

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Humane autologe

**Stammzelltransplantation zur
Myokardregeneration bei dilatativer
Kardiomyopathie (NYHA Stadium II
bis III)**

Schannwell CM, Köstering M, Zeus T

Brehm M, Erdmann G, Fleissner T

Yousef M, Kögler G, Wernet P

Strauer BE

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2008; 15

(1-2), 23-30

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Humane autologe intrakoronare Stammzelltransplantation zur Myokardregeneration bei dilatativer Kardiomyopathie (NYHA Stadium II bis III)

C. M. Schannwell¹, M. Köstering¹, T. Zeus¹, M. Brehm¹, G. Erdmann¹, T. Fleissner¹, M. Yousef¹, G. Kögler², P. Wernet², B. E. Strauer¹

Kurzfassung: *Einleitung:* Die Herzinsuffizienz ist eine in der Häufigkeit stark zunehmende, die Lebensqualität beeinträchtigende und die Lebenserwartung verkürzende Erkrankung, die erhebliche Kosten verursacht. Nachdem eine Vielzahl von Studien nachweisen konnte, dass die Therapie von Patienten mit akutem Herzinfarkt und chronischer koronarer Herzkrankung mit aus dem Knochenmark isolierten mononukleären Zellen sicher ist und die Herzfunktion verbessert, untersuchten wir erstmalig die Wirkung einer intrakoronaren (i.c.) autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM).

Methodik: Insgesamt wurden 10 Patienten mit DCM in die Studie eingeschlossen (Gruppe I). Als Kontrollkollektiv dienten 10 alters- und geschlechtsspezifische Patienten mit vergleichbarer Auswurf-fraktion, bei denen ebenfalls eine koronare Makroangiopathie und Myokarditis ausgeschlossen worden war (Gruppe II). Bei den Patienten der Gruppe I erfolgte eine i.c. autologe Stammzelltransplantation mit mononukleären Zellen. Der Herzkatheter wurde in das dominante Koronargefäß platziert und die Zellinfusion erfolgte fraktioniert während einer Niedrigdruck-Ballooninsufflation. Zur Erzeugung einer maximalen Ischämie wurde den Patienten Dobutamin i.v. und Dipyridamol i.c. appliziert. Um die Verweildauer der Stammzellen und die Möglichkeit einer Adhäsion zu erhöhen, wurden zusätzlich noch Makroalbuminaggregate intrakoronar verabreicht. Alle 20 Patienten wurden nach 3 Monaten nachuntersucht.

Resultate: Bei den 10 Patienten der Gruppe I konnten wir nachweisen, dass es nach 3 Monaten zu einer statistisch relevanten Verbesserung der linksventrikulären Auswurf-fraktion von 17 ± 1 auf 26 ± 3 % und der körperlichen Leistungsfähigkeit von im Durchschnitt 25 Watt auf 75 Watt gekommen ist. Des Weiteren zeigte sich eine Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung von $1236 \pm$

217 ml/min. auf 1473 ± 198 ml/min. Außerdem konnte ein Rückgang der Arrhythmien dokumentiert werden. Bei den Patienten der Gruppe II wurden nach 3 Monaten keine relevanten Veränderungen festgestellt. Nebenwirkungen der intrakoronaren autologen Stammzelltherapie wurden nicht beobachtet, insbesondere keine Arrhythmien, keine Zeichen der Herzinsuffizienz, Luftnot und Palpitationen.

Zusammenfassung: Das neue Therapieverfahren der i.c. autologen Stammzelltransplantation scheint auch als eine neue Option zur Kausaltherapie bei Patienten mit DCM geeignet zu sein. Die Effizienz dieser neuen Therapie muss noch in großen Studien geprüft werden.

Abstract: Düsseldorf Autologous Bone Marrow Cells in Dilated Cardiomyopathy Trial (Düsseldorf ABCD Study).

Introduction: Heart failure is a dangerous disease with an increasing frequency. Heart failure impairs the quality of life and increases expenses to a great extent. Although conventional drug therapy may delay remodeling, there is no basic therapeutic regime available for preventing or even reversing this process. Several preclinical as well as clinical trials have shown that transplantation of autologous bone marrow cells or precursor cells improves cardiac function after myocardial infarction and chronic heart disease. Due to the fact that transplantation of mononuclear cells is an approved and safe method, we investigated the effects of intracoronary autologous stem cell transplantation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy.

Methods: A total of 10 patients with dilated cardiomyopathy were included in this study (group I). The control group consisted of 10 age- and sex-matched patients with comparable ejection fraction (group II). Coronary artery disease and myocarditis

were excluded in both groups by coronary angiography and endomyocardial biopsy. All patients of group I underwent intracoronary autologous stem cell transplantation with mononuclear cells. All cells were infused directly into the dominant coronary vessel via an angioplasty balloon catheter, which was inflated at a low pressure. To achieve a maximal ischemic stimulus all patients received dobutamine intravenously and dipyridamol by intracoronary application. To ensure a prolonged contact time for cellular adhesion of the mononuclear cells we additionally applicated "macroalbumin aggregates" intracoronary. All 20 patients were re-investigated after 3 months.

Results: Three months after intracoronary cell therapy, the global left ventricular ejection fraction increased in patients from 17 ± 1 up to 26 ± 3 %. In parallel, the physical ability (functional capacity) rose from 25 watt to 75 watt. In addition, we found an improvement of maximum oxygen uptake under stress from 1236 ± 217 ml/min to 1473 ± 198 ml/min. Furthermore, we documented a reduction of arrhythmia. An unchanged or even impaired left ventricular function was not observed in any patient of group I. In the control group (group II), no significant changes were documented. No side effects of intracoronary autologous stem cell therapy were found, particularly no arrhythmias, no heart insufficiency, no dyspnoea and no palpitations.

Conclusion: These results show that transplantation of autologous bone marrow cells, as well as the intracoronary approach, represent a novel and effective therapeutic procedure for the therapy of dilated cardiomyopathy. The obtained therapeutic success encourages further research into this therapeutic concept and suggests its validation by studies with high case numbers. For this method of therapy, no ethical problems exist, and no side effects were observed. The therapeutic benefit for the patient's heart seems to prevail. **J Kardiologie 2008; 15: 23–30.**

■ Einleitung

Das Herz ist ein Organ mit begrenzter Regenerationsfähigkeit. Typischerweise führt eine Gewebeerstörung zu einer Defektausheilung oder zum Organversagen. Krankheiten mit kardialer Gewebeerstörung, wie Herzinfarkt oder Herzmuskelentzündung, verursachen schicksalhafte Einschränkungen von

Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Trotz einer adäquaten medikamentösen Mehrfachtherapie stellt die Herzinsuffizienz eine den Patienten in seiner Lebensqualität einschränkende, in seiner Lebenserwartung limitierende [1] sowie das Gesundheitswesen durch Folgekosten belastende Erkrankung dar [2–4].

Die dilatative Kardiomyopathie ist durch eine Dilatation und eingeschränkte systolische Funktion eines oder beider Ventrikel gekennzeichnet. Nach der WHO-Klassifikation von 1996 handelt es sich um eine eigene Klasse der Kardiomyopathien [5]. Die Diagnostik der dilatativen Kardiomyopathie ist im Wesentlichen eine Ausschlussdiagnostik. Nach Ausschluss einer koronaren Makroangiopathie mittels Koronarangiographie und einer Speichererkrankung oder entzündlichen Myo-

Eingelangt am 28. November 2007; angenommen am 30. November 2007.

Aus der ¹Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie und dem ²Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Dr. med. dent. Christiana Mira Schannwell, Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Medizinische Klinik und Poliklinik B, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, D-40225 Düsseldorf, Moorenstraße 5; E-Mail: schannwell@med.uni-duesseldorf.de

karderkrankung mittels Myokardbiopsie muss bei systolischer Funktionsstörung bei dilatiertem linkem Ventrikel die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie gestellt werden. Bei der dilatativen Kardiomyopathie muss eine medikamentöse Therapie durchgeführt werden, die jener der chronischen Herzinsuffizienz entspricht. Die Basistherapie besteht aus der medikamentösen Behandlung mit Diuretika, ACE-Hemmstoffen, Betablockern und Digitalis [6–11]. Die Prognose der Herzinsuffizienz unter der herkömmlichen Therapie ist jedoch seit Jahren gleich schlecht, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt niedriger als bei vielen malignen Tumoren [12]. Zwei Jahre nach Diagnosestellung versterben 37 % der Männer und 38 % der Frauen, nach 5 Jahren beträgt die Mortalität sogar über 50 % [13]. Die Weiterentwicklung neuer Therapieoptionen ist somit wünschenswert und dringlich erforderlich.

In tierexperimentellen Untersuchungen [14–16] konnte bereits belegt werden, dass humane mononukleäre Knochenmarkzellen nach Injektion in die Infarkttrandzone im infarzierten Myokardgewebe proliferieren und zu kardiomyozytären Zellen differenzieren, sodass es zu einer myokardialen Regeneration des Herzens kommt, die zu einer Verbesserung der globalen Pumpfunktion führt [17]. Klinisch wurden bisher ausschließlich Zellen aus dem Knochenmark oder dem peripheren Blut eingesetzt [18]. Die Verbesserung der Auswurf-fraktion nach Vorläuferzelltherapie wurde dabei nicht nur in den ersten Studien von Strauer et al. [19] und TOPCARE-AMI [20] beobachtet, sondern konnte auch in randomisierten Studien [21] und in der placebokontrollierten, doppelblinden multizentrischen REPAIR-AMI-Studie [22] nachgewiesen werden. Auch konnte bei Patienten mit Zustand nach bereits älterem angelaufenem Herzinfarkt gezeigt werden, dass die Pumpfunktions- und Perfusionsverbesserung auf die additive intrakoronare Zelltherapie zur Standardtherapie des Herzinfarktes zurückzuführen ist [23, 24]. 2005 wurde erstmals eine tierexperimentelle Studie von Nagaya publiziert, bei der sich eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei Ratten mit einer dilatativen Kardiomyopathie nach Transplantation von pluripotenten mesenchymalen Stammzellen zeigte [25].

Mit unserer Untersuchung sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Ist die selektive intrakoronare Transplantation autologer mononukleärer Knochenmarkzellen auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer dilatativen Kardiomyopathie sicher?
- Führt die additive selektive Transplantation autologer mononukleärer Knochenmarkzellen bei Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer Kardiomyopathie zu einer Verbesserung der Pumpfunktion?
- Kann die Wirksamkeit der intrakoronaren Zellersatztherapie durch akute ischämische Triggerung gesteigert werden?
- Ist die additive intrakoronare selektive Transplantation autologer mononukleärer Knochenmarkzellen der alleinigen medikamentösen Standardtherapie bei Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer Kardiomyopathie signifikant überlegen?

■ Patienten und Methoden

Patientenkollektiv

Für diese Studie wurden 10 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz NYHA-Stadium II–III auf dem Boden einer dilatativen Kardiomyopathie eingeschlossen. Als Kontrollkollektiv dienten 10 alters- und geschlechtsentsprechende Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie mit vergleichbarer Auswurf-fraktion. Bei allen Patienten bestand aufgrund der progredienten klinischen Beschwerdesymptomatik eine klinische Indikation zur weiterführenden invasiven kardialen Diagnostik. Mittels Koronarangiographie war eine koronare Makroangiopathie und mittels Myokardbiopsie eine Speichererkrankung sowie eine Myokarditis als Ursache der linksventrikulären systolischen Pumpfunktionsstörung ausgeschlossen worden. Einschlusskriterium war eine eingeschränkte linksventrikuläre Auswurf-fraktion von $\leq 30\%$. Des Weiteren musste bereits eine leitliniengerechte medikamentöse Herzinsuffizienz-Standardtherapie bestehend aus Betablocker, ACE-Hemmer (oder AT2-Rezeptorantagonisten), Diuretikum und gegebenenfalls Digitalis initiiert worden sein. Alle Patienten wurden auf die maximal tolerierte Dosis von Betablockern und ACE-Hemmern oder AT2-Rezeptorantagonisten eingestellt. Entsprechend den SCD-HeFT-Kriterien [26] war jeder der Patienten mit einem implantierbaren Kardioverter/Defibrillator versorgt.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit akuter kardialer Dekompensation, ischämischer Kardiomyopathie, relevanter Klappenerkrankung sowie kongenitalen Erkrankungen. Des Weiteren wurden Patienten mit Transaminasen oberhalb des dreifachen Normwertes, Kreatinin $> 1,5$ mg/dl, schwerer COPD, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, bekannter HIV-, Hepatitis B-, Hepatitis C- oder Lues-Infektion, fehlender Compliance, Frauen im gebärfähigen Alter, schwangere Frauen sowie Patienten mit einer hämatologischen Grunderkrankung von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen.

Studiendesign

Patienten mit deutlicher Pumpfunktionsstörung wurden invasiv untersucht. Wenn eine koronare Makroangiopathie mittels Koronarangiographie ausgeschlossen worden war, wurden zur weiterführenden myokardialen Abklärung Myokardbiopsien aus dem rechtsventrikulärem Septum entnommen und histologisch, pathologisch, morphologisch und molekularbiologisch untersucht. War eine Kausaltherapie und/oder eine kardiale Resynchronisationstherapie entweder nicht möglich oder führte sie nicht zu einer Verbesserung der linksventrikulären Kontraktion und Leistungssteigerung, erfolgte zunächst ein medikamentös konservatives Vorgehen mit Optimierung der Standard-Herzinsuffizienztherapie. Wenn es in den folgenden 3 Monaten unter der optimierten Standard-Herzinsuffizienztherapie zu keiner symptomatischen und/oder objektifizierbaren Verbesserung der linksventrikulären Auswurf-fraktion gekommen war, erfolgte bei 10 Patienten eine intrakoronare selektive Transplantation autologer mononukleärer Knochenmarkzellen. Zehn alters-, geschlechts- und der Auswurf-fraktion entsprechende Patienten dienten als Kontrollkollektiv.

In beiden Kollektivgruppen wurden klinisch invasive und nicht-invasive Funktionsparameter mittels Lävokardiographie, Koronarangiographie, Ruhe-EKG, 24-Stunden-Langzeit-EKG, Belastungs-Elektrokardiogramm und Echokardiographie erhoben. Bei allen Patienten wurde eine Spiroergometrie durchgeführt. Sie ist die Methode zur quantitativen Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit und gilt als Goldstandard der körperlichen Leistungsfähigkeit, da die maximale Sauerstoffaufnahme motivationsunabhängig ist.

Die klinische Belastungskapazität wurde subjektiv entsprechend den Kriterien der „New York Heart Association“ bestimmt. Zur Objektivierung der funktionellen Belastungskapazität wurden die Ergebnisse der symptomlimitierten ergometrischen Belastung auf dem Fahrradergometer zugrunde gelegt. Die maximale Belastungskapazität wurde in metabolischen Äquivalenten ($1 \text{ MET} = 3,5 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1} \text{ O}_2$) ausgedrückt [27].

Nach 3 Monaten wurde bei allen Patienten eine Kontrolluntersuchung durchgeführt und die oben genannten Untersuchungen wiederholt (Abb. 1). Bei keinem der 20 Patienten wurden Veränderungen der medikamentösen Therapie innerhalb des Beobachtungszeitraums von 3 Monaten durchgeführt.

Gewinnung und Aufarbeitung der Knochenmarkszellen

Die Beckenkammpunktion erfolgte in Seitenlage (Spina iliaca posterior superior) unter Lokalanästhesie. Aus dem Beckenkamm wurden 80–120 ml heparinisiertes Knochenmarkblut zur Stammzellseparation sowie aus der Armvene 80 ml heparinisiertes Blut für die Gewinnung von autologem Plasma entnommen. Die Präparation der mononukleären Knochenmarkstammzellen wurde entsprechend den Paul-Ehrlich-Kriterien unter „good manufacturing practice“ im Reinheits-Labor wie ausführlich in früheren Publikationen beschrieben durchgeführt [28]. Ein geringer Teil der mononukleären Knochenmarkszellen wird für die Zellcharakterisierung eingesetzt. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden bei der Zellaufarbeitung Viabilitätstestungen und Sterilitätstests durchgeführt. Alle Fraktionen der adulten mononukleären Knochenmarkszellen wurden verwendet: CD 34+, CD 133+ und CD 34 [19, 24, 28–30].

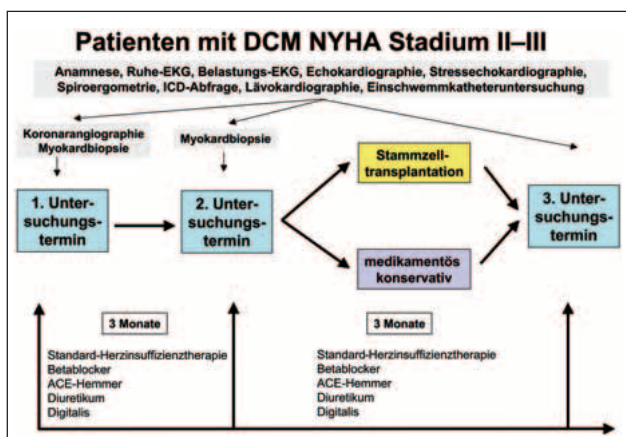


Abbildung 1: Studiendesign der Düsseldorfer ABCD-Studie.

Applikation der Knochenmarkszellen

Vier Stunden nach der Beckenkammpunktion erfolgte die Herzkatheteruntersuchung. Ein 7-F-Führungskatheter wurde in dem dominanten Koronargefäß platziert. Der Ballonkatheter wurde innerhalb des Gefäßes im mittleren Drittel positioniert. Anschließend erfolgte eine Niedrig-Druck-PTCA. Die gesamte Menge der Stammzellsuspension (20 ml) wurde fraktioniert über jeweils 4 Minuten 4-mal mit Überdruck injiziert. Noch vor Transplantation der autologen Stammzellsuspension wurden Makroalbuminaggregate (LyomAA, Mallinckrodt) intrakoronar hinzugegeben (140.000 IE, Proteinmenge von 1,0–1,5 mg, Injektionsgeschwindigkeit von Hand 3 ml/s) [31, 32].

Als weitere adjuvante Maßnahmen erfolgte eine Low-dose-Dobutamintherapie i.v. $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht (KG)/min. über 8 Stunden [33] mit dem Ziel, die Herzfrequenz um ca. 20 Schläge pro Minute zu erhöhen. Zur weiteren Intensivierung der Ischämie während der intrakoronaren autologen Stammzelltherapie erfolgte zusätzlich die Injektion von Dipyridamol (Persantin®) intrakoronar (fraktionierte Gabe) $0,5 \text{ mg}/\text{kg}$ KG [34–36].

Alle Patienten wurden nach der intrakoronaren Applikation der Knochenmarkszellen prophylaktisch auf der Intensivstation 8 Stunden rhythmologisch und hämodynamisch überwacht. Anschließend erfolgte die Rückverlegung der Patienten auf die Normalstation und Entlassung am Folgetag.

Statistik

Auswertungen wurden mit Hilfe eines statistischen Software-Programms (SPSS) vorgenommen. Die Angaben erfolgten als Mittelwerte mit Standardabweichung. Zum Vergleich aller Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test als One-way ANOVA-Test herangezogen. Die einzelnen Gruppen untereinander wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen, während Korrelationen mit dem Spearman-Test bestimmt wurden. Verteilungen nicht-stetiger Größen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Ein signifikanter Gruppenunterschied wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % hinsichtlich der Gleichheit der untersuchten Gruppen angenommen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien 20 Patienten untersucht. 10 Patienten erhielten zur bestehenden optimierten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie eine intrakoronare autologe Stammzelltherapie (Gruppe I) und 10 Patienten wurden medikamentös konservativ behandelt (Gruppe II). Die demographischen, klinischen und angiographischen Basischarakteristika können Tabelle 1 entnommen werden. Bezüglich der Basisdaten zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungskollektiven. In beiden Untersuchungskollektiven wurden 7 Männer und 3 Frauen eingeschlossen. In Gruppe I waren die Patienten im Durchschnitt 51 ± 5 Jahre (41–59 Jahre) und die Patienten der Gruppe II im Durchschnitt 50 ± 3 Jahre (41–58 Jahre) alt.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

	Gruppe I	Gruppe II	p
Anzahl der Patienten (n)	10	10	n. s.
Alter der Patienten (Jahre)	51 ± 5	50 ± 3	n. s.
Anteil der Männer (%)	70 % (n = 7)	70 % (n = 7)	n. s.
Schenkelblock (%)	0 % (n = 0)	0 % (n = 0)	n. s.
Versorgung mit ICD (%)	100 % (n = 10)	100 % (n = 10)	n. s.
Ausschluss KHK (%)	100 % (n = 10)	100 % (n = 10)	n. s.
Ausschluss Myokarditis (%)	100 % (n = 10)	100 % (n = 10)	n. s.
Zustand nach kardialer Dekompensation (%)	60 % (n = 6)	50 % (n = 5)	n. s.
Zustand nach TAA (%)	50 % (n = 5)	60 % (n = 6)	n. s.
Dominantes Koronargefäß			
– Riva	50 % (n = 5)	50 % (n = 5)	n. s.
– RCX	20 % (n = 2)	20 % (n = 2)	n. s.
– RCA	30 % (n = 3)	30 % (n = 3)	n. s.
Anzahl der injizierten intrakoronaren autologen Stammzellen (× 10 ⁶)	111 ± 11	keine	
Herzinsuffizienztherapie			
– Betablocker (%)	100 % (n = 10)	100 % (n = 10)	n. s.
– ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonist (%)	100 % (n = 10)	100 % (n = 10)	n. s.
– Diuretikum (%)	100 % (n = 10)	100 % (n = 10)	n. s.
– Digitalis (%)	60 % (n = 6)	70 % (n = 7)	n. s.

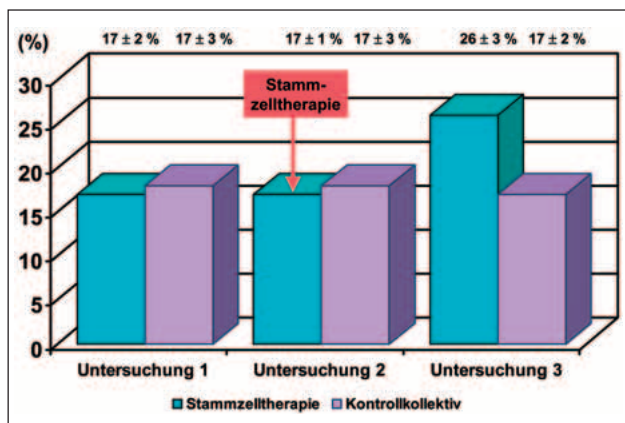


Abbildung 2: Auswurfraction bei Patienten mit DCM, Stammzelltherapie: Patienten mit intrakoronarer autologer Stammzelltherapie.

Bei allen Patienten wurde zunächst eine optimale konservative medikamentöse Herzinsuffizienztherapie mit Betablocker, ACE-Hemmer bzw. AT2-Rezeptorantagonist, Diuretikum und bei tachykarden Phasen auch Digitalis eingeleitet (zwischen Untersuchungstermin 1 und 2). Bei keinem der Patienten bestand die Möglichkeit einer Resynchronisationstherapie bei fehlendem Linksschenkelblock. Entsprechend den SCD-HeFT-Kriterien [26] waren alle Patienten bei einer Auswurfraction ≤ 35 % mit einem implantablen Kardioverter-Defibrillator versorgt worden.

Die Patienten der Gruppe I erhielten im Durchschnitt 111 ± 11 × 10⁶ autologe Stammzellen intrakoronar.

In der Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten zeigte sich in der Kontrollgruppe in keinem der Parameter eine statistisch relevante Änderung. Bei den Patienten der Gruppe I zeigte sich jedoch 3 Monate nach intrakoronarer autologer Stammzelltherapie eine signifikante Verbesserung der linksventriku-

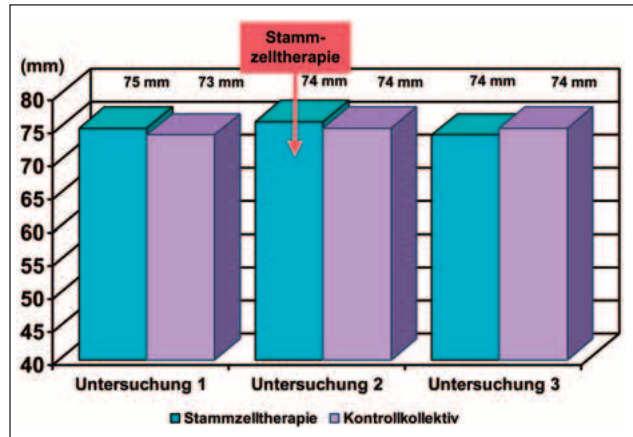


Abbildung 3: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser echokardiographisch bestimmt bei Patienten mit DCM. Stammzelltherapie: Patienten mit intrakoronarer autologer Stammzelltherapie.

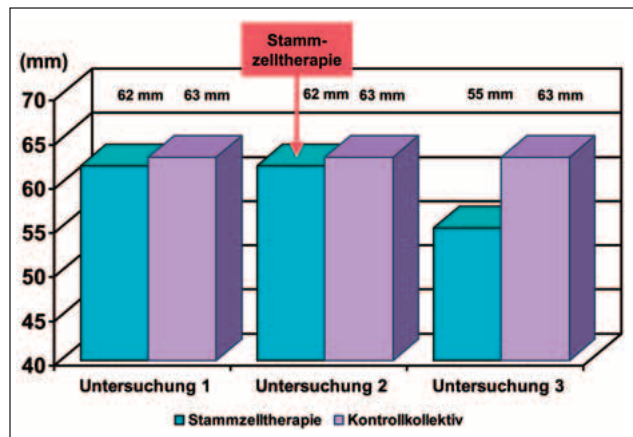


Abbildung 4: Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, echokardiographisch bestimmt bei Patienten mit DCM. Stammzelltherapie: Patienten mit intrakoronarer autologer Stammzelltherapie.

lären Pumpfunktion mit einem Anstieg der Auswurfraction um 9 % (Abb. 2). Während der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser keinerlei Veränderung aufzeigte (Abb. 3), konnten wir eine Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers um 7 mm von initial 62 ± 6 auf 55 ± 3 mm dokumentieren (Abb. 4). Entsprechend ließ sich eine Verbesserung des linksventrikulären endsystolischen Volumenindex von 71 ± 14 ml/m² auf 59 ± 10 ml/m² nachweisen, also um 12 ml/m² (Tab. 2).

Auch die funktionellen Parameter der Leistungsfähigkeit zeigten eine signifikante Verbesserung. Nach bereits 3 Monaten konnten 8 der 10 Patienten nach intrakoronarer Stammzelltherapie 75 Watt auf dem Belastungselektrokardiogramm im Sitzen treten (Abb. 5). Lediglich 1 Patientin brach nach 1 Minute bei 50 Watt und 1 Patient unverändert bei 25 Watt den Belastungstest ab. Im Kontrollkollektiv konnte lediglich ein Patient 50 Watt treten (Abb. 6).

Auch die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung stieg in Gruppe I 3 Monate nach der intrakoronaren autologen Stammzelltherapie von 1228 ± 232 ml/min. auf 1473 ± 198 ml/min. an. Im direkten Vergleich fiel die maximale Sauerstoffaufnahme bei Belastung in der Kontrollgruppe von 1224 ± 232 ml/min. auf 1193 ± 298 ml/min. ab (Tab. 3).

Tabelle 2: Hämodynamische Resultate bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie 3 Monate vor und nach intrakoronarer autologer Stammzelltransplantation und bei den Patienten der Kontrollgruppe

	Gruppe I (n = 10)				Gruppe II (n = 10)			
	1. Untersuchung	2. Untersuchung (danach Stammzellgabe)	3 Monate nach Stammzelltherapie	p	1. Untersuchung	2. Untersuchung (danach Stammzellgabe)	Kontrolle nach 3 Monaten	p
Auswurffraktion (%)	17 ± 2	17 ± 1	26 ± 3	< 0,01	17 ± 3	17 ± 3	17 ± 2	n. s.
LV EDD (mm)	75 ± 4	74 ± 3	74 ± 6	n. s.	73 ± 2	74 ± 5	74 ± 4	n. s.
LV ESD (mm)	62 ± 2	62 ± 6	55 ± 3	< 0,01	63 ± 2	63 ± 4	63 ± 5	n. s.
LV ESVI (ml/m ²)	70 ± 15	71 ± 14	59 ± 10	< 0,01	71 ± 11	70 ± 14	72 ± 13	n. s.

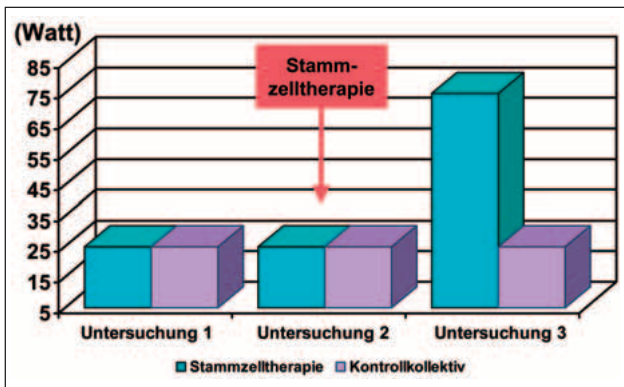


Abbildung 5: Leistungsfähigkeit bei Patienten mit DCM, ergometrisch bestimmt. Stammzelltherapie: Patienten mit intrakoronarer autologer Stammzelltherapie.

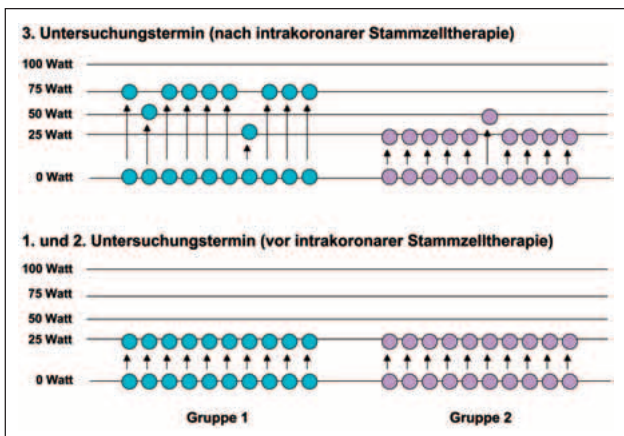


Abbildung 6: Leistungsfähigkeit bei Patienten mit DCM, Darstellung jedes einzelnen Patienten. Stammzelltherapie: Patienten mit intrakoronarer autologer Stammzelltherapie.

Die metabolischen Äquivalente (MET) zeigten unter der intrakoronaren Stammzelltherapie eine statistisch relevante Verbesserung von $6,3 \pm 1,9$ auf $8,9 \pm 2,3$ [$3,5 \times \text{ml O}_2 \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-2}$] (Tab. 3).

Während zum Zeitpunkt des ersten und zweiten Untersuchungstermins in beiden Untersuchungsgruppen im Rahmen der ICD-Abfrage durchschnittlich 19–21 adäquate Schockabgaben registriert wurden (bei allen Patienten zusammen), waren es nach der intrakoronaren autologen Stammzelltherapie in Gruppe I nur noch 5 adäquate Schockabgaben (Abb. 7). Die 5 Schockabgaben wurden bei 3 Patienten dokumentiert. Initial waren bei 8 der 10 Patienten adäquate Schockabgaben in dem 3-monatigen Untersuchungszeitraum vor intrakoronarer autologer Stammzelltransplantation dokumentiert worden.

Zwei Patienten aus dem Kontrollkollektiv mussten innerhalb der 3 Monate wegen kardialer Dekompensation in ihren Heimatkrankenhäusern zur Rekompensation stationär aufgenommen werden. In den 12 Monaten vor Beginn der Untersuchung waren 6 Patienten aus Gruppe I und 5 Patienten aus Gruppe II bereits kardial dekompensiert (Tab. 1). Bei den 10 Patienten mit intrakoronarer autologer Stammzelltherapie ist es nach Stammzelltransplantation zu keiner linkskardialen Dekompensation gekommen.

Nebenwirkungen im Rahmen der intrakoronaren autologen Stammzelltherapie, in den 8 Stunden intensivmedizinischer Überwachung und in den 3 Monaten Kontrollzeitraum wurden nicht beobachtet, insbesondere keine Arrhythmien, keine Zeichen der Herzinsuffizienz, Luftnot und Palpitationen. In beiden Kontrollgruppen ist kein Patient verstorben.

■ Diskussion

Die dilatative Kardiomyopathie weist trotz Erweiterung der medikamentösen Therapiestrategien eine schlechte Prognose mit einer jährlichen Mortalität von ca. 15 % [23] infolge plötzlichen Herztodes oder einer therapeutisch nicht beherrschbaren progredienten Herzinsuffizienz [13] auf. Die Herzinsuffizienz stellt bereits heute ein wichtiges gesundheitspolitisches Problem dar. Die starke Zunahme der Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz in naher Zukunft erfordert neue Strategien, um die Morbidität und damit die Kosten dieser Erkrankung unter Kontrolle zu bringen [2, 12].

Unsere Ergebnisse zeigen neben den Daten von Seth et al. [37] erstmalig, dass die intrakoronare autologe Stammzelltherapie auch bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zu einer Verbesserung der linksventrikulären Auswurffraktion und einer Reduktion des linksventrikulären Volumenindex in einem Zeitraum von 3 Monaten führen kann. Aber auch die erhobenen funktionellen Parameter (metabolische Äquivalente, maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung und die Leistungsfähigkeit in Watt) sowie rhythmologische Parameter zeigen eine signifikante Verbesserung im direkten Vergleich zum alters-, geschlechts- und Auswurffraktions-entsprechenden Kontrollkollektiv.

Um sicher zu sein, dass es sich bei den Patienten nicht um Patienten mit einer entzündlichen Herzmuskelerkrankung handelt, bei denen es in ca. 30 % zu einer spontanen Besserung kommt, wurden an 2 Untersuchungsterminen mit einem Abstand von 3 Monaten Myokardbiopsien entnommen. Alle Untersuchungen wurden in beiden Kollektiven durchgeführt.

Tabelle 3: Parameter der Leistungsfähigkeit und adäquate Schockabgaben bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie 3 Monate vor und nach intrakoronarer autologer Stammzelltransplantation und bei den Patienten der Kontrollgruppe

	Gruppe I (n = 10)				Gruppe II (n = 10)			
	1. Untersuchung	2. Untersuchung (danach Stammzellgabe)	3 Monate nach Stammzelltherapie	p	1. Untersuchung	2. Untersuchung (danach Stammzellgabe)	Kontrolle nach 3 Monaten	p
Adäquate Schockabgaben (ICD-Abfrage) (n)	21	19	5	< 0,01	19	21	20	n. s.
Leistungsfähigkeit (W)	25	25	75	< 0,01	25	25	25	n. s.
VO ₂ (ml/min)	1236 ± 217	1228 ± 232	1473 ± 198	< 0,01	1218 ± 209	1224 ± 232	1193 ± 298	n. s.
MET (3,5 × ml O ₂ × kg ⁻¹ × min ⁻²)	6,4 ± 2,1	6,3 ± 1,9	8,9 ± 2,3	< 0,01	6,3 ± 2,1	6,3 ± 1,9	6,2 ± 2,4	n. s.

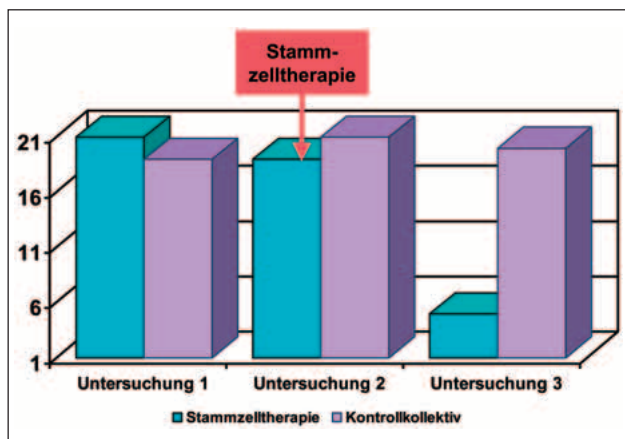


Abbildung 7: Untersuchung der Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit DCM (ICD-Abfrage).

Erst am Ende des 2. Untersuchungstermins erfolgte die intrakoronare autologe Stammzelltransplantation in Gruppe I. Aufgrund der verhältnismäßig geringen Anzahl mononukleärer Stammzellen musste die Verweildauer der Stammzellen im Zielorgan erhöht und der Abfluss in die Peripherie verzögert werden. Im First-in-Man-ABCD- („Autologous Bone marrow Cells in Dilated cardiomyopathy“-) Trial wurde deshalb ein Swan-Ganz-Katheter in den Koronarsinus platziert und während der Applikation der autologen Stammzellen intrakoronar für 3 Minuten aufgedehnt.

In den Arbeiten der eigenen Arbeitsgruppe [19, 24, 28–30] konnten wir nachweisen, dass für den Erfolg der intrakoronaren autologen Stammzelltherapie bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt, aber auch mit chronischer koronarer Herzkrankung, eine maximale Ischämieproduktion und eine Verzögerung des Abflusses der autologen Stammzellen während der Transplantation von entscheidender Bedeutung ist. Deshalb wurde die Niedrigdruck-PTCA mit temporärer Okklusion des Gefäßes und fraktionierte Überdruckinjektion der Stammzellsuspension durchgeführt. Durch die Okklusionstechnik bei simultanem Flussstillstand soll eine ausreichende Kontaktzeit der Stammzellen mit den Arterien und Kapillaren erreicht werden, um eine Anheftung oder Diffusion bzw. auch Migration der Stammzellen an oder durch die Gefäßwand zu ermöglichen [19, 24].

Die additive Gabe von Makroalbuminaggregaten intrakoronar vor Applikation der Stammzellen verhindert zusätzlich den

transkoronaren Abfluss der autologen Stammzellen. Durch die zeitweilige Embolisierung der koronaren Endstrombahn durch die selektiv injizierten Albuminpartikel wird die Verweildauer der autologen Stammzellen deutlich erhöht [31, 32]. Da die Ischämie der größte Trigger für das „Homing“ der Stammzellen im Myokard ist, scheint die Erzeugung einer Ischämie durch adjuvante Therapie (Dobutamin und Dipyridamol) sinnvoll [33–36]. Während der intrakoronaren Stammzelltransplantation erfolgte deshalb zusätzlich noch eine fortlaufende Dobutamininfusion i.v. und die Applikation von Dipyridamol i.c.

Während in Gruppe I und II zum Zeitpunkt der ersten beiden Untersuchungstermine vergleichbare Werte für Auswurffraktion, linksventrikulären enddiastolischen und linksventrikulären endsystolischen Durchmesser sowie den linksventrikulären endsystolischen Volumenindex aufgezeichnet wurden, zeigte sich 3 Monate nach der intrakoronaren autologen Stammzelltherapie eine Verbesserung der linksventrikulären Auswurffraktion, des linksventrikulären endsystolischen Volumenindex und des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers. Lediglich der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser blieb auch nach intrakoronarer Stammzelltherapie unverändert. Diese Daten stimmen mit den publizierten Resultaten der „AIIMS (All India Institute of Medical Sciences) Cardiovascular Stem Cell Study Group“ [37] überein. In der First-in-Man-ABCD-Studie konnte eine Zunahme der Ejektionsfraktion um 5,4 % und eine Reduzierung des linksventrikulären endsystolischen Volumens von 144 ± 85 ml auf 116 ± 68 ml dokumentiert werden. Auch in dieser Untersuchung zeigte sich keine Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Volumens. Im Gegensatz zu den von Seth vorgestellten Ergebnissen verstarben in unseren beiden Kollektiven keine Patienten, allerdings in einem Zeitraum von 3 Monaten im Gegensatz zu einem Untersuchungszeitraum von einem Jahr in der von Seth beschriebenen Untersuchung [37].

Die Effektivität der Knochenmarkzelltransplantation beruht nach dem derzeitigen Kenntnisstand auf 4 unterschiedlichen Mechanismen: (1) Zell-Transdifferenzierung, (2) Zellfusion, (3) zytokinvermittelte Myozyten-Vermehrung und (4) Mobilisierung intrinsischer kardialer Stammzellen.

Die tierexperimentellen Arbeiten von Nagaya [25] bei Ratten mit dilatativer Kardiomyopathie konnten zeigen, dass die pluripotenten mesenchymalen Stammzellen eine Verbesserung der Herzfunktion durch eine Induktion von Myogenese

und Angiogenese sowie Hemmung der myokardialen Fibrosierung bewirken konnten. Die Autoren folgern, dass die positiven Effekte der mesenchymalen Stammzellen nicht nur durch ihre Differenzierung in Kardiomyozyten und Gefäßzellen entstanden ist, sondern durch ihre Fähigkeit, große Mengen an gefäßbildenden, antiapoptotischen und mitoseerzeugenden Faktoren freizusetzen.

Die kürzlich publizierte Arbeit von Ohnishi et al. [38] über die mesenchymale Stammzelltherapie bei Ratten mit akuter Myokarditis konnte ebenfalls eine signifikante Verbesserung der kardialen Funktion dokumentieren. Im myokardialen Gewebe konnte hier eine erhöhte Dichte myokardialer Kapillaren aufgezeigt werden. Des Weiteren vermuten die Autoren, dass die Stammzellen durch Sekretion von Wachstumsfaktoren über einen parakrinen Mechanismus zur Regeneration des Herzmuskels beitragen können.

In der First-in-Man-ABCD-Studie wurden 3 Monate nach intrakoronarer autologer Stammzelltransplantation Myokardbiopsien entnommen. Histopathologisch konnten keine persistierenden Stammzellen mehr nachgewiesen werden. Weder zeigten sich unreife Myozyten noch ein Anhalt für Entzündung, Nekrose oder Gefäßneubildung. Die Autoren folgern auch hier am ehesten, dass der Benefit der Stammzelltherapie durch parakrine Effekte durch Veränderungen der Vaskularität und eine Stimulation der Zellproliferation bedingt ist. Anzunehmen ist auch eine Reduktion der interstitiellen und perivaskulären Fibrose. Dass die intrakoronare autologe Stammzelltherapie nicht nur isoliert zu einer Verbesserung der linksventrikulären Auswurfraction geführt, sondern auch eine strukturelle Veränderung bewirkt hat, zeigt sich in der objektiven Steigerung der Leistungsfähigkeit und Reduktion des arrhythmogenen Potentials des dilatierten Myokards.

■ Zusammenfassung

Die initial gestellten Fragen können mit den erhobenen Resultaten beantwortet werden:

- Ja, auch die selektive intrakoronare Transplantation autologer mononukleärer Knochenmarkzellen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer Kardiomyopathie ist sicher.
- Ja, die additive selektive Transplantation autologer mononukleärer Knochenmarkzellen bei Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer dilatativen Kardiomyopathie führt zu einer signifikanten Verbesserung der Pumpfunktion.
- Ja, die Wirksamkeit der Zellersatztherapie durch akute ischämische Triggerung kann gesteigert werden.
- Ja, die additive intrakoronare selektive Transplantation autologer mononukleärer Knochenmarkzellen ist der alleinigen medikamentösen Standardtherapie bei chronischer Herzinsuffizienz bei Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer dilatativen Kardiomyopathie signifikant überlegen.

Sollten sich der erwartete Langzeitnutzen und die Sicherheit von intrakoronar transplantierten autologen mononukleären Knochenmarkzellen ergeben, so könnte diese Therapieform das Problem der fehlenden Regeneration geschädigten Myo-

kards lösen und zu einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion führen und neben einer prognostischen Bedeutung vor allem auch zu einer Lebensqualitätssteigerung der betroffenen Herzinsuffizienzpatienten beitragen.

■ Limitation der Untersuchung

Eine entscheidende Limitation der Untersuchung ist die geringe Anzahl an Patienten. Diese ersten positiven Ergebnisse müssen in größeren Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen überprüft werden.

Literatur:

1. Konstam V, Salem D, Pouleur H, Kostis J, Gorkin L, Shumaker S, Mottard I, Woods P, Konstam MA, Yusuf S. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. SOLVD Investigations. Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigators. *Am J Cardiol* 1996; 78: 890–5.
2. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995; 237: 135–41.
3. Glick H, Cook J, Kinoshita B, Pitt B, Bourassa MG, Pouleur H, Gerth W. Costs and effects of enalapril therapy in patients with symptomatic heart failure: an economic analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Treatment Trial. *J Card Failure* 1995; 1: 371–80.
4. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107–15.
5. McMurray J, Rankin A. Treating heart disease. *Br Med J* 1995; 310: 663–4.
6. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II). *Lancet* 1999; 353: 9–13.
7. Colucci WS, Packer M, Bristow MR. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800–6.
8. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450–6.
9. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand JE, Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gulestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure, the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 1295–320.
10. Rogers WJ, Johnstone DE, Yusuf S, Weiner DH, Gallagher P, Bittner VA, Ahn S, Schron E, Shumaker SA, Sheffield LT. Quality of life among 5,025 patients with left ventricular dysfunction randomized between placebo and enalapril: the Studies of Left Ventricular Dysfunction. The SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 393–400.
11. SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–91.
12. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397–402.
13. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525–31.
14. Kocher AA, Schuster MD, Szaboks MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, Homma S, Edwards NM, Itescu S. Neovascularisation of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nature* 2001; 7: 430–6.
15. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Transplanted adult bone marrow cells repair myocardial infarcts in mice. *Ann NY Acad Sci* 2001; 938: 221–9.
16. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Pediatr Transplant* 2003; 7 (Suppl 3): 86–8.
17. Shablott MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ, Blumenthal PD, Huggins RG, Gearhart JD. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13726–31.
18. Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li TS, Harada M, Miura T, Matsuzaki M, Esato K. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease – clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J* 2001; 65: 845–7.
19. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Koerstner M, Hernandez A, Sorg RV, Kogler G, Werner P. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913–8.
20. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, Grünwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Haezel D, Dimmeler S, Zeiher A. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106: 3009–17.
21. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004; 364: 141–8.
22. Schächinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Susselbeck T, Werner N, Haase J, Neuzner J,

- Gerding A, Mark B, Assmus B, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM; REPAIR-AMI Investigators. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2775–83.
23. Fuchs S, Baffour R, Zhou YF, Shou M, Pierre A, Tio FO, Weissman NJ, Leon MB, Epstein SE, Kornowski R. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001; 6: 1726–32.
24. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Bartsch T, Schannwell CM, Antke C, Sorg RV, Kögler G, Wernet P, Müller HW, Köstering M. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease. The IACT Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1651–8.
25. Nagaya N, Kangawa K, Itoh T, Iwase T, Murakami S, Miyahara Y, Fujii T, Uematsu M, Ohgushi H, Yamagishi M, Tokudome T, Mori H, Miyatake K, Kitamura S. Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 1128–35.
26. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure (SCD-HeFT). *N Engl J Med* 2005; 352: 225–37.
27. Pina IL, Balady GJ, Hanson P, Labovitz AJ, Madonna DW, Myers J. Guidelines for clinical exercise testing laboratories. A statement for healthcare professionals from the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation, American Heart Association. *Circulation* 1995; 91: 912–21.
28. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Gattermann N, Hernandez A, Sorg RV, Kögler G, Wernet P. Intrakoronare, humane autologe Stammzelltransplantation zur Myokardregeneration nach Herzinfarkt. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 932–8.
29. Brehm M, Zeus T, Strauer BE. Stem cells – clinical application and perspectives. *Herz* 2002; 27: 611–20.
30. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Müller HW, Wernet P. Stem cell therapy in acute myocardial infarction. *Med Klin (Munich)* 2003; 98 (Suppl 2): 14–8.
31. Felix R, Pensky W, Wagner J, Thum P, Simon H.J., Schaede A, Winkler C. Das selektive koronare Perfusionsszintigramm. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 2258–61.
32. Felix R, Simon H, Hedde JP, Winkler C. Die myokardiale Perfusionsszintigraphie – Methodik und Grundlagen. *Nuklearmedizin* 1978; 4: 172–7.
33. Nanas JN, Kontoyannis DA, Alexopoulos GP, Anastasiou-Nana MI, Tsagalou EP, Stamatelopoulou SF, Mouloupoulos SD. Long-term intermittent dobutamine infusion combined with oral amiodarone improves the survival of patients with severe congestive heart failure. *Chest* 2001; 119: 1173–8.
34. Heidland U, Heintzen M, Schwartzkopff B, Strauer BE. Preconditioning during percutaneous transluminal coronary angioplasty by endogenous and exogenous adenosine. *Am Heart J* 2000; 40: 813–20.
35. Heidland UE, Heintzen MP, Strauer BE. Ischämische Präkonditionierung: Möglichkeiten und Grenzen der Analyse und Nutzung der endogenen Myokardprotektion beim Menschen. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 65–70.
36. Strauer BE, Heidland UE, Heintzen MP, Schwartzkopff B. Pharmacologic myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty by intracoronary application of dipyridamole: impact on hemodynamic function and left ventricular performance. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1119–26.
37. Seth S, Narang R, Bhargava B, Ray R, Mohanty S, Gulati G, Kumar L, Reddy KS, Venugopal P for the AIIMS Cardiovascular Stem Cell Study Group. Percutaneous intracoronary cellular cardiomyoplasty for non-ischemic cardiomyopathy: clinical and histopathological results: the First-in-Man ABCD (autologous bone marrow cells in dilated cardiomyopathy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2350–1.
38. Ohnishi S, Yanagawa B, Tanaka K, Miyahara Y, Obata H, Kataoka M, Kodama M, Ishibashi-Ueda H, Kangawa K, Kitamura S, Nagaya N. Transplantation of mesenchymal stem cells attenuates myocardial injury and dysfunction in a rat model of acute myocarditis. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42: 88–97.

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](#)