

**Maladaptive Hypertrophie nach akutem Myokardinfarkt
Positiver Effekt der Knochenmarkstammzelltherapie auf das regionale
Remodeling gemessen mittels kardialer MRT**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Sara Bialowons
aus Hamburg

Gießen 2012

Aus der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim und der
Abteilung Kardiologie
des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Standort Gießen
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Chr. Hamm

Gutachter: Prof. Dr. H. Möllmann

Gutachter: Prof. Dr. G. Krombach

Tag der Disputation: 19. 02. 2014

Doktorvater: Professor Dr. med. Helge Möllmann

Betreuer der Arbeit: Dr. med. Andreas Rolf

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. ÜBERSICHT	1
1.2. AKUTER MYOKARDINFARKT	1
1.2.1. Epidemiologie	1
1.2.2. Definition	2
1.2.3. Pathophysiologie	2
1.2.4. Therapie	3
1.3. REMODELING	4
1.4. STAMMZELLTHERAPIE BEIM AKUTEN MYOKARDINFARKT	5
1.4.1. Übersicht	5
1.4.2. Embryonale Stammzellen	5
1.4.3. Adulte Stammzellen	6
1.4.4. Applikation der Stammzellen	7
1.4.5. Klinische Studien mit Knochenmarkstammzellen nach Myokardinfarkt	7
1.4.6. Wirkmechanismen der Stammzell-basierten Myokardregeneration	8
1.5. REPAIR AMI	10
1.6. VORTEILE DER KARDIALEN MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	10
1.6.1. Late-Gadolinium-Enhancement	10
1.6.2. Steady-State-Free-Precession	11
1.7. FRAGESTELLUNG	12
2. METHODEN	13
2.1. STUDIENAUFBAU DER MRT-SUBSTUDIE	13
2.1.1. Übersicht	13
2.1.2. Einschlusskriterien	14
2.1.3. Ausschlusskriterien	14
2.2. ETHIKVOTUM	15
2.3. KNOCHENMARKENTNAHME UND -AUFBEREITUNG	15
2.4. INTRAKORONARE APPLIKATION DER KNOCHENMARKSTAMMZELLEN	16
2.5. MRT-PROTOKOLL	16
2.5.1. Multi Localizer	16
2.5.2. Langachsen und Kurzachsen Scout	17
2.5.3. SSFP Cine Sequenzen	18
2.5.4. Late-Gadolinium-Enhancement	19
2.6. BILDANALYSE	21
2.6.1. Berechnung der Wanddicke und Wanddickenzunahme	21
2.6.2. Infarktdetektion	22
2.7. SURROGATPARAMETER FÜR DAS REMODELING	23
2.8. STATISTISCHE ANALYSE	23
3. ERGEBNISSE	24
3.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA	24
3.2. UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTE	26
3.3. GLOBALE LINKSVENTRIKULÄRE FUNKTION	26
3.4. AUSGEWERTETE SEGMENTE	29
3.5. REGIONALE LINKSVENTRIKULÄRE FUNKTION	29
3.5.1. Enddiastolische Wanddicke	29

3.5.2.	Wanddickenzunahme	34
3.5.3.	Beziehung der enddiastolischen Wanddicke und der Wanddickenzunahme	38
4.	DISKUSSION	39
4.1.	SICHERHEIT DER STAMMZELLAPPLIKATION	39
4.2.	EINFLUSS DER KNOCHENMARKSTAMMZELLGABE AUF DIE ENDDIASTOLISCHE WANDDICKE	40
4.2.1.	Diskussion der abnehmenden enddiastolischen Wanddicke	40
4.2.1.1.	Initiale Gewebeexpansion	40
4.2.1.2.	Resorption	42
4.2.1.3.	Maladaptive Hypertrophie	42
4.3.	EINFLUSS DER KNOCHENMARKSTAMMZELLGABE AUF DIE WANDDICKENZUNAHME	43
4.4.	ZUSAMMENHANG DER ENDDIASTOLISCHEN WANDDICKE UND DER WANDDICKENZUNAHME	45
4.5.	LIMITATIONEN DER ARBEIT UND WEITERER FORSCHUNGSBEDARF	45
4.5.1.	Studiendesign	45
4.5.2.	Fallzahl	46
4.5.3.	Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung in Bezug auf die Stammzellgabe	46
4.6.	SCHLUSSFOLGERUNG UND KLINISCHER AUSBLICK	47
5.	ZUSAMMENFASSUNG	47
5.1.	HINTERGRUND	47
5.2.	METHODEN	48
5.3.	ERGEBNISSE	48
5.4.	SCHLUSSFOLGERUNG	49
6.	SUMMARY	49
6.1.	BACKGROUND	49
6.2.	METHODS	49
6.3.	RESULTS	50
6.4.	CONCLUSION	50
7.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	51
8.	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	52
9.	LITERATURVERZEICHNIS	53
10.	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	61
11.	DANKSAGUNGEN	62

1. Einleitung

1.1. Übersicht

Der akute Myokardinfarkt ist eine der häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt. Die Mortalität des akuten Myokardinfarktes hat jedoch durch die Verbesserung und Standardisierung der Reperfusionstherapie und der pharmakologischen Therapie in den letzten Jahren abgenommen. Mit verbessertem Überleben des akuten Infarktes nimmt aber gleichzeitig die Häufigkeit ischämischer Kardiomyopathien zu.⁴⁶ Daher ist die Entwicklung von Therapien für die Folgen eines Myokardinfarktes ein aktueller Forschungsschwerpunkt in der experimentellen und klinischen Forschung der Medizin. Ein wichtiger Ansatzpunkt ist die Vermeidung, beziehungsweise die Behandlung, der durch den Verlust an funktionsfähigen Herzmuskelzellen entstehenden Herzinsuffizienz.

Die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt konnte durch die Erweiterung der pharmakologischen Therapie, vor allem durch die Einführung der ACE-Hemmer beziehungsweise AT₁-Rezeptorantagonisten, der Beta-blocker und der Aldosteronantagonisten signifikant verbessert werden³⁸. Die Mortalitätsrate von Patienten mit Herzinsuffizienz ist aber weiterhin sehr hoch und liegt nach einem Jahr bei etwa 30 und nach 5 Jahren um 65 Prozent⁶⁹.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist der Bedarf an Studien zu dieser Thematik und an neuen Therapiekonzepten sehr groß. Aktuell wird und wurde in verschiedenen Studien der Einfluss von Stammzellen auf die Funktion des Myokards nach einem Infarkt untersucht^{3, 50, 71}.

1.2. Akuter Myokardinfarkt

1.2.1. Epidemiologie

Der akute Myokardinfarkt ist trotz großer Fortschritte, die in der Therapie gemacht wurden, eine der häufigsten Todesursachen in den Industrieländern. In der Todesursachenstatistik vom Statistischen Bundesamt Deutschland für 2010 wird der akute Myokardinfarkt an zweiter Stelle mit einem Anteil von 6,5 % und einer absoluten Anzahl von 55.541 aufgeführt⁹. Insgesamt erleiden jährlich etwa 280.000 Menschen einen akuten Myokardinfarkt in Deutschland. Zudem gibt es in Deutschland ca. 1.450.000 Infarktpatienten (bezogen auf die Bevölkerung zwischen 30 und 80 Jahren), die ihren ersten Herzinfarkt oder Reinfarkte überlebt haben.⁹⁷

1.2.2. Definition

Der Herzinfarkt ist die Nekrose des Myokards das in dem Versorgungsgebiet des betroffenen Gefäßes liegt. Die häufigste Ursache ist ein akuter Verschluss, der im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit auftritt²⁵. Der akute Myokardinfarkt kann anhand verschiedener Gesichtspunkte definiert werden; so können sowohl klinische als auch elektrokardiographische, biochemische oder histo- bzw. makro-pathologische Charakteristika zur Anwendung kommen. Die nachfolgend aufgeführten Kriterien definieren nach den neuen ESC/ACC-Definitionen aus dem Jahr 2000 einen Myokardinfarkt. Für einen akut ablaufenden oder kürzlich stattgehabten Myokardinfarkt sprechen folgende Kriterien:

1. typischer Anstieg und gradueller Abfall (Troponin) oder rascherer Anstieg und Abfall (CK-MB) der biochemischen Marker der Myokardnekrose mit mindestens einem der folgenden Kriterien:
 - a. Ischämische Symptome
 - b. Pathologische Q-Zacken im EKG
 - c. Ischämische EKG-Veränderungen (ST-Hebung oder -Senkung)
 - d. Koronarintervention (z.B. Koronarangioplastie)
2. oder histo- und makro-pathologische Befunde eines akuten Myokardinfarkts.

Ein durchgemachter Myokardinfarkt liegt vor wenn eines der folgenden Kriterien positiv ist:

1. Entwicklung von neuen pathologischen Q-Zacken in seriellen EKGs. Der Patient muss sich nicht an vorangegangene Symptome erinnern. Biochemische Marker der Myokardnekrose können je nach Dauer nach dem Infarkt bereits wieder normalisiert sein.
2. Histo- und makro-pathologische Befunde eines abheilenden oder abgeheilten Myokardinfarkts.²

1.2.3. Pathophysiologie

Der akute Myokardinfarkt ist eine ischämisch bedingte Nekrose von Herzmuskelzellen, die meist als Folge einer koronaren Herzerkrankung (KHK) entsteht². Die Myokardperfusion ist beim akuten Myokardinfarkt soweit reduziert, dass das Angebot an Sauerstoff und Nährstoffen den Bedarf des Herzens nicht mehr decken kann und es zu einem irre-

versiblen Zelltod der Kardiomyozyten kommt. Die Entstehung der koronaren Herzkrankheit beginnt mit einer Schädigung des Gefäßendothels. Diese wird durch Risikofaktoren wie Dyslipoproteinämie, arteriellen Hypertonus, Diabetes mellitus und Rauchen begünstigt und wird als endotheliale Dysfunktion bezeichnet¹⁰¹.

Durch den Verlust der Integrität der Endothelzellen wird die Adhäsion von Leukozyten ermöglicht. Die nachfolgende Invasion von Leukozyten in die Gefäßwand charakterisiert die Atherogenese als einen entzündlichen Prozess. Eingewanderte Monozyten phagozytieren Lipide und differenzieren sich zu Schaumzellen. Die Schaumzellen sezernieren proinflammatorische Mediatoren, welche die weitere Einwanderung von Makrophagen und T-Zellen sowie die Einwanderung von glatten Gefäßmuskelzellen bewirken.⁶¹ Durch die Freisetzung von Radikalen und das Absterben von eingewanderten Zellen wird dieser Prozess stabilisiert und die Entstehung arteriosklerotischer Plaques begünstigt. Der Übergang der stabilen KHK in ein instabiles Koronarsyndrom ist durch eine lokale Thrombozytenaggregation gekennzeichnet, die durch eine Plaqueruptur ausgelöst wird. Der akute thrombotische Koronararterienverschluss konnte als entscheidende Ursache des akuten Myokardinfarkts identifiziert werden^{12, 14}.

1.2.4. Therapie

In der Therapie des akuten Myokardinfarktes wurden in den letzten Jahrzehnten bedeutende Fortschritte gemacht. 1977 wurde die direkte Revaskularisation durch die akute perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) eingeführt²³. Durch die Einführung der pharmakologischen Therapie mit Acetylsalicylsäure und Heparin konnte die Prognose in den 80er Jahren erheblich verbessert werden. Als nächstes brachte die Einführung und Weiterentwicklung der Stents eine weitere Verbesserung der Erfolgsrate mit sich. Die Ziele der interventionellen Therapie sind die schnelle und lang anhaltende Wiedereröffnung der okkludierten Arterie.³⁷

Bei den Patienten, die den akuten Myokardinfarkt überleben, kommt es gehäuft zu einer chronischen Herzinsuffizienz. Der dauerhafte Verlust von Kardiomyozyten nach dem ischämischen Ereignis resultiert in einem irreversiblen Verlust von Kontraktilität und einer Reduktion der Leistung des Ventrikels¹⁰⁰.

Trotz einer adäquaten medikamentösen Mehrfachtherapie schränkt die chronische Herzinsuffizienz die Lebensqualität und Lebenserwartung der betroffenen Patienten ein⁸⁰.

Neue Therapiekonzepte sind Gegenstand aktueller Forschung, da die Prognose weiterhin schlecht ist. Die Therapie mit Stammzellen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist ein aktueller Therapieansatz zur Regeneration des Myokards.

1.3. Remodeling

Die akuten und chronischen Folgen der Ischämie beim Myokardinfarkt führen zu Umbauvorgängen des Myokards und des Ventrikels. Diese Umbauvorgänge, die sich sowohl auf die Größe als auch auf die Geometrie des Ventrikels auswirken, werden als Remodeling bezeichnet. Besonders das Remodeling des linken Ventrikels gilt als ein wichtiger Faktor für die Entstehung und das Fortschreiten der Herzinsuffizienz und betrifft nicht nur die infarzierten sondern auch die nichtinfarzierten Regionen des Ventrikels.^{51, 66, 70}

Beim Remodeling kommt es sowohl zu einer Veränderung der makroskopischen Struktur des Herzens als auch zu histopathologischen Veränderungen^{34, 70}. Die Größe und Lokalisation des Infarktes beeinflusst das Fortschreiten des Remodelings^{53, 70}.

Das Postinfarkt-Remodeling wird in eine frühe Phase (innerhalb der ersten 72 h) und in eine späte Phase (nach 72 h) unterteilt⁸⁷. In der frühen Phase kommt es durch den Verlust an kontraktiver Masse durch die Nekrose zur Dehnung und Ausdünnung des Infarktgebietes. Dieser Prozess wird als Infarktexpansion bezeichnet.^{29, 70} Die Infarktexpansion führt zu einer Erhöhung der systolischen und diastolischen Wandspannung⁸⁷. Patienten, bei denen es nach einem akuten Myokardinfarkt zu einer Infarktexpansion kommt, besitzen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Aneurysmen, Myokardrupturen und für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz^{19, 33, 81}. Die in der frühen Phase entstandene Infarktexpansion führt zu einer Erhöhung des linksventrikulären Volumens, was wiederum zu einer Erhöhung des Druckes führt⁶⁷. Bedingt durch die erhöhte Volumen- und Druckbelastung kommt es in der späten Phase zu einer Hypertrophie und Fibrose des verbleibenden nicht infarzierten Restmyokards.

Ursprünglich beschrieben Grossmann et al. die konzentrische Hypertrophie nach dem akuten Infarkt als einen positiven Mechanismus zur Kompensation der durch Druckbelastung entstandenen erhöhten systolischen Wandspannung²². Tierexperimentelle Befunde zeigen jedoch, dass es durch Verhinderung der Entstehung einer Hypertrophie des

vitalen Myokards zu einer verbesserten Ventrikelfunktion kommt und das Überleben verlängert wird⁵⁴.

Daher unterscheidet man nun die adaptive Hypertrophie von der nach einem Myokardinfarkt entstehenden maladaptiven Hypertrophie. Die maladaptive Hypertrophie zeichnet sich durch eine interstitielle Fibrose, eine verringerte Kapillardichte und die Abnahme der linksventrikulären Kontraktilität aus. Neben der kardiomyozytären Hypertrophie, bei der die Myozyten in Länge und Breite zunehmen, kommt es im nichtinfarzierten Myokard, durch die Hypoxie begünstigt, zu Nekrosen und Apoptosen, die eine weitere Progression der Herzinsuffizienz fördern.³⁸

1.4. Stammzelltherapie beim akuten Myokardinfarkt

1.4.1. Übersicht

Stammzellen sind undifferenzierte und unbegrenzt teilungsfähige Zellen, aus denen durch mitotische Teilung wiederum eine Stammzelle und eine zur Differenzierung fähige Zelle entstehen kann. Stammzellen sind gewebespezifisch determiniert und stellen das Ausgangsmaterial der embryonalen Organentwicklung und aller regenerationsfähigen Gewebe des Erwachsenen dar.²⁵

Die verschiedenen Stammzellen wurden in Bezug auf ihre Eignung als Spenderzellen für die myokardiale Regeneration schon vielseitig untersucht. In der letzten Zeit gab es zahlreiche Studien mit embryonalen Stammzellen^{26, 27, 42, 47, 55, 57, 58, 99} und mit verschiedenen Klassen adulter Stammzellen, z.B. Skelettmyoblasten^{11, 44, 89}, Knochenmarkstammzellen^{3, 83, 98} und Stammzellen, die aus dem peripheren Blut gewonnen werden³.

1.4.2. Embryonale Stammzellen

Embryonale Stammzellen sind pluripotente Zelllinien. Diese können sich zu allen Zellen des Organismus differenzieren, sind aber im Gegensatz zur totipotenten diploiden Zygote nicht mehr in der Lage einen vollständigen Organismus zu bilden. Embryonale Stammzellen werden aus dem Embryoblast der Blastozyste gewonnen. Sie besitzen eine beträchtliche Fähigkeit zur kontinuierlichen Selbsterneuerung und Proliferation und stellen daher eine mögliche Quelle zur Regeneration von Herzmuskelgewebe nach einem Myokardinfarkt dar^{35, 64}. Verschiedene Studien am Tiermodell (Ratte, Maus, Schaf) zeigen eine Verbesserung der myokardialen Pumpleistung durch in infarziertes

Myokard transplantierte embryonale Stammzellen^{26, 27, 36, 47, 55, 57, 58}. Eine Therapie mit embryonalen Stammzellen hat jedoch verschiedene Nachteile: Zum einen kann es wie bei einer Organtransplantation zu einer Immunreaktion kommen, die eine entsprechende Therapie notwendig machen würde¹⁸. Eine solche Immunreaktion könnte jedoch durch einen Kerntransfer aus somatischen Zellen verhindert werden⁸⁸. Ein weiteres Problem stellt die potentielle Kanzerogenität von embryonalen Stammzellen dar⁹⁰; beim Einsatz von embryonalen Stammzellen kann es zur Entstehung von Teratomen und Teratokarzinomen kommen⁹⁶. Eine zusätzliche Problematik embryonaler Stammzellen besteht darin, dass Kardiomyozyten nach intramyokardialer Transplantation Arrhythmien auslösen können¹⁰².

1.4.3. Adulte Stammzellen

Adulte Stammzellen sind im Gegensatz zu embryonalen Stammzellen auch postnatal noch im Organismus vorhanden. Sie sind nicht pluripotent, besitzen aber ein hohes Potential sich in verschiedene Zelllinien zu differenzieren und eignen sich deshalb zur Regeneration von geschädigtem oder degeneriertem Gewebe. In aktuellen Studien zur Myokardregeneration werden autologe adulte Stammzellen genutzt. Die adulten Stammzellen befinden sich in verschiedenen Organen des Menschen. Eine häufige Quelle für autologe adulte Stammzellen ist das Knochenmark^{3, 17, 83, 92, 98}. Andere adulte Stammzellen die zum Zweck der Myokardregeneration gewonnen werden sind Skelettmeyoblasten⁷³, Stammzellen aus dem peripheren Blut, insbesondere endothelialen Progenitorzellen³. Auch zu Stammzellen aus dem Nabelschnurblut⁴³ und kardiale Stammzellen^{7, 52, 65} gibt es aktuelle Studien.

Der Vorteil der Anwendung von autologen adulten Stammzellen besteht darin, dass es sich um körpereigene Zellen handelt und damit eine Immunreaktion und Abstoßung vermieden werden. In den bisher durchgeführten Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass es zu keinen unerwünschten klinischen Ereignissen wie schweren Arrhythmien kommt.^{3, 98}

1.4.4. Applikation der Stammzellen

Zur Zeit gibt es drei verschiedene Möglichkeiten der Zellapplikation ins geschädigte Gewebe:

1. Die perkutane transendokardiale Applikation durch Injektion in die Wand des Ventrikels.
2. Die transepikardiale Applikation operativ unter Sicht am offenen Herzen.
3. Die intrakoronare Applikation der Zellen über einen Katheter.

Bei den ersten beiden Methoden können die Zellen direkt ins infarzierte Gewebe appliziert werden; die Zellaufnahme aus dem Blut limitiert nicht die Zellzahl am Zielort. Ein weiterer Vorteil dieser Methoden ist, dass das Embolierisiko, das vor allem bei der Applikation von Myoblasten gegeben ist, minimiert werden kann. Jedoch kann es durch Manipulation am frisch infarzierten Herz zur Perforation des Ventrikels kommen. Außerdem stellt das infarzierte Gewebe eine sehr ungünstige Umgebung für die Ansiedlung von Zellen dar. Das führt dazu, dass ein Großteil der direkt applizierten Zellen nach Injektion abstirbt.¹⁶

Die in aktuellen Arbeiten am häufigsten verwendete Methode ist die intrakoronare Applikation der Zellen. Die Stammzellen wandern gezielt in die myokardialen Regionen, in denen durch den versorgenden Blutfluss eine für das Überleben der Zellen optimale Umgebung existiert. Dies ist eine wichtige Voraussetzung dafür, dass die Zellen sich hier ansiedeln. Zugleich werden jedoch nicht-perfundierte Regionen des Myokards wesentlich schlechter oder gar nicht von den Stammzellen erreicht.¹⁶

1.4.5. Klinische Studien mit Knochenmarkstammzellen nach Myokardinfarkt

In der letzten Zeit wurden bereits mehrere Studien durchgeführt, bei denen Knochenmarkstammzellen nach einem Infarkt ins Herz appliziert wurde^{30, 77, 86, 92}.

Die bisherigen Studien, bei denen Patienten Knochenmarkstammzellen nach einem akuten Myokardinfarkt appliziert bekamen, zeigten, dass es zu keinen Komplikationen kam, die im Zusammenhang mit der Knochenmarkstammzellgabe standen. Es traten keine malignen Arrhythmien, In-Shunt-Restenosen oder entzündliche Reaktionen auf.

In diesen Studien führte die Applikation der Knochenmarkstammzellen zu einer Abnahme des enddiastolischen Volumens, zu einer Zunahme der Ejektionsfraktion des

linken Ventrikels um 7 bis 9 % und zu einer verbesserten Perfusion des vom Myokardinfarkt betroffenen Areals.⁸³

Jannsens et al. zum Beispiel zeigten, dass der Knochenmarkstammzelltransfer im Vergleich zur Placeboinfusion mit einer signifikanten Reduktion der Infarktgröße und einer verbesserten Regeneration der systolischen Funktion assoziiert war³⁰.

In der TOPCARE-AMI Studie kam es in der Gruppe die Knochenmarkstammzellen erhalten hatte zu einer signifikanten Zunahme der globalen linksventrikulären Ejektionsfraktion, zu einer verbesserten regionalen Wandbewegung im infarzierten Gebiet, sowie zu einer Reduzierung der endsystolischen linksventrikulären Volumina. Außerdem kam es zu einer Verbesserung der regionalen Kontraktilität und zu einer verbesserten Vitalität im Infarktgebiet.³

In der BOOST-Studie konnte eine Zunahme der globalen LVEF um 6,7 % in der Knochenmarkstammzellgruppe festgestellt werden. In der Kontrollgruppe kam es hingegen nur zu einer Zunahme um 0,7 %.⁹⁸

1.4.6. Wirkmechanismen der Stammzell-basierten Myokardregeneration

Trotz der zahlreichen durchgeführten Studien mit Stammzellen, die zum größten Teil einen positiven Effekt auf die linksventrikuläre Funktion nachweisen konnten, ist bisher nicht geklärt, wie dieser Mechanismus funktioniert.

Die Annahme Stammzellen würden in das ischämisch geschädigte Gebiet einwandern und sich dort zu funktionsfähigen Myozyten umwandeln, konnte sich aufgrund der gegensätzlichen Ergebnisse verschiedener Arbeiten nicht halten^{62, 68}. Trotzdem zeigen die Studien einen positiven Effekt durch die Stammzellapplikation. Daher müssen die Stammzellen über andere Mechanismen zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion führen.

Die möglichen Mechanismen, die zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion führen, sind im Folgenden aufgeführt.

Beeinflussung der Angiogenese

Knochenmarkstammzellen verbessern die Neovaskularisation und dadurch die Sauerstoffversorgung des betroffenen Myokards^{4, 16}. Diese Verbesserung kann durch zwei unterschiedliche Mechanismen entstehen. Es kann zum Beispiel zu ei-

ner Einfügung von Stammzellen in neue Kapillaren kommen⁹⁴. Ein weiterer Mechanismus ist die Freisetzung von Wachstumsfaktoren die durch Beeinflussung von adulten Endothelzellen die Angiogenese begünstigen⁴.

Dieses konnte in einer Studie von Fuchs et al. gezeigt werden. Die intrakardiale Injektion von Knochenmarkstammzellen in ischämisches Schweinemyokard führte zu einer Sekretion von angiogenetischen Faktoren. Diese führen zu einer endothelialen Zellproliferation und erhöhen dadurch die Perfusion über die Kollateralen. Dies führt zu einer verbesserten Durchblutung des geschädigten Gebietes.²¹

Parakrine Effekte

Die intrakoronare Applikation von Stammzellen kann zu einem sogenannten parakrinen Effekt führen. Dieser Effekt entsteht durch die Freisetzung von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und anderen lokal wirksamen Molekülen.

Die parakrinen Effekte spielen vermutlich eine wichtige Rolle bei den durch die Stammzelltherapie vermittelten therapeutischen Effekten. Dadurch beeinflussen die Stammzellen die Apoptose oder den Energiehaushalt der Kardiomyozyten. Weiterhin beeinflussen sie die nach dem Myokardinfarkt stattfindenden entzündlichen Reaktionen vorteilhaft.¹⁶

Beeinflussung des Remodelings

In Studien am Tiermodell (Ratten) konnte nach Implantation embryonaler Stammzellen die Infarktexpansion und die Ventrikeldilatation abgeschwächt werden²⁰. Ein ähnlicher positiver Effekt auf die Geometrie des Ventrikels konnte nach der Transplantation von Myoblasten beobachtet werden. Dieser positive Einfluss der Stammzellen auf das Remodeling wird vermutlich durch von Stammzellen freigesetzte Zytokine bewirkt.⁵⁹

Aktivierung kardialer Stammzellen

In verschiedenen Studien wurde die Existenz von ortsständigen kardialen Stammzellen nachgewiesen^{7, 13}. Es gibt bisher aber noch keine Studien, die nachweisen konnten, dass es durch die Transplantation von Stammzellen zur Mobilisierung und Differenzierung dieser Zellen kommt.

1.5. Repair AMI

In der Repair-AMI-Studie (Reinfusion of Enriched Progenitor Cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction) konnte gezeigt werden, dass die intrakoronare Infusion von Knochenmarkstammzellen bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt einen positiven Effekt auf die globale linksventrikuläre Pumpfunktion hat und dass globales Remodeling durch Gabe von Knochenmarkstammzellen verhindert werden kann. Die günstigen Effekte auf die linksventrikuläre Funktion gehen mit einer Verminderung des kombinierten Endpunktes Tod, Myokardinfarkt und Rehospitalisation einher. Dadurch konnte gezeigt werden, dass die intrakoronare Infusion von Knochenmarkstammzellen ein vielversprechender Therapieansatz ist, um der Entwicklung einer Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt entgegenzuwirken.^{15, 78, 79}

1.6. Vorteile der kardialen Magnetresonanztomographie

Die Vorteile der kardialen Magnetresonanztomographie gegenüber anderen diagnostischen Verfahren in der Kardiologie ist die Möglichkeit der dreidimensionalen Darstellung des Herzens bei hoher Auflösung und ohne ionisierende Strahlung⁷².

Die kardiale MRT misst nicht invasiv und ohne Kontrastmittel die ventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) und die enddiastolischen und endsystolischen Volumina. Unter Anwendung der Simpson'schen Regel können LV Volumina und die EF genau bestimmt werden⁴⁹. Die Simpson'sche Regel basiert auf dem Prinzip der Unterteilung eines großen Volumens in viele kleine Untervolumina, deren Addition das Gesamtvolumen ergeben. Dabei wird der linke Ventrikel lückenlos durch sogenannte Kurzschnittschnitte abgedeckt, so dass im Gegensatz zur Echokardiographie keine geometrischen Annahmen benötigt werden. Aufgrund dessen ist die kardivaskuläre Magnetresonanztomographie die bevorzugte Technik zur Bestimmung von Volumina und Ejektionsfraktion.⁶

1.6.1. Late-Gadolinium-Enhancement

Durch die Entwicklung des Late-Enhancements wurde die kardiale MRT zu einer der wichtigsten Untersuchungsmethoden zur Erfassung der myokardialen Vitalität⁴¹.

Zur Beurteilung der Vitalität des Myokards werden so genannte Late-Enhancement Aufnahmen angefertigt³².

Dem Patienten wird ein im MRT stark kontrastgebendes Mittel, Gadolinium, ein para-

magnetisches Metall, intravenös verabreicht. Dieses Kontrastmittel reichert sich zunächst im gesamten Interstitium an. Es kommt zu keiner Anreicherung im Myokard. Im vitalen Gewebe wird das Kontrastmittel allerdings recht zügig wieder ausgewaschen. Bei erweitertem Interstitium durch Zellnekrose, Störung der Mikrozirkulation oder narbigem Umbau geht diese Konzentrationsabnahme deutlich langsamer vonstatten. Das Gadolinium verbleibt dort für etwa 30 Minuten.

Wird nach der Kontrastmittelgabe eine entsprechende Zeit (10 bis 15 Minuten) gewartet, ist das Kontrastmittel praktisch nur noch im Nekrosegebiet vorhanden⁷².

Kim et al. konnten in Studien am Hundemodell zeigen, dass die Form und Größe der Region, die im MRT ein Late-Enhancement zeigt, identisch ist mit den Regionen, die histologisch eine irreversible Nekrose aufweisen³⁹. Außerdem konnte durch Kim et al. gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit der Erholung vom Late-Enhancement-Anteil und somit von der Transmuralität abhängig ist und mit der kardialen Magnetresonanztomographie exakt voraus gesagt werden kann⁴⁰.

Durch MRT-Diagnostik mit Late-Enhancement-Aufnahmen ist somit die exakte Unterscheidung von Narbe und vitalem Gewebe im infarzierten Herzen möglich und die Remodelingprozesse des vitalen und infarzierten Gewebes können unabhängig voneinander untersucht werden.

1.6.2. Steady-State-Free-Precession

Bei den Aufnahmen zur Bestimmung der enddiastolischen Wanddicke und Wanddickenzunahme ist es wichtig, dass endokardiale und epikardiale Abgrenzung des Myokards einwandfrei zu identifizieren sind.

Da es sich beim Herzen um ein bewegtes Objekt handelt, bei dem viele Aufnahmen zur Rekonstruktion eines Herzzyklus erstellt werden müssen, ist es wichtig, dass hier eine Technik angewandt wird, die kurze Messzeiten zulässt. Als Variante der Gradient-Echo-Sequenzen eignet sich hier besonders die Steady-State-Free-Precession-Technik.

Bei dieser Technik werden alle Gradienteneffekte kompensiert. Dadurch zeigen alle Vektoren vor jeder Anregung in die gleiche Richtung und es entsteht zusätzlich zum FID (free induction decay) ein Spin-Echo. Das Summensignal ist bei kurzen Echozeiten von T1 und T2 abhängig. Da Flüssigkeiten wie Blut ein großes T2/T1-Verhältnis haben, entsteht hier eine hohe Signalintensität.⁶³

Dadurch wird bei dieser Technik ein hoher Kontrast zwischen oxygeniertem Blut und

Myokard erzeugt. Somit kann die Abgrenzung von Endokard und Epikard ganz präzise erfolgen¹.

Ein weiterer Vorteil der SSFP-Sequenzen ist, dass sie unempfindlich gegenüber Bewegung ist und so der Blutfluss im Herzen nicht zu Artefakten im kardialen MR-Bild führt⁶³.

1.7. Fragestellung

Diese Arbeit untersucht den Effekt den die intrakoronare Knochenmarkstammzellgabe auf das regionale Remodeling und die linksventrikuläre Funktion hat. Besonders betrachtet wird der Einfluss auf die maladaptive Hypertrophie des Myokards, das heißt, die Entwicklung der myokardialen Wandstärke in infarzierten und vitalen Myokardsegmenten.

2. Methoden

2.1. Studienaufbau der MRT-Substudie

2.1.1. Übersicht

Die Patienten der MRT-Substudie wurden zwischen April 2004 und Juni 2006 in die Repair-Ami-Studie eingeschlossen. Die Repair-Ami-Studie (Reinfusion of Enriched Progenitor Cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction) ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Die Einwilligung beinhaltete unter anderem die Zustimmung zu den MRT-Untersuchungen zur Bewertung der linksventrikulären Funktion und Vitalität. Den Patienten wurde drei bis sechs Tage nach einem akuten ST-Hebungsinfarkt Knochenmark entnommen. Nach der Knochenmarkentnahme wurden die Patienten randomisiert. Danach wurden ihnen entweder Knochenmarkstammzellen oder Placebo-Lösung infundiert.^{15, 78}

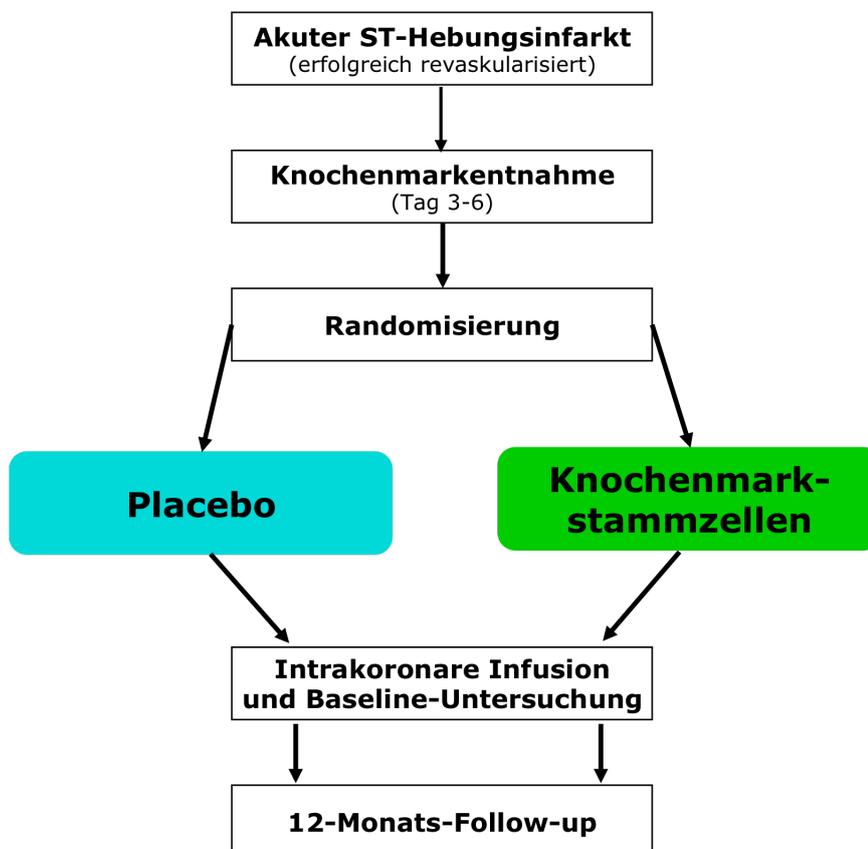


Abbildung 1: Studienablauf der MRT-Substudie.

Die Patienten wurden zu zwei Zeitpunkten im MRT untersucht. Die erste Untersuchung (Baseline-Untersuchung) fand vier Tage vor bis sechs Tage nach der Infusion der Knochenmarkstammzellen statt. Danach folgte noch ein 12-Monats-Follow-up.

Die Untersuchungen fanden in sechs verschiedenen Studienzentren statt und wurden an 1,5 Tesla Scannern (Siemens, Erlangen, Deutschland oder Phillips, Best, Niederlande) durchgeführt. Die Auswertung der MRT-Untersuchungen fand in der Kardiologie der Kerckhoffklinik Bad Nauheim statt.^{15, 78}

2.1.2. Einschlusskriterien

In die MRT Substudie wurden Patienten im Alter von 18-80 Jahren nach erfolgreich reperfundiertem Myokardinfarkt eingeschlossen.

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein¹⁵:

- Akuter ST-Hebungsinfarkt (STEMI)
- erfolgreiche Revaskularisation durch primäre perkutane koronare Intervention (PCI) oder durch Thrombolyse (gefolgt von einer PCI)
- Signifikante regionale Wandbewegungsstörungen ($EF \leq 45\%$) visuell abgeschätzt zur Zeit der akuten PCI

2.1.3. Ausschlusskriterien

Aus der MRT-Substudie wurden Patienten ausgeschlossen, für die einer der nachfolgenden Punkte zutraf.¹⁵ Ausschlusskriterien waren somit folgende:

- regionale Wandbewegungsstörungen außerhalb der Infarktregion
- Notwendigkeit zusätzlicher Revaskularisation
- akute Infektion oder Fieber
- chronisch entzündliche Erkrankungen
- Anämie oder Thrombozytopenie
- Neoplastische Erkrankungen

Weitere Ausschlusskriterien waren aufgrund der durchzuführenden MRT-Untersuchung deren Kontraindikationen¹⁵.

- Herzschrittmacher/ICD oder andere metallische Implantate, die nicht zur MR-Untersuchung zugelassen sind, insbesondere in kritischen Regionen
- Unverträglichkeit des Gadoliniums oder des Adenosins
- GFR < 30 ml/min
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Asthma bronchiale

2.2. Ethikvotum

Das Studienprotokoll der Repair-Ami-Studie wurde von den zuständigen Ethikkommissionen aller Studienzentren genehmigt.

Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki, einer Deklaration des Weltärztebundes über die ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, durchgeführt und mit der Nummer NCT00279175 unter clinicaltrials.gov registriert.^{15, 78}

2.3. Knochenmarkentnahme und -aufbereitung

Die Knochenmarkentnahme fand drei bis sechs Tage nach dem akuten Myokardinfarkt statt. Jedem Patienten wurden etwa 50 ml Knochenmark aus dem Beckenkamm entnommen. Die Entnahme fand in Lokalanästhesie statt und die dazu benutzten Spritzen wurden vorher mit Heparin behandelt.

Das Knochenmark wurde in Isolationsboxen per Kurier zu einem zentralen Zellaufbereitungslabor (Institut für Transfusionsmedizin, Frankfurt am Main, Germany) transportiert. Die Isolationsboxen hatten eine Temperaturregistrierung, um die Qualität des Produktes während des Transportes zu überwachen.

Im zentralen Zellaufbereitungslabor wurde das Knochenmark nach den gültigen „Good Manufacturing Practice“-Richtlinien aufbereitet. Diese fand mittels Ficoll-Dichtegradientenzentrifugation statt.

Die gewonnene Zellsuspension bestand aus einer heterogenen Zellpopulation, welche hämatopoetische, mesenchymale und andere Progenitorzellen, sowie mononukleäre Zellen enthielt. Die Zellen wurden in einem X VIVO 10 Medium (ein Serum freies Me-

dium) gelöst. Das Placebo-Medium enthielt X VIVO 10, sowie Patientenserum ohne Stammzellen. Die fertigen Präparate (Verum oder Placebo) wurden innerhalb von 24 Stunden nach der Knochenmarksentnahme an das jeweilige Studienzentrum zurückgeschickt.^{15, 78}

2.4. Intrakoronare Applikation der Knochenmarkstammzellen

Die Knochenmarksuspension wurde den Patienten im Rahmen einer Linksherzkatheteruntersuchung über einen Over-the-wire Ballonkatheter in das rekanalisierte Gefäß appliziert. Die Patienten bekamen im Rahmen der arteriellen Punktion 7.500 bis 10.000 U Heparin verabreicht. Um die Kontaktzeit der Knochenmarkstammzellen mit der Mikrozirkulation zu verlängern, wurde der Ballon mit niedrigem Druck aufgeblasen, um den Blutfluss kurzzeitig komplett zu blockieren. Während dieser Zeit wurden die Zellen distal des Ballons in das Gefäß appliziert. Intermittierend wurde der Ballon deflatiert, um das Gebiet wieder ausreichend zu versorgen. Dieses Verfahren wurde wiederholt, bis die gesamten 10 ml Zellsuspension appliziert wurden.⁷⁸ Das hier beschriebene Verfahren war in vorangegangenen Studien bereits erfolgreich durchgeführt worden³.

2.5. MRT-Protokoll

Bei allen Patienten der MRT-Subgruppen-Studie wurde initial und 12 Monate nach dem Infarkt eine kardiale MRT-Untersuchung durchgeführt.

Als allgemeine Vorbereitung der MRT-Untersuchung erhielten die Patienten zwei venöse Zugänge, je einen 18 G Zugang in die rechte und linke Kubitalvene. Zur Synchronisation der Bildaufnahme mit dem Herzzyklus wurde bei allen Patienten ein 4-Kanal-EKG angelegt.

Die Patienten wurden in Rückenlage kopfvorwärts untersucht. Alle Bilder wurden mit Hilfe einer 6-Element-Synergie-Spule (phased-array body surface coil) aufgenommen. Die Aufnahmen wurden routinemäßig in Atemstillstand in Inspiration erstellt.

2.5.1. Multi Localizer

Zu Beginn jeder Untersuchung wurden SSFP Single Shot Localizer akquiriert, auf deren Basis die übrigen Schnitte geplant werden. Es wurden jeweils drei relativ zum Isocenter ausgerichtete axiale Schnitte (transversal, coronar und sagittal) erstellt.

2.5.2. Langachsen und Kurzachsen Scout

Auf Basis der Multi Localizer wurden je ein vertikaler und horizontaler Langachsen Scout sowie ein Kurzachsen Scout (10 Schichten zentral zur Mitralklappenebene) akquiriert, die zur Planung der Cine Sequenzen dienen.

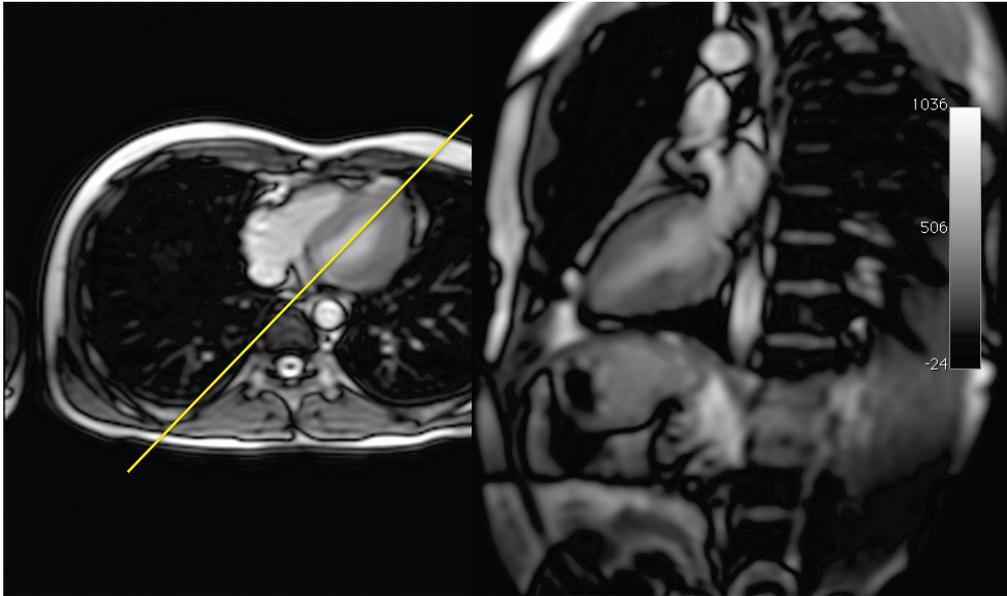


Abbildung 2: Vertikaler Langachsen Scout.

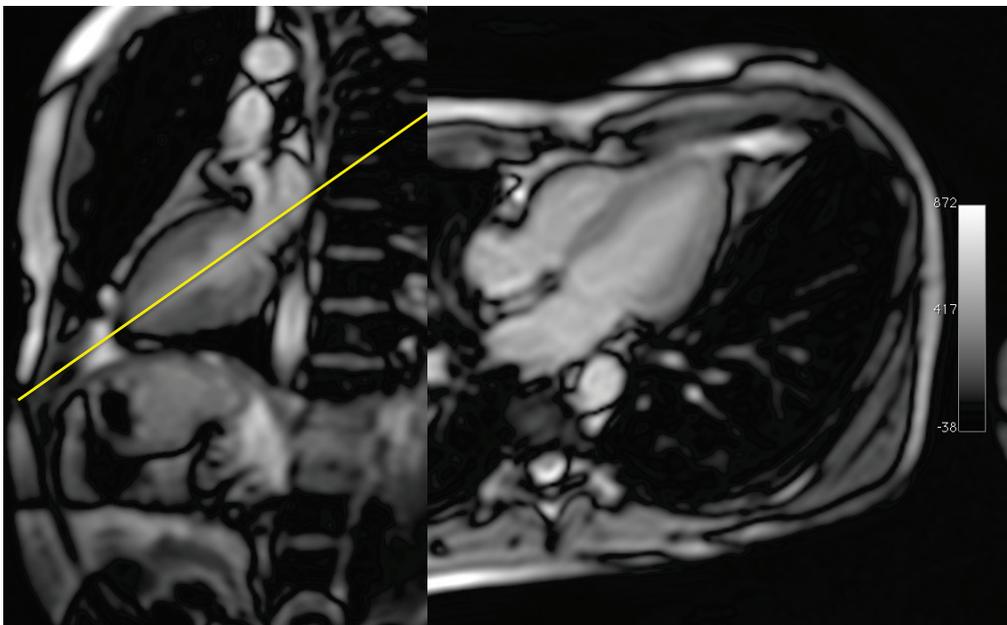


Abbildung 3: Horizontaler Langachsen Scout.

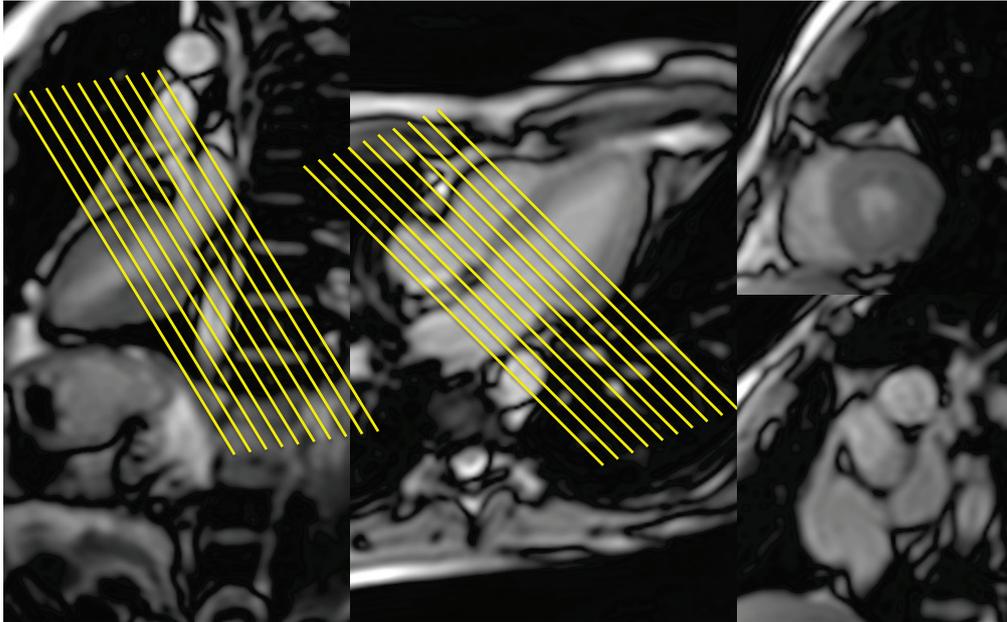


Abbildung 4: Kurzachsen Scout.

2.5.3. SSFP Cine Sequenzen

Für die Messung der regionalen Kontraktilität wurde eine Steady-state-free-precession-Sequenz verwendet. In Tabelle 1 sind typische Sequenzparameter dargestellt.

TE (Echo time)	1,58 ms
TR (Repetition time)	41,08 ms
Flip angle	> 60°
Schichtdicke	6 mm
Blickfeld	400 x 300 mm
Planare Auflösung	256 x 138 mm

Tabelle 1: Sequenzparameter für die Messung der regionalen Kontraktilität.

Bei jeder MRT-Untersuchung wurden lange Achsen mit 2-, 3- und 4-Kammerblick sowie basale, mitventrikuläre und apikale Kurzachsen aufgenommen. Für die quantitativen Analysen wurden mehrere aneinander angrenzende 10 mm dicke Kurzachsen-schnitte gemacht, die den gesamten Ventrikel von der Herzbasis bis zur Herzspitze abdecken. Die einzelnen Schnitte wurden gemäß Abbildung 5 geplant.

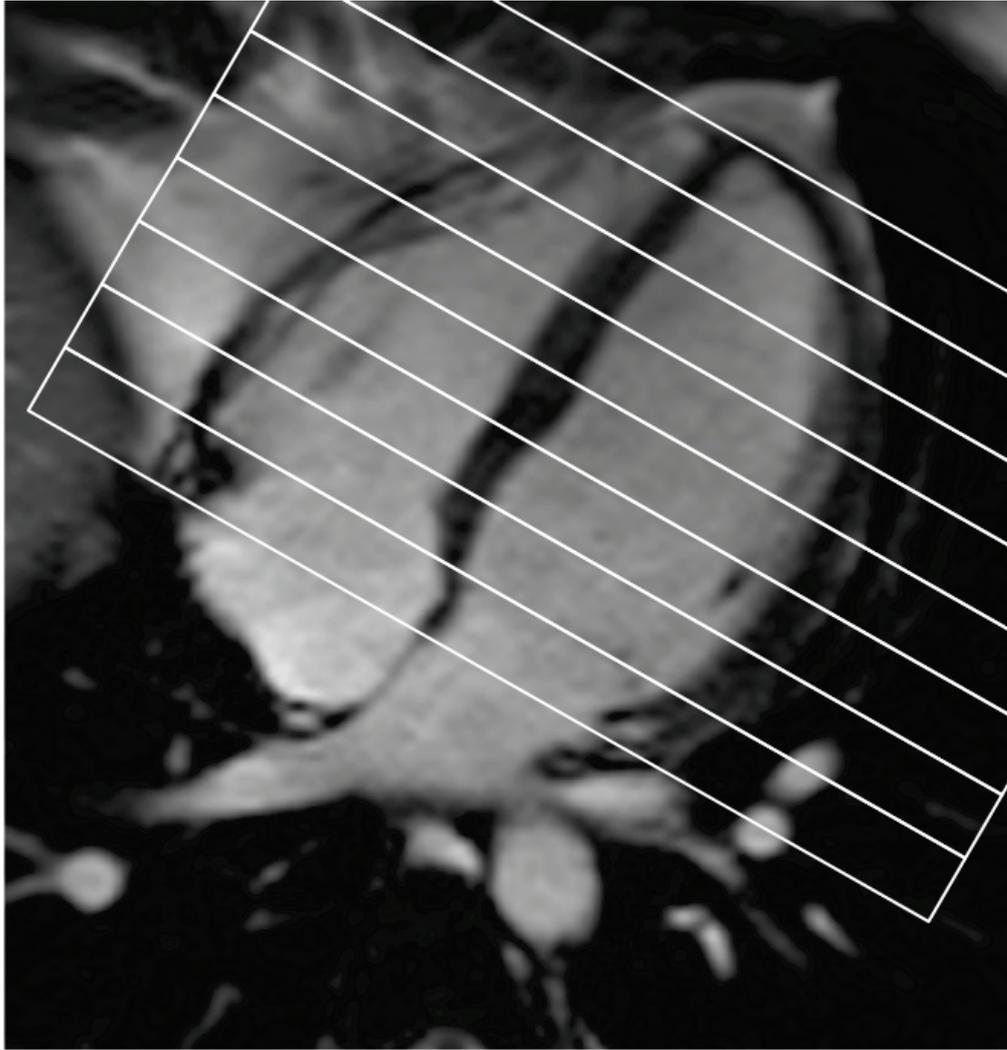


Abbildung 5: Schnittplanung.

2.5.4. Late-Gadolinium-Enhancement

Zur Beurteilung der Vitalität des Myokards wurden bei den Patienten Late-Enhancement-Aufnahmen gemacht. Dafür wurde den Patienten 0,15 mmol Gd-DTPA/kg Körpergewicht (Magnevist®, Schering, Germany) als Kontrastmittelbolus intravenös verabreicht. Die Aufnahmen wurden nach ca. 10-15 min akquiriert.

Das Late-Enhancement wurde mit Inversion Recovery Gradient-Echo-Sequenzen (z.B. FLASH, Siemens) gemessen. Typische Sequenzparameter werden in der Tabelle 2 dargestellt. Ebenso wie in der Funktionsanalyse wurde der gesamte Ventrikel von Basis bis Apex lückenlos abgedeckt.

Um Bewegungsartefakte zu minimieren wurden die Messungen während der Mid-Diastole durchgeführt.

TE	1,23 ms
TR	4,35 ms
Flip angle	10°
Schichtdicke	6 mm
Blickfeld	400 x 400 mm
Planare Auflösung	256 x 152 mm

Tabelle 2: Parameter für die Late-Enhancement Aufnahmen.

Die Late-Gadolinium-Enhancement Aufnahme wurden in Kurzsachsen- sowie 2- und 4-Kammerschnitten aufgezeichnet. Der linke Ventrikel wurde lückenlos abgedeckt, so dass eine exakte Quantifizierung sowohl der absoluten Masse der Narbe als auch segmentbezogen möglich war.

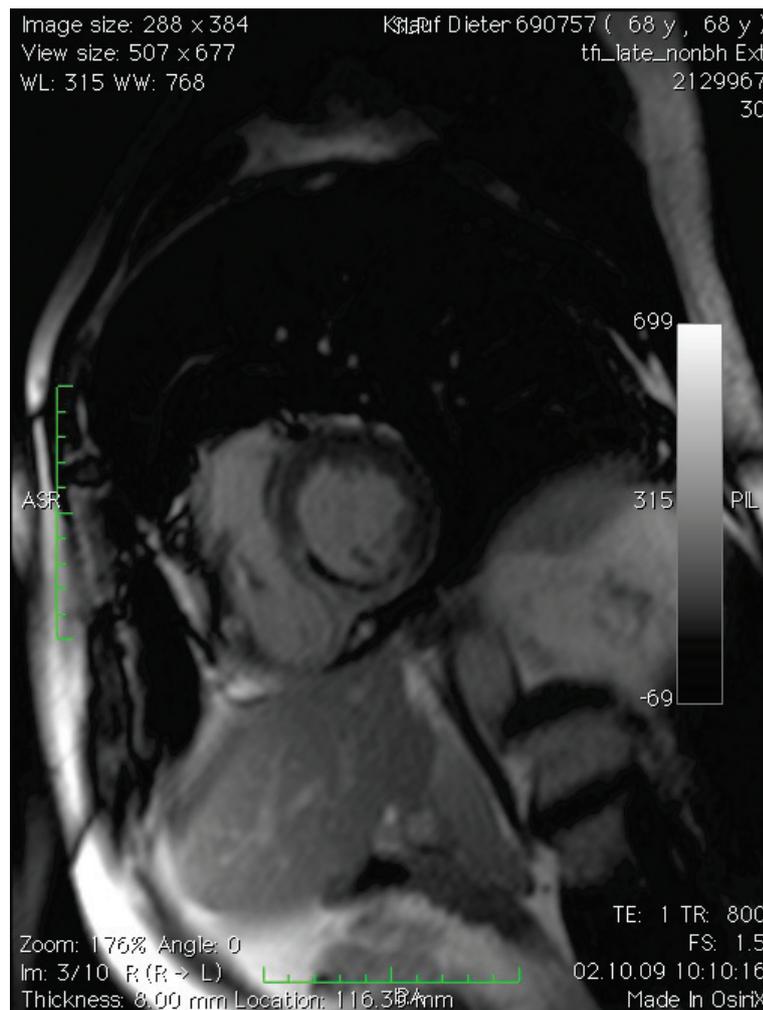


Abbildung 6: Late-Gadolinium-Enhancement.

2.6. Bildanalyse

Die Analyse der im MRT angefertigten Bilder fand mit der Software ARGUS[®] (Leonardo, Siemens, Erlangen, Deutschland) an einer Off-line Workstation statt.

2.6.1. Berechnung der Wanddicke und Wanddickenzunahme

Es wurden folgende Parameter berechnet:

- enddiastolische Wanddicke
- endsystolische Wanddicke
- absolute regionale Wanddickenzunahme in mm
- relative regionale Wanddickenzunahme in Prozent

Die erste Schicht wurde als Herzbasis definiert und die letzte als Herzspitze (Apex). Als Basisschicht wurde die Schicht gewählt, bei der 60 % der Zirkumferenz dem linksventrikulären Myokard zuzuordnen waren. Als Herzspitze wurde die Schicht markiert, in der noch in ein Lumen sichtbar war. Für die Berechnung der benötigten Parameter mussten weiterhin die Enddiastole und die Endsystole definiert werden.

Endokard und Epikard wurden manuell konturiert. Dabei wurden die oben definierten Kurzschnittschnitte in die Analyse eingeschlossen und auf jeder Schicht enddiastolische und endsystolische Bilder markiert. Das Trabekelwerk und die Papillarmuskulatur wurden nicht mit eingeschlossen.

Für die Berechnung der benötigten Parameter musste das Myokard nach dem 16-Segmentmodell der American Heart Association (AHA) eingeteilt werden. Als Referenzpunkt des Modells wurde der Insertionspunkt des rechten und linken Ventrikels definiert.

Nun konnte mit Hilfe von ARGUS die enddiastolische und endsystolische Wanddicke berechnet werden. Die Differenz aus den beiden berechneten Werten ergab die Wanddickenzunahme.

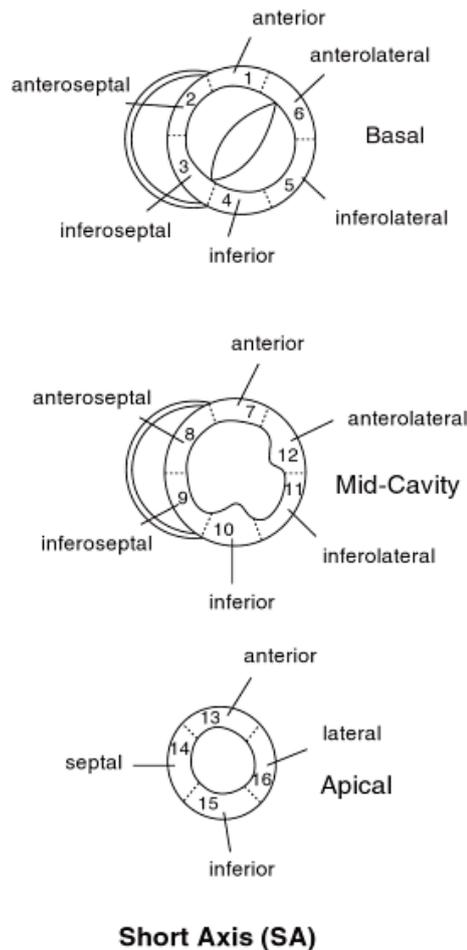


Abbildung 7: 16-Segment-Modell der American Heart Association (AHA)¹⁰.

2.6.2. Infarktdetektion

Die Infarktdetektion wurde ebenfalls auf der ARGUS Workstation durchgeführt. Dabei wurde auf den IR-FLASH Sequenzen eine Konturierung des Endo- und Epikards durchgeführt. Das gesunde Myokard wurde als Referenz markiert. Bildpunkte mit mehr als zwei Standardabweichungen oberhalb des gesunden Myokards wurden als infarziertes Gewebe detektiert. Um Fehler durch Bildrauschen zu vermeiden, wurden nur jeweils mindestens fünf zusammenhängende Punkte oberhalb dieser Schwelle als Infarkt detektiert.

Für jedes der 16 Segmente wurde die Transmuralität des Infarktes definiert und kategorial gemessen (0 = vital, 1 = weniger als 25 % Transmuralität, 2 = 25 - 50 % Transmuralität, 3 = 50-75 % Transmuralität, 4 > 75 % Transmuralität).

2.7. Surrogatparameter für das Remodeling

Als Surrogatparameter bezeichnet man in klinischen Studien einen Messwert, dessen Beeinflussung die Wirkung einer Therapie auf einen übergeordneten Endpunkt anzeigen soll.

Der Endpunkt dieser Arbeit ist die positive Beeinflussung des regionalen Remodelings. Die enddiastolische Wanddicke (EDWT= enddiastolic wall thickness) wurde als Surrogatparameter für die radialen Veränderungen in der Hypertrophie der kardialen Myozyten definiert. Als Surrogatparameter für die regionale Kontraktilität wurde die relative quantitative Wanddickenzunahme (WT%= relative quantitative wall thickening) definiert.

Um die Hypertrophie zu messen, wurden die Wandstärken bei der Baseline-Untersuchung und nach 12 Monaten analysiert. Dabei wurden die Analysen getrennt für vitales und infarziertes Myokard durchgeführt.

2.8. Statistische Analyse

Alle Daten wurden für das Gesamtkollektiv und die vorher definierte Subgruppe der Patienten mit einer EF unterhalb des Medians von 48,9 % ausgewertet.

Die statistische Auswertung und Bearbeitung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Quantitative Variablen werden als arithmetisches Mittel +/- Standardfehler dargestellt. Kategorische Daten werden entweder als absolute Häufigkeiten oder als relative Prozente präsentiert.

Unterschiedshypothesen der metrischen Variablen (within und between subject Faktoren) wurden mit Hilfe der Prozedur ANOVA repeated measures getestet. ANOVA (analysis of variance) ist eine univariate Varianzanalyse.

Um den Behandlungserfolg abschätzen zu können, wurden Unterschiede in den LSQ-Mittelwerten (LSQ = least square means) und dem korrespondierenden 95 %-Konfidenzintervall ebenfalls mit dem ANOVA-Modell berechnet.

Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Ejektionsfraktion (EF), enddiastolische und endsystolische Volumina der 12-Monats-Untersuchung wurden unter Anwendung einer ANCOVA (analysis of covariance) mit den Baseline Werten als Kovariate berechnet.

Das Signifikanzniveau α wurde mit 0,05 festgelegt. Dies bedeutet, dass bei einem p-Wert kleiner als 0,05 eine statistische Signifikanz vorliegt. Alle angewendeten Tests waren zweiseitig.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Entsprechend den oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Zeitraum von April 2004 bis Juni 2006 64 Patienten in die MRT-Substudie eingeschlossen. Die Patienten willigten schriftlich in die Studie ein. Bei zehn der 64 ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten aus verschiedenen Gründen die MRT-Untersuchungen nicht vervollständigt werden. Von den zehn Patienten waren sechs Patienten klaustrophob, so dass keine MRT-Untersuchung durchgeführt werden konnte. Zwei Patienten erhielten im Verlauf einen ICD implantiert, der eine absolute Kontraindikation für eine Untersuchung im MRT darstellt. Ein Patient war wegen einer Karzinom-Operation aus der Studie ausgeschlossen worden und ein weiterer Patient war im Studienverlauf umgezogen und wollte daher nicht zur Follow-up-Untersuchung erscheinen. Insgesamt wurden bei 54 Patienten alle benötigten MRT-Untersuchungen gemacht. Das endgültige Patientenkollektiv bestand somit aus 27 Patienten die Knochenmarkstammzellen bekamen und 27 Patienten in der Kontrollgruppe. Die Patientenverteilung entsprach einem Verhältnis von 1:1.¹⁵

Die weiteren Patientencharakteristika waren im gleichen Verhältnis verteilt. Sie unterschieden sich nicht von denen der gesamten Repair-Ami-Studienkohorte und werden in der Tabelle 3 ausführlich dargestellt.¹⁵

	<i>Placebo</i> <i>n=27</i>	<i>BMC</i> <i>n=27</i>	<i>P-</i> <i>Wert</i>
Männlich	25	24	0,2
Alter in Jahren (mean+/- SD)	54.6+/- 11.4	57.9 +/- 10.7	0,8
Risikofaktoren			
Hypertonie	18 (66 %)	18 (66 %)	0,6
Hyperlipoproteinämie	17 (63 %)	17 (63 %)	0,7
Diabetes mellitus	5 (18 %)	4 (15 %)	0,2
Raucher	20 (74 %)	17 (63 %)	0,5
Positive Familienanamnese (KHK)	12 (44 %)	15 (56 %)	0,5
Körpergewicht in kg	84.7 +/- 14.7	84.4 +/- 13.4	0,9
KHK			0,37
Eingefäßerkrankung (n)	12 (44 %)	14 (54 %)	
Zweigegefäßerkrankung (n)	13 (48 %)	8 (31 %)	
Dreigegefäßerkrankung (n)	2 (7 %)	4 (15 %)	
Infarkt verursachendes Gefäß			0,9
RIVA	17 (63 %)	19 (70 %)	
RCX	4 (15 %)	3 (12 %)	
ACD	6 (22 %)	5 (18 %)	
Therapie			
Zeit von Beginn der Symptome bis zur Reperfusionstherapie in Stunden	6.9 +/-6.9	8.2 +/- 8.9	0,55
GP IIb/IIIa Inhibitiorgabe während PTCA	23 (85)	21 (81 %)	0,5
Maximale CK	18 +/- 11.4	21 +/- 23.8	0,5
Medikation bei Entlassung			
Acetylsalicylsäure	25 (93 %)	27 (100 %)	0,5
Clopidogrel	27 (100 %)	27 (100 %)	0,99
Warfarin	2 (7 %)	0 (0 %)	0,5
ACE-Hemmer oder AT1-Antagonist	27 (100 %)	27 (100 %)	0,99
Betablocker	27 (100 %)	25 (93 %)	0,5
Digitalis	2 (7 %)	1 (4 %)	0,99
Aldosteron Antagonist	6 (22 %)	2 (7 %)	0,3
Statin	27 (100 %)	27 (100 %)	0,99
Medikation beim 12-Monats-Follow-up			
Acetylsalicylsäure	25 (93 %)	27 (100 %)	0,99
Clopidogrel	25 (93 %)	25 (93 %)	0,99
Warfarin	2 (7 %)	0 (0 %)	0,5
ACE-Hemmer oder AT1-Antagonist	26 (96%)	26 (96%)	0,99
Betablocker	27 (100 %)	24 (89 %)	0,2
Digitalis	2 (7 %)	1 (4 %)	0,9
Aldesteron Antagonist	5 (19 %)	2 (7 %)	0,4
Statin	24 (89 %)	24 (89 %)	0,99

Tabelle 3: Wichtige Patientencharakteristika der beiden Gruppen mit je 27 Patienten.¹⁵

3.2. Untersuchungszeitpunkte

Bei allen 54 Patienten der MRT-Substudie wurden je eine Baseline-Untersuchung und eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt. Die Baseline-MRT-Untersuchung fand vier Tage vor bis sechs Tage nach der intrakoronaren Verabreichung von Knochenmarkstammzellen oder der Placebolösung statt. Die meisten Patienten wurden einen Tag vor der Therapie untersucht. Es gab keinen Zeitunterschied zwischen beiden Gruppen. Die 54 Patienten beendeten die MRT-Untersuchungen 389 ± 9 Tage nach Einschluss in die Studie.¹⁵

3.3. Globale linksventrikuläre Funktion

Neben den für diese Arbeit wichtigen Parametern für die regionale Funktion und das regionale Remodeling wurden in der Repair-AMI-MRT-Substudie globale Parameter gemessen. Die Parameter für die globale Funktion und das globale Remodeling sind in den folgenden Tabellen zu sehen. Bestimmt wurden die Ejektionsfraktion (EF), das enddiastolische Volumen (EDV), das endsystolische Volumen, der Wandbewegungsindex und die Wanddickenzunahme. Sie wurden für die Gruppe aller Patienten sowie für die Subgruppe der Patienten mit einer Ejektionsfraktion unterhalb des Medians von 48,9 % bestimmt.

	Baseline		12-Monats-Follow-up		Behandlungseffekt nach 12 Monaten BMC vs. Plac(ebo)
	BMC	Plac.	BMC	Plac.	
EF in %	47,7 (6,2)	47,8 (6,2)	51,5 (6,8)	49,4 (6,8)	2,1 (-1,5 bis 5,6 95 % KI)
Änderung in %			3,4 (6,8)*	0,6 (6,2)	2,8 (-1,4 bis 6,3 95 % KI)
EDV in ml	129,4 (30,1)	133,0 (30,0)	147,9 (33,3)	162,1 (33,3)	14,2 (-4,0 bis 32,5 95 % KI)
Änderung in ml			17,9 (20,3)**	31,7 (44,2)**	13,8 (-0,5 bis 32,5 95 % KI)
ESV in ml	69,1 (22,3)	72,0 (22,3)	73,5 (45,7)	85,8 (45,7)	12,3 (-2,1 bis 26,8 95 % KI)
Änderung in ml			5,8 (17,7)	17,8 (35,3)**	12,0 (-3,1 bis 27,3 95 % KI)
Wandbewegungsindex	2,1 (0,5)	2,1 (0,5)	1,7 (0,5)	1,9 (0,5)	0,2 (-0,1 bis 0,4 95 % KI)
Änderung als Index			-0,3 (0,5)*	-0,1 (0,5)*	0,2 (-0,1 bis 0,4 95 % KI)
Wanddickenzunahme in %	32,4 (29,1)	27,7 (26,0)	47,1 (26,5)	33,8 (23,9)	13,3 (-0,5 bis 27,1 95 % KI)
Änderung in %			14,7 (31,2)*	6,1 (28,1)	8,6 (-7,5 bis 24,7 95 % KI)
Infarktmasse in g	21,2 (17,7)	26,6 (17,1)	18,9 (26,5)	30,5 (25,5)	11,6 (-2,7 bis 26,0 95 % KI)
Änderung in g			-1,3 (24,9)	3,3 (23,9)	4,6 (-8,9 bis 18,1 95 % KI)

BMC=Knochenmarkstammzellen, EF=Ejektionsfraktion, EDV=Enddiastolisches Volumen, ESV=Endssystolisches Volumen. *Signifikanzniveau von 0,05, **Signifikanzniveau von 0,01.¹⁵

Tabelle 4: Ergebnisse für EF, EDV, ESV, Wandbewegungsindex, Wanddickenzunahme und Infarktmasse in g für alle Patienten.

	Baseline		12-Monats-Follow-up		Behandlungseffekt nach 12 Monaten BMC vs. Plac(ebo)
	BMC	Plac.	BMC	Plac.	
EF in %	38,8 (6,0)	40,1 (5,8)	46,5 (6,3)*	39,7 (6,1)*	6,8 (1,5 bis 12,1 95 % KI)**
Änderung in %			6,2 (5,6)**	-0,4 (6,4)	6,6 (1,5 bis 11,7 95 % KI)**
EDV in ml	140,8 (28,5)	148,9 (28,1)	159,7 (44,1)*	201,7 (44,0)**	42,1 (5,9 bis 78,2 95 % KI)*
Änderung in ml			20,4 (32,5)*	49,5 (32,8)*	29,1 (2,3 bis 56,0 95 % KI)*
ESV in ml	86,4 (21,2)	90,8 (20,9)	88,5 (38,8)*	123,1 (39,9)*	34,6 (2,7 bis 66,5 95 % KI)*
Änderung in ml			2,8 (26,2)	32,2 (26,3)**	29,4 (7,6 bis 51,1 95 % KI)**
Wandbewegungsindex	2,4 (0,3)	2,3 (0,4)	2,0 (0,3)	2,3 (0,4)	0,3 (-0,1 bis 0,7 95 % KI)
Änderung als Index			-0,4 (0,3)*	0 (0,4)	0,4 (-0,1 bis 0,6 95 % KI)
Wanddickenzunahme in %	20,7 (25,2)	19,7 (23,1)	46,4 (22,6)*	21,3 (20,6)*	25,1 (7,3 bis 43,0 95 % KI)**
Änderung in %			25,8 (27,9)**	1,5 (25,6)	24,2 (5,3 bis 43,2 95 % KI)*
Infarktmasse in g	28,1 (16,6)	33,1 (16,6)	27,4 (23,9)	32,9 (27,4)	5,5 (-15,6 bis 26,6 95 % KI)
Änderung in g			-1,3 (27,5)	-1,1 (28,1)	0,2 (-22,3 bis 20,8 95 % KI)

BMC=Knochenmarkstammzellen, EF=Ejektionsfraktion, EDV=Enddiastolisches Volumen, ESV=Endssystolisches Volumen. *Signifikanzniveau von 0,05, **Signifikanzniveau von 0,01.¹⁵

Tabelle 5: Ergebnisse für EF, EDV, ESV, Wandbewegungsindex, Wanddickenzunahme und Infarktmasse in g für Patienten mit einer EF \leq des Medians von 48,9 %.

3.4. Ausgewertete Segmente

Alle MRT-Aufnahmen wurden Segment für Segment analysiert. Als Grundlage für diese Segmentanalyse wurde das 16-Segment-Modell der American Heart Association (AHA) genommen. Somit betrug die Anzahl der zu analysierenden Segmente 864.

Die Anzahl der tatsächlich ausgewerteten Segmente betrug nur 745, da zwischen den einzelnen Segmenten große Unterschiede bestanden, was die Qualität und Verwertbarkeit der Daten betraf. So war es in bestimmten Segmenten nicht möglich, zwischen Narbe und vitalem Myokard zu unterscheiden. Andere Segmente mussten ausgeschlossen werden, da die Bilder große Teile des linksventrikulären Ausflusstraktes mit einschlossen.

Von den tatsächlich ausgewerteten Segmenten waren 250 Segmente infarziert. Von den 250 infarzierten Segmenten war bei 124 der Infarkt nicht transmural.

3.5. Regionale linksventrikuläre Funktion

Als Parameter für die regionale linksventrikuläre Funktion wurden die enddiastolische Wanddicke und die Wanddickenzunahme in Prozent jeweils für die infarzierten und die vitalen Segmente bestimmt. Die Werte wurden für die Gruppe aller Patienten bestimmt. Außerdem wurden die Ergebnisse der Patienten mit einer Ejektionsfraktion bei der Baseline-Untersuchung unterhalb des Medians von 48,9 % gesondert ausgewertet.

3.5.1. Enddiastolische Wanddicke

Die enddiastolische Wanddicke (EDWT = enddiastolic wall thickness) wurde als Surrogatparameter für die radialen Veränderungen in der Hypertrophie der kardialen Myozyten bestimmt.

Die Messung der enddiastolischen Wanddicke ergab eine signifikante Abnahme der Werte in beiden Gruppen. Diese Abnahme betraf sowohl die infarzierten als auch die vitalen Segmente.

Bei den infarzierten Segmenten nahm die enddiastolische Wanddicke in der Placebogruppe von initial 8,97 auf 7,2 mm ab. Das entsprach einer Abnahme um 1,78 mm. Der p-Wert betrug 0,001, dies entsprach einer signifikanten Abnahme. In der Knochenmarkstammzellgruppe nahm die enddiastolische Wanddicke von initial 8,59 auf 6,97 mm ab.

Dies entsprach einer ebenfalls signifikanten Abnahme um 1,62 mm, mit einem p-Wert von 0,001.

Die Interaktion zwischen beiden Gruppen war jedoch nicht signifikant. Der Unterschied zwischen den Gruppen bei der Baseline und der Follow-up-Untersuchung war nicht signifikant. Hier betrug der p-Wert für die Baseline-Untersuchung 0,25 und für die Follow-up-Untersuchung 0,43.

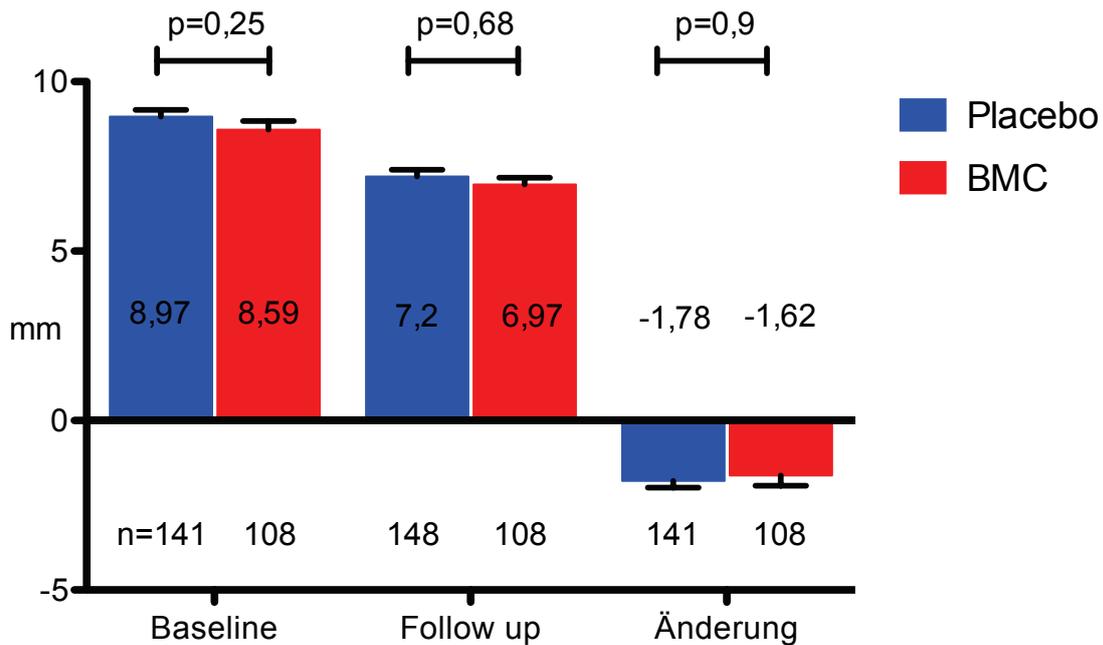


Abbildung 8: Enddiastolische Wanddicke der infarzierten Segmente bei der Baseline und Follow-up-Untersuchung, sowie die absolute Änderung.

In der Subgruppe der Patienten mit einer Ejektionsfraktion unterhalb des Medians von 48,9 %, die zusätzlich getrennt ausgewertet wurden, kam es jedoch zu einem anderen Ergebnis. Die Effekte der Knochenmarkstammzelltherapie waren in dieser Gruppe signifikant. Bei dieser Subgruppe wurden, wie in der Gruppe aller Patienten, abnehmende enddiastolische Wanddicken gefunden. Es unterschieden sich jedoch die Ergebnisse der Knochenmarkstammzellgruppe von denen der Placebogruppe. Bei der Placebogruppe nahm die enddiastolische Wanddicke um 1,14 mm ab. Im Vergleich dazu kam es bei der Knochenmarkstammzellgruppe zu einer deutlicheren Abnahme von 1,91 mm. Der p-Wert für die Interaktion war 0,01 und somit signifikant.

Durch diese signifikantere Abnahme in der Knochenmarkstammzellgruppe kam es zu einer signifikant kleineren enddiastolischen Wanddicke (EDWT) in der Knochenmark-

stammzellgruppe bei der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung. Sie betrug nach Normalisierung für die Baseline-Werte 7,58 mm in der Placebogruppe und 6,13 mm in der Knochenmarkstammzellgruppe. Der p-Wert betrug 0,0001 (um für Baseline-Unterschiede zu korrigieren, wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Baseline-Werten als Kovariaten erstellt).

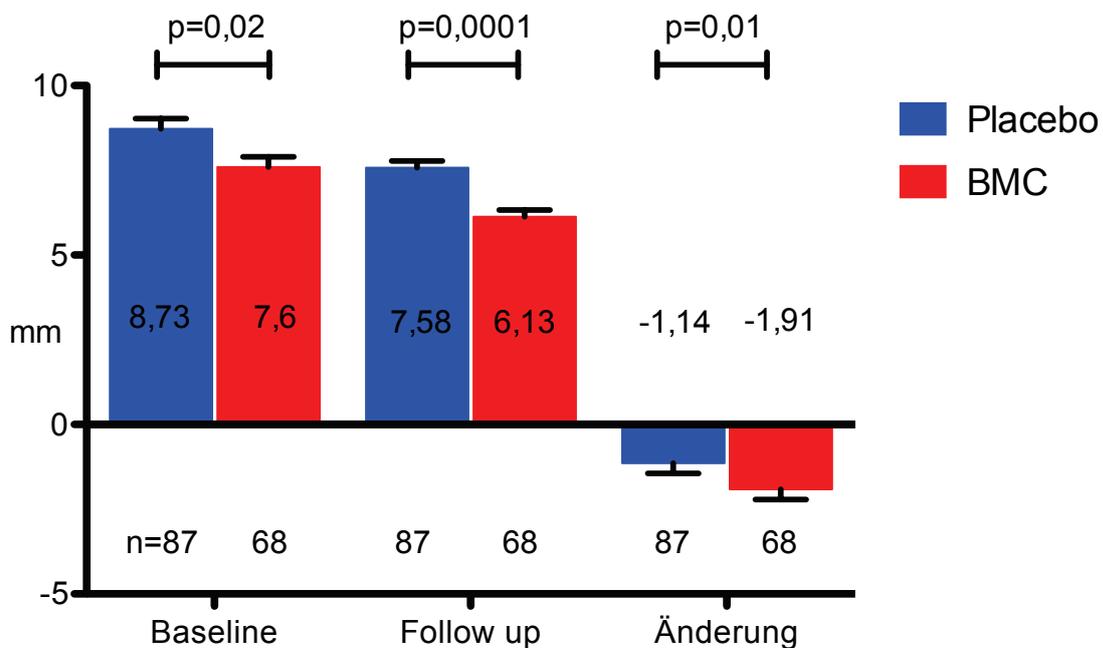


Abbildung 9: Enddiastolische Wanddicke der infarzierten Segmente der Subgruppe der Patienten mit einer Ejektionsfraktion unterhalb des Medians von 48,9 % bei der Baseline und Follow-up-Untersuchung, sowie die absolute Änderung.

Der festgestellte Effekt der Knochenmarkstammzelltherapie auf die enddiastolische Wanddicke war abhängig von der Transmuralität des Infarktes. Nach Normalisierung für die Baseline-Werte konnte der größte Unterschied zwischen den Gruppen bei der geringsten Transmuralität festgestellt werden. Mit steigender Transmuralität nahm der Unterschied ab und bei einer Transmuralität von mehr als 75 % konnte kein Unterschied mehr festgestellt werden.

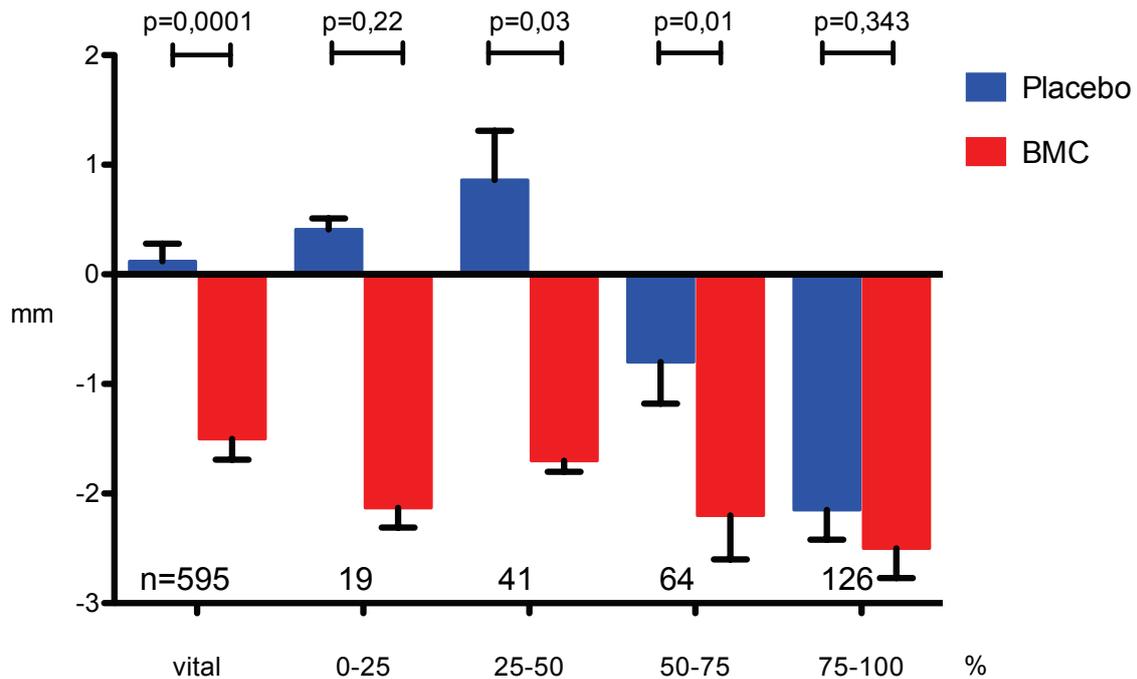


Abbildung 10: Änderungen der enddiastolischen Wanddicke zwischen der Baseline und Follow-up-Untersuchung abhängig von der Transmuralität.

Die Ergebnisse der Auswertung der vitalen Segmente waren vergleichbar mit denen der infarzierten Segmente. Die Auswertung der Ergebnisse der Gruppe aller Patienten führte zu folgenden Ergebnissen: In der Placebogruppe kam es zu einer Abnahme der enddiastolischen Wanddicke um 0,7 mm und in der Knochenmarkstammzellgruppe um 0,73 mm. Der p-Wert für die Interaktion betrug 0,9 und war nicht signifikant. Diese Abnahme führte aber zu einer signifikant kleineren enddiastolischen Wanddicke in der Knochenmarkstammzellgruppe bei der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung. Sie betrug in der Placebogruppe 8,16 mm während sie in der Knochenmarkstammzellgruppe 7,76 mm betrug. Der p-Wert war 0,015 (um für Baseline-Unterschiede zu korrigieren wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Baseline-Werten als Kovariaten erstellt).

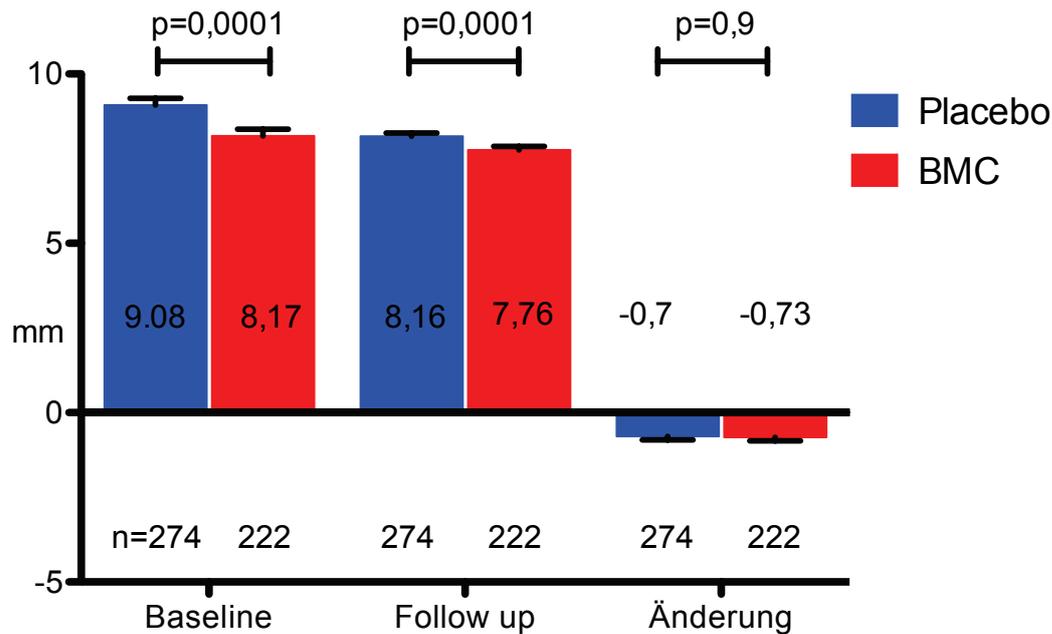


Abbildung 11: Enddiastolische Wanddicke der vitalen Segmente bei der Baseline und Follow-up-Untersuchung, sowie die absolute Änderung.

Bei der Subgruppe der Patienten mit einer Ejektionsfraktion unterhalb des Medians von 48,9 % war die Abnahme der enddiastolischen Wanddicke bei den Patienten der Knochenmarkstammzellgruppe signifikant größer. Sie betrug nur 0,19 mm in der Placebogruppe, während die enddiastolische Wanddicke in der Knochenmarkstammzellgruppe um 0,94 mm abnahm. Die Abnahme der Knochenmarkstammzellgruppe war bei einem p-Wert von 0,001 sehr signifikant. Die Ergebnisse der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung waren dadurch bei der Knochenmarkstammzellgruppe signifikant niedriger. Sie betragen nach Normalisierung für die Baseline-Werte in der Placebogruppe 8,76 mm und in der Knochenmarkstammzellgruppe 7,32 mm. Der p-Wert für die Interaktion betrug 0,0001 (um für Baseline-Unterschiede zu korrigieren, wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Baseline-Werten als Kovariaten erstellt).

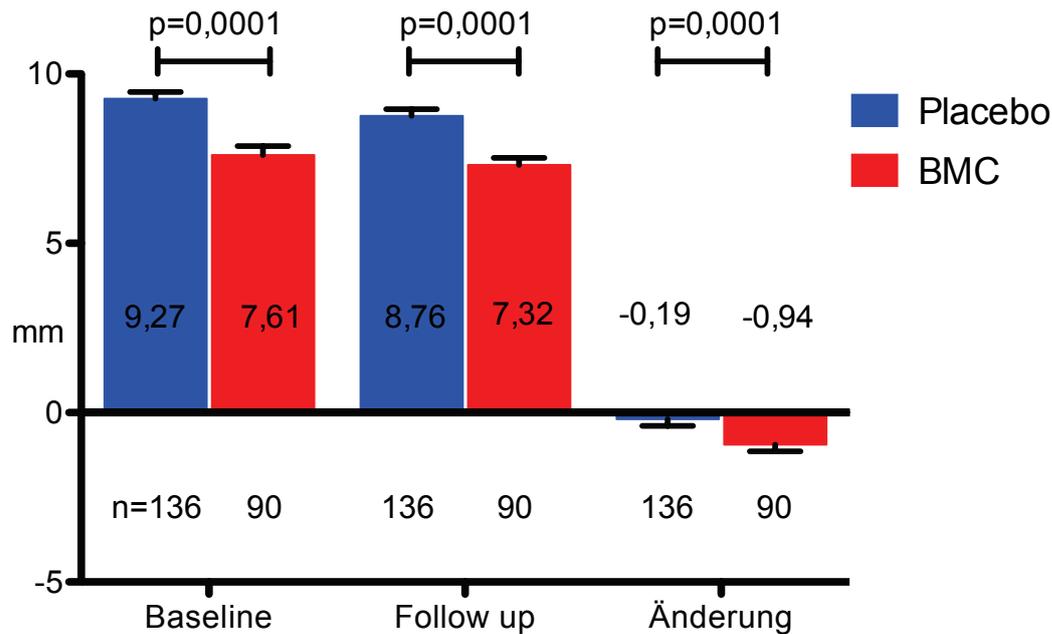


Abbildung 12: Enddiastolische Wanddicke der vitalen Segmente der Subgruppe der Patienten mit einer Ejektionsfraktion unterhalb des Medians von 48,9 % bei der Baseline und Follow-up-Untersuchung, sowie die absolute Änderung.

3.5.2. Wanddickenzunahme

Die Wanddickenzunahme (WT%= relative quantitative wall thickening) wurde getrennt für vitales und infarziertes Myokard gemessen. Sie wurde ebenfalls für die Subgruppe der Patienten mit einer Ejektionsfraktion unterhalb des Medians von 48,9 % bestimmt. Die Wanddickenzunahme wurde als Surrogatparameter für die regionale Kontraktilität definiert.

Bei der Baseline-Untersuchung war die Wanddickenzunahme im infarzierten Myokard sowohl in der Placebogruppe als auch in der Knochenmarkstammzellgruppe im Vergleich zur Norm erniedrigt. In der Placebogruppe betrug die Wanddickenzunahme bei der Baseline-Untersuchung 28,61 % und in der Knochenmarkstammzellgruppe 32,11 %. Der p-Wert betrug 0,46. Das Ergebnis war somit nicht signifikant.

Bei der Follow-up-Untersuchung hatte sich die Wanddickenzunahme in der Knochenmarkstammzellgruppe signifikant um 13,28 % verbessert. Die Zunahme der Placebogruppe betrug nur 6,1 % und war somit nicht signifikant. Der p-Wert war 0,05 und der p-Wert für die Interaktion 0,22. Diese Ergebnisse führen zu einer signifikant besseren regionalen Kontraktilität bei den Patienten der Knochenmarkstammzellgruppe. Die

Wanddickenzunahme betrug bei der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung nach Normalisierung für die Baseline-Parameter bei der Placebogruppe 34,51 % und bei der Knochenmarkstammzellgruppe 44,25 %. Der p-Wert betrug 0,04 (um für Baseline-Unterschiede zu korrigieren, wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Baseline-Werten als Kovariaten erstellt).

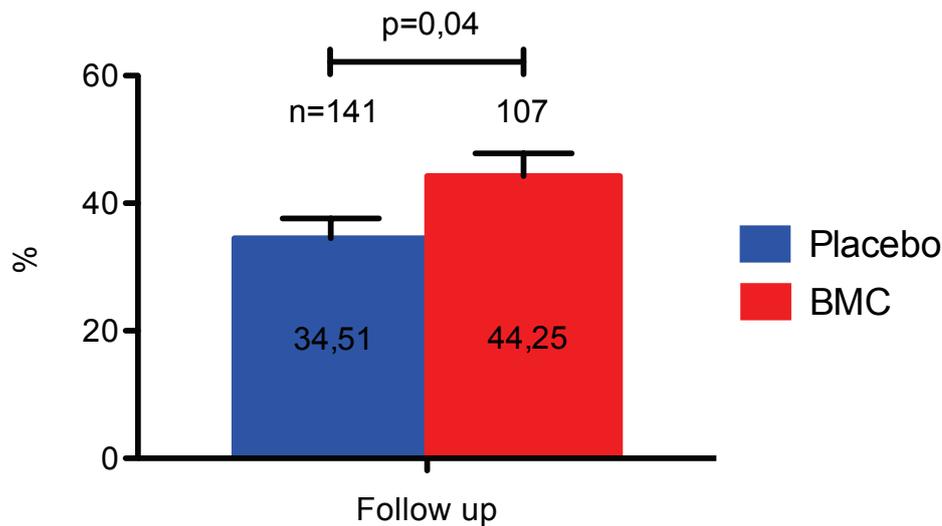


Abbildung 13: Wanddickenzunahme der infarzierten Segmente. 12-Monats-Follow-up-Werte nach Normalisierung für die Baseline-Werte.

Bei der Gruppe der Patienten mit einer Ejektionsfraktion unterhalb des Medians von 48,9 % war die Wanddickenzunahme innerhalb der infarzierten Segmente deutlicher reduziert. Sie betrug 21,85 % bei der Placebogruppe im Vergleich zu 20,73 % bei der Knochenmarkstammzellgruppe. Der p-Wert betrug 0,85. Die Werte waren daher nicht signifikant.

Bei der Knochenmarkstammzellgruppe kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Wanddickenzunahme. Die Wanddickenzunahme hatte sich um 26,7 % verbessert. Der p-Wert betrug 0,001 und war somit signifikant. Die Verbesserung der Wanddickenzunahme der Placebogruppe betrug nur 0,7 % und war nicht signifikant. Der p-Wert für die Interaktion betrug 0,002 und war somit signifikant.

Die Wanddickenzunahme war dadurch bei der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung bei der Knochenmarkstammzellgruppe signifikant besser als bei der Placebogruppe. Die Wanddickenzunahme betrug nach Normalisierung für die Baseline-Parameter in der Placebogruppe 24,17 %, während sie im Vergleich bei der Knochenmarkstammzell-

gruppe 49,31 % betrug. Der p-Wert war 0,0001 (um für Baseline-Unterschiede zu korrigieren, wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Baseline-Werten als Kovariaten erstellt).

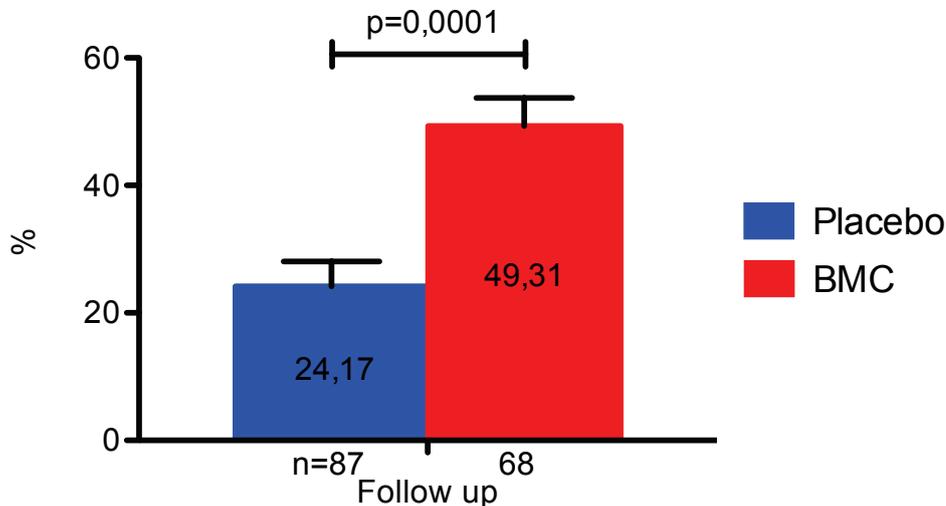


Abbildung 14: Wanddickenzunahme der Subgruppe der Patienten mit einer EF unterhalb des Medians. 12-Monats-Follow-up-Werte nach Normalisierung für die Baseline-Werte.

In den vitalen Segmenten konnten bei der Baseline-Untersuchung keine Unterschiede zwischen der Placebo- und der Knochenmarkstammzellgruppe bei der Wanddickenzunahme festgestellt werden. Die Wanddickenzunahme betrug 56,02 % in der Placebogruppe und im Vergleich dazu 55,59 % in der Knochenmarkstammzellgruppe. Der p-Wert betrug 0,91 und war nicht signifikant. Die Veränderungen von der Baseline-Untersuchung zur Follow-up-Untersuchung waren ebenfalls nicht signifikant und die Ergebnisse der 12-Monats-Follow-up Untersuchung unterschieden sich nicht. Sie betragen nach Normalisierung für die Baseline-Werte 54,51 % in der Placebogruppe und 56,17 % in der Knochenmarkstammzellgruppe. Der p-Wert betrug 0,59. Der Unterschied war somit nicht signifikant (um für Baseline-Unterschiede zu korrigieren, wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Baseline-Werten als Kovariaten erstellt). Die Zunahme betrug daher 1,48 % bei der Placebogruppe und 0,27 % bei der Knochenmarkstammzellgruppe. Diese Ergebnisse waren nicht signifikant. Der p-Wert für die Interaktion betrug 0,78 und war somit ebenfalls nicht signifikant.

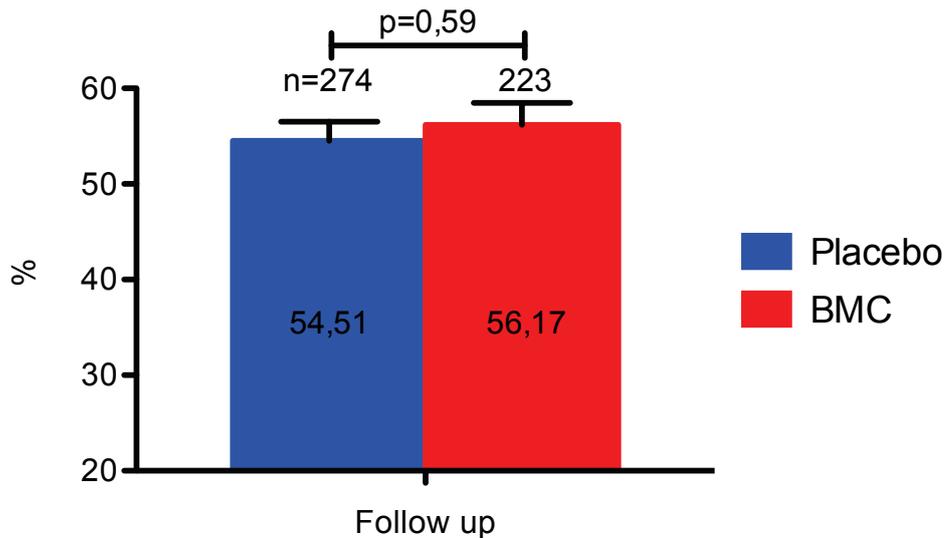


Abbildung 15: Wanddickenzunahme der vitalen Segmente. Ergebnisse der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung nach Normalisierung für die Baseline-Parameter.

In der Subgruppe der Patienten mit einer Ejektionsfraktion unterhalb des Medians von 48,9 % konnte jedoch eine signifikante Abnahme der Wanddickenzunahme beobachtet werden. Es kam zu einer signifikanten Abnahme bei der Placebogruppe. Bei der Baseline-Untersuchung betrug die Wanddickenzunahme in der Placebogruppe 50,0 %. In der Knochenmarkstammzellgruppe betrug sie 51,0 %. Der p-Wert betrug 0,9 und war somit nicht signifikant. Die Veränderung mit der Zeit betrug in der Placebogruppe 8,25 %. Der p-Wert war 0,05. In der Gruppe der Patienten mit Knochenmarkstammzellgabe betrug die Veränderung 0,19 %. Dieses Ergebnis war nicht signifikant. Der p-Wert für die Interaktion betrug 0,03.

Die Ergebnisse der Wanddickenzunahme in den vitalen Segmenten waren bei den Patienten der Knochenmarkstammzellgruppe bei der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung signifikant besser. In der Placebogruppe betrug die Wanddickenzunahme nach Normalisierung für die Baseline-Werte 42,38 %, während sie bei der Knochenmarkstammzellgruppe 52,93 % betrug. Der p-Wert betrug 0,02 (um für Baseline-Unterschiede zu korrigieren, wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Baseline-Werten als Kovariaten erstellt).

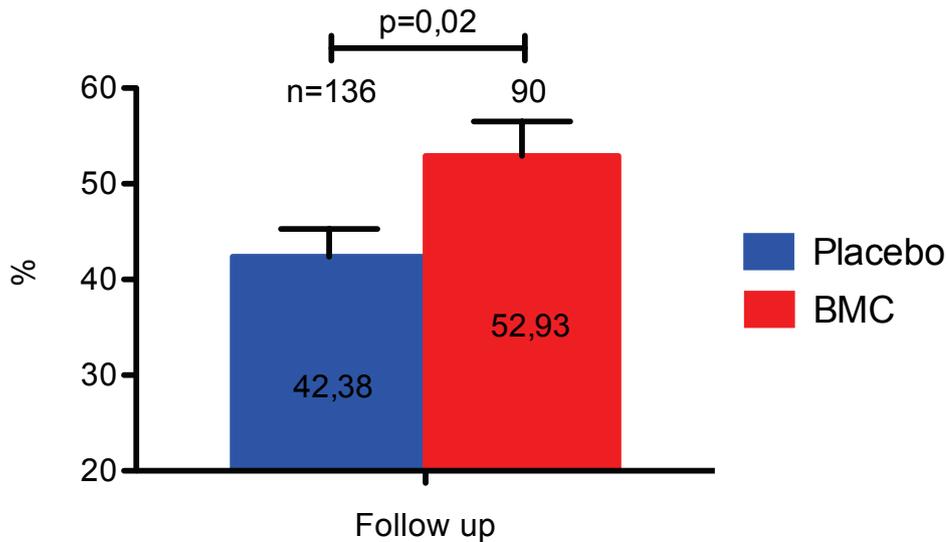


Abbildung 16: Wanddickenzunahme der vitalen Segmente für die Subgruppe der Patienten mit einer EF unterhalb des Medians. Ergebnisse der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung nach Normalisierung für die Baseline-Parameter.

3.5.3. Beziehung der enddiastolischen Wanddicke und der Wanddickenzunahme

Es konnte eine lineare Beziehung zwischen der enddiastolischen Wanddicke und der Wanddickenzunahme festgestellt werden. Der Korrelationskoeffizient r , als dimensionsloses Maß für den linearen Zusammenhang, betrug $r=-0,37$. Der p-Wert betrug 0,0001.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit dem Einfluss der autologen intrakoronaren Knochenmarkstammzellgabe auf das regionale Remodeling und die regionale Funktion des Herzens. Besonders betrachtet wurde die maladaptive Hypertrophie des gesunden Myokards. Die Surrogatparameter wurden mit Hilfe der kardialen Magnetresonanztomographie ermittelt. Es wurden die enddiastolische Wanddicke und die Wanddickenzunahme jeweils für das vitale und infarzierte Myokard bestimmt.

Als wesentliche Ergebnisse waren zu beobachten:

- Die enddiastolische Wanddicke nahm sowohl in den infarzierten als auch in den vitalen Segmenten bei beiden Gruppen in der Zeit zwischen der Baseline-Untersuchung und der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung signifikant ab. Diese Abnahme fand bei der Gruppe aller Patienten und bei der Subgruppe der Patienten mit einer Ejektionsfraktion unterhalb des Medians statt. Bei der Gruppe der Patienten mit einer Ejektionsfraktion unterhalb des Medians kam es zusätzlich zu einer signifikant stärkeren Abnahme bei den Patienten mit Knochenmarkstammzelltherapie und eine dadurch signifikant niedrigere enddiastolische Wanddicke bei der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung nach Normalisierung für die Baseline-Werte. Dieses Ergebnis war sowohl in den infarzierten als auch in den vitalen Segmenten zu beobachten.
- Die Wanddickenzunahme war bei der Baseline-Untersuchung im infarzierten Myokard bei beiden Gruppen im Vergleich zur Norm erniedrigt. Es kam innerhalb der Knochenmarkstammzellgruppe zu einer signifikanten Verbesserung, so dass die 12-Monats-Follow-up-Werte bei der Knochenmarkstammzellgruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant besser waren.

4.1. Sicherheit der Stammzellapplikation

Bei der Anwendung der intrakoronaren Stammzellapplikation sind Arrhythmien, Thromben, Embolien oder die Verletzung eines Gefäßes durch die Manipulation während der PTCA als Komplikationen möglich.

Arrhythmien als Folge der Stammzellapplikation oder eine erhöhte Rate von Komplikationen als Folge einer erneuten Manipulation im Bereich der initialen Stenose traten in

dieser Studie jedoch nicht auf. Die intrakoronare Stammzellapplikation stellte sich somit im Rahmen der Repair-Ami-Studie als sicher dar.

Auch andere Studien mit intrakoronarer Stammzellapplikation konnten zeigen, dass es durch die Stammzellapplikation zu keiner erhöhten Rate von Komplikationen kommt^{48, 77, 79, 98}.

4.2. Einfluss der Knochenmarkstammzellgabe auf die enddiastolische Wanddicke

Bei der Messung der enddiastolischen Wanddicke konnte festgestellt werden, dass es zu einer signifikanten Abnahme der enddiastolischen Wanddicke in beiden Gruppen in der Zeit zwischen der Baseline-Untersuchung und der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung kam. Diese Abnahme fand bei allen Patienten statt. Bei der Gruppe der Patienten mit einer Ejektionsfraktion unterhalb des Medians kam es zusätzlich zu einer signifikant stärkeren Abnahme als bei den Patienten mit Knochenmarkstammzelltherapie und einer dadurch signifikant niedrigeren enddiastolischen Wanddicke bei der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung. Dieses Ergebnis war sowohl in den infarzierten, als auch in den vitalen Segmenten zu beobachten.

4.2.1. Diskussion der abnehmenden enddiastolischen Wanddicke

Die in dieser Arbeit beschriebene Abnahme der enddiastolischen Wanddicke zwischen der Baseline und der Follow-up-Untersuchung widerspricht der Vorstellung, dass es nach dem Infarkt zu einer Hypertrophie des vitalen Myokards kommt. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass diese Abnahme in der Stammzellgruppe größer war und mit einer verbesserten Kontraktilität einherging.

Dieses Ergebnis ist auf den ersten Blick überraschend und soll im Folgenden im Kontext der nach einem Infarkt stattfindenden morphologischen Veränderungen des Myokards diskutiert werden.

4.2.1.1. Initiale Gewebeexpansion

Die erste Phase, die direkt nach dem akuten Myokardinfarkt beginnt, wird als initiale Gewebeexpansion bezeichnet. Dabei kommt es durch freigesetzte Entzündungsmediatoren zur Entwicklung eines intrazellulären und interstitiellen Ödems und führt damit zu einer akuten Zunahme der myokardialen Masse.

Die Entstehung dieses Ödems und die damit verbundene erhöhte enddiastolische Wanddicke wird in verschiedenen Studien beschrieben.^{31, 82}

Tranum-Jensens et al. fanden in einer Studie an Schweineherzen heraus, dass es bereits innerhalb einer Stunde nach dem Infarkt zu einer Zunahme des Volumens der Gewebsflüssigkeit um 16,5 % kommt⁹¹. In einer Studie von Reimers et al. konnte ebenfalls gezeigt werden, dass es nach dem Infarkt zu lokalen Veränderung und einer damit verbundenen Volumenexpansion von 25 % kommt. Zu den in ihrer Arbeit beschriebenen Komponenten dieser Veränderung gehören ein Ödem, Hämorrhagie und eine akute Entzündung.⁷⁴

Der Umbau des Infarktes in den ersten Wochen nach dem Ereignis kann ebenfalls durch eine Studie am Tiermodell von Turschner et al. bestätigt werden. In dieser Studie wurden die Veränderungen der Wanddicke und der Wanddickenzunahme nach einem akuten transmuralen Infarkt beobachtet. Die echokardiographischen Messungen ergaben eine akute Zunahme der regionalen Wanddicke in der reperfundierten Infarktzone.⁹³

Auch in klinischen Studien am Menschen konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. In MRT-Studien über Ausmaß und Zeitverlauf von mikrovaskulären Obstruktionen und Gewebeerletzungen nach einem akuten Myokardinfarkt konnte gezeigt werden, dass die Gewebeexpansion im infarzierten Myokard signifikant in den ersten zwei Tagen nach einem akuten Myokardinfarkt zunimmt⁷⁶.

Die Expansion des Gewebes findet nicht nur in den infarzierten Segmenten statt, sondern betrifft auch das vitale Myokard. So kommt es auch in den nicht-infarzierten Segmenten zu einem Vergleich zur Norm erhöhten enddiastolischen Wanddicke. Dieses Ergebnis konnte bereits durch verschiedene Studien bekräftigt werden. Zu den Komponenten, die zu der erhöhten enddiastolischen Wanddicke im nicht-infarzierten Gewebe führen, gehören eine Zunahme von Matrixproteinen, Fibroblasten und des Wassergehaltes^{85, 95}. So konnten zum Beispiel Morales et al. in einer Studie an Kaninchenherzen zeigen, dass es zu einer frühen Proliferation von Zellen mit Eigenschaften von Fibroblasten in entfernt vom Infarkt liegenden Gebieten kommt⁶⁰.

4.2.1.2. Resorption

Nachdem es in den ersten Stunden nach dem Infarkt zu einer Zunahme der myokardialen Masse kommt, folgt in einer zweiten Phase die Rückbildung des Ödems und die damit verbundene Abnahme der enddiastolischen Wanddicke. Diese Rückbildung findet in den ersten vier Wochen nach dem Infarkt statt und wird als Phase der Resorption bezeichnet. Reimers et al. beschreiben in der bereits erwähnten Studie, dass der anfänglich geschwollene nekrotische Herzmuskel nach 28 Tagen durch dichtes Narbengewebe ersetzt wurde⁷⁴.

Auch in klinischen Studien konnten diese nach dem Infarkt stattfindenden Veränderungen bestätigt werden. So konnten Merli et al. zeigen, dass es bei den infarzierten Segmenten direkt nach der Reperfusion zu einer erhöhten enddiastolischen Wanddicke kommt, die jedoch bei einer Messung sechs Monate nach dem Infarkt wieder abgenommen hatte⁵⁶.

Auch in den vitalen Segmenten bildet sich die Zunahme der enddiastolischen Wanddicke in einem ähnlichen Zeitrahmen zurück. So beschreiben Baks et al. in einer Studie, dass es im Bereich ohne mikrovaskuläre Obstruktion akut zu einer Zunahme der Wanddicke kam. Bei der Follow-up-Untersuchung fünf Monate nach dem Infarkt war die Wanddicke bei den entfernten Segmenten wieder zur Norm zurückgekehrt.⁵ Auch in einer Arbeit von Bogaert et al. konnten diese Beobachtungen bestätigt werden. Sie fanden Veränderungen der enddiastolischen Wanddicke in allen Segmenten. Mit der Zeit kam es zu einer Abnahme der enddiastolischen Wanddicke.⁸

4.2.1.3. Maladaptive Hypertrophie

An die Phase der Resorption schließt sich die Phase der Hypertrophie oder der maladaptiven Hypertrophie an, die in dieser Arbeit gemessen werden soll. Die maladaptive Hypertrophie wird bedingt durch die erhöhte Volumen- und Druckbelastung. Dadurch kommt es in dieser Phase zu einer Hypertrophie und Fibrose des verbleibenden nicht infarzierten Restmyokards. Diese Hypertrophie soll ursprünglich eine Kompensation der zunehmenden Wandspannung bewirken, führt aber im Verlauf zu einer Abnahme der regionalen Kontraktilität.⁶⁷ Die maladaptive Hypertrophie bewirkt eine erneute Zunahme der enddiastolischen Wanddicke.

Aus den vorangegangenen Überlegungen folgt, dass die Wanddicke die bei der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung gemessen wurde, sich aus den nach einem Infarkt

stattfindenden Veränderungen des Myokards, also Gewebeexpansion, Resorption und maladaptive Hypertrophie, zusammensetzt.

In dieser Arbeit konnte in der Knochenmarkstammzellgruppe in den infarzierten und in den vitalen Segmenten nach zwölf Monaten eine signifikant kleinere enddiastolische Wanddicke als in der Placebogruppe gemessen werden. Die Knochenmarkstammzellgabe fand erst an Tag 4-7 statt. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass es zu diesem Zeitpunkt schon zur Gewebeexpansion gekommen war. Daher ist anzunehmen, dass der in der Knochenmarkstammzellgruppe beobachtete Effekt in der Phase der maladaptiven Hypertrophie gewirkt haben muss. Die in dieser Arbeit gemessene enddiastolische Wanddicke zum Zeitpunkt der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung ist also das Ergebnis aus der Zunahme der enddiastolischen Wanddicke im Stadium der Gewebeexpansion, der Abnahme im Stadium der Resorption und einer erneuten Zunahme im Stadium der Hypertrophie. Da der Stammzelleffekt nach logischen Überlegungen nur in der letzten Phase gewirkt haben kann, muss der Effekt der geringeren enddiastolischen Wanddicke in der Stammzellgruppe also einer weniger ausgeprägten Hypertrophie geschuldet sein.

Bei der differenzierten Betrachtung der Ergebnisse der enddiastolischen Wanddicke konnte weiterhin ein Unterschied abhängig von der Transmuralität festgestellt werden.

In den Segmenten mit einer Transmuralität von weniger als 25 % betrug der Gruppenunterschied 1,94 mm ($p = 0,025$), während er in den Segmenten mit einer Transmuralität des Infarktes von über 75 % nur 0,11 mm ($p = 0,0755$) betrug. Dies stützt die Hypothese, denn nur dort, wo eine vitale Randzone der infarzierten Areale nachzuweisen ist, kann sich ein Effekt auf die Hypertrophie messen lassen, je größer die vitale Randzone ist, umso größer sollte der Effekt sein. Genau das konnte in dieser Studie gezeigt werden.

4.3. Einfluss der Knochenmarkstammzellgabe auf die Wanddickenzunahme

In dieser Arbeit konnte bei der Baseline-Untersuchung bei beiden Gruppen im infarzierten Myokard eine im Vergleich zur Norm erniedrigte Wanddickenzunahme festgestellt werden. Laut Holman et al. kann die Wanddickenzunahme als ein zuverlässiger Indikator für die kontraktile Dysfunktion nach einem Myokardinfarkt genommen werden²⁸.

Die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse sind mit denen anderer Studien vergleichbar.

In einer Arbeit von Bogaert et al. über Infarkte mit und ohne mikrovaskuläre Obstruktionen konnten vergleichbare Ergebnisse gezeigt werden. Hier kam es zu einer Wanddickenzunahme von 17,4 % im infarzierten Myokard und 58,2 % im entfernt vom Infarkt liegenden Myokard.⁸ Eine MRT-Studie über die funktionellen und morphologischen Veränderungen nach einem akuten Myokardinfarkt zeigte eine Wanddickenzunahme bei der Baseline-Untersuchung von 19,5 % im akut infarzierten Myokard und eine Wanddickenzunahme von 47,2 % im vitalen Myokard⁷⁵.

Bei der Wanddickenzunahme konnte, wie bei der enddiastolischen Wanddicke, ein Vorteil der Knochenmarkstammzellgruppe gegenüber der Placebogruppe festgestellt werden. Innerhalb der Knochenmarkstammzellgruppe kam es mit der Zeit zu einer signifikanten Verbesserung der Wanddickenzunahme, so dass die 12-Monats-Follow-up-Werte bei dieser Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant besser waren. Der beschriebene Behandlungseffekt betraf nur die Gruppe der Patienten mit einer Ejektionsfraktion unterhalb des Medians von 48,9 %.

Bei anderen Studien, die ebenfalls den Einfluss von Knochenmarkstammzellen auf die Wanddickenzunahme untersucht haben, war der Effekt nicht so deutlich. Janssens et al. berichten von einer Zunahme der Wanddickenzunahme zwischen der Baseline-Untersuchung und der Follow-up-Untersuchung von 5,9 % in der Knochenmarkstammzellgruppe und von 1,9 % in der Placebo-Gruppe³⁰. Dieser Unterschied lässt sich durch die unterschiedlichen Mittelwerte der Ejektionsfraktion bei der Baseline-Untersuchung von beiden Studien erklären. Der beschriebene Effekt betraf in dieser Arbeit nur die Patienten mit einer Ejektionsfraktion unterhalb des Medians. Der Mittelwert der Ejektionsfraktion in dieser Gruppe betrug 38 %. Der Mittelwert der Ejektionsfraktion bei den Patienten der Studie von Janssens et al. betrug 48,5 %.

Dass der Effekt der Knochenmarkstammzelltherapie von der Ejektionsfraktion bei der Baseline-Untersuchung abhängig ist, konnte bereits in der Repair-Ami-Studie beobachtet werden⁷⁹.

4.4. Zusammenhang der enddiastolischen Wanddicke und der Wanddickenzunahme

In dieser Arbeit wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der enddiastolischen Wanddicke und der Wanddickenzunahme festgestellt. Der Korrelationskoeffizient betrug $r = -0,37$ und die Signifikanz $p = 0,0001$. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass der beschriebene Effekt der Knochenmarkstammzelltherapie auf die enddiastolische Wanddicke zu einer Verbesserung der regionalen Funktion führt und damit ein funktioneller Vorteil für die Patienten besteht, die Knochenmarkstammzellen erhalten haben.

Dieses Ergebnis spricht dafür, dass eine Verhinderung der maladaptiven Hypertrophie zu einer verbesserten regionalen Funktion führt, zum Beispiel durch die Gabe von Knochenmarkstammzellen.

Der beschriebene Zusammenhang zwischen der enddiastolischen Wanddicke als ein Parameter für die Hypertrophie und der Wanddickenzunahme als ein Parameter für die regionale Funktion konnte bereits in anderen Studien gesichert werden.

Eine andere, bereits bekannte Methode, das Remodeling des Herzens zu beeinflussen, ist die Gabe von ACE-Hemmern. Studien, die den Einfluss von ACE-Hemmern auf das regionale Remodeling untersucht haben, zeigen den Zusammenhang ebenfalls^{84, 95}.

Auch eine Arbeit von Kramer et al. konnte diesen Zusammenhang zeigen. In einer Tierstudie am Schaf korrelierten sie die Wanddickenzunahme mit dem Zellvolumen und konnten einen engen negativen Zusammenhang zeigen. Der Korrelationskoeffizient betrug $r = -0,72$ ⁴⁵.

4.5. Limitationen der Arbeit und weiterer Forschungsbedarf

Im Verlauf dieser Arbeit wurden einige Limitationen deutlich. Die wichtigsten werden im folgenden Abschnitt erläutert.

4.5.1. Studiendesign

Das Studiendesign dieser Arbeit war aus verschiedenen Gründen nicht optimiert für die bearbeitete Fragestellung. Die Repair-Ami-Studie, die als Grundlage dieser Arbeit diente, war ursprünglich nicht für die Bestimmung der Parameter für die regionale Kontrak-

tilität ausgelegt. So fand die Baseline-Untersuchung der Repair-Ami-Studie in der Phase der initialen Gewebeexpansion statt. Die Follow-up-Untersuchung fiel in die Phase in den Zeitraum der maladaptiven Hypertrophie. Durch diese Anordnung der Untersuchungszeitpunkte konnte die maladaptive Hypertrophie nur als negativer Wert gemessen werden. Um die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse zu erhärten, sollten in Folgestudien die Untersuchungszeitpunkte anders gewählt werden. Um die maladaptive Hypertrophie als einen positiven Wert darzustellen, sollte die Baseline Untersuchung nach der Phase der Resorption stattfinden. Der Untersuchungszeitpunkt der Follow-up-Untersuchung kann beibehalten werden.

4.5.2. Fallzahl

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist, dass die MRT-Substudie im Vergleich zur gesamten Studienkohorte nur eine relativ geringe Fallzahl hat ($n = 54$). Bei höheren Fallzahlen, wie in der gesamten Repair-Ami-Studie ($n = 204$) können zuverlässigere Aussagen getroffen werden. Es sollte jedoch angemerkt werden, dass sich die Baseline-Charakteristika der MRT-Substudie nicht von denen der gesamten Studienkohorte unterscheiden.

4.5.3. Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung in Bezug auf die Stammzellgabe

Die Baseline-MRT-Untersuchung fand nicht bei allen Patienten vor der Stammzellgabe statt. Die Untersuchungszeitpunkte in Bezug auf die Stammzellgabe waren jedoch in beiden Gruppen ausgeglichen, so dass es dadurch nicht zu einer Beeinflussung der Ergebnisse kommen sollte. Weiterhin ist es unwahrscheinlich, dass die stammzellverursachten Effekte schon innerhalb weniger Tage nach der Zellgabe eingetreten sind.

Wegen der genannten Limitationen dieser Arbeit besteht der Bedarf an weiteren Forschungsprojekten, die an diese Arbeit anschließen, um das beschriebene Ergebnis zu erhärten.

4.6. Schlussfolgerung und klinischer Ausblick

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse konnten zeigen, dass die intrakoronare Applikation von autologen Knochenmarkstammzellen in Kombination mit optimaler Reperfusionstherapie und der standardisierten medikamentösen Therapie bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt die Entstehung einer maladapive Hypertrophie effektiv verhindern kann.

Das in dieser Arbeit beschriebene Ergebnis wird durch das Ergebnis einer Tierexperimentellen Studie an der Ratte von Guo et al. über die antientzündliche Funktion der Transplantation von mesenchymalen Stammzellen bei akutem Myokardinfarkt gestützt.

Guo et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Transplantation von Stammzellen durch die Verminderung der Expression von Zytokinen und durch eine gehemmte Ausschüttung von Typ I und Typ III Kollagen einen Einfluss auf die kardiale Inflammation und das Remodeling des nicht-infarzierten Herzens hat.²⁴ Durch den in dieser Arbeit festgestellten linearen Zusammenhang zwischen der enddiastolischen Wanddicke und der Wanddickenzunahme konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Therapie mit Knochenmarkstammzellen einen funktionellen Nutzen hat.

5. Zusammenfassung

5.1. Hintergrund

Trotz früher Reperfusionsstrategien bleibt die Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt eine große Herausforderung. Moderne Therapien sollen das linkventrikuläre Remodeling vermeiden. In dieser Arbeit wird im Rahmen der Repair-AMI-MRT-Substudie der Effekt der intrakoronaren Knochenmarkstammzellgabe auf das regionale Remodeling und die linksventrikuläre Funktion untersucht. Im Fokus steht dabei die maladapive Hypertrophie des Myokards, das heißt, die Entwicklung der myokardialen Wandstärke in infarzierten und vitalen Myokardsegmenten.

Mithilfe von SSFP CINE Sequenzen der kardialen MRT können sowohl die regionale Kontraktilität als auch die myokardiale Wandstärke der betreffenden Segmente bestimmt werden. Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) Sequenzen ermöglichen die Differenzierung infarzierter und vitaler Segmente.

5.2. Methoden

Insgesamt wurden 54 Patienten einer Baseline und einer 12-Monats-Follow-up MRT-Untersuchungen unterzogen. Das endgültige Patientenkollektiv bestand aus 27 Patienten die Knochenmarkstammzellen bekamen und 27 Patienten in der Kontrollgruppe. Gemessen wurden die enddiastolische Wanddicke und die Wanddickenzunahme. Diese Parameter wurden unabhängig voneinander für vitale und infarzierte Segmente mit Steady-State-Free-Precession-Sequenzen bestimmt. Die Infarktgröße und Transmuralität wurden mit Hilfe von LGE-Sequenzen quantifiziert.

5.3. Ergebnisse

Die enddiastolische Wanddicke nahm sowohl in infarzierten als auch in vitalen Segmenten mit der Zeit signifikant ab. Diese Abnahme war bei allen Patienten beider Gruppen zu beobachten. Bei der Gruppe der Patienten mit einer EF unterhalb des Medians war diese Abnahme in der Stammzelltherapiegruppe signifikant stärker, so dass die Wandstärke nach 12 Monaten in der Stammzelltherapiegruppe signifikant niedriger war. Dieses Ergebnis war sowohl in den infarzierten als auch in den vitalen Segmenten nachzuweisen. Der festgestellte Effekt der Knochenmarkstammzelltherapie auf die enddiastolische Wanddicke war abhängig von der Transmuralität des Infarktes.

Nach Normalisierung für die Baseline-Werte konnte der größte Unterschied zwischen den Gruppen bei der geringsten Transmuralität festgestellt werden. Mit steigender Transmuralität nahm der Unterschied ab und bei einer Transmuralität von mehr als 75 % konnte kein Unterschied mehr festgestellt werden.

Die Wanddickenzunahme war bei der Baseline-Untersuchung im infarzierten Myokard bei beiden Gruppen im Vergleich zur Norm erniedrigt. Es kam innerhalb der Knochenmarkstammzellgruppe zu einer signifikanten Verbesserung, so dass die 12-Monats-Follow-up-Werte bei der Knochenmarkstammzellgruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant besser waren.

Die Wandstärkenzunahme korreliert invers mit der Wandstärke ($r = -0,37$, $p = 0,0001$).

5.4. Schlussfolgerung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Stammzelltherapie einen günstigen Effekt auf die maladaptive Hypertrophie vitaler Segmente und des vitalen Randes subendokardial infarzierter Segmente hat. Die geringere Hypertrophie der vitalen Segmente wirkt sich positiv auf die regionale Kontraktilität aus. Insgesamt zeigt sich damit ein positiver Effekt der Stammzelltherapie auf das regionale Remodeling des infarzierten Ventrikels.

6. Summary

6.1. Background

Despite early reperfusion strategies heart failure after acute myocardial infarction remains a major challenge. Modern therapies are aimed to prevent left ventricular remodeling. In this paper we examined as part of the Repair-AMI-MRI substudy the effect of intracoronary bone marrow stem cell therapy on regional left ventricular function and remodeling. The focus will be on maladaptive hypertrophy of the myocardium, that means, the development of myocardial wall thickness in infarcted and viable myocardial segments.

SSFP CINE sequences of cMRT are used to determine regional myocardial contractility and wall thickness of the analyzed segments. Late gadolinium enhancement (LGE) sequences allow the differentiation of infarcted and viable segments.

6.2. Methods

Baseline and 12-month-follow-up MRI studies were accomplished for a total of 54 patients. The final patient cohort consisted of 27 patients who received bone marrow stem cells and 27 patients in the control group. Measurements were made of the end-diastolic wall thickness and wall thickening. These parameters were determined independently for viable and infarcted segments with steady-state free precession sequences. The infarct size and transmuralities were quantified by LGE sequences.

6.3. Results

The end-diastolic wall thickness decreased significantly in both infarcted and viable segments over time. This decrease was observed in all patients in both groups. In the group of patients with an EF below the median, this decrease was significantly stronger in stem cell therapy group, so that wall thickness at 12 months was significantly lower in stem cell therapy group. This result could be demonstrated in infarcted and viable segments.

The observed effect of bone marrow stem cell therapy in end-diastolic wall thickness was dependent on the transmurality of infarction. After normalizing for baseline values the largest difference between the groups was determined at the least transmurality. With increasing transmurality the difference decreased and at a transmurality of more than 75 %, no difference could be detected.

At baseline the wall thickening was lowered in both groups compared to the norm. Within the bone marrow stem cell group it came to a significant improvement, so that the 12-month follow-up values were significantly better in the bone marrow stem cell group compared with the placebo group.

The wall thickening is inversely correlated with the increase in wall thickness ($r = -0.37$, $p = 0.0001$).

6.4. Conclusion

In this work it was shown that stem cell therapy has a favorable effect on maladaptive hypertrophy and on hypertrophy of viable segments and the viable rim of subendocardial infarcted segments. The lower hypertrophy of the viable segments has a positive effect on the regional contractility. Overall a positive effect of stem cell therapy on regional remodeling of the infarcted ventricle could be shown.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACC	American Collage of Cardiology
ACD	Arteria coronaria dexter
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
AT ₁	Angiotension-II-Rezeptor-Subtyp-1
BMC	Bone Marrow Cells
CK	Creatininkinase
EDWT	Enddiastolic Wallthickness
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESV	Endsystolisches Volumen
FLASH	Fast Low-Angle Shot
Gd-DTPA	Gadopentetat-Dimeglumin
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LGE	Late-Gadolinium-Enhancement
LSQ	Least Square Means
LV	linksventrikulär
MRT	Magnetresonanztomographie
PCI	Percutaneous coronary intervention
RCX	Ramus circumflexus
Repair-Ami	Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Re-modeling in Acute Myocardial Infarction
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
SSFP	Steady-State Free-Precession
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
TE	Echo Time
TR	Repetition Time
WT	Wall thickening

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

ABBILDUNG 1: STUDIENABLAUF DER MRT-SUBSTUDIE	13
ABBILDUNG 2: VERTIKALER LANGACHSEN SCOUT	17
ABBILDUNG 3: HORIZONTALER LANGACHSEN SCOUT	17
ABBILDUNG 4: KURZACHSEN SCOUT	18
ABBILDUNG 5: SCHNITTPLANUNG	19
ABBILDUNG 6: LATE-GADOLINIUM-ENHANCEMENT	20
ABBILDUNG 7: 16-SEGMENT-MODELL DER AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA)	22
ABBILDUNG 8: ENDDIASTOLISCHE WANDDICKE DER INFARZIERTEN SEGMENTE BEI DER BASELINE UND FOLLOW-UP-UNTERSUCHUNG, SOWIE DIE ABSOLUTE ÄNDERUNG	30
ABBILDUNG 9: ENDDIASTOLISCHE WANDDICKE DER INFARZIERTEN SEGMENTE DER SUBGRUPPE DER PATIENTEN MIT EINER EJEKTIONSFRAKTION UNTERHALB DES MEDIANS VON 48,9 % BEI DER BASELINE UND FOLLOW-UP-UNTERSUCHUNG, SOWIE DIE ABSOLUTE ÄNDERUNG	31
ABBILDUNG 10: ÄNDERUNGEN DER ENDDIASTOLISCHEN WANDDICKE ZWISCHEN DER BASELINE UND FOLLOW-UP-UNTERSUCHUNG ABHÄNGIG VON DER TRANSMURALITÄT	32
ABBILDUNG 11: ENDDIASTOLISCHE WANDDICKE DER VITALEN SEGMENTE BEI DER BASELINE UND FOLLOW-UP-UNTERSUCHUNG, SOWIE DIE ABSOLUTE ÄNDERUNG	33
ABBILDUNG 12: ENDDIASTOLISCHE WANDDICKE DER VITALEN SEGMENTE DER SUBGRUPPE DER PATIENTEN MIT EINER EJEKTIONSFRAKTION UNTERHALB DES MEDIANS VON 48,9 % BEI DER BASELINE UND FOLLOW-UP-UNTERSUCHUNG, SOWIE DIE ABSOLUTE ÄNDERUNG	34
ABBILDUNG 13: WANDDICKENZUNAHME DER INFARZIERTEN SEGMENTE. 12-MONATS-FOLLOW-UP-WERTE NACH NORMALISIERUNG FÜR DIE BASELINE-WERTE	35
ABBILDUNG 14: WANDDICKENZUNAHME DER SUBGRUPPE DER PATIENTEN MIT EINER EF UNTERHALB DES MEDIANS. 12-MONATS-FOLLOW-UP-WERTE NACH NORMALISIERUNG FÜR DIE BASELINE-WERTE	36
ABBILDUNG 15: WANDDICKENZUNAHME DER VITALEN SEGMENTE. ERGEBNISSE DER 12-MONATS-FOLLOW-UP-UNTERSUCHUNG NACH NORMALISIERUNG FÜR DIE BASELINE-PARAMETER	37
ABBILDUNG 16: WANDDICKENZUNAHME DER VITALEN SEGMENTE FÜR DIE SUBGRUPPE DER PATIENTEN MIT EINER EF UNTERHALB DES MEDIANS. ERGEBNISSE DER 12-MONATS-FOLLOW-UP-UNTERSUCHUNG NACH NORMALISIERUNG FÜR DIE BASELINE-PARAMETER	38
TABELLE 1: SEQUENZPARAMETER FÜR DIE MESSUNG DER REGIONALEN KONTRAKTILITÄT	18
TABELLE 2: PARAMETER FÜR DIE LATE-ENHANCEMENT AUFNAHMEN	20
TABELLE 3: WICHTIGE PATIENTENCHARAKTERISTIKA DER BEIDEN GRUPPEN MIT JE 27 PATIENTEN	25
TABELLE 4: ERGEBNISSE FÜR EF, EDV, ESV, WANDBEWEGUNGSINDEX, WANDDICKENZUNAHME UND INFARKTMASSE IN G FÜR ALLE PATIENTEN	27
TABELLE 5: ERGEBNISSE FÜR EF, EDV, ESV, WANDBEWEGUNGSINDEX, WANDDICKENZUNAHME UND INFARKTMASSE IN G FÜR PATIENTEN MIT EINER EF \leq DES MEDIANS VON 48,9 %	28

9. Literaturverzeichnis

1. Alfakih K, Reid S, Jones T, Sivananthan M (2004) Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 14: 1813-1822
2. Alpert JS TK, Antman E, Bassand JP. (2000) Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 21: 1502-1513
3. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, Grunwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM (2002) Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 106: 3009-3017
4. Baikova YP, Fatkhudinov T, Bol'shakova GB, Bukharova TB, Slashcheva GA, Khokhlova OV, Murashev AN, Gol'dshtein DV Repairation of the myocardium after transplantation of mononuclear bone marrow cells. *Bull Exp Biol Med* 150: 522-529
5. Baks T, van Geuns RJ, Biagini E, Wielopolski P, Mollet NR, Cademartiri F, van der Giessen WJ, Krestin GP, Serruys PW, Duncker DJ, de Feyter PJ (2006) Effects of primary angioplasty for acute myocardial infarction on early and late infarct size and left ventricular wall characteristics. *J Am Coll Cardiol* 47: 40-44
6. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ (2000) Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 21: 1387-1396
7. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, Kasahara H, Rota M, Musso E, Urbanek K, Leri A, Kajstura J, Nadal-Ginard B, Anversa P (2003) Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 114: 763-776
8. Bogaert J, Kalantzi M, Rademakers FE, Dymarkowski S, Janssens S (2007) Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 17: 2572-2580
9. Bundesamt S (2011) Gesundheit-Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12, Reihe 4. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden
10. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS (2002) Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 105: 539-542
11. Chiu RC, Zibaitis A, Kao RL (1995) Cellular cardiomyoplasty: myocardial regeneration with satellite cell implantation. *Ann Thorac Surg* 60: 12-18
12. Davies MJ, Thomas AC (1985) Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 53: 363-373
13. Dawn B, Stein AB, Urbanek K, Rota M, Whang B, Rastaldo R, Torella D, Tang XL, Rezazadeh A, Kajstura J, Leri A, Hunt G, Varma J, Prabhu SD, Anversa P,

- Bolli R (2005) Cardiac stem cells delivered intravascularly traverse the vessel barrier, regenerate infarcted myocardium, and improve cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 3766-3771
14. DeWood MA, Spores J, Hensley GR, Simpson CS, Eugster GS, Sutherland KI, Grunwald RP, Shields JP (1983) Coronary arteriographic findings in acute transmural myocardial infarction. *Circulation* 68: I39-49
 15. Dill T, Schachinger V, Rolf A, Mollmann S, Thiele H, Tillmanns H, Assmus B, Dimmeler S, Zeiher AM, Hamm C (2009) Intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells improves left ventricular function in patients at risk for adverse remodeling after acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction study (REPAIR-AMI) cardiac magnetic resonance imaging substudy. *Am Heart J* 157: 541-547
 16. Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD (2005) Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J Clin Invest* 115: 572-583
 17. Donndorf P, Kundt G, Kaminski A, Yerebakan C, Liebold A, Steinhoff G, Glass A (2011) Intramyocardial bone marrow stem cell transplantation during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142: 911-920
 18. Drukker M, Katchman H, Katz G, Even-Tov Friedman S, Shezen E, Hornstein E, Mandelboim O, Reisner Y, Benvenisty N (2006) Human embryonic stem cells and their differentiated derivatives are less susceptible to immune rejection than adult cells. *Stem Cells* 24: 221-229
 19. Erlebacher JA, Weiss JL, Eaton LW, Kallman C, Weisfeldt ML, Bulkley BH (1982) Late effects of acute infarct dilation on heart size: a two dimensional echocardiographic study. *Am J Cardiol* 49: 1120-1126
 20. Etzion S, Battler A, Barbash IM, Cagnano E, Zarin P, Granot Y, Kedes LH, Kloner RA, Leor J (2001) Influence of embryonic cardiomyocyte transplantation on the progression of heart failure in a rat model of extensive myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 33: 1321-1330
 21. Fuchs S, Baffour R, Zhou YF, Shou M, Pierre A, Tio FO, Weissman NJ, Leon MB, Epstein SE, Kornowski R (2001) Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 37: 1726-1732
 22. Grossman W, Jones D, McLaurin LP (1975) Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 56: 56-64
 23. Gruntzig A (1978) Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1: 263
 24. Guo J, Lin GS, Bao CY, Hu ZM, Hu MY (2007) Anti-inflammation role for mesenchymal stem cells transplantation in myocardial infarction. *Inflammation* 30: 97-104
 25. Hildebrandt H (2007) *Klinisches Wörterbuch Pschyrembel*
 26. Himes N, Min JY, Lee R, Brown C, Shea J, Huang X, Xiao YF, Morgan JP, Burstein D, Oettgen P (2004) In vivo MRI of embryonic stem cells in a mouse model of myocardial infarction. *Magn Reson Med* 52: 1214-1219
 27. Hodgson DM, Behfar A, Zingman LV, Kane GC, Perez-Terzic C, Alekseev AE, Puceat M, Terzic A (2004) Stable benefit of embryonic stem cell therapy in myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H471-479
 28. Holman ER, Buller VG, de Roos A, van der Geest RJ, Baur LH, van der Laarse A, Bruschke AV, Reiber JH, van der Wall EE (1997) Detection and quantifica-

- tion of dysfunctional myocardium by magnetic resonance imaging. A new three-dimensional method for quantitative wall-thickening analysis. *Circulation* 95: 924-931
29. Hutchins GM, Bulkley BH (1978) Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 41: 1127-1132
 30. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, Kalantzi M, Herbots L, Sinnaeve P, Dens J, Maertens J, Rademakers F, Dymarkowski S, Gheysens O, Van Cleemput J, Bormans G, Nuyts J, Belmans A, Mortelmans L, Boogaerts M, Van de Werf F (2006) Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 367: 113-121
 31. Jennings RB, Schaper J, Hill ML, Steenbergen C, Jr., Reimer KA (1985) Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ Res* 56: 262-278
 32. Judd RM, Wagner A, Rehwald WG, Albert T, Kim RJ (2005) Technology insight: assessment of myocardial viability by delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2: 150-158
 33. Jugdutt BI, Michorowski BL (1987) Role of infarct expansion in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction: a two-dimensional echocardiographic study. *Clin Cardiol* 10: 641-652
 34. Jugdutt BI (2003) Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? *Circulation* 108: 1395-1403
 35. Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M, Segev H, Amit M, Gepstein A, Livne E, Binah O, Itskovitz-Eldor J, Gepstein L (2001) Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. *J Clin Invest* 108: 407-414
 36. Kehat I, Khimovich L, Caspi O, Gepstein A, Shofti R, Arbel G, Huber I, Satin J, Itskovitz-Eldor J, Gepstein L (2004) Electromechanical integration of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 22: 1282-1289
 37. Kelm M, Strauer BE (2001) [Interventional therapy of the acute cardiac infarct]. *Internist (Berl)* 42: 686-698
 38. Kempf T, Drexler H, Wollert KC (2007) [Pathophysiology of heart failure]. *Internist (Berl)* 48: 899-908
 39. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM (1999) Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 100: 1992-2002
 40. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM (2000) The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 343: 1445-1453
 41. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, Schnackenburg B, Delius W, Mudra H, Wolfram D, Schwaiger M (2002) Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 105: 162-167
 42. Klug MG, Soonpaa MH, Koh GY, Field LJ (1996) Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest* 98: 216-224
 43. Kogler G, Sensken S, Airey JA, Trapp T, Muschen M, Feldhahn N, Liedtke S, Sorg RV, Fischer J, Rosenbaum C, Greschat S, Knipper A, Bender J, Degistirici

- O, Gao J, Caplan AI, Colletti EJ, Almeida-Porada G, Muller HW, Zanjani E, Wernet P (2004) A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med* 200: 123-135
44. Koh GY, Klug MG, Soonpaa MH, Field LJ (1993) Differentiation and long-term survival of C2C12 myoblast grafts in heart. *J Clin Invest* 92: 1548-1554
 45. Kramer CM, Rogers WJ, Park CS, Seibel PS, Shaffer A, Theobald TM, Reichel N, Onodera T, Gerdes AM (1998) Regional myocyte hypertrophy parallels regional myocardial dysfunction during post-infarct remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 30: 1773-1778
 46. Krum H, Abraham WT (2009) Heart failure. *Lancet* 373: 941-955
 47. Laflamme MA, Gold J, Xu C, Hassanipour M, Rosler E, Police S, Muskheli V, Murry CE (2005) Formation of human myocardium in the rat heart from human embryonic stem cells. *Am J Pathol* 167: 663-671
 48. Leistner DM, Fischer-Rasokat U, Honold J, Seeger FH, Schachinger V, Lehmann R, Martin H, Burck I, Urbich C, Dimmeler S, Zeiher AM, Assmus B (2011) Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): final 5-year results suggest long-term safety and efficacy. *Clin Res Cardiol* 100: 925-934
 49. Longmore DB, Klipstein RH, Underwood SR, Firmin DN, Hounsfield GN, Watanabe M, Bland C, Fox K, Poole-Wilson PA, Rees RS, et al. (1985) Dimensional accuracy of magnetic resonance in studies of the heart. *Lancet* 1: 1360-1362
 50. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Forfang K (2005) Autologous stem cell transplantation in acute myocardial infarction: The AST-AMI randomized controlled trial. Intracoronary transplantation of autologous mononuclear bone marrow cells, study design and safety aspects. *Scand Cardiovasc J* 39: 150-158
 51. Mann DL (1999) Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 100: 999-1008
 52. Matsuura K, Nagai T, Nishigaki N, Oyama T, Nishi J, Wada H, Sano M, Toko H, Akazawa H, Sato T, Nakaya H, Kasanuki H, Komuro I (2004) Adult cardiac Sca-1-positive cells differentiate into beating cardiomyocytes. *J Biol Chem* 279: 11384-11391
 53. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, Markis JE, Come PC, Nakao S, Alderman JD, Ferguson JJ, Safian RD, Grossman W (1986) Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 74: 693-702
 54. Meijs MF, de Windt LJ, de Jonge N, Cramer MJ, Bots ML, Mali WP, Doevendans PA (2007) Left ventricular hypertrophy: a shift in paradigm. *Curr Med Chem* 14: 157-171
 55. Menard C, Hagege AA, Agbulut O, Barro M, Morichetti MC, Brasselet C, Bel A, Messas E, Bissery A, Bruneval P, Desnos M, Puceat M, Menasche P (2005) Transplantation of cardiac-committed mouse embryonic stem cells to infarcted sheep myocardium: a preclinical study. *Lancet* 366: 1005-1012
 56. Merli E, Sutherland GR, Bijnens B, Fischer A, Chaparro M, Karu T, Sutcliffe S, Marciniak A, Baltabaeva A, Bunce N, Brecker S (2008) Usefulness of changes in left ventricular wall thickness to predict full or partial pressure reperfusion in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 102: 249-256
 57. Min JY, Yang Y, Converso KL, Liu L, Huang Q, Morgan JP, Xiao YF (2002) Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats. *J Appl Physiol* 92: 288-296

58. Min JY, Yang Y, Sullivan MF, Ke Q, Converso KL, Chen Y, Morgan JP, Xiao YF (2003) Long-term improvement of cardiac function in rats after infarction by transplantation of embryonic stem cells. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 361-369
59. Möllmann H, Nef, H., Hamm, C. (2010) Stammzellen beim Myokardinfarkt. *Grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse und klinische Aspekte. Kardiologie* 4: 13-22
60. Morales C, Gonzalez GE, Rodriguez M, Bertolasi CA, Gelpi RJ (2002) Histo-pathologic time course of myocardial infarct in rabbit hearts. *Cardiovasc Pathol* 11: 339-345
61. Munro JM, Cotran RS (1988) The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation. *Lab Invest* 58: 249-261
62. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, Pasumarthi KB, Virag JI, Bartelmez SH, Poppa V, Bradford G, Dowell JD, Williams DA, Field LJ (2004) Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 428: 664-668
63. Nagel E, van Rossum, A.C., Fleck, E. (2002) *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie - Methodenverständnis und praktische Anwendung.* Steinkopff Verlag, Darmstadt
64. Nir SG, David R, Zaruba M, Franz WM, Itskovitz-Eldor J (2003) Human embryonic stem cells for cardiovascular repair. *Cardiovasc Res* 58: 313-323
65. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, Nakamura T, Gaussin V, Mishina Y, Pocius J, Michael LH, Behringer RR, Garry DJ, Entman ML, Schneider MD (2003) Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 12313-12318
66. Olivetti G, Capasso JM, Meggs LG, Sonnenblick EH, Anversa P (1991) Cellular basis of chronic ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Circ Res* 68: 856-869
67. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA (2006) Controversies in ventricular remodeling. *Lancet* 367: 356-367
68. 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 (2001) Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410: 701-705
69. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM (2006) Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355: 251-259
70. Pfeffer MA, Braunwald E (1990) Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 81: 1161-1172
71. Plewka M, Krzeminska-Pakula M, Peruga JZ, Lipiec P, Kurpesa M, Wierzbowska-Drabik K, Korycka-Wolowiec A, Kasprzak JD The effects of intracoronary delivery of mononuclear bone marrow cells in patients with myocardial infarction: a two year follow-up results. *Kardiol Pol* 69: 1234-1240
72. Pohost GM, Hung L, Doyle M (2003) Clinical use of cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 108: 647-653
73. Povsic TJ, O'Connor CM, Henry T, Taussig A, Kereiakes DJ, Fortuin FD, Nierderman A, Schatz R, Spencer Rt, Owens D, Banks M, Joseph D, Roberts R, Alexander JH, Sherman W (2011) A double-blind, randomized, controlled, multicenter study to assess the safety and cardiovascular effects of skeletal myoblast implantation by catheter delivery in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *Am Heart J* 162: 654-662 e651

74. Reimer KA, Jennings RB (1979) The changing anatomic reference base of evolving myocardial infarction. Underestimation of myocardial collateral blood flow and overestimation of experimental anatomic infarct size due to tissue edema, hemorrhage and acute inflammation. *Circulation* 60: 866-876
75. Ripa RS, Nilsson JC, Wang Y, Sondergaard L, Jorgensen E, Kastrup J (2007) Short- and long-term changes in myocardial function, morphology, edema, and infarct mass after ST-segment elevation myocardial infarction evaluated by serial magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 154: 929-936
76. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, Becker LC, Melin JA (1998) Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 98: 1006-1014
77. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, Abolmaali ND, Vogl TJ, Hofmann WK, Martin H, Dimmeler S, Zeiher AM (2004) Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 44: 1690-1699
78. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Suselbeck T, Assmus B, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM (2006) Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 355: 1210-1221
79. Schachinger V, Assmus B, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM (2009) Intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells abrogates adverse left ventricular remodelling post-acute myocardial infarction: insights from the reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodelling in acute myocardial infarction (REPAIR-AMI) trial. *Eur J Heart Fail* 11: 973-979
80. Schannwell C, Ott, Strauer (2009) Therapeutisches Potential der Stammzelltherapie bei Herz- und Gefäßerkrankungen. *Der Internist* 50: 627-632
81. Schuster EH, Bulkley BH (1979) Expansion of transmural myocardial infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation* 60: 1532-1538
82. Steenbergen C, Hill ML, Jennings RB (1985) Volume regulation and plasma membrane injury in aerobic, anaerobic, and ischemic myocardium in vitro. Effects of osmotic cell swelling on plasma membrane integrity. *Circ Res* 57: 864-875
83. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kosterling M, Hernandez A, Sorg RV, Kogler G, Wernet P (2002) Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 106: 1913-1918
84. Sun Y, Cleutjens JP, Diaz-Arias AA, Weber KT (1994) Cardiac angiotensin converting enzyme and myocardial fibrosis in the rat. *Cardiovasc Res* 28: 1423-1432
85. Sun Y (2007) Oxidative stress and cardiac repair/remodeling following infarction. *Am J Med Sci* 334: 197-205
86. Surder D, Schwitler J, Moccetti T, Astori G, Rufibach K, Plein S, Lo Cicero V, Soncin S, Windecker S, Moschovitis A, Wahl A, Erne P, Jamshidi P, Auf der Maur C, Manka R, Soldati G, Buhler I, Wyss C, Landmesser U, Luscher TF, Corti R Cell-based therapy for myocardial repair in patients with acute myocardial infarction: rationale and study design of the SWiss multicenter Intracorona-

- ry Stem cells Study in Acute Myocardial Infarction (SWISS-AMI). *Am Heart J* 160: 58-64
87. Sutton MG, Sharpe N (2000) Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 101: 2981-2988
 88. Tada M, Takahama Y, Abe K, Nakatsuji N, Tada T (2001) Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridization with ES cells. *Curr Biol* 11: 1553-1558
 89. Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P, Jones TR, Reedy MC, Hutcheson KA, Glower DD, Kraus WE (1998) Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med* 4: 929-933
 90. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM (1998) Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145-1147
 91. Trantum-Jensen J, Janse MJ, Fiolet WT, Krieger WJ, D'Alnoncourt CN, Durrer D (1981) Tissue osmolality, cell swelling, and reperfusion in acute regional myocardial ischemia in the isolated porcine heart. *Circ Res* 49: 364-381
 92. Traverse JH, McKenna DH, Harvey K, Jorgenso BC, Olson RE, Bostrom N, Kadidlo D, Lesser JR, Jagadeesan V, Garberich R, Henry TD (2010) Results of a phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bone marrow mononuclear stem cell administration in patients following ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 160: 428-434
 93. Turschner O, D'Hooge J, Dommke C, Claus P, Verbeken E, De Scheerder I, Bijmens B, Sutherland GR (2004) The sequential changes in myocardial thickness and thickening which occur during acute transmural infarction, infarct reperfusion and the resultant expression of reperfusion injury. *Eur Heart J* 25: 794-803
 94. Urbich C, Dimmeler S (2004) Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 95: 343-353
 95. van Krimpen C, Smits JF, Cleutjens JP, Debets JJ, Schoemaker RG, Struyker Boudier HA, Bosman FT, Daemen MJ (1991) DNA synthesis in the non-infarcted cardiac interstitium after left coronary artery ligation in the rat: effects of captopril. *J Mol Cell Cardiol* 23: 1245-1253
 96. Wakitani S, Takaoka K, Hattori T, Miyazawa N, Iwanaga T, Takeda S, Watanabe TK, Tanigami A (2003) Embryonic stem cells injected into the mouse knee joint form teratomas and subsequently destroy the joint. *Rheumatology (Oxford)* 42: 162-165
 97. Wiesner GG, J.,-Bittner, E. (2002) Vorausberechnung des Herzinfarktgeschehens in Deutschland Zur Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz bis zum Jahre 2050. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsvorschung - Gesundheitsschutz* 45: 438-445
 98. 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 (2004) Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 364: 141-148
 99. Xue T, Cho HC, Akar FG, Tsang SY, Jones SP, Marban E, Tomaselli GF, Li RA (2005) Functional integration of electrically active cardiac derivatives from genetically engineered human embryonic stem cells with quiescent recipient ventricular cardiomyocytes: insights into the development of cell-based pacemakers. *Circulation* 111: 11-20

100. Ye Y, Bogaert J (2008) Cell therapy in myocardial infarction: emphasis on the role of MRI. *Eur Radiol* 18: 548-569
101. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 937-952
102. Zhang YM, Hartzell C, Narlow M, Dudley SC, Jr. (2002) Stem cell-derived cardiomyocytes demonstrate arrhythmic potential. *Circulation* 106: 1294-1299

10. Eidesstattliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den 10. August 2012

Sara Bialowons

11. Danksagungen

Ein ganz besonderer Dank geht an meinen Betreuer Dr. med. Andreas Rolf, der mir mit seinem Engagement sowohl während der Datenauswertung als auch beim Schreiben der Dissertation immer geholfen hat, auch durch das ausgesprochen angenehme und kollegiale Miteinander.

Ein weiterer besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. med. Helge Möllmann für die Ermöglichung dieser Arbeit und seine besondere Unterstützung.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeitern der Funktionsabteilung für diagnostische Radiologie für Ihre Unterstützung und das nette Miteinander danken. Ich danke Dr. med. Johannes Rixe, Dr. med. Susanne Möllmann, Dr. med. Guido Conradi, Juliane von Dahl, Franziska Brück, Isabell Scholz und Denise Prochotta.

Bei meiner Freundin Friederike Schröder möchte ich mich für die gegenseitige Motivation und die gemeinsame Zeit, die wir in der Kerckhoff Klinik verbracht haben, bedanken.

Abschließend bedanke ich mich noch bei meinen Eltern Erika und Wilhelm Bialowons, bei meinen Geschwistern Theresa und Debora und bei meinem Freund Johannes Börgel, dass sie mir jederzeit zur Seite gestanden und alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Rolf A, Assmus B, Schachinger V, Rixe J, Mollmann S, Mollmann H, Dimmeler S, Zeiher AM, Hamm CW, Dill T. Maladaptive hypertrophy after acute myocardial infarction positive effect of bone marrow-derived stem cell therapy on regional remodeling measured by cardiac MRI. *Clin Res Cardiol.*100(11):983-992