

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr.med. Malte Kelm

**Humane autologe intrakoronare Stammzelltransplantation zur
Myokardregeneration bei dilatativer Kardiomyopathie (NYHA Stadium II bis III)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Anne-Kathrin Klein

2010

„ Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referentin: PD Dr. med. Dr. med. dent. Schannwell

Korreferent: Prof. Dr. med. Lichtenberg

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung Seite 3-19

- 1.1. Pathophysiologie und klinisches Bild der Herzinsuffizienz Seite 3- 4
- 1.2. Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz Seite 5
- 1.3. Ursachen einer Herzinsuffizienz Seite 6- 7
 - 1.3.1. Klassifikation der Kardiomyopathien Seite 7- 8
- 1.4. Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz Seite 8- 9
 - 1.4.1. Morbidität und Mortalität Seite 9-10
- 1.5. Behandlungskosten Seite 10-11
- 1.6. Bedeutung der Dilatativen Kardiomyopathie im Kontext der Herzinsuffizienzproblematik Seite 11
- 1.7. Behandlungsprinzipien und Therapeutisches Vorgehen Seite 12-14
- 1.8. Prognose für Patienten mit Herzinsuffizienz Seite 14
- 1.9. Stand der Forschung im Bereich adulter Stammzellen Seite 15-18
 - 1.9.1. Fragestellung Seite 19

2. Methodik Seite 20-27

- 2.1. Patientenkollektiv Seite 20
 - 2.1.1. Einschlusskriterien Seite 20
 - 2.1.2. Ausschlusskriterien Seite 20
- 2.2. Untersuchungsplan Seite 21
 - 2.2.1. Untersuchungstechniken Seite 22-23
 - 2.2.1.1. Ruhe- und Belastungs-Elektrokardiogramm Seite 22
 - 2.2.1.2. Echokardiographie Seite 22
 - 2.2.1.3. Herzkatheteruntersuchung Seite 22-23
 - 2.2.1.4. Spiroergometrie Seite 23
- 2.3. Gewinnung und Aufarbeitung der Knochenmarkzellen Seite 23-24
 - 2.3.1. Applikation der Knochenmarkzellen Seite 24
- 2.4. Überwachung der Patienten Seite 25
 - 2.4.1. Sicherheits- und Effektivitätsparameter Seite 25
- 2.5. Primäre Endpunkte Seite 26
- 2.6. Statistik Seite 26

2.7. Studiendesign Seite 26

2.8. Ethik Seite 27

2.9 Erwartete Bedeutung Seite 27

3. Resultate Seite 28-43

3.1. Demographische, klinische und angiographische Patientencharakteristika
Seite 28-29

3.2. Verbesserung der hämodynamischen Parameter sowie Anstieg der
Verkürzungsfraction in der Stammzelltherapiegruppe Seite 30-36

3.2.1. Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion mit Anstieg der
Ejektionsfraction Seite 30

3.2.2. Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers Seite 31-32

3.2.3. Verbesserung des linksventrikulären endsystolischen Volumenindex
Seite 33

3.2.4. Anstieg der Verkürzungsfraction (Fractional Shortening) Seite 35-36

3.3. Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit Seite 37-40

3.3.1. Verbesserung der Leistungsfähigkeit auf dem Fahrradergometer Seite 37

3.3.2. Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung Seite 38

3.3.3. Verbesserung der maximalen Belastungskapazität Seite 39

3.4. Reduktion der adäquaten Schockabgaben durch den ICD (Implantierbarer
Cardioverter) Seite 41-42

3.5. Stabilisierung der kardialen Funktion Seite 43

4. Diskussion Seite 44-47

5. Zusammenfassung Seite 48-49

5.1. Limitation der Untersuchung Seite 49

6. Literatur Seite 50-57

7. Abkürzungsverzeichnis Seite 58-59

8. Anhang

8.1. Muster der Einverständniserklärung

Humane autologe intrakoronare Stammzelltransplantation zur Myokardregeneration bei dilatativer Kardiomyopathie (NYHA Stadium II bis III)

1. Einleitung

1.1. Pathophysiologie und klinisches Bild der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist funktionell als das Unvermögen des Herzens gekennzeichnet, sich selbst und die extrakardialen Organstrombahngebiete mit Blut-, Sauerstoff und Substraten zu versorgen (67).

Eine initiale Schädigung des Herzens, zum Beispiel ein abgelaufener Myokardinfarkt oder eine über längere Zeit bestehende Druckbelastung des Herzens bei arterieller Hypertonie, löst eine progrediente Verschlechterung der Pumpfunktion aus. Dieser Progress mündet schließlich im klinischen Bild der chronischen Herzinsuffizienz.

Während der Gesunde über eine Vielzahl von physiologischen Mechanismen verfügt, die eine Anpassung der Herzarbeit an den Blutbedarf des Organismus erlauben, ist dies bei einer Herzinsuffizienz mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung immer weniger möglich.

Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt, dass die Kraftentwicklung (Kontraktilität) des Herzens von der Vordehnung der kontraktilen Einheiten (Sarkomere) abhängt, d.h. die Kontraktionskraft nimmt proportional zum enddiastolischen Volumen (Vorlast) zu. Dieser Mechanismus ist bei der Herzinsuffizienz abgeschwächt, die kardiale Kontraktilität ist reduziert, das enddiastolische Volumen und der enddiastolische Druck (LVEDP) sind erhöht. Es resultiert ein dauerhaft verringertes Schlagvolumen des insuffizienten Herzens (29).

Im gesunden Herzen ist die Steigerung der Herzfrequenz im physiologischen Bereich mit einer Steigerung der Kontraktilität verbunden. Die Kraft-Frequenz-Beziehung (Bowditch-Effekt) ist im insuffizienten Herzen abgeschwächt oder sogar invers (51). Die Kontraktionskraft des insuffizienten Herzens kann also auch durch Zunahme der Herzfrequenz nicht mehr ausreichend gesteigert werden.

Wird das Renin-Angiotension-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert, kommt es durch Vasokonstriktion und eine gesteigerte Natriumrückresorption zur Erhöhung des peripheren Widerstandes und des zirkulierenden Plasmavolumens mit konsekutivem

Anstieg des arteriellen Blutdrucks und der Vorlast des Herzens. Bei akutem Blutverlust beispielsweise hilft dieser Mechanismus die Organperfusion aufrecht zu erhalten. Die chronische Aktivierung des RAAS im Falle einer Herzinsuffizienz führt jedoch zu negativen funktionellen und strukturellen Veränderungen, wie kardialer Hypertrophie und interstitieller Fibrose (32).

Die Aktivierung des sympathoadrenergen Systems mit einer Steigerung von Herzfrequenz und Kontraktilität ist normalerweise ein sinnvoller Anpassungsmechanismus des Organismus an körperliche Belastung- bei Herzinsuffizienz und einem dauerhaft verringerten Herzzeitvolumen ist dieses System jedoch chronisch aktiviert und bedingt ein Fortschreiten der Herzinsuffizienz (39).

Die geschilderten pathophysiologischen Prozesse erklären das klinische Bild herzinsuffizienter Patienten, welches durch mehrere typische Symptome charakterisiert ist.

Es kommt aufgrund des reduzierten Schlagvolumens zu einer Minderperfusion der Organe im Körperkreislauf- leichte körperliche Ermüdbarkeit und eine deutlich herabgesetzte Belastungstoleranz ist die Folge.

Eine Verringerung des Glomerulumfiltrats durch die reduzierte Nierenperfusion in Kombination mit einer chronischen Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und der Rückstau von Blut vor dem rechten Herzen mit konsekutiver Steigerung des hydrostatischen Drucks führen zu Ödemen und Gewichtszunahme.

Ein weiteres bedeutendes Symptom der Herzinsuffizienz ist Dyspnoe- ein subjektives Gefühl der erschwerten Atmung- hervorgerufen durch den Rückstau von Blut in den Lungenkreislauf.

Die gesteigerte Aktivität des sympathoadrenergen Systems führt zu Tachykardie und Rhythmusstörungen, neben Dyspnoe und Belastungsintoleranz weitere Symptome einer Herzinsuffizienz.

1.2. Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz

Um den Nachweis einer Herzinsuffizienz führen zu können, müssen nach Vorgaben des US Department of Health and Human Services eine signifikante Herzerkrankung und die führenden Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz, beispielsweise Luftnot, Leistungsminderung, Schwächegefühl und Ödeme nachgewiesen werden. Eine Herzerkrankung ohne die Anzeichen einer Herzinsuffizienz, z.B. eine eingeschränkte Pumpfunktion nach Myokardinfarkt ohne Leistungseinschränkung des Patienten, erfüllt diese Definition nicht. Die Klassifikation des klinischen Schweregrades einer Herzinsuffizienz erfolgt nach dem 4-Stufen-Schema der New York Heart Association, beginnend mit Stufe 1, bei der eine Herzerkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit vorliegt, bis hin zu Stufe 4, in welcher der Patient bereits in Ruhe, schon bei geringster Steigerung der körperlichen Aktivität, eine erhebliche Symptomatik zeigt (Tabelle 1).

I	Beschwerdefreiheit , normale körperliche Belastbarkeit
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

Tabelle 1 Klinische Schweregrade der Herzinsuffizienz nach der NYHA Einteilung
(New York Heart Association)

1.3. Ursachen einer Herzinsuffizienz

Die Ursachen einer Herzinsuffizienz sind verschiedenster Art. Sie lassen sich orientierend in drei Gruppen unterteilen:

1. myokardiale Erkrankungen wie Myokardinfarkt, Myokarditis und Kardiomyopathie,
2. Druck- und Volumenbelastungen des Herzens beispielsweise bei arterieller Hypertonie, Aortenklappenstenose, Aortenklappen- oder Mitralklappeninsuffizienz und
3. diastolische Behinderung der Ventrikelfüllung bei Perikarderkrankungen oder Endokardfibrose (6).

Die Bestimmung von Ursachen, die einer Herzinsuffizienz zugrunde liegen, ist im Allgemeinen dadurch erschwert, dass Risikofaktoren eine lange Latenz- und Induktionszeit haben und oft stark miteinander in Zusammenhang stehen.

Ein besonders bedeutender Risikofaktor und auch die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz ist die koronare Herzerkrankung, die 60-70% aller Herzinsuffizienzfälle bedingt. Über die Entstehung eines Myokardinfarktes kommt es zum Herzmuskelzelluntergang mit einer mehr oder weniger umschriebenen Pumpfunktionsstörung (75).

Die arterielle Hypertonie ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor für die Entstehung der chronischen Linksherzinsuffizienz (30). In 20–30% der Fälle liegt eine hypertensive Herzkrankheit der Herzinsuffizienz ursächlich zugrunde. Eine langbestehende, nicht adäquat behandelte Hypertonie führt zu einer linksventrikulären Hypertrophie, welche von einer Relaxationsstörung des Myokards (diastolische Dysfunktion) begleitet wird. Diese äußert sich mit den klassischen Symptomen einer Herzinsuffizienz wie Belastungsdyspnoe, Orthopnoe oder paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe durch Rückstau von Blut in den Lungenkreislauf.

In 5-10% aller Fälle sind primäre und sekundäre Kardiomyopathien mit globaler Einschränkung der Pumpfunktion für die Entstehung einer Herzinsuffizienz verantwortlich. Jüngsten Studien zufolge stellt die dilatative Kardiomyopathie (DCM) neben der koronaren Herzkrankheit die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz dar. Bei ca. 30% der untersuchten Patienten entwickelt sich die Herzinsuffizienz auf dem Boden einer dilatativen Kardiomyopathie.

Valvuläre Herzkrankheiten sind bei etwa 3 bis 10% der Patienten Ursache der

Herzinsuffizienz. Schließlich liegt bei 1 bis 2% aller Herzinsuffizienzpatienten eine kongenitale Herzerkrankung vor.

1.3.1. Klassifikation der Kardiomyopathien

1995 haben die WHO (World Health Organisation) und die ISFC-Task-Force (International Society and Federation of Cardiology) eine Einteilung in primäre und sekundäre Kardiomyopathien vorgenommen.

Die dilatative Kardiomyopathie ist durch eine Dilatation und systolische Dysfunktion des linken oder beider Herzventrikel bei normaler Kammerwandstärke charakterisiert und zählt zu den primären Kardiomyopathien. Sie ist das Endstadium einer heterogenen Gruppe von Erkrankungen. Zu den häufigsten bekannten Ursachen zählen die koronare und hypertensive Herzerkrankung, Myokarditiden, Endokrinopathien und Stoffwechselerkrankungen, Alkoholabusus und Zytostatikatherapie. In den selteneren Fällen einer idiopathischen Genese der dilatativen Kardiomyopathie liegt bei etwa einem Viertel der Patienten eine positive Familienanamnese mit polygenen Mutationen vor, wobei der pathogenetische Mechanismus noch nicht aufgeklärt ist.

Die hypertrophische Kardiomyopathie (HCM) zählt ebenfalls zu den primären Kardiomyopathien. Sie geht mit einer genetisch bedingten Hypertrophie der Herzmuskulatur einher und kann in eine obstruktive Form (HOCM) mit Einengung der Ausflussbahn des linken Ventrikels und eine nicht obstruktive Form (HNCM) unterteilt werden. Eine Herzinsuffizienz ist bei diesen Patienten zwar selten, jedoch besteht die Gefahr eines plötzlichen Herztodes ausgelöst durch Arrhythmien.

Auch die in Europa selten auftretende restriktive Kardiomyopathie, die durch eine Fibrose des Endomyokards gekennzeichnet ist, und die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, die durch komplexe Rhythmusstörungen bereits im jugendlichen Alter in Erscheinung tritt, gehören zu den primären Kardiomyopathien. Die Gruppe der sekundären Kardiomyopathien ist auch in mehrere Unterformen gegliedert. Am häufigsten tritt die ischämische Kardiomyopathie auf, die sich morphologisch als dilatative Kardiomyopathie präsentiert. Sie entsteht auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung, allerdings kann die verminderte Ventrikelkontraktion

nicht durch das Ausmaß der koronaren Herzerkrankung erklärt werden. Auch hypertensive Kardiomyopathien, die durch ein Mischbild aus linksventrikulärer Hypertrophie und dilatativer oder restriktiver Kardiomyopathie gekennzeichnet sind, gehören unter anderen zu den sekundären Kardiomyopathien (6).

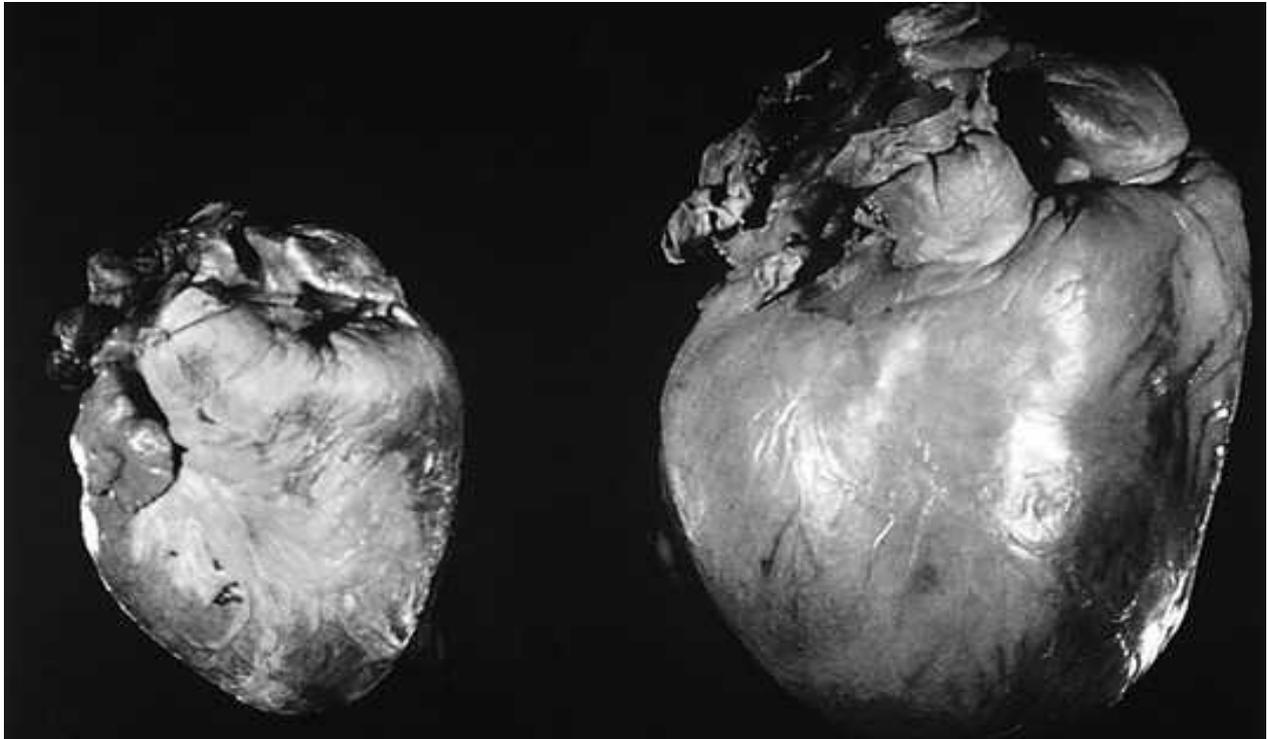


Bild 1 Vergleich zwischen einem normal großen Herzen (links) und einem massiv vergrößerten Herzen bei dilatativer Kardiomyopathie (rechts)

1.4. Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den Industrieländern. Sie wird als das führende kardiale Krankheitsbild dieses Jahrhunderts angesehen und gewinnt deshalb zunehmend an medizinischer und sozioökonomischer Bedeutung. Die Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz nehmen ständig zu (81).

Weltweit leiden über fünfzehn Millionen Menschen an Herzschwäche, jedes Jahr werden etwa zwei Millionen neue Fälle diagnostiziert (60).

Die Prävalenz für Herzinsuffizienz in der deutschen Gesamtbevölkerung wird mit 4,2%

angegeben. Dabei steigt das Herzinsuffizienzrisiko mit zunehmendem Lebensalter dramatisch an. In der Gruppe der 40-49 Jährigen liegt die Lebenszeitprävalenz für Herzinsuffizienz noch bei 1%. Von den 50-64 Jährigen sind bereits 3,8% betroffen. Im Alter ab 65 Jahren beträgt die Prävalenz der Herzinsuffizienz schließlich 13,8% (22).

Die hohe Erkrankungsrate ist sicher auch auf eine ständig steigende Lebenserwartung und den wachsenden Anteil älterer Menschen in der Gesellschaft zurückzuführen. Schließlich überleben dank des medizinischen Fortschritts, z.B. in der Akutbehandlung eines schweren Herzinfarktes, deutlich mehr Patienten als noch vor einigen Jahren. Verstarben die Patienten zu früheren Zeiten noch sehr rasch an den Folgen eines Herzinfarktes, so überleben heutzutage viele Patienten sogar schwerste Infarktereignisse. Diese Patienten leiden nach überlebtem Herzinfarkt dann in aller Regel unter einer behandlungsbedürftigen Herzinsuffizienz.

So hat sich die Zahl der Herzinsuffizienzpatienten, die in ein Krankenhaus eingewiesen werden mussten, in den letzten 15 Jahren mehr als verdreifacht (58).

1.4.1. Morbidität und Mortalität

Die Herzinsuffizienz ist einer der wichtigsten Hospitalisierungsgründe bei den über 65-jährigen Patienten. In den USA hat die Häufigkeit der durch Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisationen zwischen 1979 und 1998 um rund 260% zugenommen (1, 49). In der Liste der 20 häufigsten Diagnosen, die im Jahr 2004 in Deutschland zu einer vollstationären Behandlung führten, nimmt die Herzinsuffizienz bei männlichen Patienten Platz 9 mit jährlich rund 120.000 Patienten ein; bei Frauen Platz 4 mit rund 142.000 Patientinnen pro Jahr (66). Trotz sinkender Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen in den meisten Industrieländern während der letzten Jahre (81) sind nach wie vor die meisten Sterbefälle durch Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems bedingt.

Die chronisch ischämische Herzkrankheit bedingt fast 10% der Todesfälle in der Bundesrepublik Deutschland und belegte damit den ersten Platz in der Todesursachenstatistik des Jahres 2005. Insgesamt starben in diesem Jahr über 80.000 Menschen an den Folgen einer chronisch ischämischen Herzkrankheit.

Auf Platz 2 lag sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten der Tod durch einen akuten Myokardinfarkt. Rund 61.000 männliche Patienten und fast 33.000

weibliche Patientinnen verstarben 2005 am akuten Myokardinfarkt.

An Herzinsuffizienz verstarben mehr als 15.000 Männer. Frauen sind sogar noch häufiger betroffen; insgesamt verstarben knapp 33.000 Frauen im Jahr 2005 an Herzinsuffizienz. Die Herzinsuffizienz steht damit an dritter Stelle der Todesursachenstatistik in Deutschland (66).

1.5. Behandlungskosten

Die Behandlungskosten für Herzinsuffizienzpatienten werden weltweit auf über 80 Milliarden Euro jährlich geschätzt- Tendenz steigend. Allein in Deutschland belaufen sich die durch die Krankheit verursachten Kosten auf 5,7 Milliarden Euro, wobei der Großteil von über 55% der Kosten durch stationäre Aufenthalte entsteht.

Fünf bis zehn Prozent aller Krankenhauseinweisungen sind Herzinsuffizienzpatienten. Insgesamt werden mehr Krankenhauseinweisungen durch Herzinsuffizienz verursacht als durch alle Formen von Krebserkrankungen zusammen genommen. Die Autoren Micheal W. Rich und Robert F. Nease haben festgestellt, dass die Hospitalisierungskosten wegen Herzversagen 1991 in den USA diejenigen wegen aller Krebsleiden und Myokardinfarkte zusammen übertrafen (57).

In Deutschland sind Herzerkrankungen der häufigste Grund für einen Krankenhausaufenthalt. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bei der Diagnose einer Herzinsuffizienz liegt mit 8 bis 16 Tagen auch deutlich über der Durchschnittsdauer eines Krankenhausaufenthaltes. In Deutschland betrug 2003 die mittlere Aufenthaltsdauer für Herzinsuffizienzpatienten 14 Tage (3). Besonders kostenintensiv sind die fortgeschrittenen Stadien der Herzinsuffizienz. Die Behandlung von Patienten im NYHA Stadium IV ist etwa 8-30-mal teurer als die für Patienten im NYHA Stadium II. In einer in Deutschland durchgeführten Studie wurden die monatlichen Kosten für die Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz, sofern diese stabil war, mit 218 Mark (111,45 Euro) pro Monat berechnet. War die Herzinsuffizienz progredient, fielen mit 737 Mark (376,81 Euro) bereits über das Dreifache an Kosten an (41).

In den meisten europäischen Ländern werden 2% des gesamten Gesundheitsbudgets für die Behandlung der Herzinsuffizienz verwendet. Die Gesamtausgaben im deutschen Gesundheitswesen betragen im Jahr 2002 rund 233,6 Milliarden Euro - an erster Stelle lagen dabei Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems, die mit insgesamt

35,4 Milliarden Euro den Bundeshaushalt belasteten (66).

1.6. Bedeutung der Dilatativen Kardiomyopathie im Kontext der Herzinsuffizienzproblematik

Die DCM manifestiert sich in der Regel schon früh im Alter zwischen 30 und 50 Jahren. Da die klinischen Symptome jedoch oft erst relativ spät im Verlauf der Erkrankung auftreten, besteht dann häufig bereits eine links- und rechtsventrikuläre Dilatation mit den typischen Zeichen einer Herzinsuffizienz. Sind klinische Symptome einer Herzinsuffizienz aufgetreten, ist die Prognose dieser Erkrankung trotz Fortschritten in der Herzinsuffizienztherapie sehr ernst.

Bei über einem Drittel der Herzinsuffizienzpatienten ist eine DCM als Ursache der Herzinsuffizienz anzunehmen. Der gesamtökonomische Schaden ist unter anderem deshalb so hoch einzustufen, weil sehr viele Patienten vorzeitig- vor Erreichen des regulären Rentenalters- aus dem Arbeitsprozess ausscheiden.

Die Bedeutung der Erkrankung wird allein an der Tatsache deutlich, dass die dilatative Kardiomyopathie neben der koronaren Herzkrankheit die Hauptindikation für eine Herztransplantation (HTX) darstellt (65).

1.7. Behandlungsprinzipien und therapeutisches Vorgehen

Die medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern, Betablockern, Herzglykosiden, Diuretika und Aldosteronantagonisten zählt heute zur Standardtherapie für Herzinsuffizienzpatienten. Dabei kommt der Therapie mit ACE-Hemmern wachsende Bedeutung bei der Prävention von Komplikationen zu. ACE-Hemmer blockieren die Entstehung des vasokonstriktorisch wirkenden Angiotensin II, senken somit den Blutdruck und führen zu einer Hemmung des myokardialen Remodelings, da Angiotensin II gleichzeitig Wachstumsfaktor für Fibroblasten und Myozyten ist. In mehreren kontrollierten Studien konnte durch ACE-Hemmer im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Herzinsuffizienz in den NYHA-Stadien II–IV die Hospitalisationsrate aufgrund einer progredienten Herzinsuffizienz vermindert und die Sterblichkeit signifikant reduziert werden (12, 64). Die Mortalitätsrate konnte in klinischen Studien um 20%, die Morbiditätsrate um 35% gesenkt werden (23). Sie verbessern Symptomatik und Belastungstoleranz der Patienten und tragen somit zu einer erhöhten Lebensqualität der Betroffenen bei (58, 12, 64, 35). Dabei sollte eine einmal begonnene Behandlung mit ACE-Hemmern bei herzinsuffizienten Patienten beibehalten werden, da auch langfristig (Studienergebnisse über 5-12 Jahre) eine Verbesserung der Überlebensrate nachweisbar ist (19).

Ähnliche Erfolge lassen sich durch eine Therapie mit Betablockern erzielen. In größeren und kleineren randomisierten Studien wurde an über 15 000 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz additiv zu einer ACE-Hemmer-Basismedikation durch Betablocker eine Senkung der Gesamtsterblichkeit, der kardiovaskulären Sterblichkeit, der Inzidenz des plötzlichen Herztodes und der Todesfälle aufgrund einer Progression der Herzinsuffizienz nachgewiesen (10, 28, 36, 42, 50).

In drei groß angelegten Studien bei Patienten mit systolischer Dysfunktion konnte durch Gabe von Betablockern die Mortalität durchschnittlich um 35% und die Morbidität um 38% reduziert werden (10, 28, 11).

Herzglykoside führen durch ihre positiv inotropen Eigenschaften am Herzen zu einer Erhöhung des Schlagvolumens mit konsekutiver Senkung des enddiastolischen Ventrikeldruckes. Sie können bei additiver Gabe zu ACE-Hemmern und Diuretika die Symptomatik von Patienten mit systolischer linksventrikulärer Dysfunktion verbessern und die Hospitalisationsraten senken. Bei Patienten mit tachyarrhythmischem Vorhofflimmern dienen sie außerdem der Frequenzkontrolle.

Diuretika sind bei jeder Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention (z. B. periphere Ödeme, Lungenstauung) indiziert. Sie führen zu einer schnellen symptomatischen Besserung mit Abnahme der pulmonalen Stauung.

Aldosteronantagonisten wirken diuretisch durch eine verminderte Rückresorption von Natrium in den distalen Tubuli der Niere. Werden sie zusammen mit Schleifendiuretika eingenommen, können sie im Sinne einer sequenziellen Nephronblockade die Diurese potenzieren. Sie wirken wie ACE-Hemmer und Betablocker prognoseverbessernd.

Neben der medikamentösen Standardtherapie zählen kardiochirurgische Bypass- oder Klappenoperationen sowie interventionelle Maßnahmen mit Ballonkathetern und Stents je nach Grunderkrankung zur therapeutischen Strategie. So konnte beispielsweise in mehreren Beobachtungsstudien belegt werden, dass eine Mitralklappenrekonstruktion auch bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion und hochgradiger, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz zu einer deutlichen symptomatischen Besserung führen kann (24, 59). Auch eine Bypass-Operation kann bei ausgewählten Patienten mit Ischämienachweis zu einer Verbesserung der Beschwerden und der Auswurfraction führen.

Der Kausaltherapie der Herzinsuffizienz kommt insgesamt eine große Bedeutung zu. Viele schwerkranke Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im terminalen Stadium können jedoch nur noch auf eine Herztransplantation hoffen. Aufgrund des Mangels an Spenderorganen lässt sich diese Möglichkeit allerdings nur für eine geringe Zahl an Herzinsuffizienzpatienten realisieren.

Zunehmend etabliert sich seit einigen Jahren die Stimulation mit speziellen Schrittmachersystemen (kardiale Resynchronisationstherapie) als neue Behandlungsoption für Patienten mit chronischer Herzschwäche. Bei einigen Patienten arbeiten die beiden Herzkammern aufgrund der Herzinsuffizienz nicht mehr simultan. Durch einen speziellen Schrittmacher kann die Schlagabfolge in der rechten und linken Herzkammer wieder aufeinander abgestimmt werden, was zu einer deutlichen Verbesserung der Pumpleistung des Herzens führt und die Verschlechterung des Krankheitsbildes aufhalten kann.

Die Resynchronisationstherapie durch biventrikuläre Stimulation kommt jedoch nur für rund ein Viertel der Herzinsuffizienzpatienten überhaupt in Frage. Die Verminderung von Symptomatik und Sterblichkeit durch den Einsatz dieses Schrittmachersystems ist nur bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion ($EF < 35\%$), Sinusrhythmus,

Linksschenkelblock oder echokardiographischem Nachweis einer ventrikulären Dyssynchronie und breitem QRS-Komplex (>120 ms), die auch unter optimaler Therapie schwer symptomatisch (NYHA III–IV) sind, bewiesen.

1.8. Prognose für Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Prognose der Herzinsuffizienz unter der herkömmlichen Therapie ist seit Jahren gleich schlecht. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt niedriger als bei vielen malignen Tumoren. Zwei Jahre nach Diagnosestellung versterben 37% der Männer und 38% der Frauen; nach fünf Jahren beträgt die Mortalität sogar über 50%. Auch bei Patienten ohne klinische Beschwerden oder nur mit milden Symptomen betragen die Mortalitätsraten 5 pro 100 Personenjahre (63). Die chronische Herzinsuffizienz hat stadienabhängig nach einem Krankheitsverlauf über Wochen und Monate eine hohe Letalität von 20-30% pro Jahr (30).

Es wird deutlich, dass man sich intensiver als bisher um die Therapie der arteriellen Hypertonie, die Prophylaxe ischämischer Herzkrankheiten und die Verhinderung eines Myokardinfarktes als Ursachen für die Entstehung einer Herzinsuffizienz bemühen muss. Ist der Myokardinfarkt bereits eingetreten, sind ein Hochdruckherz oder eine dilatative Kardiomyopathie dekompenziert, muss der Erhalt oder die Wiederherstellung einer ausreichenden Pumpfunktion des Herzens gewährleistet werden. Es gilt, das Remodeling- die linksventrikuläre Dilatation mit kugeliger Umformung und konsekutiver Funktionseinschränkung des linken Ventrikels- zu verlangsamen oder ganz zu verhindern.

Die Weiterentwicklung neuer Therapieoptionen ist wünschenswert und dringend erforderlich.

1.9. Stand der Forschung im Bereich adulter Stammzellen

Als Stammzellen werden diejenigen Zellen bezeichnet, die neben ihrem Potenzial sich in reifere Stadien und verschiedene Zellreihen differenzieren zu können, noch die Fähigkeit besitzen, sich selbst zu erneuern, ohne dabei ihre Pluripotenz einzubüßen. 1998 isolierten die Arbeitsgruppen um Thompson (76) und Gearhart (62) getrennt voneinander humane Zellen mit den pluripotenten Eigenschaften der embryonalen Stammzellen. Diese Leistung eröffnete den Weg für die Stammzelltherapie im klinischen Kontext: Ersatz von erkranktem oder degeneriertem Zellgewebe und Organen.

Neben den pluripotenten embryonalen Stammzellen besteht die Gruppe der postembryonalen Stammzellen. Sie umfasst fetale, neonatale und adulte Stammzellen, die nach Beendigung der Embryonalentwicklung im Organismus vorkommen.

Die adulten Stammzellen differenzieren zu Vorläuferzellen (Progenitorzellen), die eine begrenzte Fähigkeit zur Replikation und Differenzierung haben (9) und daher nicht mehr als pluripotent, sondern nur noch als multipotent bezeichnet werden. In den letzten Jahren wurden adulte determinierte Stammzellen oder Vorläuferzellen in verschiedensten Geweben wie Knochenmark, Gehirn und Leber sowie im peripheren Blut gefunden. Adulte Stammzellen und Vorläuferzellen besitzen die Fähigkeit der Selbsterneuerung und Differenzierung in organspezifische Zellarten (53). Die Transplantation dieser Zellen in vivo könnte Teile eines Organsystems regenerieren. Die determinierten adulten Stammzellen und Vorläuferzellen haben gegenüber den embryonalen Stammzellen in Hinblick auf ihre therapeutische Applikation zur Gewebsregeneration Vorteile. Sie können autolog transplantiert werden ohne dass eine Immunantwort des Körpers hervorgerufen wird. Da sie auf die Zellarten des Zielorgans determiniert sind, differenzieren sie spontan in vitro unter kontrollierten Bedingungen in spezifische Zellreihen und haben dann die Fähigkeit, Organe in vivo zu regenerieren, während für die embryonalen Stammzellen eine Differenzierung in andere Zelltypen nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

Tomita und Mitarbeiter konnten zeigen, dass sich mononukleäre Knochenmarkszellen in Herzmuskelzellen differenzieren können. Die in eine tierexperimentell induzierte Myokardnarbe injizierten mononukleären Knochenmarkszellen exprimieren nach 3 Wochen spezifische myokardiale Proteine wie Troponin I (77).

Durch die Transplantation autologer Stammzellen des Knochenmarks in einen infarzierten Herzmuskel kann eine Verringerung des Narbendefektes erreicht werden (37). Die bisherigen tierexperimentellen Untersuchungen mit autologen Stammzellen konnten zeigen, dass es zu einer geringeren Ausbildung des Narbendefektes nach einem akuten Herzinfarkt kommt und dass sich die Funktion des geschädigten Herzmuskels weitgehend wieder herstellen lässt (5, 40). Bei chronischer Myokardischämie konnte eine Verbesserung der Kollateralperfusion und der regionalen Pumpfunktion nachgewiesen werden (20).

Orlic und Mitarbeiter konnten erstmals am Tiermodell zeigen, dass mononukleäre Knochenmarkszellen infarziertes Myokard regenerieren. Sie applizierten die aus dem Knochenmark der Maus gewonnenen Stammzellen intramyokardial in noch vitales Gewebe in der Randzone eines induzierten Herzinfarktes. Nach 9 Tagen ließen sich im Infarktzenrandbereich sowie im Infarktreal selbst die applizierten Zellen histologisch nachweisen. Sie exprimierten spezifische zelluläre Herzmuskelproteine wie alpha-Actin, bestimmte interzelluläre Proteine und spezifische Kardiomyozyten-Kernzellproteine. Die Differenzierung der Stammzellen ging mit einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion einher (47, 48).

Humane periphere mononukleäre Zellen können nach in vitro Differenzierung in endotheliale Vorläuferzellen am Herzen eine Angiogenese (Gefäßneubildung) und konsekutiv eine Verbesserung der Herzleistung induzieren (34).

Im Rattenmodell wurde die linke Koronararterie der Tiere zur Induktion eines Myokardinfarktes ligiert, um anschließend endotheliale Vorläuferzellen, die sich in vitro aus mononukleären peripheren Blutzellen differenziert hatten, intravenös zu applizieren. Die Kapillardichte nahm zu und es entwickelte sich nur eine kleine Narbe. Echokardiographisch ließ sich eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion nachweisen (74).

Im Tiermodell konnte nach der intrakoronaren Infusion von Knochenmarkstromazellen ihre Inkorporation in die Randzone des Infarkts wie in die Infarkttnarbe selbst nachgewiesen werden. In Abhängigkeit des Mikromilieus differenzierten die infundierten Zellen im Infarktzenrandbereich in normale Kardiomyozyten und in der Infarkttnarbe zu Fibroblasten. Die im Knochenmarkstroma enthaltenen Endothel-Progenitorzellen tragen zur Neovaskularisation in der Postinfarktphase bei (78, 79).

Im Gegensatz zur Akuttherapie, wo eine schnelle Stammzellproliferation vonnöten ist, um durch raschen Aufbau von physiologischen Muskel- und Gefäßstrukturen das

Remodeling am Herzen weitestgehend zu verhindern, erscheint bei chronischen Myokardschäden ein langsamer aber dafür kontinuierlicher Zellaufbau geeigneter.

Im Rahmen der Zellersatztherapie bei chronischer ischämisch bedingter Herzinsuffizienz lag der Schwerpunkt bislang auf der Verwendung von Kardiomyozyten oder Skelettmuskelzellen. Hierbei traten jedoch verschiedene Probleme auf. Fetale Kardiomyozyten beispielsweise scheinen sehr sensibel auf Ischämie zu reagieren und bezüglich der Anwendung beim Menschen treten ethische und politische Fragestellungen in der Vordergrund (56).

Nach intramyokardialer Transplantation bilden aus autologer Skelettmuskulatur gewonnene Vorläuferzellen (Satellitenzellen) reife Skelettmuskelzellen, die jedoch keine kardiospezifischen Gene exprimieren. Eine physiologische Anpassung der transplantierten Gewebestruktur im Myokard erfolgt somit nicht (54).

Der Einsatz von autologen Knochenmarkzellen bei der Therapie einer chronischen Myokardischämie scheint ein viel versprechender Ansatz zu sein.

So konnte im Schweinemodell gezeigt werden, dass nach transendokardialer Transplantation von autologen Knochenmarkzellen in chronisch ischämische Myokardareale eine Verbesserung von Kollateralperfusion und regionaler Pumpfunktion auftrat. Vier Wochen nachdem der Ramus circumflexus der linken Koronararterie verschlossen worden war, wurde 14 Hausschweinen entweder frisch gewonnenes Knochenmark (n=7) oder heparinisierte Kochsalzlösung (n=7) transendokardial in das ischämische Myokard injiziert. Nach vier Wochen verbesserte sich in der Zelltherapiegruppe die regionale Perfusion durch Kollateralbildung signifikant im Gegensatz zu gleich bleibenden Befunden in der Kontrollgruppe. Signifikante Verbesserungen der regionalen Kontraktion des ischämischen Myokards zeigten sich ebenfalls ausschließlich in der Zelltherapiegruppe. Verantwortlich für diese Resultate ist nach Meinung der Autoren die Freisetzung von angiogenen Wachstumsfaktoren wie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), welche verstärkt in den Knochenmarkkulturen nachgewiesen werden konnten. Die verbesserte Perfusion wiederum bedingte die gesteigerte regionale Kontraktion (20).

Hamano und Mitarbeiter legten in einer klinischen Studie dar, dass bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit die intramyokardiale Applikation von autologen mononukleären Stammzellen eine Angiogenese induziert. Autologe Knochenmarkzellen wurden während der Bypassoperation bei fünf Patienten sicher in

ischämisches Myokard injiziert, das nicht mit einem Bypass versorgt werden konnte. Bei drei Patienten zeigte sich szintigraphisch eine verbesserte Perfusion im behandelten Myokardareal. Angiographisch konnten an dieser Stelle neu gebildete Kollateralgefäße nachgewiesen werden (25).

Die dargelegten Ergebnisse zeigen, dass die Umsetzung von Zellersatztherapieverfahren in klinische Studien möglich und bereits realisiert ist.

Auch nach akutem Myokardinfarkt und bezüglich der chronischen koronaren Herzerkrankung erscheint der Einsatz von autologen Knochenmarkzellen erfolgversprechend. Die Zellgewinnung ist durch einen Routineeingriff möglich und ist weder mit ethischen noch mit immunologischen Problemen behaftet.

Die Düsseldorfer Arbeitsgruppe konnte mittels intrakoronarer Applikation von mononukleären Knochenmarkzellen nach akutem Myokardinfarkt bei insgesamt dreißig Patienten signifikante Verbesserungen der regionalen Pumpfunktion sowie eine Reduktion des geschädigten Herzmuskelareals erzielen (69, 70). Bei weiteren zehn Patienten mit im Mittel 18-22 Monate alten Myokardinfarkten und myokardialer Pumpfunktionsstörung konnte gezeigt werden, dass auch dieses Patientenkollektiv von der intrakoronaren Transplantation autologer Knochenmarkzellen profitierte. Es ließ sich eine Besserung der linksventrikulären Pumpfunktion und sowohl subjektiv als auch objektiv eine Steigerung der Leistungsfähigkeit nachweisen (69, 70, 8).

Die selektive intrakoronare Transplantation von mononukleären Knochenmarkzellen zur akuten Infarkttherapie und bei der chronischen koronaren Herzkrankheit beim Menschen ist sicher und therapiewirksam und kann ohne Komplikationen oder Nebenwirkungen reproduzierbar durchgeführt werden (69, 70, 8, 72).

1.9.1. Fragestellung

Es stellt sich die Frage, inwieweit auch Patienten im weit fortgeschrittenem Stadium einer Herzinsuffizienz (NYHA Stadium III) auf dem Boden einer dilatativen Kardiomyopathie- nach abgelaufener Myokarditis, lange bestehender arterieller Hypertonie oder bei hypertrophischer Kardiomyopathie- von der selektiven intrakoronaren Transplantation autologer mononukleärer Knochenmarkzellen profitieren.

Ist auch bei diesem Patientenkollektiv die Transplantation der Knochenmarkzellen sicher?

Führt die Therapie auch bei Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer Kardiomyopathie zu einer Verbesserung der Pumpfunktion des Herzens? Kann die Wirksamkeit der Zelltherapie durch ischämische Triggerung eventuell sogar gesteigert werden?

Ist die additive selektive intrakoronare Transplantation autologer mononukleärer Stammzellen der alleinigen medikamentösen Standardtherapie bei chronischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer Kardiomyopathie signifikant überlegen?

In einer Phase II Studie nach ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) und GCP (Good Clinical Practice) Richtlinien sollen diese Fragen beantwortet werden.

2. Methodik

2.1. Patientenkollektiv

In die Studie wurden 54 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im NYHA Stadium III auf dem Boden einer Kardiomyopathie eingeschlossen. Bei allen Patienten bestand aufgrund der progredienten klinischen Beschwerdesymptomatik die Indikation zu einer invasiven kardialen Diagnostik.

2.1.1. Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im NYHA Stadium III auf dem Boden einer Kardiomyopathie mit deutlich reduzierter Pumpfunktion im Alter zwischen 20 und 70 Jahren. Zuvor wurde koronarangiographisch eine koronare Makroangiopathie ausgeschlossen. Weiteres Einschlusskriterium war eine bereits optimierte leitliniengerechte medikamentöse Herzinsuffizienz Standardtherapie bestehend aus ACE-Hemmer (oder AT II Rezeptorantagonist), Betablocker, Diuretikum und Digitalis. Die deutlich reduzierte linksventrikuläre Auswurfleistung konnte entweder aufgrund einer global eingeschränkten Pumpfunktion oder aufgrund großflächiger jedoch regional betonter linksventrikulärer Dysfunktion bestehen.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit akuter kardialer Dekompensation, akuter Myokarditis, ischämischer Kardiomyopathie auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung, relevanter Klappenerkrankung oder kongenitalen kardialen Erkrankungen. Weitere Ausschlusskriterien waren Transaminasenwerte oberhalb des dreifachen des Normwertes, ein Kreatininwert über 1,5mg/dl, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, bekannte HIV-, Hepatitis B-, Hepatitis C- oder Lues-Infektion sowie hämatologische Grunderkrankungen. Frauen im gebärfähigen Alter und schwangere Frauen wurden nicht in die Studie aufgenommen. Eine fehlende Compliance des Patienten war ebenfalls ein Ausschlusskriterium.

2.2. Untersuchungsplan

Patienten mit deutlicher Pumpfunktionsstörung wurden invasiv untersucht. Zur weiterführenden myokardialen Abklärung der Ursache der Herzinsuffizienz wurde bei Kardiomyopathie unklarer Genese oder bei Verdacht auf Myokarditis eine bzw. zwei Myokardbiopsien aus dem rechtsventrikulärem Septum entnommen und anschließend morphologisch, histologisch, pathologisch, sowie molekularbiologisch untersucht.

Waren eine Kausaltherapie der Herzinsuffizienz und/oder eine kardiale Resynchronisationstherapie nicht möglich oder führten sie zu keiner Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion bzw. Leistungssteigerung, erfolgte zunächst eine Optimierung der medikamentösen Standard-Herzinsuffizienztherapie.

Kam es in den folgenden drei Monaten unter der optimierten Standardtherapie zu keiner symptomatischen und objektivierbaren Verbesserung der linksventrikulären Auswurffraktion, erfolgte die Aufklärung des Patienten/ der Patientin über die Möglichkeit einer additiven intrakoronaren selektiven Transplantation autologer mononukleärer Knochenmarkzellen. Die Patienten, die diese Option ablehnten, wurden konservativ medikamentös weiterbehandelt und dienten im Verlauf als Kontrollkollektiv.

In beiden Kollektivgruppen wurden invasiv und nicht-invasiv Befunde erhoben. Dies waren Ruhe-EKG, 24-Stunden-Langzeit-EKG, Belastungs-EKG, Echokardiographie, Stressechokardiographie, Lävokardiogramm, Koronarangiogramm, Einschwemm-katheteruntersuchung und Spiroergometrie. Es wurden nur Untersuchungen vorgenommen, die, abgesehen von dem mit der Knochenmarktransplantation zusammenhängenden Applikations- und Therapieverfahren in der Zelltherapiegruppe, ohnehin zur Erfassung, weiterführenden Abklärung und zur Verlaufskontrolle der linksventrikulären Pumpfunktion erforderlich waren.

2.2.1. Untersuchungstechniken

2.2.1.1. Ruhe- und Belastungs-Elektrokardiogramm

Bei allen Patienten wurden eine konventionelle 12-Kanal-EKG Ableitung und ein Belastungs-EKG durchgeführt. Die Belastung erfolgte ab einer Belastungsstufe von 25 Watt mit einer Steigerung um jeweils 25 Watt nach jeweils 2 Minuten. Abbruchkriterien waren Erreichen der maximalen Ausbelastungsfrequenz, signifikante ST-Strecken-Senkungen, klinische Beschwerden wie Angina pectoris, Dyspnoe, körperliche Erschöpfung sowie ventrikuläre Rhythmusstörungen und ein kritischer Anstieg bzw. Abfall des Blutdrucks unter Belastung.

2.2.1.2. Echokardiographie

Die Ultraschalluntersuchungen erfolgten mit einem Toshiba Ultraschallgerät, Modell Powervision, wobei ein elektronischer Sektor Scanner mit gepulstem Doppler (PW) bei einer Schallkopf-Frequenz von 2,5 MHz zur Anwendung kam.

Neben den Dimensionen des linken Vorhofs und der linken Kammer sowie der systolischen und diastolischen Wanddicke, wurde auch die linksventrikuläre Muskelmasse berechnet (13).

Zusätzlich wurde die Verkürzungsfraction (fractional shortening, FS) zur Einschätzung der linksventrikulären Funktion während einer stressechokardiographischen Untersuchung nach der Formel $FS = \frac{LV\ EDD - LV\ ESD}{LV\ EDD} \times 100$ [%] ermittelt.

$$LV\ EDD$$

2.2.1.3. Herzkatheteruntersuchung

Bei allen Patienten wurde ein Lävokardiogramm mit selektiver Koronarangiographie nach der Judkins-Technik mit Standardprojektionen sowie eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Messung des Herzzeitvolumen und des Cardiac Index durchgeführt.

Nach der Koronarangiographie wurden die arterielle und venöse Schleuse auf Station entfernt, die Punktionsstelle bis zum Stillstand der Blutung manuell und dann für weitere 6 Stunden mit einem Sandsack komprimiert.

Zur Ermittlung der globalen Ventrikelfunktion wurde die linksventrikuläre Ejektionsfunktion mit einem Computerprogramm (Cardio 500, Firma Siemens) nach der Flächen-Längen Methode bestimmt.

Das enddiastolische (EDV) und endsystolische Volumen (ESV) sowie die Ejektionsfraktion (EF) [$EF=(EDV-ESV):EDV$] wurden ebenfalls errechnet (14).

2.2.1.4. Spiroergometrie

Bei steigender körperlicher Belastung auf dem Fahrradergometer erfolgte die Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme (max. VO_2) und der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO_{2AT}) nicht invasiv durch Atemgasanalyse. Max. VO_2 steht nach dem Fick'schem Prinzip in linearem Verhältnis zum maximalen Herzzeitvolumen ($HZV=VO_2:AVDO_2$) und ist der Goldstandard zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

2.3. Gewinnung und Aufarbeitung der Knochenmarkzellen

Nach ausführlicher Aufklärung über das Vorgehen, das Ziel und mögliche Komplikationen und nach Einverständniserklärung seitens des Patienten wurde in Linksseitenlage 80-120ml heparinisiertes Knochenmarkblut aus zwei Punktionsstellen aus dem Beckenkamm (Spina iliaca posterior superior) entnommen. Zudem wurde 60 ml peripheres heparinisiertes Blut zur Gewinnung von autologem Plasma gewonnen. Die Aufarbeitung der Zellen erfolgte unter GMP-konformen Kriterien im Institut für Zelldiagnostik und Zelltherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Ziel war dabei, aus autologem Knochenmarkspunktat des Patienten eine Anreicherung an mononukleären Zellen zu erzielen. Nach vier Stunden Aufarbeitung wurden die Zellen mit steriler heparinierter Kochsalzlösung in eine 20ml Spritze aufgenommen und dem Patienten im Herzkatheterlabor intrakoronar injiziert. Die Heparinisierung erfolgte, um Zell-Clotting und Mikroembolien während der Herzkatheteruntersuchung zu vermeiden. Ein geringer Teil der mononukleären Knochenmarkzellen wurde für die Zellcharakterisierung genutzt. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden bei der Zellaufarbeitung Viabilitätsmessungen und Sterilitätstests durchgeführt.

2.3.1. Applikation der Knochenmarkszellen

Die intrakoronare Transplantation der autologen mononukleären Knochenmarkszellen erfolgte im Rahmen einer zweiten invasiven Untersuchung. Mittels einer Ballon-Spezialtechnik, der Niedrig-Druck-PTCA, wurde jeweils 10 ml der Stammzellsuspension fraktioniert via Ballonkatheter in die linke und rechte Koronararterie injiziert. Die Niedrig-Druck-PTCA gewährleistet einen intrakoronaren Verschluss ohne einen Blutrückstrom nach proximal. Dadurch wurde eine Verlängerung der Kontaktzeit der als intrakoronares Depot infundierten Stammzellen mit der Koronargefäßwand erreicht. Der Ballon des speziellen Over-the-Wire Ballonkatheters besitzt mehrere seitliche Applikationsöffnungen, über welche die Injektion der Zellsuspension möglich war. Während der Stammzellapplikation wurde niedrig dosiert intravenös Dobutamin infundiert (10 µg/kg KG/min) mit dem Ziel, die Herzfrequenz um 20 Schläge pro Minute zu erhöhen (45). Dadurch sollte ein „enhanced environment“ im Herzen geschaffen werden, das die Effizienz der intrakoronaren Stammzelltherapie weiter steigert (16). Desweiteren wurden 2 Ampullen Persantin (Dipyridamol) intravenös verabreicht, um die Blutgerinnung zu hemmen und die Koronargefäße während der Stammzellapplikation zu erweitern. Zusätzlich wurden jeweils kurz vor Applikation der Stammzellen 140.000 I.E. Makroalbuminaggregat intrakoronar injiziert, um einen sofortigen Abfluss der Stammzellen über das Koronargefäß zu verhindern.

Während der Untersuchung wurde fortwährend ein EKG abgeleitet und der Blutdruck gemessen. Die Patienten wurden nach intrakoronarer Applikation der Stammzellen prophylaktisch auf der Intensivstation für etwa 8 Stunden rhythmologisch und hämodynamisch überwacht.

Nach der intensivmedizinischen Überwachung wurden die Patienten auf die kardiologische Normalstation zurückverlegt. Nach drei Tagen wurden sie dann mit der vorbestehenden medikamentösen Herzinsuffizienz-Standardtherapie (ACE-Hemmer, Betablocker, Diuretikum und Digitalis) nach Hause entlassen.

2.4. Überwachung der Patienten

Vor und drei Monate nach intrakoronarer Infusion der autologen mononukleären Knochenmarkzellen erfolgte neben den nicht-invasiven Untersuchungen wie Ruhe-EKG, Belastungs-EKG, Langzeit-EKG, Echokardiographie, Stressechokardiographie und Spiroergometrie auch eine invasive Verlaufskontrolle. Diese umfasste eine Koronarangiographie, eine Lävokardiographie und eine Rechtsherzkatheteruntersuchung. Die Verlaufskontrolle diente der Langzeitkontrolle der Kontraktionsstörung und der Auswurffraktion des linken Ventrikels.

2.4.1. Sicherheits- und Effektivitätsparameter

Über den Studienzeitraum von drei Monaten wurden fortlaufend Sicherheitsparameter erhoben.

An Laborparametern wurden Differentialblutbild, Quickwert, PTT (Partielle Thromboplastinzeit), Fibrinogen, CK (Creatin-Kinase), CK-MB (Myokardtyp der Creatinkinase), LDH (Laktat-Dehydrogenase), Troponin I, GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), Gamma GT (Gamma-Glutamyl-Transferase), AP (Alkalische Phosphatase), Amylase, Natrium und Kalium bestimmt und eine Urinanalyse durchgeführt. Als weitere Sicherheitsparameter dienten EKG und die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen (Adverse events).

Die Funktionsdiagnostik erfolgte in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie.

2.5. Endpunkte

- Planimetrisch bestimmte linksventrikuläre Auswurffraktion im Lävokardiogramm
- Linksventrikuläre systolische und diastolische Funktion im Echokardiogramm
- Kontraktilitätsreserve im Stressechokardiogramm
- Maximale Sauerstoffaufnahme in der spiroergometrischen Untersuchung
- Maximale Belastungskapazität auf dem Fahrradergometer (ausgedrückt in metabolischen Äquivalenten: 1MET = 3,5 ml O₂ / kg Körpergewicht / min (52))
- Anzahl der adäquaten Schockabgaben durch den ICD

2.6. Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden mit einem statistischen Software-Programms (SPSS, Version 6.1.) vorgenommen. Die Angaben erfolgten als Mittelwerte mit Standardabweichung. Zum Vergleich der Gruppen wurde der „Kruskal-Wallis Test“ als „One-way ANOVA“-Test herangezogen. Die Gruppen untereinander wurden mit dem U-Test nach Mann und Whitney verglichen. Verteilungen nicht-stetiger Größen wurden mit dem „Chi-Quadrat Test“ untersucht. Stetige Parameter wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Ein signifikanter Gruppenunterschied wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit hinsichtlich der Gleichheit der untersuchten Gruppen von kleiner 5% angenommen.

2.7. Studiendesign

Die Studie wurde konzipiert als Phase II Studie nach ICH und GCP Richtlinien. Primäre Endpunkte waren die Besserung der myokardialen Funktion und Perfusion und die Steigerung der Belastbarkeit der Patienten. Sekundäre Endpunkte waren zu erhebende Sicherheitsparameter.

2.8. Ethik

Eine detaillierte Einverständniserklärung ist als Muster beigefügt. Jeder Patient wurde nach klinischen Kriterien leitliniengerecht behandelt. Eine Ausweitung diagnostischer oder therapeutischer Massnahmen während des Studienablaufs bestand bis auf die Knochenmarkentnahme nicht; diese ist einem kreislaufstabilen Patienten ohne weiteres zumutbar. Eine antigene Wirkung der Knochenmarkszellen konnte ausgeschlossen werden, desgleichen eine Embolisierungsgefahr nach transkoronarer Passage der Zellen sowie nach lokaler Implantation der Zellen in das dilatierte Stenoseareal. Jeder Patient wurde ausführlich über den gesamten Ablauf der Studie und aller Untersuchungen unterrichtet.

2.8. Erwartete Bedeutung

Sollten sich der erwartete Langzeitnutzen und die Sicherheit einer Therapie mit intrakoronar transplantierten autologen mononukleären Knochenmarkszellen ergeben, so könnte diese Therapieform helfen, das Problem der fehlenden Regeneration geschädigten Myokards zu lösen. Neben der günstigen prognostischen Bedeutung, die eine additive Stammzelltherapie durch die Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion hätte, könnte vor allem auch zu einer Lebensqualitätssteigerung der betroffenen Herzinsuffizienz-Patienten beitragen werden.

3. Resultate

3.1. Demographische, klinische und angiographische Patientencharakteristika

Insgesamt wurden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien 54 Patienten untersucht. 27 Patienten erhielten zusätzlich zur bestehenden optimierten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie eine intrakoronare autologe Stammzelltherapie (Gruppe I) und 27 Patienten wurden medikamentös konservativ behandelt (Gruppe II).

Die demographischen, klinischen und angiographischen Basischarakteristika aller Patienten können Tabelle 2 entnommen werden. Bezüglich der Basisdaten zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungskollektiven. In beiden Untersuchungskollektiven wurden jeweils 19 Männer und 8 Frauen eingeschlossen. In Gruppe 1 waren die Patienten im Durchschnitt 52 ± 7 Jahre (45 – 59 Jahre) und die Patienten der Gruppe 2 waren im Durchschnitt 51 ± 6 Jahre (45 - 57 Jahre) alt.

Bei allen Patienten wurde zunächst in der Zeit zwischen erstem und zweitem Untersuchungstermin eine optimale konservative medikamentöse Herzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmer bzw. AT₂-Rezeptorantagonist, Betablocker, Diuretikum und- falls nötig während tachykarder Phasen- Digitalis eingeleitet. Bei keinem der Patienten bestand die Möglichkeit einer Resynchronisationstherapie mittels speziellen Schrittmachersystems, da bei keinem Patienten ein Linksschenkelblock vorlag. Entsprechend den SCD-HeFT Kriterien (7) waren alle Patienten bei einer Auswurffraktion $\leq 35\%$ mit einem ICD (implantierbarer Cardioverter-Defibrillator) versorgt worden.

Die Patienten der Gruppe 1 erhielten im Durchschnitt $113 \pm 8 \times 10^6$ autologe Stammzellen intrakoronar.

Tabelle 2	Gruppe 1	Gruppe 2	p
	Stammzellen	Kontrolle	
	27	27	n.s.
Anzahl der Patienten			
Alter der Patienten [Jahren]	52 \pm 7 Jahre	51 \pm 6 Jahre	n.s.
Anteil der Männer [%]	70,4% [n=19]	70,4% [n=19]	n.s.
Schenkelblock [%]	0% [n=0]	0% [n=0]	n.s.
Versorgung mit ICD [%]	100% [n=27]	100% [n=27]	n.s.
Ausschluß KHK [%]	100% [n=27]	100% [n=27]	n.s.
Ausschluß Myokarditis [%]	100% [n=27]	100% [n=27]	n.s.
Zustand nach kardialer Dekompensation [%]	63% [n=17]	59,2% [n=16]	n.s.
Zustand nach TAA [%]	51,9% [n=14]	48% [n=13]	n.s.
Dominantes Koronargefäß			
RIVA	51,9% [n=14]	55,5% [n=15]	n.s.
RCX	14,7% [n=4]	14,7% [n=4]	n.s.
RCA	33,3% [n=9]	29,5% [n=8]	n.s.
Anzahl der injizierten intrakoronaren autologen Stammzellen (x 10 ⁶)	113 \pm 8	keine	<0.001
Herzinsuffizienztherapie			
Betablocker (%)	100% [n=27]	100% [n=27]	n.s.
ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonist (%)	100% [n=27]	100% [n=27]	n.s.
Diuretikum(%)	100% [n=27]	100% [n=27]	n.s.
Digitalis (%)	59,2% [n=16]	63% [n=17]	n.s.

Tabelle 2 Demographische, klinische und angiographische Patientencharakteristika

3.2. Verbesserung der hämodynamischen Parameter sowie Anstieg der Verkürzungsfraction in der Stammzelltherapiegruppe

3.2.1. Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion mit Anstieg der Ejektionsfraction

Bei den Patienten der Therapiegruppe (Gruppe 1) zeigte sich 3 Monate nach intrakoronarer autologer Stammzelltransplantation eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion mit einem Anstieg der Ejektionsfraction um 10% im Lävokardiogramm. Im Kontrollkollektiv kam es hingegen zu keiner Verbesserung der Ejektionsfraction (Abbildung 1).

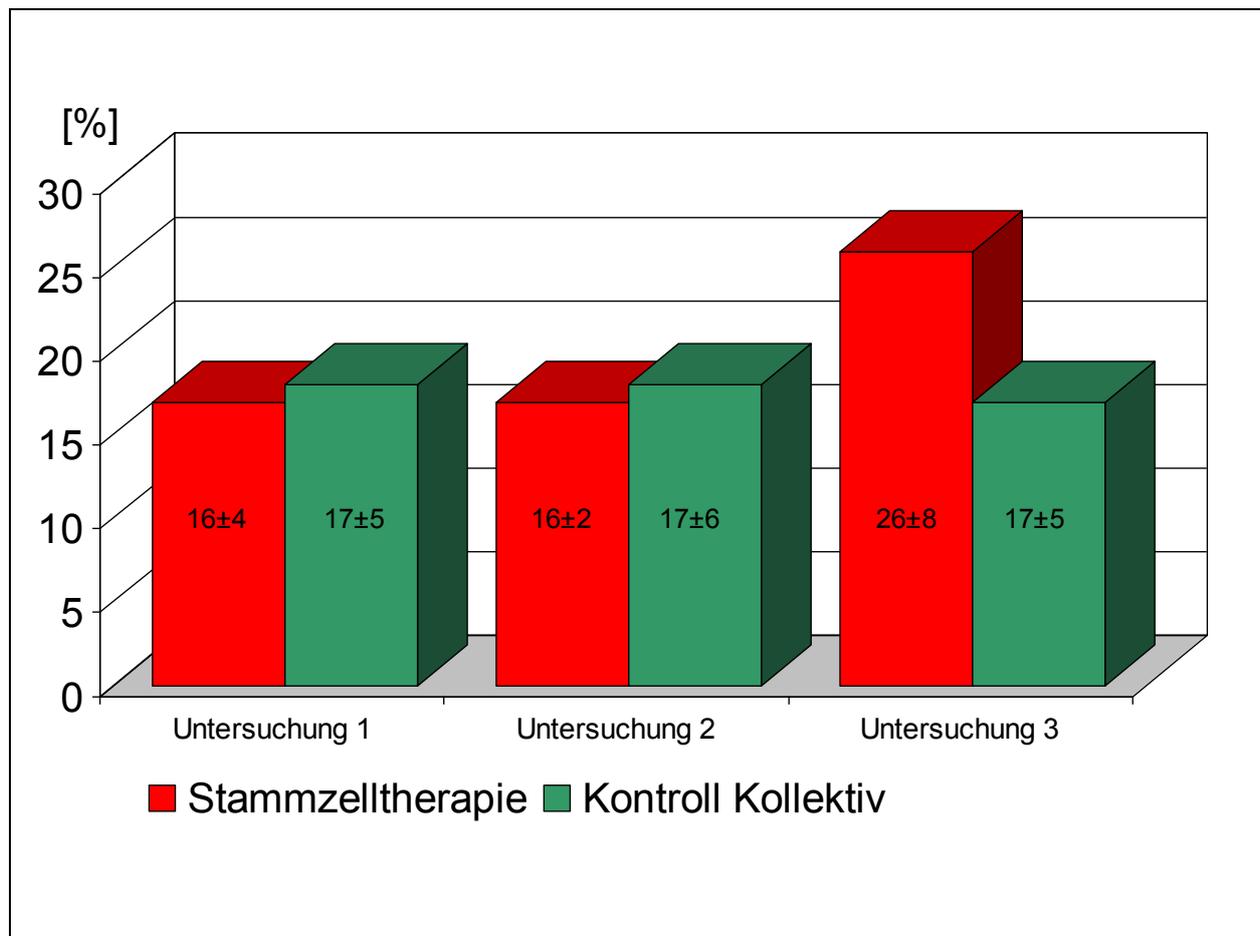


Abbildung 1 Ejektionsfraction in % planimetrisch bestimmt mittels Lävokardiographie

3.2.2. Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers

Während der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser in keiner der Gruppen eine statistisch relevante Veränderung aufzeigte (Abbildung 2), konnten wir in der Zelltherapiegruppe eine Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers um 8,4 mm von initial 64 ± 6 auf 56 ± 2 mm dokumentieren. Im Kontrollkollektiv konnte keine Veränderung des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers nachgewiesen werden (Abbildung 3).

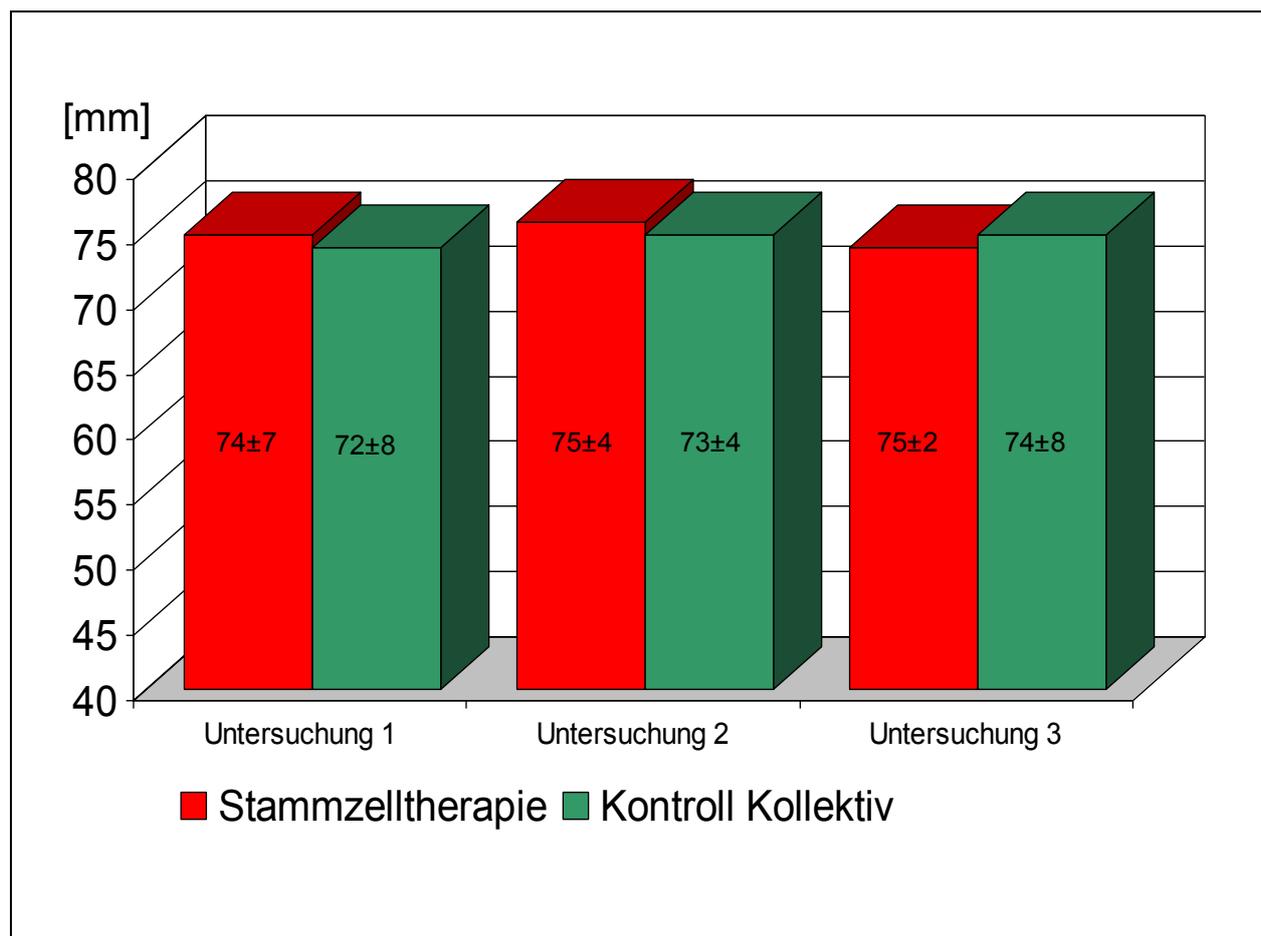


Abbildung 2 Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LV EDD) in mm echokardiographisch ermittelt

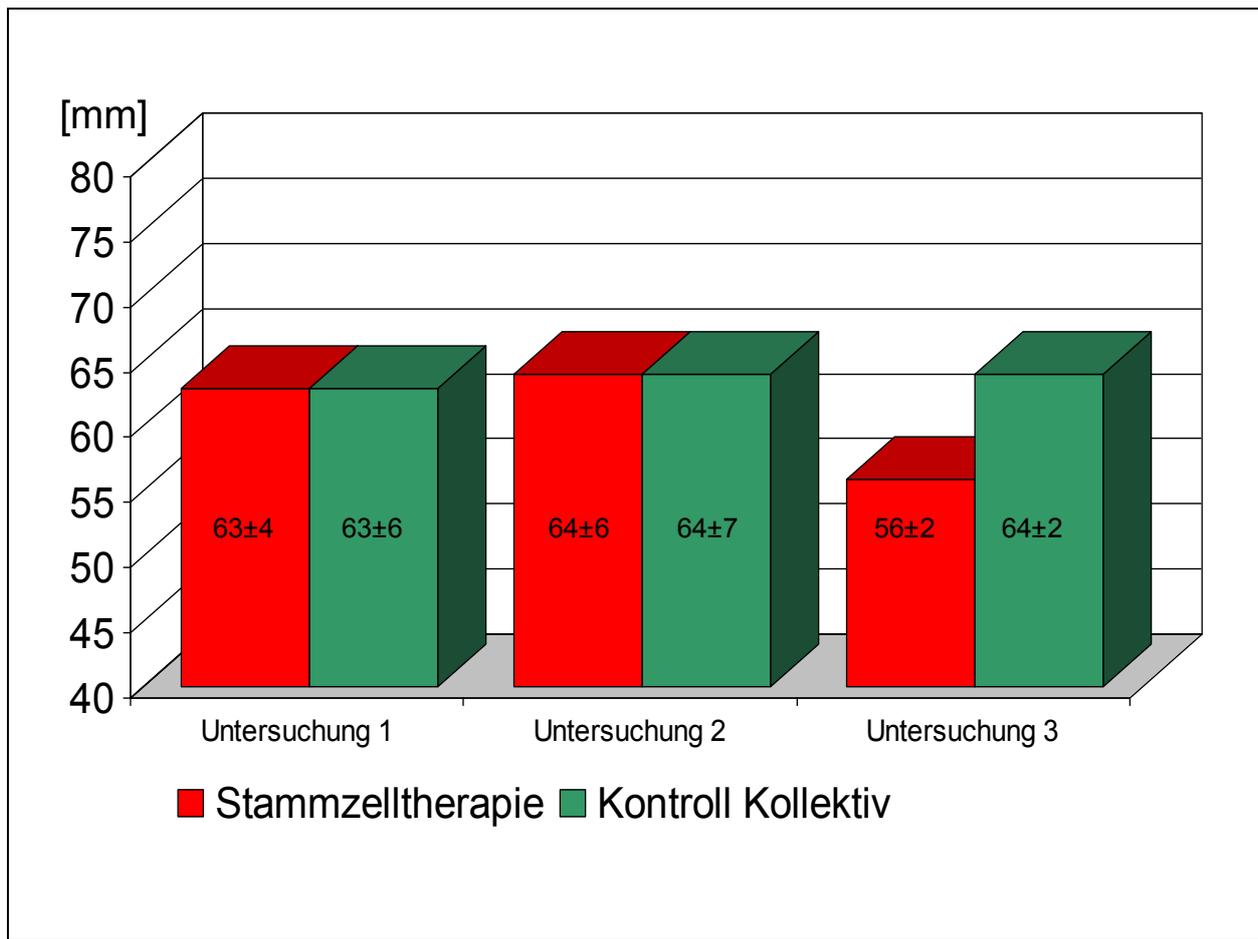


Abbildung 3 Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LV ESD) in mm echokardiographisch ermittelt

3.2.3. Verbesserung des linksventrikulären endsystolischen Volumenindex

Entsprechend ließ sich eine Verbesserung des linksventrikulären endsystolischen Volumenindex von 72 ± 11 ml/m² auf 58 ± 9 ml/m² nachweisen, also um 13,21 ml/m² (Abbildung 4). In der Kontrollgruppe bestand kein signifikanter Unterschied des linksventrikulären endsystolischen Volumenindex zwischen Untersuchung 2 und 3.

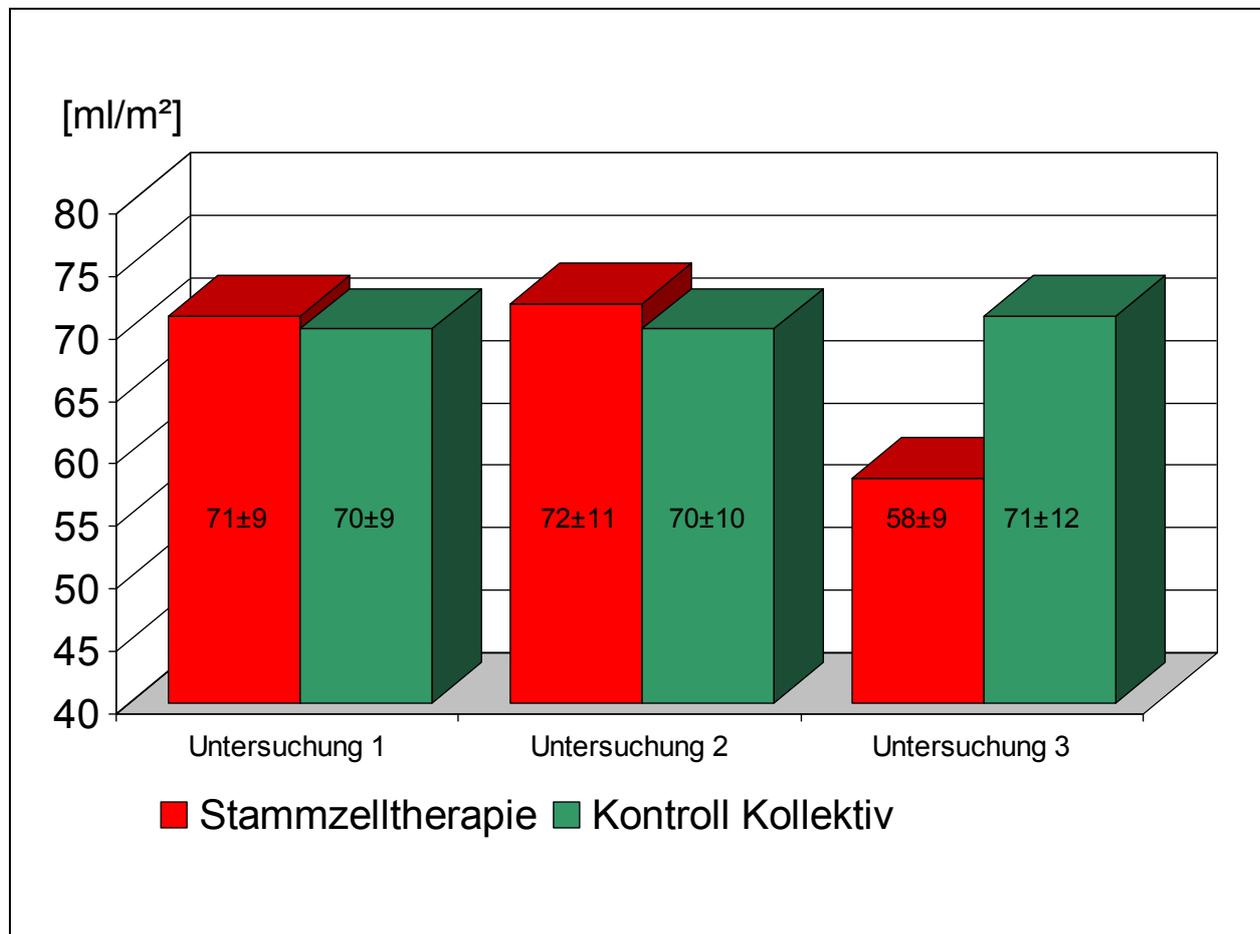


Abbildung 4 Linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex in ml/m² echokardiographisch ermittelt

Tabelle 3	Gruppe 1	Gruppe 1	Gruppe 1	p
	erster Untersuchungstermin	zweiter Untersuchungstermin (anschliessend Gabe von Stammzellen)	3 Monate nach Stammzelltherapie	
	n=27	n=27	n=27	
Auswurf-fraktion [%]	16±4	16±2	26±8	< 0,01
LV EDD [mm]	74±7	75±4	75±2	n.s.
LV ESD [mm]	63±4	64±6	56±2	< 0,01
LV ESVI [ml/m ²]	71±9	72±11	58±9	< 0,01

Tabelle 3 Hämodynamische Resultate der Patienten 3 Monate vor und nach intrakoronarer autologer Stammzelltransplantation

LV EDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

LV ESD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

LV ESVI: linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex

Tabelle 4	Gruppe 2	Gruppe 2	Gruppe 2	p
	erster Untersuchungstermin	zweiter Untersuchungstermin	Kontrolltermin nach 3 Monaten	
	n=27	n=27	n=27	
Auswurf-fraktion [%]	17±5	17±6	17±5	n.s.
LV EDD [mm]	72±8	73±4	74±8	n.s.
LV ESD [mm]	63±6	64±7	64±2	n.s.
LV ESVI [ml/m ²]	70±9	70±10	71±12	n.s.

Tabelle 4 Hämodynamische Resultate der Patienten der Kontrollgruppe

3.2.4. Anstieg der Verkürzungsfraction (Fractional Shortening)

Die Verkürzungsfraction (FS), welche als Parameter zur Einschätzung der linksventrikulären systolischen Funktion diente, verbesserte sich in der Stammzelltherapiegruppe von $25 \pm 4,3\%$ auf $31 \pm 4,6\%$ unter Ruhebedingungen bzw. von $27 \pm 5,2\%$ auf $37 \pm 6,2\%$ unter Belastung während des Stressechokardiogramms. Im Kontrollkollektiv konnte keine signifikante Verbesserung der Verkürzungsfraction nachgewiesen werden (Abbildung 5).

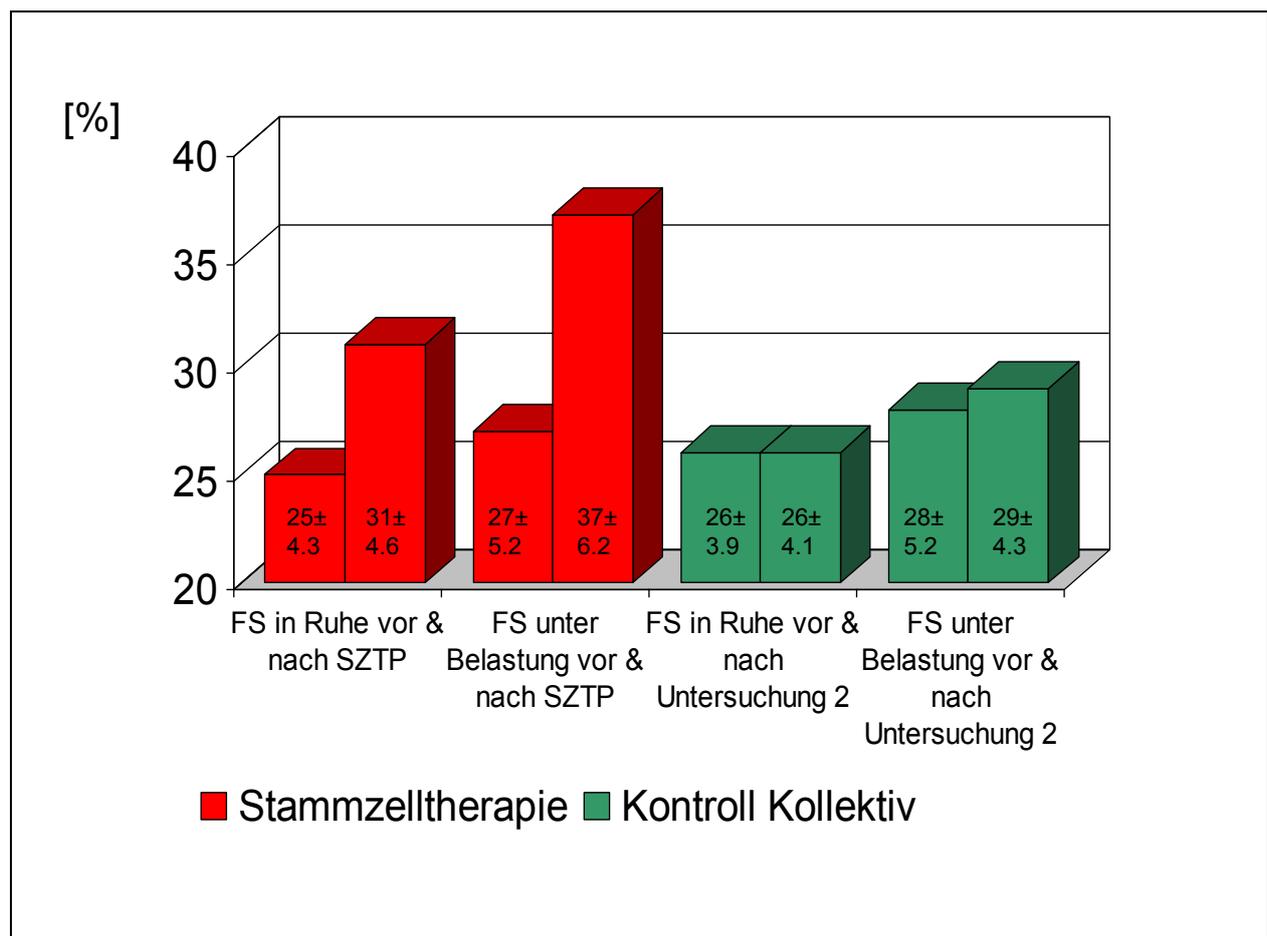


Abbildung 5 Verkürzungsfraction (fractional shortening, FS) gemessen in % während der Stressechokardiographie jeweils bei Ruhe- und Belastung bzw. vor und nach der SZTP (Stammzelltherapie) wobei $FS = \frac{LV\ EDD - LV\ ESD}{LV\ EDD} \times 100$ [%]

LV EDD

Tabelle 5	Gruppe 1	Gruppe 1	Gruppe 1	p
	vor SZTP	nach SZTP	Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion gemessen anhand der Verkürzungsfraction (FS) in %	
	n=27	n=27	n=27	
FS in Ruhe	25 _± 4.3	31 _± 4.6	6 _± 0.3	<0.01
FS unter Belastung	27 _± 5.2	37 _± 6.2	10 _± 1	<0.01
	Gruppe 2	Gruppe 2	Gruppe 2	p
	vor Untersuchung 2	nach Untersuchung 2	Verkürzungsfraction (FS) in %	
	n=27	n=27	n=27	
FS in Ruhe	26 _± 3.9	26 _± 4.1	0 _± 0.2	n.s.
FS unter Belastung	29 _± 4.3	28 _± 5.2	1 _± 0.9	n.s.

Tabelle 5 Verkürzungsfraction (fractional shortening, FS) gemessen in % während der Stressechokardiographie jeweils bei Ruhe- und Belastung bzw. vor und nach der SZTP (Stammzelltherapie) wobei $FS = \frac{LV\ EDD - LV\ ESD}{LV\ EDD} \times 100$ [%]

LV EDD

3.3. Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Auch die funktionellen Parameter der Leistungsfähigkeit zeigten in der Stammzelltherapiegruppe bereits 3 Monate nach der intrakoronaren autologen Stammzelltherapie eine signifikante Verbesserung.

3.3.1. Verbesserung der Leistungsfähigkeit auf dem Fahrradergometer

Bereits 3 Monate nach intrakoronarer Stammzelltherapie konnten 23 von 27 Patienten (85,2%) der Zelltherapiegruppe auf dem Fahrradergometer 75 Watt im Sitzen treten. Lediglich 3 Patienten (11,1%) brachen nach 1 Minute bei 50 Watt und 1 Patient (3,7%) bei 25 Watt den Belastungstest ab. Im Kontrollkollektiv konnten nur drei Patienten (11,1%) 50 Watt treten (Abbildung 6).

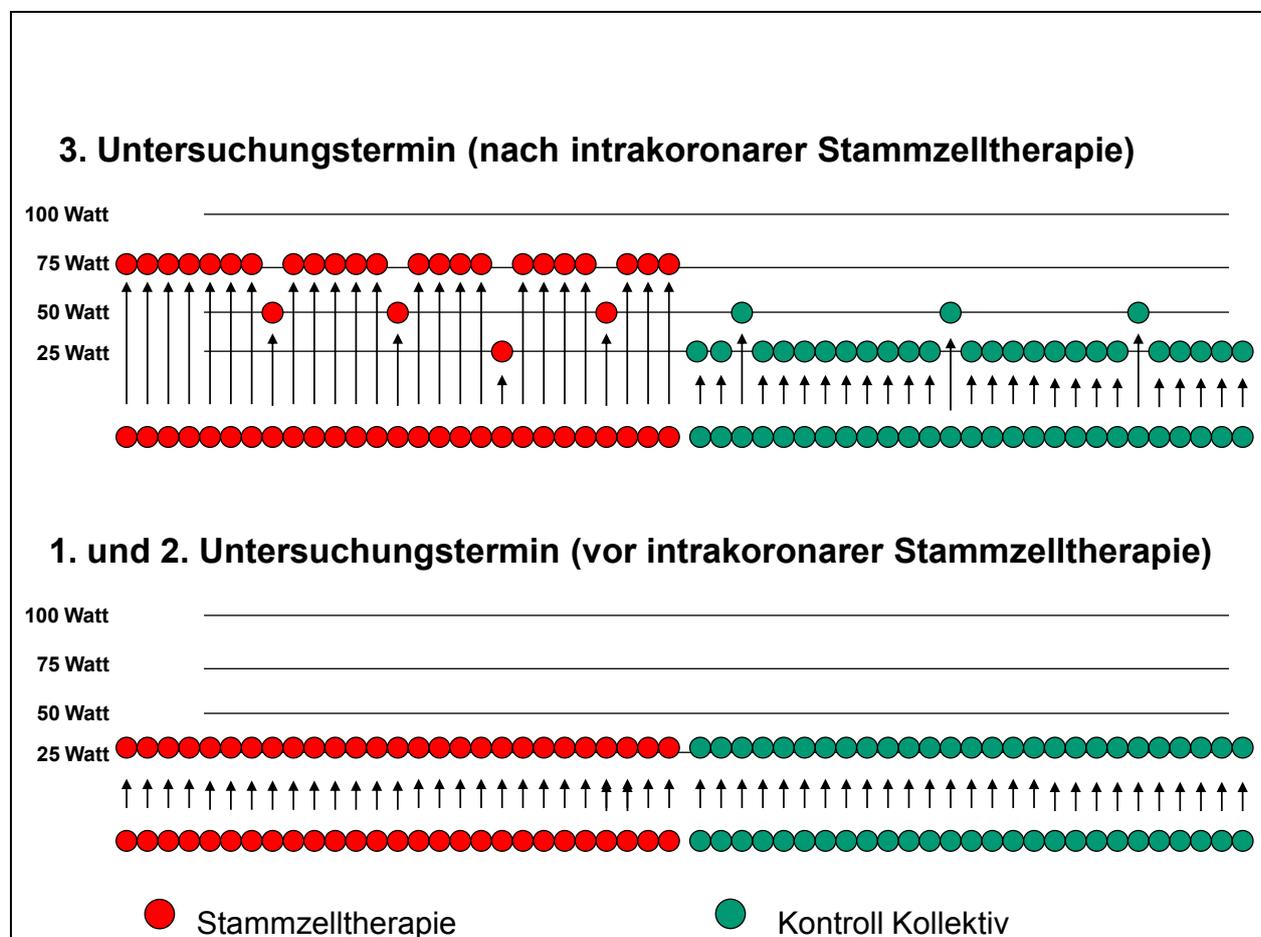


Abbildung 6 Leistungsfähigkeit in Watt gemessen auf dem Fahrradergometer

3.3.2. Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung

Auch die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung stieg in der Therapiegruppe drei Monate nach der intrakoronaren autologen Stammzelltherapie von 1203 ± 213 ml O_2 /min auf 1495 ± 175 ml O_2 /min an. Im direkten Vergleich fiel die maximale Sauerstoffaufnahme bei Belastung in der Kontrollgruppe von 1211 ± 199 ml O_2 /min auf 1081 ± 246 ml O_2 /min ab (Abbildung 7).

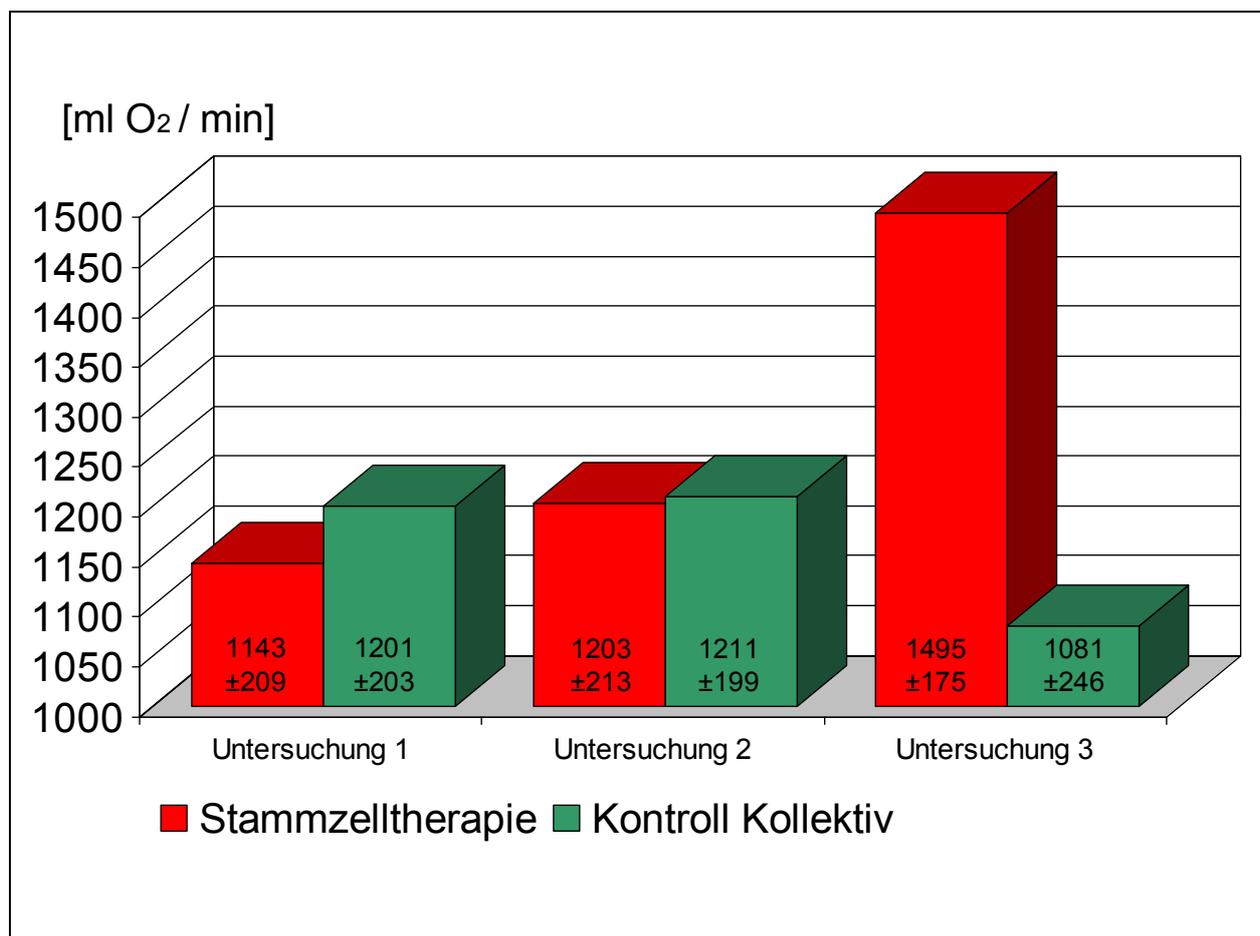


Abbildung 7 Maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung gemessen in ml O_2 /min während der Spiroergometrie

3.3.3. Verbesserung der maximalen Belastungskapazität

Die metabolischen Äquivalente (METs) als Parameter der maximalen Belastungskapazität zeigten unter der intrakoronaren Stammzelltherapie eine statistisch relevante Verbesserung von $6,3 \pm 1,6$ auf $8,9 \pm 2,2$ [$3,5 \times \text{ml O}_2 / \text{kg KG} / \text{min}$] (Abbildung 8).

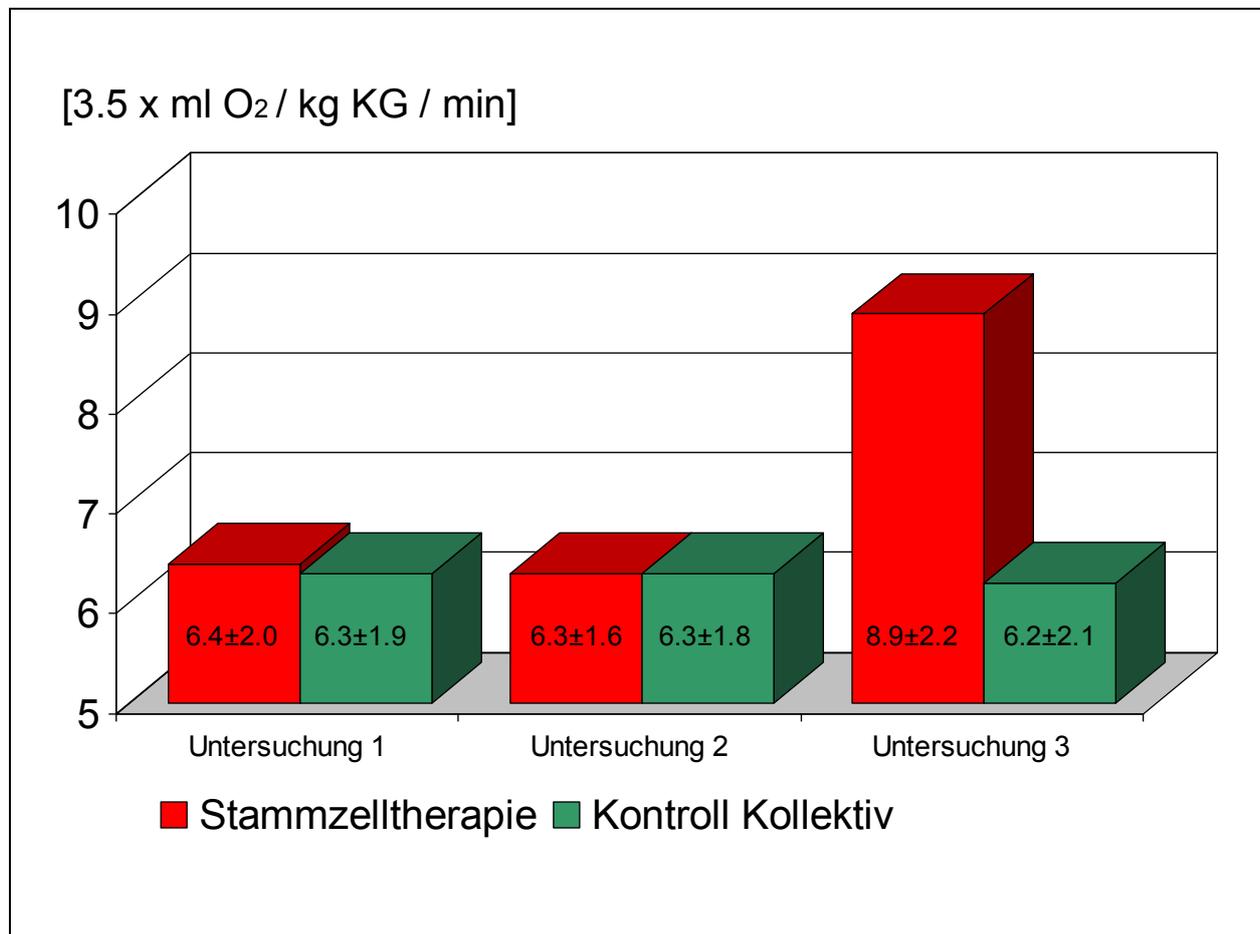


Abbildung 8 Maximale Belastungskapazität gemessen in metabolischen Äquivalenten während der Spiroergometrie

Tabelle 6	Gruppe 1	Gruppe 1	Gruppe 1	p
	erster Untersuchungstermin	zweiter Untersuchungstermin (anschliessend Gabe von Stammzellen)	3 Monate nach Stammzelltherapie	
	n=27	n=27	n=27	
V O ₂ [ml/min]	1143±213	1203±2213	1495±175	< 0.01
MET`s [3,5 x ml O ₂ x kg ⁻¹ x min ⁻¹]	6.4±2.0	6.3±1.6	8.9±2.2	< 0.01

Tabelle 6 Parameter der Leistungsfähigkeit 3 Monate vor und nach intrakoronarer autologer Stammzelltransplantation

Tabelle 7	Gruppe 2	Gruppe 2	Gruppe 2	p
	erster Untersuchungstermin	zweiter Untersuchungstermin	Kontrolltermin nach 3 Monaten	
	n=27	n=27	n=27	
V O ₂ [ml/min]	1201±203	1211±199	1081±246	n.s
MET`s [3,5 x ml O ₂ x kg ⁻¹ x min ⁻¹]	6.3±1.9	6.3±1.8	6.2±2.1	n.s

Tabelle 7 Parameter der Leistungsfähigkeit bei den Patienten der Kontrollgruppe

3.4. Reduktion der adäquaten Schockabgaben durch den ICD (Implantierbarer Cardioverter)

In den drei Monaten zwischen dem ersten und zweiten Untersuchungstermin (Untersuchungszeitraum 1) wurden in beiden Untersuchungsgruppen im Rahmen der ICD Abfrage insgesamt 83 (Gruppe 1) bzw. 80 (Gruppe 2) adäquate Schockabgaben jeweils bei allen Patienten einer Gruppe zusammen registriert. Nach der intrakoronaren autologen Stammzelltherapie wurden in Gruppe 1 nur noch 21 adäquate Schockabgaben dokumentiert. Dies entspricht einer Reduktion um 74,7% (Abbildung 9).

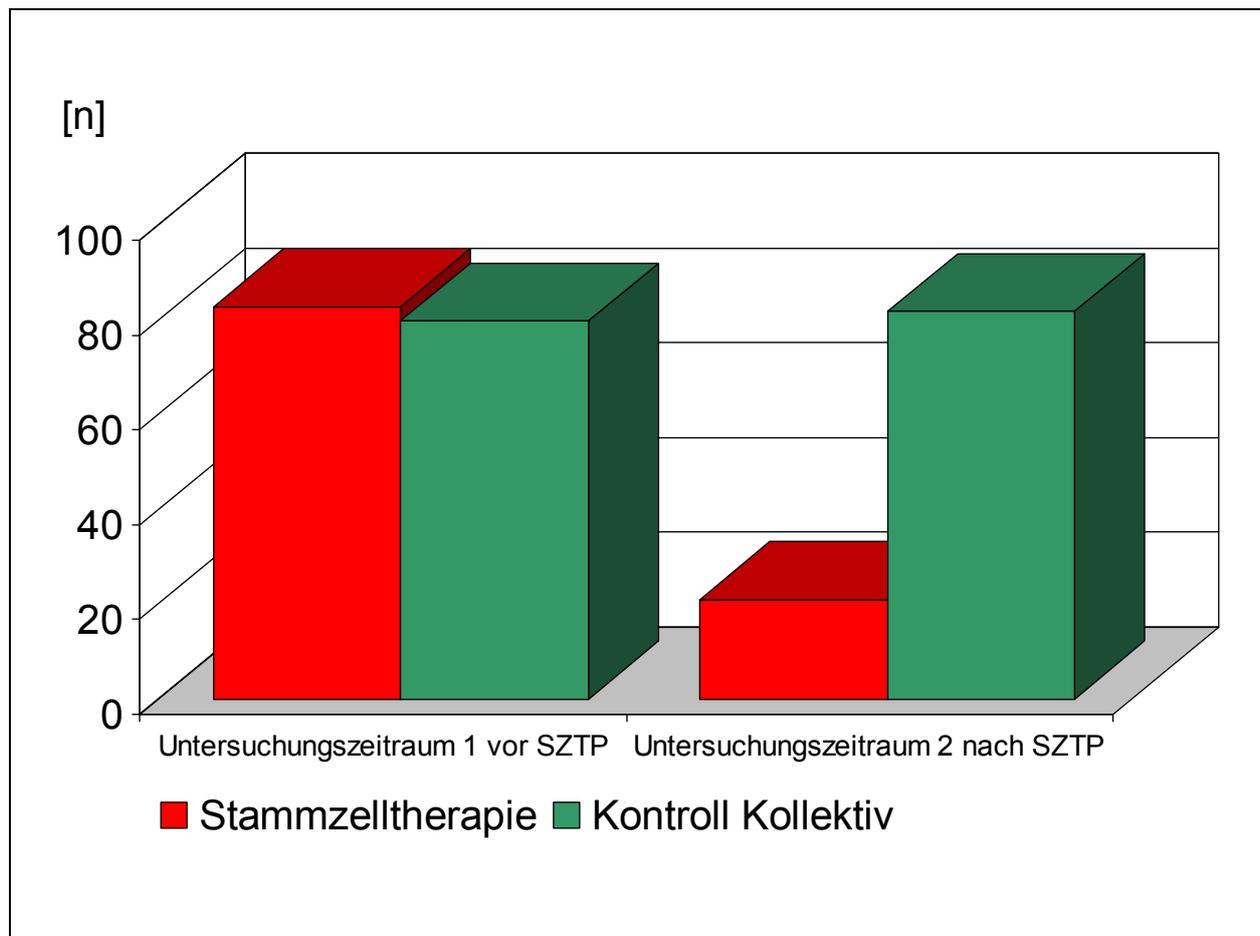


Abbildung 9 Anzahl [n] der adäquaten Schockabgaben ermittelt über die ICD-Abfrage

Die 21 Schockabgaben wurden bei nur 6 Patienten (22,2%) dokumentiert. Initial waren bei 19 der 27 (70,4%) Patienten in Gruppe 1 adäquate Schockabgaben in dem 3-monatigen Untersuchungszeitraum vor intrakoronarer autologer Stammzelltransplantation dokumentiert worden.

Im Kontrollkollektiv zeigten sich keine statistisch relevanten Änderungen. Während in den drei Monaten zwischen dem ersten und zweiten Untersuchungstermin in Gruppe 2 bei 17 von 27 Patienten (63%) 80 adäquate Schockabgaben registriert worden waren, wurden im zweiten Untersuchungszeitraum bei 16 Patienten (59,2%) sogar insgesamt 82 adäquate Schockabgaben registriert.

Tabelle 8	Gruppe 1	Gruppe 1	P
	Untersuchungszeitraum 1	Untersuchungszeitraum 2 nach SZTP	
	n=19	n=6	
Adäquate Schockabgaben (ICD-Abfrage) [n]	83	21	< 0.01

Tabelle 8 Reduktion der adäquaten Schockabgaben durch den ICD bei den Patienten der Stammzelltherapiegruppe

Tabelle 9	Gruppe 2	Gruppe 2	P
	Untersuchungszeitraum 1	Untersuchungszeitraum 2	
	n=17	n=16	
Adäquate Schockabgaben (ICD-Abfrage) [n]	80	82	n.s.

Tabelle 9 Anzahl der adäquaten Schockabgaben durch den ICD bei den Patienten der Kontrollgruppe

3.5. Stabilisierung der kardialen Funktion

Kein Patient aus der Stammzelltherapiegruppe zeigte im Untersuchungszeitraum klinische Zeichen einer kardialen Dekompensation nach intrakoronarer autologer Stammzelltransplantation. Hingegen dekompenzierten fünf Patienten aus dem Kontrollkollektiv (18,5%) innerhalb des Untersuchungszeitraums und mussten zur kardialen Rekompensation in ihren Heimatkrankenhäusern stationär aufgenommen werden.

Nebenwirkungen im Rahmen der intrakoronaren autologen Stammzelltherapie, insbesondere Arrhythmien, Palpitationen, Symptome einer Herzinsuffizienz oder Luftnot, wurden nicht beobachtet, weder in den 8 Stunden intensivmedizinischer Überwachung unmittelbar nach der Stammzellapplikation noch in den folgenden 3 Kontrollmonaten. In keiner der Gruppen ist während des Untersuchungszeitraums ein Patient verstorben.

4. Diskussion

Die dilatative Kardiomyopathie weist trotz Erweiterung der medikamentösen Therapiestrategien eine schlechte Prognose mit einer jährlichen Mortalität von ca 15% (15) infolge plötzlichen Herztodes oder einer therapeutisch nicht beherrschbaren progredienten Herzinsuffizienz (21) auf. Die Herzinsuffizienz stellt bereits heute ein wichtiges gesundheitspolitisches Problem dar. Die starke Zunahme von Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz erfordert neue Strategien, um die Morbidität und damit die Kosten dieser Erkrankung unter Kontrolle zu bringen (38,15).

Unsere Ergebnisse zeigen, neben den Daten von Seth et al (61) erstmalig, dass die intrakoronare autologe Stammzelltherapie auch bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zu einer Verbesserung der linksventrikulären Auswurffraktion und einer Reduktion des linksventrikulären Volumenindex in einem Zeitraum von drei Monaten führen kann. Aber auch die erhobenen funktionellen Parameter, wie die Leistungsfähigkeit in Watt, die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung, metabolische Äquivalente sowie rhythmologische Parameter zeigten eine signifikante Verbesserung im direkten Vergleich zu dem alters-, geschlechts- und Auswurffraktion-entsprechenden Kontrollkollektiv.

Um auszuschließen, dass kein Patient während der Teilnahme an der Studie eine akute Myokarditis hatte, wurde zwei mal innerhalb der drei Monate vor Transplantation der autologen Stammzellen eine Myokardbiopsie entnommen. Hintergrund ist, dass es in etwa 30% der Fälle akuter Myokarditiden zu einer spontanen Besserung der Symptome kommt, wodurch die Studienergebnisse verfälscht würden. Durch die zweimalige Myokardbiopsie sollte die Gefahr eines „sampling error“ (Stichprobenfehler) verringert werden. Bei einem „sampling error“ werden, bedingt durch die geringe Größe der entnommenen Biopsie, entzündliche Infiltrate im Rahmen einer Myokarditis, die lediglich fokal vorkommen, nicht erkannt.

Alle Untersuchungen wurden in beiden Kollektiven durchgeführt. Erst am Ende des 2. Untersuchungstermins erfolgte die intrakoronare autologe Stammzelltransplantation in Gruppe 1. Aufgrund der verhältnismäßig geringen Anzahl mononukleärer Stammzellen in der Suspension musste deren Verweildauer im Zielorgan erhöht und der Abfluss in die Peripherie verzögert werden. In der First-in-Man ABCD (Autologous Bone Marrow Cells in Dilated Cardiomyopathy) Studie wurde dafür ein Swan-Ganz Katheter im Koronarsinus platziert und während der Applikation der autologen

Stammzellen intrakoronar für drei Minuten aufgedehnt.

In den Arbeiten der eigenen Arbeitsgruppe (69, 70, 72, 71, 68) konnte nachgewiesen werden, dass für den Erfolg der intrakoronaren autologen Stammzelltherapie bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt, aber auch bei Patienten mit chronischer koronarer Herzerkrankung, eine maximale Ischämieproduktion und eine Verzögerung des Abflusses der autologen Stammzellen während der Transplantation von erfolgsbestimmender Bedeutung sind. Um dies zu erreichen, wurden eine Niedrig-Druck-PTCA mit temporärer Okklusion des Gefäßes und eine fraktionierte Überdruckinjektion der Stammzellsuspension durchgeführt. Mittels des durch die Okklusionstechnik herbeigeführten Flusstillstandes soll eine ausreichende Kontaktzeit der Stammzellen mit der Koronararterienwand und den Kapillaren erreicht werden, um eine Anheftung bzw. Migration der Stammzellen an oder durch die Gefäßwand zu ermöglichen (70, 68).

Die intrakoronare Gabe von Makroalbuminaggregaten kurz vor Applikation der Stammzellen sollte zusätzlich deren Abfluss über das Koronargefäß verhindern. Mittels zeitweiliger Embolisation der koronaren Endstrombahn durch selektiv injizierte Albuminpartikel wird die Verweildauer der autologen Stammzellen am Zielort deutlich erhöht (17, 18).

Es wird vermutet, dass der durch eine Ischämie ausgelöste Inflammationsprozess im Myokard mit konsekutiver Freisetzung bestimmter Zytokine der größte „Trigger“ (Auslöser) für die Ansiedlung der Stammzellen im Myokard, das sogenannte „homing“ (Zielsuche), ist. Vor diesem Hintergrund erscheint die Erzeugung einer Myokardischämie durch adjuvante Therapie mit Dobutamin und Dipyridamol sinnvoll (45, 26, 27, 73). Während der intrakoronaren Stammzelltransplantation wurde deshalb fortlaufend Dobutamin intravenös verabreicht und Dipyridamol intrakoronar appliziert. Während in Gruppe I und II zum Zeitpunkt der ersten beiden Untersuchungstermine vergleichbare Werte für Auswurffraktion, linksventrikulären endsystolischen Durchmesser, linksventrikulären endsystolischen Volumenindex sowie linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser vermerkt wurden, zeigte sich drei Monate nach der intrakoronaren autologen Stammzelltherapie eine Verbesserung der ersten drei Parameter. Lediglich der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser blieb auch nach intrakoronarer Stammzelltherapie unverändert. Diese Daten stimmen mit den Resultaten der AIIMS (All India Institute of Medical Sciences) Cardiovascular Stem Cell Study Group (61) überein. In der First-in-Man ABCD Studie konnte eine

Zunahme der Ejektionsfraktion um 5,4% und eine Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumens von 144 ± 85 ml auf 116 ± 68 ml dokumentiert werden. Auch in dieser Untersuchung zeigte sich keine Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers. Im Gegensatz zu den von Seth vorgestellten Ergebnissen verstarben in unseren beiden Kollektiven keine Patienten; allerdings nur bezogen auf einen Zeitraum von 3 Monaten im Gegensatz zu einem Untersuchungszeitraum von einem Jahr in der von Seth beschriebenen Untersuchung (61).

Es gibt mehrere Hypothesen zum Wirkmechanismus der Stammzelltherapie bei kardialen Erkrankungen. Zu diesen zählen im Wesentlichen die Zell-Transdifferenzierung und die Zellfusion, die cytokinvermittelte Myozyten-Vermehrung, die Mobilisierung intrinsischer kardialer Stammzellen sowie die Reparatur der durch die Dilatation geschädigten kardialen Matrix (Stützgewebe).

Die tierexperimentellen Arbeiten von Nagaya (44) bei Ratten mit dilatativer Kardiomyopathie konnten zeigen, dass die pluripotenten mesenchymalen Stammzellen eine Verbesserung der Herzfunktion durch eine Induktion von Myogenese und Angiogenese sowie eine Hemmung der myokardialen Fibrosierung bewirken konnten. Die Autoren folgern, dass die positiven Effekte der Therapie mit mesenchymalen Stammzellen nicht nur durch deren Differenzierung in Kardiomyozyten und Gefäßzellen entstehen, sondern gleichwohl durch die Fähigkeit der Stammzellen, große Mengen gefäßbildende, antiapoptotisch-wirkende und mitose-induzierende Faktoren freizusetzen.

Die Arbeit von Ohnishi et al (46) über die Therapie mit mesenchymalen Stammzellen bei Ratten mit akuter Myokarditis konnte ebenfalls eine signifikante Verbesserung der kardialen Funktion dokumentieren. Im myokardialen Gewebe konnte eine erhöhte Kapillardichte nachgewiesen werden. Des Weiteren vermuten die Autoren, dass die Stammzellen durch Sekretion von Wachstumsfaktoren über einen parakrinen Mechanismus zur Regeneration des Herzmuskels beitragen können.

In der First-in-Man ABCD Studie wurden drei Monate nach intrakoronarer autologer Stammzelltransplantation erneut Myokardbiopsien entnommen. Histopathologisch konnten keine Stammzellen mehr nachgewiesen werden. Auch fanden sich keine unreifen Myozyten. Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, dass der positive Einfluss der Stammzelltherapie auf die Myokardfunktion durch parakrine Effekte, die zu einer Erhöhung der Gefäß- und Kapillardichte und einer konsekutiven Stimulation

der Zellproliferation führen, zu erklären ist. Anzunehmen ist auch eine Reduktion der interstitiellen und perivaskulären Fibrose.

In experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es im geschädigten Myokard nicht zu einer wesentlichen Transdifferenzierung der Stammzellen zu Kardiomyozyten kommt (43, 4). Auch die absolute Anzahl von überlebenden Stammzellen nach Transplantation ist nur sehr gering (4, 55). Demnach ist nicht anzunehmen, dass ein direkter Einfluss auf das Kontraktionsverhalten durch eine Neubildung funktionsfähiger Kardiomyozyten besteht (55, 80). Die wahrscheinlichste Ursache für eine Funktionsverbesserung des Herzens sind parakrine Mechanismen, wie beispielsweise Sekretion oder Stimulation angiogener Wachstumsfaktoren und Zytokine durch die transplantierten Zellen (33, 31).

Die intrakoronare autologe Stammzelltherapie hat in dieser Studie zu einer deutlichen Verbesserung der linksventrikulären Auswurfraction geführt. Einer strukturellen Veränderung bzw. Reparatur des myokardialen Gewebes durch die Stammzellen könnten zum einen die objektiv nachweisbare Steigerung der Leistungsfähigkeit der Patienten und zum anderen die Reduktion des arrhythmogenen Potentials des Myokards zugrunde liegen.

5. Zusammenfassung

5.1. Die initial gestellten Fragen können mit den erhobenen Resultaten beantwortet werden:

- ja, auch die selektive intrakoronare Transplantation autologer mononukleärer Knochenmarkszellen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer Kardiomyopathie ist sicher;
- ja, die selektive intrakoronare Transplantation autologer mononukleärer Knochenmarkszellen bei Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer dilatativen Kardiomyopathie führt zu einer signifikanten Verbesserung der Pumpfunktion;
- ja, die Wirksamkeit der Zellersatztherapie durch akute ischämische Triggerung kann gesteigert werden;
- ja, die additive intrakoronare selektive Transplantation autologer mononukleärer Knochenmarkszellen ist der alleinigen medikamentösen Standardtherapie einer chronischen Herzinsuffizienz auf dem Boden einer dilatativen Kardiomyopathie signifikant überlegen.

Es konnte gezeigt werden, dass die selektive intrakoronare Transplantation autologer mononukleärer Knochenmarkszellen außerdem zu einer objektivierbaren Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten und zu einer signifikanten Reduktion von potenziell tödlichen Arrhythmien (Reduktion adäquater Schockabgaben durch den ICD) führt.

Sollte sich der erwartete Langzeitnutzen und die Sicherheit von intrakoronar transplantierten autologen mononukleären Knochenmarkszellen ergeben, so könnte diese Therapieform das Problem der fehlenden Regeneration geschädigten Myokards lösen und zu einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion führen. Neben einer Verbesserung der Prognose könnte diese Therapieform vor allem auch zu einer Lebensqualitätssteigerung der von Herzinsuffizienz betroffenen Patienten beitragen.

5.2. Limitation der Untersuchung

Eine entscheidende Limitation der Untersuchung ist die geringe Anzahl an Patienten. Diese ersten positiven Ergebnisse müssen in größeren, doppelblind randomisierten und multizentrischen Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen überprüft werden.

6. Literatur

1. 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Texas, USA 2000 (14)
2. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force (1993) Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 22: 2033-54 (62)
3. AOK Krankheitsartenstatistik 2003 (20)
4. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissmann IL, Robbins RC (2004) Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*; 428:668-673 (81)
5. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan S-M, Finato N, Bussani R, Nadal-Ginard B, Silvestri F, Leri A, Bertrami A, Anversa P. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J of Med* 2001; 344: 1750-1757 (45)
6. Böcker W, Denk H, Heitz Ph. U.. Pathologie, 3. Auflage, Urban und Fischer Verlag (6)
7. Brady GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure (SCD-HeFT). *N Engl J Med* 2005;352:2146 (67)
8. Brehm M, Zeus T, Strauer BE. Stem cells – clinical application and perspectives. *Herz* 2002; 27: 611-620 (59)
9. Caplan AI. The mesengnic process. *Clin Plast Surg* 1994; 21: 429-435 (41)
10. CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II). *Lancet* 1999; 353: 9-13 (28)
11. Colucci WS, Packer M, Bristow MR: Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-2806 (33)
12. CONSENSUS Trial Study Group(1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316:1429–1435 (23)
13. Devereux RB, Casale PN, Eisenberg RR, Miller DH, Kligfield P (1984) Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy using echocardiographic determination of left ventricular mass as the reference

- standard. *J Am Coll Cardiol* 3: 82-87 (61)
14. Dodge HAT, Sandler H, Baxley WA, Hawley RR (1966) Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volume. *Am J Cardiol* 18: 10-24 (63)
 15. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995; 237: 135-141 (68)
 16. Falke AW, Fate mapping of stem cells edited in: *Stem cell biology*, Marshak DR, Gardner, Cold Spring Harbour Laboratory press, New York, 2001; pp 375-398 (64)
 17. Felix R, Pensky W, Wagner J, Thurn P, Simon H.J., Schaede A, Winkler C. Das selektive koronare Perfusionsszintigramm. *Dtsch med. Wschr* 1974;99:2258-2261 (73)
 18. Felix R, Simon H, Hedde J.P., Winkler C. Die myokardiale Perfusionsszintigraphie Methodik und Grundlagen. *Nucl.-Med* 1978;4:172-177 (74)
 19. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E (2000) Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 355:1575–1581 (27)
 20. Fuchs S, Baffour R, Zhou YF, et al. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2001;6: 1726-1732 (47)
 21. Fuster V, Gersh BJ, Guiliani E, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525 (69)
 22. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2003 (12)
 23. Grag R, Yusuf S for the Collaborative Group on ACE inhibitor Trials. Overview of randomised trials of angiotensin-converting enzyme Inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-1456 (25)
 24. Gummert JF, Rahmel A, Bucerius J, Onnasch J, Doll N, Walther T, Falk V, Mohr FW (2003) Mitral valve repair in patients with end stage cardiomyopathy: who benefits? *Eur J Cardiothorac Surg* 23:1017–1022 (discussion 1022) (34)
 25. Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li T-S, Harada M, Miura T,

- Matsuzaki M, Esato K. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease – clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J* 2001; 65: 845-847 (56)
26. Heidland U, Heintzen M, Schwartzkopff B, Strauer BE. Preconditioning during percutaneous transluminal coronary angioplasty by endogeneous and exogeneous adenosine. *Am Heart J* 2000;40:813-820 (75)
 27. Heidland UE, Heintzen MP, Strauer BE. Ischämische Präkonditionierung: Möglichkeiten und Grenzen der Analyse und Nutzung der endogenen Myokardprotektion beim Menschen. *Dtsch Med Wochenschr* 1997;122:65-70 (76)
 28. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand JE, Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gulestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P: Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure, the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 1295-1320 (29)
 29. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ et al (1996) Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the Organ, tissue and sarcomere Levels. *Circulation* 94: 683-689. (2)
 30. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115 (8)
 31. Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, Fujiyama S, Tsutsumi Y, Ozono R, Masaki H, Mori Y, Iba O, Tateishi E, Kosaki A, Shintani S, Murohara T, Imaizumi T, Iwasaka T (2001) Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands and cytokines. *Circulation*; 104:1046-1052 (85)
 32. Kempf T, Drexler H, Wollert K.C.. *Internist* 2007, 48: 899-908 (4)
 33. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Lee CW, Barr S, Fuchs S, Epstein SE (2004) Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through

- paracrine mechanisms. *Circ Res*; 94:678-685 (84)
34. Kocher AA, Schuster MD, Szaboks MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, Homma S, Edwards NM, Itescu S. Neovascularisation of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nature* 2001; 7, 430-436 (50)
 35. Konstam V, Salem D, Pouleur H, et al. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5025 patients with congestive heart failure. SOLV Investigations. Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigators. *Am J Cardiol* 1996; 78: 890-895 (26)
 36. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, Katus HA, Fowler MB, Packer M (2003) Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *Jama* 289:712–718 (30)
 37. Lemischka I. The power of stem cells reconsidered. *PNAS* 1999; 96: 14193-14195 (44)
 38. Levy D. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397 (37)
 39. Lympopoulos A, Rengo G, Funakoshi H et al. (2007) Adrenal GRK2 upregulation mediates sympathetic overdrive in heart failure. *Nat Med* 13: 315-323 (5)
 40. Martin BJ, Shake JG, Brawn J, Rehmond M, Pittenga MF. Mesenchymal stem cell (MSC) implantation improves regional function in infarcted swine myocardium. *Circulation* 2000; 102, abstr. 3299 (46)
 41. McMurray J, Rankin A. Treating heart disease. *Br Med J* 1995; 310: 663-4 (21)
 42. MERIT-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353:2001–2007 (31)
 43. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, Pasumarthi KB, Virag JI, Bartelmez SH, Poppa V, Bradford G, Dowell JD, Williams DA, Field LJ (2004) Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature*;428:664-668 (80)
 44. Nagaya N, Kangawa K, Itoh T, Iwase T, Murakami S, Miyahara Y, Fujii T,

- Uematsu M, Ohgushi H, Yamagishi M, Tokudome T, Mori H, Miyatake K, Kitamura S. Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:1128-1135 (78)
45. Nanas JN, Kontoyannis A, Alexopoulos GP et al. Long-term intermittent dobutamine infusion combined with oral amiodarone improves the survival of patients with severe congestive heart failure. *Chest* 2001; 119: 1173-1178 (65)
46. Ohnishi S, Yanagawa B, Tanaka K, Miyahara Y, Obata H, Kataoka M, Kodama M, Ishibashi-Ueda H, Kangawa K, Kitamura S, Nagaya N. Transplantation of mesenchymal stem cells attenuates myocardial injury and dysfunction in a rat model of acute myocarditis. *J Mol Cell Cardiol* 2007;42:88-97 (79)
47. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Transplanted adult bone marrow cells repair myocardial infarcts in mice. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 938: 221-229 (48)
48. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 702-705 (49)
49. Packer M. Carvedilol prospective randomized cumulative survival study. *Eur H J* 2000, 21 Suppl I: Abstract 2670 (15)
50. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334:1349–1355 (32)
51. Pieske B, Kretschmann B, Meyer M et al. (1995) Alterations in intracellular Calcium Handling associated with the inverse force-frequency Relation in human dilated cardiomyopathy. *Circulation* 92; 1169-1178. (3)
52. Pina IL, Balady GJ, Hanson P, Labovitz AJ, Madonna DW, Myers J. Guidelines for Clinical Exercise Testing Laboratories; A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation, American Heart Association *Circulation* 1995; 912-921 (66)
53. Pittinger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;

- 284: 143-147 (42)
54. Reinecke H, Poppa V, Murry CE. Skeletal muscle stem cells do not transdifferentiate into cardiomyocytes after cardiac grafting. *J Mol Cell Cardiol.* 2002;34: 241-249 (55)
 55. Reinecke H, Zhang M, Bartosek T, Murry CE (1999) Survival, integration and differentiation of cardiomyocyte grafts: a study in normal and injured rat hearts. *Circulation*; 100:193-202 (82)
 56. Reinlib L, Field L. Cell transplantation as future therapy for cardiovascular disease? A workshop of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation.* 2000;101: e182-e187 (54)
 57. Rich MW, Nease RF. Cost-effectiveness analysis in clinical practice. The case of heart failure. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1690-1700 (19)
 58. Rogers WJ, Johnstone DE, Yusuf S et al. Quality of life among 5,025 patients with left ventricular dysfunction randomized between placebo and enalapril: the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 393-400 (13)
 59. Romano MA, Bolling SF (2003) Mitral valve repair as an alternative treatment for heart failure patients. *Heart Fail Monit* 4:7–12 (35)
 60. Schannwell CM. *Internist* 2007, 48: 909-920 (10)
 61. Seth S, Narang R, Bhargava B, Ray R, Mohanty S, Gulati G, Kumar L, Reddy KS, Venugopal P for the AIIMS Cardiovascular Stem Cell Study Group. Percutaneous Intracoronary cellular cardiomyoplasty for nonischemic cardiomyopathy: clinical and histopathological results: the First-in-Man ABCD (autologous bone marrow cells in dilated cardiomyopathy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2350-2351 (70)
 62. Shambloott MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ, Blumenthal PD, Huggins RG, Gearhart JD. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Nat. Acad Sci USA* 1998; 95: 13726-13731 (39)
 63. SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691 (36)
 64. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*

- 325:293-302 (24)
65. Sonderforschungsbereich Transregio 19. www.sfb-transregio-19.de (22)
 66. Statistisches Bundesamt Deutschland (16)
 67. Strauer BE. *Internist* 2007 48: 897-898 (1)
 68. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Bartsch Th, Schannwell CM, Antke Ch, Sorg RV, Kögler G, Wernet P, Müller HW, Köstering M. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease. The IACT Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1651-1658 (72)
 69. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Gattermann N, Hernandez A, Sorg RV, Kögler G, Wernet P. Intrakoronare, humane autologe Stammzelltransplantation zur Myokardregeneration nach Herzinfarkt. *DMW* 2001, 126: 932-938 (57)
 70. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Koestering M, Hernandez A, Sorg RV, Kogler G, Wernet P. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913-1918 (58)
 71. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Koestering M, Hernandez A, Sorg RV, Kögler G, Wernet P: Autologous bone-marrow cells to regenerate infarcted myocardium in man. Eingereicht bei *Lancet* 2001(71)
 72. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Muller HW, Wernet P. Stem cell therapy in acute myocardial infarction. *Med Klin* 2003;98 Suppl 2:14-18 (60)
 73. Strauer BE, Heidland UE, Heintzen MP, Schwartzkopff B. Pharmacologic myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty by intracoronary application of dipyridamole: impact on hemodynamic function and left ventricular performance. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1119-1126 (77)
 74. Suzuki K, Brand NJ., Smolenski RT et al. Development of a novel method for cell transplantation through the coronary artery. *Circulation* 2000; 102 [Suppl III]:III 359-364 (51)
 75. The GISSI investigators. Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardio. *Lancet* 1986;1986: 397-401 (7)
 76. Thompson JA. Embryonic stem cell lines derived form human blastocytes. *Science* 1998; 282: 1145-1147 (38)
 77. Tomita S, Li RK, Weisel RD, Mickle DA, Kim EF, Sakai T, Jia F.Q.: Autologous

- transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 1999; 100: 247-256 (43)
78. Wang JS, Sham-Tim D, Chedrany E, Chin RCJ. The coronary delivery of marrow stromal cells for myocardial regeneration: Pathophysiologic and therapeutic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 699-705 (52)
79. Wang JS, Sham-Tim D, Chedrany E, Eliopoulos N, Selipean J, Chin RCJ. Marrow stromal cells for cellular cardiomyoblasty: the importance of microenvironment for milieu dependent differentiation. *Circulation* 2000; 102, abstr. 3300 (53)
80. Wu JC, Chen IY, Sundaresan G, Min JJ, De A, Qiao JH, Fishbein MC, Gambhir SS (2003) Molecular imaging of cardiac stem cell transplantation in living animals using optical bioluminescence and positron emission tomography. *Circulation*; 108:1302-1305 (83)
81. Yusuf S, Thom T, Abott RD. Changes in hypertension treatment and in congestive heart failure mortality in the United States. *Hypertension* 1989; 13: Suppl:174-179 (9)

7. Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Hemmstoffe des Angiotensin converting enzyme
ACT	Accelerated clotting time
AP	Alkalische Phosphatase
AVDO ₂	Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
CK	Creatinin-Kinase
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EKG	Elektrokardiographie
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GCP	Good Clinical Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
ICD	Implantierbarer Cardioverter
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LV	Linker Ventrikel
LV EDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LV ESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LV ESVI	Linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MET	metabolische Äquivalente
ml	Milliliter
NaCl	Natriumchlorid
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RCA	Rechte Koronararterie
RIVA	Ramus Interventrikularis Anterior
RCX	Ramus circumflexus
TAA	Tachyarrhythmia absoluta

VEGF Vascular endothelial growth factor