

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Perkutane intramyokardiale Therapie mittels
NOGA**

Gyöngyösi M, Beran G, Glogar HD, Lang I
Sperker W, Strehlow C

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2004; 11 (Supplementum B)
22-24*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Perkutane intramyokardiale Therapie mittels NOGA

M. Gyöngyösi, C. Strehblow, W. Sperker, G. Beran, I. Lang, D. Glogar

■ Zusammenfassung

Neben den Bestrebungen, Neoangiogenese in chronisch ischämischem Myokard über genbasierte Therapie zur Prävention einer Herzinsuffizienz zu erreichen, zielt die zellbasierte perkutane intramyokardiale Therapie mit Stammzellen und autologen Myoblasten auf eine direkte Verbesserung der Ventrikelfunktion ab. Die ersten klinischen Erfahrungen der katheterbasierten intramyokardialen Injektion von autologen Skelettmyoblasten zeigten eine signifikante Verbesserung der Linksventrikelfunktion von ischämisch geschädigten Herzen. Mit dem Vorteil von Knochenmarksstammzellen, sich in Endothel- und Muskelzellen differenzieren zu können, wurden autologe Knochenmarksstammzellen von endokardialer Seite mit dem NOGA-Injektionskathetersystem bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie injiziert. Vier Monate nach der Therapie verbesserte sich die globale Linksventrikelfunktion signifikant. Die Open label-Studie mit Injektion von autologen Knochenmarkszellen in hypokontraktile myokardiale Gebiete in der subakuten Phase eines Myokardinfarktes zeigte bei den ersten Patienten das Potential der katheterbasierten Zelltherapie, um ventrikuläres Remodelling nach Myokardinfarkt zu verhindern.

■ Einleitung

Es gibt viele Patienten, die an chronischer Angina pectoris oder therapierefraktärer Herzinsuffizienz leiden, aber nicht für chirurgische oder perkutane Interventionen geeignet sind. Diese Patienten könnten von neuen Therapien zur myokardialen Regeneration, die die Erhöhung der lokalen myokardialen Durchblutung in ischämisches Gebiet oder die Verbesserung der Pumpfunktion durch Erneuerung von Herzmuskelzellen beinhalten könnten, profitieren.

■ Perkutaner Zugang der transmyokardialen Therapie

Mittels des endokardialen Zugangs ist es möglich, unter Verzicht einer Generalanästhesie und einer reduzierten Hospitalisierungszeit im Vergleich zu chirurgischen Therapien eine ausreichende Menge an angio- und/oder myogenetischen Faktoren (Gene oder Wachstumsfaktoren) zu applizieren, wobei die Verweildauer der Substanzen im Myokard länger andauert als bei einer koronaren Gabe. Von den zwei perkutanen endokardialen Therapiemethoden (endokardiales Mapping mittels NOGA bzw. röntgengesteuerte Navigation) hat sich das NOGA-Mapping und Injektionssystem als die bevorzugte Methode herausgestellt, da einerseits eine geringe Durchleuchtungszeit notwendig ist, andererseits im Katheterlabor online zwischen vitalem und nichtvitalem Myokard unterschieden werden kann. Des weiteren ist es ein zielgenauer und selektiver Zugang, d. h., es beinhaltet ein intrinsisches Referenzsystem, in dem die Vitalitätskarte und die Behandlungspunkte überlagert und in einer 3D-Karte dargestellt sind [1, 2].

Die initialen *In-vitro*- und *In-vivo*-Validierungsstudien über das diagnostische endokardiale Mapping haben die Zuverlässigkeit und hohe Reproduzierbarkeit des NOGA-Systems, die myokardiale Vitalität und segmentale Wandbewegungsstörungen zu bestimmen, gezeigt [3–6].

Die Komponenten des NOGA-Systems (das dreieckige „location pad“ mit an den Ecken angeordneten Spulen, die ein extrem schwaches elektromagnetisches Feld von 5×10^{-6} bis 5×10^{-5} Tesla erzeugen, ein fixer Referenzkatheter, der ebenfalls einen kleinen elektromagnetischen Sensor enthält, ein Mappingkatheter mit einer beweglichen Spitze mit dem Positions- sowie dem Spannungssensor und die NOGA Silicon Graphics Workstation) stellen online ein 3D-Modell des linken Ventrikels dar. Indem die bewegliche Spitze des Mappingkatheters an verschiedene linksventrikuläre endokardiale Orte bewegt wird, errechnet die NOGA Workstation 2 farbkodierte Karten des linken Ventrikels: die endokardiale „voltage map“, welche die myokardiale elektrische Aktivität anzeigt, und die „local linear shortening map“ zur Bestimmung der regionalen linksventrikulären Funktion. Die Möglichkeit der exakten Positionierung der Katheterspitze an der endokardialen Oberfläche hat zur Entwicklung des NOGA-Injektionssystems geführt, in welches eine rückziehbare 27G-Nitinolnadel zur perkutanen endokardialen Injektion von verschiedenen Substanzen zur zell- oder genbasierten angio- bzw. myogenetischen Therapie integriert ist.

■ Intramyokardiale NOGA-Therapiestrategien zur Verbesserung der Linksventrikelfunktion

Kornowski et al. publizierten das erste Tiermodell mit perkutanen intramyokardialen Ad-VEGF-Injektionen bei Schweinen und zeigten damit eine Verbesserung der regionalen Ventrikelfunktion im Injektionsbereich [7]. Vale et al. demonstrierten im Schweinemodell die Sicherheit und Effektivität des perkutanen myokardialen Gentransfers im normalen und ischämischen Myokard [8]. Der Arbeitsgruppe rund um Isner gelang es, den ersten Bericht über 6 „no-option“-Patienten zu publizieren, die mittels einer nackten Plasmid-DNA behandelt worden waren, die für den vascular endothelial growth factor (VEGF) kodierte [9]. Isner et al. publizierten auch die ersten Machbarkeits- und Sicherheitsstudien an einer größeren Anzahl von Patienten über die NOGA-gesteuerte perkutane Applikation von VEGF-kodierenden Genen [9, 10].

EUROINJECT-ONE ist die größte randomisierte kontrollierte Studie, bei der mittels des NOGA-Systems ein für VEGF-165-kodierendes Plasmid im Vergleich zu einem Placebo-Plasmid in das ischämische Myokard von 80 „no-option“-Patienten injiziert wurde. Dabei zeigte sich bei den behandelten Patienten eine Verbesserung der regionalen Wandbewegung in den ischämischen Myokardgebieten, quantitativ meßbar an einer Verbesserung der local linear shortening-Daten aus dem NOGA-System [11] wie auch an der Ver-

besserung der ventrikulographisch gemessenen segmentalen Wandbewegung (noch nicht publiziert). Die vorliegenden Daten lassen darauf schließen, daß mittels einer perkutanen Gentherapie eine Verbesserung der Funktion von chronisch ischämischem Myokard erreicht werden kann und daß dadurch bei Patienten mit schwerer, diffuser koronarer Herzkrankheit die Verschlechterung der Linksventrikelfunktion bis hin zur Herzinsuffizienz verhindert oder zumindest verlangsamt werden kann.

Während sich die Gentherapie primär bemüht, eine Neoangiogenese in chronisch ischämischen Myokardgebieten zu erzielen, verspricht man sich von der perkutanen Injektion von Stammzellen bzw. autologen Myoblasten primär die Verbesserung der Linksventrikelfunktion. Menache et al. injizierten erstmals im Rahmen von Operationen am offenen Herzen autologe Myoblasten in hypokinetische Myokardgebiete und wiesen mit dieser Methode eine Verbesserung von Wandbewegungsstörungen nach. Animierte von diesen ersten positiven Ergebnissen, wurde die Entwicklung von katheterbasierenden Techniken zur Implantation von Zellen vorangetrieben.

Im Schweinmodell zeigten Chazaud et al., daß eine erfolgreiche Implantation einer großen Zahl autologer Myoblasten mittels des NOGA-Systems machbar ist. Obwohl mehrkernige Myotubuli im Sinne von umgewandelten Myoblasten im Myokard nachweisbar waren, wiesen die Autoren darauf hin, daß angenommen werden muß, daß bis zu 90 % der Myoblasten die Injektion nicht überlebt hatten. Entsprechend betonten die Autoren daher, daß eine intensive Vorbehandlung der Myoblasten die durch die Injektion über Katheter und Nadel induzierten Schäden an den Zellen reduzieren könnte – überlebende Zellen hatten sich nämlich zu dicht gepackten Zellhaufen mit mononukleären myogenen Zellen im Myokard entwickelt [13].

Erst kürzlich erschien die erste Publikation über die klinischen Ergebnisse von intramyokardialen Injektionen autologer Myoblasten zur Behandlung der ischämischen Kardiomyopathie [14]. Die globale Linksventrikelfunktion verbesserte sich dabei von 36 auf 41 % ($p = 0,009$), MR-Untersuchun-

gen zeigten weiters eine Verdickung der Ventrikelwand in den behandelten Gebieten drei Monate nach der Injektion. Bei einem Patienten wurde die Implantation eines Defibrillators wegen ventrikulärer Tachykardien notwendig [14].

Da sich Knochenmarkszellen sowohl in Endothel- wie auch in Muskelzellen differenzieren können, applizierten Perin et al. im Rahmen einer nichtrandomisierten, offenen Studie autologe Stammzellen mit Hilfe des NOGA-Systems in das Myokard von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie [15]. Zwei Monate nach dieser Behandlung waren eine Verkleinerung der reversiblen Myokardgebiete sowie eine Verbesserung der Linksventrikelfunktion im Vergleich zu den Untersuchungen vor der Injektion wie auch gegenüber der Kontrollgruppe nachweisbar. Nach vier Monaten hatten sich eine Verbesserung der linksventrikulären Auswurfraction von 20 auf 29 % ($p = 0,003$) sowie eine Reduktion des endsystolischen Volumens von 174,1 auf 133,5 ml ($p = 0,03$) ergeben. Entsprechend zeigte sich auch eine Verbesserung der local linear shortening von 5,7 auf 10,8 % ($p = 0,0005$) [15]. Ein Jahr nach der Behandlung war immer noch eine verbesserte Belastbarkeit der Patienten nachweisbar [16].

Langzeitergebnisse (23 ± 6 Monate) nach der Injektion autologer Stammzellen bei Patienten mit höchstgradiger koronarer Herzkrankheit mit NYHA 2,8 $\pm$ 0,5 zeigten eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse, der Angina-pectoris-Symptomatik, der Dyspnoe sowie der Lebensqualität [17], wie auch eine signifikante Verbesserung der myokardialen Durchblutung bei 9 von 12 Patienten. Eine signifikante Verbesserung der Linksventrikelfunktion war bei diesen Patienten jedoch nicht nachweisbar [17].

Sechs Monate nach der Injektion autologer Stammzellen in hypokinetische Myokardgebiete in der subakuten Phase nach einem Herzinfarkt (d. h. mindestens 3 Wochen nach dem Infarkt), zeigte sich bei den ersten Patienten eine Verbesserung der Vitalität und Durchblutung im Rahmen einer prospektiven, nichtrandomisierten Studie am AKH Wien (Abb. 1), was auf einen möglichen Effekt der katheterbasierenden Zelltherapie zur Prävention des ventrikulären Remodellings schließen läßt.

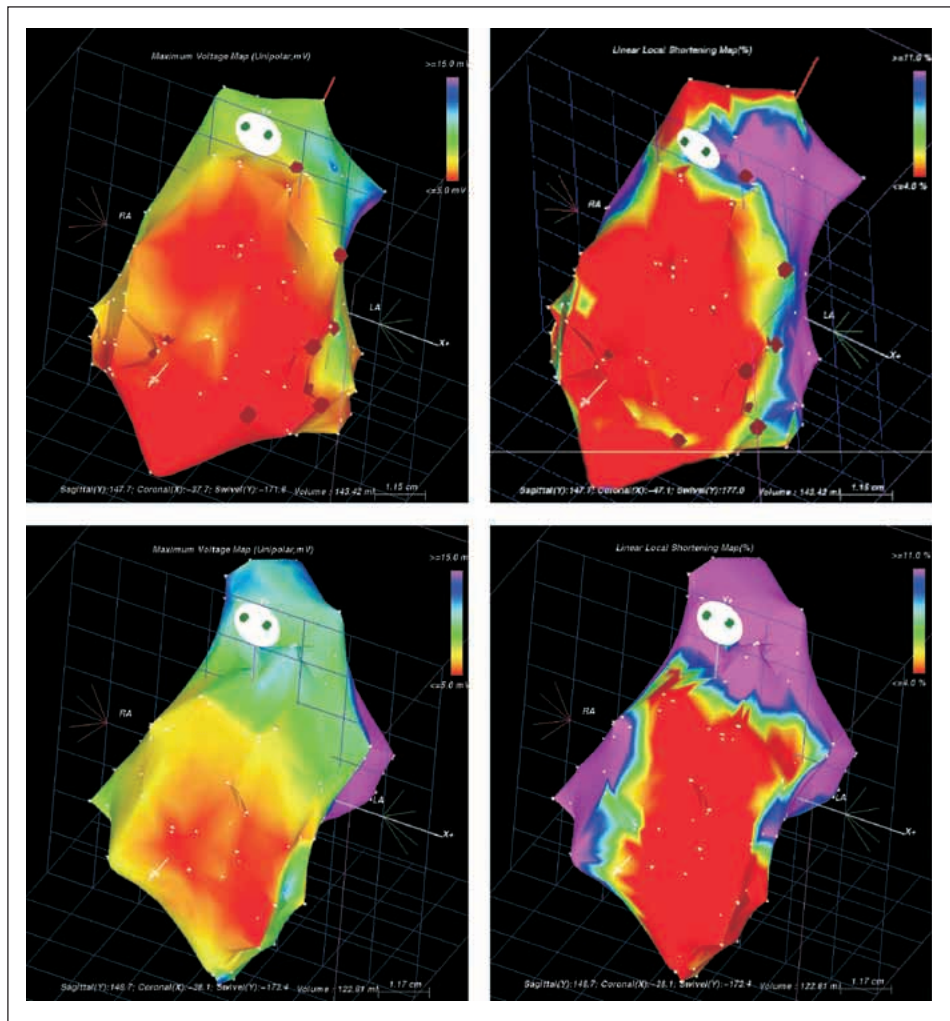


Abbildung 1: NOGA; endokardiales Mapping und NOGA-gesteuerte Stammzelleninjektionstherapie bei einem Patienten 6 Wochen nach Vorderwandinfarkt. Oben: Voltage-Karte (links): ausgedehnter Vorderwandinfarkt (rot), „local linear shortening (LLS)“-Karte (rechts): im größten Teil akinetische Myokardareale in der Vorderwand (rot); braune Punkte zeigen die Stammzelleninjektionsstelle. Unten: Voltage-Karte (links) und LLS-Karte (rechts) weisen eine Verbesserung der Myokardvitalität und -bewegung an der Randzone des Infarktes auf.

Schlußfolgerung

Anhand der ersten vorliegenden Studien über perkutane intramyokardiale Gen- bzw. Stammzelleninjektionen mittels NOGA-System konnten die Machbarkeit, Sicherheit und mögliche Effektivität dieser Therapiestrategien zur Behandlung chronischer Myokardischämie und eingeschränkter Linksventrikelfunktion nachgewiesen werden.

Literatur:

1. Ben Haim SA, Osadchy D, Schuster I, et al. Nonfluoroscopic, in vivo navigation and mapping technology. *Nat Med* 1996; 2: 1393–5.
2. Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart: in vitro and in vivo accuracy results. *Circulation* 1997; 95: 1611–22.
3. Kornowski R, Hong MK, Leon MB. Comparison between left ventricular electromechanical

- mapping and radionuclide perfusion imaging for detection of myocardial viability. *Circulation* 1998; 98: 1837–41.
4. Koch KC, vom Dahl J, Wenderdel M, et al. Myocardial viability assessment by endocardial electroanatomic mapping: comparison with metabolic imaging and functional recovery after coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 91–8.
5. Gyöngyösi M, Sochor H, Khorsand A, et al. Online myocardial viability assessment in the catheterization laboratory via NOGA

- electroanatomic mapping. Quantitative comparison with thallium-201 uptake. *Circulation* 2001; 104: 1005–11.
6. Botker HE, Lassen JF, Hermansen F, et al. Electromechanical mapping for detection of myocardial viability in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 1631–7.
7. Kornowski R, Fuchs S, Tio FO, et al. Evaluation of the acute and chronic safety of the biosense injection catheter system in porcine hearts. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 48: 447–53.

8. Vale PR, Losordo DW, Tkebuchava T, et al. Catheter-based myocardial gene transfer utilizing nonfluoroscopic electromechanical left ventricular mapping. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 246–54.

9. Vale PR, Losordo DW, Miliken CE, et al. Randomized, single-blind, placebo-controlled pilot study of catheter-based myocardial gene transfer for therapeutic angiogenesis using left ventricular electromechanical mapping in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 2138–43.

10. Losordo DW, Vale PR, Hendel RC, et al. Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2002; 105: 2012–8.

11. Gyöngyösi M, Jorgensen E, Kastrup J, et al. Local wall motion improves 3 months after percutaneous intramyocardial injection of plasmid VEGF-165 in patients with chronic myocardial ischemia. Final report from the NOGA Core Lab of the EUROINJECT-ONE Multicenter study. *Circulation* 2003; 108: 443.

12. Menasché P, Hagege AA, Scorsin M. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001; 357: 279–280.

13. Chazaud B, Hittinger L, Sonnet C, et al. Endoventricular porcine autologous myoblast transplantation can be successfully achieved with minor mechanical cell damage. *Cardiovasc Res* 2003; 58: 444–50.

14. Smits PC, van Geuns RJM, Poldermans D, 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: 2063–9.

15. Perin EC, Dohmann HFR, Borojevic R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2294–302.

16. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. One-year follow-up of transmyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 99A.

17. Tse HF, Thammar S, Kwong YL, et al. Long-term clinical outcome of catheter-based intramyocardial autologous bone marrow cells implantation in patients with end-stage coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 39A.

18. Beran G, Glogar D, Lang I. Improved myocardial viability following intramyocardial autologous bone marrow injection after acute myocardial infarction. *Heart* 2003; 89: 930.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. med.

Mariann Gyöngyösi

Universitätsklinik für

Innere Medizin II

Klinische Abteilung

für Kardiologie

1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: mariann.

gyongyosi@univie.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung