

---

# Metabonomik – på väg mot individuell riskbedömning

VILLE-PETTERI MÄKINEN, PER-HENRIK GROOP OCH MIKA ALA-KORPELA

---

Redan i tusentals år har man undrat över varför en del människor blir sjuka och andra förblir friska. Ofta trodde man att orsaken hade någon anknytning till individens liv eller person, som dålig tur, vredgade andeväsen eller rent av en häxas besvärjelser. Men senast på 1800-talet började situationen snabbt förändras, när den moderna medicinen kunde påvisa klara kausalsamband till exempel mellan mikrober och smittsamma sjukdomar. I stället för att vara tvungen att tolka varje sjukdomsfall utgående från patientens person, kunde man visa att det fanns ett visst läkemedel mot en viss sjukdom som var lika effektivt för alla drabbade. Mot slutet av århundradet blev det så småningom i alla fall klart att alla sjukdomar inte är lika rätlinjiga. Koronarsjukdom är ett exempel på en invecklad och långvarig process som utvecklas i det fördolda men som kan leda till plötslig död. Även om de exakta orsakerna fortfarande diskuteras, känner man till flera riskfaktorer som främjar utvecklingen av sjukdomen, men deras tillförlitlighet med avseende på förebyggande behandling på individnivå är dålig. Därför håller det vetenskapliga samfundet på att på nytt föra fram det individuella som medicinens viktigaste mål, speciellt som tekniken på tröskeln till detta årtusende har öppnat helt nya möjligheter att mäta människokroppens funktioner och egenskaper. Metabonomiken är ett uttryck för denna tendens; dess mål är en helhetsinriktad beskrivning av individens ämnesomsättning som skulle göra det möjligt att mycket noggrannare bedöma riskerna och att välja rätt behandling för koronarsjukdom samt andra komplicerade sjukdomstillstånd.

## Inledning

Hur skulle världen se ut om man kunde bestämma människans livscykel vid födseln? Bland annat denna fråga begrundas i Hollywoodfilmen *Gattaca*, där huvudpersonens framtid illustreras via DNA, med hjärtbesvär och noggrann förväntad livslängd. Etiskt sett är en fullständig prognos givetvis problematisk, men från akademisk synpunkt skulle en sådan utopi vara en medicinsk triumf. Efter den första iveren har enbart genetiken tyvärr visat sig vara otillräcklig, eftersom vägen från arvsanlag till organismens fenotyp kräver många mellanstadier som alla påverkas av miljön på olika sätt. Därför har blicken vänts mot de av generna kodade proteinerna och deras roll i människokroppens funktioner. Arvsanlagen bestämmer bara vilka byggklossar som är tillgängliga, inte deras slutgiltiga sammansättning. Medan det finns tiotusentals gener kan det finnas miljoner proteiner, alla varianter inkluderade. Det är därför rent statistiskt utmanande att hitta nya biomarkörer

bland dem, speciellt som flera olika proteiner kan svara för samma biologiska funktion för den eventualiteten att någon av klossarna är felaktig.

Det finns dock inte miljoner kliniska symptom. Varje människa har bara ett hjärta vars blodkärl kan täppas till. Man vet å andra sidan att kanske bara några tusen substanser deltar i vävnadernas ämnesomsättning, och bara en begränsad undergrupp av dem kan ha huvudansvaret för den process som leder till plackbildning. Proteinerna har givetvis sin viktiga katalyserande och kontrollerade roll, men funktionsstörningar av betydelse yttrar sig i allmänhet som variationer i ämnesomsättningens produkter. Därför är det från hälso- och sjukvårdens synpunkt rimligt att undersöka speciellt metaboliter, eftersom det är det lättaste sättet att definiera individens ämnesomsättningsläge och på så sätt risken att insjukna. Det gäller också att beakta att man kan påverka ämnesomsättningsprodukterna med sina egna val, till exempel genom

### **Metabonomik**

Studium av alla metaboliter i kroppen som en helhet; koncentrerar sig särskilt på multivariat respons av biologiska system på patofysiologiska eller genetiska stimuli.

### **Metabolomik**

Studium av alla metaboliska produkter från celler; använder samma metoder som metabonomik, men betonar molekylstrukturer mer.

### **Genomik**

Studium av alla gener och deras påverkan som en helhet i biologiska system.

### **Proteomik**

Studium av alla proteiner och deras interaktion i biologiska system.

### **Masspektroskopi**

En analytisk teknik som separerar rörliga joner av olika vikt i ett elektromagnetiskt fält. Används ofta i kombination med kromatografiska metoder.

### **MRS och NMR (nuclear magnetic resonance spectroscopy)**

En populär metod för att studera kemiska föreningar av biologiska material; använder kärnmagnetiska resonanser (synliga som radiovågor) av atomer i ett extremt starkt magnetfält.

### **MRI (magnetic resonance imaging)**

Baserat på samma atomfysiska fenomen som MRS, men används för anatomiska undersökningar inom sjukvården. Visar små tredimensionella detaljer av kroppen utan invasiva procedurer.

kosten, medan proteinerna är mera intimt förknippade med arvsanlagen.

Det är naturligtvis ingen ny idé att använda metaboliter och partiklar som deltar i ämnes-

omsättningen som biomarkörer, tvärtom. Till exempel anser man att en av de viktigaste riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdomar är ett ofördelaktigt antal och en ofördelaktig sammansättning av lipoproteinpartiklar, vilket mäts med hjälp av de kolesterol- och triglyceridmolekyler som de innehåller. På populationsnivå är resultaten statistiskt signifikanta (1, 2). I hälsofrämjande syfte är de visserligen till nytta, men för profylax på individnivå är noggrannheten ännu dålig. Hjärtinfarkten är fortfarande en överraskande snyltgäst, vilket vittnar om bristen på medicinsk kunskap och bristen på kostnadseffektiva sällningsverktyg. Problemets kärna är koronarsjukdomens mångfasetterade natur; man skulle till och med kunna påstå att några biomarkörer i och för sig aldrig kan ge tillräcklig information, eftersom samma kliniska symtom kan uppkomma via flera olika metaboliska vägar, och till varje väg hör antagligen olika metaboliter.

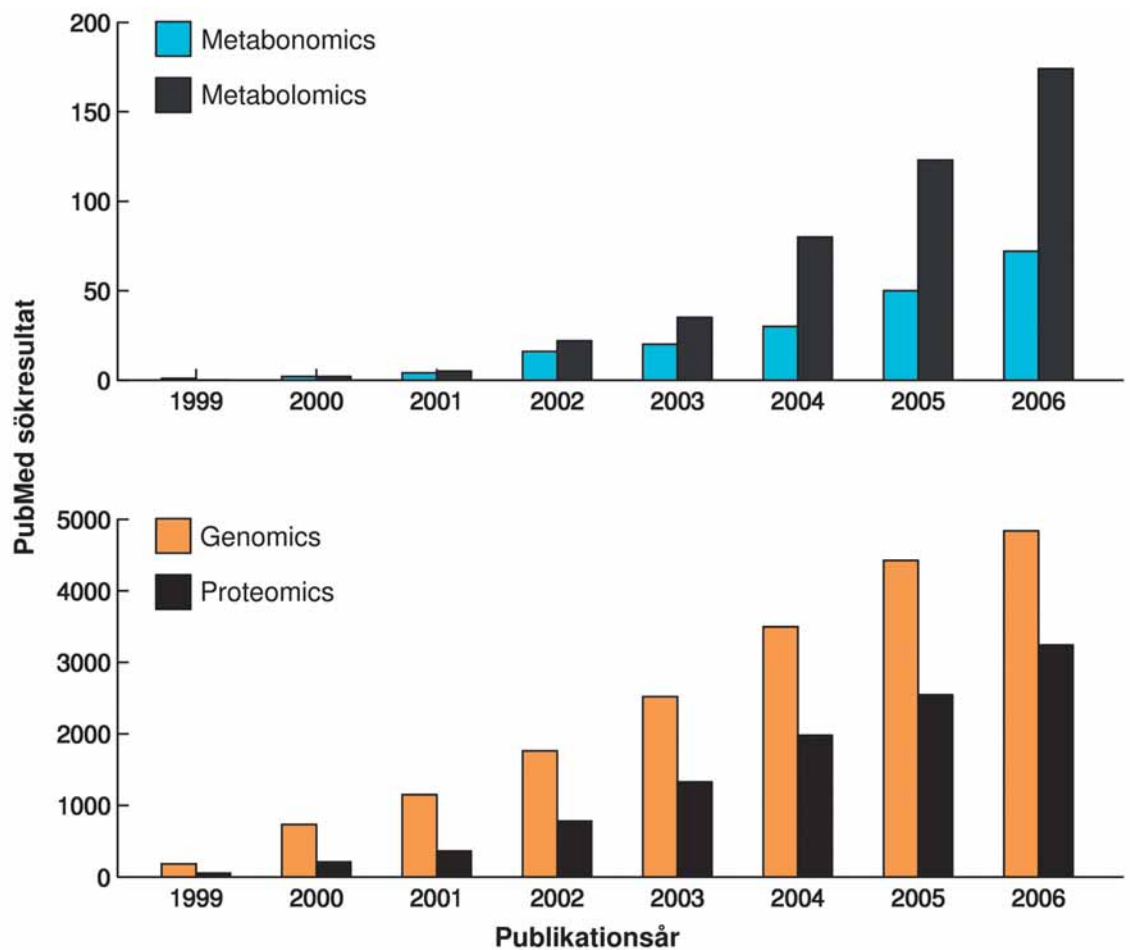
Om en allt förklarande biomarkör alltså inte är lösningen, är då den biokemiska hjärt-kärlforskningen i en återvändsgränd? Till all lycka inte: djur- och cellmodeller är fortfarande en fungerande metod att begränsa det undersökta objektet noggrannare och på så sätt få information om sjukdomsprocessernas detaljer. Ett annat alternativ att närma sig problemet är att så heltäckande som möjligt mäta de faktorer som deltar i ämnesomsättningen, och bedöma risken att insjukna utgående från helhetsinformationen så att samverkan mellan delfaktorerna speciellt betonas. Dess-

## **FÖRFATTARNA**

DI **Ville-Petteri Mäkinen** är doktorand i ett samarbetsprojekt mellan enheten för systembiologi och bioinformationsteknologi vid Tekniska Högskolan och Folkhälsans forskningscentrum. Hans forskning har kretsat kring statistisk behandling av komplicerade kliniska databaser med följsjukdomar orsakade av diabetes som modellområde, där man bl a strävat till att utveckla ny metodologi kopplad till NMR-metabonomik.

MKD **Per-Henrik Groop** är docent i invärtes medicin och fungerar som biträdande överläkare vid HUCS och som forskare vid Folkhälsans forskningscentrum, där han är chef för avdelningen för diabetesgenetik. Han är ansvarig ledare för den landsomfattande FinnDiane-studien, som strävar till att identifiera orsakerna till diabetisk njursjukdom.

FD **Mika Ala-Korpela** är docent i NMR-metabonomik och leder en forskargrupp vid laboratoriet för datorbaserad teknik vid Tekniska högskolan. Forskningen har kretsat kring klinisk diagnostik och riskanalys med hjälp av bioinformationsteknologi och metabonomik.



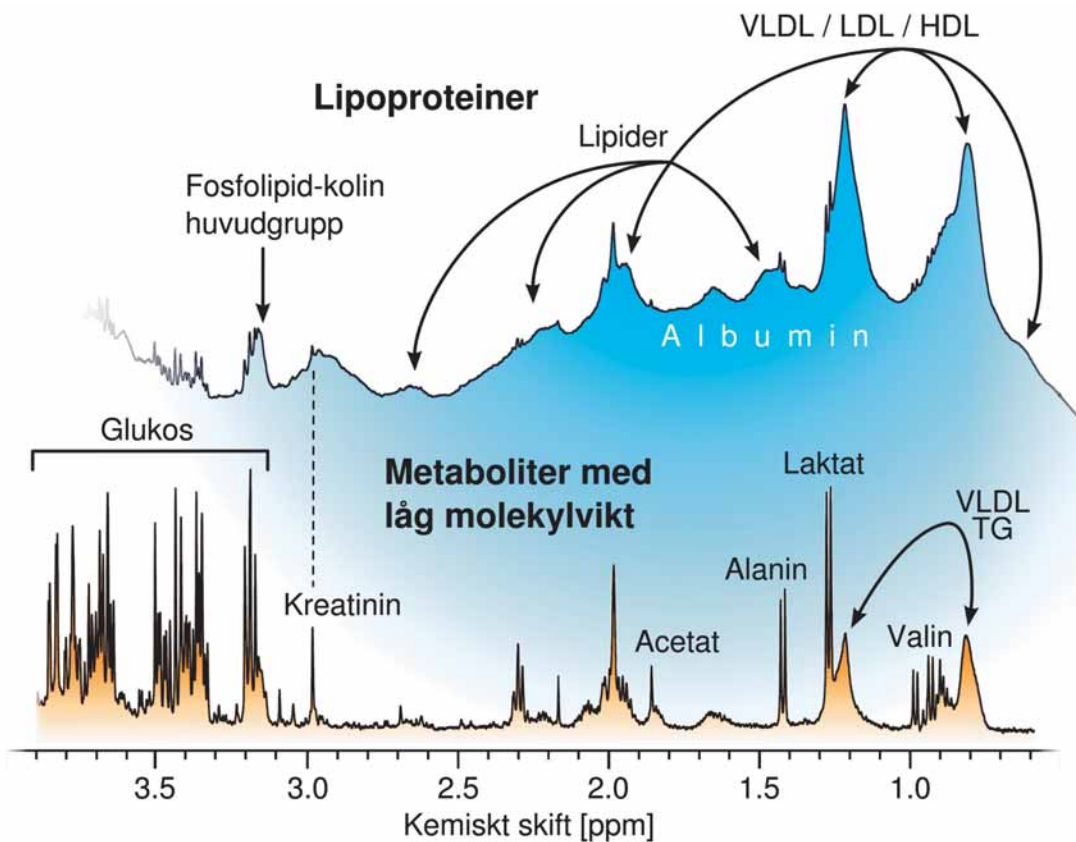
Figur 1. Antalet publikationer i PubMed-databasen ([www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)) som hänför sig till forskningsområden med medicinsk och biologisk helhetsinriktning. Resultatet för år 2006 är en prognos utifrån situationen i september.

utom är det viktigt att ta med tidsmässiga förändringar, eftersom varje individ har ett eget "normalt" eller snarare optimalt tillstånd; avvikelser från detta kan man lättast upptäcka genom seriemätningar. *Metabonomik* och *metabolomik* är två begrepp som används i samband med detta helhetsinriktade sätt att närma sig problemet - här koncentrerar vi oss speciellt på metabonomik. En ofta nämnd exakt definition på begreppet lyder översatt "tidsberoende och mångdimensionella responser på patofysiologiska och genetiska stimuli i biologiska system" (3). I praktiken innebär detta till exempel en stor prospektiv undersökning, där man mäter ett stort urval ämnesomsättningsprodukter i blodserum och urin samt analyserar det insamlade materialet med mångdimensionella beräkningsmetoder.

Målet är att på så sätt skapa metaboliska riskprofiler, med vilka man kan hitta sjukdomsdisponerade individer innan det uppkommer egentliga symtom. Sådan forskning har varit möjlig endast en kort tid, men intresset växer hela tiden på samma gång som nya analysmetoder blir allmännare (Figur 1).

### Ny teknik

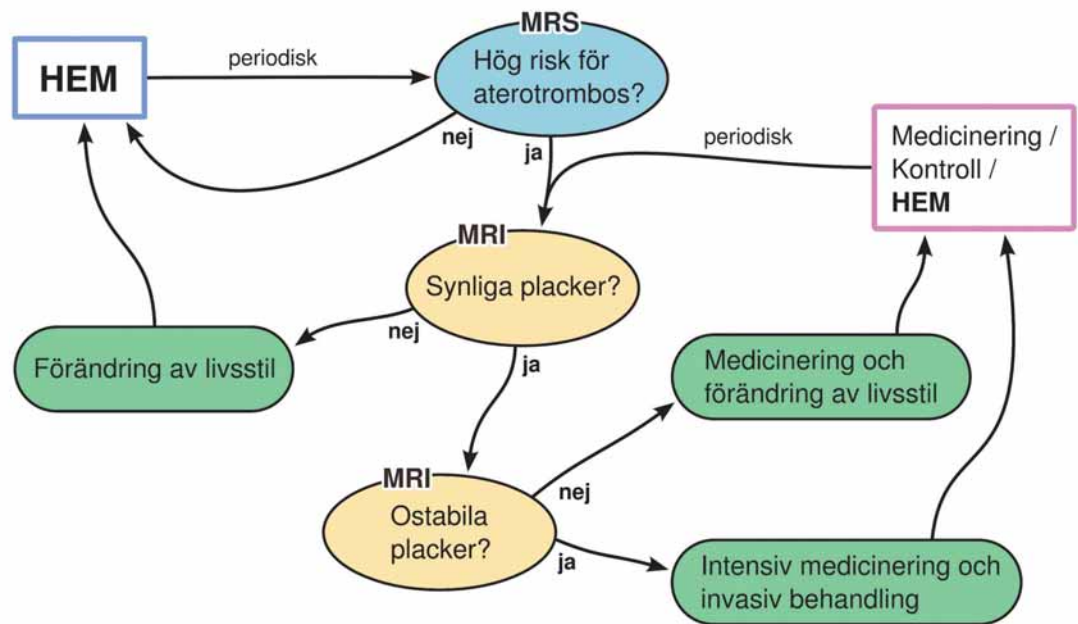
I biovetenskapernas eldorado skulle läkarna, förutom ett ofelbart DNA-test, ha till sitt förfogande en apparat som på en gång skulle mäta kroppens alla molekyler, deras uppbyggnad och mängd i olika vävnader. Tyvärr är det torftigt att återvända till verkligheten från Hollywood, eftersom de organiska förening-



**Figur 2.** Ett typiskt  $^1\text{H}$ -MRS-mätresultat i blodserum. Båda spektrumerna beskriver samma metaboliter, men med mycket olika betoningar. Den övre kurvan innehåller ett antal breda och komplicerade lipidsignaler samt en vidsträckt grundsignal som albuminet ger upphov till. Den nedre kurvan har uppkommit genom att spektrometers inställningar har ändrats så, att de nämnda kraftiga resonanserna dämpas märkbart. Detta gör att de skymda smala signalerna producerade av mindre molekyler har framträtt bättre.

arna i människokroppen och de strukturer de bildar är så olika till sina egenskaper, att det är omöjligt att skapa en analysmetod som på samma gång skulle kunna bestämma alla metaboliter. Man skall ändå inte låta hoppet fara, eftersom det går att observera en stor del av molekylerna med två spektroskopiska metoder som är i allmänt bruk (4). Den som har den noggrannare resolutionen, masspektrometern, kan i bästa fall upptäcka också små koncentrationer, men å andra sidan måste de biologiska proverna förbehandlas om man skall tillämpa metoden effektivt. Det gör i värsta fall att resultaten är dåligt reproducerbara och att de känsligaste partiklarna faller sönder. Den andra metoden, som man i allmänhet förknippar just med metabonomik, grundar sig på atomkärnornas elektromagnetiska

resonans i ett kraftigt yttre magnetfält och förkortas med bokstäverna MRS (magnetic resonance spectroscopy). I praktiska tillämpningar undersöker man oftast resonanserna i vätekärnor ( $^1\text{H}$ ), eftersom kolvätekedjor är en oskiljbar del av organiska föreningar och således vanliga också till exempel i blodserum. Mätningar kan göras på vilken del av kroppen som helst, till och med *in vivo*, men för metabonomiken används i allmänhet urin eller serum. Samma känslighet som vid masspektrometri uppnås inte vid  $^1\text{H}$ -MRS, men å andra sidan behöver man inte förbehandla proverna, och till exempel lipoproteiner kan undersökas i deras naturliga miljö. Inte heller reproducerbarheten är något problem, så  $^1\text{H}$ -MRS lämpar sig bra för stora epidemiologiska undersökningar och således också för kliniskt



**Figur 3.** Långtidsuppföljning och riskbedömning av koronarsjukdom med hjälp av MR-teknik. Risken för symptomfria personer bedöms med regelbundna rutinmätningar *in vitro* (till exempel  $^1\text{H}$ -MRS-spektra i serum) och resultaten tolkas med hjälp av multidimensionella statistiska metoder. Om den metabola profilen tyder på plackbildning, avbildar man blodkärlsväggarna *in vivo* för att klarlägga plackmängden. Om plack konstateras, bestämmer man dess konsistens och på det sättet den omedelbara risken för plackruptur med noggrannare bilddiagnostik. Också de fortsatta åtgärderna efter insjuknande och akut behandling kan bedömas på samma sätt. Genom att förena metabonomik (MRS) och *in vivo* bilddiagnostik (MRI) kan man att följa patienternas hälsotillstånd mycket noggrant utan invasiva åtgärder och på så sätt spara mänskliga och samhällliga resurser (13).

bruk (5, 6). Vid sidan av MR- och masspektrometri är också andra metoder, liksom Raman- och infrarödspektroskopi samt olika kromatografiska tekniker, populära för att mäta metaboliska profiler. Från forsknings-synpunkt är det mest framgångsrika sättet troligen att kombinera dessa metoder, men kombinationstillämpningar kan bli för dyra för utbredd tillämpning.

Figur 2 visar ett typiskt resultat av  $^1\text{H}$ -MRS-mätning i serum. Nuvarande spektrometrar gör det möjligt att få fram parallella spektra som accentuerar olika molekyler från samma prov, och kombinerat förbättrar dessa så kallade molekyllära fönster metodens känslighet avsevärt. Till exempel albumin samt lipoproteinpartiklar som är viktiga för hjärt-kärlsjukdomarna ger invecklade och breda resonanser i spektret, vilket skymmer små molekyler. Så går det bland annat för kreatininresonansen (2,98ppm), som i lipoprotein-fönstret täcks nästan helt men som syns tydligt

som en topp i det andra fönstret inriktat på små molekyler. Lipidsignalernas breda och överlappande resonanser gör det naturligtvis svårare att särskilja de olika partiklarna (HDL, LDL, VLDL). Informationen finns i alla fall där även om den är uppblandad; det är alltså möjligt att bestämma lipidfraktionerna till och med mycket noggrant med hjälp av statistiska modeller. Om målet bara är att bestämma sjukdomsriskerna på basis av spektrets form, är det inte nödvändigt att veta exakt var resonanserna egentligen kommer ifrån, fast man naturligtvis försöker klargöra ursprunget för så många som möjligt. Med andra ord kräver metabonomiken inte att man särskiljer resonanserna från olika molekyler i ett komplicerat spektrum, utan man är närmast intresserad av helhetsinformationen i mätdata. Idén kan jämföras till exempel med musik; man kan njuta av en vacker sång fast orden är på ett främmande språk.

Hittills har metabonomiken tillämpats rätt

litet inom forskningen i hjärt-kärlsjukdomar. Den kanske mest kända av publikationerna hittills är en artikel som skrevs för några år sedan, där  $^1\text{H}$ -MRS-profilen i serum verkade förutsäga förträngningsgraden i kransartärerna förbluffande noggrant (7). Resultaten är överraskande redan för att de registrerade spektren innehöll information närmast om lipidfraktionerna, som enligt nuvarande uppfattning säger rätt litet om mängden plack eller dess sammansättning. När resultaten testades i en oberoende undersökning, konstaterades att man inte på basis av serum kan bestämma förträngningarnas utbredning (8). Från förebyggande synpunkt är diabetes och det metabola syndromet nära förknippade med blodkärlsförträngningar, och förändringar i serum orsakade av sockerämnesomsättningen har redan börjat undersökas ur metabonomikens synvinkel. Till exempel typ 2-diabetiker och friska kontrollpersoner kunde särskiljas utifrån både fettsyornas (9) och fosfolipidernas (10) kromatografiska profil. Och hos typ 1-diabetiker konstaterades klara förändringar i  $^1\text{H}$ -MRS-spektrat, vilket gjorde att diabetisk njursjukdom kunde konstateras med god exakthet enbart utifrån ett serumprov (11).

För alla dessa arbeten är det typiskt att man använde synnerligen mångdimensionella mätdata (många datapunkter från ett prov) samt multivariabelanalys. En förutsättning för metabonomik är framför allt tvärvetenskapligt samarbete: klinikern har en viktig uppgift i att samla proverna, att bestämma patienternas fenotyp och att finna frågeställningar som är centrala för hälso- och sjukvården. Spektroskopister och andra experter som är specialiserade på att bestämma metaboliter producerar den egentliga biokemiska informationen, och deras uppgift är att garantera att mätningarna är reproducerbara och noggranna. Till sist genomgår data en numerisk analys, där experter på statistiskt modellbyggande tillsammans med klinikerna och spektroskopisterna strävar efter att omvandla det komplicerade materialet till ny medicinsk kunskap.

Trots att ingen av de nämnda undersökningarna gav prospektiva eller annars kliniskt omvälvande resultat, är deras allmänna budskap uppmuntrande, eftersom man i de flesta fallen kunde visa att metabonomiken ger den kliniska forskningen ett mervärde och att de nya analysteknikerna verkligen fungerar. En antydning om vad som komma skall, kan man kanske se i en nyligen publicerad undersökning av råttor, där man kunde utnyttja

$^1\text{H}$ -MRS-spektra för urinprov för att kunna förutsäga svaret på läkemedelsbehandling innan läkemedlet gavs (12).

## Framtiden

I filmen *Gattaca* har samhället tudelats i genetiskt modifierade modellindivider och en lägre kast som till sina arvsanlag är ofullständiga (det vill säga naturliga). Huvudpersonen lyckas dock lura den genetiska eliten genom strikt livskontroll och genom att använda en i sitt eget liv misslyckad modell individs identitet och arvsanlag för att få en bättre ställning. Sensmoralen i berättelsen är naturligtvis att arvsanlagen inte är vare sig en garanti eller ett hinder för en lysande framtid – precis som genomiken inte ensam kan förutsäga hjärt-kärlsjukdomar. Hur kunde då en individuell och förebyggande medicin som grundar sig på den nya tekniken se ut?

Figur 3 visar en vision av ett system som grundar sig på MR-teknik (13), där man med användande av de verktyg som metabonomiken erbjuder i det första skedet ur den friska befolkningen sällar fram de personer som hör till riskgrupperna. Exempelvis genom  $^1\text{H}$ -MRS-mätningar i ett blodprov får man en uppskattning av hur riskfylld artärväggarnas miljö är. Gallring med metabonomins metoder är ännu inte vanligt, eftersom den kliniska forskningen än så länge är i sin linda, men å andra sidan finns den behövliga teknologin redan tillgänglig kommersiellt. På lång sikt finns det alltså inga hinder för vidsträckt användning av metabonomik.

En ofördelaktig metabolisk miljö leder inte nödvändigtvis till placker i artärväggarna, så i följande skede måste man klarlägga om det går att upptäcka förändringar i väggar.  $^1\text{H}$ -MRS är inte MR-teknologins mest spektakulära tillämpning, utan det faktum att man kan avbilda själva blodkärlet utan invasiva åtgärder genom att använda samma fysikaliska lagar, men tillämpade på annat sätt. En modern MRI-apparat (magnetic resonance imaging) kan urskilja förändringar i artärväggarna, och om plack konstateras, kan avbildningen göras noggrannare så att det går att klarlägga inlagringens art och risken för att den skall rupturera. Forskningen har än en gång kommit långt tekniskt sett, men mer praktisk erfarenhet behövs. Avancerad teknik av detta slag i hälsovårdsprocessens alla stadier ger alltså möjlighet till en enkel men samtidigt individuell behandlingspraxis. MR är naturligtvis inte den enda möjliga metoden,

men just mångsidigheten och det att den nu-förtiden är mycket populär speciellt vid bildiagnostik talar för utbredd användning. Om man dessutom tar i betraktande hur teknisk medicinen i likhet med det övriga samhället redan har blivit, verkar schemat i Figur 3 inte alls ligga långt i framtiden.

Bästa sättet att förebygga koronarsjukdom är ju en bestående livsstilsförändring från stillasittande och energirik bänkidrott mot riktig motion och diet av hög kvalitet. Med andra ord verkar en komplicerad sjukdom kräva holistisk behandling, vilket man inte effektivt kan åtgärda med ett enstaka läkemedel. Från denna synpunkt är metabonomiken lockande, eftersom den bättre kan bidra till att visa i vilken riktning individens hälsa är på väg än uppföljningen av enstaka metaboliter. Speciellt fint skulle det vara om man kunde skraddarsy en individuell läkemedelskombination och behandling innan kliniska symtom uppträder, innan det ens finns någon egentlig sjukdom. Kanske hälsan snart är individualiserad på samma sätt som för länge sedan – men den här gången grundat på stabil vetenskaplig evidens.

**DI Ville-Petteri Mäkinen**  
**Systembiologi och bioinformationsteknologi**  
**Laboratoriet för datorbaserad teknik**  
**Tekniska högskolan**  
**PB 9203, Teknikvägen 14**  
**02015 TKK**

**Folkhälsans forskningscentrum**  
**Biomedicum Helsingfors (C318b)**  
**PB 63**  
**00014 Helsingfors universitet**

**HUCS Invärtesmedicin**  
**Nefrologiska kliniken**  
**Biomedicum Helsingfors (C430b)**  
**PB 700**  
**00029 HNS**  
**vmäkine2@ice.hut.fi**

**Docent Per-Henrik Groop**  
**Folkhälsans forskningscentrum**  
**Biomedicum Helsingfors (C318b)**  
**PB 63**  
**00014 Helsingfors universitet**

**HUCS Invärtesmedicin**  
**Nefrologiska kliniken**  
**Biomedicum Helsingfors (C430b)**  
**PB 700**  
**00029 HNS**

**Docent Mika Ala-Korpela**  
**Systembiologi och bioinformationsteknologi**  
**Laboratoriet för datorbaserad teknik**  
**Tekniska Högskolan**  
**PB 9203, Teknikvägen 14**  
**02015 TKK**

## Referenser

1. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998;97:1837–47.
2. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, for the CHD Risk Prediction Group: Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores, Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. *JAMA* 2001;286:180–187.
3. Nicholson JK, Connelly J, Lindon JC, Holmes E: Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function. *Nicholson et al., Nat Rev Drug Discovery* 2002;1:153–162.
4. Dunn WB, Bailey NJC, Johnson HE: Measuring the metabolome: current analytical technologies. *Analyst* 2005;130:606–625.
5. Ala-Korpela M: <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of human blood plasma. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 1995;27:475–554.
6. Dumas ME, Maibaum EC, Teague C, Ueshima H, Zhou B, Lindon JC, Nicholson JK, Stamler J, Elliott P, Chan Q, Holmes E: Assessment of Analytical Reproducibility of <sup>1</sup>H NMR Spectroscopy Based Metabonomics for Large-Scale Epidemiological Research: the INTERMAP Study. *Anal Chem* 2006;78:2199–2208.
7. Brindle JT, Antti H, Holmes E, Tranter G, Nicholson JK, Bethell HWL, Clarke S, Schofield PM, McKilligin E, Mosedale DE, Grainger DJ: Rapid and non-invasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using <sup>1</sup>H NMR-based metabonomics. *Nat Med* 2002;8:1439–45.
8. Kirschenlohr HL, Griffin JL, Clarke SC, Rhydwen R, Grace AA, Schofield PM, Brindle KM, Metcalfe JC: Proton NMR analysis of plasma is a weak predictor of coronary artery disease. *Nat Med* 2006;12:705–710.
9. Yang J, Xua G, Honga Q, Liebichb HM, Lutzb K, Schmulling RM, Wahl HG: Discrimination of Type 2 diabetic patients from healthy controls by using metabonomics method based on their serum fatty acid profiles. *J Chromatogr B* 2004;813:53–58.
10. Wang C, Kong H, Guan Y, Yang J, Gu J, Yang S, Xu G: Plasma Phospholipid Metabolic Profiling and Biomarkers of Type 2 Diabetes Mellitus Based on High-Performance Liquid Chromatography/Electrospray Mass Spectrometry and Multivariate Statistical Analysis *Anal Chem* 2005;77:4108–16.
11. Mäkinen V-P, Soinen P, Forsblom C, Parkkonen M, Ingman P, Kaski K, Groop P-H, Ala-Korpela M: Diagnosing diabetic nephropathy by <sup>1</sup>H NMR metabonomics of serum. Winner of the 2nd prize in ESMRMB Young Investigator Award Finals. *Magn Reson Mater Phy*, 2006;19:281–296.
12. Clayton TA, Lindon JC, Cloarec O, Antti H, Charuel C, Hanton G, Provost JP, Le Net JL, Baker D, Walley RJ, Everett JR, Nicholson JK: Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment. *Nature* 2006;440:1073–77.
13. Ala-Korpela M, Sipola P, Kaski K: Characterization and molecular detection of atherothrombosis by magnetic resonance: potential tools for individual risk assessment and diagnostics. *Ann Med* 2006;38:322–336.