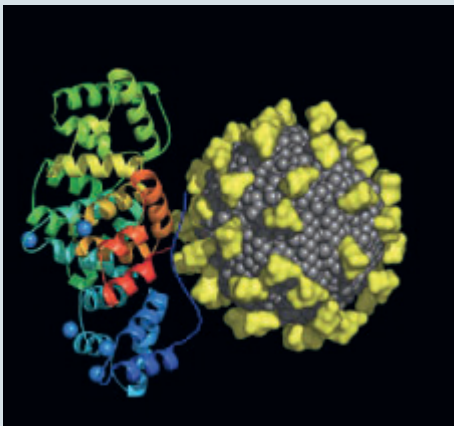
ren zu können. „Die Idee stammt aus der Beobachtung, dass ein Wert, der für ein bestimmtes Alter als anomal gilt, für ein anderes Alter völlig normal sein kann“, erklärt der Mediziner. So gehöre ein 45-jähriger Mann mit einer Intima-Media-Dicke von 0,8 Millimetern hinsichtlich seines Risikos zum 90. Perzentil – derselbe Messwert bei einem 62-Jährigen hingegen wäre durchschnittlich. „Diesem Patienten würden wir sagen, dass er die Arterien eines 62-Jährigen hat.“ Das Gefäßalter kann das

chronologische Alter im Framingham-Algorithmus ersetzen. Oder es kann eingesetzt werden, um dem Patienten zu verdeutlichen, wie es um die Gesundheit seiner Gefäße bestellt ist. Da bereits konventionelle Methoden zur Identifizierung von Personen mit besonders hohem und besonders niedrigem Risiko zur Verfügung stehen, erscheint die CIMT besonders geeignet für die problematische Kategorie mittleren Risikos, der in den Vereinigten Staaten mindestens 15 bis 20 Prozent der

Patienten zuzurechnen sind. „Diese gehören meist in die Altersgruppe der 40- bis 70-Jährigen und haben ein oder zwei Risikofaktoren für Herzerkrankungen“, so Stein. „Nach einer normalen Risikobewertung wollen wir wissen, welchen dieser Patienten wir raten sollen, sich mehr zu bewegen, abzunehmen und Medikamente zum Regulieren von Blutdruck und Cholesterinwerten einzunehmen. Und in dieser mittleren Gruppe kann die CIMT in mehr als der Hälfte der Fälle eindeutige Ergeb-

## Hot Spots: Kontrastmittel zur Darstellung von Koronararterien im Nano-Maßstab

Heute dienen meist die Röntgenangiographie oder die Doppler-Bildgebung dem Erkennen von Verengungen (Stenosen) von Koronararterien. Diese Untersuchungen sind zwar nützlich, können aber nicht spezifisch instabile oder vulnerable Plaques nachweisen. Diese sind nach einer Ruptur oft Bildungsort von Thrombosen, die zu Herzinfarkt oder Schlaganfall führen können. Ein diagnostisches Werkzeug der nächsten Generation zum Erkennen von



Eisenoxid-Nanopartikel mit gebundenem Protein für die MR-Bildgebung. (Mit freundlicher Genehmigung von Eyk Schellenberger)

Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird derzeit von der Nano\_AG entwickelt. Die Nano\_AG ist ein einzigartiges Konsortium mit Beteiligten aus Industrie, Behörden und Universitäten, und das Werkzeug nutzt Eisenpartikel im Nano-Maßstab. Ziel ist es, die Magnetresonanz-(MR-)Bildgebung

von Arterien zu verbessern und instabile Plaques spezifisch nachzuweisen. Die winzigen Partikel, die dafür untersucht werden, haben einen Durchmesser von weniger als sieben Nanometern. Ihr Eisenkern reagiert deutlich auf den starken Magnetismus eines MR-Systems. Wie Dr. Matthias Taupitz, Professor für Radiologie an der Charité in Berlin, erläutert, nutze die MR-Darstellung von Koronararterien bereits heute meist Kontrastmittel zur Steigerung der Bildqualität. Koronararterien sind klein, und, wie er sagt, „durch die Bewegung des Herzens im Herzrhythmus steht nur sehr wenig Nettozeit für die Bildgebung zur Verfügung. Deshalb braucht man ein Kontrastmittel, um ein ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis zu erzielen.“ Die superparamagnetischen Eisenoxidteilchen, die derzeit entwickelt werden, verfügen über eine „optimale signalverstärkende Wirkung“, nämlich deutlich über der bereits bekannter Kontrastmittel, fügt Taupitz hinzu. In einer laufenden Phase-II-Studie wird der Blutstrom durch die Koronararterien gemessen. Ziel ist es, die mit dem Nanokontrastmittel gemachten Aufnahmen mit der herkömmlichen Röntgenangiographie zu vergleichen. Eine zweite Anwendung der stark reaktiven Nanopartikel ist bisher spekulativerer Natur, könnte sich aber als noch nützlicher erweisen. Mithilfe von Siemens, dem Konsortiumsführer der Nano\_AG, versuchen Taupitz und Kollegen an anderen renommierten Forschungseinrichtungen, die winzigen Partikel an Peptiden zu befesti-

gen, die wiederum an spezifische Körperstrukturen binden. So könnten die Nanoteilchen zu Krankheitsjägern im Körper werden. „In diesem Projekt suchen wir nach Möglichkeiten, diese Partikel spezifisch auf atherosklerotische, vulnerable, gefährliche Plaques abzurichten“, so Taupitz. Zum Nachweis arterieller Plaques könnten die Eisenoxid-Nanopartikel mit einem Faktor kombiniert werden, der wiederum an Substanzen binden würde, die an der Apoptose beteiligt sind. Der programmierte Zelltod in der Arterienwand ist nämlich ein Anzeichen für vulnerable Plaques. Mit einer anderen Taktik, so Taupitz, könnte man die Bindung an Substanzen verfolgen, die mit der Angiogenese assoziiert sind, die oft in einer instabilen Plaque stattfindet. In beiden Fällen würden sich die winzigen Teilchen in den erkrankten Gefäßwänden anreichern und so genannte Hot Spots in der MR-Aufnahme bewirken. Derzeit müsse sich der Arzt noch auf indirekte Methoden verlassen, um erkrankte Gefäße spezifisch darzustellen, so Taupitz. „Das ist ein Paradigmenwechsel in der Gefäßdiagnose. Wir werden uns nicht mehr so sehr auf die durchblutungseinschränkende Stenose konzentrieren, sondern vielmehr auf die Zusammensetzung von Plaques und die Veränderungen der Gefäßwände.“ Mit dem Gebrauch eines spezifischen Kontrastmittels „sind wir überzeugt, funktionale Informationen erhalten und eine Prognose für das Risiko einer Plaqueruptur in der Arterie stellen zu können.“



## „Troponin stellt in fast allen kardiologischen Umgebungen einen sehr guten prognostischen Marker dar.“

Dr. Alan Maisel, Professor für Medizin, University of California, Leiter der Koronarversorgungseinheit, Veteran's Administration CORR Medical Center, San Diego, Kalifornien, USA



nisse bringen.“ Eine zweite Gruppe, die von der CIMT-Analyse profitieren kann, umfasst Patienten, die sich aufgrund ihrer genetischen Vorbelastung sorgen. „Da kommt vielleicht ein 45-Jähriger zu Ihnen, dessen Vater Raucher war und mit 40 an einem Herzinfarkt gestorben ist“, beschreibt Stein. „Er hat erhöhte Cholesterinwerte und sein Hausarzt möchte, dass er ein cholesterinsenkendes Mittel einnimmt. Er fragt dann, ob er dieses Medikament für den Rest seines Lebens einnehmen müsse. Bei einem solchen Patienten kann ein junges Gefäßalter die Besorgnis deutlich senken.“

Wenn dagegen bereits ein Arterienverfall vorliegt, könne dieser Befund eine starke Motivation darstellen, betont Stein. „Ich hatte schon viele Patienten, deren ganzes Leben sich durch die Untersuchung verändert hat. Wenn sie sehen, dass ihre Arterien verdickt sind, nehmen sie die Sache plötzlich ernst. Sie schlucken ihre Medikamente, treiben Sport und specken ab.“ Wenn auch CIMT-Messungen noch nicht Routine sind, so beruht die Methodik laut Stein doch auf „einer umfassenden Evidenzbasis, die aus mehr als zwei Jahrzehnten Forschung an 30.000 Personen stammt. Diese hat gezeigt, dass die CIMT mit dem Risiko eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls in den kommenden sieben Jahren assoziiert ist. Es ist eine ausgereifte Technik, die lediglich – noch – nicht in der Klinik umgesetzt wird.“ Um diesen Übergang zu erreichen und das ganze Potenzial der CIMT zur Lebensrettung und besseren Gesundheit zu nutzen, müssen die Messungen praktisch, wiederhol- und bezahlbar sein. Der Software-Ingenieur Leixang Fan von Siemens bat Stein im Jahre 2001 um Hilfe bei der Evaluierung einer Software, die automatisch die Intima-Media-Dicke aus Ultraschallbildern berechnen sollte. „Siemens wollte die Soft-

ware in ein klinisch nutzbares System überführen, und Leixang brauchte Forscher und Ärzte, um zeigen zu können, dass sein Programm genau, reproduzierbar und benutzerfreundlich ist“, so Stein. Mit dem automatischen Messen und Berechnen des Gefäßalters könne der Arzt dem Patienten sofort eine Rückmeldung geben, berichtet Stein.

„Dadurch hat der Patient, wenn er geht, bereits ein Ergebnis in der Hand, und wir können noch während des Termins mit der Beratung beginnen. Das Gefäßalter lässt sich in 15 bis 20 Minuten bestimmen. Dann setzt man sich zusammen und bespricht sofort die Ergebnisse. Sie haben den Patienten noch im Kopf. Das ist personalisierte Medizin, und sie ist einfach viel effizienter.“

## Troponin erschließt Risiko für Myokardinfarkt

Siemens bringt noch weitere neue Prognosetechniken für das Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung auf den Markt. Ein gutes Beispiel dafür ist TnI-Ultra, der neue hochpräzise Troponin-I-(TnI)-Test, der mit den Immunoassay-Systemen ADVIA Centaur XP und ADVIA Centaur CP eingesetzt wird. TnI ist eine Untereinheit des Troponin-Komplexes, der die Kontraktion quergestreifter Muskulatur steuert. Schon seit den 90-er Jahren wurde eine erhöhte TnI-Konzentration im Blut zur Diagnose eines Herzinfarkts bei Patienten herangezogen, die mit dem Symptom anhaltender Schmerzen im Brustkorb vorstellig wurden. „Der Test hat sich als sehr spezifisch für das Myokard des Herzens erwiesen“, erläutert Dr. Alan Maisel. „Damit wird er zu einem wichtigen Instrument für Kardiologen und Notärzte bei der Behandlung von Patienten, bei denen ein Myokardinfarkt vermutet wird.“ Maisel ist Professor für Medizin an der Universität von Kalifornien in San Diego und leitet die Koronarversorgungseinheit am Veteran's Administration CORR Medical Center, ebenfalls in San Diego. Jüngere Forschungsarbeiten zeigen, dass bei Patienten, deren Troponin-Spiegel oberhalb der 99. Perzentile einer augenscheinlich gesunden Population liegt, das Risiko eines Myokardinfarkts bestehe. Maisel fügt noch hinzu: „In allen Situationen, die daraufhin untersucht wurden, hat sich Troponin als guter diagnostischer Marker für eine Herznekrose erweisen. Und in fast allen kardiologischen Umgebungen stellt es auch einen

sehr guten prognostischen Marker dar.“ Wenn Herzzellen absterben, setzen sie Troponin in den Blutkreislauf frei. „Das Schöne an TnI ist seine Spezifität. Es zeigt an, dass Herzzellen abgestorben sind“, so Maisel. „Dies bedeutet nicht unbedingt, dass die Arterien blockiert sind. Aber es bedeutet, dass am Herzen etwas passiert ist – dass einige Muskelzellen abgestorben sind.“ Bisher wurde TnI zwar als diagnostisches Hilfsmittel zum Feststellen eines Herzinfarkts eingesetzt, aber jetzt dient es auch der Risikobewertung und Prognose zukünftiger Herzvorfälle. Damit das zuverlässig funktionieren kann, müssen Tests äußerst genau und empfindlich sein. TnI-Ultra ist der erste vollautomatische Test dieser neuen Generation von Troponin-Nachweisen, der die Genauigkeit und Empfindlichkeit bietet, die zum Nachweis auch kleinster Mengen von Troponin im Blut erforderlich sind. „Jetzt, da wir in der Lage sind, TnI-Spiegel präzise zu bestimmen, erkennen wir den frühen Anstieg beim akuten Koronarsyndrom“, so Maisel. Damit kann der Arzt entscheiden, wie er am besten vorgeht, um das Risiko des Patienten für einen Herzinfarkt oder andere negative Ereign-

nisse zu senken. Sowohl das American College of Cardiology als auch die European Society of Cardiology unterstützen den Einsatz von TnI als prognostischen Faktor für Herz-Kreislauf-Probleme. Insgesamt bewege sich die Kardiologie dank der technischen Fortschritte und deren Umsetzung von den alten, populationsbasierten Prognosen hin zu einem moderteren, personenbezogenen Ansatz, so Stein. „Der Mensch interessiert sich nicht für das Risiko von 100 Leuten, die ihm ähnlich sind. Er möchte sein persönliches Risiko kennen.“ Seiner Meinung nach ist die bildliche Darstellung einer Arterie oder die Bestimmung aussagekräftiger Parameter für Herznekrosen stärker personenbezogen. „Damit wissen Sie heute, welches Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung Sie haben.“

*David Tenenbaum ist freier Wissenschaftsjournalist in Madison im US-Bundesstaat Wisconsin. Außerdem schreibt er für das Online-Magazin The Why Files, das „die wissenschaftliche Basis von Nachrichten“ thematisiert und 1996 von der National Science Foundation und der University of Wisconsin gegründet wurde.*

Troponin wurde früher zur Diagnose eines Herzinfarktes herangezogen und dient nun auch der Risikobestimmung zukünftiger koronarer Ereignisse.

