

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Stammzelltherapie bei PAVK

Kopp CW, Gschwandtner M, Minar E

Steiner-Böcker S

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2005;

2 (3), 12-15

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEODATABASE/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD Dezember 2024

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102), Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guaragalactomanan (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
PHARMA

Stammzelltherapie bei PAVK

Ch. W. Kopp, S. Steiner-Böcker, M. Gschwandtner, E. Minar

Kurzfassung: Die autologe Stammzelltransplantation zur Induktion therapeutischer Angiogenese stellt eine potentiell beinerhaltende Therapieoption bei chronisch kritischer Extremitätenischämie bei Patienten ohne chirurgische oder interventionelle Revaskularisationsmöglichkeit dar.

Die folgende Übersicht soll das zugrundeliegende Konzept dieses Therapieansatzes und klinische Richtlinien für die Ausschöpfung des angiogenetischen Po-

tentials von Knochenmarkstammzellen vorstellen. Im Ausblick werden die „Stammzell-Mobilisation“ und das gezielte „Homing“ als Alternative zur Stammzelltransplantation umrissen.

Abstract: Stem Cell Therapy in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease. Autologous bone marrow (BM)-derived stem cell therapy for the induction of therapeutic angiogenesis is a potentially

limbsaving strategy in patients with chronic limb ischemia and no surgical or interventional option for revascularisation. This review shall present the underlying therapeutic concept and clinical guidelines how to gain profit of the angiogenic potential of BM-derived stem cells. Finally, stem cell mobilization and targeted homing will be discussed as a potential alternative to BM-derived stem cell transplantation. **Z Gefäßmed 2005; 2 (3): 12–5.**

■ Einleitung

Der akute oder chronische Arterienverschluss stellt das natürliche Endstadium im Prozeß der Arteriosklerose dar. Während in den Koronararterien die arterielle Okklusion mit refraktären Angina-pectoris-Beschwerden, Symptomen des akuten Myokardinfarkts oder Tod durch Pumpversagen einhergeht, klagt der Patient mit peripher-arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) über Claudicatiobeschwerden mit Verkürzung der Gehstrecke bis hin zum Ruheschmerz. Zusätzlich können trophische Störungen wie Ulzera und Gangrän die gesamte Extremität und damit den Patienten vital gefährden.

Eine Vermehrung des Blutflusses in kleinen Kollateralfäßen – der typische Kompensationsmechanismus bei Gefäßverschluss – und das Reifen solcher Kollateralen zu größeren Kapazitätsgefäßen (Arteriogenese) ist in der Peripherie deutlich effizienter als im koronaren Stromgebiet und kann mit der Zeit den Fluß in den obstruierten nativen Kapazitätsgefäßen vollkommen ersetzen. Dennoch schreiten in einem kleinen Prozentsatz der Patienten die Symptome der PAVK trotz Kollateralentwicklung durch Gehtraining fort. In diesen Fällen ist die chirurgische oder interventionelle Revaskularisation indiziert. Da beide Verfahren mit relativ hohen Reokklusionsraten verbunden sind, besteht für einen kleinen Prozentsatz der Patienten der Bedarf an alternativen Therapieoptionen zur symptomatischen und funktionellen Verbesserung der chronisch-kritischen Beinischämie. Pharmakologische Therapieansätze wie jene mit Cilostazol oder Prostaglandin E1 zeigten eine Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke, wenngleich der genaue Wirkmechanismus nicht bekannt ist [1]. Eine andere Therapiestrategie stellt die Induktion der Gefäßneubildung (Neoangiogenese) durch Stammzellen dar.

■ Hintergrund

Angiogenese – Vaskulogenese – Arteriogenese

In den letzten Jahren hat sich unser Wissensstand über die Prozesse der Gefäßneubildung beim Erwachsenen dramatisch verändert. Bis vor kurzem glaubte man, daß die postnatale

Vaskularisation lediglich durch das Aussprossen neuer Kapillaren aus dem bestehenden Kapillarbett, bedingt durch die Stimulation der Proliferation und Migration reifer Endothelzellen (*Angiogenese*), möglich ist. Inzwischen gibt es jedoch zahlreiche Berichte die zeigen, daß im peripheren Blut zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen (EPCs) [2], die ursprünglich aus dem Knochenmark stammen [3], im Rahmen der Angiogenese in ischämisch geschädigtes Kapillarbett inkorporieren und durch Proliferation, Migration und Maturation sowie durch die parakrine Abgabe angiogenetischer Wachstumsfaktoren zur Neubildung von Gefäßen beitragen [4]. Beide – reife Endothelzellen und EPCs – tragen somit zur Revaskularisation bei kritischer Ischämie wesentlich bei.

Ein weiterer Prozeß wird in Analogie zur embryonalen Entwicklung von Blutgefäßen aus primitiven Hämangioblasten als *postnatale Vaskulogenese* bezeichnet, wobei Kapillarplexus *de novo* entstehen [5].

Die Entwicklung größerer Kapazitätsgefäße aus Kapillaren wird als *Arteriogenese* bezeichnet [6].

Angiogenetisches Potential von Knochenmarkstammzellen

Eine für die Angiogenese wesentliche, mononukleäre Population des Knochenmarks stellen also endotheliale Vorläuferzellen (EPCs) dar. Das sind Stammzellen mit endothelialer Programmierung, die hämatopoetische Oberflächenmarker wie CD34, AC133 und VEGF-R2 (aber auch Tie-2, c-Kit und Sca-1) tragen [7]. Aufgrund dieser gemeinsamen Merkmale nimmt man an, daß EPCs und hämatopoetische Stammzellen einen gemeinsamen Vorläufer, den „Hämangioblasten“, haben, aus welchem Gefäße *de novo* (postnatale Vaskulogenese) entstehen können.

In vitro, in Kultur auf Fibronectin, proliferieren EPCs als endotheliale Cluster, die sich positiv mit Ulex-Lektin und azetyliertem LDL anfärben, schließlich zu reifen Endothelzellen (ELAM-1+, vWF+ und NO Synthetase+) auswachsen und retikuläre Strukturen ähnlich kapillaren Netzwerken bilden [8].

In vivo inkorporieren EPCs in ischämisch geschädigtes Kapillarbett und tragen zur Formation neuer Blutgefäße durch Kapillaraussprossung (Angiogenese) bei.

Aus der Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Christoph W. Kopp, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Angiologie, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien; E-Mail: christoph.kopp@meduniwien.ac.at

■ Einfluß kardiovaskulärer Risikofaktoren auf den peripher-zirkulierenden angiogenetischen Stammzellpool

Die Zahl der peripher zirkulierenden EPCs verhält sich reziprok zur Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren eines Patienten [9], eine erniedrigte Anzahl von EPCs im Blut stellt einen Prädiktor für das Wiederauftreten kardiovaskulärer Ereignisse dar [10]. Andererseits korreliert die Verbesserung der Linksventrikelfunktion nach Myokardinfarkt direkt mit der Zahl von peripher-zirkulierenden CD34⁺-EPCs [11].

Da die Zahl dieser peripher-zirkulierenden EPCs relativ niedrig ist (z. B. CD34⁺/VEGF-R2⁻- oder AC133⁺/VEGF-R2⁺-positive Zellen machen weniger als 0,1 % der mononukleären Blutzellen aus) und eine altersabhängige Verminderung dieser Population mit einer Progression der Arteriosklerose assoziiert ist [12], werden verschiedene Strategien zur Mobilisierung dieser angiogenetischen Vorläuferzellen aus dem Knochenmark verfolgt. Auf pharmakologischer Ebene kann ein EPC-mobilisierender Effekt mit Statinen [13], Angiotensin-Rezeptor-Blockern [14] und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (Erythropoietin; EPO) [15] erzielt werden. Auf der Seite der lebensstilmodifizierenden Maßnahmen zeigt insbesondere körperliches Ausdauertraining einen augmentativen Effekt auf die Anzahl peripher-zirkulierender EPCs [16, 17]. Die Zahl und Funktion (Adhäsionsfähigkeit, proliferative Kapazität etc.) von endothelialen Vorläuferzellen trägt wesentlich zur kontinuierlichen Rejuvenation des Gefäßsystems bei [12], indem sie an Stellen von Endotheldefekten adhärieren und diese mit neuem, funktionell-kompetentem Endothel auffüllen.

Therapeutische Angiogenese durch Stammzellen: Mobilisation oder Transplantation?

Die chemotaktische Mobilisation von Stammzellen entspricht den frühen gentherapeutischen Versuchen, mittels lokaler Überexpression angiopoetischer Wachstumsfaktoren wie „Vascular Endothelial Growth Faktor“ (VEGF) [18] eine therapeutische Angiogenese zu induzieren. Über die ursprüngliche Hypothese hinaus, durch diese Maßnahme ausschließlich ortsständige adulte Endothelzellen zur Proliferation und somit zum Aussprossen neuer Kapillaren anzuregen, konnte gezeigt werden, daß bei neuemisch relevantem Spiegel von VEGF vermehrt endotheliale Progenitorzellen (EPCs) aus dem Knochenmark in das periphere Blut mobilisiert werden [3]. Durch den Aufbau eines chemotaktischen Gradienten von VEGF zum Ort seiner Expression gelang es gleichzeitig, EPCs gezielt in das ischämisch geschädigte Gebiet zu locken (Chemotaxis und Homing). Voraussetzung hierfür ist die Fähigkeit von EPCs, den Blutkreislauf durch transendotheliale Migration zu verlassen und in hypoperfundiertem Gewebe zu überleben (Engraftment). Die transiente Expression von Selektinen (ELAM-1) und Integrinen (ICAM, CD44) sowie die parakrine Produktion angiopoetischer Wachstumsfaktoren sind hierfür notwendig.

Die erste placebokontrollierte Studie mit adenoviraler Überexpression von VEGF121 bei 105 Patienten mit unilateraler PAVK (RAVE-Studie) [19] konnte jedoch den therapeuti-

schen Erfolg der Pilotstudie mit VEGF165 [20] an 9 Patienten nicht bestätigen. Weder die Zunahme der maximalen schmerzfreien Gehstrecke noch die Zeit bis zum Einsetzen von Claudicatio-Beschwerden war mittels muskulärer VEGF121-Überexpression gegenüber Placeboinjektion nach 12 und 26 Wochen verbessert.

Der placebokontrollierte Versuch mit rekombinantem Fibroblasten-Wachstumsfaktor-2 (FGF-2) – ein endothelzellenstimulierender Wachstumsfaktor, der Angiogenese induziert –, eine funktionelle Verbesserung bei infrainguinaler PAVK zu erzielen, mußte ebenfalls negativ beurteilt werden (TRAFFIC-Studie) [21]. Auch der jüngst durchgeführte, placebokontrollierte START-Trial, der Versuch, durch subkutan verabreichten hämatopoetischen „granulozyten-/makrophagenstimulierenden Wachstumsfaktor“ (GM-CSF) eine Verbesserung der maximalen Gehstrecke bei Patienten mit moderater bis schwerer Claudicatio durch Stimulation der Arteriogenese zu induzieren, ist gescheitert [22].

Transplantation von EPCs

Die erste erfolgreiche „placebokontrollierte“ Studie zur Induktion therapeutischer Angiogenese wurde mit Knochenmarkstammzellen durchgeführt (TACT-Studie: Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation) [23]. Bei 22 Patienten mit bilateraler PAVK III/IV wurde eine Extremität mit peripheren mononukleären Zellen, die andere mit mononukleären Zellen aus dem Knochenmark behandelt, wobei in der zweiten Gruppe nach nur 4 Wochen signifikant geringere Ruheschmerzen beobachtet wurden und eine Verbesserung der transkutanen Sauerstoffspannung gemessen werden konnte. Dieser therapeutische Erfolg der mononukleären Knochenmarkszellen gegenüber der peripheren mononukleären Zellpopulation in der Behandlung der chronisch kritischen Beinischämie wurde auf die höhere Anzahl angiopoetisch wirksamer CD34⁺-Zellen im KM zurückgeführt. Andererseits sind CD34⁺-KM-Zellen offenbar eine Quelle angiogenetischer Wachstumsfaktoren (wie VEGF, bFGF und Angiopoetin), die sowohl adulte Endothelzellen als auch EPCs zur Proliferation und Kapillaraussprossung anregen können. Im Gegensatz zum intramuskulären Applikationsregime bei der TACT-Studie hat eine rezente, nichtrandomisierte Pilotstudie auch einen guten Therapieerfolg bei PAVK-III/IV-Patienten mit einem intraarteriellen Applikationsprotokoll vorgestellt [24].

■ Eigene Erfahrungen

Unsere eigene Studie am AKH Wien, mit den in Tabelle 1 angegebenen Ein- und Ausschlußkriterien, verfolgt zwei Fragestellungen: 1. Spielt die Zahl transplantierte CD34⁺-Zellen eine Rolle für den Therapieerfolg bei chronisch kritischer Beinischämie? 2. Profitieren Patienten von der intraarteriellen Applikation CD34⁺-aufgereinigter KM-Zellen gleichermaßen wie von der Transplantation unselektionierter mononukleärer KM-Zellen? Bis dato wurden 17 Patienten randomisiert, wobei ein vergleichbarer Anstieg des Doppler-Index und eine Reduktion des Ruheschmerzes zwischen CD34⁺-selektioniert und nichtselektioniert behandelten Patienten beobachtet wurde. Auch hinsichtlich der Zahl transplantierte CD34⁺-KM-Zellen zeichnet sich kein signifikanter Unterschied im Be-

Tabelle 1

Einschlusskriterien:

- PAVK-Stadium III und IV nach Fontaine mit zumindest 4 Wochen bestehender Symptomatik ohne Besserung durch konservative Therapie
- Angiographisch und farbduplexsonographisch dokumentierte, ausgeprägte (multisegmentale) arterielle Verschlusskrankheit der betroffenen Extremität
- Patienten, die nach allgemein anerkannten Kriterien wenig geeignete Kandidaten für eine endovaskuläre bzw. gefäßchirurgische Revaskularisation sind
- Frauen und Männer ≥ 20 bis ≤ 80 Jahre
- Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Erkrankungen des Blutes oder blutbildenden Systems (z. B. hyporegeneratorische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Hämoglobinopathien etc.)
- Neoplasien
- Proliferative Retinopathie
- Hepatopathie (Virushepatitis, Leberzirrhose; GOT, GPT $2 \times$ ULN, PTZ $< 40\%$)
- Chronische Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min, Kreatinin $> 2,5$ mg/dl), Erythropoetin-Substitution
- Schwangerschaft
- Unvermögen des Patienten, das Protokoll einzuhalten

handlungserfolg ab. Eine ausgeprägte diabetische Stoffwechsellaage mit schlecht eingestellten Hb_{A1c} -Werten, ein fortgesetzter Nikotinabusus und ein lokaler Wundinfekt mit Knochenmarksbeteiligung im Sinne einer chronischen Osteomyelitis bei trophischen Störungen stellen prognostisch schlechte Parameter für den Erfolg der therapeutischen Angiogenese mit KM-Stammzellen dar. Bei gutem Ansprechen hingegen zeichnet sich ein Therapieerfolg – gemessen an der Zunahme der Perfusion im Laser-Doppler (Abb. 1) und

einer Erhöhung der Hautoberflächentemperatur in der Thermographie (Abb. 1) – meist schon 4 Wochen postinterventionell ab.

■ Mobilisation und Homing

Dennoch ist die Transplantation von KM-Zellen zur Induktion der therapeutischen Angiogenese, wie sie derzeit in den meisten Zentren praktiziert wird, mit einem operativen Eingriff zur Zellgewinnung und dem entsprechenden operativen Risiko verbunden, und sollte nur bei Patienten ohne chirurgische bzw. interventionelle Revaskularisationsoption empfohlen werden. Um das operative Risiko zu umgehen, wird experimentell und vereinzelt auch in klinischen Ansätzen versucht, KM-Stammzellen in ausreichender Zahl mittels hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, wie granulozytenstimulierenden Wachstumsfaktor (G-CSF), zu mobilisieren [24]. Dafür besteht hinreichend Erfahrung aus der Onkologie [25].

Um eine hohe Zahl endothelialer Vorläuferzellen an den Ort der Ischämie zu bringen, ist es jedoch immer noch notwendig, diese aus dem peripheren Blut zu gewinnen und anschließend intraarteriell oder intramuskulär konzentriert zu applizieren. Hinsichtlich eines effektiven „Homings“ und „Engraftments“ der transplantierten Stammzellen verläßt man sich jedoch immer noch auf Faktoren, die im Rahmen der Gewebshypoxie lokal exprimiert werden (z. B. VEGF), und für welche intakte Rezeptoren an der Oberfläche von EPCs vorhanden sind (VEGF-R2). Die lokale Überexpression des Homing-Faktors „Stromal Cell Derived Factor-1“ (SDF-1), der auch das natürliche Homing von Stammzellen in das Knochenmark reguliert [26], stellt für diesen Schritt eine zukünftige Alternative für

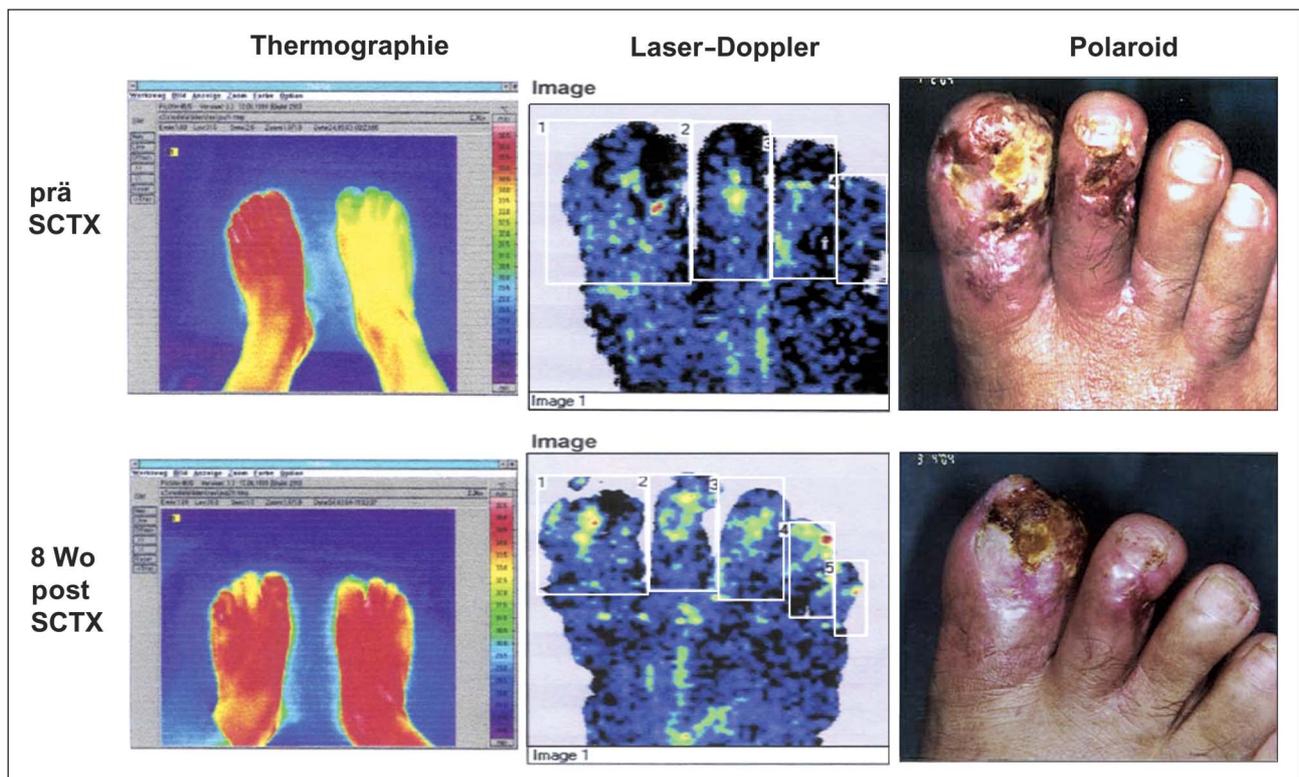


Abbildung 1: Deutliche Zunahme der Hautoberflächentemperatur (Thermographie) und der digitalen Perfusion (Laser-Doppler) bei gleichzeitiger Wundheilung (Polaroid) innerhalb von 8 Wochen nach autologer intraarterieller Knochenmarks-Stammzelltransplantation (SCTX) bei chronisch kritischer Beinischämie.

ein „gesteuertes Homing“ dar. Die künstlich erhöhte SDF-1-Konzentration am Ort der Ischämie soll mobilisierte EPCs, die den SDF-1-Rezeptor CXCR4 tragen, in hoher Zahl entlang seinem Gradienten in das ischämische Areal locken und eine gezielte therapeutische Angiogenese ermöglichen [27].

Literatur:

- Dean SM. Pharmacologic treatment for intermittent claudication. *Vasc Med* 2002; 7: 301–9.
- Asahara T. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999; 85: 221–8.
- Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Gordon R, Tepper O, Gravelleaux E, Pieczek A, Iwaguro H, Hayashi SI, Isner JM, Asahara T. Vascular endothelial growth factor (165) gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects. *Circ Res* 2000; 86: 1198–202.
- Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000; 6: 389–95.
- Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkoff D, Wang J, Homma S, Edwards NM, Itescu S. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7: 430–6.
- Van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, Hoefler I, Voskuil M, Schaper W. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 543–53.
- Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, Zhu Z, Lane WJ, Williams M, Oz MC, Hicklin DJ, Witte L, Moore MA, Rafii S. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* 2000; 95: 952–8.
- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, Van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964–7.
- Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348: 593–600.
- Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kamper U, Dimmeler S, Zeiher AM. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation* 2005; 111: 2981–7.
- Leone AM, Rutella S, Bonanno G, Abbate A, Rebuffi AG, Giovannini S, Lombardi M, Galuto L, Liuzzo G, Andreotti F, Lanza GA, Contemi AM, Leone G, Crea F. Mobilization of bone marrow-derived stem cells after myocardial infarction and left ventricular function. *Eur Heart J* 2005; 26: 1196–204.
- Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, Wang T, Gregg D, Ramaswami P, Phippen AM, Annex BH, Dong C, Taylor DA. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation* 2003; 108: 457–63.
- Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, Aicher A, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103: 2885–90.
- Bahlmann FH, De Groot K, Mueller O, Hertel B, Haller H, Fliser D. Stimulation of endothelial progenitor cells: a new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension* 2005; 45: 526–9.
- Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Vasa M, Urbich C, Mildner-Rihm C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Erythropoietin is a potent physiological stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 2003; 102: 1340–6.
- Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jurgens K, Miche E, Bohm M, Nickenig G. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004; 109: 220–6.
- Steiner S, Niessner A, Ziegler S, Richter B, Seidinger D, Pleiner J, Penka M, Wolzt M, Huber K, Wojta J, Minar E, Kopp CW. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005; 181: 305–10.
- Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R, Blair R, Haley L, Asahara T, Rosenfield K, Razvi S, Walsh K, Symes JF. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb. *Lancet* 1996; 348: 370–4.
- Rajagopalan S, Mohler ER 3rd, Lederman RJ, Mendelsohn FO, Saucedo JF, Goldman CK, Blebea J, Macko J, Kessler PD, Rasmussen HS, Annex BH. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 2003; 108: 1933–8.
- Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, Blair R, Kearney M, Walsh K, Isner JM. Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 1998; 97: 1114–23.
- Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, Saucedo JF, Tenaglia AN, Hermiller JB, Hillelegas WB, Rocha-Singh K, Moon TE, Whitehouse MJ, Annex BH; TRAFFIC Investigators. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2053–8.
- Van Royen N, Schirmer SH, Atasever B, Behrens CY, Ubbink D, Buschmann EE, Voskuil M, Bot P, Hoefler I, Schlingemann RO, Biemond BJ, Tjissen JG, Bode C, Schaper W, Oskam J, Legemate DA, Piek JJ, Buschmann I. START Trial: a pilot study on Stimulation of ARteriogenesis using subcutaneous application of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as a new treatment for peripheral vascular disease. *Circulation* 2005; 112: 1040–6.
- Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, Amano K, Kishimoto Y, Yoshimoto K, Akashi H, Shimada K, Iwasaka T, Imaizumi T; Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 427–35.
- Adams V, Lurz P, Erbs S, Linke A, Gielen S, Schmidt A, Scheinert D, Biemino G, Emrich F, Schuler G, Hambrecht R. Therapeutic potential of blood-derived progenitor cells in patients with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischaemia. *Eur Heart J* 2005; 26: 1903–9. (Epub 2005 Apr 26; PMID 15855189).
- Engelhardt M, Bertz H, Afting M, Waller CF, Finke J. High-versus standard-dose filgrastim (rhG-CSF) for mobilization of peripheral-blood progenitor cells from allogeneic donors and CD34(+) immunoselection. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2160–72.
- Nagasawa T, Hirota S, Tachibana K, Takakura N, Nishikawa S, Kitamura Y, Yoshida N, Kikutani H, Kishimoto T. Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXCL12 chemokine PBSF/SDF-1. *Nature* 1996; 382: 635–8.
- Askari AT, Unzek S, Popovic ZB, Goldman CK, Forudi F, Kiedrowski M, Rovner A, Ellis SG, Thomas JD, DiCorleto PE, Topol EJ, Penn MS. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet* 2003; 362: 697–703.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)