

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
der Heinrich– Heine- Universität Düsseldorf
Direktor: Univ. - Prof. Dr. med. A. Lichtenberg

**Wert der Auswurfaktion
in der Klinik und der Progenitorzellforschung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Sarah Ramella

2010

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Jochen D. Schipke

Korreferent: Prof. Dr. med Malte Kelm

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Geschichte	1
1.2	Gesetzmäßigkeiten	1
1.2.1	Frank-Starling-Mechanismus	1
1.2.2	Bowditch-Effekt	2
1.2.3	Vegetative Steuerung	3
1.3	Größen zur Beurteilung der Herzfunktion	3
1.3.1	Globale Größen	3
1.3.2	Regionale Größen	5
1.4	Ziel der Arbeit	5
2	Auswurffraktion (EF)	7
2.1	Globales oder regionales Maß?	7
2.2	Normwerte	7
2.3	Berechnung der EF	8
2.3.1	Flächen-Längen-Methode	9
2.3.2	Scheibchen-Summations-Methode	9
2.4	Einflussfaktoren auf die Auswurffraktion	9
2.5	Körperliche Belastung	10
2.6	Sportlerherz	11
2.7	EF bei krankhaften Veränderungen	12
2.7.1	Druck-, Volumen- und Frequenzbelastung	12
2.7.2	Herzklappenerkrankungen	13
2.7.3	Chronische Herzinsuffizienz	18
2.7.4	Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt	19
2.7.5	Exemplarische Veränderungen	21
2.8	Absolute und relative EF-Angaben	24
2.9	Simulationen zur EF	25

3	Messmethoden	29
3.1	Echokardiographie	29
3.1.1	Mehrsegment-Modelle	29
3.1.2	3D-Echokardiographie	30
3.2	Doppler-Ultraschall	31
3.3	Nuklearmedizinische Bildgebung (SPECT und PET)	31
3.4	Radionuklidventrikulographie	31
3.5	Computertomographie (CT)	31
3.6	Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)	32
3.7	Herzkatheter	32
3.8	Conductance-Katheter	32
4	EF in Studien mit Progenitorzellen	34
4.1	Tierexperimentelle Studien	35
4.1.1	Untersuchungen an Kleintieren	35
4.1.2	Untersuchungen an größeren Tieren	38
4.1.3	Zusammenfassung - tierexperimentelle Studien	40
4.2	Klinische Studien mit BMCs und CPCs	41
4.2.1	Zelltransplantation nach akutem Myokardinfarkt	41
4.2.2	Zelltransplantation bei chronisch ischämischer Herzinsuffizienz	45
4.3	Klinische Studien mit Skelettmyoblasten	46
4.3.1	Zelltransplantation während einer Bypass-Operation	46
4.3.2	Perkutane Zelltransplantation über einen Katheter	49
4.4	Zusammenfassung - klinische Studien	50
4.4.1	Zelltyp und Injektionsmethode	50
4.4.2	Administrations-Zeitpunkt	51
4.4.3	Beobachtungszeitraum und EF-Verläufe	51
4.4.4	Anzahl der untersuchten Patienten	51
4.4.5	Messmethode	52
4.4.6	Veränderungen der NYHA-Klassen	52

5	Diskussion	54
5.1	Probleme bei der Therapie mit Progenitorzellen	54
5.1.1	Einfluss von Zelltyp und Zellzahl auf die EF	55
5.1.2	Injektionsmethoden	56
5.1.3	Effektiver Administrations-Zeitpunkt	58
5.1.4	Nachbeobachtungs-Zeitraum und EF-Verlauf	59
5.1.5	Anzahl der untersuchten Patienten	67
5.1.6	Mechanismen	67
5.1.7	Verhalten von EDV und ESV	68
5.1.8	Einflussfaktoren und Rahmenbedingungen	71
5.2	Messungenauigkeiten	74
5.2.1	Ventrikelgeometrie	74
5.2.2	Nachteile der Echokardiographie	74
5.2.3	Regional vs. Global	75
5.2.4	Nachteile des Herzkatheters	76
5.2.5	Goldstandard	76
5.2.6	Vergleichbarkeit verschiedener Verfahren	76
5.2.7	Variabilität	77
5.2.8	Scheinbare Messgenauigkeit	79
5.2.9	Messmethoden bei der Progenitorzell-Therapie	79
5.3	Stellenwert und Aussagekraft der EF	80
5.3.1	Prognostischer Wert der EF	82
5.3.2	Druck-Volumen-Beziehungen	84
5.3.3	EF als Kontraktilitäts-Index	85
5.3.4	Nutzen für den Patienten	86
6	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	89
7	Literaturverzeichnis	94
8	Abkürzungsverzeichnis	104
9	Danksagung	106
10	Curriculum vitae	107
	Abstract	108

1 Einleitung

Die Auswurffraktion (EF) ist eine im Labor und in der Klinik häufig verwendete Größe zur Beschreibung der systolischen Ventrikelfunktion. In vielen klinischen Situationen wird die Auswurffraktion zur kardiologischen Beurteilung der Belastbarkeit von Patienten sowie zur Einschätzung der Operabilität oder Verlaufsbeurteilung innerhalb einer Therapie bestimmt [1]. Betrachtet man diese Größe und die entsprechenden Untersuchungen in der Literatur genauer, ergibt sich Frage, ob die derzeitige Nutzung der EF mit den daraus resultierenden Konsequenzen für den Patienten immer sinnvoll ist.

1.1 Geschichte

Das Herz beschäftigt die Menschen seit langer Zeit: Aristoteles glaubte an den Sitz der geistigen Kräfte im Herzen. Bereits vorher, bei den Ägyptern, war das Herz so bedeutend, dass es als einziges Organ nach der Einbalsamierung gesondert vom restlichen Körper bestattet wurde. Auch einige Redenswendungen entstammen dieser Ära, in welcher das Herz nach dem Tode gewogen wurde. Waren die Herzen schwer, war ein guter Mensch gestorben. Daher sagt man bis heute von einem gutmütigen Menschen 'Er hatte ein großes Herz' [2].

Und auch heute ist der Mythos Herz ungebrochen. Viele Menschen sehen das Herz als den Sitz der Seele, der Liebe und Gefühle, der Sehnsucht, des Scherzes und der Freude [2]. Obwohl es in den vergangenen Jahrzehnten enorme Fortschritte in der Herzforschung gab, blieben die Vorstellungen über das Empfinden von Freude, Schmerz und Trauer eng mit dem Herzen verbunden.

1.2 Gesetzmäßigkeiten

1.2.1 Frank-Starling-Mechanismus

In Abhängigkeit vom enddiastolischen Füllungsdruck (und damit auch von der Vordehnung), ändert sich das Schlagvolumen. Der Zusammenhang zwischen der Ventrikelfüllung (Vordehnung) und dem Schlagvolumen (Druck-Volumen-Diagramme) wurde von Frank und Starling unabhängig voneinander beschrieben (Abb. 1).

Die Steigung der Ruhedehnungskurve zeigt, dass die Dehnbarkeit des Ventrikels mit steigendem Volumen abnimmt [3]. Andererseits führt eine erhöhte enddiastolische Füllung zu einem erhöhten enddiastolischen Volumen [4]. Die Druck-Volumen-Diagramme zeigen auch, dass die entwickelten systolischen Drücke im Bereich steigender (physiologischer) Füllungsvolumina zunehmen (Abb. 1, links).

Die von A – B – C - D (Abb. 1, rechts) umschriebene Fläche entspricht der Druck-Volumen-Arbeit des Herzens. Sie ist näherungsweise gleich dem Produkt aus dem Schlagvolumen und dem mittleren entwickelten Druck [5].

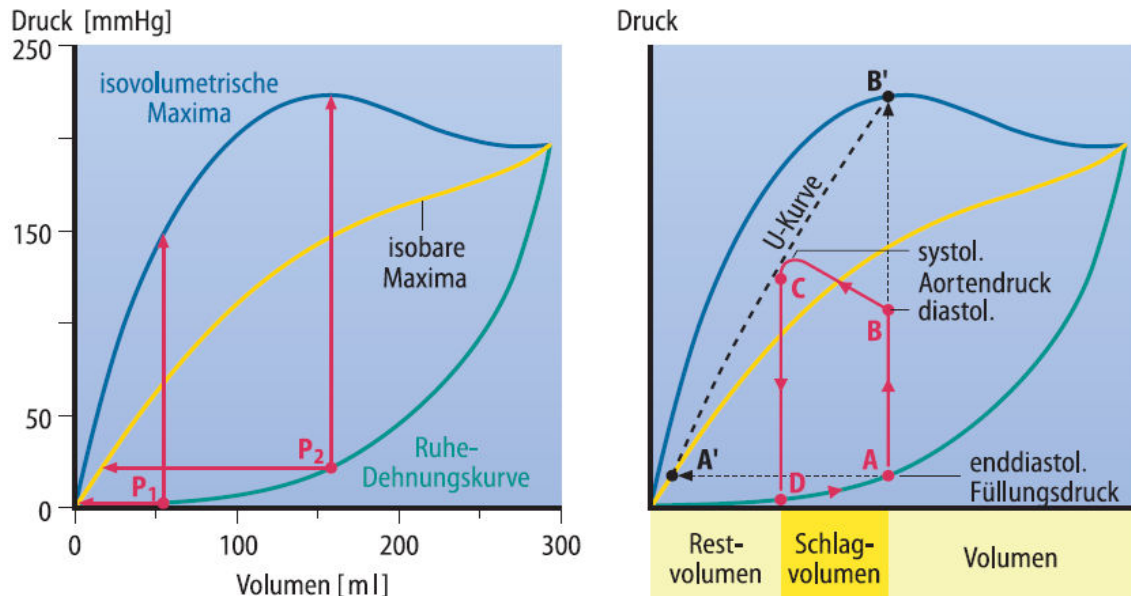


Abb. 1: Druck-Volumen-Diagramme der isolierten linken Herzkammer. Links: Ruhe-Dehnungskurve sowie Kurven der isobaren und isovolumetrischen Maxima. Ausgehend von einer erhöhten Füllung wird ein erhöhter maximaler, systolischer Druck erreicht. Rechts: Arbeitsdiagramm des Herzens (A-B-C-D). (nach [6])

Der Frank-Starling-Mechanismus gilt auch für das denervierte Herz. Er ist als Anpassungsreaktion auf intrinsische Veränderungen anzusehen und hat nichts mit der Auswurfsteigerung bei körperlicher Arbeit zu tun. Hierfür ist maßgeblich eine gesteigerte Sympathikusaktivität verantwortlich [3, 5].

1.2.2 Bowditch-Effekt

Neben dem von Frank und Starling beschriebenen rein mechanischen Antworten auf kurzzeitige Änderungen des intraventrikulären Blutvolumens gibt es den Bowditch-Effekt. Bei diesem nimmt die Kontraktionskraft frequenzabhängig zu, weil bei der Verkürzung der Diastole vermehrt Kalzium im Zytosol verbleibt und damit ein positiv inotroper Effekt zustande kommt. Getriggert wird dieser Mechanismus über spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle und eine β -adrenerge Stimulation. Weil die Kontraktionskraft in Abhängigkeit von schrittweisen Steigerungen der Herzfrequenz stufenförmig ansteigt, wird dieser Zusammenhang auch als Treppenphänomen bezeichnet [7-12].

1.2.3 Vegetative Steuerung

Als Folge einer sympathogenen Stimulation werden Katecholamine freigesetzt, die über eine erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration während des myokardialen Aktionspotentials zu einer Steigerung der Kontraktionskraft (= positiv inotroper Effekt) führen. Daneben kommt es zu einem positiven chronotropen, einem positiv dromotropen und einem positiv lusitropen Effekt.

Daraus resultiert eine Erhöhung der isovolumetrischen Maxima. Für die EF bedeutet die sympathogene Wirkung, dass bei gleicher enddiastolischer Füllung ein erhöhtes Schlagvolumen ausgeworfen wird: die EF steigt.

Parasympathisch wird das Herz über den Vagus vorwiegend auf Vorhofebene stimuliert, welcher über den Transmitter Acetylcholin negativ inotrop und chronotrop wirkt. Dadurch kommt es zu einer Acetylcholin-bedingten Abflachung und Rechtsverschiebung der endsystolischen Druck-Volumen Beziehungen [13].

1.3 Größen zur Beurteilung der Herzfunktion

Die globale systolische und diastolische Ventrikelfunktion lässt sich mit Hilfe der Druck-Volumen-Diagramme bewerten. Zu den verschiedenen Größen, mit denen die systolische Funktion erfasst wird, gehören Schlagvolumen, Ejektionsfraktion, Herzzeitvolumen, Drücke, Herzarbeit und Kontraktilität.

1.3.1 Globale Größen

Schlagvolumen und Ejektionsfraktion. Die Auswurfraction ist der Quotient der Differenz aus dem enddiastolischen (EDV; z.B. 140 ml) und dem endsystolischen (ESV; z.B. 70 ml) Volumen – also dem Schlagvolumen – und dem EDV. Die Auswurfraction wird häufig in Prozenten angegeben. Mit den genannten Werten ergibt sich ein Wert von 50 %. Die Auswurfraction / Ejektionsfraktion (= EF) wird ganz überwiegend nur für den linken Ventrikel (= LVEF) bestimmt [10]. In dieser Arbeit wird von der EF gesprochen, wenn die LVEF gemeint ist.

Die EF hängt zumindest von der Körperlage, vom Geschlecht und von der jeweiligen Belastung ab. Entsprechend kann die Interpretation der EF selbst unter physiologischen Bedingungen recht komplex sein.

Herzzeitvolumen (HZV). Die Pumpfunktion des Herzens lässt sich gut über das HZV beschreiben. Als Produkt von Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF) ist das HZV abhängig von Körpergröße, Gewicht, Alter, Geschlecht und Trainingszustand. Unter Gleichgewichtsbedingungen entspricht das HZV dem aktuellen Sauerstoffbedarf des

Organismus. Bei Ruhe beträgt es beim gesunden Erwachsenen 4 - 6 l / min. Bei körperlicher Belastung kann es bis auf 25 l / min, also um den Faktor 5, ansteigen [3]. Für den ausdauertrainierten Leistungssportler werden sogar Werte bis zu 35 l / min beschrieben. Die Steigerung des HZV erfolgt ganz überwiegend über eine Steigerung der HF [14].

Der Herzindex, das auf die Körperoberfläche bezogene HZV, ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit von HZV-Werten unterschiedlich großer Personen. Bei einer typischen Körperoberfläche von 1,73 m² ergibt sich ein 'normaler' Herzindex von 3,4 l / min / m². Werte < 2,5 und > 4,5 l / min / m² gelten als pathologisch [3].

Herzarbeit. Mit dieser Größe ist häufig die linksventrikuläre externe Druck-Volumen-Arbeit gemeint. Die zusätzliche Beschleunigungsarbeit beträgt beim Gesunden in Ruhe nur ungefähr 1 % der gesamten Herzarbeit und wird daher häufig bei der Berechnung der Herzarbeit vernachlässigt. Bei einer eingeschränkten aortalen Windkesselfunktion kann die Beschleunigungsarbeit allerdings bis auf 25 % ansteigen [3].

Kontraktilität. Die Kontraktilität ist eine schwer zu beschreibende und nicht direkt messbare Größe [15]. Eine von mehreren Definitionen lautet: Die Kontraktilität betrifft jene Veränderungen, die nicht durch intrinsische Änderung der ursprünglichen Faserlänge (= Vorlast) und der Nachlast oder der HF zu erklären sind [15]. Ein verbreitetes Maß ist das Maximum der intraventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (= dp/dt_{max}). Diese Größe hat, wie auch andere Größen zur Erfassung der Kontraktilität 'nie große klinische Bedeutung erlangt, da sie weder prognostisch noch therapeutisch von Bedeutung war' [14].

Eine gewisse Aufmerksamkeit hat das Konzept der endsystolischen Druck-Volumen-Beziehung im experimentellen und im klinischen Bereich erreicht, weil es im Gegensatz zu anderen Kontraktilitätsindizes weitgehend von Vor- und Nachlastbedingungen frei sein sollte [11]. Der Einsatz in der Klinik bleibt allerdings wegen des invasiven Vorgehens vermutlich eingeschränkt.

Die korrigierte Ejektionsfraktion (EF_c) berücksichtigt die besonderen Lastbedingungen bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz, da hier die lastabhängigen Parameter der Kontraktilität versagen [16]. Auch die 'left ventricular ejection time' (LVET) wird als ein Index für die linksventrikuläre Kontraktilität herangezogen [17].

Als ein weiteres globales Maß der Kontraktilität wird häufig auch die EF verwendet [3, 10, 18]. Nach der obigen Definition ist diese Verwendung falsch, denn die EF ist Last- und Herzfrequenz-abhängig [1, 16, 17].

Um dem Konzept der Kontraktilität näher zu kommen, wurde zusätzlich die Auswurf-dauer - also die Dimension Zeit - berücksichtigt. Damit ergab sich die 'mean normalized systolic ejection rate' (= MNSER; MSER). Diese Größe ist Nachlast-abhängig aber nur wenig Vorlast-abhängig [19]. Diese Aussagen wurden später angezweifelt [17].

Entsprechend bleibt der Wert des Kontraktilitätsbegriffes umstritten [20-22]. Ähnlich wie Siegenthaler (2001) urteilt auch Katz (1992): 'Solange wir noch eine präzise Möglichkeit vermissen, die myokardiale Kontraktilität genau zu quantifizieren, werden sich einfache Methoden in der klinischen Entscheidungsfindung bewähren' [17].

1.3.2 Regionale Größen

Der akute Myokardinfarkt ist ein regionales Geschehen. Entsprechend werden regionale Funktionsmaße benötigt. Die Verkürzungsfraction (= fractional shortening: FS) wird analog zur EF als Differenz aus dem enddiastolischen und dem endsystolischen Durchmesser bestimmt [23]: $FS (\%) = [(LVEDD - LVESD) / LVEDD] \cdot 100$

mit LVEDD = LV enddiastolischer Durchmesser und LVESD = LV endsystolischer Durchmesser.

Normwerte für die fraktionelle Faserverkürzung – und damit auch die zirkumferentielle Verkürzung – liegen zwischen 25 und 35 %.

Methoden, die die regionale LV-Funktion evaluieren, messen die Veränderungen der Wandbewegung oder auch von Blutbewegungen innerhalb des Ventrikels in mehreren Durchmessern beispielsweise auf der Ebene eines Infarktes oder des normalen Myokards [17]. Auch die FS kann auf die Auswurfzeit bezogen werden, so dass sich die mittlere zirkumferentielle Faserverkürzungs-Geschwindigkeit (= mean VCF) ergibt [24]. Sowohl die VCF als auch die MNSER werden durch Vor- und Nachlast sowie durch die Herzfrequenz beeinflusst [17].

Erkennung und Evaluation lokalisierter oder regionaler Störungen der Wandbewegung im linken Ventrikel spielen vor allem bei der ischämischen Herzkrankheit eine wichtige Rolle. Es kommt zur Asynchronie im Ventrikelmyokard und einer unökonomischen Pumpfunktion. Schwere Schäden führen zur regionalen Akinesie. Bei der schwersten Störung, der Dyskinesie, wölbt sich die geschädigte Region während der Systole nach außen (= bulging), weil sie dem intraventrikulären Druck nicht mehr standhält [17, 25]. Wenn größere Gebiete betroffen sind, kann sich ein Aneurysma entwickeln, bei welchem die geschädigte Ventrikelwand nur noch aus dünnem narbigem Gewebe besteht.

Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der regionalen Ventrikelfunktion bietet das 16-Segment Modell, über welches sich der 'wall motion score index' (= WMSI) bestimmen lässt [26, 27].

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es den Wert der EF für die Anwendung in der Klinik und der Forschung kritisch zu diskutieren. Dabei werden physiologische und pathophysiologische Einflussfaktoren angesprochen, welche die EF modifizieren. Es werden Messmethoden

vorge stellt und Fehlerquellen im Zusammenhang mit den Konsequenzen für den Patienten diskutiert.

In einem zweiten Schritt soll die Verwendung der EF in dem aktuellen Bereich der Progenitorzellforschung und -therapie kritisch hinterfragt werden. Dazu werden speziell Studien verglichen, in denen die Therapie-Ergebnisse mit Progenitorzellen aus Blut, Knochenmark und Skelettmuskulatur in der Herzforschung mit Hilfe der EF quantifiziert wurden.

Diese Arbeit zielt nicht darauf ab, die Progenitorzell-Therapie in Frage zu stellen, sondern vielmehr den Stellenwert der EF als primären Endpunkt und Marker für den Therapieerfolg zu hinterfragen.

2 Auswurffraktion

2.1 Globales oder regionales Maß?

Die anhand globaler Volumina bestimmte EF beschreibt das Ergebnis eines Vorganges, der in die Auswurfphase und damit in die Systole fällt. Somit ist die EF ein Maß für die systolische Pumpfunktion. Die EF wird durch eine Reihe physiologischer Größen verändert. Zu Veränderungen der globalen systolischen Pumpfunktion führen aber auch Krankheitsbilder wie die Herzinsuffizienz und die Hypertrophie. Daher wird die EF explizit als globale EF bezeichnet [28].

Regionale Veränderungen, wie der Verschluss einer Koronararterie, können einen bestimmten Myokardbereich in seiner Funktion unterschiedlich umfangreich beeinträchtigen, so dass es in der Folge auch zu einer Verschlechterung der globalen Funktion kommen kann. In diesem Falle würde also die globale EF eine Aussage über einen regionalen Schaden einschließen.

2.2 Normwerte

Die Angabe von Normwerten ist nicht einfach. Einerseits hängt die EF von verschiedenen physiologischen Bedingungen ab, und andererseits liefern unterschiedliche Messverfahren unterschiedliche Ergebnisse. Innerhalb dieser Verfahren kommt es zu weiteren Fehlermöglichkeiten, die auf die jeweiligen Untersucher zurückzuführen sind [29].

Viele Quellen, einschließlich der Lehrbücher, liefern nur ungefähre EF-Normwerte. Nur selten werden die zugrunde liegenden Messverfahren genannt. Entsprechend streuen die Ruhe-Normwerte in einem weiten Bereich zwischen 50 % und 75 % (Tab. 1).

Tab. 1: Normwerte für die Ejektionsfraktion (EF) aus verschiedenen Quellen; k.A.: keine Angaben

SV (ml)	EDV (ml)	EF (%)	Autor; Quelle
80	120	67; Bereich: 60 - 75	Klinke, Silbernagl 2005 [5]
70	115-135	Bereich: 55 - 60	Thews, Vaupel 2005 [6]
70	140	50; Bereich: k.A.	Deetjen et al 2005 [3]
k.A.	k.A.	normal ≥ 50 ; Bereich: k.A.	American Society of Echocardiography (ASE), 2007 [30]
k.A.	k.A.	≥ 55 ; Bereich: k.A.	Mereles 2006 [31]
k.A.	k.A.	Bereich: 69 ± 7	Herold 2006 [32]

Damit kann also eine Funktion mit einer EF von 50 % oder auch eine um 50 % höhere EF (= 75 %) normal sein. Bei der Suche nach den Gründen für die Unterschiede zeigt sich, dass die Schlagvolumina in der Literatur mit 70 bis 80 ml weitgehend

übereinstimmen, aber die enddiastolischen Volumina bei den höheren EF-Werten tendenziell kleiner sind [5, 6].

Auch die Werte für eine eingeschränkte EF sind unterschiedlich definiert. Das liegt zum Teil an den unterschiedlichen Normwerten (50 - 75 %; Tab. 2). Einigkeit besteht darin, dass eine schwere Einschränkung bei EF-Werten < 30 % vorliegt.

Tab. 2.: Verschiedene Normwerte für die Ejektionsfraktion und ihre Bewertung. Trotz der Unterschiede besteht Einigkeit bei der schweren Einschränkung. Sie liegt bei einer EF < 25 - 30 %.

Ventrikelfunktion	Ejektionsfraktion [%]	Quelle; Messmethode
normal	69 ± 7	Herold, 2006 [32] angiographisch
leichtgradige Einschränkung	40 - 61	
mittelgradige Einschränkung	30 - 39	
schwere Einschränkung	< 30	
normal	≥ 55	Mereles, 2006 [31] echokardiographisch
geringgradige Einschränkung	45 - 54	
mittelgradige Einschränkung	30 - 44	
hochgradige Einschränkung	< 30	
normal	≥ 50	Voelker, 2004 [33] echokardiographisch
leichtgradig eingeschränkt	40 - 50	
mittelgradig eingeschränkt	25 - 40	
hochgradig eingeschränkt	< 25	

Aufgrund der Normwert-Streuungen können also Patienten mit normaler oder mit eingeschränkter Ventrikelfunktion mit einer gewissen Willkür einer Gruppe zugeordnet werden. Ein Beispiel: In einer Studie an Hypertonikern liegt die untere Grenze der normalen EF bei > 55 %. Damit ist die Funktion nach der PRESERVE-Studie reduziert (bei EF < 55 %) [18]. Nach der American Society of Echocardiography wäre allerdings ein EF-Wert ≥ 50 % noch normal [34]. Andererseits kann die EF auch trotz einer starken Funktionseinschränkung normal sein [17].

2.3 Berechnung der EF

Für die Berechnung der EF wird vorausgesetzt, dass endsystolisches und enddiastolisches Volumen hinreichend genau bestimmt werden können. Das ist bei normalen Ventrikelformen bereits nicht einfach und ist bei abnormalen Ventrikelformen weiter erschwert [34-37].

Für die Volumenbestimmung werden unterschiedliche Modelle verwendet. Zu ihnen gehören die Flächen-Längen-Methode, die Scheibchen-Summations-Methode, die Achsen-Methode und die monoplaner Längskardiographie. Mit der Anwendung neuerer

Verfahren - multislice CT oder MRT - wurden die Möglichkeiten zur Berechnung der Volumina weiter verbessert [38].

2.3.1 Flächen-Längen-Methode

Bei der Flächen-Längen-Methode [39, 40] wird die Kontur des linken Ventrikels durch eine Ellipse ersetzt, deren Längsdurchmesser und Fläche mit dem biplanen Lävokardiogramm übereinstimmen. Zur biplanen Lävokardiographie gehört die 30 ° rechts-anteriore und die 60 ° linksanteriore Schrägaufnahme. Für die Volumenberechnung wird ein Ellipsoid zugrunde gelegt und die entsprechenden Volumina davon abgeleitet [41].

2.3.2 Scheibchen-Summations-Methode

Diese Methode verwendet die Simpson-Regel [42, 43]. Nach ihr lässt sich das Gesamt-Volumen eines geometrisch unregelmäßigen Objektes bestimmen, indem das Objekt virtuell in dünne Scheiben geschnitten wird, und dann die Volumina der Einzelscheiben summiert werden (Abb. 2).

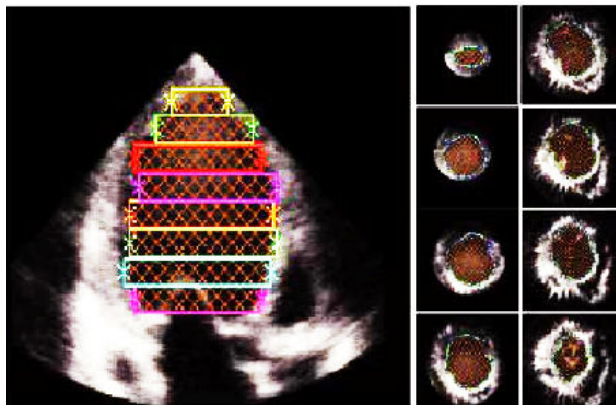


Abb. 2: Bei der Simpson-Regel wird das Gesamtvolumen aus der Summe der einzelnen Volumina mehrerer kreisförmiger Scheiben zusammengefasst z.B. mit Hilfe der 3D-Echokardiographie [44].

So wird z.B. der linke Ventrikel entlang seiner Längsachse in Scheibchen geschnitten. Bei monoplanen Messungen werden die Scheibchen vereinfacht als kreisförmig angenommen. Bei der biplanen Angiographie kann jede Scheibe einer Ellipse gleichgesetzt, und damit die Genauigkeit verbessert werden. Je dünner die Scheiben definiert werden können, desto genauer wird die Volumenberechnung. Somit ist die Scheibchen-Summations-Methode besonders für computerassistierte Verfahren geeignet [41].

2.4 Einflussfaktoren auf die Auswurffraktion

Die EF ist Vor- und Nachlast-abhängig [22]. Das Schlagvolumen hängt von der Ausgangslänge der Kardiomyozyten (= Vorlast), dem Widerstand in der Ausstrombahn (~ Nachlast) und dem kontraktile Zustand ab. Die Vorlast wird durch das Blutvolumen, den Druck in Thorax und Perikard, die Körperhaltung (Liegen vs. Stehen), den Venen-tonus und die Vorhofkontraktion beeinflusst [14]. Die Nachlast wird durch den peripheren

Widerstand der Gefäße, das Blutvolumen, die Katecholaminkonzentration und die Windkesselfunktion beeinflusst.

Der kontraktile Zustand wird maßgeblich durch den Sympathikus und den Parasympathikus beeinflusst. Bei den längerfristigen Änderungen spielen das atriale natriuretische Peptid und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eine große Rolle. Auch Schilddrüsen- und Wachstumshormone wirken auf Vorlast, Nachlast und Inotropie modulierend. Das gilt auch für eine Pharmakotherapie (vor allem für arterielle Vasodilatoren, Betablocker, ACE-Hemmer, Diuretika und Nitrate).

Auch die HF beeinflusst die EF [11, 45]. Bei einer HF-Steigerung von 70 /min auf 140 /min wird die Diastolendauer überproportional von 58 ms auf 17 ms - also auf weniger als ein Drittel - verkürzt [3], was zu einer verminderten diastolischen Füllung und damit zu einem verminderten SV führt. Letztlich erschweren viele physiologische Änderungen die EF. So unterliegt die EF bei einzelnen Patienten täglichen Schwankungen [46].

Ein weiteres Beispiel: In der Schwangerschaft steigen SV und HF. Parallel sinkt der periphere Widerstand durch Gefäßdilatation von Uterus, Haut, Nieren und Mamma. Auch die enddiastolischen und endsystolischen Ventrikeldurchmesser nehmen gegenüber den Ausgangswerten (ca. 10 %) zu [14]. Bei normotensiven Schwangeren nimmt auch die linksventrikuläre Muskelmasse zu. So kommt es ab dem 2. Trimenon zu einem signifikanten Abfall der EF. Diese normalisiert sich jedoch post partum wieder [47].

2.5 Körperliche Belastung

Bei Belastung geschieht eine moderate Steigerung des SV auf Kosten des Residualvolumens (Abb. 3). Entsprechend nimmt bei körperlicher Belastung die EF zu [48].

In einem Vergleich bei Gesunden stieg im Liegen bei moderater Belastung das Füllungsvolumen und damit das SV und die EF leicht an [14]. Bei stärkerer Belastung im aufrechten Sitzen stieg die HF um 110 % an, und das SV stieg im Vergleich zum enddiastolischen Volumen überproportional zu Lasten des endsystolischen Volumens. Damit nahm die EF von 66 auf 80 % also um 14 % zu [48]. Als eine normale Reaktion von gesunden Erwachsenen auf Belastung wird ein EF-Anstieg von $\geq 5\%$ definiert [49, 50].

Körperliche Belastung am Fahrradergometer ergibt Änderungen der EF, die geschlechtsabhängig zu sein scheinen. Bei Männern nimmt die EF zu, während sie bei Frauen weitgehend konstant bleibt. Zu diesem Unterschied kommt es offenbar, weil bei Männern das SV bei gleich bleibendem EDV zunimmt, während bei Frauen sowohl SV als auch EDV zunehmen [14].

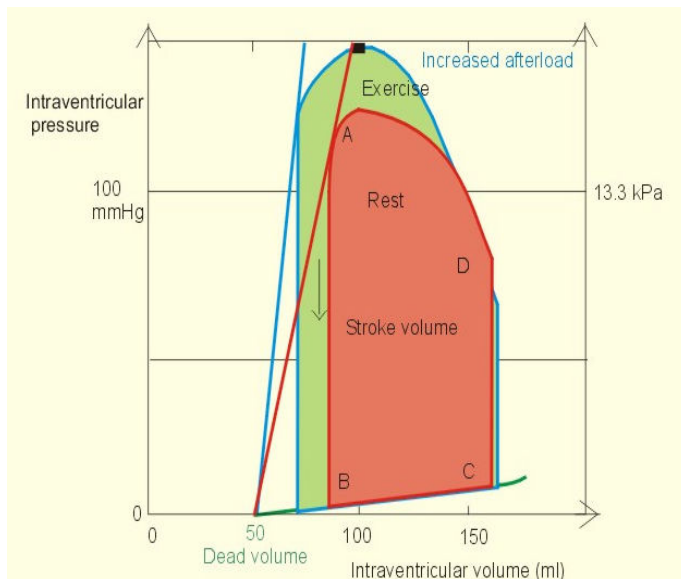


Abb. 3: LV-Druck-Volumen-Kurve bei Gesunden in Ruhe (rechte Fläche) und während dynamischer Belastung (linke Fläche). (nach [51])

Die Beispiele zeigen anschaulich die Bedeutung der Rahmenbedingungen, unter denen die Auswurfraction erfasst wird. Zu diesen gehören u.a. Art der Belastung, Körperlage und Geschlecht.

2.6 Sportlerherz

Beim Sportlerherz kommt es durch das Ausdauertraining zu einer physiologischen Volumenhypertrophie, die moderat exzentrisch ist, und bei der enddiastolisches Volumen und Myokardmasse steigen. Es kann ein Herzgewicht von bis zu 500 g erreicht werden [52, 53]. Hypertrophie bedeutet also zunächst eine Steigerung der 'ventrikulären Arbeitskapazität', die beim Sportlerherz eine bedeutende Rolle spielt [54].

Parallel zu der reversiblen Volumen- und Massenvergrößerung kommt es in Ruhe aufgrund einer erhöhten vagalen Innervation zu einer charakteristischen Bradykardie. Das Herz ist sozusagen an ein intensives, kontinuierliches Training 'hyperphysiologisch' angepasst, und während das Schlagvolumen erhöht ist, bleibt die EF im Normbereich [5, 37, 55]. Das Ruhe-HZV erhöht sich nur wenig [5], weil das erhöhte SV zum Teil durch die verminderte HF kompensiert wird.

Akute körperliche Aktivität führt zu einer Sympathikusaktivierung mit erhöhten Noradrenalin-Plasmakonzentrationen. Die HF, das SV und die Kontraktionskraft nehmen zu. Die EF erhöht sich nur leicht, da sowohl das SV als auch das EDV zunehmen. Für einen Hochleistungsathleten wurde allerdings unter maximaler Belastung eine HF von 210 /min, eine EF von 97 % und ein HZV von 56 l / min beschrieben [48]. Sportler erreichen also abhängig von Belastung und Trainingszustand deutlich veränderte EF-Werte.

Bei der 'Sport-Hypertrophie' kommt es nicht zu funktionalen Einschränkungen, wie z.B. bei Hypertonikern, die ähnliche Herzgewichte erreichen [53, 56, 57]. Die genaue differentialdiagnostische Abgrenzung von physiologischer und pathologischer Hypertrophie ist letztendlich schwierig und bedarf eventuell invasiver Abklärung [52].

2.7 EF bei krankhaften Veränderungen

Hypertonie und Hypertrophie gehen einer Herzinsuffizienz voraus. Dabei kann die EF noch normal oder stark vermindert sein. Besonders die Hypertrophie ist bei Herzkranken nicht im Sinne einer erhöhten Leistungsfähigkeit zu sehen wie bei Sportlern [53]. Dabei hängt das Ausmaß der EF-Veränderung auch von dem Stadium ab: Entwicklung → Kompensation → Herzversagen [5].

Im Folgenden werden verschiedene pathophysiologische Ursachen beschrieben, die den globalen Ventrikel und damit die EF beeinflussen. Dabei wird deutlich, dass trotz einer normalen EF schwere pathologische Störungen des linken Ventrikels vorliegen können.

2.7.1 Druck-, Volumen- und Frequenzbelastung

Zu einer unphysiologischen Hypertrophie können eine Druckbelastung oder eine Volumenbelastung führen. Auch eine Frequenzbelastung kann zur Einschränkung der systolischen Pumpfunktion führen. Die sich entwickelnde Herzinsuffizienz bildet dabei einen Symptomkomplex, der sich als gemeinsame Endstrecke der eingeschränkten systolischen Pumpfunktion verschiedener Erkrankungen darstellt.

Druckbelastung. Die Hypertrophie kann systemisch durch eine Hypertonie oder durch eine Klappenstenose zustande kommen. Zunächst bleiben HF und SV normal. Damit sind auch HZV, EF und Sauerstoffverbrauch normal oder leicht erniedrigt. Die Leistungsfähigkeit kann unbeeinträchtigt sein. Die Morphologie des Ventrikels ändert sich im Sinne einer *konzentrischen* Hypertrophie durch eine Querschnitts- und Volumenzunahme der Myozyten [58]. Das Herz durchläuft einen strukturellen Umbauprozess, der nach Ende der Belastung bis zu einem gewissen Grad reversibel ist.

Dieses Stadium kann lange anhalten, endet meist aber durch eine starke oder lang anhaltende Druckbelastung in der Dekompensation. Es kommt zur Dilatation. Infolge der erhöhten Wandspannung kommt es zur Herzinsuffizienz oder zum akuten Herzversagen. Wahrscheinlich ist ein Sauerstoffmangel ursächlich daran beteiligt, denn bei der Herzhypertrophie nimmt die Zahl der Kapillaren nicht zu, so dass es ab einer gewissen Myokardmasse (≥ 500 g), wegen der vergrößerten Diffusionsstrecken zu einem Sauerstoff- und Substratmangel kommt [5].

Oberhalb des kritischen Herzgewichtes kommt es zu einer Gefügedilatation, bei welcher die Sarkomere auseinander gleiten (= fiber slippage) [7]: Es entwickelt sich eine *exzentrische* Hypertrophie. Danach folgt durch den Verlust von Kollagenfasern Typ I und III ein struktureller Umbau des interstitiellen Gewebes [14]. Dies kann auch bei regionalen

Schäden im Bereich einer entstehenden Infarktnarbe oder im Bereich überlebenden Myokards nach Infarkt geschehen. Bei einer globalen Dilatation sinkt die EF drastisch ab, weil das enddiastolische Volumen bei etwa gleich großem SV beträchtlich vergrößert ist.

In einer Studie an Hypertonikern mit LV Hypertrophie war eine verminderte EF vorwiegend mit einer exzentrischen Dilatation assoziiert, wohingegen bei einer konzentrischen Dilatation meist die 'myokardiale Kontraktilität' vermindert war [18].

Volumenbelastung. Eine pathologische Volumenbelastung kann vor allem durch Klap-peninsuffizienzen, aber auch durch angeborene Herzvitien, Shunts oder arteriovenöse Anastomosen zustande kommen [7]. Das enddiastolische Volumen und das SV sind bereits in Ruhe erhöht. Dadurch bleibt die EF zunächst im Wesentlichen normal (Kom-pensation). Es besteht eine ungünstigere Ausgangssituation als bei der chronischen Druckbelastung, da durch höhere Wandspannung und die vergrößerten Volumina der Ventrikel dilatiert [11, 14]. Durch die Dilatation kommt es zu einer *exzentrischen* Volumen-hypertrophie, und der Kammerradius ist im Gegensatz zur *konzentrischen* Hypertrophie erhöht. Die Pumpfunktion des Herzens und die EF nehmen im weiteren Verlauf ab (Dekompensation).

Frequenzbelastung. Bei hohen Herzfrequenzen vermindert sich das SV aufgrund der verkürzten Füllungsphase. Eine vegetative Überstimulation oder eine Hyperthyreose füh-ren zwar auch zu einer erhöhten Herzfrequenz, jedoch überwiegt der positiv inotrope Effekt des Sympathikus auf das SV gegenüber dem negativen Einfluss der kürzeren Fül-lungsphase. So bleibt in diesem Fall das SV normal bis hochnormal [14].

Bei Gesunden führt eine HF-Zunahme über die Kraft-Frequenz-Beziehung (= Treppenphänomen; Bowditch-Effekt) zu einer Steigerung der Kontraktionskraft und damit zu einer EF-Zunahme. Bei Patienten mit insuffizienten Herzen kehrt sich die Kraft-Fre-quenz-Beziehung um, so dass eine HF-Zunahme eine Verschlechterung der systolischen Funktion und der EF hervorruft [12].

2.7.2 Herzklappenerkrankungen

Im Folgenden sollen die Auswirkungen von Veränderungen der Aorten- und Mitralklappe auf die systolische Pumpfunktion bei Erwachsenen beschrieben werden.

Aortenklappen-Stenose. In Folge einer Aortenklappen-Stenose kommt es zu einer Hypertrophie des linken Ventrikels. Der diastolische Druck und die Wandspannung sind erhöht [11]. Neuro- und paraendokrine Faktoren führen zu einer Ablagerung von kol-

lagenem Bindegewebe und damit zu einer verminderten, ventrikulären Compliance. Die Ruhe-Dehnungs-Kurve wird steiler. Dadurch wird die diastolische Füllung beeinträchtigt, es kommt zur diastolischen Dysfunktion [14], und es entwickelt sich eine konzentrische Hypertrophie.

Die Schleifen der systolischen und diastolischen Druck-Volumen-Beziehungen zeigen in der Kompensation im Vergleich zu Gesunden im Wesentlichen keine Veränderungen der Volumina und damit auch der EF (Abb. 4; links) [11]. Mit der Dekompensation steigt der diastolische Druck durch den steifer werdenden Ventrikel [39], und die EF sinkt [59, 60].

Das HZV bleibt sowohl in der Kompensations- als auch in der Dekompensationsphase in der unteren Norm. Dabei ist die HF tendenziell erniedrigt und das SV niedrignormal.

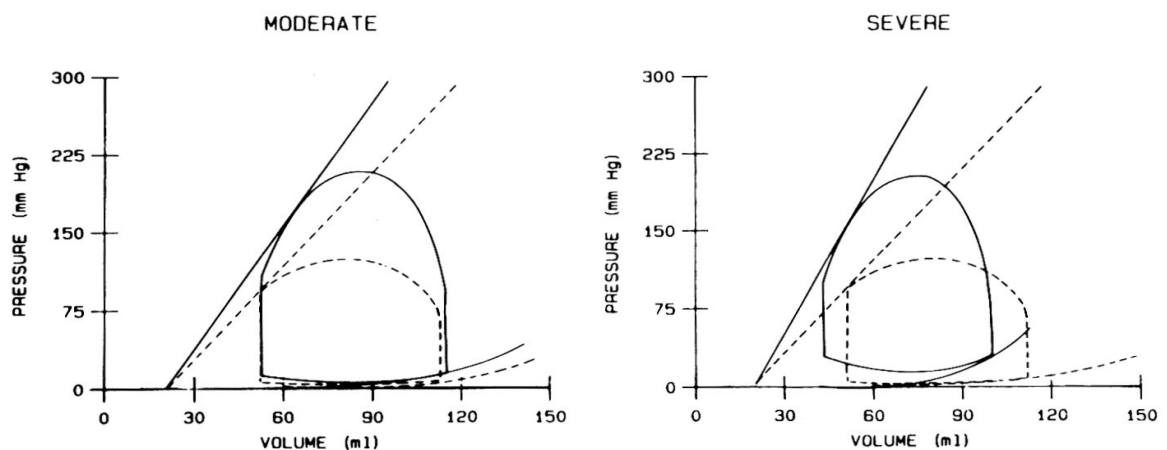


Abb. 4: Druck-Volumen-Kurven (durchgezogene Linie) bei mäßiger (links) und schwerer Aortenklappenstenose (rechts). Die gestrichelten Kurven zeigen jeweils das Druck-Volumen-Diagramm bei Gesunden. (nach [11]). Die Arbeitsdiagramme lassen gut erkennen, dass die Herzarbeit bei jeder Form der Aortenklappenstenose beträchtlich erhöht ist.

Aortenklappen-Insuffizienz. Bei einer akuten, schweren Aortenklappen-Insuffizienz kann der Ventrikel nicht genügend schnell kompensieren, und es kann zum Lungenödem und kardiogenem Schock kommen. Entwickelt sich die Aortenklappen-Insuffizienz langsam, kommt es durch das regurgierende Blutvolumen zu einer stetigen Volumenbelastung. Der Ventrikel muss mehr Arbeit verrichten, um ein adäquates Volumen auszuwerfen, und es kommt zu einer exzentrischen Hypertrophie [61].

Bei langsamer Adaptation werden $SV \geq 150$ ml möglich. Manche Patienten erreichen sogar ein SV von 200 bis 300 ml. In der akuten Kompensationsphase (Abb. 5, links) sind hohe diastolische Füllungsdrücke nötig, um die Herzleistung der Volumenbelastung anzupassen [11]. Die chronisch kompensierte Aortenklappen-Insuffizienz (Abb. 5, rechts) ist durch erhöhte enddiastolische und endsystolische Volumina gekennzeichnet,

und auch das SV steigt an, so dass die EF im Vergleich zum Gesunden relativ konstant bleibt [39].

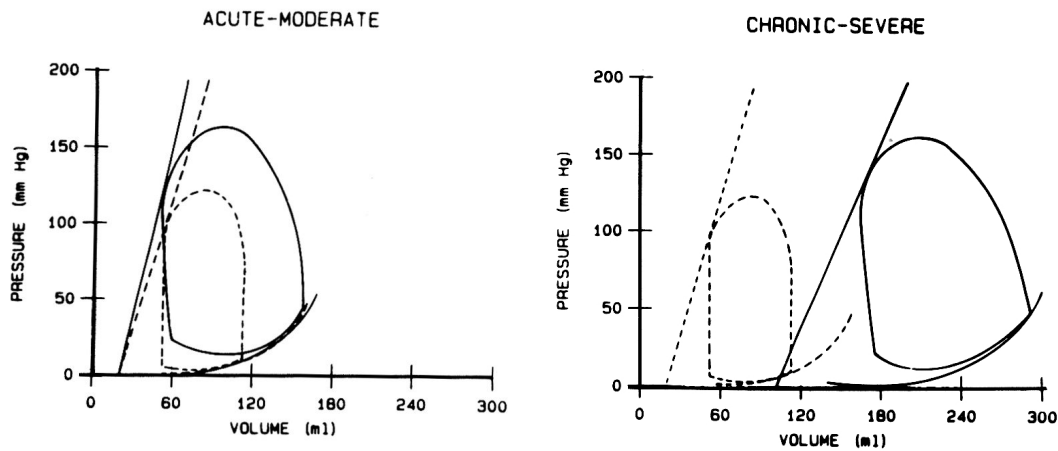


Abb. 5: Akute (links) und chronische Aortklappeninsuffizienz (rechts) im Vergleich zum normalen Herzen (gestrichelte Kurven und Linien). (nach [11])

Beim Übergang vom Stadium der Kompensation in die Dekompensation sinken die Kontraktilität und die EF bei steigenden enddiastolischen und endsystolischen Volumina und bei steigenden enddiastolischen Drücken. Klinisch kommt es zu einer Manifestation der Herzinsuffizienz mit einer starken Leistungseinbuße, weil die kardiale Reserve erschöpft ist [14].

Mitralklappenstenose. Bei der Mitralklappenstenose ist der Druck im linken Vorhof und in der davor geschalteten Lungenstrombahn erhöht. Die linksventrikuläre Füllung ist durch die Stenosierung, und damit ist auch die Vorlast vermindert [11] (Abb. 6).

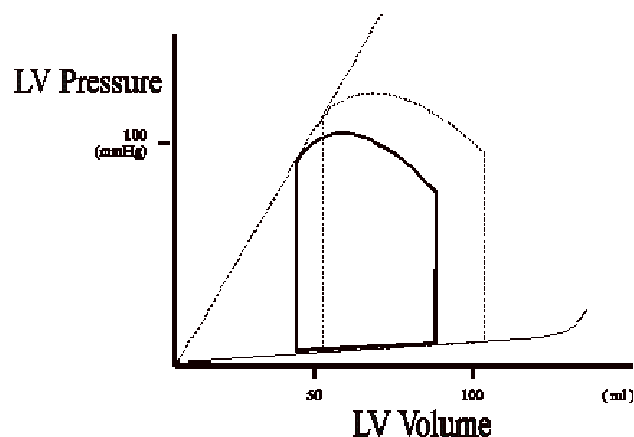


Abb. 6: Druck-Volumen-Beziehungen bei der Mitralklappenstenose im Vergleich zu Gesunden (gestrichelte Linie). (nach [62])

Das SV und EDV liegen oft proportional zueinander im unteren Normbereich. Damit kann die EF im Vergleich zum Gesunden nur geringfügig kleiner sein [63]. Bei einem Drittel der Patienten ist die EF jedoch kleiner als 40 %.

Schon bei einer angenommenen Verdoppelung des HZV kommt es an der stenotisierten Klappe zu einer Vervierfachung des Druckgradienten. Hieraus resultiert ein vermehrter Rückstau vor dem linken Herzen, durch den ein Lungenödem entstehen kann. Dieses zeigt sich als Symptom der Dyspnoe [61]. Das HZV ist in Ruhe normal bis erniedrigt, kann sich aber bei Belastung nur wenig steigern.

Mitralklappeninsuffizienz. Die Mitralklappeninsuffizienz ist gekennzeichnet durch eine LV-Volumenbelastung mit exzentrischer Hypertrophie. Sie äußert sich funktionell ähnlich wie die Aorteninsuffizienz (Abb. 7).

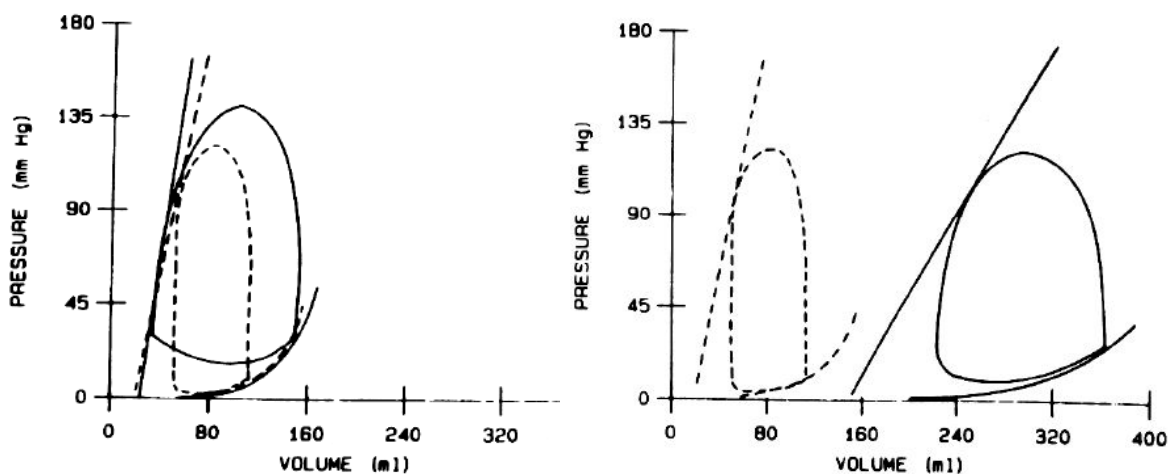


Abb. 7: Mitralklappeninsuffizienz mit Dilatation in verschiedenen Stadien. **links:** Die akute Volumenbelastung in der Kompensation ist durch eine Zunahme des EDV gekennzeichnet; **rechts:** Chronische Volumenbelastung mit schwerer Dilatation zeigt einen Rechts-Shift auf der Ruhe-Dehnungs-Kurve. Die gestrichelten Linien entsprechen der Norm. (nach [11])

Man unterscheidet die akute von der chronischen Mitralklappeninsuffizienz. In der Akutsituation (z.B. Papillarmuskelabriss) kann der Ventrikel mit Hilfe des Frank-Starling-Mechanismus das HZV aufrechterhalten und sogar ein größeres SV auswerfen (Abb. 7, links). Dabei steigt die HF, und es entsteht ein hoher enddiastolischer und linksatrialer Druck, wodurch sich eine pulmonale Stauung bildet. Das Regurgitationsvolumen kann im Vergleich zur chronischen Form nur mäßig groß sein [11]. Bei der chronischen Form kommt es zu einer massiven Rechtsverschiebung auf der Ruhe-Dehnungs-Kurve und damit zu relativ niedrigen Werten für die EF (Abb. 7, rechts).

Für die weitere Beschreibung von EF-Änderungen bei der Mitralklappeninsuffizienz wird ausnahmsweise neben dem Druck-Volumen-Diagramm auch eine anatomi-

sche Darstellung herangezogen. Bei der Akutform nehmen das EDV zu und das ESV ab. Damit kann bei einem EDV von 160 ml ein SV von 140 ml gefördert werden, von dem allerdings nur die Hälfte (= 70 ml) in die Aorta gepumpt wird. Mit diesen Zahlenwerten steigt damit die EF auf 82 % an (Abb. 8; oben rechts). Die alleinige Interpretation der EF spricht also für eine gute LV Pumpfunktion.

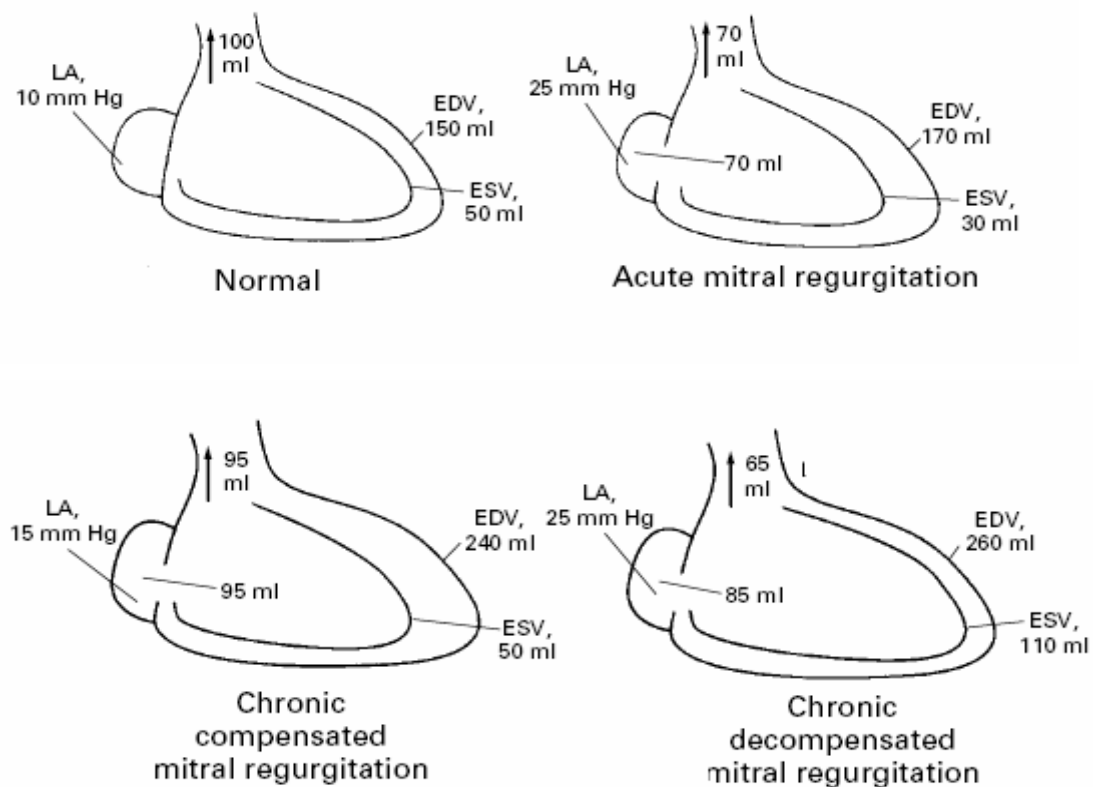


Abb. 8: Verschiedene Stadien der Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich zur Norm. EF Werte: Normal 67 %, akute Mitralklappeninsuffizienz 82 %, chronisch kompensierte Form 79 %, chronisch dekompenzierte Form 58 %. Die EF allein liefert also zu keinem Zeitpunkt einen Hinweis auf die Mitralklappeninsuffizienz. (modifiziert nach [63])

Bei der chronischen Regurgitation reagiert der Ventrikel mit steigenden diastolischen und systolischen Volumina. In der Phase der Kompensation nimmt das EDV stark zu, und die EF ist bei gleich bleibendem ESV mit 79 % ebenfalls noch im hochnormalen Bereich. Das SV bleibt weitgehend normal (Abb. 8; unten links) [63]. Die Patienten tolerieren dabei lange Zeit ohne klinische Beschwerden die massiv erhöhten Volumina [11]. Letztlich ist bei der chronisch dekompenzierten Mitralklappeninsuffizienz das Herz häufig massiv dilatiert, und damit EDV und ESV im Vergleich zum Gesunden umfangreich erhöht (Abb. 8; unten rechts; 260 vs. 110 ml) [63]. Mit den Werten aus Abb. 8 (unten rechts) ergibt sich für die chronisch dekompenzierte Mitralklappeninsuffizienz eine EF, die mit 58 %

formal weitgehend normal ist. Von dem gesamten SV (= 150 ml) tritt allerdings nur weniger als die Hälfte durch die Aortenklappe und trägt so zum HZV bei.

Im Folgenden wird auf weitere Ursachen für krankhafte Änderungen der EF eingegangen:

2.7.3 Chronische Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist eine gemeinsame Endstrecke verschiedener Herzerkrankungen. In den Industrieländern nehmen die Herzerkrankungen und somit auch die Herzinsuffizienz stetig zu. In Deutschland liegen Prävalenz und Inzidenz in der Bevölkerung zwischen 0,1 % und 2,4 %, wobei mit steigendem Alter die Raten exponentiell steigen [22, 64]. Bei der 5-Jahres Mortalität scheint die Prognose schlechter als für häufige Tumorerkrankungen sein [65]. Verschiedene Studien zeigen, dass abhängig vom Schweregrad die 6-Monatsmortalität zwischen 5 und 60 % liegt. Identifikation und Einschätzung sind schwierig [66].

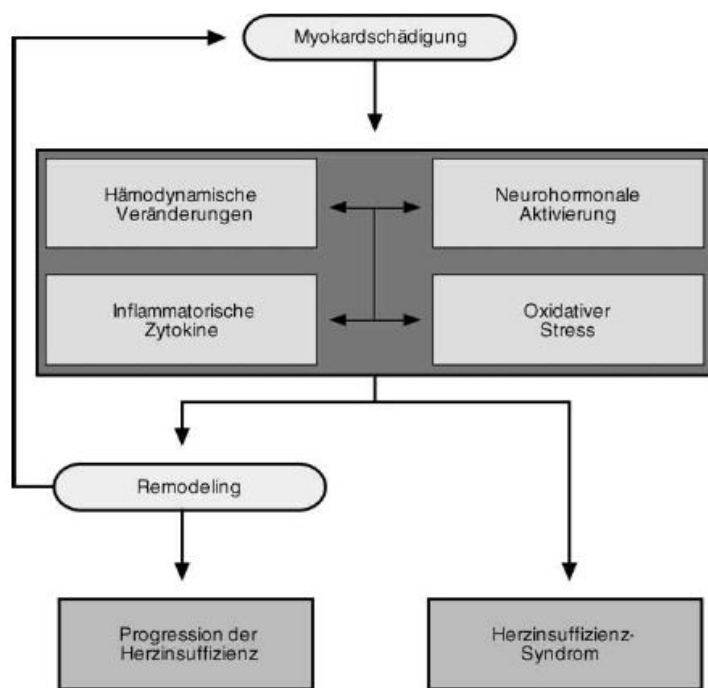


Abb. 9: Einflussfaktoren auf das Fortschreiten der chronischen Herzinsuffizienz. (nach [64])

Man unterscheidet neben der systolischen und diastolischen Funktionsstörung bei der Herzinsuffizienz auch zwischen der Links-, Rechts- und Globalinsuffizienz und unterteilt diese nach der New York Heart Association in anamnestisch erfassbare Schweregrade.

Die Linksherzinsuffizienz führt oft zu einer Stauungslunge mit Dyspnoe und Orthopnoe und die Rechtsherzinsuffizienz zu Beinödemen und Aszites. Alle Symptome zusammen können bei der globalen Insuffizienz auftreten.

Eine Herzinsuffizienz kann ein Vorwärtsversagen und ein Rückwärtsversagen zur Folge haben. Durch die primär verminderte Auswurfleistung kommt es zum Vorwärtsversagen (= forward failure), bei dem das HZV sinkt und der erniedrigte Blutdruck eine suffiziente Organperfusion gefährdet. Ursächlich führt z.B. eine Ischämie zu einem

Kontraktionsverlust, so dass SV und HZV abnehmen. Im Extremfall kommt es zum kardiogenen Schock mit Multiorganversagen durch eine Minderperfusion der Organe. Das Rückwärtsversagen (= backward failure) dagegen ist gekennzeichnet durch Stauungsproblematiken wie Ödeme und ein erhöhtes Blutvolumen in herznahen Venen [64].

Typisch für eine fortgeschrittene (systolische) Herzinsuffizienz sind niedrige EF-Werte, die in der Regel unter 40 - 45 % liegen [56, 65, 67]. Die Druck-Volumen-Kurve ist auf der Ruhe-Dehnungskurve nach rechts verschoben. Jedoch ist anzumerken, dass bis zum Nachweis einer explizit systolischen Herzinsuffizienz meist von einer Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-Funktion – und damit normaler EF – gesprochen wird [65]. Die beschriebenen hämodynamischen und neurohumoralen Veränderungen beeinflussen sich gegenseitig und tragen zur Progredienz der Erkrankung bei (Abb. 9).

Bei der terminalen Herzinsuffizienz lassen sich nicht mehr einzelne dysfunktionelle Areale ausmachen, sondern das Herz ist global dysfunktionell.

2.7.4 Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt

Die bisherigen Betrachtungen beschränkten sich auf Änderungen, die den Ventrikel global betrafen. Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist zunächst ein regionales Geschehen [68]. Die KHK ist eine häufige Ursache für einen Myokardinfarkt, der im weiteren Verlauf als Folge des ischämischen Ereignisses zu einer chronischen Herzinsuffizienz mit niedrigen EF-Werten führen kann.

Das Myokard ist im ischämischen Areal in seiner Funktion beeinträchtigt und schüttet in der frühen Infarktphase Wachstumshormone aus. Das nekrotische Gewebe wird reorganisiert. Je nach Infarktgröße wirkt sich diese Störung auch auf die Funktion des intakt gebliebenen Myokards aus, welches bis zu einem gewissen Grad durch eine Funktionssteigerung den Verlust kompensieren kann. Beispielsweise erreichen Hunde mit experimenteller Ischämie EF-Werte zwischen 42 und 52 % [69].

Bei körperlicher Belastung von herzkranken Patienten sank die EF umso mehr, je stärker das Herz geschädigt war (1-Gefäß KHK: 69 auf 67 %; Mehrgefäß KHK: 60 auf 46 %). Die EF verhielt sich also umgekehrt zu den Reaktionen bei Gesunden [48].

Über längere Zeit gebildete Kollateralen, Thrombolyse oder eine interventionelle Herzkathetermaßnahme können das Myokard retten. Für die Prognose ist dabei entscheidend, die Infarktgröße so klein wie möglich zu halten [61]. Bleibt das Gefäß längerfristig verschlossen, kommt es zur Nekrose. Dabei breitet sich das nekrotische Areal typischerweise von subendokardial nach subepikardial aus (= Wellenfront-Phänomen) [61].

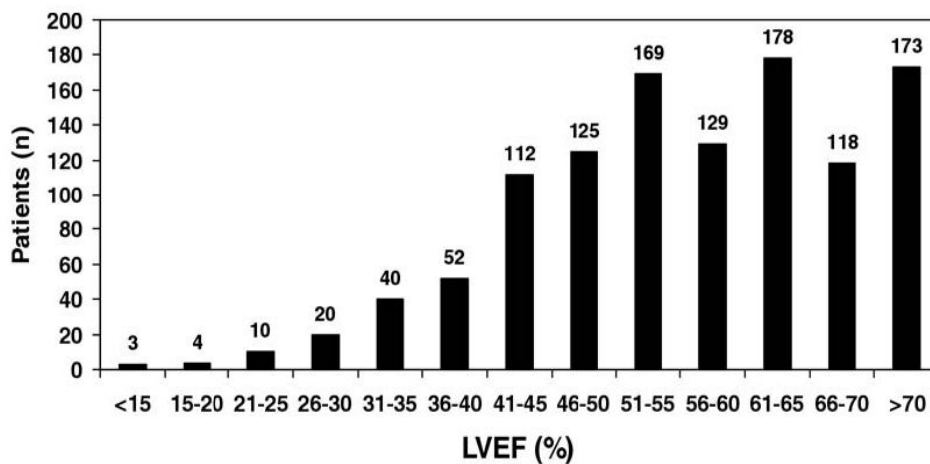


Abb. 10: Verteilung der EF-Werte bei 1436 Patienten nach Myokardinfarkt und schneller Reperfusionstherapie. (nach [70])

Bei 1436 Patienten nach Myokardinfarkt (MI) zeigten sich die Erfolge einer frühen Reperfusionstherapie: Der Median der EF lag bei 55 % und 90 % der Patienten hatten eine LVEF $\geq$ 40 % (Abb. 10) [70].

Im Rahmen einer anderen Studie wurden EF-Werte bei 339 KHK-Hochrisikopatienten erfasst. Für die echokardiographisch gemessene EF ergab sich mit Werten zwischen 15 und 75 % ein weiterer Bereich. Insgesamt hatten 14 % der Patienten eine EF < 40 %. 27 % der Patienten hatten EF-Werte zwischen 40 und 49 %, bei 26 % lag die EF zwischen 50 und 59 %, und 33 % hatten eine EF von über 60 % [71]. Auch Wilson et al (1988) beschrieben bei KHK-Patienten EF-Werte zwischen 24 und 71 %. Von diesen Patienten hatten nur 33 % eine 'unnormale' EF (<52 %) [50]. Aufgrund der breiten Streuweite von EF-Werten für KHK-Patienten lassen sich also keine typischen EF-Werte für diese Erkrankung erkennen.

Bei einer KHK ist häufig auch der Vorhof betroffen. An Patienten mit und ohne abgelaufenen Myokardinfarkt wurden die EF und die atriale Arbeit untersucht [72]. Die EF war für Kontroll-Personen (73 %) deutlich höher als für Patienten nach einem Myokardinfarkt (47 %). Zu diesen EF-Werten gehörten erwartungsgemäß niedrige EDV-Werte bei den Kontrollen (117 ml) gegenüber signifikant höheren Werten bei den KHK-Patienten (169 ml). Die weitere Auswertung ergab, dass sich die EF umgekehrt proportional zur atrialen Arbeit verhielt (Abb. 11). Bei Patienten mit Vorhofflimmern oder einem AV-Block aufgrund eines Infarktes, sollte daher wegen der gestiegenen Bedeutung die Vorhof-funktion verstärkt beachtet werden [72].

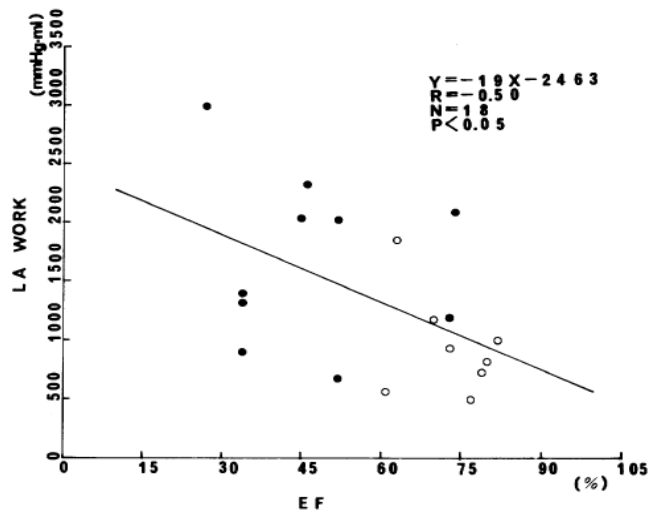


Abb. 11: Relation zwischen der linksventrikulären Auswurfraction (EF) und der linksatrialen Arbeit (LA WORK). Bei Kontrollpersonen geht eine hohe EF mit einer niedrigen linksatrialen Arbeit einher. Bei Patienten mit Myokardinfarkt ist die linksatriale Arbeit bei verminderter EF erhöht. Offene Kreise = Kontrollgruppe, dunkle Kreise = Myokardinfarktgruppe. (nach [72])

2.7.5 Exemplarische EF-Änderungen

Um den weiten und unspezifischen Bereich von EF-Änderungen bei Herzklappenschäden und Herzinsuffizienz zu veranschaulichen, sind im Folgenden EF-Werte aus der Literatur zusammengestellt. Um unterschiedliche Erkrankungen miteinander vergleichbar zu machen, wurden Zahlenwerte bei Bedarf auch graphischen Druck-Volumen-Beziehungen entnommen (Abb. 13 und Tab. 4 [21]).

Die EF weicht besonders bei der chronischen Herzinsuffizienz (21 bis 36 % [73]) und bei der dilatativen Kardiomyopathie (= 25 %; Tab. 3) deutlich von den Normwerten ab. Die stark erniedrigten Werte gestatten aber keine Zuordnung auf die zugrunde liegende Erkrankung: Jeder Patient muss im Zusammenhang mit seiner Klinik betrachtet werden.

Dafür ein Beispiel: Die EF-Werte von gesunden Freiwilligen, Hochleistungs-Rudern, Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie und Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurden miteinander verglichen. Die Werte bei den Freiwilligen (60 ± 7 %) und bei den Sportlern (59 ± 6 %) waren nicht verschieden voneinander. Die EF-Werte bei der hypertrophen Kardiomyopathie waren am höchsten (65 ± 5 %) und bei der dilatativen Kardiomyopathie am niedrigsten (30 ± 8 %) [37].

In einer weiteren vergleichenden Studie waren die EF-Werte von Aortenklappenstenose-Patienten im Vergleich zu Gesunden nicht unterschiedlich. Lediglich bei den DCM-Patienten lieferten die signifikant reduzierten EF-Werte einen Hinweis auf die Erkrankung (Abb. 12) (Tab. 3) [74].

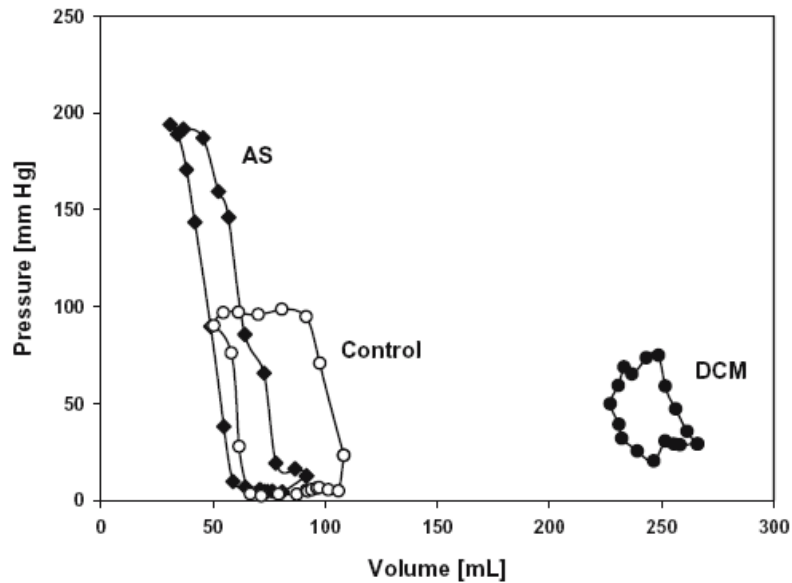


Abb. 12: Druck-Volumenkurven bei Kontrollen, bei der Aortenklappenstenose (AS) und der dilatativen Kardiomyopathie (DCM). (nach [74])

Tab. 3: Daten von Kontrollpersonen ($n = 8$) und von Patienten ($n = 15$) [74]. Bei der dilatativen Kardiomyopathie ist die EF ähnlich niedrig wie bei einer chronischen Herzinsuffizienz

	EDV (ml)	ESV (ml)	SV (ml)	EF (%)	HF (1/min)	mittl. P (mmHg)
Kontrollen	131	43	88	67	68	92
Aortenklappenstenose	156	78	77	53#	80	96
dilatative Kardiomyopathie	315	239	75	25*	69	81

n.s. zur Kontrolle; * signifikanter Unterschied zur Kontrolle

Der Vergleich der EF-Werte von verschiedenen Herzklappen-Erkrankungen und Kardiomyopathien (Tab. 3, 4, 5) gestattet ebenfalls keine Zuordnung zu oder eine Abgrenzung von einer spezifischen Krankheit. Lediglich bei der Kardiomyopathie ergeben sich mit 11 % EF-Werte deutlich unterhalb der anderen Werte [21]. Jedoch kann eine solche Verminderung der EF auch andere Ursachen haben, z.B. einen Myokardinfarkt [39].

Tab. 4: Die Werte für die enddiastolischen und endsystolischen Volumina sind Abb.13 entnommen. Die SV und EF-Werte wurden daraus berechnet.

		EDV (ml)	ESV (ml)	SV (ml)	EF (%)	Beurteilung der EF
A	Mitralklappenstenose	90	45	45	50	normal
B	Aortenklappenstenose	130	50	80	62	hochnormal
C	Aortenklappenstenose + Insuffizienz	250	125	125	50	normal
D	Mitralklappeninsuffizienz	300	150	150	50	normal
E	Kardiomyopathie	415	370	45	11	sehr niedrig

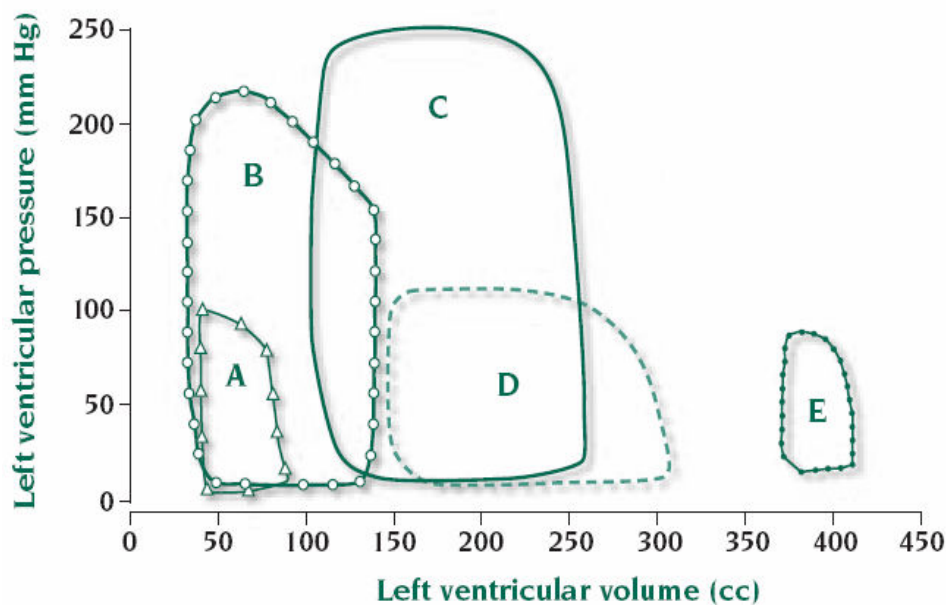


Abb. 13: Linksventrikuläre Druck-Volumen-Beziehungen unter verschiedenen Bedingungen. Die zugehörigen Zahlenwerte sind in Tab. 4 zusammengestellt. A: Mitralklappenstenose B: Aortenklappenstenose C: Aortenklappenstenose und Aortenklappeninsuffizienz D: Mitralklappeninsuffizienz E: Primäre Kardiomyopathie. (modifiziert nach [21])

Als ein Beispiel für interindividuelle Unterschiede wird eine ältere Studie herangezogen [39], bei der die EDV-Werte zwischen 149 und 407 ml und die EF-Werte zwischen 10 und 46 % variierten. Bei Patient 12 (Tab. 5) bestand der Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit. Alle anderen hatten idiopathische Kardiomyopathien.

Aus Tab. 5 lässt sich ansatzweise herleiten, dass die EF bei einem großen EDV klein ist. Dieser Zusammenhang gilt allerdings nur für das geschädigte Herz, denn im Bereich physiologisch vergrößerter Volumina führt eine vergrößerte Vordehnung zu einer stärkeren Kontraktion und auch zu einer vergrößerten EF. Erst nach Überschreitung einer optimalen Sarkomerlänge nehmen entwickelter Druck und EF wieder ab.

Als ein Maß für die optimale Sarkomerlänge könnte man sich den enddiastolischen Druck vorstellen. Nimmt die Steigung der Ruhe-Dehnungs-Kurve deutlich zu, dann ist die optimale Vordehnung vermutlich überschritten (s. auch Abb. 1).

Dieser Zusammenhang wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Herzkrankheiten untersucht [39]. Die Annahme, dass bei einem hohen EDV auch der enddiastolische Druck erhöht sein sollte, bestätigte sich allerdings nicht. Selbst bei EDV-Werten bis zu 400 ml konnte der Füllungsdruck noch normal sein. Das Kontraktionsverhalten - und

damit auch die EF - lässt sich also ausgehend von verschiedenen Punkten auf der Ruhe-Dehnungs-Kurve nur schwer vorhersagen [39].

Tab. 5: Ventrikuläre Volumina und EF bei Patienten mit gleicher Erkrankung (idiopathische Kardiomyopathie), außer Patient 12* (arteriosklerotischen KHK). Die Tabelle zeigt, wie ausgeprägt interindividuelle EF-Schwankungen (10 bis 48 %) sein können [39].

Patient (Nr.)	EDV (ml)	ESV (ml)	SV (ml)	EF (%)
1	305	262	43	14
2	149	80	69	46
3	352	301	51	14
4	325	258	67	21
5	407	367	40	10
6	293	241	52	18
7	155	96	59	38
8	261	177	85	33
9	364	272	92	25
10	297	266	31	10
11	165	86	79	48
12*	237	154	83	35
13	226	177	49	21

2.8 Absolute und relative EF-Angaben

In der Literatur werden für EF-Veränderungen häufig Prozentpunkte und nicht prozentuale (relative) Werte angegeben. Berichtet also der Kardiologe von einer absoluten 5 %-igen EF-Verbesserung, dann könnte die EF z.B. von 10 auf 15 % oder von 50 auf 55 % gestiegen sein. Mit der im täglichen Leben verwendeten Prozentrechnung ergäben sich für die beiden Beispiele mit 50 bzw. 10 % recht unterschiedliche Werte. Eine *absolute* Steigerung der EF um 5 % kann bei einer kleinen Ausgangs-EF also mit einem größeren *relativen* Wert angegeben werden als die gleiche absolute 5 % Steigerung bei einer größeren Ausgangs-EF.

Weil die Möglichkeit einer Fehlinterpretation besteht, werden in einigen Studien beide Werte angegeben. War z.B. die EF um 9 % (Prozentpunkte) gestiegen (von 20 auf 29 %), wurde die relative Verbesserung mit 31 % zusätzlich angegeben [75]. In der vorliegenden Arbeit werden generell absolute EF-Veränderungen (= Prozentpunkte) angegeben und relative Angaben explizit als solche gekennzeichnet.

2.9 Simulationen zur EF

Bei einem physiologischen EF-Wert von 50 %, ist die EF bei allen SV / EDV-Werten identisch, die im Verhältnis 1:2 stehen. Es ergibt sich also z.B. mit einem SV von 70 ml und einem enddiastolischen Volumen von 140 ml eine EF von 50 % aber auch mit vielen anderen Kombinationen von SV und EDV.

Zur Veranschaulichung werden im Folgenden die Ergebnisse von zwei einfachen Rechen-Simulationen vorgestellt. Mit den Simulationen soll gezeigt werden, wie sich der EF-Wert in Abhängigkeit von den Ausgangsvolumina verhält.

Simulation #1: Bei einem konstant bleibenden EDV (hier: 140 ml) ändere sich das ESV schrittweise um je 10 ml (Tab. 6; Abb. 14). Der Ventrikel soll also bei gleicher Vordehnung verschiedene Schlagvolumina auswerfen. Man könnte sich ein solches Ergebnis bei isolierten Änderungen der Nachlastbedingungen oder des kontraktile Zustandes vorstellen. Abhängig von der Berechnungsart, ergeben sich dann schrittweise Änderungen der EF um jeweils 14 % (relativ) oder um 7 %-Punkte pro 10 ml. Dabei steigt die EF in Abhängigkeit von einem sinkenden SV.

In der Literatur wurde eine signifikante EF-Verbesserung bei konstant gebliebenem EDV z.B. in einer Studie zur Stammzelltherapie von Perin et al (2003) beschrieben. Das SV war dort nach der Therapie bei einem signifikant gesunkenen ESV um 8 ml angestiegen [75].

Tab. 6: Isolierte Änderungen des Schlagvolumens (SV) um jeweils 10 ml bei konstant gehaltenem enddiastolischen Volumen (EDV). Normwerte sind kursiv gedruckt.

EDV [ml]	ESV [ml]	SV [ml]	SV/EDV	EF [%]	Änderung von der Norm [%]	Änderung von der Norm [%-Punkte]
140	110	30	30/140	21	-58	-29
140	100	40	40/140	29	-42	-21
140	90	50	50/140	36	-28	-14
140	80	60	60/140	43	-14	-7
<i>140</i>	<i>70</i>	<i>70</i>	<i>70/140</i>	<i>50</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
140	60	80	80/140	57	14	7
140	50	90	90/140	64	28	14
140	40	100	100/140	71	42	21
140	30	110	110/140	79	58	29

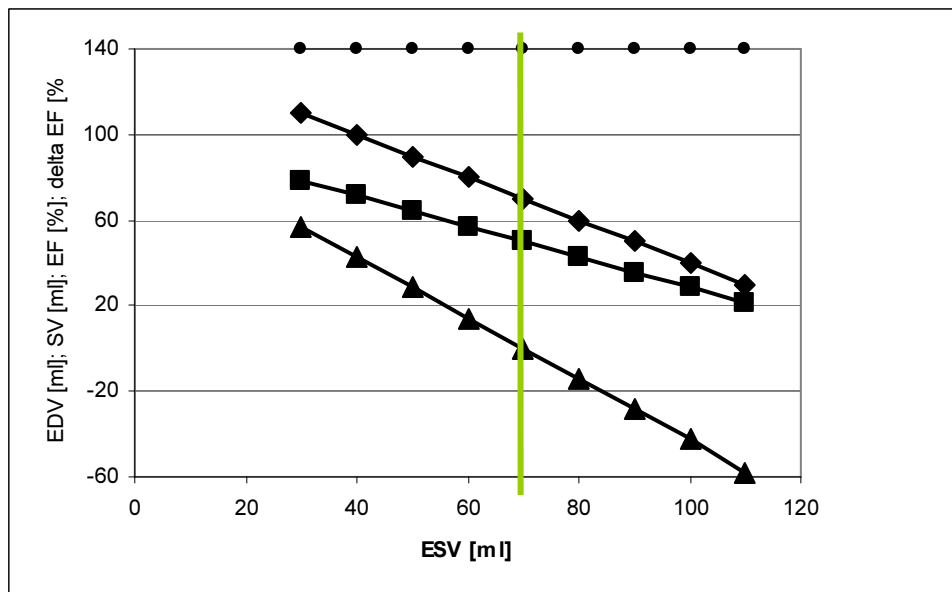


Abb. 14: Veränderungen der in Simulation #1 genannten Größen bei einem konstanten EDV von 140 ml (Kreise). Das ESV steige oder falle in Schritten von 10 ml. Dann fallen bzw. steigen das SV (Rauten), die EF (Quadrate) und das deltaEF (Dreiecke). Bei dieser Simulation kann die EF-Werte zwischen etwa 20 und 80 % annehmen. Die Vertikale stelle Normwerte dar.

Simulation #2. Bei einem konstant bleibenden SV ändere sich das EDV schrittweise um 10 ml (Tab. 7; Abb. 15). Diese Zunahmen des EDV wären bei einem dilatativen Prozess vorstellbar. Bei zunehmenden EDV wird die EF kleiner; Sie ändert sich pro 10 ml um 6 % oder um 3 %-Punkte. Damit liegt nahe, die EF zusammen mit dem enddiastolischen Volumen anzugeben, denn die alleinige Angabe der Auswurfraction liefert keine sinnvolle Aussage [17].

Tab. 7: Isolierte Änderung des enddiastolischen Volumens (EDV) um jeweils 10 ml bei konstant gehaltenem Schlagvolumen (SV). Normwerte sind kursiv gedruckt.

EDV [ml]	ESV [ml]	SV [ml]	SV / EDV	EF [%]	Änderung von der Norm [%]	Änderung von der Norm [%-Punkte]
180	110	70	70/180	38	-24	-12 %
170	100	70	70/170	41	-18	-9 %
160	90	70	70/160	44	-12	-6 %
150	80	70	70/150	47	-6	-3 %
140	70	70	70/140	50	0	0
130	60	70	70/130	54	8	4 %
120	50	70	70/120	58	16	8 %
110	40	70	70/110	64	28	14 %
100	30	70	70/100	70	40	20 %

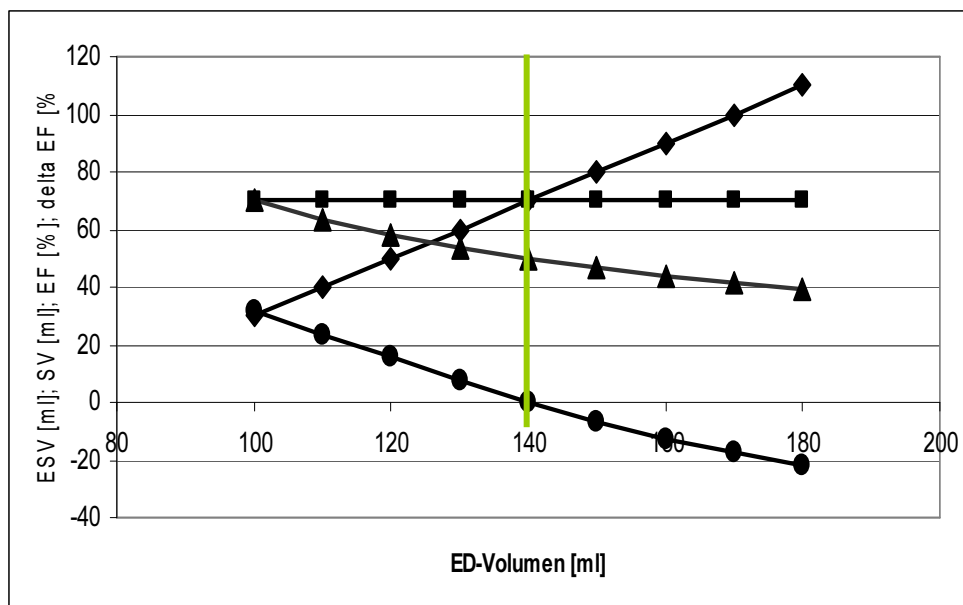


Abb. 15: Veränderungen der in Simulation #2 genannten Größen bei steigenden ED-Volumina. Bei gleich bleibendem SV (Quadrate) steigt das ESV (Rauten), und die EF (Dreiecke) sinkt. In Abhängigkeit von der Ventrikelfüllung könnten daher durchaus verschiedene EF-Werte gemessen werden. Diese schwanken für das gleiche Herz zwischen 70 und 40 %. Die Vertikale stelle Normwerte dar.

Wird dagegen ein Szenario entworfen, in dem real gemessene EF-Werte rechnerisch um 5 % erhöht werden und analog zu Simulation #1 das vorbestehende EDV weiter als konstant angenommen wird, so lassen sich unterschiedliche EF-Verläufe anhand SV-Änderungen nachvollziehen (Tab. 8 und 9).

Werte von Gesunden und von Patienten mit Aortenklappenstenose, deren Schwere nicht durch eine EF-Veränderung spezifisch wiedergegeben werden kann, sind in Tab. 8 dargestellt. Die SV Zunahme ist mit 7 ml vergleichbar zu den Veränderungen in Simulation #1 (Tab. 8).

Tab. 8: Die Ausgangs-EF-Werte werden je um 5 % angehoben. Rechnerische Veränderungen des SV bei gleich bleibenden EDV betragen rund 7ml.

	EF (%)	EDV (ml)	SV (ml)
Gesunde	50	140	70
(Lehrbuch)	55	140	77 = + 7 ml
Aortenklappen-	62	130	80
stenose (s. Tab.4)	67	130	87,1 = + 7,1 ml

Wenn der Ventrikel dilatiert, verändern sich die Volumenverhältnisse – und damit die EF. Diese Veränderungen findet man vor allem bei der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz und der Kardiomyopathie, die oft mit sehr niedrigen EF-Werten einhergehen (Tab. 9). Für eine 5%-ige Erhöhung der EF muss das SV mit 21 ml deutlich stärker ansteigen.

Tab. 9: Die Ausgangs-EF-Werte werden je um 5 % angehoben. Rechnerische Veränderungen des SV bei gleich bleibenden EDV betragen in den beiden Kardiomyopathiebeispielen rund 21ml.

	EF (%)	EDV (ml)	SV (ml)
Kardiomyopathie	11	415	45
(s.Tab. 4)	16	415	66 = +21 ml
Kardiomyopathie	10	407	40
(s. Tab.5 ; Patient Nr.5)	15	407	61 = + 21 ml

Die exemplarischen Rechnungen zeigen also ähnliche SV- und EF-Anstiege sofern eine weitere Volumengröße (z.B. EDV) gleich groß ist. Aus den folgenden Beispielen wird deutlich, dass zu einer angenommenen 5 %-igen EF-Verbesserung bei gleicher Ausgangs-EF verschiedene Schlagvolumina gehören können. Ein Rechenbeispiel: Bei einem Patienten mit einem EDV von 200 ml und einem ESV von 160 ml (SV = 40 ml) beträgt die EF 20 %. Durch eine Intervention verringere sich das ESV auf 150 ml (SV = 50 ml). Damit hat sich die EF auf 25 % verbessert, also um 5 %-(Punkte). Bei einem anderen Patienten mit gleichen Ausgangsvolumina (SV = 40 ml) möge die Therapie dazu geführt haben, dass sich das EDV auf 160 ml und das ESV auf 120 ml verringert habe (SV = 40 ml). In beiden Fällen beträgt nun die EF 25 %. Bei Patient #1 nahm das SV um 10 ml zu während es bei Patient #2 gleich blieb und sich damit aus der EF kein Therapieerfolg ableiten ließ.

Man kann die Überlegungen zusätzlich auf das HZV ausdehnen. Nimmt man für beide Patienten eine unveränderte HF nach der Therapie an, dann steigt das HZV bei Patient #1 um 25 % (wegen SV von 40 auf 50 ml). Bei Patient #2 bleibt das HZV dagegen konstant. Ein Erfolg der Therapie könnte für ihn aber darin bestehen, dass durch das verringerte EDV die Wandspannung und damit der myokardiale Sauerstoffverbrauch abnehmen. Die alleinige Betrachtung der EF als Maß für einen Therapieerfolg scheint daher nicht angemessen.

Die zusätzliche Angabe von EDV und SV sind zur Interpretation notwendig, da die EF als prozentualer Wert aus einem Quotienten bei verschiedenen Ausgangsbedingungen ähnliche Werte annehmen kann.

3 Messmethoden

Man unterscheidet invasive und nicht-invasive Methoden zur Bestimmung der globalen oder der regionalen Herzfunktion. Die gegenwärtig drei gebräuchlichsten nicht-invasiven Methoden sind die (transkutane) Echokardiographie, die Radionuklidventrikulographie und das kardiovaskuläre MRT [36]. Zu den invasiven Methoden gehört die transösophageale Echokardiographie. Bei anderen invasiven Verfahren wird häufig ein Herzkatheter eingesetzt.

3.1 Echokardiographie

Die Echokardiographie liefert globale und regionale Werte und geht dabei nicht-invasiv (= transkutan) oder invasiv (= transösophageal) vor. Die systolische LV-Funktion kann neben der EF auch mit der fraktionellen Faserverkürzung (fractional shortening = FS) oder dem Wandbewegungsindex bestimmt werden [66].

3.1.1 Mehrsegment-Modelle

Für die Bestimmung der regionalen Funktion wird das Herz in sechs definierte Abschnitte unterteilt, die an die koronare Versorgung angelehnt sind. Abhängig von der Entfernung von der Ventilebene spricht man auch von basalen, mittleren und apikalen Wandanteilen. Durch eine genormte Einteilung entsteht ein 16 Segment-Modell des linken Ventrikels [26]. Das Kontraktionsverhalten der Segmente wird als normokinetisch, hypokinetisch, akinetisch und dyskinetisch beschrieben (Abb. 16). Ein resultierender Wandbewegungsindex (= wall motion score index: WMSI) gestattet die Bewertung der regionalen Funktion [10]. Wird die Summe der Kontraktionsbewertungen durch die Anzahl der beurteilten Segmente dividiert, ergibt sich eine globale Beschreibung der Ventrikelfunktion.

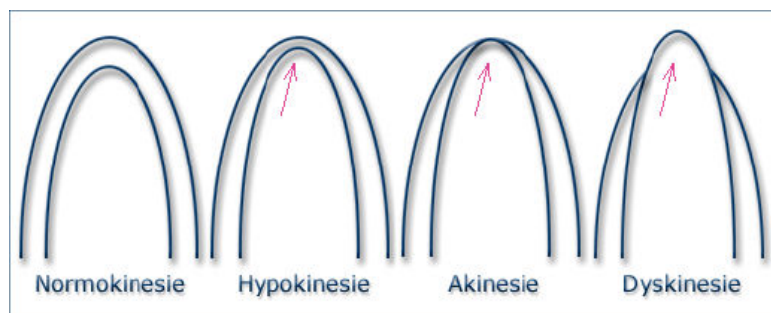


Abb. 16: Regionales Kontraktionsverhalten. (nach)

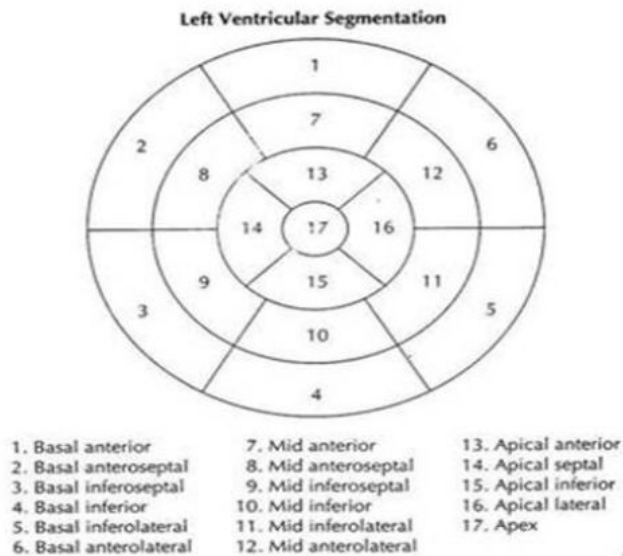


Abb. 17: Schematische Einteilung des Ventrikels in ein 17-Segment Modell. (nach [76])

Die Wandbewegungsanalyse mit dem 17-Segment-Modell (Abb. 17) stellt eine Weiterentwicklung des 16-Segment-Modells dar [77]. Sogar ein 18-Segment-Modell wurde vorgeschlagen, um die

Echokardiographie den Modellen der radiologischen Methoden Thallium-Szintigraphie, MRT und PET anzugleichen [31].

3.1.2 3D-Echokardiographie

Die 1993 eingeführte 3D-Echokardiographie [78] erlaubt Messungen von Funktionsparametern, die weitgehend unabhängig von geometrischen Besonderheiten aussagekräftige Werte erzielen [79]. Diese Besonderheit ist für Patienten mit Herzkrankungen wichtig, da deren Herzen teilweise noch komplexere Formen als gesunde Herzen haben. Damit ist die 3D-Echokardiographie im Vergleich zur 2D-Echokardiographie in Bezug auf Genauigkeit und Reproduzierbarkeit deutlich überlegen [37, 79].

Mit der Real-Time-3D-Echokardiographie werden z.B. qualitative und quantitative Messungen der ventrikulären Asynchronität möglich. Sollte das Verfahren noch besser verfügbar werden, könnte es sich zu einem Standardverfahren entwickeln [79], denn es liefert für die EF offenbar ähnlich gute Werte wie die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT).

Die Real-Time-3D-Echokardiographie gestattet auch die Bestimmung der LV-Myokardmasse. Die zusätzliche Bestimmung des Quotienten aus EDV und LV-Masse könnte einen einfachen und nützlichen Index für die Anpassung des Ventrikels an physiologische und pathophysiologische Bedingungen liefern [37]. Mit einer entsprechenden Normierung auf die LV-Masse ließen sich möglicherweise einige der in dieser Arbeit genannten EF-Nachteile eliminieren.

Neben der Bestimmung der globalen LV-Funktion bietet die 3D-Echokardiographie mit der 3D-fraktionellen Faserverkürzung ebenfalls eine Möglichkeit zur Messung des

regionalen Kontraktionsverhaltens. Allerdings ist die quantitative Wandbewegungsanalyse noch sehr zeitaufwendig [69].

3.2 Doppler-Ultraschall

Durch die Analyse der Myokardbewegung durch Verfolgen von Mustern in der Myokardtextur ('speckle tracking') lassen sich Bewegungs- und Verformungsparameter in beliebiger Richtung innerhalb der Bildebene berechnen (2D-Geschwindigkeits- und Verformungsmessung) [68, 80]. Damit können regionale Beteiligungen des Myokards, die ursächlich an einer Pumpfunktionsstörung beteiligt sind, ausgemacht werden [31, 68]. Die Anwendung dieser Technik bietet sich damit für KHK-Patienten an.

Mit dem Gewebe-Doppler gemessene Parameter haben einen regionalen Ursprung, Die Übertragung auf die ventrikuläre Globalfunktion bereitet Probleme. Vom Prinzip her ist diese Technik also für die Bestimmung der EF nicht gut geeignet [68].

3.3 Nuklearmedizinische Bildgebung (SPECT und PET)

Die Myokardszintigraphie wird vor allem bei der funktionellen Abklärung und Beurteilung z.B. einer KHK und vor allem der ischämischen Kardiomyopathie eingesetzt. Neben der Myokardperfusion wird auch die Stoffwechseldiagnostik bestimmt, aber auch die Beurteilung der EF und der Wandbewegung ist möglich [67].

3.4 Radionuklidventrikulographie (RNVG)

Mit der RNVG erfolgt eine nicht-invasive Bestimmung der Wandbewegung und des intraventrikulären Blutvolumens. Häufig wird die EF in Ruhe und unter Belastung und im zeitlichen Verlauf bestimmt [66]. Das Verfahren ist zuverlässig und gut reproduzierbar. Jedoch sind die Kosten hoch und mit einer Strahlenbelastung verbunden. Die Methode hat durch den breiten Einsatz der Echokardiographie an Bedeutung verloren [67].

3.5 Computertomographie (CT)

Die CT ist kein Standardverfahren bei der Diagnose von Herzerkrankungen. Sie wird vor allem zum Nachweis oder Ausschluss von peri- oder parakardialen Prozessen herangezogen, die zu einer Herzinsuffizienz führen können. Mit der ultraschnellen CT können die LV-Muskelmasse bestimmt und die regionalen und globalen Wanddickenänderungen dargestellt werden. Allen Messungen gemein sind die Verwendung von Kontrastmitteln und die Strahlenexposition. Mit dem Mehrschicht-Spiral-CT werden während einer Atemanhaltephase EKG-getriggerte LV Volumina gemessen und damit die EF aber

auch regionale Wandbewegungen bestimmt. Auch die nicht-invasive Darstellung der Koronararterien ist möglich [81].

3.6 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Das MRT ist für die Bestimmung der LV Masse und Volumina eine zu bevorzugende Technik [82-85]. Neben globalen Größen lassen sich auch Aussagen über Änderungen nach einem Myokardinfarkt gewinnen, wie z.B. das Infarktödem oder post-ischämisches, dysfunktionelles Myokard [86]. Bei der Bestimmung der EF werden nach Simpson enddiastolische und endsystolische Volumenscheiben (Dicke: z.B. 10 mm) zum Gesamtvolumen addiert [36].

Das Cine-MRT ermöglicht die zeitabhängige Darstellung z.B. der Wanddicke und der Myokardbewegung. Auch bei dieser Methode werden die Aufnahmen während des Atemanhaltens durchgeführt.

Das MRT hat eine geringe Intra- und Interobservervariabilität, ist hochauflösend, frei von geometrischen Vermutungen, ohne ionisierende Strahlung, fehlerarm bei normalen und dilatierten Herzen und wird daher für die Bestimmung der LV-Volumina als Goldstandard betrachtet [36, 81, 85].

3.7 Herzkatheter

Die Herzkatheteruntersuchung zählt zu den invasiven Methoden [56]. Links- und Rechtsherzkatheter (Lävokardiographie = (Links)-Herzkatheteruntersuchung) werden sowohl zur Diagnostik als auch zur Therapie eingesetzt [14].

Es lassen sich intraventrikuläre Drücke messen, enddiastolische und endsystolische Volumina bestimmen, Biopsien entnehmen und elektrophysiologische Größen ableiten. Die Lävokardiographie ist ein Projektionsverfahren, bei dem das kontrastierte Blut im Ventrikel sichtbar wird. Die EF kann mit Hilfe der biplanen Cineventrikulographie bestimmt werden [28, 34].

3.8 Conductance-Katheter

Durch diese invasive Untersuchung können über einen Linksherzkatheter (Abb. 18, links) simultan und kontinuierlich Druck- und Volumen-Kurven aufgezeichnet werden. Die Drücke werden über ein Tip-Manometer erfasst.

Für die Volumenmessung sind am Katheter bis zu 12 Elektroden angebracht. Zwischen den Elektroden wird ein elektrisches Feld erzeugt, und die dazwischen liegenden Elektroden messen die Blutleitwerte aus denen das Blutvolumen in den einzelnen Seg-

menten berechnet wird (Abb. 18, rechts). Die segmental ermittelten Volumina werden nach der Simpson-Regel zu einem Gesamtwert addiert [87-89]. Dieses Verfahren findet vermehrt Einsatz in der Forschung [15].

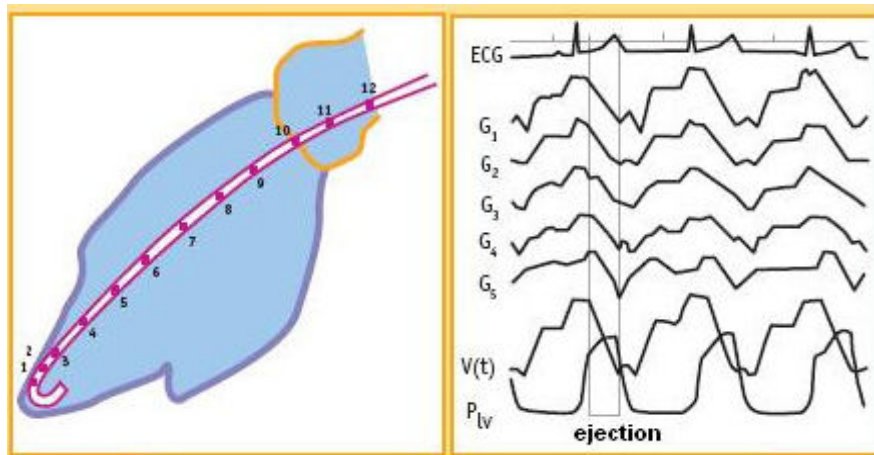


Abb. 18: Conductance-Katheter (links) gestatten die kontinuierliche Messung des intraventrikulären Volumens. Dabei werden die Leitwerte (G) des Blutes in zwischen bis zu 12 Elektroden liegenden transversalen Scheiben bestimmt. Aus der Summe der Einzelleitwerte (Simpson-Regel) wird das Gesamtvolumen abgeleitet (rechts). Zusätzlich wird der intraventrikuläre Druck gemessen. (nach [90])

Für spezielle Fragestellungen bieten sich unterschiedliche Verfahren zur EF-Bestimmung an. Das MRT hat als Goldstandard die invasiven Verfahren abgelöst. Am weitesten verbreitet ist in der Klinik jedoch die ungenauere 2D-Echokardiographie, da das MRT teuer und nicht überall verfügbar ist. Dies wird auch in der späteren Diskussion kritisch bewertet.

4 EF in Studien mit Progenitorzellen

Viele Hoffnungen werden mit der Progenitorzellforschung verbunden, um eines Tages auch bei Krankheiten, deren Therapierbarkeit bisher ihre Grenzen erreicht hat, neue Wege einzuschlagen [91]. So sollen z.B. chronische Strukturveränderungen und funktionsloses Gewebe in Infarktnarben im Sinne einer Kausaltherapie durch Progenitorzellen wieder funktionstüchtig werden [92].

Progenitorzellen sind adulte Stammzellen mit der Eigenschaft einer eingeschränkten Differenzierung. Dadurch lösen Progenitorzellen im Gegensatz zu den omnipotenten embryonalen Stammzellen (ECS) keine ethischen und praktischen Probleme bei der Verwendung aus. Sie lassen sich auch beim Erwachsenen sicher aus Blut, Knochenmark, Skelettmuskulatur und Fettgewebe entnehmen und autolog transplantieren, womit eine immunologische Abstoßung vermieden wird [93, 94].

Das Potential von Progenitorzellen zur in-vitro Transdifferenzierung wurde schnell als mögliche Quelle zur Regeneration von untergegangenen Herzmuskelgewebe erkannt und zunächst tierexperimentell untersucht [95].

Seit einigen Jahren wird die Transplantation von Progenitorzellen am kranken Herzen in klinischen Studien untersucht. Diese Studien beinhalten jedoch zum großen Teil nur kleine Kollektive und liefern unterschiedliche Ergebnisse. Auch die zugrunde liegenden Mechanismen und die Frage nach Nebenwirkungen - z.B. beschleunigte Verkalkung oder Herzrhythmusstörungen - sind letztlich nicht zufriedenstellend geklärt [91].

Im Folgenden werden exemplarisch Studien mit Progenitorzellen aus dem Knochenmark (BMCs) oder dem zirkulierenden Blut (CPCs) vorgestellt sowie Studien, in denen Skelettmyoblasten (SM) verwendet wurden.

Skelettmyoblasten – mononukleäre Progenitorzellen von ausgereiften Muskelzellen – lassen sich aus der Skelettmuskulatur gewinnen, anzüchten und später autolog transplantieren [96]. Die mononukleären Progenitorzellen (BMCs) bilden nur einen sehr kleinen Teil des Knochenmarks. Bei den BMCs unterscheidet man die hämatopoetischen Progenitorzellen, von denen die Blutbildung ausgeht, von den mesenchymalen Progenitorzellen (MSCs). Die MSCs ihrerseits werden unterteilt in die so genannte Side-Population und die multipotenten adulten Progenitorzellen (MPAC) [93, 94]. Die aus dem Blut gewonnenen CPCs werden auch endotheliale Progenitorzellen genannt [97]. BMCs und CPCs wurden in den ausgewählten klinischen Studien autolog und tierexperimentell auch allogent transplantiert [98].

Es werden tierexperimentelle Studien und anschließend klinische Studien vorgestellt, bei denen die oben genannten Progenitorzellen verwendet wurden. In den Studien wurde die Zelltransplantation nach einem akuten Myokardinfarkt oder bei einer chronischen Herzinsuffizienz durchgeführt.

Dabei wurde jeweils die EF als Endpunkt zur Bestimmung des Erfolges der Zelltherapie verwendet.

4.1 Tierexperimentelle Studien

4.1.1 Untersuchungen an Kleintieren.

Nachdem Orlic et al (2001) die Verbesserung der EF nach experimentellem Myokardinfarkt (MI) bei Mäusen als Erfolgsparameter für die Transplantation von BMCs beschrieben hatten, folgte eine Vielzahl an Studien zu diesem Thema [99], von denen einige vorgestellt werden. Zusätzlich wird eine Studie mit Skelettmyoblasten und eine mit Skelettmyoblasten plus CPCs vorgestellt.

Templin et al transplantierten bei Mäusen BMCs. Nach einem experimentellen MI wurden markierte, autologe Progenitorzellen über die Aorta ascendens herznah eingebracht. 28 Tage später wurden zum einzigen Untersuchungszeitpunkt die LVEF und das Fractional Shortening echokardiographisch bestimmt [100].

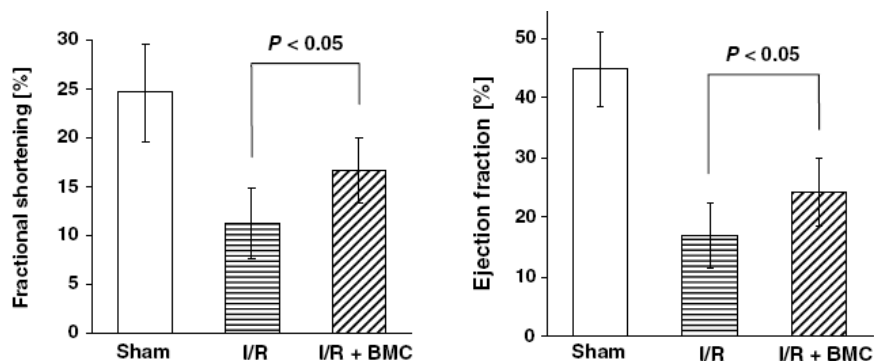


Abb. 19: Echokardiographische Daten 28 Tage nach Thorakotomie bei Mäusen. Die Säulen zeigen die drei Versuchsgruppen. Linke Säule: Mäuse, die ausschließlich eine Perikardinzision (Sham) erhielten. Mittlere Säule: Mäuse nach experimentellem Infarkt (I/R), rechte Säule: BMC-Transplantation nach experimentellem Infarkt (I/R + BMC). Das regionale Fractional Shortening (links) und die globale EF (rechts) waren zwischen I/R und I/R + BMC signifikant verschieden. I/R = Ischämie und Reperfusion, BMC = bone marrow cells. (nach [100])

Die EF der Kontrollgruppe mit MI (= 17 %) war bei vergleichbarer Herzfrequenz (HF) signifikant niedriger als die EF der Zellgruppe (= 24 %); das regionale FS lieferte analoge Werte (Abb. 19). Die enddiastolischen Durchmesser waren unverändert, während

die endsystolischen Durchmesser bei der Kontrollgruppe tendenziell vergrößert waren, worüber sich die schlechteren EF-Werte erklären lassen.

Agbulut et al injizierten bei Ratten 14 Tage nach einem experimentellen MI, BMCs (MPAC) in die Infarktnarbe und das Randgebiet. Die EF wurde vor und nach der Transplantation 2D-echokardiographisch bestimmt (Abb. 20).

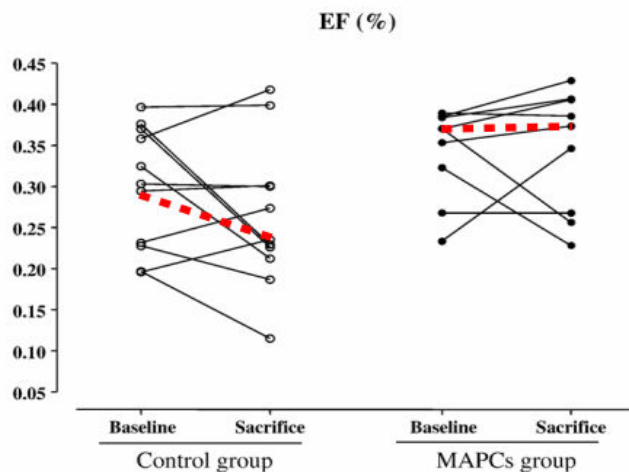


Abb. 20: EF-Werte vor und nach experimentellem Infarkt. Einzelne EF-Werte der Kontrollgruppe $n = 11$ (links) und der Zellgruppe $n = 9$ (rechts). EF-Durchschnittswerte beider Gruppen vor der Transplantation (Ausgangswert) und nachher (Sacrifice) waren nicht signifikant verschieden (gestrichelte Linien). MPAC = multipotente adulte Progenitorzellen. (modifiziert nach [98])

Die EF-Werte der Kontrollgruppe (30 %) und der Zellgruppe (37 %) waren vor der Transplantation vergleichbar. Nach einem Monat waren sie auf 24 % gesunken bzw. gleich geblieben (Abb. 20). Das EDV war in der Kontrollgruppe nach dem Infarkt vergrößert, während es in der Zellgruppe unverändert blieb. Die BMC-Transplantation hatte somit offensichtlich eine Dilatation verhindert. Es finden sich keine Angaben zum Blutdruck oder zur HF. Ähnlich wie bei anderen Studien war der Beobachtungszeitraum mit 4 Wochen relativ kurz [98].

Dai et al führten Untersuchungen an Ratten durch. Allogene, mesenchymale Stammzellen (MSC) von Spenderratten oder Kochsalzlösung wurde eine Woche nach experimentellem MI in das Infarktgebiet von Empfängerratten injiziert [101]. Die mit der Kontrastangiographie bestimmte EF war nach 4 Wochen bei der Kontrollgruppe etwas niedriger als bei der Zellgruppe (39 % vs. 43 %). Nach 6 Monaten hatte die EF in der Kontrollgruppe leicht zugenommen (42 %) und in der Zellgruppe leicht abgenommen (42 %). Die Therapie war also zu diesem Zeitpunkt nicht mehr erfolgreich (Abb. 21).

Die EF-Werte zu Versuchsbeginn wurden nicht genannt, jedoch im Gegensatz zu anderen Studien wurden andere hämodynamische Variablen präsentiert. So war 4 Wochen nach Transplantation der systolische Blutdruck in der Zellgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe, während der diastolische Blutdruck vergleichbar war. Die HF in der Zellgruppe war nach 4 Wochen signifikant niedriger als bei der Kontrolle. Nach

6 Monaten waren systolischer und diastolischer Blutdruck und die HF in beiden Gruppen nicht mehr unterschiedlich.

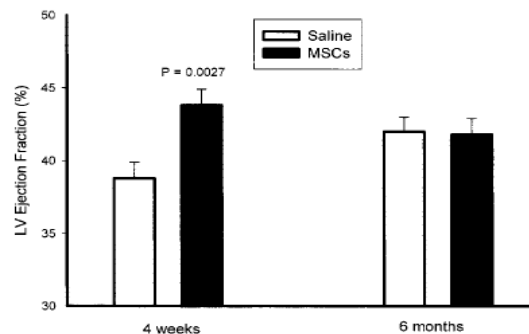


Abb. 21: EF 4 Wochen (links) und 6 Monaten (rechts) nach der direkten Injektion von Kochsalzlösung (weiße Säulen) oder mesenchymalen Stammzellen (MSC) (schwarze Säulen) in das Narbengewebe des experimentellen Myokardinfarkts. Nach 6 Monaten war der positive Effekt auf die EF nicht mehr zu beobachten. (nach [101])

Unmittelbar nach dem experimentellen MI fanden sich bei allen Herzen akinetische Wandbewegungen. Vier Wochen später ergab sich ein Trend für eine größere Ausdehnung der kombinierten dyskinetischen und akinetischen Regionen in der Kontrollgruppe (30 %) gegenüber den MSC-Gruppe (24 %). Auch dieser regionale Unterschied bestand nach 6 Monaten nicht mehr.

Nach 3 und 6 Monaten wurden immunhistochemisch von den MSCs exprimierte muskelspezifischen Marker nachgewiesen. Diese hatten sich einen Monat nach Infarkt noch nicht nachweisen lassen.

Al Attar et al erzeugten bei Ratten einen experimentellen MI. Kulturmedium oder autologe Skelettmyoblasten wurden acht Tage danach direkt in das Narbengewebe injiziert [102]. Echokardiographische Messungen der EF wurden 7 Tage nach dem MI, also vor der Transplantation, und nach 2 und 12 Monaten wiederholt.

Die echokardiographischen EF-Werte nach MI waren nicht unterschiedlich (Kontrolle: 28 %; Zellen: 27 %). Nach 2 Monaten hatte sich die EF der Zellgruppe signifikant verbessert (Kontrolle: 20 % vs. Zellen: 42 %), und 12 Monate später war dieser Effekt immer noch nachzuweisen (26 % vs. 45 %). Vergleichbare Werte wurden mit einem Conductance-Katheter gemessen (nach 12 Monaten: Kontrolle: 32 %; Zellen: 47 %). Mit beiden Methoden wurde aber auch eine spontane Erholung bei den Kontrollherzen gemessen. Bei den Kontrollherzen zeigten die Druck-Volumen-Kurven eine deutliche Dilatation mit verkleinerter EF (Abb. 22, links), während bei den Herzen der Zellgruppe die Volumina und die EF weitgehend normal geblieben waren (Abb. 22, rechts).

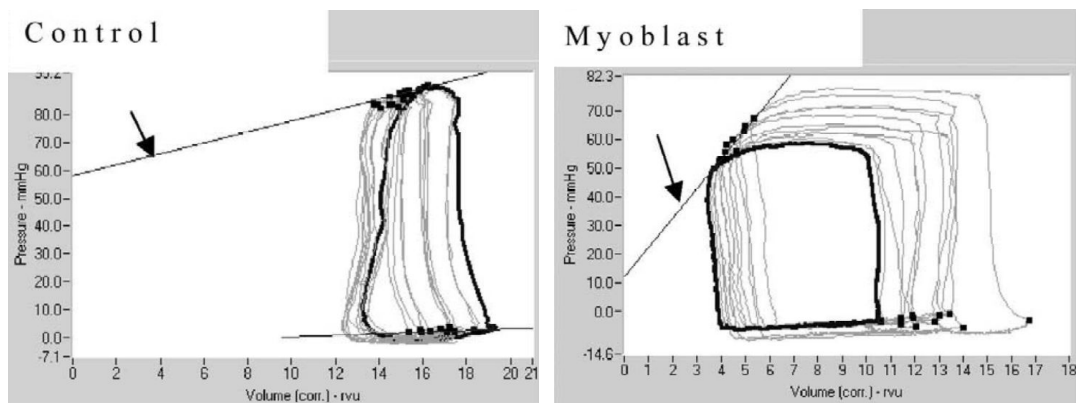


Abb. 22: Repräsentative Druck-Volumen-Kurven eines Kontrollherzens (links) und eines mit autologen Skelettmyoblasten behandelten Herzens (rechts) 12 Monate nach experimentellem Infarkt. (nach [102])

Bonaros et al untersuchten männliche Ratten, deren echokardiographischen EF-Werte mit 70 % erstaunlich hoch lagen. Diese Werte fielen nach experimentellem MI durchschnittlich auf 40 % [103]. Vier Wochen später hatten die Ratten eine ischämische Herzinsuffizienz entwickelt. Es wurden Kulturmedium (= Kontrollen), homologe Skelettmyoblasten (SMs), zirkulierende Progenitorzellen (CPCs) oder beide Zelltypen direkt in die Narbe und das Randgebiet injiziert. Nach weiteren 4 Wochen war die EF bei den Kontrollen nahezu unverändert, aber sowohl bei der Monozelltherapie mit SMs oder CPC als auch bei der Kombinationstherapie signifikant verbessert (59 % vs. 62 % vs. 68 %). Zusätzliche hämodynamische Parameter oder andere Rahmenbedingungen wurden nicht erwähnt.

4.1.2 Untersuchungen an größeren Tieren

Bei dem größeren Teil der Studien mit Ratten und Mäusen wurden Progenitorzellen aus dem Knochenmark und bei den meisten Studien an größeren Tieren (Schafe und Hunde) wurden Skelettmyoblasten verwendet. Zunehmend wurde auch der Effekt von Skelettmyoblasten bei experimentell induzierten chronischen Herzschäden untersucht. Neben drei Studien mit Skelettmyoblasten wird auch eine Studie mit Skelettmyoblasten plus BMCs vorgestellt.

Messas et al injizierten zwei Monate nach einem experimentellem MI - in dieser Zeit hatte sich eine chronisch ischämische Mitralklappeninsuffizienz entwickelt - bei Schafen Skelettmyoblasten direkt in das betroffene Herzmuskelgewebe [104]. Zu Versuchsbeginn waren die EF-Werte in der Kontrollgruppe und der Zellgruppe vergleichbar (67 % vs. 63 %) und 2 Monate nach der Ischämie erwartungsgemäß vermindert. In den darauf

folgenden 2 Monaten fiel die EF in der Kontrollgruppe (38 % auf 33 %) und stieg in der Zellgruppe (36 % auf 38 %). Die HF blieb im gesamten Versuchsverlauf unverändert. Ob sich der arterielle Blutdruck als ein Maß für Nachlastbedingungen verändert hatte, wird nicht beschrieben.

Ghostine et al führten ihre Untersuchungen ebenfalls an Schafen durch. Zwei Wochen nach experimentellem MI wurden Kulturmedium oder Skelettmyoblasten in und um das Narbengewebe injiziert [105].

Bei Versuchsbeginn waren die EF-Werte vergleichbar (Kontrolle: 43 % vs. Zellen: 50 %). Vier Monate danach war die EF bei der Kontrollgruppe auf 33 % und in der Zellgruppe nur auf 48 % gesunken (Abb. 23). Nach 12 Monaten waren diese EF-Werte unverändert. Während die HF in der Kontrollgruppe gegenüber Versuchsbeginn gleich blieb (111 /min vs. 111 /min), sank sie in der Zellgruppe signifikant ab (120 /min vs. 87 /min). Bei der Zellgruppe wird es vermutlich durch die verminderte HF zu einem Anstieg des EDV gekommen sein. Bei unverändertem ESV würde sich damit die EF-Zunahme gut erklären lassen.

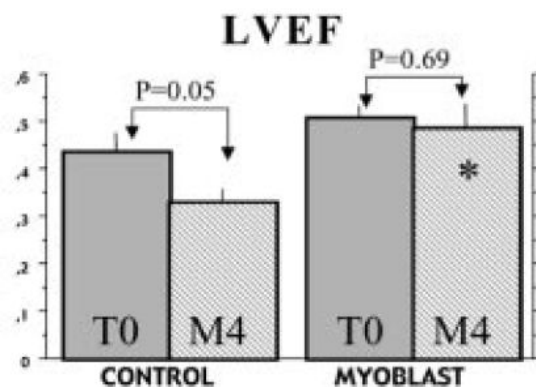


Abb. 23: EF-Werte vor (T0) und 4 Monate nach Zelltransplantation (M4). Die Kontrolle verschlechterte sich, während die Zellgruppe sich nicht signifikant änderte. Kontrolle und Zellgruppe waren bei M4 signifikant verschieden. (nach [105])

Ebenfalls zwei Wochen nach experimentellem MI injizierten **Brasselet et al** bei Schafen entweder Kulturmedium oder autologe Skelettmyoblasten direkt in das Narbengewebe [106]. Die echokardiographischen EF-Werte zu Versuchsbeginn waren bei der Kontrollgruppe (51 %) größer als bei der Zellgruppe (38 %). Zwei Monate nach der Transplantation war die EF in der Kontrollgruppe auf 39 % gesunken und in der Zellgruppe auf 50 % gestiegen. Diese Änderungen wurden von einer Zunahme des enddiastolischen Volumens begleitet (+18 % vs. +13 %, n.s.). Das endsystolische Volumen blieb bei der Zellgruppe unverändert, während es bei Kontrollgruppe anstieg (+48 %), was die EF-Abnahme erklären würde. Weitere Angaben zu anderen Rahmenbedingungen (HF und Blutdruck) fehlten.

Memon et al führten ihre Untersuchungen an Hunden mit ischämischer Kardiomyopathie durch. Ähnlich wie bei Bonaros et al (= Ratten), wurden autologe mononukleäre BMCs und SMs eingesetzt [96]. Zwei Wochen nach einem experimentellem Infarkt waren die echokardiographischen EF-Werte nicht unterschiedlich (jeweils ~ 37 %). Dann wurden bei vier Gruppen entweder Kulturmedium (= Kontrolle), BMCs, SMs, oder BMCs plus SMs in das Infarktgebiet injiziert. Vier Wochen danach hatte sich die EF in der Kontrollgruppe tendenziell verschlechtert (34 %) und bei den beiden Monotherapien leicht (BMCs: 44 %, SMs: 47 %) und bei der Kombinationstherapie signifikant (55 %) verbessert.

Als zusätzliche echokardiographische Größen wurden die endsystolische und die enddiastolische Ventrikelfläche erfasst. Diese Größen waren nach Therapiebeginn in der Kontrollgruppe größer und in allen Zellgruppen kleiner geworden. Zu anderen hämodynamischen Variablen (HF oder Blutdruck) gab es keine Angaben.

4.1.3 Zusammenfassung - tierexperimentelle Untersuchungen

Zellgabe, Injektionsmethode, Nachbeobachtungs-Zeitraum. Die Progenitorzellen wurden in den meisten der gezeigten Studien direkt in und um das Narbengewebe injiziert, während Templin et al. BMCs herznah über einen Katheter infundierte. Die Zellgabe fand meist eine Woche [100-102] oder zwei Wochen nach experimentellem Infarkt statt [96, 98, 105, 106]. Nur Bonaros et al und Messas et al wählten längere Zeiträume von 4 und 8 Wochen bis zur Zellgabe. In den tierexperimentellen Studien lagen die kürzesten Nachbeobachtungszeiträume bei einem Monat [96, 98, 100, 101, 103] und die längsten bei 12 Monaten [102, 105] (s. Diskussion, Tab. 14).

Gruppenumfang. In den Zell- und Kontrollgruppen der Studien wurden jeweils weniger als 10 Tiere untersucht. Ausnahmen bilden Agbulut et al mit 25 und Dai et al mit 49 Tieren je Versuchsgruppe.

EF-Veränderungen. Bei der BMC-Gabe in Kleintier-Studien zeigten Templin et al in einem einmonatigen Beobachtungszeitraum eine 7 % höhere EF der Zellgruppe im Vergleich zur Kontrolle – jedoch bei fehlenden Ausgangs-EF Werten. Bei Agbulut et al blieb eine EF-Steigerung dagegen aus. Dai et al berichten nach einem Monat eine signifikante EF-Verbesserung der Zellgruppe, die 4 % höher als die Kontrolle lag - jedoch ebenfalls ohne Ausgangs-EF-Werte. Ein Therapieerfolg bestand aber nach einer Beobachtung über 6 Monate nicht mehr, da sich auch die Kontrolle spontan verbessert hatte. Bei Hunden zeigten Memon et al bei alleiniger BMC-Therapie keine, jedoch bei der

Kombination von CPCs und SMs eine signifikante EF-Verbesserung von 18 % nach einem Monat, während die EF bei der Kontrolle um 3 % fiel.

Bonaros et al zeigten mit SMs eine signifikante EF-Verbesserung einen Monat nach Zellgabe (28 %). Eine 18 %-ige Verbesserung zur Ausgangs-EF zeigten Al Attar et al noch 12 Monate nach dem experimentellen MI. Bei größeren Tieren zeigten Messas et al und Brasselet et al nach 2 Monaten und Ghostine et al nach 4 Monaten Beobachtungszeitraum signifikant bessere EF-Werte im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Memon et al berichten für die reine SMs-Gruppe keine signifikanten EF-Verbesserungen.

Messmethode. Meistens wurde die 2D-, zunehmend auch die 3D-Echokardiographie [96, 104] verwendet, um die EF als therapeutischen Endpunkt zu bestimmen. Nur selten wurde die LV-Angiographie [101], ein Conductance-Katheter [102] oder ein Gewebe-Doppler [105] eingesetzt.

Die Progenitorzelltherapie war bei den tierexperimentellen Studien im Wesentlichen zunächst erfolgreich. Jedoch zeigte sich ein uneinheitliches Bild in Bezug auf die Dauer des Erfolges. Die Studien lassen sich aufgrund verschiedener Methoden schwer vergleichen. In der späteren Diskussion werden diese den nachfolgenden klinischen Studien gegenübergestellt und im Hinblick auf die Verwendung der EF bewertet.

4.2 Klinische Studien mit BMCs und CPCs

Es werden 9 Studien vorgestellt. Davon wurden 6 Studien an Patienten nach akutem Myokardinfarkt und 3 Studien an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durchgeführt.

4.2.1 Zelltransplantation nach akutem Myokardinfarkt

Nachdem tierexperimentelle Studien mit Progenitorzellen die Machbarkeit nachgewiesen und Aussicht auf Therapieerfolge nahe gelegt hatten, begannen klinische Studien. Überwiegend wurden mononukleäre BMCs oder CPCs nach akutem Myokardinfarkt über einen Katheter intrakoronar (i.c.) oder intramyokardial (i.m.) eingebracht.

TOPCARE-AMI. Diese Studie zielte zunächst auf die Sicherheit und Durchführbarkeit der Behandlung bei i.c.-Infusion von CPCs oder BMCs über einen Ballonkatheter ab. Zusätzlich wurde auch der potentielle Effekt auf die myokardiale Funktion untersucht [107].

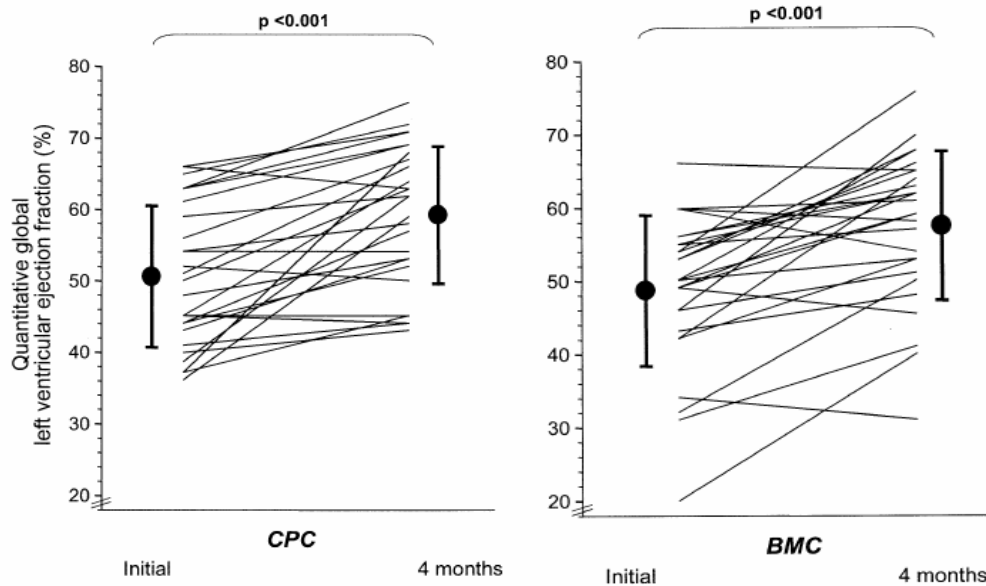


Abb. 24: Angiographische EF-Bestimmung bei 59 Patienten nach akutem Myokardinfarkt vor Zelltherapie und jeweils nach 4 Monaten. Zirkulierende Progenitorzellen aus dem Blut (CPC - links) und Progenitorzellen aus dem Knochenmark (BMC - rechts) zeigen jeweils signifikante EF-Verbesserungen im Vergleich zu den Ausgangswerten. (nach [107])

Nach der visuellen echokardiographischen Abschätzung der EF ergaben sich für die beiden Zellgruppen keine Unterschiede (CPCs: 42 % vs. BMCs: 40 %). Die bei den gleichen Patienten angiographisch ermittelten Werte lagen jeweils höher (CPCs: 51 % vs. BMCs: 49 %). Fasst man beide Gruppen zusammen, ergibt sich für die CPC- und BMC-Gruppe eine mittlere EF von 50 %. Bei der ersten Nachbeobachtung nach 4 Monaten ergab sich für beide Gruppen ein gemeinsamer Mittelwert von 58 % und damit eine 8 %-ige EF-Verbesserung (Abb. 24).

Bei einer Untergruppe wurde eine MR-Tomographie unmittelbar nach dem MI, sowie 4 und 12 Monate nach Transplantation durchgeführt. Zwölf Monate nach dem Infarkt war die EF signifikant um 9 % angestiegen (Abb. 25).

Das MRT ergab ein unverändertes EDV und ein vermindertes ESV, worüber sich die vergrößerte EF in der Zellgruppe erklären lässt. Die Infarktgröße sank innerhalb von 4 Monaten um 20 %. Parallel dazu nahm die regionale EF von 43 auf 48 % zu. Diese Studie zeigte eine signifikante Reduktion der kombinierten Endpunkte Tod, Reinfarkt und erneute Interventionen zur Revaskularisation nach 12 Monaten [91].

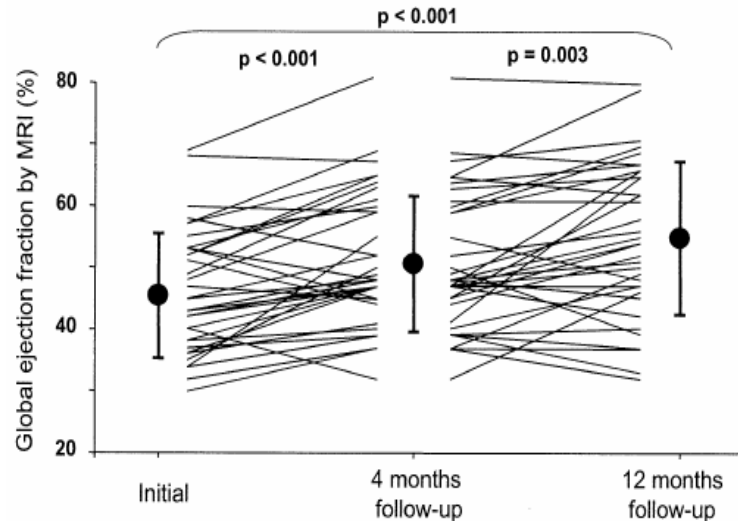


Abb. 25: Signifikante EF-Verbesserung gemessen mit MR-Tomographie nach akutem Myokardinfarkt (links), 4 Monaten (mitte) und 12 Monaten (rechts) nach Zelltherapie (CPC oder BMC) bei 37 Patienten. (nach [107])

BOOST. 60 Patienten mit einem gut abgrenzbaren Infarktareal wurden nach Aufnahme in eine Kontrollgruppe oder eine Zellgruppe randomisiert. 3 - 4 Tage nach einer interventionellen Reperfusionstherapie (PTCA) waren die EF-Werte (MR-Tomographie) in beiden Gruppen vergleichbar (51 % vs. 50 %). Der Zellgruppe wurden BMCs nach erfolgreicher PTCA i.c. infundiert.

Nach 6 Monaten verbesserte sich die EF bei der Kontrolle um 1 % und in der Zellgruppe um 7 %. Nach 18 Monaten hatte die EF in der Kontrollgruppe weiter zugenommen, so dass die Werte nicht mehr signifikant verschieden waren (54 % vs. 56 %). Parallel zur globalen Verbesserung nahm die regionale Wanddicke im Infarktgebiet und Grenzbereich (MR-Tomographie; 16-Segmentmodell) bei allen Probanden signifikant über die 18 Monate zu [108, 109].

REPAIR. In dieser Studie wurden bei 204 Patienten mit Myokardinfarkt 3 - 7 Tage nach erfolgreicher Revaskularisation Placebo (Kontrolle) oder BMCs (Zellgruppe) i.c. infundiert [110]. Vor der Transplantation war die EF (Angiographie) in beiden Gruppen vergleichbar (Kontrolle: 47 % vs. Zellen: 48 %). Über die quantitative LV-Angiographie wurden die LV-Volumina bestimmt und die EF sowie die regionale Wandbewegung in der Infarktzone errechnet [111]. Nach 4 Monaten hatte sich die EF der Kontrollgruppe auf 50 % (n.s.) und die der Zellgruppe signifikant auf 54 % verbessert. Die regionale Wandbewegung verbesserte sich in der Zellgruppe ebenfalls signifikant.

ASTAMI. Bei dieser Studie an 100 Myokardinfarktpatienten nach erfolgreicher Revaskularisation wurden eine Kontrollgruppe (kein Placebo) und eine Zellgruppe (BMCs) gebildet. 4 bis 8 Tage nach MI wurden BMCs i.c. infundiert [112]. Die zuvor durchgeführten SPECT- und Echokardiographie-Messungen ergaben keine signifikant unterschiedlichen EF-Werte zwischen Kontrolle und Zellgruppe.

Tab. 10: EF-Werte nach akutem Myokardinfarkt (MI). Kontrollgruppe (links) und Zellgruppe (rechts) 4 - 7 Tage, 2-3 Wochen und 6 Monate nach MI. SPECT-Messung vor MI und 6 Monate danach, echokardiographische Messung 6 Monate nach MI und MR-Tomographie 2 - 3 Wochen und 6 Monate nach MI. Es gab zwischen den Ausgangswerten und den Werten nach 6 Monaten unabhängig vom Messverfahren keine signifikanten Änderungen zwischen den beiden Gruppen.

EF-Werte (%)	Kontrollgruppe			Zellgruppe		
	4-7 Tage nach MI	2-3 Wochen nach MI	6 Monate nach MI	4-7 Tage nach MI (vor Zellgabe)	2-3 Wochen nach MI (nach Zellgabe)	6 Monate nach MI
SPECT	42	-	49	41	-	49
Echokardiographie	47	-	49	46	-	49
MR-Tomographie	-	54	58	-	55	56

MRT-Aufnahmen wurden 2 - 3 Wochen nach dem Myokardinfarkt, also nach der BMC-Gabe, gemacht. Dieses Vorgehen sollte eine EF-Überschätzung verhindern, die durch ein Gewebeödem entstehen kann. Die Werte waren sehr ähnlich (Kontrolle: 54 % vs. Zellen: 55 %). Nach 6 Monaten wurden alle Messungen wiederholt (Tab. 10).

Die norwegische Studie benutzte für die EF-Messungen unterschiedliche Methoden (SPECT-, Echo- und MR-Tomographie). 6 Monate nach der i.c.-BMC-Gabe gab es zwischen Kontroll- und Zellgruppe keine signifikanten Unterschiede bei der globalen Funktion oder bei den ventrikulären Volumina [112].

Jannsens et al. In einer doppelblinden, randomisierten Studie wurden bei 67 Patienten mit großen Infarkten sehr früh (< 24 h) nach Reperfusion und Stenteinlage Placebo oder autologe Progenitorzellen aus dem Knochenmark i.c. infundiert. In einer Nachbeobachtung über 4 Monate kam es trotz einer 28 %-igen Reduktion der Infarktgröße nicht zu einer entscheidenden EF-Verbesserung im Vergleich zur Placebogruppe [113].

MYSTAR. In die randomisierte multizentrische Studie wurden 60 Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit einer niedrigen EF (< 45 %) eingeschlossen [114]. Es gab je eine frühbehandelte Gruppe (Zellgabe 3 - 6 Wochen nach MI) und eine spätbehandelte Gruppe (Zellgabe 3 - 4 Monate nach MI), denen jeweils BMCs i.c. oder i.c. plus i.m. über einen Linksherzkatheter verabreicht wurden. Die mit SPECT gemessene EF war nach 3

Monaten sowohl in der früh- als auch in der spätbehandelten Gruppe im Vergleich zur Ausgangssituation um 3 % signifikant verbessert. Nach 9 - 12 Monaten war die EF moderat, aber noch signifikant verbessert [115].

4.2.2 Zelltransplantation bei chronisch ischämischer Herzinsuffizienz

Es finden sich nur wenige Studien über die Progenitorzelltransplantation aus dem Knochenmark bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

Perin et al (2003). Bei 21 Patienten im Endstadium einer chronisch ischämischen Herzinsuffizienz ($EF \leq 40\%$) wurden BMCs über eine kathetergeführte Nadel i.m. eingebracht (Abb. 26).

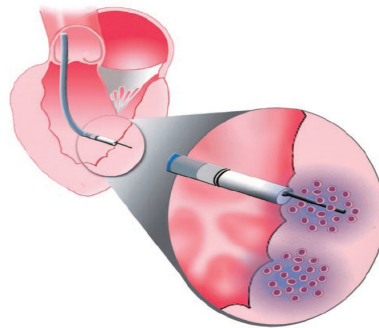


Abb. 26: Intramyokardiale Injektion der BMCs über einen Noga-Katheter (Myostar™). (nach [75])

Die echokardiographisch bestimmte EF lag vor der Transplantation in der Kontrollgruppe bei 36 % und in der Zellgruppe bei 30 %. Die EF stieg in der Zellgruppe binnen 2 Monaten auf 36 %, während die Kontrollgruppe n.s. auf 32 % sank. Angiographisch wurde die EF vor Transplantation und 4 Monate danach nur in der Zellgruppe bestimmt. Bei dieser stieg sie signifikant von 20 auf 29 % an [75].

IACT. In einer weiteren Studie wurden bei 18 Patienten mit chronisch ischämischer Herzkrankung nach abgelaufenem Myokardinfarkt BMCs i.c. fraktioniert infundiert. Eine Voruntersuchung wurde im Durchschnitt 9 Monate vor der Zellbehandlung durchgeführt. Die mit der Ventrikulographie bestimmte EF in der Kontroll- und Zellgruppe betrug jeweils 53 % [116]. Direkt vor der BMC-Infusion lagen die EF-Werte bei 51 % bzw. bei 52 %. Sie waren 3 Monate nach der Infusion bei der Kontrolle unverändert (52 %) und in der Zellgruppe signifikant verbessert (60 %). Parallel dazu war die Infarktgröße bei der Kontrollgruppe unverändert und bei der Zellgruppe signifikant vermindert. 9 Monate vor der Zellinfusion war die Infarktgröße nahezu identisch.

Hendrikx et al. In einer dritten Studie wurden 10 Patienten mit einer kongestiven Herzinsuffizienz nach MI und einer angiokardiographisch gesicherten Störung der Pumpfunktion während einer Bypassoperation BMCs direkt in das narbige Gewebe injiziert. Bei einer Kontrollgruppe (ebenfalls $n = 10$) wurde nur die Bypassoperation durchgeführt. Veränderungen wurden 4 Monate nachbeobachtet. Alle Patienten wurden vor der OP mit der Thallium-Szintigraphie und MR-Tomographie, sowie bei Entlassung (9 bis 14 Tage nach OP) und 4 Monate nach Zelltransplantation untersucht. Die EF (MR-Tomographie) war vor der Transplantation in Kontroll- und Zellgruppe nicht signifikant verschieden (39 % vs. 42 %), und beide waren nach 4 Monaten vergleichbar verbessert (43 % vs. 48 %). Auch EDV und ESV unterschieden sich in den Gruppen nicht signifikant. Die regionale Pumpfunktion verbesserte sich dagegen nur in der Zellgruppe [117].

4.3 Klinische Studien mit Skelettmyoblasten

In den folgenden Studien wird der Einfluss von Skelettmyoblasten (SMs) auf die EF untersucht. Myoblasten werden verwendet, weil sie gut untersucht und klinisch attraktiv sind. Allerdings gibt es in der Literatur Hinweise auf eine arrhythmogene Wirkung dieser Zellen [118-121]. Dieser Nachteil könnte den Einsatz von implantierbaren Defibrillatoren notwendig machen [122]. Vorgestellt werden vier Studien, bei denen die Zellen während einer Bypass-Operation und drei Studien, bei denen die Zellen über einen Katheter transplantiert wurden.

4.3.1 Zelltransplantation während einer Bypass-Operation

Hagege et al. Bei Herzkranken mit systolischer Dysfunktion ($EF \leq 35$ %) sollte durch Zelltransplantation nach Myokardinfarkt eine partielle Kompensation für den Verlust von Myozyten erreicht werden [120]. Untersucht wurden 9 Patienten mit einer Indikation zur Bypass-Operation wegen eines Myokardinfarktes, der 3 Monate bis 19 Jahre zurücklag. Autologe SMs wurden am Ende der Bypassoperation direkt um das akinetische Narbengewebe herum injiziert. Die EF wurde mit der 2D-Echokardiographie ermittelt. Eine Messung mit dem 'Goldstandard' MR-Tomographie entfiel aufgrund der implantierten Defibrillatoren.

Einen Monat nach der Behandlung hatte sich die EF bei unverändertem EDV (~Vorlastbedingungen) von 24 auf 31 % verbessert, so dass das SV zugenommen hatte. Durchschnittlich 49 Monate nach der Behandlung war die EF auf 29 % reduziert und damit im Vergleich zu den Ausgangsbedingungen nicht mehr signifikant verbessert (Abb. 27).

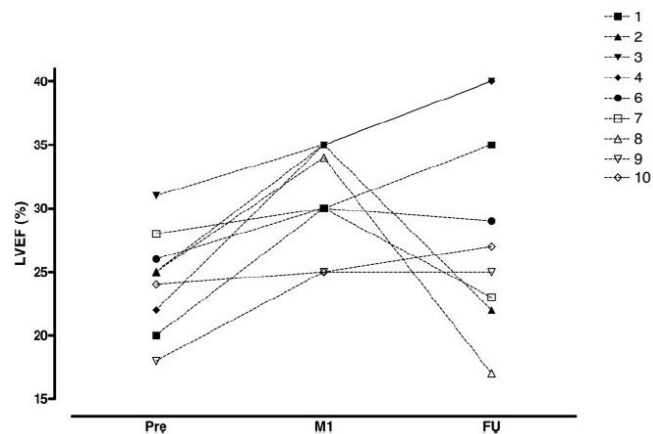


Abb. 27: EF-Entwicklung bei den einzelnen Patienten im Verlauf der 3 Untersuchungszeitpunkte (pre = vor Zellgabe, M1 = 1 Monat nach Zellgabe, FU = durchschnittlich 49 Monate nach Zellgabe. (nach [120])

Gavira et al. Bei 12 Patienten mit einem mindestens 4 Wochen vorher abgelaufenen Myokardinfarkt und einer Indikation zur Bypassoperation (jedoch mit einer EF > 25 %) wurden während der Operation SMs subepikardial und tangential der irreversiblen Narben injiziert [123]. Die präoperativen 2D-echokardiographisch gemessenen EF-Werte waren vergleichbar (Kontrolle 34 % und Zellen 36 %). Als Kontrollen dienten entsprechende Daten von 14 Patienten aus der Vergangenheit. Nach 12 Monaten waren die EDV-Werte unverändert, aber die EF in der Zellgruppe mit 55 % deutlich größer als in der Kontrollgruppe mit 39 % (Abb. 28). Wurde auch eine automatische Konturerkennungsmethode eingesetzt [124, 125], stieg die EF von präoperativ 40 auf 54 % und auf 61 % 3 bzw. 12 Monate nach der Operation.

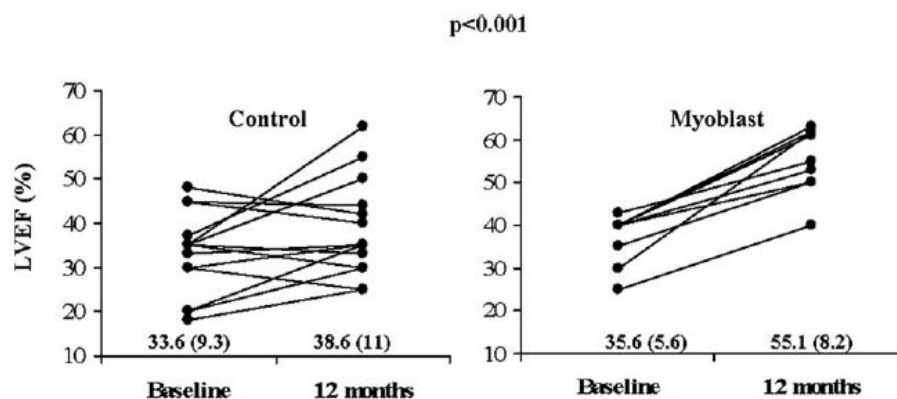


Abb. 28: Verlauf der der einzelnen EF-Werte (Echokardiographie) vor OP (Ausgangswert) und ein Jahr danach. Kontrolle (links) und Skelettmyoblasten-Gruppe (rechts), sowie die Durchschnittswert; s. Zahlenwerte. (nach [123])

Die regionale Wandbewegung wurde mit dem Gewebedoppler (16-Segmentmodell) gemessen. Der Wandbewegungsindex bei der Zellgruppe war nach 3 und 12 Monaten signifikant verbessert. Zusätzlich war die regionale Funktion in den revaskularisierten Segmenten signifikant geringer verbessert als in den revaskularisierten Segmenten nach der Skelettmyoblasten-Therapie.

Dib et al. Eine multizentrische Phase-I-Studie mit nichtrandomisierten Design berichtet über 24 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und einer Indikation zur Bypass-Operation (echokardiographische EF ~ 28 %). Während einer Bypassoperation wurden Skelettmyoblasten epikardial in und um das Narbengewebe herum injiziert. Bei 9 Patienten lieferte eine MR-Tomographie gleiche Ausgangs-EF-Werte (= 28 %) wie die Echokardiographie (Tab. 11) [126].

Die echokardiographische EF betrug nach 12 Monaten 35 %, nach 18 Monaten 37 % und nach 24 Monaten 36 %. Die MR-Tomographie-EF-Werte waren in der Untergruppe nach 3 Monaten mit 27 % unverändert aber nach 6 Monaten mit 31 % gegenüber den Ausgangswerten signifikant um 3 % gestiegen (Tab. 11).

Tab. 11: EF-Werte (%) im zeitlichen Verlauf vor und nach Bypassoperation und Skelettmyoblasten-Transplantation ermittelt durch 2D-Echokardiographie und MR-Tomographie. (nach [126])

Zeitverlauf	EF-Werte (%)	
	Echokardiographie	MR-Tomographie
Ausgangsuntersuchung	28	28
3 Monate	-	27
6 Monate	-	31
12 Monate	35	-
18 Monate	37	-
24 Monate	36	-

Menasché et al. Die multizentrische MAGIC-Studie wurde während der Recherche zu dieser Arbeit (2006) auf der Homepage der American Heart Association vorgestellt. Die Studie zielte auf die Untersuchung der Sicherheit und Durchführbarkeit bei größeren Patientengruppen (EF = 15 - 35 %) sowie auf die Beurteilung der regionalen und globalen LV Funktion [122]. Bei dieser randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie über die Transplantation von SMs an 24 Zentren wurden Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie während einer Bypassoperation Placebo oder 'high dose'- oder 'low dose'-SMs transplantiert. Wegen der, besonders nach 3 Wochen, gehäuft auftretenden Rhythmusstörungen wurde allen Patienten ein Defibrillator implantiert.

Die Studie wurde vorzeitig nach 6 Monaten mit 97 statt der geplanten 300 Patienten beendet, nachdem die primären Endpunkte regionale Wandbewegung und globale Funktion zwischen der Kontrollgruppe und der Zellgruppe nicht unterschiedlich waren (http://www.mgbiotherapeutics.com/research/MAGIC/mgb_en_p_rd_magicresults.asp; Zugriff im Juni 2009).

Die EF wurde in der ganzen Studiengruppe 2D-echokardiographisch bestimmt und stieg in der Placebogruppe um 4 und in der Zellgruppe um 3 und 5 % an (low dose bzw.

high dose) [127]. In einer Untergruppe mit Radioventrikulographie-Messungen kam es bei Patienten, bei denen high-dose-SMs injiziert wurden, im Vergleich zur Placebogruppe zu einer signifikanten Verbesserung der EF. Jedoch ließ sich dieses Ergebnis mit den echokardiographischen Messungen nicht bestätigen [128].

4.3.2 Perkutane Zelltransplantation über einen Katheter

Im Gegensatz zu den bisherigen chirurgischen Studien, bei denen die SMs während einer Bypassoperation am offenen Thorax in das narbige Myokard injiziert wurden, gibt es auch Studien mit perkutaner Injektion über einen Linksherzkatheter analog zu den vorgestellten BMC-Studien.

Steendijk et al. Bei 5 Patienten mit einem vor ≥ 2 Jahren abgelaufenen MI, wurden SMs über einen Katheter (Myostar™; Abb. 26) mit 15 endokardialen Injektionen über das Infarktgebiet verteilt eingebracht [73]. Die Studie an Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienz zielte auf die Analyse der systolischen und diastolischen LV Funktion. Dafür wurden Druck-Volumen-Kurven (Conductance-Katheter; Abb. 29). Zusätzlich wurden eine Linksventrikulographie und eine koronare Angiographie durchgeführt.

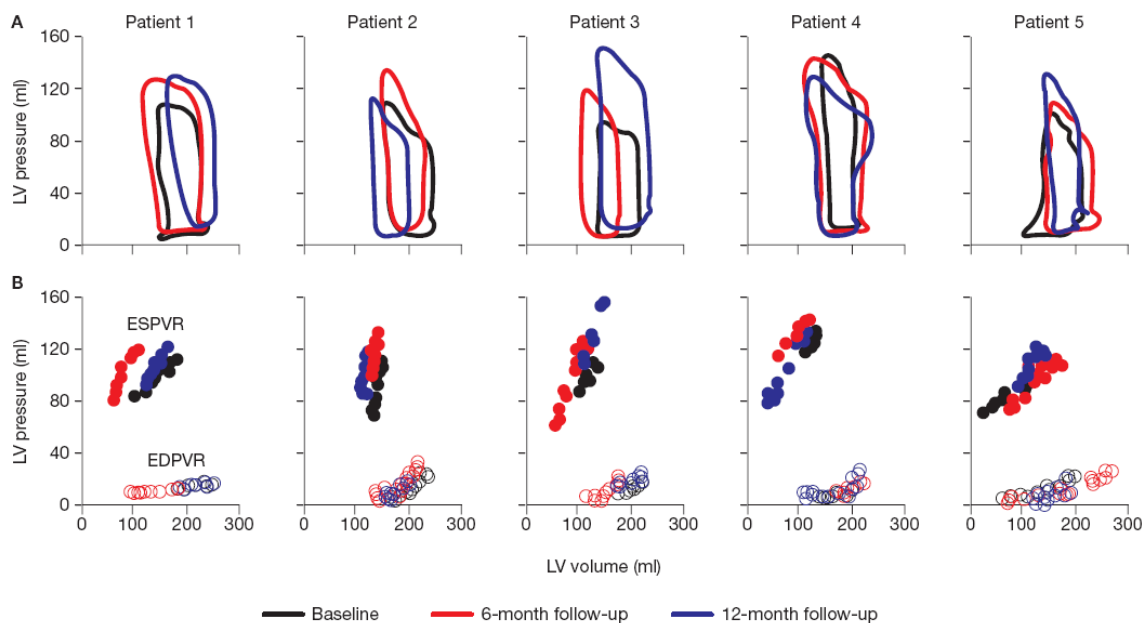


Abb. 29: A: Steady-State Druck-Volumen-Kurven und B: ESPVR (endsystolische und enddiastolische Druck-Volumen-Beziehungen) der 5 Patienten zum Zeitpunkt der Voruntersuchung (Ausgangswert), sowie 6 und 12 Monate nach der Behandlung mit Skelettmyoblasten. (nach [73])

Die angiographischen Untersuchungen unmittelbar vor der Transplantation ergaben eine durchschnittliche EF von 33 %. Sechs Monate nach der Transplantation hatte sich die EF

auf 41 % signifikant verbessert. Nach 12 Monaten war die EF-Zunahme mit 37 % nicht mehr signifikant.

In dieser sehr invasiven und sehr sorgfältigen Studie wurde auch die HF angegeben. Sie stieg tendenziell an (Voruntersuchung: 64 /min; nach 6 Monaten: 67 /min; nach 12 Monaten: 69 /min); das HZV stieg signifikant an: Voruntersuchung: 4,6 l / min; nach 6 Monaten: 5,6 l / min; nach 12 Monaten 5,4 l / min. Die Angaben gestatten die Berechnung der Werte für EDVs und ESVs. Diese waren nach 6 Monaten vermindert und hatten nach 12 Monaten zugenommen, ohne aber die Ausgangswerte zu erreichen.

Siminiak et al. In einer Studie an 9 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach einem MI wurden ebenfalls SMs perkutan transkoronar mit einer Nadel injiziert, die über einen Katheter eingeführt wurde. 6 Monate nach Intervention hatte sich die echokardiographisch gemessene EF in 6 von 9 Fällen um 3 - 8 % verbessert. Bei den restlichen 3 Patienten blieb sie unverändert [129].

Ince et al (2005). Bei 6 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie wurden SMs perkutan i.m. komplikationslos transplantiert [130]. Die Ausgangs-EF lag bei 24 % und stieg nach 6 Monaten auf 33 % an. Bei 6 Kontrollpatienten ohne Zelltherapie fiel die EF im gleichen Zeitraum von 24 auf 22 %. Dieser Unterschied war signifikant.

4.4 Zusammenfassung - klinische Studien

Ein Vergleich der Therapieerfolge der verschiedenen Studien fällt aus verschiedenen Gründen schwer. Einige Aspekte sind im Folgenden aufgeführt.

4.4.1 Zelltyp und Injektionsmethode

Am häufigsten wurden BMCs i.c. nach akutem Myokardinfarkt transplantiert. Endotheliale Progenitorzellen aus dem Knochenmark können durch ischämische Botenstoffe und Wachstumsfaktoren getriggert in das Infarktgebiet migrieren [93]. Damit die BMCs an der Gefäßwand adhären und in das Infarktgebiet migrieren konnten, wurde der koronare Blutfluss mittels Balloninflation vorübergehend unterbrochen [116]. Bei Patienten mit chronischer Herzerkrankung wurden die BMCs i.c., [116] i.m. [75] oder bei offener Bypass-OP [117] in das Narbengewebe eingebracht. Die MYSTAR-Studie kombinierte sogar i.m. und i.c.-Infusionen bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt [115].

SMs, die nicht migrieren können, werden häufig im Rahmen einer Bypassoperation [120, 123, 126, 127, 131] oder mit einem perkutanen Verfahren direkt in die

Narbe injiziert [73, 129, 130]. Diese Zellen wurden bisher vorwiegend bei der chronischen ischämischen Kardiomyopathie angewendet [93].

4.4.2 Administrations-Zeitpunkt

In den klinischen Studien wurden die BMCs Patienten mit akutem Myokardinfarkt meistens 3 - 8 Tage nach erfolgreicher Reperfusion verabreicht [107, 109, 110, 112]. Es gibt jedoch für die Zeitpunkte einen weiten Bereich: er liegt zwischen < 24 h [113] und 3 - 4 Monaten nach Reperfusion [115].

Die restlichen Studien mit BMCs untersuchten Patienten nach MI mit einer chronischen Herzerkrankung. Der Administrations-Zeitpunkt lag dadurch Monate bis Jahre nach dem Infarkt [75, 116, 117].

Skelettmyoblasten wurden bei Patienten mit chronischer Herzerkrankung transplantiert. Der Administrations-Zeitpunkt lag bei den vorgestellten Studien mindestens bei 1 Monat bis hin zu 19 Jahren nach vorangegangem MI [120].

4.4.3 Beobachtungszeitraum und EF-Verläufe

Ähnlich wie die Administrationszeitpunkte, waren die Beobachtungszeiträume recht unterschiedlich (s. Diskussion, Tab. 16). Studien über BMC-Transplantationen wurden meist über 3 - 4 Monate nachbeobachtet [75, 107, 110, 113, 116, 117]. Der längste Beobachtungszeitraum dauerte 18 Monate [108]. Die Nachbeobachtungs-Zeiträume bei den SMs-Studien waren länger. Sie reichten von 6 [129, 130] bis zu 49 Monaten [120].

Die EF-Veränderungen nach Progenitorzelltherapie waren sehr unterschiedlich. Dabei nahmen die EF-Werte nach MI meist auch ohne Zelltherapie zu. In den BMC-Studien wurden EF-Verbesserungen zwischen 2 und 9 % gezeigt, wohingegen die Kontrollen sich zwischen 1 und 7 % verbesserten. Nur in einer BMC-Studie verschlechterte sich die Kontrollgruppe um 4 % im beobachteten Zeitraum.

In den SM-Studien verbesserten sich die EF-Werte zwischen 5 und 19 %. Die Kontrollen stiegen in den gezeigten Studien um 5 bis 6 % mit einer Ausnahme, bei der sich die EF um 2 % verschlechterte. Jedoch gab es in SM-Studien generell wesentlich weniger Studien, in denen auch Kontrollgruppen untersucht wurden.

4.4.4 Anzahl der untersuchten Patienten

Da viele SM-Studien sich noch in der Phase I befinden, ist die Zahl der untersuchten Patienten gering, und es sind meist < 10 Patienten ohne [73, 120, 129] oder mit einer indirekten Kontrolle [130] eingeschlossen. In zwei Studien wurden < 25 Patienten untersucht [123, 126], und die MAGIC-Studie mit knapp 100 untersuchten Patienten und

einer Placebo-kontrollierten Gruppe wurde als bisher größte Studie mit SM-Transplantation vorzeitig abgebrochen [127].

Bei den BMC-Studien wurden mit 20 bis 200 Patienten größere Gruppen untersucht. Es finden sich auch häufiger direkte Kontrollgruppen zum Vergleich.

4.4.5 Messmethode

Um die EF als primären Endpunkt zu bestimmen, wurde in den BMC-Studien meist die LV-Angiographie oder das MRT eingesetzt. Dagegen wurde in den SM-Studien meist die 2D-Echokardiographie verwendet (Tab. 12).

Tab. 12: Verwendete Messmethoden bei den vorgestellten Studien mit Progenitorzellen.

Autor	Zelltyp	Messmethode
Schächinger et al. 2004	BMC, CPC	LV-Angiographie, Untergruppe: MRT
Meyer et al. 2006	BMC	MRT
Schächinger et al. 2006	BMC	LV-Angiographie
Lunde et al. 2006	BMC	SPECT, MRT, 2D-Echokardiographie
Janssens et al 2006	BMC	MRT, 2D-Echokardiographie
Nyolczas et al 2007	BMC	SPECT
Strauer et al. 2005	BMC	Linksventrikulographie
Perin et al 2003	BMC	2D-Echokardiographie, LV-Angiographie
Hendriks et al 2006	BMC	MRT
Hagege et al. 2006	SMs	2D-Echokardiographie
Gavira et al 2006	SMs	2D-Echokardiographie
Dib et al 2005	SMs	2D-Echokardiographie (Langzeitbeobachtung), MRT (3 und 6 Monate)
Ince 2005	SMs	2D-Echokardiographie
Siminiak 2005	SMs	2D-Echokardiographie
Steendijk et al 2006	SMs	LV-Angiographie

4.4.6 Veränderungen der NYHA-Klassen

In 7 der aufgeführten Studien wurden NYHA-Klassen erhoben. Die NYHA-Klassen hatten sich relativ früh nach der Transplantation überwiegend verbessert. Nach Ausgangswerten von 2,4 hatte sich der Wert bei Steendijk et al nach 6 Monaten auf 1,8 verbessert, er war aber nach 12 Monaten wieder auf 2,2 (n.s.) angestiegen [73]. Nach 2 Monaten hatte sich die NYHA-Klasse in der Zellgruppe bei Perin et al von 2,2 auf 1,1 verbessert und war bei der Kontrolle gleich geblieben (Klasse 2) [75]. Ganz ähnlich war bei Dib et al die NYHA-Klasse nach 12 Monaten von 2,1 signifikant auf 1,4 verbessert. Aber im Verlauf von 24 Monaten verschlechterte sich der Wert auf 1,7 und war damit nicht

mehr vom Ausgangswert verschieden [126]. Eine dauerhafte und signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse von 2,5 auf 1,7 ergab sich dagegen sogar auch über einen Zeitraum von immerhin 49 Monaten in einer der SM-Studien [120]. Nach jeweils 6 Monaten kam es in der Zellgruppe bei Siminiak et al zu einer Verbesserung der NYHA-Klasse um 1 bis 2 Werte bei 9 von 10 Patienten [129], oder im Durchschnitt von 3,2 auf 1,7 bei Ince et al [130] (s. Diskussion, Tab. 18).

5 Diskussion

Die Auswurffraktion (EF) lieferte bei der Evaluation der Pumpfunktion nach Progenitorzell-Therapie unterschiedliche und auch widersprüchliche Ergebnisse. Diese Ergebnisse sollen diskutiert werden, und es wird auf die daraus resultierenden Probleme und Einschränkungen eingegangen.

Die Arbeit erhebt nicht den Anspruch einer Meta-Analyse, und statistische Korrelationen sollen nicht hergestellt werden. Vielmehr sollte der Wert der EF untersucht werden, wenn diese primärer Endpunkt für die Therapie-Evaluation ist.

Aus den vorliegenden Daten ergeben sich folgende Forderungen:

- Die EF allein kann keine spezifische Aussage zur Art und nur bedingt zur Schwere einer Herzerkrankung und dem klinischen Zustand des Patienten liefern.
- Die EF allein ist kein geeigneter Parameter zur Erfolgsbemessung von Studien zur Progenitorzell-Therapie mit BMCs und SMs bei herzkranken Patienten; Die EF bei verschiedenen Herzerkrankungen ist als Routineparameter und alleiniger Prognosefaktor umstritten.
- Die EF kann in Kombination mit weiteren hämodynamischen Parametern und klinischen Einflussfaktoren eine allgemeine Aussage zur globalen systolischen LV Pumpfunktion machen – auch bei Progenitorzellstudien.
- Größere Placebo-kontrollierte Progenitorzellstudien nach einem standardisierten Design und über einen Beobachtungs-Zeitraum von > 1 Jahr sind zu fordern, um einen positiven Langzeiteffekt auf die Herzfunktion und auf den EF-Verlauf zu belegen.
- Es gibt bisher keine Hinweise über die Verbesserung der Lebensqualität nach Progenitorzell-Therapie. Weitere Studien sind aufgrund der spärlichen Datenlage zu fordern.
- Bei der Messung und zur Ergebnisinterpretation der EF-Werte sind die von unterschiedlichen Methoden gelieferten Werte nicht untereinander austauschbar.
- Bei der EF-Messung dient das MRT als Goldstandard. Es liefert die genauesten Ergebnisse. Wenn es nicht verfügbar ist, sollten andere Messverfahren kombiniert werden.
- Bei Erkrankungen, die das Herz regional betreffen sind regionale Messgrößen der EF vorzuziehen.

5.1 Probleme bei der Therapie mit Progenitorzellen

Sowohl bei tierexperimentellen Untersuchungen als auch bei klinischen Studien lassen sich unterschiedliche, manchmal sogar gegensätzliche Ergebnisse in Bezug auf

die Verbesserung der LV Funktion feststellen. Diese werden häufig mit Hilfe der EF quantifiziert [91, 132]. Mögliche Ursachen für die inkonsistenten Ergebnisse können unter anderem die Nutzung verschiedener Zelltypen und -zahlen, Injektionsmethoden, Administrations-Zeitpunkte, Nachbeobachtungszeiträume oder zu kleine Untersuchungsgruppen sein. Unabhängig davon ist auch die Frage nach Mechanismus und Wirkung der Progenitorzell-Therapie auf die LV-Funktion nicht ausreichend geklärt.

5.1.1 Einfluss von Zelltyp und Zellzahl

Die Gewinnung von und die Therapie mit BMCs sind gut untersucht und sicher [96, 107]. Einige Studien mit BMCs zeigen eine signifikante EF-Verbesserung durch die Zelltherapie [75, 107, 110, 115, 116]. Bei anderen Studien mit BMCs war eine solche Verbesserung zum spätesten Untersuchungszeitpunkt nicht mehr messbar [108, 112, 113, 117, 133, 134].

Neben dem Einfluss des Zelltyps ist auch die Zellzahl für die EF-Verbesserung wichtig. Als Ursache für das Versagen der ASTAMI-Studie wurde unter anderem auch die Zellzahl vermutet [112]. Die Gesamtzahl der Zellen korrelierte nicht mit der EF-Verbesserung [109, 112]. Es gab andererseits auch Studien mit einer EF-Verbesserung, bei denen weniger Zellen transplantiert wurden [135].

Eine weitere Studie zeigte einen positiven Zusammenhang zwischen der Anzahl der BMCs und der EF-Verbesserung [117] (zu den Studien mit höheren Zellzahlen gehört die BOOST- und TOPCARE-Studie). Schließlich wird in einer systematischen Vergleichsuntersuchung bestätigt, dass in BMC-Studien mit höheren Zellzahlen ($>10^8$) bessere Ergebnisse in Bezug auf die EF erzielt werden [136, 137].

Skelettmyoblasten (SMs) haben den Vorteil, dass sie bereits myozytenspezifisch differenziert, einfach zu isolieren und sehr Ischämie-resistent sind [91]. Jedoch konnten SMs sich bisher nicht funktionell im Gewebe integrieren. SMs führten zu deutlichen [123, 126, 130] oder zu unbedeutenden [73, 120, 127] Langzeitverbesserungen der EF.

In der großen MAGIC-Studie ergaben verschiedene Dosierungen (400 oder $800 \cdot 10^6$ SMs pro Patient) keine Unterschiede. Auch mit $\sim 900 \cdot 10^6$ autologen Myoblasten pro Patient konnten keine EF-Verbesserungen erreicht werden [120]. Etwas überraschend sind dagegen zwei Studien in denen eine EF-Verbesserung mit nur etwas mehr als $200 \cdot 10^6$ Zellen pro Patient berichtet wurde [123, 130].

Nach den zitierten Studien lässt sich nicht entscheiden, ob ein Zelltyp überlegen ist, denn das Verhältnis von erfolgreichen zu erfolglosen Studien - gemessen an signi-

fikanten EF-Verbesserungen - hält sich die Waage. Höhere Zellzahlen bei BMC-Studien scheinen vorteilhaft. Entsprechende Untersuchungen zu Studien mit SMs stehen noch aus. Vielmehr zeigt sich, dass nach den frühen kleinen erfolgversprechenden Studien spätere größere Studien weniger ermutigend waren [138].

5.1.2 Injektionsmethoden

Die Gegenüberstellung der Injektionsverfahren und der EF-Verbesserungen ergibt keinen einheitlichen Zusammenhang (Tab. 13). Bei der i.c.-Infusion von BMCs zeigen sich Erfolge und Misserfolge in Bezug auf die EF-Verbesserung. Angaben zu i.m.-Injektionen über einen Katheter oder während Bypassoperationen sind spärlich, und die EF-Änderungen differieren ebenfalls (Tab. 13). Ähnliche Beobachtungen gelten auch für Studien zu SMs, die während einer Bypassoperation oder über einen Katheter i.m. injiziert wurden.

BMCs. Die i.c.-Infusion von Progenitorzellen in ein infarktbezogenes Gefäß gilt als sicheres und gut durchführbares Verfahren [93, 113], ist aber nicht immer mit einer EF-Verbesserung verbunden [113]. Der transendokardiale Zugang (i.m.) soll potentiell komplikationsreicher sein als die i.c.-Infusion [139], jedoch sind in keiner der angegebenen Studien Komplikationen durch das Injektionsverfahren berichtet.

Bei der i.c.-Infusion ist der wiederholte Gefäß-Verschluss mit einem Ballon nötig, damit die BMCs Zeit zur Adhäsion / Migration haben. Die dabei durchgeführte ischämische Präkonditionierung kann möglicherweise auch zur LV-Verbesserung beigetragen haben [107]. Bei der von Perin et al (2003) verwendeten i.m.-Injektion kann allein durch die vielen kleinen Injektionen eine Induktion von Wachstumsfaktoren das Ausbilden von Blutgefäßen auslösen und eine Funktionsverbesserung stimulieren. Diese Möglichkeit bleibt offen, da bei der Kontrollgruppe keine Scheininjektionen vorgenommen wurden [75].

SMs. Diese Zellen wurden häufiger in kardiochirurgischen Studien über Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verwendet [120, 123]. Die Therapie mit SMs während einer Bypassoperation bei Patienten nach altem MI ist sicher, gut durchführbar und kann die globale und regionale Pumpfunktion verbessern [126, 140]. Auch die i.m.-Injektion von SMs über einen Katheter hat Potential für eine effektive Therapie bei Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienz [73]. Jedoch sind sowohl die Bypass-Operation, als auch die i.m.-Gabe nicht unproblematisch in Bezug auf unbekannte Störfaktoren, die neben der Zellgabe die Pumpfunktion und damit die EF beeinflussen können.

Es fällt also schwer zu beurteilen, worauf sich ein möglicher Erfolg zurückführen lässt. Die EF könnte sich durch das verbesserte Sauerstoffangebot mit Hilfe des

Bypasses, durch die Zelltherapie oder synergistisch durch beide Maßnahmen verbessert haben [91]. In einer Studie ergab sich nach der Gabe von SMs nur eine mäßige EF-Verbesserung [129]. Dagegen zeigten die gleichen Autoren ein Jahr zuvor bei ähnlichem Studienaufbau, dass die EF nach Zellgabe mindestens 4 - 12 % signifikant höher als der Ausgangswert war. In der früheren Studie war die Zellgabe während einer Bypassoperation und nicht über einen Katheter erfolgt [131].

Tab. 13 Unabhängig von Zelltyp (BMC, CPC, SMs) und Injektionsverfahren zeigen die Studien zum spätesten Untersuchungszeitpunkt einen uneinheitlichen Effekt auf die EF. Häufig wird auf Placebokontrollen verzichtet, oder eine Kontrollgruppe fehlt gänzlich. Dies erschwert zusätzlich die Interpretation der Ergebnisse, da nicht signifikante EF-Unterschiede am spätesten Untersuchungszeitpunkt auch auf einer später einsetzenden Verbesserung der Kontrollen beruhen können (vgl. Text). Ktr. = Kontrolle; AW (Ausgangswert); i.m. = intramyokardial; i.c. = intrakoronar; k.A. = keine Angabe; vs. = versus; n.s. = nicht signifikant.

Autor	Zelltyp	Injektionsmethode	EF-Verbesserung am letzten Untersuchungszeitpunkt
Schächinger, Assmus et al. 2004	BMC, CPC	i.c. über Katheter	Ja – (Keine Ktr.!)
Meyer, Wollert et al. 2006	BMC	i.c. über Katheter	Nein – n.s. Unterschied zur Ktr.
Schächinger, Erbs et al. 2006	BMC	i.c. über Katheter	Ja – signifikant höher als Placebo
Lunde, Solheim et al. 2006	BMC	i.c. über Katheter	Nein – n.s. vs.Ktr.
Janssens et al 2006	BMC	i.c. über Katheter	Nein – n.s. vs.Ktr.
Nyolczas et al 2007	BMC	i.c. und oder i.m. über Katheter	Ja – (Keine Ktr.!)
Kueth et al 2004	BMC	i.c. über Katheter	Nein – n.s. vs.AW. (Keine Ktr.!)
Strauer, Brehm et al. 2005	BMC	i.c. über Katheter	Ja – signifikant höher vs.Ktr.
Kueth et al 2005	BMC	i.c. über Katheter	Nein – n.s. vs.Ktr. (Keine Ktr.!)
Perin et al 2003	BMC	i.m über Katheter	Ja -signifikante Verbesserung vs.Ktr nach 4 Monaten (ohne Ktr. nach 4 Mon.)
Hendriks et al 2006	BMC	i.m während Bypass OP	Nein – n.s. vs.Ktr.
Hagege, Marolleau et al. 2006	SMs	i.m während Bypass OP	Nein – n.s. Langzeiteffekt (Keine Ktr.!)
Gavira et al 2006	SMs	i.m. (subepikardial) während Bypass OP	Ja – signifikant höher als Ktr. (gematched)
Dib et al 2005	SMs	epikardial in und um das Narbengewebe während Bypass OP	Ja – signifikante Steigerung vs.AW (Keine Ktr.!)
Ince 2005	SMs	i.m. über Katheter	Ja – signifikant höher als Ktr. (gematched)
Siminiak 2005	SMs	i.m. Injektion über Katheter	k.A. - in 6 von 9 Fällen EF um 3 – 8 % gestiegen, sonst unverändert
Steendijk et al 2006	SMs	i.m. (endokardiale) Injektion über Katheter	Nein – n.s. vs.AW. (Keine Ktr.!)

Auch die repetitiven i.m.-Gaben (teilweise mehr als 50 mal) in und um das Narbengewebe [120] haben wenig bekannte Effekte auf die Neoangiogenese und Ausschüttung von Zytokinen.

Bisher hat sich also noch kein 'Routine'-Verfahren zur Transplantation durchgesetzt. Ob ein bestimmtes Injektionsverfahren besonders positive Auswirkungen auf die EF hat ist weder klar noch ausreichend untersucht.

5.1.3 Effektiver Administrations-Zeitpunkt

Ein weiterer Grund für uneinheitliche Änderungen der EF-Werte könnte der Zeitpunkt der Zellgabe sein. Nach akutem Myokardinfarkt wurden mit der TOPCARE und der MYSTAR-Studie signifikante EF-Verbesserungen gezeigt, jedoch ohne eine vergleichbare Kontrolle. Die letztere Studie zeigte dabei für beide Administrationszeitpunkte (3 - 6 Wochen und 3 - 4 Monate nach akutem MI) EF-Verbesserungen. Die REPAIR-Studie lieferte ebenfalls eine verbesserte EF in der Zellgruppe gegenüber der Placebogruppe. Die anderen Studien mit BMCs, transplantiert nach akutem MI, zeigten zum spätesten Untersuchungszeitpunkt keine EF-Verbesserungen mehr (Tab. 14). Die enttäuschenden Effekte auf die LV-Funktion in der Studie von Janssens et al (2006) erneuerte die Diskussion über den günstigsten Administrations-Zeitpunkt [113].

BMC-Gaben mindestens 7 Tage nach akutem MI erzielten die besten Ergebnisse [93, 136, 137]. Möglicherweise ist das myokardiale Milieu unmittelbar nach dem Myokardinfarkt infolge von Reperfusionsschäden, Inflammation und oxidativem Stress für das Homing der Progenitorzellen ungünstig. Daher könnte sich die Effektivität der Therapie nach Abklingen dieser Prozesse verbessern [93, 112]. Bei der ASTAMI-Studie erfolgte die Gabe sehr früh nach Infarkt, und so kann es zu einer Zellschädigung durch das akute entzündliche Geschehen gekommen sein [93].

Patienten, deren Myokardinfarkt z.T. Jahre zurückliegt, scheinen ebenfalls von der Therapie zu profitieren. Die Anzahl der Studien über Patienten mit chronischer Herzkrankheit ist jedoch geringer als Studien zur Therapie nach akutem MI. Diese beschreiben für Patienten mit chronischer Herzerkrankung signifikante EF-Verbesserungen im Vergleich zu einer jeweils konventionell behandelten Kontrolle [75, 116]. Andere Untersuchungen bestätigten diese Erfolge aber nicht [117, 133].

Studien zu SMs beschäftigen sich mit chronisch herzkranken Patienten, die bereits eine Herzinsuffizienz entwickelt hatten. Die Studien sind im Hinblick auf den Administrations-Zeitpunkt schwieriger zu vergleichen, da z.T. enorme Zeitspannen zwischen MI und Administrations-Zeitpunkt liegen. Es gibt dabei ebenfalls positive [123, 126, 130] und

negative EF-Veränderungen [73, 120, 127], so dass der Therapieerfolg offenbar nicht in einem direkten Zusammenhang mit dem Administrationszeitpunkt stehen muss.

Tab. 14: Es gab am letzten Untersuchungszeitpunkt signifikante EF-Verbesserungen (= Ja) und nicht signifikant veränderte EF –Werte (= Nein) im Vergleich zu den Ausgangswerten (AW). MI = Myokardinfarkt; d = Tage; Mo = Monate; Z.n. = Zustand nach; i.m. = intramyokardial; i.c. = intrakoronar; k.A.= keine Angabe; n.s.= nicht signifikant; Ktr = Kontrolle; Rep = Reperfusion

Autor	Zelltyp	Administrations-Zeitpunkt	EF-Verbesserung; späterer Untersuchungszeitpunkt
Schachinger, Assmus et al. 2004	BMC, CPC	3-7 d nach MI	Ja – signifikante Steigerung vs.AW. (Keine Ktr!)
Schachinger, Erbs et al. 2006	BMC	3-7 d nach Rep	Ja – signifikant höher als Placebogruppe.
Nyolczas 2007	BMC	3 -6 Wochen nach MI und 3 - 4 Mo nach MI	Ja – moderate, aber signifikante Steigerung vs. AW in früher und später Gruppe. (Keine Ktr!)
Perin et al 2003	BMC	k.A.	Ja - signifikant höher nach 2 Monaten vs. Ktr. Signifikante Verbesserung vs. AW nach 4 Monaten (Keine Ktr nach 4 Monaten!)
Strauer, Brehm et al. 2005	BMC	5 Mo bis 8,5 Jahre nach MI	Ja – signifikant höher als Ktr
Meyer, Wollert et al. 2006	BMC	4,8 d nach Rep	Nein – n.s. Unterschied vs.Ktr
Lunde, Solheim et al. 2006	BMC	4 – 8 d nach MI	Nein – n.s. Unterschiede zwischen den Gruppen
Janssens et al 2006	BMC	<24 h nach Rep	Nein – n.s. Unterschied vs.Ktr
Hendrikx et al 2006	BMC	7 Mo nach MI	Nein – n.s. Unterschied vs.Ktr
Kueth et al 2004	BMC	6,3 d nach Rep	Nein – n.s. Unterschied vs.AW. (Keine Ktr!)
Kueth et al 2005	BMC	1,3 Jahre nach MI	Nein – n.s. Unterschied vs.AW. (Keine Ktr!)
Gavira et al 2006	SMs	k.A. - Z.n. MI vor mehr als 4 Wochen	Ja – signifikant höher als Ktr
Hagege, Marolleau et al. 2006	SMs	6,2 Jahre nach MI	Nein – n.s. Langzeiteffekt (Keine Ktr!)
Steendijk et al 2006	SMs	Z.n. MI mindestens vor 2 Jahren	Nein – n.s. Unterschied vs.AW. (Keine Ktr!)
Ince 2005	SMs	Z.n. MI vor 6,7 Jahren	Ja – signifikant höher als Ktr (gematched)
Siminiak 2005	SMs	Z.n. MI vor 5 Mo bis 8 Jahren	k.A. - in 6 von 9 Fällen ist EF um 3 – 8 % gestiegen, sonst unverändert
Dib et al 2005	SMs	k.A. Z.n. MI	Ja – signifikante Steigerung vs.AW (Keine Ktr)

5.1.4 Nachbeobachtungs-Zeitraum und EF-Verlauf

Tierexperimentelle Versuche. Es werden EF-Verbesserungen oder bessere EF-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe nach BMC- oder nach SMs- Gabe beschrieben [100, 102-106].

Bei den Studien mit kurzen Nachbeobachtungs-Zeiträumen (~ ein Monat) gab es nach Transplantation gegenüber der Kontrolle sowohl signifikante EF-Verbesserungen als auch keine EF-Verbesserungen. Bei längeren Beobachtungszeiträumen kam es sowohl zu nicht unterschiedlichen EF-Verläufen zwischen Versuch und Kontrolle, als auch in einer Zellgruppe zu einer anfänglichen EF-Verbesserung, die im weiteren Verlauf wieder rückläufig war. Zusätzlich nahmen auch die EF-Werte in der Kontrollgruppe zu [101]. Bei zwei SM-Studien [102, 105] waren die EF-Verbesserungen im Vergleich zu den Kontrollen auch nach 12 Monaten noch signifikant erhalten (Tab. 15). Widersprüchliche Ergebnisse liefern dagegen Studien, bei denen die alleinige Gabe von BMCs oder SMs keine signifikante Verbesserung gegenüber den Kontrollgruppen ergab [96, 98]. Tendenzielle Verbesserungen lassen sich aber unabhängig von einer bestimmten Zellpopulation oder einem bestimmten Verfahren beobachten.

Studien mit kurzen Beobachtungszeiträumen, in denen EF-Verbesserungen beschrieben werden, sind kritisch zu bewerten, weil sie keinen Anhalt für einen längerfristigen positiven Effekt gestatten [102, 105]. Diese tierexperimentellen Studien legen nahe, dass auch bei klinischen Studien Langzeiteffekte ausbleiben könnten [98, 100]. Für Tierexperimente werden daher mehr Langzeitstudien gefordert.

In tierexperimentellen Studien fielen die EF-Änderungen umfangreicher als in klinischen Studien aus. Die höchste beschriebene EF-Verbesserung einen Monat nach SMS-Gabe beträgt 28 % [103]. In den restlichen Studien kam es zu EF-Verbesserungen gegenüber der jeweiligen Kontrolle über den jeweils maximalen Beobachtungszeitraum zwischen 2 und 18 %. In einer Studie verschlechterte sich aber auch die EF der Zellgruppe um 2 % gegenüber der Ausgangs-EF, während die EF in der Kontrollgruppe sogar um 10 % abfiel [105], und in einer anderen Studie verbesserte sich die Zellgruppe um 12 %, während die Kontroll-EF sich um 12 % verschlechterte [106] (Tab.15).

Tendenziell scheinen im Tierexperiment Progenitorzellen aus dem Knochenmark die EF weniger umfangreich zu verbessern als SMs. Dieser Vorteil geht aber mit einem höheren Risiko einher. Zu diesem gehören asynchrone Kontraktionen der ins Narbengewebe injizierten Zellen und die potentielle Gefahr von Herzrhythmusstörungen [141].

Wie aussagekräftig diese EF-Verbesserungen letztlich sind, bleibt u.a. aufgrund der niedrigen Gruppengrößen fraglich, da in den aufgeführten Studien weniger als 10 Versuchstiere pro Gruppe untersucht wurden. Ausgenommen davon waren zwei größere Studien. Sie berichteten über keine EF-Verbesserungen oder nur über kurzzeitige signifikante Verbesserungen von 4 % gegenüber der Kontrolle [98, 101].

Letztlich erwähnt die Arbeitsgruppe von Templin und Mitarbeitern (2006) einen wichtigen Aspekt: Ein verlässlicher EF-Wert zur Beschreibung des Therapieerfolges bleibt

umstritten, wenn trotz signifikant unterschiedlicher EF-Veränderungen in Kontroll- und Zellgruppe die Mortalität in beiden Gruppen gleich ist [100].

Tab. 15: Verlauf von EF-Werten in tierexperimentellen Studien nach Progenitorzelltherapie. Die meisten Studien beobachten maximal 2 Monate den Effekt auf die EF. Aufgrund der bei Dai et al gezeigten Effektabnahme müssen mehr Langzeitbeobachtungen wie Al Attar et al gefordert werden. exp.= experimentell

EF-Werte (%)	Versuchsgruppen	EF vor exp. Infarkt	EF vor Zelltherapie	Beobachtungszeitraum - EF nach Zelltherapie				
Autoren				1 Monat	2 Monate	4 Monate	6 Monate	12 Monate
Templin et al 2006	Kontrolle BMC			17 24*				
Agbulut et al 2004	Kontrolle BMC		30 37	24 37				
Dai et al 2005	Kontrolle BMC			39 43*			42 41	
Al Attar et al 2003	Kontrolle SMs		28 27		20 42*			26; 32 (B) 45*; 47 (B)*
Bonaros et al 2006	Gesamtdurchschnitt	70	40					
	Kontrolle			41				
	SMs			59*				
	CPC Kombination (SMs +CPC)			62* 68*				
Messas et al 2006	Kontrolle SMs	67 63	38 36		33 38*			
Ghostine et al 2002	Kontrolle SMs		43 50			33 48*		unverändert unverändert*
Brasslet et al 2005	Kontrolle SMs		51 38		39 50*			
Memon et al 2005	Gesamtdurchschnitt		37					
	Kontrolle			34				
	Kombination (BMC + SMs)			55*				
	SMs BMC			47 44				
* signifikant verschieden zur jeweiligen Kontrolle EF-Werte wurden echokardiographisch gemessen, außer B = Conductance-Katheter								

Klinische Studien. Die Studien mit BMCs zeigen für die EF-Veränderungen vergleichbare Trends, jedoch liegen die Verbesserungen häufig nur im Bereich von wenigen Prozenten. Tab. 16 zeigt eine Gesamtübersicht der EF-Verläufe über den jeweiligen Nachbeobachtungs-Zeitraum. Verbesserungen um 8 % gehören bereits zu den guten Erfolgen [107]. Eine Ausnahme mit einer 19 %-igen EF-Verbesserung bildet eine Studie, bei welcher neben der Zelltherapie auch eine Bypassoperation durchgeführt wurde [123]. Bei dieser ausgeprägten Verbesserung ist jedoch schwer zu entscheiden, auf welche der beiden Maßnahmen dieser Erfolg zurückzuführen ist. Es gibt unabhängig vom Zelltyp Ver-

läufe, in denen die EF erfolgreich nach der Transplantation signifikant zunimmt oder unverändert gegenüber der Kontrolle bleibt und damit als Misserfolg gedeutet wird. Die meisten Kontrollen zeigen im zeitlichen Verlauf ebenfalls tendenzielle Verbesserungen, und nur in zwei Studien fiel die EF um 2 oder um 4 % im Vergleich zum Ausgangswert [75, 130].

BMCs und CPCs: akuter Myokardinfarkt. Es gibt Studien mit erfolgreichem und mit erfolglosem Ausgang. Zu den erfolgreichen BMC-Studien gehört die REPAIR-Studie mit einer 6 %-igen EF-Verbesserung nach 4 Monaten. Jedoch hatte sich auch die Placebogruppe um 3 % signifikant verbessert. In der TOPCARE-Studie kam es nach 4 Monaten zu einer signifikanten EF-Steigerung um 8 %. Angaben über eine Kontrollgruppe liegen nicht vor. In einer Untergruppe wurde nach 12 Monaten sogar eine 9 %-ige Steigerung gegenüber der Ausgangs-EF beschrieben [107]. Einen eher moderaten, trotzdem signifikanten EF-Anstieg von 3 % zeigte die MYSTAR Studie nach 3 Monaten und auch noch nach 9 bis 12 Monaten.

Die BOOST-Studie liefert dagegen keine positiven Langzeiteffekte nach akutem Myokardinfarkt. Nach 6 Monaten war die EF zwar gegenüber der Kontrolle signifikant erhöht. Nach 18 Monaten war dieser Effekt jedoch verloren gegangen (vgl. [101]), nachdem sich die Kontrolle ebenfalls verbessert hatte. Es ließe sich also spekulieren, dass bei erfolgreichen Studien, z.B. die REPAIR Studie, die zunächst nach 4 Monaten durch die Transplantation erreichte EF-Verbesserung auch in der Placebogruppe stattfindet, wenn der Beobachtungszeitraum lang genug ist. Bei derartigen Fällen wäre interessant, ob die Teilnehmer der Zellgruppe von der rascheren EF-Verbesserung im Sinne einer verbesserten Lebensqualität profitiert hatten.

Die Ursache für das Versagen der ASTAMIE-Studie könnte in ihrer Konzeption gelegen haben, mit welcher eine ≥ 5 %-ige EF-Verbesserung sicher erfasst werden sollte. Kleinere positive Effekte könnten also verpasst worden sein [91, 93]. Janssens et al (2006) berichten z.B. von einer 2 - 3 %-igen Steigerung in Zell- und Placebogruppe (n.s. voneinander) nach 4 Monaten. Außerdem war in der ASTAMIE-Studie neben der EF auch die Anzahl der negativen kardiovaskulären Ereignisse gegenüber der Kontrolle nicht verschieden, so dass das Ergebnis im Gegensatz zur REPAIR-Studie stand. Die EF-Werte der Kontrolle stiegen in 6 Monaten um 7 % und in der Zellgruppe 8 % (n.s. voneinander).

BMCs: chronische Herzerkrankung. Auch bei BMC-Studien gab es erfolgreiche und erfolglose. Bei Patienten mit chronischer Herzerkrankung hatte die EF nach 3 Monaten in einer Zellgruppe um 8 % aber in der zugehörigen Kontrollgruppe nur um 1 %

zugewonnen [116]. In einer anderen Studie hatte die EF in der Zellgruppe nach 2 Monaten um 6 % zugenommen und in der gematchten Kontrolle um 2 % abgenommen [75]. Nach 4 Monaten wurden auch angiokardiographische Werte erhoben, allerdings nur in der Zellgruppe, die sich gegenüber der Ausgangslage um 9 % verbessert hatten. Über Veränderungen bei der Kontrolle wurde nicht berichtet. Die Studie von Hendriks et al (2006) liefert vergleichbare EF-Werte für Zell- und Kontrollgruppe mit 6 bzw. 4 % (n.s.) Verbesserung gegenüber der Ausgangssituation.

Die Transplantation von BMCs kann momentan nicht als effektiv bezeichnet werden, denn bis jetzt gibt es noch keinen länger als 12 Monate anhaltenden positiven Effekt auf die EF [108].

Skelettmyoblasten: chronische Herzerkrankung. Ähnlich unterschiedlich und passend zu den tierexperimentell gezeigten Trends der EF-Verläufe waren die Studien mit SMs bei chronisch herzkranken Patienten.

Erfolgreich waren Gavira et al (2006), die für die Zellgruppe einen sehr hohen EF-Anstieg (= 19 %) nach einem Jahr berichten. Die Kontrolle war dagegen nach einem Jahr nur um 5 % gestiegen. Der Vergleich wird aber erschwert, weil diese Gruppe nicht gleichzeitig mit der Zellgruppe behandelt wurde, sondern aus gematchten Daten aus der Vergangenheit rekrutiert war. Dib et al (2005) zeigten eine EF-Verbesserung von 8 % nach einem Nachbeobachtungs-Zeitraum von 24 Monaten. Jedoch gab es keine vergleichende Kontrolle, und die EF-Werte waren nach 18 Monaten sogar leicht rückläufig. Nur 6 Monate lang beobachteten Ince et al (2005) den EF-Verlauf, der eine 9 %-ige Verbesserung zeigte. Auch hier dienten als Kontrolle lediglich 6 Patienten mit gematchten demographischen und klinischen Parametern als Kontrolle, die sich sogar um 2 % gegenüber dem Ausgangswert verschlechterte.

Siminiak et al zeigten (2004), dass die EF bei jedem der 10 Patienten 4 bis 12 Monate nach Zellgabe signifikant mindestens 4 bis 12 % höher als der Ausgangswert war [131]. Diese Verbesserung ließ sich allerdings ein Jahr später mit einem anderen Injektionsverfahren nicht reproduzieren. Nach 6 Monaten waren nur in 6 von 9 Fällen EF-Verbesserungen zwischen 3 und 8 % zu beobachten. Bei den restlichen 3 Patienten blieb die EF unverändert [129].

Nicht erfolgreich waren Hagege et al (2006). Nach einem Monat wurde eine signifikante 7 %-ige Steigerung beobachtet. Der Effekt war aber nach dem bisher längsten beobachteten Zeitraum von 49 Monaten mit 5 % Verbesserung nicht mehr signifikant gegenüber den Ausgangswerten. Außerdem gab es keine Kontrolle, und die inter-individuellen Unterschiede bei der kleinen Versuchsgruppe waren beträchtlich: Bei 3 von

10 Patienten war die EF verbessert, und bei 3 Patienten war die EF niedriger als bei der Erstuntersuchung.

In diesem Sinne besteht zur Therapie mit BMCs eine Parallele, bei welchen ein EF-Anstieg ebenfalls nur transient sein kann [120]. Analog zu Hagege et al (2006) und der BOOST-Studie wurde diese Entwicklung auch von Steendijk et al (2006) beschrieben. Nach 6 Monaten kam es zunächst zu einer signifikanten EF-Verbesserung (keine Kontrolle), die nach 12 Monaten mit einem Anstieg von 4 % gegenüber der Ausgangslage nicht mehr signifikant war. Ein vorübergehender signifikanter EF-Anstieg, der später wieder verloren ging, wurde also unabhängig vom Verfahren und Zelltyp in verschiedenen Studien beobachtet.

Diese Ergebnisse lassen spekulieren, dass beispielsweise auch bei Ince et al (2005) die EF-Werte nach längerer Beobachtung wieder abgenommen haben könnten, denn zum letzten Nachbeobachtungs-Zeitpunkt waren die EF-Werte mit den Werten bei Steendijk et al (2006), Hagege et al (2006) und der BOOST-Studie vergleichbar. Später waren die EF-Anstiege jeweils nicht mehr signifikant.

Es lässt sich schlussfolgern, dass ein Nachbeobachtungs-Zeitraum von 3 bis 6 Monaten bei Patienten relativ kurz ist, denn Studien mit einem längeren Zeitraum zeigen häufig eine stagnierende EF-Verbesserung, während sich die Kontrolle verbessert [73, 108, 120]. Die negativen Langzeittrends bei tierexperimentellen Studien wurden also in den klinischen Studien bestätigt. Ergebnisse von Studien mit kürzeren Beobachtungs-Zeiträumen (< 1 Jahr) müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden. Zusätzlich müssen umfangreichere Studien gefordert werden. Einige Autoren fordern sogar einen Beobachtungs-Zeitraum von 3 - 5 Jahren und mit mehreren hundert Probanden pro Versuchsgruppe [142]. Entsprechend soll eine BOOST-II Studie 200 Patienten mit großen Myokardinfarkten einschließen und den BMC-Effekt auf die regionale und globale LV Funktion über 3 Jahre verfolgen. Die Studie läuft zurzeit noch (Stand September 2009).

Für SMs wurde bisher von Dib et al (2005) ein anhaltender Effekt auf die EF über 24 Monate gezeigt; ohne Kontrollgruppe und mit kleinem Kollektiv. Nach 49 Monaten war der Effekt bei Hagege et al (2006) nicht mehr signifikant [120]. Deswegen werden gerade auch für diese Zellart größere Studien mit längeren Nachbeobachtungs-Zeiträumen gefordert. Die MAGIC-Studie entsprach diesen Forderungen, musste jedoch mangels Erfolg vorzeitig abgebrochen werden.

Tab. 16: Übersichtstabelle der klinischen Studien mit Progenitorzellen. Die EF-Verläufe der einzelnen Studien werden bis zum jeweils letzten Beobachtungszeitpunkt aufgeführt. Die EF-Werte (%) wurden auf ganze Zahlen gerundet und sind hier ohne Nachkommastellen aufgelistet (Ausnahme: Gavira et al 2006).

/ signifikante EF-Steigerung der Kontrolle im Verlauf vs. Ausgangsmessung. # signifikante EF-Steigerung der Versuchsgruppe im Verlauf nach Zelltherapie (CPC oder BMC) vs. Ausgangsmessung vor Zelltherapie. * signifikant unterschiedlich zur jeweiligen Kontrollgruppe.

Messverfahren: (A) = Echokardiographie; (B) = LV-Angiographie; (C) = MRT; (D)= SPECT; (E) = 'Automatische Quantifizierung' (automatic border detection); h = Stunden; Wo = Wochen; Mo = Monat; AW (Ausgangswert); MI = Myokardinfarkt; Z.n. = Zustand nach; k.A. = keine Angabe; i.m. = intramyokardial; i.c. = intrakoronar; mind. = mindestens; EF = durchschnittliche Ejektionsfraktion in % Ktr = Kontrolle.

Autoren	Vorerkrankung	Zellgabe nach MI	Injektionsverfahren	Versuchs-Gruppen	Anzahl	AW	1 Mo	2 Mo	3 Mo	4 Mo	6 Mo	12 Mo	18 Mo	24 Mo	49 Mo	EF Verlauf - Erfolg ja/nein
Schächinger et al. 2004 (TOPCARE)	akuter MI	3-7 d	i.c. über Katheter	BMC	30	40 (A) 49 (B)				57 (B) #						Ja, 8 % Steigerung nach 4 Mo signifikant. Bei Untergruppe n= 37 auch signifikante 9 % Steigerung mit MRT gemessen
				CPC	29	42 (A) 51 (B)				59 (B) #						
				CPC + BMC	59	50 (B)				58 (B) #		(n = 37) k.A.# (C)				
				keine Kontr.												
Meyer et al. 2006 (BOOST)	akuter MI	4,8 d nach PTCA und Stent	i.c. über Katheter	Ktr (kein Placebo)	30	51 (C)					52 (C)		54 (C)			Nein, zuerst 7 % (signifikant) nach 6 Mo und dann 6 % (n.s.) nach 12 Mo höher als Ausgangswert. Nach 12 Mo nicht mehr verschieden zur Kontrolle
				BMC	30	50 (C)					57* # (C)		56 (C) #			
Schächinger et al. 2006 (REPAIR)	akuter MI	3-7 d nach PTCA	i.c. über Katheter	Ktr mit Placebo	103	47 (B)				50 (B)						Ja – 6 % Anstieg der Zellgruppe vs. 3 % Anstieg der Placebogruppe
				BMC	101	48 (B)				54 * # (B)						
Lunde et al. 2006 (ASTAMI)	akuter MI	4 – 8 d	i.c. über Katheter	Ktr (kein Placebo)	50	42 (D)	54 (C) 2-3 Wo nach Infarkt				49 (D), 49 (A), 58 (C)					Nein, keine Unterschiede zwischen den Gruppen
				BMC	50	41(D)	55 (C) 2-3 Wo nach Infarkt				49 (D), 49 (A), 56 (C)					
				BMC und Ktr	100	42 (D) 46 (A)	54 (C) 2-3 Wo nach Infarkt									
Janssens et al 2006	akuter MI	< 24 h	i.c. über Katheter	Ktr mit Placebo-infusion	34	47 (C)				49 (C)						Nein, keine Unterschiede zwischen den Gruppen
				BMC	33	49 (C)				52 (C)						
Nyolczas et al 2007 (MYSTAR)	akuter MI	3 -6 Wo oder 3 - 4 Monate	i.c. und / oder i.m. über Katheter (Fortsetzung 2009)	BMC früh i.c.					k.A (D)			k.A (D)				Ja, signifikante 3 % Verbesserung in früher und später Gruppe nach 3 Monaten. Effekt nach 12 Mo noch moderat vorhanden
				BMC früh i.c.+ i.m					k.A (D)			k.A (D)				
				BMC spät i.c.					k.A (D)			k.A (D)				
				BMC spät i.c.+ i.m.					k.A (D)			k.A (D)				
				keine Ktr					k.A (D)			k.A (D)				

Perin 2003	chron. Herz- insuffizienz	k.A.	i.m über Katheter	Ktr (kein Placebo)	7	36 (A)		32 (A)								Ja, Zellen stiegen signifikant 6 % (A) in 2 Monaten, Zellen 9 % in 4 Mo (B) ohne Ktr.vergleich! Keine 4 Mo Werte für Ktr!
				BMC i.m.	14	30 (A), 20 (B)		36 *# (A)		29 # (B)						
Strauer et al. 2005 (IACT)	chronisch ischämische Herz- erkrankung	5 Mo bis 8,5 Jahre	i.c. über Katheter	Ktr (kein Placebo)	18	51			52							Ja, EF stieg 8 %, Ktr nur 1 %
				BMC	18	52 (B)			60 # * (B)							
Hendrixx et al 2006	ischämische Kardiomyopat hie	217 d	i.m während Bypass OP	BMC i.m + Bypass	10	43 ©	46 (C) 9 - 14 d nach OP			49 (C)						Nein, EF 6 % in Zell- und 4 % in Kontrollgruppe waren n.s verschieden
		213 d		Ktr nur Bypass (kein Placebo)	10	40 ©	41 (C) 9 - 14 d nach OP			43 (C)						
Hagege et al 2006	schwere chronische Herz- insuffizienz	6,2 Jahre (1 Mo bis 19 Jahre)	i.m. Injektionen nach Bypass OP	SMs	9	24 (A)	31 # (A)								29 (A)	Nein, EF erst signifikante 7 % Steigerung nach 1 Monat, aber nach 49 Monaten n.s zur Ausgangsmessung (5 % absolut besser).
				keine Ktr												
Gavira et al 2006	ischämische KHK	mind. 4 Wo	i.m. (sub- epikardial) während Bypass OP	Ktr (gematcht) aus Vergan- genheit	14	34 (A)					39 (A)					Ja, EF signifikant 19 % gestiegen. Ktr nur 5 % gestiegen über 1 Jahr
				SMs + Bypass	12	36 (A), 40.38 (E)			54.33 * (E)			55 *# (A), 60.83* (E)				
Dib et al 2005	ischämischen Kardiomyopat hie	k.A.	epikardial in und um das Narbengewe be während Bypass OP	SMs	24	28 (A), 28 (C)						35*(A)	37*(A)	36*(A)		Ja, EF über den Beobachtungszeitraum 8 % verbessert - am Schluss aber wieder rückläufig
				keine Ktr												
Steendijk et al 2006	ischämische Herz- Insuffizienz	Z.n. MI mind. vor 2 Jahren	i.m. (endo- kardiale) Injektionen über Katheter	SMs	5	33 (B)					41* (B)	37 (B)				Nein - erst signifikante Steigerung der EF nach 6 Monaten, dann nach 12 Monaten Abfall und somit eine n.s. Verbesserung um 4 % zur Ausgangslage
				keine Ktr												
Siminiak et al 2005	Herz- Insuffizienz	5 Mo bis 8 Jahren	i.m. über Katheter	SMs	9	nur Einzelw erte (A)					nur Einzelw erte (A)					k.A., in 6 von 9 Fällen ist EF um 3 – 8 % gestiegen, bei den Restlichen blieb die EF unverändert
				keine Ktr												
Ince et al 2005	ischämische Kardiomyo- pathie	6,7 Jahre	i.m. über Katheter	SMs	6	24 (A)					33*# (A)					Ja, signifikante EF Verbesserung um 9 %. Die Ktr ist sogar 2 % gesunken -> aber keine Langzeitbeobachtung
				Ktr (gematcht)	6	24 (A)					22 (A)					
Menasche et al 2008 (MAGIC)	Ischämische Kardio- myopathie	k.A.	i.m. nach Bypass OP	SMs high dose	34	28 (A)					32 (A)					Nein, n.s. Unterschied zwischen Placebo und Ktr
				SM slow dose	33	25 (A)					32 (A)					
				Placebo	30	29 (A)					35 (A)					

5.1.5 Anzahl der untersuchten Patienten

Weil die EF umfangreichen interindividuellen Schwankungen unterliegt, ist die Bildung von statistisch aussagekräftigen Mittelwerten schwierig. Sehr pointiert formuliert Koepchen: 'Mittelwertbildung ist Datenmord' [143]. Wegen der teilweise sehr kleinen Kollektive sind viele der bisher gezeigten Studien nur als Wegweiser für EF-Veränderungen zu sehen, und große randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studien wären nötig, um valide Aussagen zur Effektivität der Progenitorzell-Therapie zu machen. Es werden also mehr Studien wie BOOST II oder MAGIC gefordert.

5.1.6 Mechanismen

Die Therapie mit adulten Stammzellen ist auf dem Wege, eine etablierte Therapie der ischämischen Herzkrankheit zu werden [137]. In der Literatur werden Studien mit EF-Verbesserungen nach Progenitorzell-Therapie als Erfolg bewertet. Die Mechanismen, die zu einer verbesserten Ventrikelfunktion führen könnten, sind aber nicht ausreichend geklärt. Frühere Vorstellungen sind umstritten, nach denen die Zellen im Zielgebiet transdifferenzieren und dann im Zellverband zu kontrahieren beginnen. Es wurde von exprimierten Markern berichtet, die in diese Richtung weisen [101]. Eine zunächst beschriebene Transdifferenzierung im Mausmodell [99] war in anderen Studien nicht reproduzierbar [138]. Klinische Studien beim Menschen zielten bisher weder auf die verantwortlichen zellulären Mechanismen noch auf die Kontraktionsverbesserung und das verminderte Remodeling [107].

Bisher wurde noch keine komplette Differenzierung der Progenitorzellen in Kardiomyozyten *in vivo* gezeigt, aber autologe SMs überleben beim Menschen und bilden lebensfähige Transplantate im narbigen Myokard nach Myokardinfarkt [121, 126]. Die nach der Transplantation häufiger auftretenden Arrhythmien lassen ein Fehlen der elektrophysiologischen Integration vermuten [132].

Auch war das spätere Wiederauffinden der transplantierten Zellen unabhängig von einer verbesserten Funktion nicht immer erfolgreich [106]. Entsprechend wird immer wieder auf spezielle von den transplantierten Zellen ausgehende parakrine Effekte hingewiesen [119]. Eine damit zusammenhängende andauernde EF-Verbesserung gibt es jedoch nicht.

Bei dem Vergleich zwischen den immunhistochemischen und den funktionellen Ergebnissen zeigen sich interessante Widersprüche [101]. Nachdem die LV-Funktion nach 4 Wochen verbessert war, wurden von den BMCs noch keine muskelspezifischen Marker exprimiert. Als die Marker dann nach 3 und 6 Monaten exprimiert waren, war die LV Funktion nicht mehr verbessert. Aus diesen Ergebnissen wurde auf Effekte geschlossen, die sich nicht auf die kontraktilen Eigenschaften der Zellen zurückführen lassen. Viel-

mehr seien parakrine Effekte für die Funktionsverbesserung in den ersten 4 Wochen verantwortlich [101].

Für diese Hypothese liefern auch andere Autoren Hinweise [102, 106, 122]. So könne sich die Funktion ohne eine wirkliche Regeneration des Myokards verbessern, indem Progenitorzellen Zytokine und Wachstumsfaktoren freisetzen und somit physiologische Reparaturmechanismen induzieren [93]. Auch Zellfusion und Exprimierung von Oberflächenmarkern, Neoangiogenese und Stimulation vorhandener kardialer Stammzellen werden immer häufiger für positive Ergebnisse verantwortlich gemacht [97, 138] und unter dem Oberbegriff des parakrinen Effektes geführt. Aber auch Änderungen der Gewebestruktur, Kompensation oder Erholung des restlichen Myokards könnten einen Therapieeffekt vortäuschen.

Bisher wurden die zunächst viel versprechenden Aussagen zur Verbesserung der globalen EF in randomisierten Studien nicht hinreichend bestätigt [97]. Es wird sogar gegen eine weitere Ausweitung großer Studien zur Therapie mit adulten Stammzellen mit dem Ziel der EF-Verbesserung argumentiert, solange die grundlegenden Mechanismen nicht besser geklärt seien [97].

5.1.7 Verhalten von EDV und ESV

Zu den weiteren Problemen mit der Progenitortherapie und ihrer Bewertung mit Hilfe der EF gehören die absoluten ventrikulären Volumina und deren Änderungen. Dieser Aspekt wird zunächst für tierexperimentelle und dann für klinische Studien besprochen.

Tierexperimentelle Studien. Die EF-Veränderungen in den Kontroll- und Zellgruppen waren unterschiedlich groß. Nach dem zelltherapeutischen Eingriff waren bei Templin et al (2006) die enddiastolischen Durchmesser in der Zell- und der Kontrollgruppe vergleichbar, aber die endsystolischen Durchmesser in der Zellgruppe waren kleiner. Dies kann rechnerisch die bessere EF in der Zellgruppe erklären [100]. Der dem verkleinerten endsystolischen Durchmesser zugrunde liegende Mechanismus bleibt ungeklärt. Andererseits lässt sich eine EF-Verschlechterung bei den Kontrollen von einem vergrößerten EDV ableiten [98]. Auch aus den Druck-Volumen-Kurven (Abb. 22) lassen sich eine Dilatation und damit verschlechterte EF-Werte für die Kontrollgruppe herleiten, während die Zelltherapie zu kleineren EDV und ESV führte [102]. Ähnliche Beobachtungen machten auch Memon et al (2005), bei denen die verschlechterte EF in der Kontrollgruppe vermutlich über eine stärkere LV-Dilatation zustande kam.

In einer letzten Studie fiel die EF in der Kontrollgruppe um 5 % und stieg in der Zellgruppe um 2 %, obwohl es in beiden Gruppen zu beträchtlichen EDV-Vergrößerungen gekommen war: diese Volumina waren zwei Monate nach Infarkt jeweils verdoppelt und

nach weiteren zwei Monaten nahezu verdreifacht [104]. Das ESV stieg im Verlauf in beiden Gruppen ebenfalls an. Die Zunahme war in der Zellgruppe jedoch tendenziell niedriger. Hier liegt also ein Fall vor, in dem die EDV- und ESV-Veränderungen allein zunächst keine signifikanten Unterschiede ergaben. Erst nachdem beide Größen miteinander verrechnet wurden, ergaben sich für die EF signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Zellgruppe. Darüber hinaus ist zu diskutieren, ob ein therapeutisches Verfahren auf Basis einer relativ besseren EF erfolgreich genannt werden kann, bei welchem sich nach 4 Monaten das EDV verdreifacht hat.

Bei den Tierstudien hatten die verbesserten EF-Werte in den Zellgruppen unterschiedliche Ursachen: kleineres ESV bei gleichem EDV in der Zellgruppe [100], oder eine geringere EDV-Zunahme in der Zellgruppe [96, 98, 102]. Beobachtet wurden auch eine starke Zunahme von EDV und ESV in beiden Gruppen mit tendenziell größeren ESV-Zunahmen in der Kontrollgruppe und damit rechnerisch schlechteren EF-Werten im Vergleich zur Zellgruppe [104]. Die jeweils verbesserte EF in der Zellgruppe gestattet keine Aussage über die zugehörigen Änderungen der Ventrikelgeometrie.

Klinische Studien. Auch bei diesen Studien basierten die EF-Veränderungen auf nicht vorhersagbaren Volumenänderungen (Tab. 17).

BMCs und CPCs. In der TOPCARE-Studie war das ESV vermindert und das EDV unverändert (MRI). Diese Volumina steigen normalerweise innerhalb von 12 Monaten nach einem Infarkt um mehr als 20 % an [86]. Regionale und globale EFs korrelierten eng [144], so dass sich die globale Verbesserung der EF vermutlich auf die verbesserte regionale Funktion zurückführen lässt [93].

In der REPAIR-Studie stieg dagegen das EDV in beiden Patientengruppen vergleichbar an, während das ESV in der Zellgruppe im wesentlichen gleich blieb aber in der Placebogruppe nach 4 Monaten signifikant vergrößert war [110].

Ganz ähnlich stieg das EDV - tendenziell - in beiden Gruppen einer weiteren Studie an. Obwohl das ESV in der Zellgruppe leicht abnahm und in der Placebogruppe leicht anstieg, kam es nicht zu signifikanten Unterschieden für die EF-Werte [113].

Perin et al (2003) erklärten die signifikante EF-Verbesserung der Zellgruppe gegenüber der Kontrollgruppe nach 2 Monaten über eine signifikante ESV-Reduktion in der Zellgruppe [75]. Das ESV der Kontrollgruppe hatte dagegen leicht zugenommen. Das EDV war in beiden Gruppen unverändert.

In der Studie von Hendriks et al (2006) verbesserte sich die EF in Kontroll- und Zellgruppe um 4 - 6 % (n.s.) gegenüber der Ausgangslage. Dabei blieben EF, EDV- und

ESV-Werte zu allen Untersuchungszeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich. Jedoch war das EDV in der Kontrollgruppe tendenziell größer als in der Zellgruppe und das ESV in der Zellgruppe tendenziell niedriger als in der Kontrollgruppe [117].

In Übereinstimmung mit den hier aufgeführten Studien kommt eine systematische Vergleichsstudie zu dem Ergebnis, dass nach BMC-Therapie das EDV im Wesentlichen gleich bleibt. Die EF-Verbesserung ließe sich auf die signifikante ESV-Abnahme um durchschnittlich knapp 5 ml zurückführen [137].

Tab. 17: Verhalten von EDV und ESV in den aufgeführten Studien nach der Progenitorzell-Therapie. Die linke Spalte beschreibt das Verhalten von EDV und ESV am letzten Untersuchungszeitpunkt im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten. Verbesserte EF Werte können vor allem durch ein vermindertes ESV bei gleich bleibenden EDV erklärt werden. ↔ = gleich geblieben; ↓ = gesunken; ↑ = gestiegen. Progenitorzellen aus dem Knochenmark = BMC oder Blut = CPC; SMs = Skelettmyoblasten; EDV = Enddiastolisches Volumen; ESV = Endsystolisches Volumen; k.A. = keine Angabe; n.s. = nicht signifikant

Autor	Zelltyp	Verhalten von EDV und ESV
Schächinger et al. 2004	BMC, CPC	EDV ↔; ESV in Zellgruppe < als in Kontrolle
Meyer et al. 2006	BMC	EDV ↑ in Versuch und ↑ in Kontrolle (n.s. unterschiedlich nach 18 Monaten). ESV tendenziell ↑ in Kontrolle und ↓ im Versuch (nach 18 Monaten aber n.s. verschieden)
Schächinger et al. 2006	BMC	EDV ↑ in Versuch und ↑ in Kontrolle (n.s.); ESV in Kontrolle ↑ und in Zellgruppe ↔.
Lunde et al. 2006	BMC	EDV ↑ in Versuch und ↑ in Kontrolle (n.s.)
Janssens et al. 2006	BMC	EDV ↑ in Versuch und ↑ in Kontrolle (n.s.); ESV in Placebogruppe leicht ↑ und in Zellgruppe leicht ↓
Strauer et al. 2005	BMC	k.A.
Perin et al. 2003	BMC	EDV ↔ in Versuch und Kontrolle; ESV in Zellgruppe signifikant ↓
Hendriks et al. 2006	BMC	EDV und ESV n.s. verschieden in Zellgruppe und Kontrolle
Hagege et al. 2006	SMs	EDV ↔
Gavira et al. 2006	SMs	EDV ↔; ESV in der Zellgruppe signifikant ↓ und in der Kontrolle ↔
Dib et al. 2005	SMs	In den relativ frühen MR-Tomographie Messungen ist das EDV tendenziell ↓
Ince 2005	SMs	k.A.
Siminiak 2005	SMs	k.A.
Steendijk et al. 2006	SMs	EDV ↔; ESV tendenziell ↓ (n.s.)

Skelettmyoblasten. Die Ergebnisse bei den SMs waren ähnlich wie bei den BMCs / CPCs. So änderte sich sowohl bei Hagege et al (2006) als auch bei Gavira et al (2006) das EDV nicht. Bei der letzteren Studie fiel aber das ESV in der Zellgruppe signifikant ab, während es in der Kontrolle etwa gleich blieb. Die relativ frühen MRT-Messungen bei Dib et al (2005) zeigten eine tendenzielle Verminderung der Vorlastbedingungen: Das EDV lag vor Transplantation bei 250 ml, nach 3 Monaten bei 213 ml und nach 6 Monaten bei 221 ml.

Es gibt also Hinweise darauf, dass die EF-Verbesserungen nach Progenitorzell-Therapie weniger mit EDV-Abnahmen zu tun haben, sondern eher auf eine tendenzielle ESV-Abnahme und damit auf höhere SV zurückzuführen sind. Der ursächliche Mechanismus – Änderung der Nachlast, Steigerung der Herzkraft, Verbesserung der Sauerstoffversorgung, Regeneration von Kardiomyozyten etc. – bleibt unbekannt. Bei unveränderter HF und bei sonst gleichen Lastbedingungen ließe sich aber vermuten, dass das größere SV über eine verbesserte Kontraktion zustande kommt.

5.1.8 Einflussfaktoren und Rahmenbedingungen

Unterschiedliche Ergebnisse in der Stammzelltherapie könnten sich auf parallel verlaufende Veränderungen anderer Parameter zurückführen lassen. Einige werden weiter unten besprochen. Weil neben der EF nur selten weitere Größen - z.B. hämodynamische Parameter - angegeben werden, fällt die Interpretation schwer.

Herzfrequenz und Blutdruck. Bei steigender HF erhöht sich die EF bei Gesunden (vgl. Frequenzbelastung; Bowditch-Effekt). HF und Blutdruck werden in Studien nur selten aufgeführt. Dann zeigen sie allerdings interessanterweise verschiedene Tendenzen.

Tierexperimente. Vier Wochen nach Zellgabe war die HF in der Zellgruppe signifikant erniedrigt und der systolische Blutdruck im Vergleich zur Kontrolle signifikant erhöht. Beide Effekte waren nach 6 Monaten reversibel [101]. In einer anderen Studie war die HF in der Zellgruppe vermindert und die EF nach vier Monaten signifikant verbessert, während die HF und die EF in der Kontrolle unverändert blieben. Der Effekt war auch 12 Monate später noch messbar [105]. Dagegen war in zwei weiteren Studien die HF nach ein und zwei Monaten jeweils zwischen Zell- und Kontrollgruppen vergleichbar [100, 104]. Die EF-Werte - sie waren nicht durch unterschiedliche HF-Werte zu erklären - waren zwischen den Zell- und Kontrollgruppen verschieden. In den restlichen Studien werden das Verhalten von HF und Blutdruck nicht beschrieben.

Klinische Studien. Hier ist die Datenlage noch spärlicher. Aussagen zu HF und Blutdruck liegen überwiegend nicht vor. Dabei leidet ein Großteil der Patienten an arterieller Hypertonie [108, 110, 112, 113, 117, 123, 126, 130]. Bei diesen Patienten kann eine verminderte LV-Leistung mit einer gestiegenen HF assoziiert sein. Dabei ist eine reduzierte EF mit einer höheren Wandspannung, d.h. höherer Nachlast, verbunden [18].

In zwei Studien mit Progenitorzellen wurden Blutdruckmessungen durchgeführt, aber die Messwerte wurden nicht publiziert [75, 107]. Eine Ausnahme bildet die Studie

von Hagege et al (2006), in welcher die systolischen Blutdruckwerte vor den einzelnen 2D-echokardiographischen EF-Messungen nicht signifikant verschieden waren. Somit beeinflusste dort die Variable 'Blutdruck' die einzelnen EF-Werte nicht. Die zweite Ausnahme bildet die Studie von Steendijk et al (2006). Dort waren nach 6 und nach 12 Monaten die HF tendenziell und das HZV signifikant angestiegen (im Vergleich zu einer spontanen EF-Verbesserung von 8 bzw. 4 %). Diese Daten sind relativ aussagestark, weil mit HF und Vorlast (~ EDV) zwei wichtige, die EF beeinflussende, Größen berücksichtigt wurden.

Ein interessanter Aspekt, neben der unmittelbaren HF-Messung, ist die Berechnung der Herzfrequenzvariabilität (HRV), die ein Marker für das kardiovaskuläre Risiko nach MI ist [45, 66, 145]. Bisher ist unbekannt, welchen Einfluss die Stammzelltherapie auf die HRV hat. Nach der Revaskularisation aufgrund eines Myokardinfarktes wurden bei Patienten BMCs i.c. transplantiert [146]. Kontrollen und Zellgruppe waren bezüglich ihrer Risikofaktoren vergleichbar. Vor und 3 bis 12 Monate nach der Transplantation zeigten 24-h EKGs in der BMC-Therapie-Gruppe gegenüber der Kontrolle einen signifikanten HRV-Anstieg. Von der erhöhten HRV wurde auf einen antiarrhythmogenen Effekt und ein reduziertes Risiko für den plötzlichen Herztod geschlossen.

Es gibt also nur wenige Hinweise darauf, wie die hämodynamischen Größen HZV, HRV, HF oder Blutdruck Veränderungen der EF nach Progenitorzell-Therapie beeinflussen. Die meisten Studien zur Progenitorzell-Therapie untersuchen ganz gezielt den Effekt der Zellgabe auf die EF. Die isolierte Fokussierung auf diesen Endpunkt birgt jedoch die Gefahr, dass andere hämodynamische Größen zu den EF-Veränderungen beigetragen haben könnten.

Medikamente. Vasoaktive Medikamente können durch veränderte Vor- und Nachlastbedingungen zur Veränderung der EF beitragen. Nach Gabe eines Dilatators sollte die EF durch die Nachlastsenkung verbessert sein, obwohl sich die ventrikuläre Funktion *per se* nicht verbessert hat. Ein weiterer Kritikpunkt betrifft die inkonsistenten Angaben über die Medikation, wenn diese die HF oder den Blutdruck verändern. Die klassischen Medikamente zur Therapie von KHK und Herzinsuffizienz - Diuretika, ACE Hemmer, β -Blocker - wirken unterschiedlich lange auf die Vor- und Nachlastbedingungen, was die Interpretation der häufig moderaten EF-Änderungen erschwert. Tatsächlich beschreiben nur wenige Studien die Medikation sowohl in der Ausgangssituation als auch im weiteren Beobachtungszeitraum [75, 107, 110, 112]. Viele Studien führen jedoch nur die Ausgangsmedikation auf, und andere erwähnen die Medikation überhaupt nicht [126].

Anästhesie. Die EF kann durch die Narkose verändert werden. Nicht nur verschiedene Anästhetika [23, 147], sondern auch deren individuelle Dosierungen haben - zumindest im Tierexperiment - verschiedene Wirkungen auf die EF [23, 148]. So war die EF während Narkose im Gegensatz zu wachen Tieren signifikant höher, sank aber mit steigender Dosis der Narkotika.

Bei Herzkatheteruntersuchungen werden die Patienten unterschiedlich stark sediert. Angaben dazu finden sich in den klinischen Studien jedoch kaum. Nur in einer Arbeit wird angegeben, dass die Herzkatheteruntersuchung in Lokalanästhesie der Leiste durchgeführt wurde [130].

Bei den in der vorliegenden Arbeit aufgeführten Studien, in denen Katheter eingesetzt wurden, wurden keine Angaben über verwendete Anästhetika gemacht. Dabei wurden bei diesen Kathetermessungen die Ausgangswerte der EF meist unmittelbar vor der Transplantation bestimmt. In Studien, in denen Zellen während einer Bypassoperation transplantiert wurden, wird die Vollnarkose sicher einen Einfluss auf das kardiovaskuläre System und damit die EF gehabt haben.

Placeboeffekt. Jegliche Form einer Randomisierung auf verschiedene Therapieformen, also auch auf die 'Placebo-Therapie' bedeutet ein ethisches Problem [23]. Zusätzlich bestehen ethische Bedenken gegen invasive EF-Messungen bei Kontrollpatienten [75, 130]. So wurde die EF bei der Kontrollgruppe mit der Echokardiographie und bei der Zellgruppe mit der LV Angiokardiographie bestimmt [75], ein Vorgehen, welches die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert. Entsprechend wurde in den meisten der aufgeführten klinischen Studien mit Kontrollgruppen auf eine Placebogabe verzichtet [75, 108, 112, 116, 117, 123, 130]. Gerade die Aussagekraft der kleinen Studien ist limitiert, weil es dort nahezu keine Kontrollgruppen oder nur solche gab, die aus gematchten oder historischen Patientendaten rekrutiert wurden. Die Frage nach einer spontanen Funktionsverbesserung oder einer durch Placeboinjektionen (Freisetzung von Zytokinen oder Angiogenese) hervorgerufenen Verbesserung lässt sich nur schwer beantworten. Es gab allerdings auch drei Studien mit Placeboinjektionen.

Die EF in der Zellgruppe der REPAIR-Studie war nach 4 Monaten besser als die Placebogruppe, in der die EF ebenfalls signifikant zugenommen hatte [110]. In zwei weiteren Studien lieferte die Berücksichtigung einer Placebogruppe überraschende Ergebnisse: in der einen ergaben sich zwischen Placebo und Zellgruppe nach 4 Monaten keine Unterschiede [113], und in der anderen war die EF nach 6 Monaten in der Placebogruppe sogar größer als in der Zellgruppe [127].

Weitere Faktoren. Ergebnisse von Studien an Menschen sind gegenüber Störgrößen anfälliger als Ergebnisse von tierexperimentellen Untersuchungen, bei denen die Tiere in einem wenig störanfälligen Umfeld gehalten werden können. Während sich die bisher genannten Rahmenbedingungen in klinischen Studien - wenn auch mit einem gewissen Aufwand - kontrollieren lassen, fehlen Aussagen zu Compliance, Lebensstil, Belastung, Stress, gesünderer Ernährung oder geschärftem Gesundheitsbewusstsein der Patienten nahezu vollständig. Es bleibt unklar, welchen Einfluss geänderte Lebensbedingungen mit weniger Störfaktoren (Rauchen, Sport, Stress) auf die Verbesserung gehabt haben. Ausschließlich in der ASTAMI-Studie wurden die Patienten generell zur Diät, Nicht-rauchen und Änderung der Lebensumstände aufgefordert. Weitere Aspekte werden unter dem Punkt 'Nutzen für den Patienten' diskutiert.

5.2 Messungenauigkeiten

Zur Beurteilung der Herzfunktion bedient man sich vieler verschiedener Messgrößen und Verfahren, die entweder die Herzfunktion ganzheitlich oder nach funktionellen Gesichtspunkten erfassen (beispielsweise diastolische oder systolische Funktion). Das Herz lässt sich aber nicht in reine geometrische Formen zwingen, so dass die zu Hilfe gezogenen Rechnungen und Methoden Fehler verursachen können.

5.2.1 Ventrikelgeometrie

Die Bestimmung der irregulären Ventrikelvolumina fällt trotz mehrerer, zur Verfügung stehender Messmethoden schwer. Außerdem ändert sich die Ventrikelform innerhalb des Herzzyklus von einer Ellipsoidenform zu einer Keilform [149]. Auf einige Besonderheiten verschiedener Methoden wird im Folgenden mit Blick auf die EF-Bestimmung eingegangen.

5.2.2 Nachteile der Echokardiographie

Die Echokardiographie ist die meistgenutzte Methode in der Klinik und wird häufig in großen Studien eingesetzt. Ihre Aussage ist jedoch in einem bestimmten Maße limitiert [34, 37, 82]. Hierzu ein Zitat: 'Die von vielen Geräten auf dem Boden von M-Mode-Daten nach Teichholz errechnete EF hat sich für wissenschaftliche wie auch für klinische Fragestellungen nicht bewährt und sollte nicht als 'Ejektionsfraktion' auf dem Befundbericht erscheinen' [10].

Die Messungen der Volumina mit dem 2D-Verfahren (und Simpson) sind genauer [29, 36, 150] und werden daher von der 'American Society of Echokardiographie' empfohlen. Häufig limitiert ein eingeschränktes Schallfenster oder eine schlechte Bild-

qualität die Beurteilbarkeit, so dass das Ergebnis eine subjektive Komponente enthält. Zusätzlich lassen sich einige Bereiche des Herzens aufgrund ihrer Lage *per se* schlecht schallen [34, 68]. So war in einer Studie die 2D-Echokardiographie nur bei 78 % der untersuchten Patienten erfolgreich durchzuführen [71] oder nur bei 69 % der Echokardiogramme von geschallten Patienten auszuwerten [36].

Unterschiedliche Messergebnisse in der Echokardiographie ergeben sich bei der Errechnung der Ventrikelgröße anhand eines 2D-Bildes. Dieses wird durch eine subjektive Erfassung der endokardialen Kontur und von geometrischen Annahmen des Ventrikels beeinflusst [34, 36, 84, 151]. Damit sind die geometrischen Annahmen zur Berechnung von Volumenparametern eine Limitation dieser Methode [37]. Die Echokardiographie findet daher aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit und Ungenauigkeit in klinischen Studien nur bedingt Akzeptanz [34]. Trotzdem wird die Echokardiographie in Studien mit Skelettmyoblasten bevorzugt.

5.2.3 Regional vs. Global

Herzen von Patienten mit Herzerkrankungen, die z.B. mit einer Dilatation einhergehen, haben einen komplexeren geometrischen Aufbau als Herzen von Gesunden. Daher können die üblichen Modelle nicht ohne weiteres auf Patienten mit pathologischen Veränderungen angewendet werden [36, 37, 79]. Ein einfaches Beispiel: Bei steigendem LV Volumen wird der Ventrikel sphärischer, so dass die Beziehung zwischen Länge und Durchmesser verändert wird [35].

Die Echokardiographie ist auch bei Vorhandensein einer regionalen Asymmetrie unzuverlässig und unsicher. Die Annahme, dass ein einzelnes Segment repräsentativ für den ganzen linken Ventrikel sein soll, erscheint besonders bei Patienten mit Wandbewegungsstörungen problematisch [36]. So kann bei KHK-Patienten eine regionale Funktionseinschränkung erheblich vom Rest des Herzens unterscheiden. Somit lässt sich von der Untersuchung eines Areals kein repräsentativer Wert für die globale Funktion ableiten [14].

Obwohl sich die Ventrikulographie für die Beschreibung der regionalen kontraktile Funktion eignet, scheint die MR-Tomographie für die Bestimmung der regionalen und globalen ventrikulären Funktionen besser geeignet, denn sie gestattet die genaueste Erfassung der komplexen Geometrie von Herzen nach einem MI [110].

Bei der Beurteilung der regionalen Wandbewegungsgeschwindigkeiten und der Wanddicke besteht die Gefahr einer Überschätzung, weil akinetische Segmente passiv mitbewegt werden. Durch die Rotation des Ventrikels während des Herzzyklus verschieben sich zusätzlich die jeweiligen Myokardsegmente innerhalb des Aufnahmebereiches.

Trotz der Problematik bei der Verwendung regionaler Werte zur Berechnung globaler Größen, wird die EF als globales Maß oftmals auch bei vorhandenen regionalen Schädigungen eingesetzt.

5.2.4 Nachteile des Herzkatheters

MR-Tomographie oder Echokardiographie sind nicht-invasive Verfahren. Verfahren wie die LV-Angiographie sind notwendigerweise invasiv.

Die Kontrastangiographie wird durch die Hämodynamik beeinflusst und kann Arrhythmien auslösen [152]. Auch hier kann die Durchführung der Messungen die EF beeinflussen.

5.2.5 Goldstandard

Trotz großer Fortschritte – z.B. in der 3D-Echokardiographie – bleibt zurzeit die Kardio-MR-Tomographie der Goldstandard für die Bewertung der globalen Funktion, der Infarktgröße, der Volumenmessung und der EF-Bestimmung [34, 36, 81, 115, 153, 154]. Das Kardio-MRT ist auch zur Beurteilung der regionalen Wandfunktion genauer und lässt sich leichter als andere Verfahren quantifizieren [130]. Limitiert wird seine Anwendung dadurch, dass es nicht überall zugänglich ist. Zudem ist es teuer und für Patienten mit Herzschrittmachern oder Klaustrophobie nicht geeignet [78].

Andererseits wird die Lävokardiographie trotz der bekannten Limitationen traditionell noch als Referenzstandard zur Bewertung nichtinvasiver Verfahren eingesetzt [155, 156]. Sie wird aber mehr und mehr durch das MRT als Referenzmethode abgelöst.

5.2.6 Vergleichbarkeit verschiedener Verfahren

Im klinischen Alltag begleiten den einzelnen herzkranken Patienten regelmäßige EF-Bestimmungen zur Beurteilung eines Therapieerfolges. Ventrikelvolumina und EF-Werte werden andererseits zur Definition von Grenz- und Schwellenwerten für die Randomisierung oder der primären Endpunkte in Studien verwendet [36].

In einigen Studien werden verschiedene Methoden zur EF-Bestimmung miteinander verglichen. Gemessen am MRT-Goldstandard ergibt sich eine gute Korrelation mit der 3D-Echokardiographie. Dagegen korrelierten die Messergebnisse der 2D-Echokardiographie mit dem MRT nur mäßig [85]. Allerdings lagen EF-Werte der gleichen Patienten in Abhängigkeit von der Erkrankung in der 2D- und 3D-Echokardiographie nur 1 bis 4 %-Punkte auseinander [37], und mit einer neuen manuellen Abgrenzung der endokardialen Kontur kam es bei Gesunden zu einem absoluten Unterschied von nur 3 %-Punkten zwischen 2D-Echokardiographie und MRT [82].

In einer multizentrischen Studie ergab der Vergleich zwischen der 2D-Echokardiographie und der Kontrastmittelangiographie oder dem MRT nur eine moderate Übereinstimmung, wobei die 2D-Echokardiographie die EF-Werte signifikant unterschätzte [34]. Aber auch die Übereinstimmungen von Cine-(Kontrast)angiographie und MRT waren gering. [34]. Durch Kontrastmittel bei der 2D-Echokardiographie wurden die Korrelationen zum MRT und zur Kontrastangiographie verbessert [34]. Die Anwendung von Kontrastmitteln in der 2D-Echokardiographie ist jedoch teuer und zeitintensiv [78].

Ein Zahlenbeispiel: Bei KHK-Patienten betrug die EF in der SPECT-Untersuchung 62 %, in der 2D-Echokardiographie 55 % und in der Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) 58 %. Die weitere Analyse ergab zwischen den einzelnen Verfahren einen mittleren Unterschied von + 4 bis - 3 % (-Punkten) [81]. Einen weiteren Vergleich mit dem MRT als Referenz gab es in dieser Studie leider nicht.

Bei einem Vergleich zwischen RNVG, M-Mode-Echokardiographie, 2D-Echokardiographie und MRT ergaben sich signifikant voneinander abweichende EF-Werte von bis zu 10 %. Eine Ausnahme bildete dort die weitgehende Übereinstimmung von MRT und der 2D-Echokardiographie (nach Simpson) [36]. Übereinstimmend mit der Literatur führten MRT-Messungen zu höheren EF-Werten als die RVNG, und die Echokardiographie lieferte höhere EF-Werte als MRT oder RNVG [36, 84].

Mit der 2D-Echokardiographie und der Kontrastventrikulographie gemessene EF-Werte wichen ebenfalls deutlich voneinander ab: Bei einem Drittel der Myokardinfarkt-Patienten differierten die EF-Werte um mehr als 10 % [157].

Es muss also mit zufälligen und systematischen Unterschieden von MRT, 2D-Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchungen gerechnet werden [158]. Obwohl verschiedene Messmethoden nicht untereinander austauschbar sind [36, 157, 158], werden Messverfahren zur EF-Bestimmung in Klinik und Forschung gleichwertig behandelt [157]. Wegen der Ungenauigkeiten und Einschränkungen einzelner Verfahren (Echokardiographie, Kontrastangiographie, RNVG) wird die Kombination invasiver und nicht-invasiver Verfahren für eine möglichst exakte Bestimmung der Herzfunktion empfohlen [152].

5.2.7 Variabilität

Fehler, die von einem einzelnen Untersucher ausgehen, bezeichnet man als Intra-observer-Variabilität. Gehen die Messungenauigkeiten von mehreren Untersuchern aus, spricht man von der Interobserver-Variabilität.

Fehler können während der Erfassung und bei der Analyse der EF-Werte auftreten. Fehler in der Erfassung können minimiert werden, wenn ein Standard befolgt wird

[24], und es nur einen Untersucher gibt. Bei größeren, multizentrischen Studien sollten Auswertungen in einem Kernlabor erfolgen [36].

Die Messvariabilität der EF bei der Echokardiographie liegt bei 5 bis 10 %. Diese relativ hohen Werte kommen durch eine hohe Untersucherabhängigkeit, Bildqualität, Schnittebenenwahl, Arrhythmien und Atembewegungen zustande [1]. Eine Verbesserung der Bildqualität kann durch 3D-Geräte und den Einsatz von Kontrastmitteln erzielt werden [1].

MRT und Kontrastmittel-Echokardiographie hatten in einer Vergleichsstudie eine niedrigere Interobservervariabilität als die Kontrastmittel-Angiographie oder die normale Echokardiographie [34]. Die Fehlerquote der Interobservervariabilität lag zwischen 9 und 15 % bei der Kontrastmittelangiographie und war ähnlich hoch bei der Echokardiographie, lag aber beim MRT nur zwischen 7 und 8 %. Die absoluten Unterschiede der EF Werte zwischen einzelnen Methoden lagen zwischen 0,5 und 6 % [34].

Echokardiographie und Kontrastmittel-Angiographie sind bei der EF-Messung mit einer schlechteren Interobservervariabilität assoziiert als MRT und Kontrastechokardiographie. Die große Interobservervariabilität bei der EF-Bestimmung spricht gegen die EF-Messung mittels Echokardiographie [37], weil diese letztlich stark von der Fähigkeit und der Erfahrung des Untersuchers abhängt [36, 68].

Auch andere Studien zeigen für die 2D-Echokardiographie und Cineventrikulographie [78] signifikant unterschiedliche Interobservervariabilitäten und begrenzte Reproduzierbarkeit [34, 78]. So war sowohl für das MRT als auch die 3D-Echokardiographie die Intra- und Interobservervariabilitäten niedrig [85]. In einer anderen Studie waren bei der 3D-Echokardiographie Intra- und Interobservervariabilität dagegen nicht vernachlässigbar [37].

Bei Patienten mit Vorhofflattern wurden EF-Werte mit der 2D-Echokardiographie und der RNVG bestimmt. Zwei erfahrene Untersucher je Methode wurden verblindet. Für die Echokardiographie (= 17,4 %) ergab sich im Gegensatz zur RNVG (= 7,4 %) eine hohe Interobservervariabilität. Der durchschnittliche Unterschied der EF-Werte betrug 2,4 % bei der Echokardiographie und 1,5 % bei der RNVG. Die Autoren schließen, dass bei Patienten mit Vorhofflattern die EF-Messung mittels Echokardiographie ungeeignet ist [159].

Wenn bei einem Patienten eine EF von 40 % mit der 2D-Echokardiographie gemessen wurde, konnte in einer Vergleichsstudie beim gleichen Patienten die radio-nuklid-ventrikulographischen Werte zwischen 20 und 60 % liegen. Damit läge die Ventrikelfunktion des Patienten zwischen den Kategorien 'hochgradig eingeschränkt' und 'normal' [160]. Um eine höhere Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu erreichen, wird daher die Wiederholung der Messung mit einer zweiten Methode vorgeschlagen.

5.2.8 Scheinbare Messgenauigkeit

Es kann mit gutem Gewissen gesagt werden, dass unterschiedliche Methoden unterschiedliche EF-Werte liefern und damit über Erfolg oder Misserfolg einer Studie entscheiden. Daher überrascht, mit welcher Genauigkeit manche Messwerte präsentiert werden. So betrug in einer Studie ein echokardiographisch bestimmtes ESV $146,78 \pm 53,46$ ml [75], und in einer anderen Studie stieg die EF von präoperativ 40,38 % nach der Operation zunächst auf 54,33 % und dann auf 60,83 % [123]. Die beiden Dezimalstellen nach dem Komma sind unrealistisch und irreführend: Sie suggerieren eine nicht vorhandene Messgenauigkeit.

Die Unart, Genauigkeiten über Dezimalstellen vorzutäuschen, beschränkt sich nicht nur auf die EF sondern sogar auf Größen, die lediglich als ganze Zahlen definiert sind. So werden z.B. in einigen Studien die NYHA-Klassen mit zwei Dezimalstellen präsentiert [75, 129, 130].

5.2.9 Messmethoden bei der Progenitorzell-Therapie

In Studien zu Progenitorzellen aus dem Knochenmark werden häufig genauere Verfahren - wie die MR-Tomographie oder die Kombination verschiedener Verfahren - zur EF-Bestimmung eingesetzt. Dagegen wird die LV-Angiographie oder die MR-Tomographie kaum in Studien mit Skelettmyoblasten verwendet. Die Unterschiede lassen sich zum Teil damit begründen, dass sich die MR-Tomographie bei Patienten mit implantierten Defibrillatoren verbietet [130].

Im Folgenden werden die Progenitorzell-Studien diskutiert, bei denen die Messmethoden nur schwer oder nicht zu interpretierende Ergebnisse lieferten. Ein Grund für das Versagen der MAGIC-Studie wird darin gesehen, dass eine Verbesserung der LV-Funktion außerhalb der Entdeckungsgrenze der 2D-Echokardiographie bei den dilatierten Herzen lag [127], ohne dass komplementäre Untersuchungen mit anderen Methoden durchgeführt worden wären (vgl. auch Tab 12).

In einer anderen Studie lieferten verschiedene Methoden verschiedene Ergebnisse. Wurde die EF mit der Echokardiographie bestimmt, ergab sich ein 10 % höherer Wert als mit der Angiographie (30 vs. 20 %). Dabei wurden Zell- und Kontrollgruppe nicht mit den gleichen Methoden zu den gleichen Zeitpunkten untersucht. Trotzdem wurden die Ergebnisse auf dieser recht unsicheren Basis interpretiert [75].

In einer weiteren Studie ergab die LV-Angiographie drei Monate nach der Zelltherapie eine signifikante EF-Verbesserung von 5 %, die sich aber weder mit der Nuklearradiographie (2 % Verschlechterung), noch mit dem MRT (1 % Verbesserung) bestätigen ließ [118]. Bei der ASTAMI-Studie wurde die EF mit der 2D-Echokardiographie, SPECT und dem MRT gemessen. Dabei lieferte die letztere Methode ein nahezu paradoxes

Ergebnis: die Kontrollgruppe war besser als die Zellgruppe. Allerdings waren die EF-Verbesserungen in der Kontrollgruppe gerade nicht signifikant besser als in der Zellgruppe ($p = 0,054$). Die beiden anderen Methoden erbrachten dagegen nicht signifikant unterschiedliche EF-Werte für die beiden Gruppen, jedoch mit einem Trend zur EF-Verbesserung in der Zellgruppe (Zellgruppe besser als Kontrolle) [112].

In einer Studie wurde die regionale Pumpfunktion mit dem Gewebe-Doppler bestimmt [123]. Alle Messungen wurden von zwei verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Die Fehlerquote für die LVEF lag dabei mit $0,3 \pm 4,6$ (Variationskoeffizient 6,6 %) relativ niedrig.

In einer letzten Studie wurden echokardiographische Messungen von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt. Bei unterschiedlicher Bewertung von mehr als 5 % sollte ein dritter Untersucher hinzugezogen werden. Es ist leider nicht vermerkt, wie häufig dies der Fall war [75].

Für Studien mit Progenitorzellstudien sollte die EF mit verschiedenen Methoden bestimmt werden: diese sind allerdings nicht beliebig untereinander austauschbar. Diese Aussage gilt gleichermaßen für Studien mit Skelettmyoblasten, bei denen neben der Echokardiographie auch Kontrastmittel-Techniken, 3D-Techniken, SPECT, RNVG, MSCT und Herzkatheteruntersuchungen einsetzbar sind.

5.3 Stellenwert und Aussagekraft der EF

Es ergibt sich die Frage, ob es gerechtfertigt und sinnvoll ist, Erfolge und Misserfolge einer Therapie, die mit Zellen auf Zellebene – also regional – ansetzt, ausschließlich anhand der EF zu bewerten. Dennoch hat sich die EF im klinischen Alltag – insbesondere zusammen mit der Echokardiographie - in großem Umfang zur Beurteilung der ventrikulären Pumpfunktion durchgesetzt. Vermutlich spielt die relativ leichte Messbarkeit eine große Rolle [17, 22]. Zugleich ist die EF im Umgang mit den Patienten ein einfach zu vermittelndes Maß.

So ist nicht verwunderlich, dass die EF auch bei den vorgestellten Studien mit Progenitorzellen einen hohen Stellenwert hat, obwohl es andere Möglichkeiten gäbe, die systolische Ventrikelfunktion zu beurteilen: LV Druck-Volumen-Arbeit, endsystolische Druck-Volumen-Beziehung, EF_c , LVET, MNSER oder VCF. Zwar werden einzelne dieser Parameter in manchen Studien zusätzlich untersucht, aber bei der Bewertung des Therapieerfolges durch Progenitorzellen ist dennoch häufig die EF-Veränderung der primäre Endpunkt [137, 161].

Einschränkungen der EF als Routinemarker sollen kurz wiederholt werden: Sie ist subjektiv und kann bei verschiedenen Untersuchern recht unterschiedliche Ergebnisse liefern [68]. Die EF ist Frequenz- und Last-abhängig und wird von endogenen Katecholaminen moduliert, die während der Messung ausgeschüttet werden könnten. Andererseits verändern vasoaktive Substanzen die Nachlast. Eine Nachlastverminderung würde die resultierende EF-Erhöhung fälschlich als verbesserte Pumpfunktion erscheinen lassen. Deswegen sollte die EF nicht allein, sondern im Zusammenhang mit anderen Funktionsparametern beurteilt werden. Wichtig scheint die Beurteilung des regionalen Wandschadens, der Klappenfunktion, der Herzfrequenz und des Blutdruckes, denn eine normale EF schließt eine Funktionsstörung nicht aus [1].

Anhand der eigenen Simulationen (s. Kap. 2) zeigt sich, dass ein EF-Wert nur bedingt eine Aussage über die Schwere einer Erkrankung oder den Erfolg einer Therapie machen kann. Die Aussagekraft der EF wird daher in Frage gestellt, und es werden ergänzende neutrale Parameter zur Evaluation der kontraktilen Funktion gefordert [1]. Gerade zur Beurteilung einer neuen Therapie müsste ein sensibles und spezifisches Maß verwendet werden, welches den Nutzen der Zelltransplantation für den Patienten messbar macht.

Sensitivität. Die Ruhe-EF erreichte in einer Studie eine Sensitivität von 33 % bei der Identifikation von KHK-Patienten. Bei körperlicher Belastung stieg die Sensitivität auf 95 % an und erreichte in Kombination mit anderen Parametern der Pumpfunktion sogar noch höhere Werte [50]. Andererseits war die EF unsensitiv, denn sie verbesserte sich praktisch nicht, obwohl die Infarktgröße nach Zelltherapie um 28 % vermindert war [113]. Dieses Ergebnis kommt vermutlich zustande, weil ein regionales Geschehen mit einem globalen Maß erfasst wurde.

Spezifität. Eine 'normale' EF kann sowohl bei hypertensiven Patienten, bei Patienten mit einer reduzierten myokardialen kontraktilen Funktion und bei Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz vorliegen [18]. Entsprechend werden EF-Werte mit einer großen Streuung für verschiedene Erkrankungen gemessen [49, 50, 71, 162]. Als weiteres Beispiel für die fehlende Spezifität wird die EF bei septischen Patienten angeführt, die bis auf Werte von etwa 20 % sinken kann [163]. Solche Werte sind sonst typisch für eine schwere, fortgeschrittene Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie.

Die Spezifität ließe sich mit zusätzlichen Angaben verbessern. Sinnvoll wären z.B. Drücke, Volumina oder auch Druck-Volumen-Diagramme, um so die Herzarbeit zu erfassen. Es ist umso verwunderlicher, dass Studien nach einer Progenitorzelltherapie EF-

Veränderungen als primären Studien-Endpunkt präsentieren, ohne beispielsweise das EDV vor und nach der Therapie anzugeben [129-131].

Fehlinterpretation. Bei der EF muss auch immer an eine Fehlinterpretation gedacht werden: Für die Beschreibung eines Interventions-Erfolges wird z.B. angegeben, dass der systolische Druck von 100 auf 120 mmHg - also um 20 % - zugenommen hatte. Auch bei der Reduktion der Infarktgröße um 34 % handelt es sich um eine relative Angabe. Wird dagegen von einer EF-Zunahme von 8 % berichtet, dann handelt es sich üblicherweise um eine absolute EF-Zunahme, z.B. von 32 auf 40 % entsprechend einer relativen Zunahme von 25 % [107].

Von der Konvention, absolute EF-Änderungen anzugeben, wurde in der letzten Zeit auch abgewichen. Bei der Präsentation relativer Werte ergaben sich damit zweistellige EF-Zunahmen um z.B. 15 % [91]. Ähnlich verwirrend ist die Präsentation der EF in einer Studie, in welcher gegenüber der Voruntersuchung die EF um relativ 18 % zugenommen hatte [120]. Tatsächlich war die EF von 22 auf 26 % gestiegen. Diese 4 %-ige Verbesserung war allerdings statistisch nicht signifikant.

5.3.1 Prognostischer Wert der EF

Der EF wird bei Einschätzung und Prognose und bei therapeutischen Entscheidungen eine wichtige Rolle zugeschrieben [17, 22, 36, 92, 157]. Zum Beispiel ist die EF oft der Wegweiser für den empfohlenen Operationstermin bei chronischer Mitralklappeninsuffizienz [10]. Auch gilt eine EF-Schwelle von < 30 bis 35 % als Kriterium für die Implantation eines Defibrillators zur Prävention des plötzlichen Herztodes [164].

Andererseits wird gefordert, neben der EF weitere potentielle kardiale Prognosefaktoren, z.B. Wandspannung, Schlagarbeit oder myokardiale Arbeit, zu berücksichtigen [74].

Herzklappenvitien. Kompensierte Herzvitien haben trotz erhöhter Volumen- oder Druckbelastung, Wandspannung und größerem Sauerstoffverbrauch oftmals eine normale EF [74]. Eine Abnahme der EF geschieht erst durch die Dekompensation des Ventrikels, d.h. wenn die Erkrankung schon weit fortgeschritten ist. Die EF-Messung für die Evaluation der LV-Funktion von Patienten mit Herzklappenerkrankungen kann also irreführend sein [17]. Diese Aussage gilt mit kleinen Unterschieden für die Aortenklappenstenose [59, 60] und die Aortenklappeninsuffizienz [11, 49, 162, 165]. Sie gilt gleichermaßen für die Mitralklappenstenose [63] und die Mitralklappeninsuffizienz [1]. Der prognostische Wert der EF ist zumindest stark eingeschränkt [17].

Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt. Der Wert der EF-Bestimmung bei der KHK oder nach einem Myokardinfarkt wird kontrovers diskutiert. Die EF soll einerseits eine hohe Vorhersagekraft für den klinischen Verlauf haben und daher standardmäßig zur Beurteilung der LV Funktion bestimmt werden [17]. Entsprechend war bei KHK-Patienten mit einer niedrigen EF die 4-Jahres-Überlebensrate schlecht. Die EF war damit ein wichtiger Vorhersagewert für Mortalität und Morbidität [166].

Andererseits werden neuere Messmethoden gefordert oder deren Kombination mit der EF-Messung. So hatte die EF bei herzkranken Patienten einen unabhängigen prognostischen Wert für die kardiovaskuläre Mortalität. Wurden bei den herzkranken Patienten diejenigen mit KHK ausgeschlossen, verlor die EF jedoch ihren prognostischen Wert [167].

Als Alternative sei der MPI (myocardial performance index = Tei-Doppler-Index) genannt, der einen unabhängigen prognostischen Wert für das kardiovaskuläre Risiko hatte [168]. So hatten Patienten mit einer EF < 50 % und einem normalen MPI kein erhöhtes Risiko gegenüber Gesunden. Die Kombination von EF und MPI scheint also aussagestark [167].

Auch andere Studien legen nahe, die EF durch aussagekräftigere Größen abzulösen. Vorgeschlagen wird eine physikalische Punkte-Skala (z.B. BMI, Komorbiditäten, Alter, Ruhe- und Belastungs-EF, VO_2), welche die aktuell auf die Patienten einwirkenden Faktoren berücksichtigt und somit bei KHK-Patienten einen höheren prognostischen Wert erreichen soll [169].

Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit ist eine EF-Reduktion während Belastung Ausdruck einer Ischämie [50]. Unter Ruhebedingungen war die Sensitivität der EF gegenüber einem anderen Parameter - Relation von systolischem Blutdruck zu endsystolischem Volumen (LVP_{max}/ESV) - bei KHK-Patienten nur halb so groß (33 vs. 71 %). Da die Spezifität nicht verschieden war, kann auch die Vorhersagegenauigkeit von LVP_{max}/ESV höher als die der EF angesehen werden (79 vs. 52 %). Beide Parameter hatten bei Belastung eine Sensitivität von je 95 %, identifizieren die KHK also mit hoher Wahrscheinlichkeit. Mit der kombinierten Messung der EF unter Belastung und der LVP_{max}/ESV konnten 100 % der KHK-Patienten identifiziert werden [50]. Die Belastungs-EF scheint also aussagekräftiger als die Ruhe-EF und verbessert sich in Kombination mit anderen Messwerten zusätzlich.

Chronische Herzinsuffizienz. Die EF wird häufig als Prognoseparameter für die chronische Herzinsuffizienz verwendet. So hatten z.B. Patienten mit einer EF < 40 % eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer ventrikulären Tachykardie, Herzinsuffizienz und eines plötzlichen Herztodes [70]. Bei Patienten mit einer EF $\geq$ 25 %

war die 2-Jahres-Überlebenszeit andererseits $\geq 95\%$ [170]. Dabei liegen Studien für [171, 172] und gegen [173-175] den prognostischen Wert der EF bei dieser Erkrankung vor. Besonders bei älteren Herzinsuffizienz-Patienten (≥ 75 Jahre) gestattete die EF ebenfalls nur eine eingeschränkte Prognose zum Krankheitsverlauf, da es keinen Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit einer EF $\geq 45\%$ oder mit einer EF $< 45\%$ gab [173].

Für die Herzinsuffizienz hat die EF-Reduktion bei Belastung einen prognostischen Wert [66]. Die gleichen Autoren machen allerdings auf die ungenaue echokardiographische EF-Bestimmung aufmerksam und schlagen vor, mit dem gleichen Zeitaufwand bessere prognostische Indices zu erfassen. Demnach sollen die NYHA-Klasse zusammen mit der EF und der Ätiologie bei Patienten mit Herzinsuffizienz die wichtigsten Variablen mit unabhängiger prognostischer Aussage bilden [66]. Alternativ war die maximale Sauerstoffaufnahme bei der Herzinsuffizienz gegenüber der EF ein stärkerer Prädiktor für den Tod [176]. Auf der anderen Seite wird auch die EF allein als vorherrschender Indikator für ein steigendes Risiko der Mortalität bei Herzinsuffizienz verschiedener Ätiologien vorgestellt. Auch die Herzfrequenzvariabilität soll in Ergänzung zur EF prognostische Informationen zur Progredienz der Herzinsuffizienz liefern [45, 170]. Letztlich waren die EF und der 6-min-Gehtest in der Prognose der Mortalität bei Herzinsuffizienz gleichwertig [177].

Es zeigt sich, dass die EF als Routineparameter und alleiniger Prognosefaktor umstritten ist. Dieser Umstand ist zumindest zum Teil auf die Messmethode zurückzuführen [66]. Die Aussagekraft der EF ist aber auch abhängig von der Herzerkrankung unterschiedlich zu bewerten. Vor allem sollten sowohl zur Evaluation der Pumpfunktion als auch für die Prognose verschiedene Parameter kombiniert werden. Es sei in Betracht der vielen möglichen Änderungen in Bezug auf Kraft- und Zeitverlauf der Kontraktion eine Illusion, die Herzfunktion mit einem einzigen Parameter beschreiben zu wollen [178].

5.3.2 Druck-Volumen-Beziehungen

Lange fehlte eine klare Differenzierung zwischen der Messung der kontraktile Eigenschaften und der gesamten ventrikulären Funktion, und so wurde gefordert, das kontraktile Vermögen getrennt von der Leistung des Herzens als Pumpe zu bewerten [178]. Bereits die frühen Druck-Volumen-Diagramme von Frank (1895) und Starling (1897) lieferten über Vor- und Nachlastbedingungen mit der Ruhedehnungskurve bzw. dem Druck in der Ejektionsphase zusätzliche Aussagen.

Druck-Volumen-Diagramme müssen zwar invasiv ermittelt werden und sind zeitintensiver als die echokardiographische EF-Messung, liefern aber wertvolle Informationen. Sie können die Herzarbeit, alle Volumina und Druckgrößen klassifizieren und

unter normalen und unter pathophysiologischen Bedingungen quantifizieren. Der hämodynamische Kontext würde eine bessere Interpretation der EF erlauben.

Ein Beispiel zur neueren Conductance-Messtechnik (Abb. 30): Die EF-Werte im linken und rechten Diagramm sind einander ähnlich. Eine Besonderheit wird im linken Diagramm deutlich: das EDV ist relativ klein, und zusätzlich steigt die Ruhedehnungskurve bei höheren Volumina relativ steil an. Die weitgehend normale EF und die erhöhte ventrikuläre Steifheit (~stiffness) sprechen für eine diastolische Herzinsuffizienz [179].

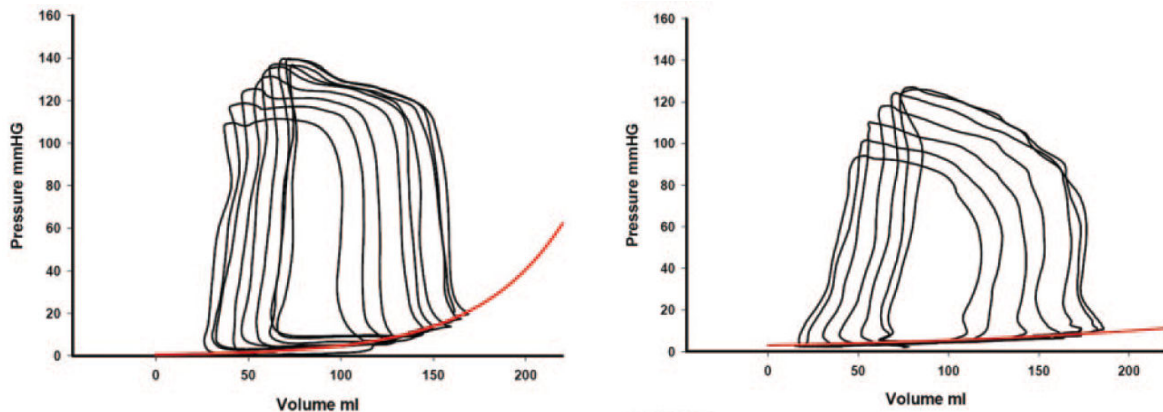


Abb. 30: Druck-Volumen-Diagramme von Patienten mit Herzinsuffizienz mit normaler EF (links) und Gesunden (rechts). nach [179]

Die alleinige Interpretation der EF würde also keine Aussage über eine Insuffizienz gestatten. Hat etwa die Hälfte aller herzinsuffizienten Patienten eine normale oder nur wenig eingeschränkte systolische Funktion [180, 181], dann wird klar, wie wichtig neben der EF auch die Erfassung der diastolischen Funktion ist.

5.3.3 EF als Kontraktilitäts-Index

Die Wege und Irrwege der Kontraktilitätsbewertung würden einen eigenen Beitrag rechtfertigen [54]. So gibt es bis heute keine einheitliche Definition und entsprechend keinen Goldstandard, über welchen neue Kontraktilitäts-Indices evaluiert werden könnten [15]. Dennoch werden immer wieder neue unabhängige Kontraktilitäts-Indices vorgestellt. Vermutlich werden die Irrwege weiter beschritten, solange es keine Möglichkeit gibt, die myokardiale Kontraktilität zu quantifizieren. Für die klinische Entscheidungsfindung werden daher weiterhin einfache Methoden bestimmend sein [17]. Damit ist die EF ein Maß zur Beschreibung der systolischen Ventrikelfunktion aber kein Maß zur Beschreibung der Kontraktilität.

5.3.4 Nutzen für Patienten

Der Nutzen einer Intervention für den Patienten kann nur schwer anhand eines Prozentwertes beschrieben werden. So haben Patienten z.B. klinische Beschwerden, die nicht mit der Höhe der EF korrelieren [179]. Ein Patient in Ruhe kann ohne klinische Symptomatik eine 'schlechte' EF von 35 % haben. Ist das Blut ausreichend oxigeniert, und kann das Herz mit seiner Pumpfunktion den Organismus ausreichend versorgen, bleibt der Patient zumindest in Ruhe beschwerdefrei. Umgekehrt treten herztypische Symptome häufig unter Belastung auf, und leider korrelieren in Ruhe gemessene LV-Parameter nur schlecht mit Werten bei Belastung [161].

Der Aspekt 'Nutzen' soll mit einem Fallbericht illustriert werden, der deutlich macht, wie schwer sich ein isolierter EF-Wert der Klinik eines Patienten zuordnen lässt: Ein 32-jähriger Sportler erreichte beim Hausarzt auf dem Fahrradergometer bei einer Herzfrequenz von 147 /min eine Leistung von 350 W über 19 s. Das EKG war unauffällig. Eine anschließende Herzkatheteruntersuchung ergab, dass die Herzvergrößerung nicht auf den Sport, sondern auf eine dilatative Kardiomyopathie zurückzuführen war; die EF bei diesem Sportler lag bei 38 % [182]. Es ergibt sich für ihn die Frage, welchen hypothetischen Nutzen z.B. eine 5 %-ige EF-Verbesserung hätte, die ihn nach einer erfolgreichen Therapie aus der Gruppe mit 'hochgradigen' Einschränkungen in die Gruppe mit 'mittelgradigen' Einschränkungen wechseln ließe.

Denkt man an den Nutzen für den Patienten und quantifiziert den Nutzen über die EF, dann wäre eine EF-Zunahme identisch mit einer Nutzen-Zunahme. Es gibt aber leider keine Algorithmen, mit welchen sich berechnen ließe, wie viele Milliliter Vergrößerung des SV oder wie viele Milliliter Verkleinerung des EDV eine bestimmte EF-Steigerung zur Folge haben würden, und wie sich Änderungen des HZV, des Sauerstoffangebotes und der Belastbarkeit des Patienten in Nutzen umrechnen ließen.

NYHA-Stadien. In einigen Studien zur Progenitorzell-Therapie wurden neben der EF auch die klinisch symptomatisch orientierten NYHA-Klassen ermittelt, die als ein Instrument zur Beurteilung des Nutzens dienen. Die NYHA-Klassen hatten sich zum ersten Nachbeobachtungspunkt oft analog zur EF verbessert. Da nur in 3 Studien eine erneute Erhebung des NYHA Stadiums gemacht wurden, lässt sich der weitere Verlauf schlecht beurteilen (Tab. 18).

In einer Studie an KHK-Patienten (ohne Zelltransplantation) wurde die Relation zwischen den EF-Werten (24 ± 10 %) und der NYHA-Klasse untersucht. Interessanterweise waren die EF-Werte zwischen den NYHA I- und II-Gruppen und den NYHA III- und

IV-Gruppen nicht signifikant verschieden. Die EF gestattete also keine Aussage über die Veränderung der NYHA-Klasse [183].

Es ist dennoch sinnvoll und empfehlenswert, die NYHA-Klassifikation als eine symptomatisch orientierte Größe in die Bewertung von Zelltransplantationen einzubeziehen. So sollte sich durch eine Bypass-OP neben der EF auch das NYHA-Stadium und daraus abgeleitet die Lebensqualität signifikant verbessern [184].

Tab. 18: EF und NYHA-Klasse der jeweiligen Zellgruppen im Vergleich. Bei zwei Nachbeobachtungen gab es nach anfänglich gleichsinnigen Veränderungen Unterschiede beim 2. Beobachtungspunkt. Die restlichen Studien beobachteten beide Parameter nur zu einem Zeitpunkt. Hier verhielten sich NYHA Klasse und EF oft gleichsinnig. $\leftrightarrow$ = n.s. verschieden zur Ausgangslage; $\uparrow$ = verbessert zur Ausgangslage; k.A.= keine Angabe

Studie	Nachbeobachtung 1	EF	NYHA	Nachbeobachtung 2	EF	NYHA
Hagege et al 2006	1 Monat	$\uparrow$	$\uparrow$	49 Monate	$\leftrightarrow$	$\uparrow$
Dib et al 2005	12 Monate	$\uparrow$	$\uparrow$	24 Monate	$\uparrow$	$\leftrightarrow$
Steendijk et al 2006	6 Monate	$\uparrow$	$\leftrightarrow$	12 Monate	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$
Siminiak et al 2005	6 Monate	$\uparrow$	$\uparrow$	k.A.	k.A.	k.A.
Ince et al 2005	6 Monate	$\uparrow$	$\uparrow$	k.A.	k.A.	k.A.
Perin et al 2003	2 Monate	$\uparrow$	$\uparrow$	k.A.	k.A.	k.A.
Lunde et al 2007	6 Monate	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	k.A.	k.A.	k.A.

Belastbarkeit. In Analogie zu den NYHA-Klassen wurde – allerdings nur in wenigen Studien – die Belastbarkeit 2 - 3 Wochen und 6 Monate nach MI mit der Fahrradergometrie erfasst. Die Belastbarkeit war in der BMC-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Etwas überraschend wurde kein Unterschied in Bezug auf den maximalen Sauerstoffverbrauch festgestellt [161]. Ganz ähnlich beschreibt eine andere Studie eine höhere Belastbarkeit der BMC-Gruppe nach 6 und 12 Monaten; die Ursachen dafür wurden aber nicht aufgeführt [185].

Lebensqualität. Die Verbesserung der NYHA-Klasse oder die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit sollten sich in einer verbesserten Lebensqualität niederschlagen. Der Einfluss der Zelltransplantation auf die Lebensqualität wurde bisher leider nur in zwei Progenitorzell-Studien untersucht. Patienten aus der ASTAMIE-Studie wurden 4 Wochen und 6 Monate nach BMC-Therapie zum physikalischen und mentalen Befinden befragt. Für

die Kontrollgruppe und die Zellgruppe fanden sich vergleichbare Ergebnisse [161]. In der MAGIC-Studie (Skelettmyoblasten) ergaben sich für die beiden Gruppen ebenfalls keine relevanten Unterschiede bei der Lebensqualität [127]. Es gibt bisher also keine Hinweise über die Verbesserung der Lebensqualität nach Progenitorzell-Therapie. Aufgrund der spärlichen Datenlage sind daher weitere Studien zu fordern.

Zielgruppe. Es stellt sich die Frage, ob eine bestimmte Patientengruppe von der Zelltherapie einen größeren Nutzen als eine andere hat. Tatsächlich profitierten Patienten der TOPCARE-Studie mit der am stärksten eingeschränkten EF unabhängig von der Zellart (BMCs oder CPCs) am meisten [107]. Ähnlich war die Funktionsverbesserung bei der REPAIR-Studie umso ausgeprägter, je niedriger die Ausgangs-EF war. Damit könnte eine stark reduzierte EF ein wichtiger Hinweis für den Erfolg sein [110]. Andererseits zeigte sich dieser Zusammenhang in einer weiteren Studie nach BMC-Gabe bei Patienten mit großen Infarkten nicht [134]. Demnach wären auch in diesem Zusammenhang größere Studien mit Progenitorzellen wünschenswert, um so Patienten mit dem größten therapeutischen Nutzen zu selektionieren.

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die Bestimmung der physikalischen Masse eines Menschen ist einfach und weitgehend genau. Die physikalische Einheit, üblicherweise Kilogramm, ist anschaulich. Die Körpermasse kann innerhalb eines begrenzten Zeitraumes als Konstante betrachtet werden.

Die Bestimmung der ventrikulären Funktion ist komplex. Als ein während der Auswurfphase bestimmtes systolisches Maß der globalen ventrikulären Funktion wird die EF durch Vorlast, Nachlast, Inotropie und Herzfrequenz beeinflusst. Diese Größen werden ihrerseits durch physiologische oder pathologische Einflüsse umfangreich modifiziert. Ebenfalls im Gegensatz zur Messung der Masse ist die Messung der EF komplex.

Entsprechend ist die Interpretation der EF bei Gesunden und bei Patienten schwer. Dennoch wird die EF zur Einschätzung der Prognose und für therapeutische Entscheidungen herangezogen.

Regionale Myokardschädigungen. Die EF geht von einer synchronisierten, globalen Kontraktion aus. In Abhängigkeit von der Größe eines regionalen Infarktes kommt es zu Auswirkungen, die die EF verschlechtern können. Andererseits kann die EF auch bei einer großen Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion unverändert bleiben, da das intakte Myokard - mindestens über eine gewisse Zeit - den Funktionsausfall kompensieren kann [186-188].

Aus Sicht der Organe wäre eine derart 'normalisierte' EF solange bedeutungslos, wie das HZV die Sauerstoffversorgung sicherstellen kann. Aus Sicht des Patienten wäre jedoch eine solche EF nicht bedeutungslos, weil sich am Herzen ein Remodelling-Prozess abspielt, der letztlich zur Insuffizienz führen kann [189-191].

Wird die EF als Maß für die Ventrikelfunktion in Studien verwendet, die regionale Funktionsstörungen untersuchen, dann bedeutet eine verbesserte EF nicht notwendigerweise den Erfolg einer therapeutischen Maßnahme: Einerseits könnte ein spontaner Remodelling-Prozess und andererseits könnten Änderungen der hämodynamischen Größen - Vorlast, Nachlast oder Herzfrequenz - einen Therapieerfolg vortäuschen.

Bei regionalen Kontraktionsstörungen wäre der Einsatz regionaler Maße zu fordern. Zum einen ist die Bestimmung der Infarktgröße wichtig. Zum anderen sollte die regionale Auswurffraktion – es gibt verschiedene Modelle – erfasst werden. Aus der Einzelbewertung lassen sich Punkteskalen bilden (z.B. der Wandbewegungsindex), so dass die globale ventrikuläre Funktion unter Einbezug regionaler Unterschiede beschrieben werden kann [26, 192]. Mit der 3D-Echokardiographie [154] oder mit Hilfe des MRT-

Tagging [149] ließen sich Wandbewegungsanalysen durchführen und damit eine regionale Auswurfraction für einzelne Segmente darstellen.

Messungenauigkeiten. Schwachpunkte und Fehlermöglichkeiten ergeben sich bei der EF-Bestimmung mit verschiedenen Messmethoden. Häufig werden für die Berechnung der Ventrikelvolumina vereinfachende geometrische Annahmen zu Grunde gelegt, die in Abhängigkeit vom Herzzyklus zu unterschiedlich großen Fehlern führen [84]. Je weiter die Bildauflösung und die Entwicklung der Methoden voran schreiten, umso schwieriger wird es, derartige Berechnungen der EF mit Verfahren wie der 3D-Echokardiographie oder der MR-Tomographie zu vergleichen. Als Standard gilt im Moment die MR-Tomographie [85].

Fehlinterpretationen geschehen also häufig auf der Grundlage unzureichender Messmethoden. Gerade die 2D-Echokardiographie beinhaltet eine hohe Fehlerwahrscheinlichkeit und hat ihren Platz eher in der individuellen Betreuung von Patienten als in Studien. In Vergleichsstudien mit verschiedenen Messverfahren wurden große Unterschiede für die EF-Werte gezeigt [36]. Die verschiedenen Messmethoden sind also untereinander nicht austauschbar [157, 158]. Daher sollten Fragestellungen nicht nur mit einem, sondern mit verschiedenen Verfahren beantwortet werden.

Probleme bei der Therapie mit Progenitorzellen. In den vergangenen 7 Jahren berichteten etwa 120 deutsch- oder englischsprachige klinische Studien über den therapeutischen Einsatz von Progenitorzellen (BMCs oder CPCs) bei herzkranken Patienten. Wesentlich weniger Studien liegen zur Therapie mit Skelettmyoblasten (SMs) vor.

Generell führen Tierexperimente zu ähnlichen, aber prozentual deutlich ausgeprägteren EF-Verbesserungen als die klinischen Studien. In den meisten klinischen Studien wurde die globale EF als Endpunkt der Therapie betrachtet, obwohl bei der ischämischen Herzkrankheit die Größe eines regionalen Infarktes die ventrikuläre Funktion entscheidend beeinflussen kann. Die EF war also maßgeblich für die Erfolgsbewertung der Studien, die recht unterschiedlich und auch widersprüchlich ausgingen. Dieses Vorgehen ist umso erstaunlicher, als sich die globale EF nicht besonders genau bestimmen lässt. Mit der kardialen SPECT-Bildgebung und dem MRT ständen andererseits sehr gute Werkzeuge zur Bestimmung der Infarktgröße und der Ventrikelvolumina zur Verfügung [114].

Die Mechanismen, die zu einer verbesserten Ventrikelfunktion führten, sind bisher nicht ausreichend geklärt. Es ist also fraglich, wie gerechtfertigt und sinnvoll die EF zur Erfolgsmessung bei einer Therapie ist, deren unbekannter Effekt auf der Zellebene stattfindet.

Ein weiterer Grund für die inkonsistenten Ergebnisse könnte mit dem Zeitpunkt der Zellgabe zu tun haben. BMC-Gaben mindestens 7 Tage nach MI erzielten die besten Ergebnisse. Dabei sind die Effekte auf die EF wahrscheinlich weniger vom Zelltyp als von der transplantierten Zellzahl abhängig. Aber auch hier sind die Ergebnisse uneinheitlich, und neben den früheren kleinen und erfolgreichen Studien weisen größere Studien immer häufiger Misserfolge auf [138].

Die größten Auffälligkeiten bestehen in Widersprüchen bei den Langzeitbeobachtungen. Studien mit kurzen Beobachtungszeiträumen ($\leq 6 - 12$ Monate), in denen EF-Verbesserungen beschrieben wurden, sind kritisch zu bewerten, weil sie keine Aussagen über einen längerfristigen positiven Therapie-Effekt gestatten. Eine initial signifikante EF-Verbesserung, die im Beobachtungsverlauf wieder verloren ging wurde sowohl im Tierexperiment als auch beim Menschen bei BMCs und SMs festgestellt.

Unterschiedliche Ergebnisse über den Erfolg der Stammzelltherapie könnten sich auf die Nichtbeachtung veränderter Einflussfaktoren zurückführen lassen. Auf Grund der spärlichen Datenlage kann dies nicht ausreichend geklärt werden. Es gibt vereinzelt Hinweise auf den Einfluss der Progenitorzell-Therapie auf HZV, HRV, HF, jedoch nicht auf den Blutdruck. Diese Faktoren – obwohl sie maßgeblich die EF beeinflussen – werden nur in den wenigsten Studien berichtet.

Folgerungen. Die Hoffnungen in die neue Therapieoption sind groß. Bei den klinischen Studien lagen die meisten EF-Zunahmen bisher im einstelligen Prozentbereich: Eine jüngere Meta-Analyse beschreibt im Vergleich zu Kontrollen eine durchschnittliche Verbesserung durch die Zelltherapie um knapp 4 % [193].

Ergibt eine perkutane Reperfusions-Strategie ohne Zelltransplantation 6 Monate nach akutem MI eine LV-Funktionsverbesserung von 2 - 4 % [107, 194, 195], dann ist die bei TOPCARE berichtete Verbesserung von 9 % als Erfolg zu sehen. Die EF-Verbesserungen bei der BOOST-Studie lagen bei 6 % gegenüber ca. 4 % bei der konventionellen Therapie nach akutem Myokardinfarkt [107, 193]. Geht man davon aus, dass die EF sich auch ohne Zelltransplantation nach einer Bypassoperation bis zu 9 % verbessern kann [184] und Messfehler im Bereich von 2 % [1, 34] liegen, dann sind Studien mit einer Verbesserung von nur 2 - 3 % nach der Transplantation oder Verbesserungen von 5 – 9 % nach Bypass Operation plus Transplantation fragwürdig.

In einer Meta-Analyse aus der Cochrane Datenbank wird der Effekt der BMC-Transplantation nach Myokardinfarkt mit einem EF-Anstieg von 3 % angegeben [136]. Vergleichbare Auswertungen zu Studien mit SMs sind bisher nicht publiziert. Vermutlich ist die Anzahl der entsprechenden Studien zu niedrig.

Somit ist die Transplantation von BMCs momentan nicht effektiv, wenn man die LVEF als primären Endpunkt ansetzt. So gibt es bis jetzt noch keinen mehr als 12 Monate anhaltenden Langzeit-Effekt auf die EF bei diesen Studien. Studien mit SMs zeigen mit einer Ausnahme [126] vergleichbare Ergebnisse, so dass eine Euphorie zunächst nicht angebracht ist, wenn man sich an Verbesserungen der EF orientiert.

Es gibt allerdings keine Definition, wann eine 'signifikante Prozentverbesserung' der EF im einstelligen Bereich einen merkbaren Nutzen für den Patienten darstellt, und er nach erfolgreicher Therapie aus der Gruppe mit hochgradigen Einschränkungen in die Gruppe mit mittelgradigen Einschränkungen wechselt. So scheint die EF allein kein geeigneter Parameter zur Erfolgsbemessung von Studien zur Progenitorzell-Therapie mit BMCs, CPCs und SMs bei herzkranken Patienten zu sein.

Es wird im Hinblick auf die EF geschlussfolgert, dass weitere Parameter in die Evaluation des Patienten einbezogen werden müssen. Zu diesen gehören regionale Messungen wie fraktionelle Faserverkürzung und Wandbewegungs-Index aber auch hämodynamische Größen wie Vor- und Nachlast und HF oder auch globale Messwerte wie Druck-Volumen-Arbeit, korrigierte Ejektionsfraktion (EF_c) 'LV-Ejektionszeit (LVET) Maximum der intraventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt_{max}), mittlere normalisierte systolische Auswurfrate (MNSER), endsystolische Druck-Volumen-Beziehung ($\sim LVP_{max} / ESV$) und Tei-Doppler-Index (MPI). Auch die Vorhoffunktion sollte berücksichtigt werden. Die möglichst genaue Bestimmung der EF bedarf einer möglichst exakten Messung der ventrikulären Volumina. Von der alleinigen Nutzung der 2D-Echokardiographie zur Bestimmung dieser Volumina sollte abgesehen werden. Neben den zusätzlichen Größen sollten Einflussfaktoren wie Placeboeffekte, Anästhesieform und psychosoziale Faktoren berücksichtigt werden.

Die weitere Einengung der Zielgruppe könnte mit Hilfe von klinisch symptomatisch orientierten Messgrößen geschehen, zu denen die NYHA-Klassen und die Lebensqualität gehören. Zu diesen Größen gehören auch Risikofaktoren, die EF bei Belastung, die Spiroergometrie oder der 6-min Gehtest, welche die Aussagekraft für das Ergebnis der geplanten Intervention erhöhen. Eine umfassende Methode sieht die Integration ausgewählter Faktoren in eine Punkteskala vor [169].

Wünschenswert wären weiterhin prospektive Studien mit größeren Patientenzahlen, einem randomisierten Placebo-kontrollierten Studiendesign und einem Beobachtungszeitraum von 3 - 5 Jahren.

Von all den genannten Methoden, Messgrößen und Vorgehensweisen waren viele vereinzelt in den untersuchten Studien realisiert. Voraussichtlich können alle genannten

Wünsche nur mit Schwierigkeiten in einer einzelnen Studie umgesetzt werden. Daher sollten die Studien mit Progenitorzellen einen speziellen und einheitlichen Standard einhalten, durch den die kumulierten Ergebnisse eine größere statistische Potenz erhalten.

7 Literaturverzeichnis

1. Breithardt, O.A. and F.A. Flachskampf, [*Echocardiography: assessment of global systolic left ventricular function*]. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133**(13): p. 650-3.
2. Becker, H.J. *Mythos Herz*. 2004 [Zugriff Feb. 2007]; Available from: http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/media/Mythos_Herz.pdf.
3. Deetjen, P., E.J. Speckmann, and J. Hescheler, *Physiologie*. 2005: Urban & Fischer Bei Elsevier, 4. Auflage.
4. Jacob, R., et al., *Geometric and muscle physiological factors of the Frank-Starling mechanisms*. Basic Res Cardiol, 1993. **88**(1): p. 86-91.
5. Klinke, R., S. Silbernagl, and *Lehrbuch der Physiologie*. 2005: Thieme, 5., kompl. überarb. Aufl.
6. Thews, G. and P. Vaupel, *Vegetative Physiologie* 2005, Berlin Heidelberg, 5. Auflage: Springer
7. Schmidt, R., F. Lang, and G. Thews, *Physiologie des Menschen*. 2005 Heidelberg: Springer Verlag, 29. Auflage.
8. De Pauw, M., J.P. Vilaine, and G.R. Heyndrickx, *Role of force--frequency relation during AV-block, sinus node block and beta-adrenoceptor block in conscious animals*. Basic Res Cardiol, 2004. **99**(5): p. 360-71.
9. Piot, C., et al., *High frequency-induced upregulation of human cardiac calcium currents*. Circulation, 1996. **93**(1): p. 120-8.
10. Erdmann, E., *Klinische Kardiologie*. ed. 2000, Berlin Heidelberg New York: Springer, 5. Auflage.
11. Sagawa, K., *Cardiac contraction and the pressure-volume relationship*. 1988, New York: Oxford University Press. xv, 480 p.
12. Böhm, M., [*Pathophysiology of heart failure today*]. Herz, 2002. **27**(2): p. 75-91.
13. Jacob, R. and K.H. Weigand, [*The endsystolic pressure-volume relationship as the basis for evaluating the contractibility of the left ventricle in situ*]. Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere, 1966. **289**(1): p. 37-49.
14. Siegenthaler, W., *Klinische Pathophysiologie*. 2001, Stuttgart New York: Georg Thieme, 8. Auflage.
15. Hellebrand, M.-C., *Sinn oder Unsinn des Kontraktilitätsbegriffes - Definition, Anwendung und Nützlichkeit in Herzforschung und klinischem Alltag* 2005, Düsseldorf: Univ., Diss., 2005
16. Abd-El-Aziz, T.A., et al., *Study of the value of corrected ejection fraction in the evaluation of left ventricular function in patients with mitral or aortic regurgitation*. Angiology, 2000. **51**(7): p. 555-64.
17. Katz, A.M., *Physiology of the heart*. 2nd ed. 1992, New York: Raven Press.
18. Palmieri, V., et al., *Relations of diastolic left ventricular filling to systolic chamber and myocardial contractility in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (The PRESERVE Study)*. Am J Cardiol, 1999. **84**(5): p. 558-62.
19. Rankin, L.S., S. Moos, and W. Grossman, *Alterations in preload and ejection phase indices of left ventricular performance*. Circulation, 1975. **51**(5): p. 910-15.
20. Harris, P., *Contractility revealed*. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 1972. **4**(3): p. 179-184.
21. Webb-Peploe, M., *Hemodynamics: from De Motu Cordis to intracoronary stents*. Dialogues in Cardiovascular Medicine, 2006. **11**(2): p. 73-81.
22. Hess, O.M., *Herzinsuffizienz: Definition, Ursachen und Formen*. Schweiz Med Forum, 2003. **48**: p. 1158-63.
23. Stein, A.B., et al., *Effects of anesthesia on echocardiographic assessment of left ventricular structure and function in rats*. Basic Res Cardiol, 2007. **102**(1): p. 28-41.

24. Sahn, D.J., et al., *Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements*. Circulation, 1978. **58**(6): p. 1072-83.
25. Zhang, Y., et al., *Validation of the wall motion score and myocardial performance indexes as novel techniques to assess cardiac function in mice after myocardial infarction*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **292**(2): p. H1187-92.
26. Schiller, N.B., et al., *Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms*. J Am Soc Echocardiogr, 1989. **2**(5): p. 358-67.
27. Bourdillon, P.D., et al., *Regional wall motion index for infarct and noninfarct regions after reperfusion in acute myocardial infarction: comparison with global wall motion index*. J Am Soc Echocardiogr, 1989. **2**(6): p. 398-407.
28. Schannwell, C.M., et al., *[Prognostic relevance of left ventricular diastolic function parameters in dilated cardiomyopathy]*. Z Kardiol, 2001. **90**(4): p. 269-79.
29. Amico, A.F., et al., *Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction*. Am Heart J, 1989. **118**(6): p. 1259-65.
30. Douglas, P.S., et al., *ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(2): p. 187-204.
31. Mereles Echobasics Version 3.1, 2006, Zugriff Feb. 2007, Available from: <http://www.echobasics.de/Echobasics.pdf>
32. Herold, G., *Innere Medizin*. 2006, Köln Gerd Herold
33. Voelker, W., *[A structured report data set for documentation of echocardiographic studies--Update 2004]*. Z Kardiol, 2004. **93**(12): p. 987-1004.
34. Hoffmann, R., et al., *Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography*. Eur Heart J, 2005. **26**(6): p. 607-16.
35. Teichholz, L.E., et al., *Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy*. Am J Cardiol, 1976. **37**(1): p. 7-11.
36. Bellenger, N.G., et al., *Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable?* Eur Heart J, 2000. **21**(16): p. 1387-96.
37. De Castro, S., et al., *Left ventricular remodelling index (LVRI) in various pathophysiological conditions: a real-time three-dimensional echocardiographic study*. Heart, 2007. **93**(2): p. 205-9.
38. Hoffmann, K., *Bewertung der globalen linksventrikulären Funktion: Vergleich der Mehrschicht-Spiral-CT mit der Angiokardiographie*. 2005, Dissertation, Ludwig-Maximilians Universität zu München, Institut für Klinische Radiologie.
39. Dodge, H.T., et al., *Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volume*. Am J Cardiol, 1966. **18**(1): p. 10-24.
40. Dodge, H.T., et al., *The use of biplane angiocardigraphy for the measurement of left ventricular volume in man*. Am Heart J, 1960. **60**: p. 762-76.

41. Bolz, A. and W. Urbaszek, *Technik in der Kardiologie: Eine interdisziplinäre Darstellung für Ingenieure und Mediziner*. 2002: Springer.
42. Parisi, A.F., et al., *Approaches to determination of left ventricular volume and ejection fraction by real-time two-dimensional echocardiography*. Clin Cardiol, 1979. **2**(4): p. 257-63.
43. Erbel, R., et al., *Left ventricular volume and ejection fraction determination by cross-sectional echocardiography in patients with coronary artery disease: a prospective study*. Clin Cardiol, 1980. **3**(6): p. 377-83.
44. Roelandt, J.R.T.C., N. Bruining, and N. Bom, *Seeing the heart with ultrasound: the revolution goes on!*. Heart Views, 2002. **3**(1).
45. Ponikowski, P., et al., *Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 1997. **79**(12): p. 1645-50.
46. McNulty, J.H., et al., *Spontaneous changes in left ventricular function between sequential studies*. Am J Cardiol, 1974. **34**(1): p. 23-8.
47. Schannwell, C.M., et al., *[Left ventricular diastolic function in pregnancy in patients with arterial hypertension. A prospective study with M-mode echocardiography and Doppler echocardiography]*. Z Kardiol, 2001. **90**(6): p. 427-36.
48. Rerych, S.K., et al., *Cardiac function at rest and during exercise in normals and in patients with coronary heart disease: evaluation by radionuclide angiocardiology*. Ann Surg, 1978. **187**(5): p. 449-64.
49. Shen, W.F., et al., *Evaluation of relationship between myocardial contractile state and left ventricular function in patients with aortic regurgitation*. Circulation, 1985. **71**(1): p. 31-8.
50. Wilson, M.F., et al., *Evaluation of left ventricular contractility indexes for the detection of symptomatic and silent myocardial ischemia*. Am J Cardiol, 1988. **62**(17): p. 1176-9.
51. Paulev, P.E., *Textbook in Medical Physiology And Pathophysiology Essentials and clinical problems*. 1999 - 2000, Copenhagen Medical Publishers
52. Dickhuth, H.-H., et al., *Differenzialdiagnostik der physiologischen Herzhypertrophie (Sporthert)*. DEUTSCHE ZEITSCHRIFT FÜR SPORTMEDIZIN, 2001. **52**(6): p. 205-210.
53. Kindermann, W., *Das Sporthert*. DEUTSCHE ZEITSCHRIFT FÜR SPORTMEDIZIN, 2000. **51**(9): p. 307-8.
54. Jacob, R., *Befund und Interpretation : Probleme in der kardiologischen Grundlagenforschung*. 1995, Tübingen: Attempto Verlag. 67 p.
55. Dickhuth, H.H., et al., *Echocardiographic findings in endurance athletes with hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy (HNCM) compared to non-athletes with HNCM and to physiological hypertrophy (athlete's heart)*. Int J Sports Med, 1994. **15**(5): p. 273-7.
56. Westermann, D., et al., *Diastolic Heart Failure – No Time to Relax*. J KARDIOL, 2006. **13**(7-8): p. 246–51.
57. Schannwell, C.M., et al., *Left ventricular diastolic function in physiologic and pathologic hypertrophy*. Am J Hypertens, 2002. **15**(6): p. 513-7.
58. Motz, W. and B.E. Strauer, *Prevention of hypertensive hypertrophy by medical therapy: effects on systolic wall stress and systolic function*. Basic Res Cardiol, 1985. **80**(6): p. 642-52.
59. Dodge, H.T., R.E. Hay, and H. Sandler, *Pressure-volume of the diastolic left ventricle of man with heart disease*. Am Heart J, 1962. **64**: p. 503-11.
60. Hood, W.P., Jr., C.E. Rackley, and E.L. Rolett, *Wall stress in the normal and hypertrophied human left ventricle*. Am J Cardiol, 1968. **22**(4): p. 550-8.
61. Fölsch, U.R., K. Kochsiek, and R.F. Schmidt, *Pathophysiologie*. 2000 Berlin Heidelberg New York: Springer.
62. Schlack, W. *Anaesthesia for the Patient with Valvular Heart Disease undergoing Non-cardiac Surgery*. Nach European Society of Anaesthesiology (ESA) 2001

- [Zugriff 10. Juni 2009]; Available from:
http://anesthesiology.med.miami.edu/documents/mm_articles/27.pdf.
63. Carabello, B. and F.A. Crawford, *Review article: Valvular heart disease*. N Engl J Med, 1997. **337**(1): p. 32-41.
 64. Rickenbacher, P., *Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie*. Swiss Medical Forum, 2001(Nr. 1/2): p. 4-9.
 65. Pachinger, O. and G. Pözl, *Herzinsuffizienz - State of the art*. Österreichische Ärztezeitung, 2006. **9**: p. 37-46.
 66. Cowburn, P.J., et al., *Risk stratification in chronic heart failure*. Eur Heart J, 1998. **19**(5): p. 696-710.
 67. Rickenbacher, P., *Herzinsuffizienz: Diagnostik*. Swiss Medical Forum, 2001(Nr. 1/2): p. 10-14.
 68. Voigt, J.U., *[Tissue doppler for the assessment of LV function--what makes sense?]*. Z Kardiologie, 2005. **94 Suppl 4**: p. IV/38-42.
 69. Herz, S.L., et al., *Parameterization of left ventricular wall motion for detection of regional ischemia*. Ann Biomed Eng, 2005. **33**(7): p. 912-9.
 70. Pride, Y.B., et al., *Relation between myocardial infarct size and ventricular tachyarrhythmia among patients with preserved left ventricular ejection fraction following fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction*. Am J Cardiol, 2009. **104**(4): p. 475-9.
 71. Halm, E.A., et al., *Echocardiography for assessing cardiac risk in patients having noncardiac surgery. Study of Perioperative Ischemia Research Group*. Ann Intern Med, 1996. **125**(6): p. 433-41.
 72. Matsuda, Y., et al., *Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction*. Circulation, 1983. **67**(3): p. 566-71.
 73. Steendijk, P., et al., *Intramyocardial injection of skeletal myoblasts: long-term follow-up with pressure-volume loops*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2006. **3 Suppl 1**: p. S94-100.
 74. Alter, P., et al., *A new methodological approach to assess cardiac work by pressure-volume and stress-length relations in patients with aortic valve stenosis and dilated cardiomyopathy*. Pflugers Arch, 2008. **455**(4): p. 627-36.
 75. Perin, E.C., et al., *Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure*. Circulation, 2003. **107**(18): p. 2294-302.
 76. Saghari, M., et al., *Frequency and severity of myocardial perfusion abnormalities using Tc-99m MIBI SPECT in cardiac syndrome X*. BMC Nucl Med, 2006. **6**: p. 1.
 77. Cerqueira, M.D., et al., *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. Circulation, 2002. **105**(4): p. 539-42.
 78. Buck, T. and R. Erbel, *Should contrast be routinely used for echocardiographic assessment of left ventricular function? A matter of appropriateness*. Eur Heart J, 2005. **26**(6): p. 534-5.
 79. Hofmann, T., M. Rybczynski, and O. Franzen, *[Improved analysis of left ventricular function using three-dimensional echocardiography]*. Z Kardiologie, 2005. **94 Suppl 4**: p. IV/31-37.
 80. Tosoratti, L.P., et al., *Identifying myocardial dysfunction with two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. Reference values for rotation and torsion of the left ventricle*. Eur Heart J 2007. **28**(Supplement 1): p. 171-172.
 81. Henneman, M.M., et al., *Global and regional left ventricular function: a comparison between gated SPECT, 2D echocardiography and multi-slice computed tomography*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. **33**(12): p. 1452-60.
 82. Herregods, M.C., et al., *Determination of left ventricular volume by two-dimensional echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging*. Eur Heart J, 1994. **15**(8): p. 1070-3.

83. Dewey, M., et al., *Evaluation of global and regional left ventricular function with 16-slice computed tomography, biplane cineventriculography, and two-dimensional transthoracic echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(10): p. 2034-44.
84. Cottin, Y., et al., *MR imaging of the heart in patients after myocardial infarction: effect of increasing intersection gap on measurements of left ventricular volume, ejection fraction, and wall thickness*. Radiology, 1999. **213**(2): p. 513-20.
85. Nosir, Y.F., et al., *Paraplane analysis from precordial three-dimensional echocardiographic data sets for rapid and accurate quantification of left ventricular volume and function: a comparison with magnetic resonance imaging*. Am Heart J, 1999. **137**(1): p. 134-43.
86. Schroeder, A.P., et al., *Serial magnetic resonance imaging of global and regional left ventricular remodeling during 1 year after acute myocardial infarction*. Cardiology, 2001. **96**(2): p. 106-14.
87. Baan, J., et al., *Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter*. Circulation, 1984. **70**(5): p. 812-23.
88. Kass, D.A., et al., *Use of a conductance (volume) catheter and transient inferior vena caval occlusion for rapid determination of pressure-volume relationships in man*. Cathet Cardiovasc Diagn, 1988. **15**(3): p. 192-202.
89. Steendijk, P., et al., *Hypertonic saline method accurately determines parallel conductance for dual-field conductance catheter*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. **281**(2): p. H755-63.
90. Bombardini, T., *Myocardial contractility in the echo lab: molecular, cellular and pathophysiological basis*. Cardiovasc Ultrasound, 2005. **3**: p. 27.
91. Allan, R., et al., *Cellular transplantation: future therapeutic options*. Curr Opin Cardiol, 2007. **22**(2): p. 104-10.
92. Zeus, T., M. Brehm, and B.E. Strauer, *[Potentials and limitations of stem cell therapy in myocardial disease]*. Z Kardiol, 2005. **94 Suppl 4**: p. IV/100-01.
93. Schächinger, V., S. Dimmeler, and A.M. Zeiher, *[Stem cells after myocardial infarction]*. Herz, 2006. **31**(2): p. 127-36; quiz 142-3.
94. Dimmeler, S., A.M. Zeiher, and M.D. Schneider, *Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair*. J Clin Invest, 2005. **115**(3): p. 572-83.
95. Jiang, Y., et al., *Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow*. Nature, 2002. **418**(6893): p. 41-9.
96. Memon, I.A., et al., *Combined autologous cellular cardiomyoplasty with skeletal myoblasts and bone marrow cells in canine hearts for ischemic cardiomyopathy*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**(3): p. 646-53.
97. Welz, A. and B.K. Fleischmann, *Stammzelltherapie des Myokards: Top oder Flop?* Kardiologie up2date, 2006. **2**(3): p. 241-7.
98. Agbulut, O., et al., *Can bone marrow-derived multipotent adult progenitor cells regenerate infarcted myocardium?* Cardiovasc Res, 2006. **72**(1): p. 175-83.
99. Orlic, D., et al., *Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(18): p. 10344-9.
100. Templin, C., et al., *Transcoronary delivery of bone marrow cells to the infarcted murine myocardium: feasibility, cellular kinetics, and improvement in cardiac function*. Basic Res Cardiol, 2006. **101**(4): p. 301-10.
101. Dai, W., et al., *Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in postinfarcted rat myocardium: short- and long-term effects*. Circulation, 2005. **112**(2): p. 214-23.
102. Al Attar, N., et al., *Long-term (1 year) functional and histological results of autologous skeletal muscle cells transplantation in rat*. Cardiovasc Res, 2003. **58**(1): p. 142-8.
103. Bonaros, N., et al., *Combined transplantation of skeletal myoblasts and angiopoietic progenitor cells reduces infarct size and apoptosis and improves cardiac function in chronic ischemic heart failure*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **132**(6): p. 1321-8.

104. Messas, E., et al., *Autologous myoblast transplantation for chronic ischemic mitral regurgitation*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(10): p. 2086-93.
105. Ghostine, S., et al., *Long-term efficacy of myoblast transplantation on regional structure and function after myocardial infarction*. Circulation, 2002. **106**(12 Suppl 1): p. I131-6.
106. Brasselet, C., et al., *Skeletal myoblast transplantation through a catheter-based coronary sinus approach: an effective means of improving function of infarcted myocardium*. Eur Heart J, 2005. **26**(15): p. 1551-6.
107. Schächinger, V., et al., *Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(8): p. 1690-9.
108. Meyer, G.P., et al., *Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial*. Circulation, 2006. **113**(10): p. 1287-94.
109. Wollert, K.C., et al., *Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial*. Lancet, 2004. **364**(9429): p. 141-8.
110. Schächinger, V., et al., *Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction*. N Engl J Med, 2006. **355**(12): p. 1210-21.
111. Sheehan, F.H., et al., *Advantages and applications of the centerline method for characterizing regional ventricular function*. Circulation, 1986. **74**(2): p. 293-305.
112. Lunde, K., et al., *Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction*. N Engl J Med, 2006. **355**(12): p. 1199-209.
113. Janssens, S., et al., *Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial*. Lancet, 2006. **367**(9505): p. 113-21.
114. Gyongyosi, M., et al., *Combined delivery approach of bone marrow mononuclear stem cells early and late after myocardial infarction: the MYSTAR prospective, randomized study*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2009. **6**(1): p. 70-81.
115. Nyolczas, N., et al., *Design and rationale for the Myocardial Stem Cell Administration After Acute Myocardial Infarction (MYSTAR) Study: a multicenter, prospective, randomized, single-blind trial comparing early and late intracoronary or combined (percutaneous intramyocardial and intracoronary) administration of nonselected autologous bone marrow cells to patients after acute myocardial infarction*. Am Heart J, 2007. **153**(2): p. 212 e1-7.
116. Strauer, B.E., et al., *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**(9): p. 1651-8.
117. Hendrikx, M., et al., *Recovery of regional but not global contractile function by the direct intramyocardial autologous bone marrow transplantation: results from a randomized controlled clinical trial*. Circulation, 2006. **114**(1 Suppl): p. I101-7.
118. Smits, P.C., et al., *Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(12): p. 2063-9.
119. Menasche, P., et al., *Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(7): p. 1078-83.
120. Hagege, A.A., et al., *Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients*. Circulation, 2006. **114**(1 Suppl): p. I108-13.
121. Pagani, F.D., et al., *Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(5): p. 879-88.

122. Menasche, P., *Skeletal myoblasts as a therapeutic agent*. Prog Cardiovasc Dis, 2007. **50**(1): p. 7-17.
123. Gavira, J.J., et al., *Autologous skeletal myoblast transplantation in patients with nonacute myocardial infarction: 1-year follow-up*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(4): p. 799-804.
124. Lucariello, R.J., et al., *Sensitivity and specificity of left ventricular ejection fraction by echocardiographic automated border detection: comparison with radionuclide ventriculography*. Clin Cardiol, 1997. **20**(11): p. 943-8.
125. Häusler, H.J., et al., *[Echocardiographic online quantification of left ventricular systolic function in children: comparison with conventional off-line determination]*. Z Kardiol, 2000. **89**(10): p. 906-13.
126. Dib, N., et al., *Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: four-year follow-up*. Circulation, 2005. **112**(12): p. 1748-55.
127. Menasche, P., et al., *The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation*. Circulation, 2008. **117**(9): p. 1189-200.
128. *Clinical Trial News Release 9 - Implanting muscle cells to treat heart failure seems safe, promising*. American Heart Association Scientific Sessions Late-Breaking News. 2006, Zugriff November 2006; Available from: <http://scientificsessions.americanheart.org/portal/scientificsessions/ss/lbctnewsrelease20069>.
129. Siminiak, T., et al., *Percutaneous trans-coronary-venous transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment: the POZNAN trial*. Eur Heart J, 2005. **26**(12): p. 1188-95.
130. Ince, H., et al., *[Percutaneous transplantation of autologous myoblasts in ischemic cardiomyopathy]*. Herz, 2005. **30**(3): p. 223-31.
131. Siminiak, T., et al., *Autologous skeletal myoblast transplantation for the treatment of postinfarction myocardial injury: phase I clinical study with 12 months of follow-up*. Am Heart J, 2004. **148**(3): p. 531-7.
132. Saha, M. and A. Ferro, *Cardiac stem cell therapy: present and future*. Br J Clin Pharmacol, 2006. **61**(6): p. 727-9.
133. Kuethe, F., et al., *Autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in chronic ischemic cardiomyopathy in humans*. Int J Cardiol, 2005. **100**(3): p. 485-91.
134. Kuethe, F., et al., *Lack of regeneration of myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans with large anterior myocardial infarctions*. Int J Cardiol, 2004. **97**(1): p. 123-7.
135. Fernandez-Aviles, F., et al., *Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction*. Circ Res, 2004. **95**(7): p. 742-8.
136. Martin-Rendon, E., et al., *Stem cell treatment for acute myocardial infarction*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(4): p. CD006536.
137. Martin-Rendon, E., et al., *Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review*. Eur Heart J, 2008. **29**(15): p. 1807-18.
138. Charwat, S., et al., *Role of adult bone marrow stem cells in the repair of ischemic myocardium: current state of the art*. Exp Hematol, 2008. **36**(6): p. 672-80.
139. Schannwell, C.M., *[Stem cell therapy for cardiovascular diseases. Experiences in Dusseldorf]*. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133 Suppl 8**: p. S274-9.
140. Herreros, J., et al., *Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction*. Eur Heart J, 2003. **24**(22): p. 2012-20.
141. Leobon, B., et al., *Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(13): p. 7808-11.

142. Cleland, J.G., et al., *Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE*. Eur J Heart Fail, 2006. **8**(1): p. 105-10.
143. Ulmer, H.V. *Über das Unglück mit den Mittelwerten*. Koepchen, HP zitiert bei Ulmer, HV. 2002 [Zugriff am 14. 2. 2010]; Available from: <http://www.uni-mainz.de/FB/Sport/physio/pdf/331EisMittelw.pdf>.
144. Britten, M.B., et al., *Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. Circulation, 2003. **108**(18): p. 2212-8.
145. Mandawat, M.K., et al., *Heart rate variability in left ventricular hypertrophy*. Br Heart J, 1995. **73**(2): p. 139-44.
146. Schueller, P.O., et al., *Intracoronary autologous bone marrow cell transplantation beneficially modulates heart rate variability*. Int J Cardiol, 2007. **119**(3): p. 398-9.
147. Yang, X.P., et al., *Echocardiographic assessment of cardiac function in conscious and anesthetized mice*. Am J Physiol, 1999. **277**(5 Pt 2): p. H1967-74.
148. Roth, D.M., et al., *Impact of anesthesia on cardiac function during echocardiography in mice*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002. **282**(6): p. H2134-40.
149. Bogaert, J. and F.E. Rademakers, *Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. **280**(2): p. H610-20.
150. Stamm, R.B., et al., *Two-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular ejection fraction: prospective analysis of what constitutes an adequate determination*. Am Heart J, 1982. **104**(1): p. 136-44.
151. Myerson, S.G., et al., *Left ventricular mass: reliability of M-mode and 2-dimensional echocardiographic formulas*. Hypertension, 2002. **40**(5): p. 673-8.
152. Magorien, D.J., et al., *Assessment of left ventricular pressure-volume relations using gated radionuclide angiography, echocardiography, and micromanometer pressure recordings. A new method for serial measurements of systolic and diastolic function in man*. Circulation, 1983. **67**(4): p. 844-53.
153. Higgins, C.B., *Which standard has the gold?* J Am Coll Cardiol, 1992. **19**(7): p. 1608-9.
154. Theil, F., et al., *Standortbestimmung 3-D-Echokardiografie*. Brandenburgisches Ärzteblatt, 2006. **16**(2): p. 50-52.
155. Heuschmid, M., et al., *[Left ventricular functional parameters using ECG-gated multidetector spiral CT in comparison with invasive ventriculography]*. Rofo, 2003. **175**(10): p. 1349-54.
156. Freeman, A.P., et al., *Regional left ventricular wall motion assessment: comparison of two-dimensional echocardiography and radionuclide angiography with contrast angiography in healed myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1985. **56**(1): p. 8-12.
157. Joffe, S.W., et al., *Are ejection fraction measurements by echocardiography and left ventriculography equivalent?* Am Heart J, 2009. **158**(3): p. 496-502.
158. Rominger, M.B., et al., *[Left ventricular heart volume determination with fast MRI in breath holding technique: how different are quantitative heart catheter, quantitative MRI and visual echocardiography?]*. Rofo, 2000. **172**(1): p. 23-32.
159. Khand, A.U., D. Motherwell, and G. Mccurach, *Assessing left ventricular systolic function in atrial fibrillation: blinded comparison of echocardiography and radionuclide ventriculography*. Eur Heart J 2007. **28**(Supplement 1): p. 172.
160. Naik, M.M., et al., *Correspondence of left ventricular ejection fraction determinations from two-dimensional echocardiography, radionuclide angiography and contrast cineangiography*. J Am Coll Cardiol, 1995. **25**(4): p. 937-42.
161. Lunde, K., et al., *Exercise capacity and quality of life after intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction: results*

- from the Autologous Stem cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction (ASTAMI) randomized controlled trial. *Am Heart J*, 2007. **154**(4): p. 710 e1-8.
162. Johnson, A.D., et al., *Assessment of left ventricular function in severe aortic regurgitation*. *Circulation*, 1976. **54**(6): p. 975-9.
 163. Sakka, S.G., et al., *Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis*. *Br J Anaesth*, 2007. **99**(3): p. 337-42.
 164. Moss, A.J., et al., *Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(12): p. 877-83.
 165. Borow, K.M., et al., *End-systolic volume as a predictor of postoperative left ventricular performance in volume overload from valvular regurgitation*. *Am J Med*, 1980. **68**(5): p. 655-63.
 166. Mock, M.B., et al., *Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry*. *Circulation*, 1982. **66**(3): p. 562-8.
 167. Arnlov, J., et al., *A Doppler-derived index of combined left ventricular systolic and diastolic function is an independent predictor of cardiovascular mortality in elderly men*. *Am Heart J*, 2005. **149**(5): p. 902-7.
 168. Dujardin, K.S., et al., *Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*, 1998. **82**(9): p. 1071-6.
 169. Ades, P.A., et al., *Determinants of disability in older coronary patients*. *Am Heart J*, 2002. **143**(1): p. 151-6.
 170. Szabo, B.M., et al., *Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*, 1997. **79**(7): p. 978-80.
 171. Juilliere, Y., et al., *Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy*. *Eur Heart J*, 1997. **18**(2): p. 276-80.
 172. Anker, S.D., et al., *Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure*. *Lancet*, 1997. **349**(9058): p. 1050-3.
 173. Taffet, G.E., et al., *Survival of elderly men with congestive heart failure*. *Age Ageing*, 1992. **21**(1): p. 49-55.
 174. Rickenbacher, P.R., et al., *Transplant candidates with severe left ventricular dysfunction managed with medical treatment: characteristics and survival*. *J Am Coll Cardiol*, 1996. **27**(5): p. 1192-7.
 175. Wilson, J.R., et al., *Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity*. *J Am Coll Cardiol*, 1983. **2**(3): p. 403-10.
 176. Myers, J., et al., *Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure*. *Ann Intern Med*, 1998. **129**(4): p. 286-93.
 177. Bittner, V., et al., *Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction*. SOLVD Investigators. *Jama*, 1993. **270**(14): p. 1702-7.
 178. Jacob, R. and G. Kissling, *Ventricular pressure-volume relations as the primary basis for evaluation of cardiac mechanics. Return to Frank's diagram*. *Basic Res Cardiol*, 1989. **84**(3): p. 227-46.
 179. Westermann, D., et al., *Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction*. *Circulation*, 2008. **117**(16): p. 2051-60.
 180. Sanderson, J.E., *Heart failure with a normal ejection fraction*. *Heart*, 2007. **93**(2): p. 155-8.
 181. Vasan, R.S., et al., *Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort*. *J Am Coll Cardiol*, 1999. **33**(7): p. 1948-55.

182. Scharhag, J., et al., *[Competitive sports and dilated cardiomyopathy: the case of a 32-year-old soccer player with ventricular tachycardia]*. Dtsch Med Wochenschr, 2003. **128**(4): p. 141-4.
183. Khand, A.U., et al., *The assessment of autonomic function in chronic atrial fibrillation: description of a non-invasive technique based on circadian rhythm of atrioventricular nodal functional refractory periods*. Europace, 2006. **8**(11): p. 927-34.
184. Elefteriades, J.A., et al., *Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(5): p. 1411-7.
185. Perin, E.C., et al., *Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy*. Circulation, 2004. **110**(11 Suppl 1): p. II213-8.
186. Matre, K., et al., *Local myocardial function following coronary occlusion in cats. Effect on non-ischaemic regions*. Clin Physiol, 1987. **7**(6): p. 511-23.
187. Sasayama, S., et al., *Modification of regional function of ischaemic myocardium by the alteration of arterial pressure in dogs*. Cardiovasc Res, 1980. **14**(2): p. 93-102.
188. Grong, K. and J. Westby, *Early restoration of cardiac function in hearts with acute regional ischaemia. The importance of beta-adrenergic stimulation*. Acta Physiol Scand Suppl, 1991. **599**: p. 117-24.
189. Roberts, C.S., et al., *Early and late remodeling of the left ventricle after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1984. **54**(3): p. 407-10.
190. Lamas, G.A. and M.A. Pfeffer, *Increased left ventricular volume following myocardial infarction in man*. Am Heart J, 1986. **111**(1): p. 30-5.
191. Fraccarollo, D., et al., *Improvement in left ventricular remodeling by the endothelial nitric oxide synthase enhancer AVE9488 after experimental myocardial infarction*. Circulation, 2008. **118**(8): p. 818-27.
192. Shiina, A., et al., *Prognostic significance of regional wall motion abnormality in patients with prior myocardial infarction: a prospective correlative study of two-dimensional echocardiography and angiography*. Mayo Clin Proc, 1986. **61**(4): p. 254-62.
193. Abdel-Latif, A., et al., *Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis*. Arch Intern Med, 2007. **167**(10): p. 989-97.
194. Montalescot, G., et al., *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction*. N Engl J Med, 2001. **344**(25): p. 1895-903.
195. Stone, G.W., et al., *Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction*. N Engl J Med, 2002. **346**(13): p. 957-66.

8 Abkürzungsverzeichnis

2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
Abb.	Abbildung
AC-133	Hämatopoetischer Stammzellmarker
ANP	Atrial natriuretisches Peptid
AS	Aortenklappenstenose
ASTAMI	Autologous Stem-Cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMC	Progenitorzellen des Knochenmarks – bone marrow stem cell
BMI	Body mass index
BMSC	Progenitorzellen des Knochenmarks – bone marrow stem cell
BOOST	Bone Marrow Transfer to Enhance ST-Elevation Infarct Regeneration
Ca ²⁺	Kalzium
CT	Computertomographie
CPC	Circulating progenitor cell
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
dP/dt _{max}	Maximum der intraventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit
ECS	Embryonale Stammzellen - embryonic stem cell
ED	Enddiastolische
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Auswurfraction, Ejektionsfraction - ejection fraction
EPC	Endotheliale Progenitorzelle - endothelial progenitor cell
ESPVR	Endsystolische und enddiastolische Druck-Volumen Beziehungen
ESC	Embryonale Stammzellen - embryonic stem cell
ESV	Endsystolisches Volumen
FS	Verkürzungsfraction = fractional shortening
FU	Nachbeobachtung = follow up
h	Stunde = hour
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
HRV	Herzfrequenzvariabilität
IACT	Regeneration of Human Infarcted Heart Muscle by Intracoronary Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Chronic Coronary Artery Disease
i.c.	Intrakoronar
i.m.	Intramyokardial
I/R	Ischämie und Reperfusion
Kap.	Kapitel
k.A.	keine Angaben
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	linker Vorhof
LV	linksventrikuläre
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction

$LVP_{\max} / ESV$	Ratio von systolischen Blutdruck und dem endsystolischen Volumen
LVV	Linksventrikuläres Volumen
MAGIC	Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy
MAPC	Multipotente adulte Progenitorzellen
mean V_{cf}	Mittlere zirkumferentielle Faserverkürzungsgeschwindigkeit
MI	Myokardinfarkt
MNSER	Mean normalized systolic ejection rate
MPAC	Multipotente adulte Progenitorzellen
MPI	Tei-Doppler-Index = myocardial performance index
MSC	Mesenchymale Progenitorzellen
MSCT	Mehrschicht-Computertomographie (= Multislice-CT)
MSER	Mean normalized systolic ejection rate
MNSAR	Mittlere normalisierte systolische Auswurfrate
MR	Mitralregurgitation
MRI	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MWS	Midwall fractional shortening – vgl. Verkürzungsfraction
n	Anzahl
Nr.	Nummer
n.s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PCI	Perkutane Koronararterien-Intervention - percutaneous coronary intervention
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTCA	Percutane transluminale koronare Angioplastie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
REPAIR-AMI	Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction
RNVG	Radionuklidventrikulographie
SM	Skelettmyoblasten
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
STEMI	Myokardinfarkt -ST elevation myocardial infarction
SV	Schlagvolumen
Tab	Tabelle
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TOPCARE-AMI	The Transplantation of Progenitor Cells And Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction
max Vo_2	Peak der maximalen Sauerstoffaufnahme-fähigkeit
V_{cf}	Zirkumferentielle Faserverkürzungsgeschwindigkeit
vgl.	Vergleiche
vs.	versus
WMSI	Wandbewegungsindex - wall motion score index
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

9 Danksagung

Für die fachliche Betreuung und das in mich gesetzte Vertrauen gilt mein allergrößter Dank Prof. Dr. Schipke, der durch die interessante Aufgabenstellung und seine unermüdliche Unterstützung diese Arbeit möglich gemacht hat.

Mein Dank geht zudem an Herrn Univ.- Prof. Dr. med. Kelm, der sich freundlicherweise bereit erklärte, das Korreferat für diese Arbeit zu übernehmen.

Meiner Familie gilt der Dank, mich in jeder Lebenslage unterstützt zu haben und ohne die das Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.

Meine Freunde Maren und Florian haben mich durch ihre liebevolle und lebendige Anteilnahme an dieser Arbeit immer motiviert und unterstützt.

10 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name	Ramella
Vorname	Sarah
Geburtsdatum / -Ort	23.03.1983 in Neuss

Schule

1989 – 1993	Grundschule Hoisten, Neuss
1993 – 2002	Quirinus-Gymnasium Neuss
2002	Abschluss mit der allgemeinen Hochschulreife

Studium

10/2002	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Herbst 2004	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung: Physikum
2008 - 2009	Praktisches Jahr - Marienhospital Düsseldorf 1. Tertial - Marienhospital Düsseldorf, Innere Medizin 2. Tertial - Spital Männedorf (Schweiz), Anästhesie - Wahlfach 3. Tertial - Marienhospital Düsseldorf, Chirurgie
Frühjahr 2009	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2009	Assistenzärztin in der Anästhesie des Johanniter-Krankenhauses in Bonn

Abstract

Wert der Auswurffraktion in der Klinik und der Progenitorzellforschung

Die Auswurffraktion (EF) hat im klinischen Alltag einen hohen Stellenwert. Wird die EF als Routineparameter zur Evaluation der Herzfunktion eingesetzt, müssen Einschränkungen der Aussagekraft berücksichtigt werden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob die Verwendung der EF als Parameter zur Erfolgsbeurteilung von Studien in der Herzforschung geeignet ist. Dafür werden zunächst physiologische und pathologische Einflussfaktoren auf das Verhalten der EF gezeigt, sowie die Einflüsse und Fehlermöglichkeiten durch verschiedene Methoden zur Messung der ventrikulären Volumina.

Im Anschluss werden tierexperimentelle und klinische Studien aus dem Bereich der Progenitorzelltherapie vorgestellt. In diesen Studien wurden Zellen aus dem Knochenmark (BMC), Blut (CPCs) oder Skelettmuskel (SMs) in Herzmuskelgewebe transplantiert und die EF als Endpunkt zur Erfolgsbemessung der Therapie genutzt.

In der Diskussion werden die vorgestellten Progenitorzellstudien unter Berücksichtigung der zeitlichen EF-Verläufe und potentiellen Einflussfaktoren miteinander verglichen, sowie die sich daraus ergebenden Konsequenzen für herzkranken Patienten angesprochen: Studien, deren Erfolg anhand der EF bemessen wurden, hatten unterschiedliche und auch widersprüchliche Ergebnisse. Die meisten EF-Zunahmen lagen im einstelligen Prozentbereich, und außer bei einer Studie konnte kein über 12 Monate anhaltender positiver Effekt auf die EF nachgewiesen werden. Dabei bleibt unklar, welche Mechanismen einen Erfolg herbeigeführt hatten, und welchen klinischen Nutzen der Therapieeffekt für den Patienten hatte.

Die Größe der EF wird durch viele Parameter, z.B. hämodynamische Größen, beeinflusst. Derartige 'Störgrößen' wurden in den meisten der vorgestellten Studien nur unzureichend beachtet. So scheint die alleinige Anwendung der EF als Endpunkt der Progenitorzelltransplantation nicht auszureichen. Große multizentrische Studien sind zu fordern, die den Therapieerfolg nicht nur anhand der EF, sondern systematisch und in Kombination mit weiteren Parametern beschreiben.

Schlussfolgernd muss die Verwendung der EF zur Evaluation eines neuen Therapieverfahrens kritisiert werden. Das heißt nicht, dass die EF wertlos ist. Es bleibt aber die Aufgabe der Anwender, die Daten zusammen mit anderen Größen kritisch zu evaluieren. In Hinblick auf die therapeutische Verwendung von Progenitorzellen müssen weitere Untersuchungen klären helfen, welchen Nutzen Patienten von einer nach Prozenten gemessenen EF-Verbesserung haben.