

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Ischämisches Preconditioning führt zu einer Reduktion zirkulierender mesenchymaler Stammzellen im Ischämie/Reperfusionsmodell bei Schweinen

Gyöngyösi M, Hemetsberger H

Steiner S, Farhan S, Kvakan H

Hemetsberger R, Pavo N, Kopp CW

Garamvölgyi R, Petrasi Z

Petnehazy Ö, Manczur F, Huber K

Wojta J, Glogar HD

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2008; 15

(11-12), 348-352

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

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

Ischämisches Preconditioning führt zu einer Reduktion zirkulierender mesenchymaler Stammzellen im Ischämie/Reperusionsmodell bei Schweinen

H. Hemetsberger¹, S. Steiner¹, S. Farhan², H. Kvakan¹, R. Hemetsberger¹, N. Pavo¹, C. Kopp¹, R. Garamvölgyi¹, Z. Petrás³, Ö. Petneházy³, F. Manczur⁴, K. Huber², J. Wojta¹, D. Glogar¹, M. Gyöngyösi¹

Kurzfassung: Hintergrund: In unseren früheren Studien konnten wir zeigen, dass durch ischämisches Preconditioning (IP) nicht nur die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen (HSCs) aus dem Knochenmark zunimmt, sondern auch, dass die Anzahl zirkulierender mesenchymaler Stammzellen (MSCs) abnimmt. Ziel dieser Studie war, die Mobilisierung von MSCs im „Closed chest – open artery ischemia/reperfusion model“ im Bezug auf Chemokine bei Schweinen zu untersuchen.

Methodik: Bei 17 Schweinen wurde die mittlere LAD für 90 min. mittels Ballondilatation okkludiert und anschließend für 60 min. reperfundiert (Gruppe AMI). Weitere 18 Schweine (Gruppe IP) erhielten vor der 90-minütigen Okklusion und der 60-minütigen Reperfusion jeweils 2 Zyklen eines ischämischen Preconditioning (IP), wobei ein Zyklus aus einer 5-minütigen Okklusion und einer anschließenden 5-minütigen Reperfusion bestand. Die globale linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) wurde mittels Echokardiographie berechnet. Die Infarktgröße (in Relation zum gefährdeten Gebiet, „area at risk“ %) wurde durch eine Evans-Blau-Injektion und eine TTC-Färbung bestimmt. KM-MSCs, die durch Gating CD45⁺ negativ wurden und durch CD44⁺ und CD90⁺ Koexpression charakterisiert waren, wurden im venösen Blut zur Baseline und am Ende der letzten Reperfusion gemessen. Die Plasmaspiegel von Stromal-Derived Factor 1 (SDF-1), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Tumor Nekrose Faktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-8 (IL-8) wurden zur Baseline, nach dem IP, nach der 90-minütigen Okklusion und nach der 60-minütigen Reperfusion gemessen.

Ergebnis: Das Infarktreal war in Gruppe AMI größer als in Gruppe IP ($21 \pm 6,6$ % vs. $17,2 \pm 6,1$ %; $p < 0,041$). Die globale linksventrikuläre Auswurfraction (EF) war in Gruppe AMI kleiner als in Gruppe IP. Eine relative Abnahme (Verhält-

nis zwischen dem Zeitpunkt nach der finalen Reperfusion und Baseline) der MSCs in Gruppe IP verglichen mit Gruppe AMI konnte beobachtet werden ($0,8 \pm 0,22$ % vs. $1,26 \pm 0,29$ %; $p < 0,001$). Die Plasmaspiegel von SDF-1 und VEGF nahmen in beiden Gruppen nicht signifikant zu. Der TNF- α -Plasmaspiegel nahm nach dem IP signifikant zu und blieb auch nach der finalen Reperfusion höher als in Gruppe AMI. IL-8 nahm ebenfalls nach dem IP zu, blieb aber in Gruppe IP nicht signifikant höher. Eine schwache, aber signifikant negative Korrelation zwischen dem TNF- α -Plasmaspiegel und dem MSC-Spiegel zum Zeitpunkt der finalen Reperfusion konnte gezeigt werden ($r = -0,524$; $p = 0,001$).

Schlussfolgerung: IP führt zu einer Reduktion zirkulierender mesenchymaler Stammzellen. Dies ist mit einer erhöhten Ausschüttung des proinflammatorischen Zytokins TNF- α durch IP assoziiert.

Abstract: Ischemic Preconditioning Leads to Reduction of Circulating Mesenchymal Stem Cells in a Porcine Ischaemia/Reperfusion Model. Background: In our previous study, we demonstrated that, besides the increase in mobilization of BM haematopoietic stem cells, ischemic preconditioning (IP) leads to a reduction of the number of circulating BM-origin mesenchymal stem cells (MSCs). The aim of the present study was to investigate the mobilization of BM-MSCs in porcine coronary occlusion/reperfusion in relation to cytokine release.

Methods: Seventeen pigs underwent percutaneous occlusion of the mid-LAD for 90 min followed by a 60-min reperfusion (group AMI). IP was obtained in an additional 18 pigs (group IP) by 2 cycles of 5 min of balloon occlusion of LAD with 2 cycles of 5-min intervals of reperfusion before the 90-min occlusion and 60-min reperfusion. The global left ventricular ejection fraction (EF) was measured from the end-diastolic

and end-systolic volumes calculated from the area length method of echocardiography. The size of myocardial infarction in relation to the area at risk (expressed as %) was determined by blue-dye injection and triphenyl tetrazolium chloride staining. BM-MSCs were characterized by CD44⁺ and CD90⁺ co-expression, after gating of CD45-negative events, measured by whole blood-flow cytometry from venous blood taken at baseline and at the end of the final reperfusion. Plasma levels of stromal-derived factor 1 (SDF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-8 (IL-8) were measured at baseline, after preconditioning, after coronary occlusion and final reperfusion.

Results: Myocardial infarct size, expressed as % of area-at-risk, was larger in group AMI ($21 \pm 6,6$ % vs $17,2 \pm 6,1$ %; $p < 0,041$) as compared with group IP. The global left ventricular EF was decreased in group AMI when compared to group IP. Relative decrease (ratio of post-final reperfusion and baseline values) in BM-MSCs was observed in group IP as compared with group AMI ($0,8 \pm 0,22$ % vs $1,26 \pm 0,29$ %; $p < 0,001$). Plasma levels of SDF-1 and VEGF increased moderately in both groups, without significance between the groups at each time point. TNF- α level increased significantly after IP, and was significantly higher after final reperfusion as compared with group AMI. Similarly, IL-8 increased after IP, and remained non-significantly higher in group IP. A weak but significant negative correlation between the TNF- α level and ratio of MSCs at final reperfusion could be demonstrated ($r = -0,524$; $p = 0,001$).

Conclusions: IP decreases the number of circulating BM-derived MSCs during ischemia reperfusion which is associated with the increased release of pro-inflammatory cytokine TNF- α by IP. **J Kardiolog 2008; 15: 348–52.**

■ Einleitung

Eine wiederholte transiente Ischämie mit anschließender Reperfusion, wie bei dem ischämischen Preconditioning (IP), schützt das Myokard vor einer nachfolgenden langanhaltenden Periode einer ischämischen Schädigung. Diese Kardioprotektion führt zu einer Verringerung der post-ischämischen

ventrikulären Dysfunktion und zu einer Abnahme der Inzidenz letaler Arrhythmien sowie der Infarktgröße [1, 2]. Doch bis heute ist der tatsächliche protektive Effekt des IP unklar. Einige Hypothesen erklären diesen protektiven Effekt durch eine Aktivierung des „Nitric Oxide Pathways“, durch eine initiale Kollateralisierung, durch eine Up- oder Down-Regulierung von bestimmten Liganden und durch Transkriptions-

Eingelangt am 10. Jänner 2008; angenommen am 14. Jänner 2008.

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik II für Innere Medizin, Medizinische Universität Wien, der ²3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Notfallmedizin, Wilhelminenspital, Wien, dem ³Institute of Diagnostics and Radiation Oncology, University of Kaposvar, Kaposvar, Ungarn und dem ⁴Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Science, Szent Istvan University, Budapest, Ungarn.

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Mariann Gyöngyösi, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: mariann.gyongyosi@meduniwien.ac.at

faktoren sowie durch die Induktion von kardioprotektiven angiogenetischen Mediatoren [3, 4].

Myokardiale Ischämie induziert eine Mobilisierung von Stammzellen (SCs) aus dem Knochenmark (KM). Die geschädigten Myokardzellen locken sie durch ein Signal zum Ort der Gewebsschädigung an [5–8]. Am besten geeignet für die Regeneration des myokardialen Gewebes sind die hämatopoetischen (HSCs) und die mesenchymalen Stammzellen (MSCs) aus dem Knochenmark.

Noch ist wenig über den Einfluss des IP auf die Mobilisierung von MSCs aus dem Knochenmark bekannt. Deshalb führten wir eine „Closed chest – open artery ischemia/reperfusion“-Studie im Tiermodell mit und ohne klassischem IP durch, um den Spiegel von MSCs während eines Myokardinfarkts im Bezug auf Chemokine bewerten zu können.

■ Methoden

Experimentelles Verfahren

Die experimentelle Studie wurde vom „Local Institutional Review Committee“ entsprechend des „Guide for the Care and Use of Laboratory Animals“, publiziert vom US National Institute of Health (NIH Publication Nr. 85-23, revised 1996), geprüft.

35 Schweine (Gewicht 18–30 kg) erhielten intramuskulär eine Injektion von 12 mg/kg Ketamin-Hydrochlorid, 1 mg/kg Xylazin und 0,04 mg/kg Atropin. Anschließend wurden sie intratracheal intubiert. Unter sterilen Bedingungen wurde eine Ateriotomie der rechten Arteria (A) femoralis durchgeführt. Nach Verabreichung von 200 IU/kg Heparin und Überprüfung der systemischen Hämodynamik wurde eine selektive Angiographie der linken Koronararterie und eine darauf folgende Ballonokklusion (3,0 mm in Diameter, 15 mm Länge, Maverick, Boston Natick, USA) (5 atm) des mittleren Abschnittes der LAD („left anterior descending coronary artery“) für 90 min. mit einer anschließenden 60-minütigen Reperfusion durchgeführt.

18 Schweine (Gruppe IP) erhielten vor der 90-minütigen Okklusion der mittleren LAD und der 60-minütigen Reperfusion jeweils zwei Zyklen eines ischämischen Preconditionings, wobei ein Zyklus aus einer 5-minütigen Okklusion und einer anschließenden 5-minütigen Reperfusion bestand. Bei den restlichen 17 Schweinen (Gruppe Akuter Myokardialer Infarkt [AMI]) wurde kein IP durchgeführt.

Während der Reperusionsphase wurden nach 30 und 60 min. Kontrollangiographien durchgeführt, um ein Offenbleiben der Koronararterie sicherzustellen.

Beurteilung der linksventrikulären Funktion

Vor der ersten Okklusion und nach der finalen Reperfusion der Koronararterie wurde zur Überprüfung der globalen linksventrikulären Funktion eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Die globale linksventrikuläre Funktion wurde durch das Messen der linksventrikulären systolischen

und diastolischen Dimension berechnet. Die globale Auswurfraction (EF) wurde durch die Area-length-Methodik berechnet.

Bestimmung der Infarktgröße

Nach Euthanasie wurde das Herz exzidiert und die LAD unmittelbar distal des Ursprungs des ersten diagonalen Astes am Ort der Ballonokklusion geklemmt. Die LAD, die linke Circumflexa und die rechte Koronararterie wurden *ex vivo* kanüliert und mit 5 % Evans-Blau gespült, um das gefährdete Versorgungsgebiet der LAD zu markieren („area at risk“) [9]. Anschließend wurde das Herz in 5–6 Scheiben geschnitten, in einer 1%igen Triphenyl-Tetrazolium-Chlorid- (TTC-) Lösung bei 37 °C für 10–20 min. eingelegt, um das Infarktareal zu markieren, und abschließend in 10%igem Formalin eingelegt, um den Kontrast der Evans-Blau- und der TTC-Färbung zu steigern. Die Größe des TTC-positiven (lebendiges) und des TTC-negativen (geschädigtes) Gewebes wurde mittels computergestützter Planimetrie (ImageJ Version 1.3) gemessen und in Prozent zum gefährdeten Gebiet („area at risk“) angegeben.

Messung zirkulierender Zytokine

Die Plasmaspiegel von „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) und „Stromal Derived Factor-1“ (SDF-1) wurden mittels Human ELISA kits (R&D Systems, Minneapolis, USA) (nachgewiesene Kreuzreaktion mit Schweineplasma) bestimmt. Anschließend wurden Blutproben zu verschiedenen Zeitpunkten (vor IP, nach IP, vor der 90-minütigen Okklusion, nach der Okklusion und nach der finalen Reperfusion) abgenommen. Die Serumkonzentrationen von Interleukin-8 (IL-8) und Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) wurden mit schweinespezifischer ELISA (R&D Systems, Minneapolis, USA) bestimmt.

„Fluorescence-activated cell-sorting“

100 μ l mit EDTA antikoagulierte Blut wurde mit prätitriertem fluorescence-labeled monoklonalem Antikörper gegen Schweine CD44 (MCA1449F, rat, FITC-labeled; Serotec, Oxford, UK), Schweine CD45 (CD45RA, mouse, RPE-labeled, MCA1751PE, Serotec, Oxford, UK) und Schweine CD90 (APC-labeled, mouse, BD Biosciences, BD PharMingen, San Diego, CA, USA) und der entsprechenden Isotyp-Kontrolle für 10 min. bei Zimmertemperatur inkubiert. Anschließend wurden die Zellen mit zusätzlichen 100 μ l Optilys B (Immunotech, Marseille, France) fixiert. Sie wurden dann einer Erythrozytolyse mit 1 ml destilliertem Wasser ausgesetzt und von einer Zytometrie (FACSCalibur with CellQUEST software; Becton Dickinson) mit einer Standard-Vierfarbenfilterkonfiguration analysiert.

Die MSCs wurden durch Gating CD45- negativ und durch CD44+- und CD90+-Koexpression charakterisiert [10].

Statistik

Kontinuierliche Parameter werden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung ausgedrückt. Die Unterschiede zwischen

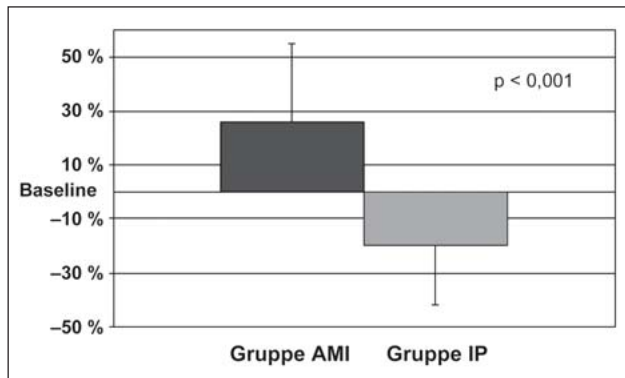


Abbildung 1: Veränderungen der Anzahl zirkulierender mesenchymaler Stammzellen in Gruppe IP (ischämisches Preconditioning) und AMI (Akuter Myokardialer Infarkt). Die Werte sind in Prozent angegeben (Verhältnis zwischen finaler Reperfusion und Baseline).

beiden Gruppen werden durch Anwenden des ungepaarten t-Tests analysiert und durch Analyse der Varianzen mit wiederholten Messwerten (für Laborparameter) beschrieben. Die Korrelationen zwischen den Plasmaspiegeln der Zytokine und der Stammzellen werden mithilfe der linearen Regressionsanalyse berechnet. Die Differenzen werden als statistisch signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ ist. Die statistische Analyse wurde mithilfe von SPSS (for Macintosh version 11) durchgeführt.

Ergebnisse

Das Infarktareal war in Gruppe AMI größer als in Gruppe IP ($21 \pm 6,6\%$ vs. $17,2 \pm 6,1\%$; $p < 0,041$). Die globale EF war in Gruppe AMI kleiner als in Gruppe IP ($34 \pm 12\%$ vs. $41 \pm 12\%$; $p < 0,076$).

Mobilisierung von MSCs aus dem Knochenmark

Eine relative Abnahme (Verhältnis zwischen dem Zeitpunkt nach der finalen Reperfusion und der Baseline) der MSCs in Gruppe IP verglichen mit Gruppe AMI konnte beobachtet werden ($0,8 \pm 0,22\%$ vs. $1,26 \pm 0,29\%$; $p < 0,001$) (Abb. 1).

Ausschüttung von Chemokinen

Die Plasmaspiegel von SDF-1 und VEGF nahmen in beiden Gruppen nicht signifikant zu (Abb. 2a, b). Der TNF- α -Plasmaspiegel nahm nach dem IP signifikant zu und blieb auch nach der finalen Reperfusion höher ($145,4 \pm 55,6$ vs. $71,2 \pm 29,9$ pg/ml; $p = 0,007$) als in Gruppe AMI (Abb. 3a). IL-8 nahm ebenfalls nach dem IP zu, blieb aber während der Okklusion und Reperfusion in Gruppe IP nicht signifikant höher als in Gruppe AMI (Abb. 3b).

Korrelation zwischen Mobilisierung der MSCs, Zytokinen und SDF-1

Zwischen den Plasmaspiegeln von VEGF, SDF-1 oder IL-8 nach der Reperfusion und der Anzahl MSCs wurde in beiden Gruppen keine Korrelation gefunden. Jedoch besteht zwischen dem TNF- α -Plasmaspiegel nach der Reperfusion und den Veränderung in der Anzahl von MSCs in Gruppe IP nach der finalen Reperfusion eine signifikante negative Korrelation ($r = -0,524$; $p = 0,001$).

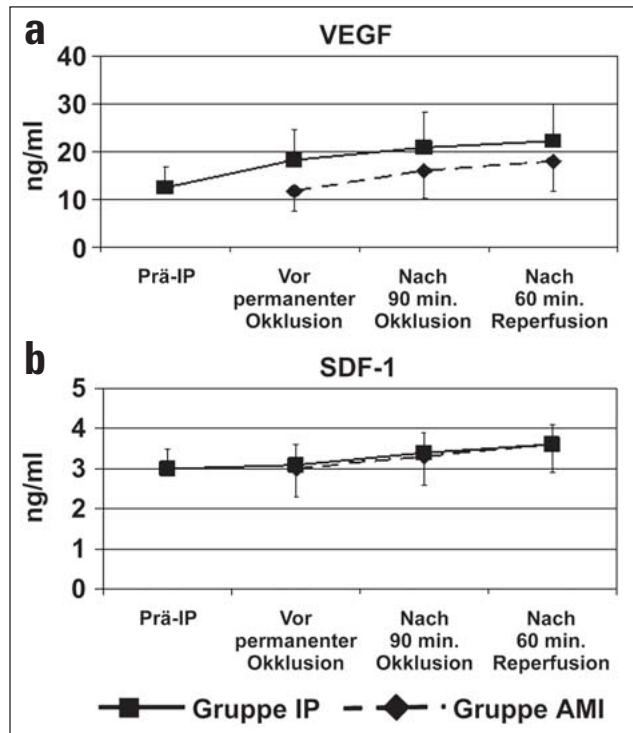


Abbildung 2: Plasmaspiegel von „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) (a) und „Stromal-Derived Factor 1“ (SDF-1) (b) in Schweinen nach 90-minütiger perkutaner Ballonokklusion und anschließender 60-minütiger Reperfusion des mittleren Teils der LAD mit (IP [ischämisches Preconditioning]) und ohne (AMI [Akuter Myokardialer Infarkt]) ischämischem Preconditioning.

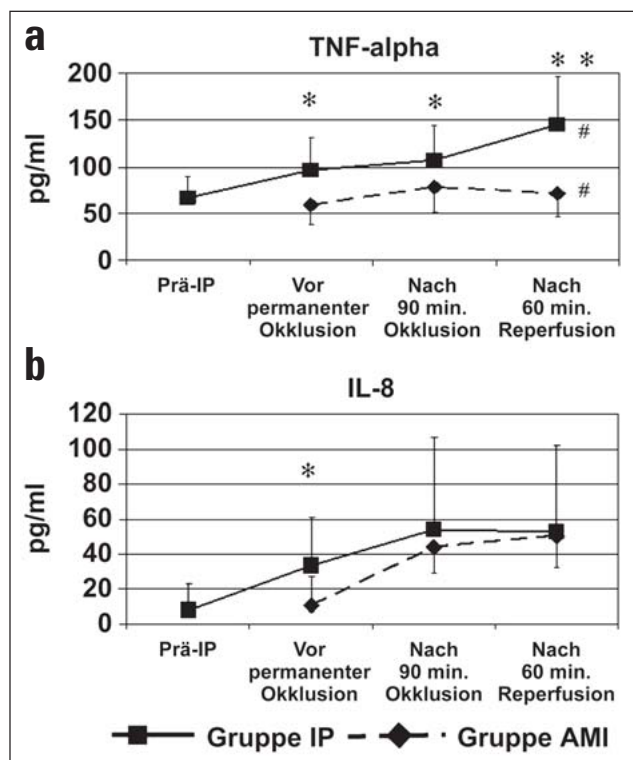


Abbildung 3: Serumspiegel von Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) (a) und Interleukin-8 (IL-8) (b) bei Schweinen nach 90-minütiger perkutaner Ballonokklusion und anschließender 60-minütiger Reperfusion des mittleren Teils der LAD mit (IP [ischämisches Preconditioning]) und ohne (AMI [Akuter Myokardialer Infarkt]) ischämischem Preconditioning.

3a: * $p < 0,05$ zwischen Baseline/nach IP und Baseline/nach Okklusion in Gruppe IP
 ** $p < 0,01$ zwischen Baseline und nach der finalen Reperfusion in Gruppe IP

* $p = 0,007$ zwischen Gruppe IP und AMI

3b: * $p < 0,05$ zwischen Baseline und IP in Gruppe IP

■ Diskussion

Ischämie induziert eine Up- oder Down-Regulierung vieler Chemokine und Wachstumsfaktoren, welche sich in ihrer Effizienz und in ihrer benötigten Zeit zur Auslösung einer Mobilisierung unterscheiden [11]. Außerdem bestimmen sie auch, welcher Typ von SCs aus dem KM mobilisiert wird. Zahlreiche experimentelle und humane Studien beobachteten und untersuchten die Mobilisierung von HSCs aus dem KM in das periphere Blut und veranschaulichten deren Homing, Differenzierung und Plastizität im Herzgewebe [7, 12, 13]. Obwohl MSCs eine wichtige Rolle in der Regeneration von Kardiomyozyten spielen, gibt es nur wenige Untersuchungen über ihre Mobilisierung aus dem KM [14]. Auch wenn die Anzahl von MSCs im KM sehr niedrig ist (0,001–0,01 % aller mononukleären Zellen im KM), gibt es Beweise für ihre Mobilisierung in das periphere Blut als Antwort einer Ischämie oder einer Inflammation [15–17]. Bei Patienten mit einem ST-Elevation-Myokardinfarkt (STEMI) beobachteten Wojakowski et al. eine signifikante Zunahme mononukleärer SCs im peripheren Blut, die schon früh kardiologische, endotheliale und muskuläre Marker exprimieren und eine Zunahme von SCs, die CD34, CXCR4, CD117 (c-kit) und c-met exprimieren [6]. Unser Experiment zeigt einen niedrigen Steady-state-Spiegel zirkulierender MSCs in juvenilen Schweinen, der nach einer Ischämie/Reperfusion ohne IP zunimmt. Interessanterweise bewirkt ein IP vor der 90-minütigen Okklusion eine Reduktion der Anzahl zirkulierender MSCs. In unseren Experimenten suchten wir nach möglichen Faktoren und Ursachen, die eine Rolle bei der IP-induzierten Abnahme zirkulierender MSCs spielen könnten und maßen deswegen die Plasmaspiegel von bekannten Mobilisierungsfaktoren.

Diese Faktoren, die bei der Mobilisierung von SCs eine Schlüsselrolle spielen, sind Zytokine, Chemokine, Wachstumsfaktoren (SDF-1, IL-8 und VEGF) und Signalfaktoren, die nach einem Myokardinfarkt exprimiert werden und im pathophysiologischen Heilungsprozess involviert sind [18]. Das Chemokin SDF-1 und sein Rezeptor CXCR-4 spielen in der Mobilisierung von HSCs eine dominante Rolle, während chemotaktisch wirkende Faktoren, die die MSCs zum Ort der Schädigung führen, noch untersucht werden müssen. Ponte et al. entdeckten, dass ein weites Spektrum an löslichen Faktoren einen signifikanten chemotaktischen Effekt auf MSCs *in vitro* ausüben. Sie beobachteten außerdem *in vitro* durch TNF- α eine gesteigerte Ansprechbarkeit mesenchymaler Stammzellen auf Chemokine [16].

Von den Faktoren, die nach einem Myokardinfarkt und nach einem IP [4] eine wichtige Rolle bei der Kardioprotektion und bei der Modulation der Mobilisierung von SCs [18] spielen, maßen wir TNF- α , SDF-1, IL-8 und VEGF [3, 5, 18–21]. Es konnte keine statistische Assoziation zwischen der Anzahl zirkulierender MSCs einerseits und SDF-1, IL-8 oder VEGF andererseits gefunden werden, wahrscheinlich weil nicht nur ein Faktor, sondern eher die Interaktionen mehrerer Faktoren eine frühe Mobilisierung von SCs aus dem KM bewirken. Es konnte aber ein signifikanter Zusammenhang zwischen TNF- α und MSCs gezeigt werden.

Die Rolle von TNF- α bei myokardialer Schädigung durch Ischämie/Reperfusion ist noch immer kontrovers. TNF- α trägt durch Ischämie/Reperfusion zur kardialen Schädigung bei, die möglicherweise aber durch IP verringert werden kann [4]. Lecour et al. beschrieben einen paradoxen Effekt von TNF- α , weil niedrig dosierter, exogen zugeführter TNF- α einen ähnlichen Effekt hat wie ein IP: TNF- α hat nämlich *in vivo* einen dosisabhängigen kardioprotektiven Effekt [22, 23]. IP kann abhängig von der Spezies und den angewandten Präkonditionierungsmethoden sowohl eine Zunahme als auch eine Abnahme des myokardialen TNF- α -Gewebspiegels bewirken [4, 24–26]. In unserem Experiment stieg nach dem IP der TNF- α -Plasmaspiegel rapid an. Dies ist wahrscheinlich auf die wiederholten kurzen Episoden von Ischämie/Reperfusion zurückzuführen. Doch kann der vorteilhafte und nützliche Effekt des IP auf die LVEF und auf die Infarktgröße die kardio-depressive Wirkung des erhöhten TNF- α -Plasmaspiegels ausgleichen.

Ponte et al. zeigten, dass die Mobilisierung und die Ansprechbarkeit von MSCs auf Chemokine in vitro durch TNF- α effektiver war [16]. Auch unsere Resultate sprechen insofern dafür, als dass die Anzahl zirkulierender MSCs mit den Veränderungen des TNF- α -Plasmaspiegels in Gruppe AMI zunahm. IP verursacht eine signifikante Abnahme der Anzahl zirkulierender mesenchymaler SCs, welche negativ mit der Zunahme des TNF- α -Plasmaspiegels korreliert. Für diesen rapiden Abfall könnte auch ein TNF- α -vermitteltes Homing der MSCs in das ischämische Myokard verantwortlich sein. Des Weiteren könnte nach dem IP die Expression verschiedener ischämieprotektiver Faktoren wie das Komplement C3 (welches zu einer Limitierung der Mobilisierung mesenchymaler SCs führt [4]), oder die Down-Regulierung weiterer proinflammatorischer Mediatoren wie IL-1 β und IL-6 der Grund sein. Möglicherweise könnte durch das IP eine Kaskade ausgelöst werden, die zu einer Produktion vasoaktiver Substanzen führt. Diese könnten unter pathophysiologischen Bedingungen mit oder ohne TNF- α die Mobilisierung mesenchymaler SCs modifizieren [4].

Zusammenfassend ergibt sich, dass IP zu einer Reduktion zirkulierender mesenchymaler Stammzellen führt, assoziiert mit einer erhöhten Ausschüttung des proinflammatorischen Zytokins TNF- α durch IP.

Literatur:

- Murray CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124–36.
- Przyklenk K, Kloner RA. Ischaemic preconditioning: exploring the paradox. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 517–47.
- Fukuda S, Kaga S, Sasaki H, Zhan L, Zhu L, Otani H, Kalfin R, Das DK, Maulik N. Angiogenic signal triggered by ischemic stress induces myocardial repair in rat during chronic infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36: 547–59.
- Das DK, Maulik N. Cardiac genomic response following preconditioning stimulus. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 254–63.
- Massa M, Rosti V, Ferrario M, Campanelli R, Ramajoli I, Rosso R, De Ferrari GM, Ferlini M, Goffredo L, Bertoletti A, Klersy C, Pecci A, Moratti R, Tavazzi L. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Blood* 2005; 105: 199–206.
- Wojakowski W, Tendera M, Michalowska A, Majka M, Kucia M, Maslankiewicz K, Wyderka R, Ochala A, Ratajczak MZ. Mobilization of CD34/CXCR4+, CD34/CD117+, c-met+, stem cells, and mononuclear cells expressing early cardiac, muscle and endothelial markers into peripheral blood in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: 3213–20.
- Leone AM, Rutella S, Bonanno G, Abbate A, Rebuzzi AG, Giovannini S, Lombardi M, Galiuto L, Liuzzo G, Andreotti F, Lanza GA, Contemi AM, Leone G, Crea F. Mobilisation of bone marrow derived stem cells after myocardial infarction and left ventricular function. *Eur Heart J* 2005; 26: 1196–204.
- Aicher A, Zeiher AM, Dimmeler S. Mobilizing endothelial progenitor cells. *Hypertension* 2005; 45: 321–5.
- Leshnower BG, Sakamoto H, Zeeshan A, Parish LM, Hinmon R, Plappert T, Jackson BM, Gorman JH 3rd, Gorman RC. Role of acetaminophen in acute myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H2424–H2431.
- Bosch P, Pratt SL, Stice SL. Isolation, characterization, gene modification and nuclear reprogramming of porcine mesenchymal stem cells. *Biol Reprod* 2006; 74: 46–57.
- Cottler-Fox MH, Lapidot T, Petit I, Kollet O, DiPersio JF, Link D, Devine S. Stem cell mobilization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 419–37.
- Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, Sasaki K, Shimada T, Oike Y, Imaizumi T. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103: 2776–9.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701–5.
- Fukuda K, Fujita J. Mesenchymal, but not hematopoietic, stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction in mice. *Kidney Int* 2005; 68: 1940–3.
- Tondreau T, Meuleman N, Delforge A, Dejeneffe M, Leroy R, Massy M, Mortier C, Bron D, Lagneaux L. Mesenchymal stem cells derived from CD133-positive cells in mobilized peripheral blood and cord blood: proliferation, Oct4 expression, and plasticity. *Stem Cells* 2005; 23: 1105–12.
- Ponte AL, Marais E, Gallay N, Langonné A, Delorme B, Héralut O, Charbord P, Domenech J. The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. *Stem Cells* 2007; 25: 1737–45.
- Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhardt 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.
- Vandervelde S, van Luyn MJA, Tio RA, Harmsen MC. Signaling factors in stem cell-mediated repair of infarcted myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39: 363–76.
- Lapidot T, Dar A, Kollet O. How do stem cells find their way home? *Blood* 2005; 106: 1901–10.
- Frangogiannis NG, Lindsey ML, Michael LH, Youker KA, Bressler RB, Mendoza LH, Spengler RN, Smith CW, Gutman ML. Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF- α , initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation* 1998; 98: 699–710.
- Kawata H, Yoshida K, Kawamoto A, Kurioka H, Takase E, Sasaki Y, Hatanaka K, Kobayashi M, Ueyama T, Hashimoto T, Dohi K. Ischemic preconditioning upregulates vascular endothelial growth factor mRNA expression and neovascularization via nuclear translocation of protein kinase C in the rat ischemic myocardium. *Circ Res* 2001; 88: 696–704.
- Lecour S, Rochette L, Opie LH. Free radicals trigger TNF- α -induced cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 239–43.
- Deuchar GA, Opie LH, Lecour S. TNF- α is required to confer protection in an in vivo model of classical ischemic preconditioning. *Life Sci* 2007; 80: 1686–91.
- Kimura H, Shintani-Ishida K, Nakajima M, Liu S, Matsumoto K, Yoshida K. Ischemic preconditioning or p38 MAP kinase inhibition attenuates myocardial TNF- α production and mitochondria damage in brief myocardial ischemia. *Life Sci* 2006; 78: 1901–10.
- Zheng J, Chin A, Duignan I, Won KH, Hong MK, Edelberg JM. Growth factor-mediated reversal of senescent dysfunction of ischemia-induced cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H525–H530.
- Meldrum DR, Dinarello CA, Shames BD, Cleveland JC Jr, Cain BS, Banerjee A, Meng X, Harken AH. Ischemic preconditioning decreases postischemic myocardial tumor necrosis factor- α production. Potential ultimate effector mechanism of preconditioning. *Circulation* 1998; 98: 11214–11218.

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](#)