

**Sport - ein Weg zur
kardiovaskulären
Regeneration durch
Vorläufer- und
Stammzellen**

Bloch W, Brixius K

Schmidt A, Wahl P

Blickpunkt der Mann 2006; 4 (4)

17-22

Homepage:

www.kup.at/dermann

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

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

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Sport – ein Weg zur kardiovaskulären Regeneration durch Vorläufer- und Stammzellen

W. Bloch, K. Brixius, A. Schmidt, P. Wahl

Seit langem ist bekannt, daß die Regeneration von vielen Geweben und Organen zu einem wesentlichen Teil durch Stamm- und Vorläuferzellen getragen wird. Jedoch erst in den letzten Jahren ist die Bedeutung von Stamm- und Vorläuferzellen für die kardiovaskuläre Regeneration offensichtlich geworden. Es sind verschiedene Stamm- und Vorläuferzelltypen identifiziert worden, wie die mesenchymalen Stammzellen, die kardialen Stammzellen und die endothelialen Vorläuferzellen, die für die Erneuerung und das Wachstum von Herz und Gefäßen verantwortlich gemacht werden können. Mit der Identifizierung dieser Zellen wurden nicht nur zunehmend Anstrengungen unternommen, diese Stamm- und Vorläuferzellen für die Therapie einzusetzen, sondern es wird auch zunehmend deutlich, daß eine Reihe von kardiovaskulären Erkrankungen mit einer Reduktion und/oder Funktionseinschränkung dieser Zellen einhergeht. Ziel einer Reihe von Studien war und ist es daher, durch Transplantation von Stamm- und Vorläuferzellen oder durch endogene Mobilisierung und Aktivierung von diesen Zellen kardiovaskuläre Regeneration zu induzieren und dadurch kardiovaskulären Erkrankungen entgegenzuwirken. Neben verschiedenen pharmakologischen Interventionen ist körperliches Training als eine der Möglichkeiten nachgewiesen worden, die zu einer Mobilisierung und Aktivierung von endothelialen Vorläuferzellen führen kann und darüber präventive und regenerative Wirkung im kardiovaskulären System hat. Um das Potential von körperlichem Training für die kardiovaskuläre Regeneration richtig ausschöpfen zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig, die die Mechanismen der trainingsinduzierten Mobilisierung aufdecken und genauere Erkenntnisse zu Art, Umfang und Intensität der notwendigen Trainingsintervention in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Erkrankung aufzeigen.

It is long time known that regeneration of many tissues and organs is dependent from stem and progenitor cells. In the last years an increasing attention is given for stem and progenitor cell dependent regeneration in the cardiovascular system. As candidates for such a regeneration and growth of myocardium and vessels mesenchymal stem cells, cardiac stem cells and endothelial progenitor cell were identified. With identification of these cells, a lot of effort was spend to use them for therapy of cardiovascular diseases. Furthermore, it could be recognized that cardiovascular diseases are often ongoing with a reduction or dysfunction of stem- and progenitor cells. The aim of many studies was to induce a cardiovascular regeneration or cardiovascular prevention by transplantation or mobilisation/activation of stem- and progenitor cells. Beside of different pharmacological interventions physical exercise was recognized as a possibility to mobilize and activate endothelial progenitor cells and induce by this way cardiovascular prevention and regeneration. To get the full potential of physical exercise for cardiovascular regeneration, it seems necessary to obtain more knowledge about the mechanism of physical activity induced stem- and progenitor cell-activation. In addition, studies are needed to clarify what intensity and amount of exercise is necessary for stem- and progenitor cell mobilization and activation. Respect should be also given to the influence of age, gender and diseases. **Blickpunkt DER MANN 2006; 4 (4): 17–22.**

Seit langem ist bekannt, daß Stamm- und Vorläuferzellen für die Regeneration und Anpassung von bestimmten Geweben und Zelllinien eine Rolle spielen. Zu diesen Geweben und Zelllinien gehören die Skelettmuskulatur und die hämatopoetischen Zellen. Eine Stamm- und Vorläuferzell-abhängige Regeneration kann auch für andere Gewebe und Organe aufgezeigt werden, von denen man lange Zeit angenommen hat, daß für ihre Regeneration keine Stamm- und Vorläuferzellen mit multiplen Differenzierungspotential existieren. Es handelt sich dabei vor allem um Gewebe und Organe, denen man bisher eine geringere Reaktionsfähigkeit zugeschrieben hat, wie etwa dem Myokard [1].

Einer der Faktoren, der im adulten Organismus die Regeneration und Anpassung von Geweben und Zellen induziert, ist körperliche Aktivität. Insbesondere die Skelettmuskulatur, aber auch das hämatopoetische und das kardiovaskuläre System werden durch körperliche Aktivität zur Regeneration angeregt. Während für die Skelettmuskulatur der Einfluß von körperlicher Aktivität auf Stamm- und Vorläuferzell-vermittelte Regeneration und Anpassung seit vielen Jahren Gegenstand von Untersuchungen ist [2], ist gerade für das kardiovaskuläre System wenig zu diesem Thema bekannt. Die Identifizierung von weiteren Stamm- und Vorläuferzellen für das kardiovaskuläre System [3, 4] legt die Frage nach der durch bewegungs-/trainingsinduzierten Aktivierung und Mobilisierung dieser Zellen, sowie der ein-

bezogenen Faktoren und zugrunde liegenden Mechanismen nahe. Dies hat dazu geführt, daß in den letzten drei Jahren Studien zur Bedeutung von körperlicher Aktivität auf endotheliale Vorläuferzellen und daraus resultierend für die Gefäßregeneration und das Gefäßwachstum durchgeführt wurden [5–9]. Keine spezifischen Untersuchungen existieren zum Einfluß von körperlicher Aktivität auf Stammzellen, die für die Regeneration der Herzmuskulatur verantwortlich sind. Daher wird im folgenden schwerpunktmäßig die Bedeutung von körperlichem Training für die endothelialen Vorläuferzellen (EPC) und für die von ihnen ausgehenden vaskulären Effekte betrachtet.

Stammzellen und Vorläuferzellen

Bevor jedoch auf die spezifischen Effekte von körperlicher Aktivität auf Stamm- und Vorläuferzellen des kardiovaskulären Systems eingegangen werden kann, erscheint es sinnvoll zu definieren, um welche Zellen es sich dabei handelt. Stamm- und Vorläuferzellen stellen Zellpopulationen von unspezialisierten oder wenig spezialisierten Zellen dar, die in der Lage sind, zu spezialisierten Zellen zu differenzieren. Sie spielen eine zentrale Rolle während der embryonalen und fetalen Entwicklung und sind darüber hinaus auch im adulten Organismus vorhanden.

Stammzellen sind unspezialisierte Zellen, die als adulte Stammzellen in der Lage sind, sich im Idealfall über die gesamte Lebensdauer des Organismus zu vermehren, ihr Stammzellpotential zu erhalten, sowie sich in unterschiedlich spezialisierte Zelltypen zu entwickeln. Das Produkt einer sich teilenden Stammzelle ist in der Regel eine neue Stammzelle und eine spezialisierte

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Wilhelm Bloch, Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin, Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln, D-50933 Köln, Carl-Diem-Weg 6, E-mail: W.Bloch@dshs-koeln.de

Zelle bzw. eine Zwischenstufe, die als Vorläuferzelle bezeichnet wird. Die Definition und Abgrenzung von Stammzellen und Vorläuferzellen ist nicht einheitlich, es kann jedoch definiert werden, daß es sich bei einer **Vorläuferzelle** um eine Zelle handelt, die bereits eine partielle Differenzierung bzw. eine Determination durchgemacht hat und grundsätzlich auf einen bestimmten zellulären Differenzierungsweg festgelegt ist [1].

Das Knochenmark ist im adulten Organismus die Hauptquelle für Stamm- und Vorläuferzellen. Es sind hier zwei Stammzelltypen, die hämatopoetischen (hematopoietic stem cells, HSC) und die mesenchymalen (mesenchymal stem cells, MSC) Stammzellen, die sich im Falle der HSC zu allen Zellen des Bluts oder im Falle der MSC zu verschiedenen anderen Zelltypen, wie z. B. Osteoblasten, Muskelzellen und Fettzellen, differenzieren können. Im Gefäßsystem sind es neben hämatopoetischen Vorläuferzellen die endothelialen Vorläuferzellen (EPC), die dort gefunden werden [4].

Stamm- und Vorläuferzellen werden jedoch auch in vielen anderen Geweben gefunden, wie z. B. in der Skelettmuskulatur, im Herzmuskel, in den Gefäßwänden und im Gehirn [3, 10–12]. Die Eigenschaft dieser Zellen, sich in divergente Zelllinien umzuwandeln, wird auch als Transdifferenzierung bezeichnet. Es kann darüber hinaus angenommen werden, daß verschiedene Stamm- und Vorläuferzellen im Sinne der Konvergenz einen spezialisierten Zelltyp bilden, wie etwa für Endothelzellen angenommen wird [4]. Für die EPC bedeutet dies, daß sie nicht nur von hämatopoetischen Stammzellen, sondern auch von Monozyten/Makrophagen, MSC und myogenen Vorläuferzellen abstammen können [13–17].

Stamm- und Vorläuferzellen im kardiovaskulären System

Für die Regeneration der Kardiomyozyten werden vor allem zwei Stammzell-Typen verantwortlich gemacht: Das sind zum einen die dem Knochenmark entstammenden mesenchymalen Stammzellen (mesenchymal stem cells, MSC) und zum anderen lokale, im Herzmuskel persistierende Stammzellen (cardiac stem cells, CSC) [18–20]. Es scheint, daß beide Stammzelltypen

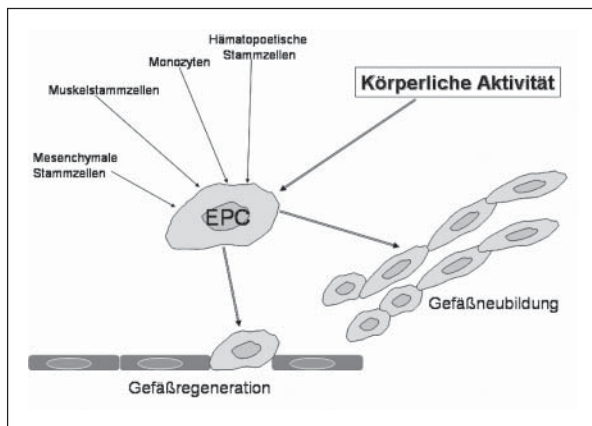


Abbildung 1: Endotheliale Progenitorzellen (EPC) können unterschiedlicher Herkunft sein und über Mobilisierung und Aktivierung durch körperliche Aktivität zur Gefäßregeneration und -neubildung beitragen.

eine wichtige Rolle bei der kardiovaskulären Regeneration spielen.

Für die vaskuläre Regeneration und das Gefäßwachstum spielen die EPC eine wichtige Rolle. Diese Zellen zirkulieren im Blut und können aus diesem isoliert und anhand spezifischer Oberflächenantigene identifiziert werden [4]. Dies legt nahe, daß EPC eine wichtige Rolle bei kardiovaskulären Erkrankungen spielen dürften, insbesondere seit aufgezeigt wurde, daß sich bestehende Endothelzellen nur sehr infrequent teilen [21] und damit nicht alleine für die Regeneration der kontinuierlich auftretenden Gefäßschäden verantwortlich sein können [22]. Aber auch Geweberegeneration nach Gewebsschädigung z. B. durch Ischämie, bei der eine Gefäßneubildung notwendig ist, dürfte zumindest teilweise mit Hilfe von EPC erfolgen [13, 23, 24] (Abb. 1).

In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß die Anzahl von EPC bei Herzinfarktpatienten erhöht ist [25, 26]. Es wird angenommen, daß EPC auch eine Rolle bei endogenen Reparaturmechanismen spielen, um Risikofaktoren-induzierte Endothelschäden und dysfunktionelles Endothel auszugleichen [27]. Das Problem hierbei ist jedoch, daß gerade kardiovaskuläre Risikofaktoren und ein erhöhtes Risiko für koronare Gefäßerkrankungen mit Dysfunktion und Reduktion von EPC einhergehen [28, 29]. Eine Reduktion der Zahl und Aktivität von EPC konnte auch bei chronischen Rauchern [29–31], Diabetikern [32] und bei Hypercholesterinämie [33] nachgewiesen werden. Es scheint daher eine enge Korrelation zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und den Veränderungen der EPC zu geben. Dies wird unterstrichen durch eine neue Studie [34], die belegt, daß eine einzelne Messung von EPC ein gutes prädiktives Werkzeug für die Erstellung der Prognose von kardiovaskulären Ereignissen wie z. B. dem akuten Myokardinfarkt ist. Dieser enge Zusammenhang von EPC-Anzahl und -Aktivität mit dem Ausgang von kardiovaskulären Erkrankungen einerseits und andererseits der Tatsache, daß EPC-Zahl und -Funktion gerade bei kardiovaskulären Erkrankungen verschlechtert ist, legt nahe, daß entweder die Transplantation oder die Aktivierung bzw. Mobilisierung von EPC erfolgsversprechende therapeutische Optionen darstellen, was sicherlich auch für die MSC und kardiale Stammzellen spekuliert werden kann.

Stamm- und Vorläuferzellmobilisierung im kardiovaskulären System

Während für die kardiale Regeneration durch Stammzellen vor allem auf die exogene Gabe von Stammzell-enthaltendem Knochenmark und isolierten mesenchymalen Stammzellen gesetzt wurde, geben neuere Untersuchungen Hinweise, daß auch eine endogene Mobilisierung von Stamm- und Vorläuferzellen aus dem Knochenmark, aber auch aus dem Herzen zur Regeneration des Myokards beiträgt [19, 20, 35]. Obwohl auch für die vaskuläre Regeneration auf die exogene Transplantation von EPC gesetzt wurde [23, 36, 37], zeigen mittlerweile zahlreiche Studien, daß eine endogene Mobilisierung von EPC möglich ist und als therapeutische Alternative verwendet werden kann [4, 27].

Zumindest die Monozyten-abgeleiteten EPC lassen sich gut aus dem peripheren Blut isolieren und in vitro in der Zellkultur expandieren und dürften sich daher für eine Zelltherapie eignen. Diese Annahme wird unterstützt durch erfolgreiche tierexperimentelle Untersuchungen zur Gefäßneubildung [24, 36], die zum Übergang in die klinische Phase I mit ex vivo kultivierten autologen EPC geführt haben [37]. Darüber hinaus existiert mittlerweile eine Reihe von weiteren Studien zum Einsatz von EPC oder Knochenmarkszellen bei Patienten mit Myokardinfarkt. So wurden etwa für den EPC-Oberflächenmarker AC133-positive Knochenmarks-abgeleitete Zellen in die Randzone des Infarkt-areals eingebracht [38], autologe Knochenmarkszellen intrakoronar appliziert [39] und EPC über die Koronargefäße gegeben [40]. In all diesen Studien konnten tatsächlich funktionelle Verbesserungen mit den EPC oder Knochenmarkszellen gesehen werden, ohne daß jedoch die zugrunde liegenden Mechanismen dargelegt wurden.

Ein direkterer Weg der EPC-vermittelten vaskulären Regeneration und Gefäßneubildung stellt jedoch die endogene Mobilisierung und Aktivierung dar, da hierbei auf risikobehaftete ex vivo Expansions- und Transplantationsschritte verzichtet werden kann. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, daß Faktoren wie der „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und der „stromal derived factor-1“ (SDF-1), welche z. B. bei Ischämie freigesetzt werden, eine mobilisierende Wirkung auf EPC haben [41–43] und VEGF die Zahl der EPC im zirkulierenden Blut beim Menschen erhöhen kann [44]. Es dürften jedoch auch weitere Faktoren existieren, die zu einer EPC-Mobilisierung führen, wie etwa der „granulocyte colony-stimulating factor“ (G-CSF) [45] oder das Erythropoietin (EPO) [46]. Für das EPO konnte auch gezeigt werden, daß die EPO-Konzentration einen unabhängigen Voraussagewert für die Zahl und Funktion von EPC bei koronaren Herzpatienten darstellt [47]. Eigene Untersuchungen zum Effekt von EPO auf die EPC ergeben weitere Hinweise, daß EPO zu einer Aktivierung von EPC führt [48].

Die Tatsache, daß EPC über verschiedene Faktoren mobilisiert und aktiviert werden können, legt pharmakologische Interventionen zur Stimulation von EPC nahe. Tatsächlich zeigen eine Reihe von pharmakologischen Substanzen eine Erhöhung der EPC-Zahl. Zu diesen Substanzen gehören z. B. 3-Hydroxy-3-Ethylglutaryl-Coenzym A-Reduktasehemmer oder Statine [49, 50]. Die EPC-Mobilisierung ist begleitet von einer Erhöhung der eNOS-Aktivität [51], was eine zentrale Rolle von Stickstoffmonoxid für die EPC-Mobilisierung nahelegt. Weitere Substanzen, die zu einer Mobilisierung von EPC führen, sind der „peroxisome proliferator activator receptor- γ (PPAR- γ) [52] und Angiotensin-Rezeptorantagonisten [53].

Effekte von körperlicher Aktivität auf Stamm- und Vorläuferzellen im kardiovaskulären System

Zumindest ein Teil der Faktoren, die zu einer Mobilisierung von EPC führen, wird trainingsinduziert verstärkt freigesetzt, wie das VEGF [6] und das EPO [54], was einen Hinweis auf eine mögliche Rolle von kör-

perlichem Training für die Mobilisierung von EPC aufzeigt. Darüber hinaus ist bekannt, daß körperliche Aktivität mit einer Reduktion vaskulärer Erkrankungen vergesellschaftet ist [55, 56], und daß regelmäßiges körperliches Training die Endothelfunktion und die Kollateralisierung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verbessert [57, 58].

In den letzten Jahren konnte aufgezeigt werden, daß der Effekt von körperlicher Aktivität für die Gefäßregeneration zumindest teilweise im Zusammenhang mit der verstärkten Bereitstellung von EPC im Blut stehen könnte [5–9, 59] (Tab. 1). So konnte gezeigt werden, daß bereits eine einzige Trainingseinheit zu einer EPC-Mobilisierung [5] und ein regelmäßiges Training über 4 Wochen zu einer andauernden Erhöhung der EPC im Blut [6] führt. Diese Untersuchungen geben Hinweise, daß einer sehr schnellen kurzfristigen Freisetzung von EPC, innerhalb von Minuten, eine zweite Phase der EPC-Erhöhung im Blut nach 24–48 Stunden folgt. Es läßt sich daher annehmen, daß unterschiedliche Mechanismen für die Erhöhung der EPC im Blut verantwortlich gemacht werden können.

Erste Hinweise auf die funktionelle Bedeutung der EPC-Erhöhung im Blut ergeben sich im Mausmodell, hier kommt es korrelierend zur Erhöhung der EPC zu einer Neubildung von Gefäßen und einer Reduktion der Neointimabildung nach experimenteller Gefäßschädigung [6]. Ein vierwöchiges Trainingsprogramm bei Patienten mit peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten führt nicht nur zur Mobilisierung der EPC, sondern ändert auch ihre Eigenschaften. Die EPC zeigen nach der Trainingsperiode eine erhöhte Expression des Chemoattraktionsrezeptors (CXCR4-Rezeptor), der bei der Steuerung der transendothelialen Migration eine wichtige Rolle spielt, und eine erhöhte Fähigkeit zur Zusammenlagerung zu vaskulären Strukturen [59].

Es bleibt jedoch noch eine Reihe von Fragen offen, wie körperliches Training die EPC-Mobilisierung hervorruft. So ist z. B. bisher nicht geklärt, ob die körperliche Aktivität oder die durch die körperliche Aktivität induzierte Ischämie bei den Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu einer EPC-Mobilisierung führt, was jedoch erhebliche Konsequenzen für die Trainingssteuerung hat – insbesondere, wenn sehr hohe Ausdauerleistungen für die EPC-Mobilisierung erbracht werden müssen, die kaum von Patienten mit koronarer Herzkrankheit erbracht werden können. So wurden etwa Trainingsinduzierte EPC-Mobilisierungen bei 82 % maximaler Sauerstoffausschöpfung (VO_2max) bei gesunden jungen Patienten gezeigt [60] – einem Wert der für Patienten mit koronarer Herzkrankheit nicht erreichbar ist. In dieser Studie konnte jedoch auch gezeigt werden, daß bei ausreichender Dauer eine geringere Trainingsintensität (68 % VO_2max) zur Mobilisierung der EPC ausreicht. Dies steht in Einklang mit Untersuchungen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und koronar-arterieller Erkrankung, die ein 12-wöchiges moderates Lauftraining unter Anleitung absolvierten. Bei diesen Patienten kam es zu einer Erhöhung der EPC-Zahl, korreliert mit einer verbesserten Endothelfunktion und einer gesteigerten NO-Freisetzung [9].

Weitere Studien mit gesunden jungen Probanden haben ebenso gezeigt, daß Training zu einer Erhöhung der EPC im Blut führt, was möglicherweise durch eine

erhöhte Bioverfügbarkeit von NO, als ein Mediator der EPC-Freisetzung, erklärt werden kann [6, 60].

Daß möglicherweise nicht nur ein Effekt von körperlicher Aktivität auf EPC erfolgt, sondern auch auf andere Stammzellen, legt eine eigene Studie nahe, die auf-

zeigt, daß eine einmalige kurzzeitige Ausbelastung bei gesunden jungen Probanden zu einer Konditionierung des Serums dieser Probanden führt, die bei Kultivierung von MSC mit diesem Serum eine gesteigerte Migration der Zellen hervorruft, einer wichtigen Voraussetzung für eine Mobilisierung von Stammzellen [61].

Tabelle 1: Trainingsstudien mit Patienten oder Probanden, die eine Aktivierung bzw. Mobilisierung von endothelialen Vorläuferzellen (EPC) zeigen

Autor:	Adams et al. (2004)
Titel:	Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia
Probanden:	Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit (n = 16) bzw. ohne (n = 12) trainingsinduzierter myokardialer Ischämie und gesunde Probanden (n = 11)
Training:	Radergometrie Stufentest (3 min, 25 W) bis zur Ausbelastung
Blutproben:	Pre, 2h, 4h, 6h, 8h, 24h, 48h post. FACS-Analyse aller Proben; Kultivierung mit Blutproben pre, 8h, 24h, 48h post
Quantifizierung mittels Durchflußzytometrie pre-post Training:	CD34+/VEGFR2+/CD3- (Blut)
Kultivierung pre-post Training:	Isolierung von MNCs aus Blut mittels Dichtegradienten-Zentrifugation (Ficoll) → Kultivierung (4d) → Inkubation adhärenter Zellen mit azetyliertem LDL & ulex-lectin
Besonderheiten:	–
Wachstumsfaktor-Analyse:	Plasma VEGF, GM-CSF, TNF- α , b-FGF Level
Autor:	Laufs et al. (2004)
Titel:	Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis
Probanden:	19 Patienten mit klinisch stabiler koronarer Herzkrankheit, Mäuse (n = 12 to 16)
Training:	4-wöchiges Trainingsprogramm: Radergometrie (60–80 % der VO ₂ max), Krafttraining, Walking (Human); Freiwilliges Laufen (Mäuse)
Blutproben:	Pre, post (Human); Pre, nach 1d, 7d, 14d, 28d Training (Mäuse)
Quantifizierung mittels Durchflußzytometrie pre-post Training:	CD34+/VEGFR2+ (Blut/Human)
Kultivierung pre-post Training:	Isolierung von MNCs aus Blut mittels Dichtegradienten-Zentrifugation (Ficoll) → Kultivierung (4d) → Inkubation adhärenter Zellen mit azetyliertem LDL & ulex-lectin
Besonderheiten:	Maus: Sca-1+/VEGFR2+: Quantifizierung mittels Durchflußzytometrie (Blut/ Knochenmark)
Wachstumsfaktor-Analyse:	Serum-VEGF, SDF-1 Level (Mäuse)
Autor:	Laufs et al. (2005)
Titel:	Running exercise of different duration and intensity: effect on endothelial progenitor cells in healthy subjects
Probanden:	25 gesunde nicht rauchende Probanden
Training:	Laufen: 30 min bei 100 % of IAT, 30 min bei 80 % of IAT, 10 min bei 80 % of IAT (IAT = individuelle anaerobe Schwelle)
Blutproben:	Pre, 10 min post; Pre 10min, 30 min, 2h, 6h, 24h post (n = 6)
Quantifizierung mittels Durchflußzytometrie pre-post Training:	CD34+/VEGFR2+/CD133+/CD117+ (Blut)
Kultivierung pre-post Training:	Isolierung von MNCs aus Blut mittels Dichtegradienten-Zentrifugation (Ficoll) → Kultivierung (4d) → Inkubation adhärenter Zellen mit azetyliertem LDL & ulex-lectin
Besonderheiten:	Migrationsversuche: modified Boyden chamber – Inkubation (24h) ? Inkubation mit LDL; Bestimmung der colony-forming units
Wachstumsfaktor-Analyse:	Serum-VEGF, Kortisol-Level
Autor:	Rehman et al. (2004)
Titel:	Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte-/macrophage-derived angiogenic cells
Probanden:	22 Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren
Training:	Symptom-limitierter Laufband- bzw. Rad-Test
Blutproben:	Pre, 5–10 min post
Quantifizierung mittels Durchflußzytometrie pre-post Training:	CD133+/VE-cadherin+ (Blut)
Kultivierung pre-post Training:	Isolierung von MNCs aus Blut mittels Dichtegradienten-Zentrifugation (Ficoll) → Kultivierung (4d) → Inkubation adhärenter Zellen mit azetyliertem LDL & ulex-lectin
Besonderheiten:	Hämatopoetische Stammzellen: CD133+/VE-cadherin-: Quantifizierung mittels Durchflußzytometrie pre-post; Parakrine Aktivität von CACs
Wachstumsfaktor-Analyse:	Plasma-VEGF, GM-CSF, G-CSF-Level
Autor:	Sandri et al. 2005
Titel:	Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies
Probanden:	18 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAOD) (Gruppe A); 18 Patienten mit revaskularisierter PAOD (Gruppe B); 31 Patienten mit stabiler koronarer Herz-Krankheit (Gruppe C)
Training:	4-wöchiges ischämisches Training Laufband (Gruppe A); 4-wöchiges nicht-ischämisches Training Laufband (Gruppe B); 4-wöchiges sub-ischämisches Training Radergometer (Gruppe C)
Blutproben:	Pre, nach 1, 2, 3 und 4 Wochen Training
Quantifizierung mittels Durchflußzytometrie pre-post Training:	CD34+/VEGFR2+ (Blut)
Kultivierung pre-post Training:	Isolierung von MNCs aus Blut mittels Dichtegradienten-Zentrifugation (Ficoll) → Kultivierung (4d) → Inkubation adhärenter Zellen mit azetyliertem LDL & ulex-lectin
Besonderheiten:	Quantifizierung der CPC-Integration mittels Martigel-Gel, Bestimmung der CXCR4 und VLA4 Expression mittels real-time PCR
Wachstumsfaktor-Analyse:	Plasma-VEGF, bFGF, GM-CSF, TNF α -Level
Autor:	Steiner et al. (2005)
Titel:	Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease
Probanden:	20 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und kardiovaskulären Risikofaktoren
Training:	12-wöchiges Trainingsprogramm, 3 x/Woche für 30–60 min
Blutproben:	48 h nach der letzten Trainingseinheit
Quantifizierung mittels Durchflußzytometrie pre-post Training:	CD133+/CD34+/VEGFR2+ (Blut)
Kultivierung pre-post Training:	–
Besonderheiten:	–
Wachstumsfaktor-Analyse:	Plasma VEGF, EPO Level

Mögliche präventive und therapeutische Relevanz körperlicher Aktivität für die Stamm- und Vorläuferzell-vermittelte kardiovaskuläre Regeneration

Zusammenfassend läßt sich erkennen, daß körperliche Aktivität zumindest im Ausdauerbereich zu einer Mobilisierung von EPC führen kann. Obwohl bisher sehr wenig über die Mechanismen bekannt ist, die zu einer Mobilisierung von EPC und anderen Stammzellen, die für die kardiovaskuläre Regeneration von Bedeutung sind, führen, kann bereits jetzt von einem erheblichen präventiven und therapeutischen Potential von körperlichem Training durch Stamm- und Vorläuferzellmobilisierung ausgegangen werden. Es sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig, die zum einen die Mechanismen der trainingsinduzierten Mobilisierung aufdecken und zum anderen genauere Erkenntnisse zu Art, Umfang und Intensität der notwendigen Trainingsintervention in Abhängigkeit von zumindest Alter und Erkrankung bringen.

Literatur:

1. Robey PG. Stem cells near the century mark. *J Clin Invest* 2000; 105: 1489–91.
2. Charge SBP, Rudnicki MA. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev* 2004; 84: 209–38.
3. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, Nakamura T, Gausin V, Mishina Y, Pocius J, Michael LH, Behringer RR, Garry DJ, Entman ML, Schneider MD. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: Homing, differentiation, and fusion after infarction. *PNAS* 2003; 100: 12313–8.
4. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells. Characterization and role in vascular Biology. *Circ Res* 2004; 95: 343–53.
5. Adams V, Lenk K, Linke A, Lenz D, Erbs S, Sandri M, Tarnok A, Gielen S, Emmrich F, Schuler G, Hambrecht R. Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 684–90.
6. Laufs U, Urhausen A, Werner N, Scharhag J, Heitz A, Kissner G, Bohm M, Kindermann W, Nickenig G. Running exercise of different duration and intensity: effect on endothelial progenitor cells in healthy subjects. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 407–14.
7. 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.
8. Rehman J, Li J, Parvathaneni L, Karlsson G, Panchal VR, Temm CJ, Mahenthiran J, March KL. Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte/macrophage-derived angiogenic cells. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2314–8.
9. 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.
10. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Mesenchymal stem cells and the artery wall. *Circ Res* 2004; 95: 671–6.
11. Gage FH, Coates PW, Palmer TD, Kuhn HG, Fisher LJ, Suhonen JO, Peterson DA, Suhr ST, Ray J. Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. *PNAS* 1995; 92: 11879–83.
12. Schultz E. Fine structure of satellite cells in growing skeletal muscle. *Am J Anat* 1976; 147: 49–70.
13. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der ZR, Li T, Witzensbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964–7.
14. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1185–9.
15. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002; 418: 41–9.
16. Rehman J, Li J, Orschell CM, March KL. Peripheral blood “endothelial progenitor cells” are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation* 2003; 107: 1164–9.
17. Tamaki T, Akatsuka A, Ando K, Nakamura Y, Matsuzawa H, Hotta T, Roy RR, Edgerton VR. Identification of myogenic-endothelial progenitor cells in the interstitial spaces of skeletal muscle. *J Cell Biol* 2002; 157: 571–7.
18. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002; 105: 93–8.
19. Torella D, Ellison GM, Nadal-Ginard B, Indolfi C. Cardiac stem and progenitor cell biology for regenerative medicine. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15: 229–36.
20. Leri A, Kajstura J, Anversa P. Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration. *Physiol Rev* 2005; 85: 1373–416.
21. Schwartz SM, Benditt EP. Clustering of replicating cells in aortic endothelium. *PNAS* 1976; 73: 651–3.
22. Op den Buijs J, Musters M, Verrips T, Post JA, Braam B, van Riel N. Mathematical modeling of vascular endothelial layer maintenance: the role of endothelial cell division, progenitor cell homing, and telomere shortening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2651–8.
23. Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Kalka-Moll WM, Silver M, Kearney M, Li T, Isner JM, Asahara T. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *PNAS* 2000; 97: 3422–7.
24. Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, Yamaguchi JI, Uchida S, Masuda H, Silver M, Ma H, Kearney M, Isner JM, Asahara T. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 634–7.
25. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103: 2776–9.
26. Massa M, Rosti V, Ferrario M, Campanelli R, Ramajoli I, Rosso R, et al. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Blood* 2005; 105: 199–206.
27. Urbich C, Dimmeler S. Risk factors for coronary artery disease, circulating endothelial progenitor cells, and the role of HMG-CoA reductase inhibitors. *Kidney Int* 2005; 67: 1672–6.
28. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348: 593–600.
29. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001; 89: E1–E7.
30. Kondo T, Hayashi M, Takeshita K, Numaguchi Y, Kobayashi K, Iino S, et al. Smoking cessation rapidly increases circulating progenitor cells in peripheral blood in chronic smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1442–7.
31. Michaud SE, Dussault S, Haddad P, Groleau J, Rivard A, et al. Circulating endothelial progenitor cells from healthy smokers exhibit impaired functional activities. *Atherosclerosis* 2005; e-pub ahead of print.
32. Humpert PM, Eichler H, Lammert A, Hammes HP, Nawroth PP, Bierhaus A, et al. Adult vascular progenitor cells and tissue regeneration in metabolic syndrome. *Vasa* 2005; 34: 73–78, 80.
33. Chen JZ, Zhang FR, Tao QM, Wang XX, Zhu JH, Zhu JH, et al. Number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood in patients with hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 273–80.
34. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353: 999–1007.
35. Caplice NM. The future of cell therapy for acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3 (Suppl 1): S129–32.
36. Crosby JR, Kaminski WE, Schatteman G, Martin PJ, Raines EW, Seifert RA, et al. Endothelial cells of hematopoietic origin make a significant contribution to adult blood vessel formation. *Circ Res* 2000; 87: 728–30.
37. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106: 3009–17.
38. Stamm C, Kleine HD, Westphal B, Petzsch M, Kittner C, Nienaber CA, et al. CABG and bone marrow stem cell transplantation after myocardial infarction. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52: 152–8.

39. Wollert KC, Drexler H. Cell therapy for acute myocardial infarction: where are we heading? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2004; 1: 61.
40. Dobert N, Britten M, Assmus B, Berner U, Menzel C, Lehmann R, et al. Transplantation of progenitor cells after reperfused acute myocardial infarction: evaluation of perfusion and myocardial viability with FDG-PET and thallium SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1146–51.
41. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, Kalka C, Chen D, Iwaguro H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Embo J* 1999; 18: 3964–72.
42. Askari AT, Unzek S, Popovic ZB, Goldman CK, Forudi F, Kiedrowski M, et al. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet* 2003; 362: 697–703.
43. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med* 2004; 10: 858–64.
44. Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Gordon R, Tepper O, Gravereaux 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.
45. Hill JM, Syed MA, Arai AE, Powell TM, Paul JD, Zalos G, Read EJ, Khoo HM, Leitman SF, Horne M, Csako G, Dunbar CE, Waclawiw MA, Cannon RO 3rd. Outcomes and risks of granulocyte colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1643–8.
46. Bahlmann FH, De Groot K, Spandau JM, Landry AL, Hertel B, Duckert T, et al. Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood* 2004; 103: 921–6.
47. Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Vasa M, Urbich C et al. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 2003; 102: 1340–6.
48. Muller-Ehmsen J, Schmidt A, Krausgrill B, Schwinger RH, Bloch W. Role of erythropoietin for angiogenesis and vasculogenesis: from embryonic development through adulthood. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H331–40.
49. Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, Uchida S, Masuda H, Kawamoto A, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001; 108: 399–405.
50. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001; 108: 391–7.
51. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, Schaefer A, Wiencke A, Heineke A, et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2004; 110: 1933–9.
52. Wang CH, Ciliberti N, Li SH, Szmilko PE, Weisel RD, Fedak PW, et al. Rosiglitazone facilitates angiogenic progenitor cell differentiation toward endothelial lineage: a new paradigm in glitazone pleiotropy. *Circulation* 2004; 109: 392–400.
53. 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.
54. Jelkmann W. Erythropoietin. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 832–7.
55. Hakim AA, Petrovitch H, Burchfiel CM, Ross GW, Rodriguez BL, White LR, et al. Effects of walking on mortality among non-smoking retired men. *N Engl J Med* 1998; 338: 94–9.
56. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman, A. et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002; 347: 716–25.
57. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2709–15.
58. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 210–4.
59. Sandri M, Adams V, Gielen S, Linke A, Lenk K, Krankel N, Lenz D, Erbs S, Scheinert D, Mohr FW, Schuler G, Hambrecht R. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation* 2005; 111: 3391–9.
60. Morici G, Zangla D, Santoro A, Pelosi E, Petrucci E, Gioia M, et al. Supramaximal exercise mobilizes hematopoietic progenitors and reticulocytes in athletes. *Am J Physiol* 2005; 289: R1496–503.
61. Schmidt A, Bierwirth S, Weber S, Platen P, Rojas-Vega S, Strüder HK, Bloch W. Sportliche Ausbelastung mobilisiert mesenchymale Stammzellen (MSC) ex-vivo. *Dt Z Sportmed* 2005; 7/8: 267.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)