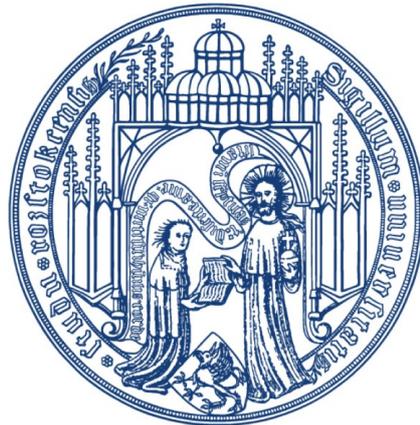


Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Medizinischen Fakultät der
Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. Steinhoff



Die autologe CD 133+ intramyokardiale Stammzelltherapie in Kombination mit der aortokoronaren Bypass – Operation: Analysen zum Langzeitverlauf einer neuen Therapiemethode

INARUGURALDISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES
AKADEMISCHEN GRADES DOKTOR DER MEDIZIN DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

VORGELEGT VON MIRJAM DEIBELE

AUS HAMBURG

ROSTOCK 2017

Tag der Einreichung: 26.07.2017

Tag der Verteidigung: 12.06.2018

1. Gutachter: Professor Dr. med. habil. Gustav Steinhoff, Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universität Rostock

2. Gutachter: Professor Dr. med. Jens Garbade, Herzzentrum der Universität Leipzig

3. Gutachter: PD Dr. med. Alper Öner, Herzzentrum der Universität Rostock

Inhaltsverzeichnis

I.	Tabellenverzeichnis.....	IV
II.	Abbildungsverzeichnis	IV
III.	Abkürzungsverzeichnis.....	V
1	Einleitung	1
1.1	Ischämische Herzerkrankungen	1
1.2	Pathophysiologische Veränderungen im ischämisch geschädigten Myokard	2
1.3	Therapeutische Maßnahmen zur Behandlung der Koronaren Herzerkrankung.....	3
1.3.1	Medikamentöse Therapie	3
1.3.2	Percutaneous coronary Intervention (PCI)	4
1.3.3	Die Bypass - Operation.....	4
1.3.4	Der Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg und der Entstehung einer akuten Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt	5
1.3.5	Weitere Therapiemaßnahmen für Patienten mit ischämisch geschädigten Myokard	6
1.3.5.1	Therapiemethoden zur Verminderung der Entzündungsreaktion innerhalb ischämisch geschädigten Myokards.....	6
1.3.5.2	Die kardiale Stammzelltherapie.....	7
1.3.5.2.1	Die experimentelle Wirkung der Knochenmarksstammzellen	8
1.3.5.2.2	Die Aspekte der Sicherheit nach kardialer Stammzelltherapie	10
1.4	Stammzelltherapie an der Herzchirurgie der Universität Rostock.....	11
1.4.1	Phase I und II der kardialen Stammzelltherapie	12
1.4.2	Das Stammzellregister der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universität Rostock	13
1.5	Zielstellung	14
2	Methodik und Technik	16
2.1	Patientenprofil	16
2.2	Procedere, Aufklärung und Einverständniserklärung für die Therapie mit kardial applizierten Stammzellen.....	17
2.3	Therapieverfahren	17
2.3.1	Präoperative Diagnostik.....	17
2.3.1.1	Herzkatheter	18
2.3.1.2	Stress MRT	18
2.3.1.3	Kardio - CT.....	18
2.3.1.4	Echokardiographie	19
2.3.1.5	Holter EKG.....	19
2.3.1.6	Spirometrie	19
2.3.1.7	6 – Minuten - Gehstest.....	19
2.3.2	Technik der kombinierten Stammzellapplikation und Bypass - Operation.....	20

2.3.2.1	Knochenmarkspunktion	20
2.3.2.2	Knochenmarksaufbereitung und Stammzellisolation	20
2.3.2.3	Die aortokoronare Bypass - Operation	21
2.3.2.4	Die Stammzellinjektion	21
2.4	Die Nachsorge	23
2.4.1	MACCE.....	23
2.4.2	NYHA Score	23
2.4.3	CCS Score.....	24
2.4.4	Komplikationen nach kardialer Stammzelltherapie	24
3	Statistische Auswertung des Registers.....	25
3.1	Statistische Testverfahren.....	25
4	Ergebnisse	27
4.1	Statistische Vergleichbarkeit von Stammzell- und Kontrollpatienten	27
4.2	Darstellung der Überlebenskurve	30
4.3	Prädiktoren des Langzeitüberlebens.....	30
4.4	Auswertung des Registers hinsichtlich der Sicherheit der kardialen Stammzelltherapie.....	32
4.5	Statistischer Vergleich der MACCE.....	32
4.6	Untersuchung der Sicherheit unter dem Aspekt der erneuten Revaskularisation (Re- Intervention, Re-Operation, kardial bedingter Krankenhausaufenthalt) und Folgen ischämischer Kardiomyopathie.....	33
4.7	Untersuchung weiterer postinterventioneller Komplikationen.....	35
4.8	Statistischer Vergleich der kardialen Parameter.....	37
4.9	Statistische Darstellung der Veränderung der LVEF von Stammzell- und Kontrollpatienten	37
4.9.1	Veränderung der LVEF der Stammzellpatienten.....	37
4.9.2	Veränderung der LVEF der Kontrollpatienten.....	37
4.9.3	Die Differenz der LVEF in % hinsichtlich der präoperativ gemessenen und der im Follow - UP gemessenen Werten beider Gruppen.....	38
4.10	Statistische Darstellungen der Veränderung des LVESD von Stammzell- und Kontrollpatienten	38
4.10.1	Die Veränderung des LVESD der Stammzellpatienten während der einzelnen Follow - UP Untersuchungen.....	39
4.10.2	Die Veränderung des LVESD der Kontrollgruppe innerhalb der Follow - UP Untersuchungen	39
4.10.3	Die Differenz des LVESD in mm hinsichtlich der präoperativ gemessenen und der im Follow - UP gemessenen Werte beider Gruppen.....	40
4.11	Statistische Darstellung der Veränderung des LVEDD von Stammzell- und Kontrollpatienten....	40
4.11.1	Statistische Darstellung des LVEDD der Stammzellpatienten.....	41
4.11.2	Statistische Darstellung des LVEDD der Kontrollpatienten.....	41
4.11.3	Die Differenz des LVEDD in mm hinsichtlich der präoperativen gemessenen und der im Follow - UP gemessenen Werte beider Gruppen	41

4.12	Statistische Darstellung der Veränderung des NT - pro BNP's von Stammzell- und Kontrollpatienten	42
4.12.1	Statistische Darstellung der Veränderung des NT - pro BNP's in der Gruppe der Stammzellpatienten	42
4.12.2	Statistische Darstellung des NT - pro BNP's in der Gruppe der Kontrollpatienten.....	43
4.12.3	Vergleich des NT - pro BNP's von Stammzell- und Kontrollpatienten	43
4.13	Statistische Darstellung des NYHA Scores der Stammzell- und Kontrollpatienten.....	43
4.13.1	Statistische Auswertung des NYHA Scores der Stammzellpatienten.....	44
4.13.2	Statistische Auswertung des NYHA Scores der Kontrollpatienten.....	44
4.13.3	Vergleich des NYHA Score von Stammzell- und Kontrollpatienten	45
5	Diskussion.....	46
5.1	Die Sicherheit der intramyokardialen Stammzelltherapie.....	46
5.2	Die Effizienz der intramyokardialen Stammzelltherapie.....	47
5.3	Die Wirksamkeit und der Sicherheit der kardialen Stammzelltherapie im internationalen Vergleich	50
5.4	Kritische Auseinandersetzung mit der Form und Durchführung der Nachsorge - Limitationen des Stammzellregisters.....	53
5.5	Zusammenfassung	54
IV.	Literaturverzeichnis	VI
V.	Anhang.....	X
VI.	Thesen.....	XXII
VII.	Danksagung.....	XXIV
VIII.	Lebenslauf	XXV
IX.	Eidesstattliche Erklärung.....	XXVII

I. Tabellenverzeichnis

Tab. 1. Präoperative Ausgangswerte von Stammzell - und Kontrollpatienten	29
Tab. 2. Der Einfluss ausgesuchter Faktoren auf das Überleben	31
Tab. 3. Erneute Revaskularisation: Intervention	33
Tab. 4. Erneute Revaskularisation: Bypass - Operation	34
Tab. 5. Folgen der ischämischen Kardiomyopathie.....	34
Tab. 6. Kardial bedingter Krankenhausaufenthalt	35
Tab. 7. Postinterventionell diagnostizierte Neoplasien	35
Tab. 8. Bakterielle Erkrankungen	36
Tab. 9. Herzrhythmusstörungen.....	36
Tab. 10. Prozentuale Darstellung der MACCE von Stammzell- und Kontrollpatienten.....	X
Tab. 11. LVEF der Stammzellpatienten innerhalb der Follow-UP's.....	X
Tab. 12. LVEF der Kontrollpatienten innerhalb der Follow-UP's.....	XI
Tab. 13. LVESD der Stammzellpatienten während der Follow-UP's	XII
Tab. 14. LVESD der Kontrollpatienten während der Follow-UP's	XIII
Tab. 15. LVEDD der Stammzellpatienten während der Follow-UP's.....	XIV
Tab. 16. LVEDD der Kontrollpatienten innerhalb der Follow-UP's	XV
Tab. 17. NT-pro BNP der Stammzellpatienten während der Follow-UP's	XVI
Tab. 18. NT-pro BNP der Kontrollpatienten innerhalb der Follow-UP's	XVI
Tab. 19. NYHA Score der Stammzellpatienten innerhalb der Follow-UP's	XVII
Tab. 20. NYHA Score der Kontrollpatienten innerhalb der Follow-UP's	XVII

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. 17 - Segment - Modell: linksventrikuläre Wandsegmente	21
Abb. 2. Kaplan – Meier Überlebenskurve	30
Abb. 3. Graphische Darstellung der MACCE.....	33
Abb. 4. Die Δ LVEF von Stammzell- und Kontrollpatienten.....	38
Abb. 5. Die Δ LVESD von Stammzell- und Kontrollpatienten	40
Abb. 6. Die Δ LVEDD von Stammzell- und Kontrollpatienten.....	42
Abb. 7. Darstellung der Δ NT-pro BNP von Stammzell- und Kontrollpatienten	43
Abb. 8. Vergleich des NYHA Score von Stammzell- und Kontrollpatienten	45

III. Abkürzungsverzeichnis

ADH:	Antidiuretisches Hormon
Anti HbC IgG:	Antikörper gegen Hepatitis B-core Antigen
Anti HCV:	Antikörper gegen Hepatitis-C Virus
BMMSC:	Bone marrow mononuclear stem cells
CA:	Carcinom
CCS-Score:	Canadian Cardiovascular Society-Score
CK:	Creatinkinase
CK-MB:	Creatinkinase muscle-brain type
CRP:	C-reaktives Protein
CRT:	Cardiale Resynchronisations Therapie
CT:	Computertomographie
EKG:	Elektrokardiographie
HbsAG:	Hepatitis-B Virus surface Antigen
HIV:	Humanes Immundefizienz- Virus
IgG:	Immunglobulin G
IL – 6:	Interleukin 6
IL-1:	Interleukin 1
KHK:	Koronare Herzkrankheit
LVEDD:	Linksventrikulärer Enddiastolischer Diameter
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD:	Linksventrikulärer Endsystolischer Diameter
MACCE:	Major adverse cardiac and cerebrovascular events
MLHF-Q:	Minnesota Living with Heart Failure questionnaire
MRT:	Magnetresonanztomographie
NaCl:	Natriumchlorid
NT-pro BNP:	natriuretisches Peptid Typ B
NYHA:	New York Heart Association
PCI:	Percutaneous coronary intervention
RAAS:	Renin – Angiotensin - Aldosteron - System
RIVA:	Ramus interventrikularis anterior
SAE:	Serious adverse event
SF-36:	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
SPECT:	Singel photon emission computed tomography
SVES:	Supraventrikuläre Extrasystole
TNF α :	Tumor Nekrose Faktor α
VEGF-B:	Vascular endothelial growth factor B
VES:	Ventrikuläre Extrasystole

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Langzeitwirkung, Effizienz und Sicherheit der intramyokardialen Stammzelltherapie kombiniert mit der Bypass – Operation, gegenüber der alleinigen aortokoronaren Bypass - Operation. Grundlage dieser Arbeit bildet das Register der Herzchirurgie der Universität Rostock.

1.1 Ischämische Herzerkrankungen

Herz – Kreislauf – Erkrankungen gehören jährlich mit 40,2 % zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Trotz moderner Diagnostik und vielseitiger Therapie- und Interventionsmöglichkeiten sterben pro Jahr 342.000 Patienten an einer Herz – Kreislauf-Erkrankung. Von diesen erliegen alleine 55.300 den Folgen eines Herzinfarktes. Zu den kardiovaskulären Erkrankungen, die kausal zu einem Myokardinfarkt führen, gehört die Koronare Herzkrankheit (KHK).

Die KHK ist eine progrediente, über Jahre zunehmende Verengung des Lumens der herzeigenen Gefäße. Die häufigste Ursache hierfür ist eine chronische Gefäßentzündung, welche die Ablagerung von kalzifizierten Lipiden, den sogenannten arteriosklerotischen Plaques, begünstigt. Klinisch äußert sich selbiges durch das Symptom der Angina pectoris. Die Angina pectoris ist ein plötzlicher, infolge einer myokardialen Ischämie auftretender, anfallsartiger Schmerz, begleitet von einem thorakalen Beklemmungsgefühl und Atemnot, welcher Minuten bis Stunden anhalten kann (1).

Kommt es innerhalb des Koronargefäßes zu einer Plaqueruptur und einer nachfolgenden Koronarthrombose, also einem vollständigen Verschluss des Gefäßes, führt dies zu einer Minderperfusion mit konsekutiver Sauerstoffunterversorgung des Herzmuskels (2). Das Resultat ist eine Ischämie des Myokards, welche im Verlauf zu einer irreversiblen Schädigung der Kardiomyozyten und somit zu einem Herzinfarkt führt. Durch das Infarktareal ist der Herzmuskel in seiner Integrität und Leistungsfähigkeit gestört, woraus letztlich eine Herzinsuffizienz resultiert.

Eine Herzinsuffizienz beschreibt ein Missverhältnis zwischen der vom Herzen geförderten Blutmenge und dem Bedarf an Blut in der Körperperipherie. Hierdurch kommt es zu einer Unterversorgung mit oxygeniertem Blut, welche verheerende Folgen für das Herz - Kreislauf-System hat. Aufgrund der verminderten peripheren Blutmenge werden Gefäßrezeptoren aktiviert, die eine hormonelle Gegenregulation einleiten. Die Aktivierung des Renin –

Angiotensin – Aldosteron - System (RAAS) in der Niere zur Gegenregulation des Volumenmangels, die Aktivierung des Sympathikus durch Chemo- und Barorezeptoren zur Erhöhung des Blutdruckes und die erhöhte ADH Sekretion der Hypophyse zur Erhöhung des intravasalen Blutvolumens, spielen dabei eine entscheidende Rolle. Es kommt zur Volumenbelastung des Herzens, wodurch eine zunehmende strukturelle Veränderung des Herzens induziert und die Herzinsuffizienz weiter verstärkt wird. Die Folge ist eine dilatative Kardiomyopathie mit relativer Herzklappeninsuffizienz und weiterer progredienter Abnahme der Pumpfunktion des Herzens.

Zusammenfassend sind akute und chronische Ischämien epidemiologisch die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz, der therapeutisch, sowohl medikamentös als auch interventionell vorgebeugt werden kann (3).

1.2 Pathophysiologische Veränderungen im ischämisch geschädigten Myokard

Im Rahmen einer Ischämie des Myokards kommt es zu einem intrazellulären Energiedefizit und somit einer Anhäufung von Endprodukten des anaeroben Stoffwechsels. Physiologische Elektrolytgradienten können von den Kardiomyozyten nicht aufrecht gehalten werden, sodass es zu einem unkontrollierten Einstrom von Ionen in die Herzmuskelzelle kommt. Aufgrund des anschließenden, osmotisch bedingten Wassereinstroms schwillt die Zelle an und es entsteht ein irreversibler Zellschaden, welcher letztlich zu einer Zellnekrose führt. Durch die Schädigung des Herzmuskels werden Entzündungsmediatoren aktiviert und somit die Reparatur des geschädigten Myokards eingeleitet.

Entzündungsmediatoren, wie zum Beispiel Interleukin 1 und TNF – α , induzieren in Endothelzellen die Expression von Selektinen. Selektine sind Membranproteine des Endothels, die spezifisch an Glykalixkomponenten der Leukozyten binden und somit die Diapedese der Leukozyten in das defekte Gewebe ermöglichen (4). Dies erfolgt ca. zwölf Stunden nach dem Zelltod und stellt somit den ersten Schritt der Umstrukturierung des geschädigten Myokards dar (5).

Erst ab dem dritten Tag nach einem Myokardinfarkt beginnt die Entstehung von Granulationsgewebe. Es ist ein im Rahmen der Heilung entstehendes Gewebe, welches aus einsprossenden Kapillaren, Makrophagen und Fibroblasten besteht. Der in dieser inflammatorischen Phase vorherrschende Zelltyp, die Makrophagen, sind dabei für den Abbau des nekrotischen Gewebes zuständig (6).

Bereits zwei Wochen nach dem Infarktgeschehen beginnen Fibroblasten Kollagen zu synthetisieren und nach sechs Wochen ist das nekrotische Areal meist vollständig durch kollagenes Bindegewebe ersetzt (7).

Dieser Umbauprozess, auch als Remodelling bezeichnet, führt aufgrund der strukturellen Veränderung konsekutiv zu einer eingeschränkten Funktionalität des Myokards (8). Zusätzlich besteht ein enger Zusammenhang zwischen Infarktlokalisierung, Anzahl an stenosierten Gefäßen und dem Beschwerdebild des Patienten.

Je mehr Gefäße durch eine Stenose verschlossen sind, oder je größer das ursprüngliche Versorgungsgebiet des stenosierten Gefäßes ist, desto größer sind die Anteile des ischämisch geschädigten Myokards und damit das Ausmaß des Remodellings.

Dies beeinflusst im Wesentlichen die klinischen Symptome, welche vom stummen Infarkt - mit geringen oder fehlenden Beschwerden über - erhebliche A - und Dyskinesien des Myokards, Herzrhythmusstörungen, Herzklappeninsuffizienzen - bis zum plötzlichen Herztod reichen (9).

1.3 Therapeutische Maßnahmen zur Behandlung der Koronaren Herzerkrankung

Abhängig von der Symptomatik und der Zeit, die nach Symptombeginn vergangen ist, bestehen unterschiedliche therapeutische Interventionsoptionen.

1.3.1 Medikamentöse Therapie

Patienten mit der Symptomatik einer Angina pectoris erhalten als erste Therapiemaßnahme einen Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. ASS), einen β - Blocker und Nitroglycerin.

Bei Nachweis von erhöhten Herzenzymen als Folge des Zellschadens (z.B. Troponin C) erfolgen bei persistierenden Beschwerden weitere therapeutische Maßnahmen.

Eine lange Zeit wichtige, doch aktuell nicht mehr angewandte Therapie, war die medikamentöse Lysetherapie. Dabei wurden dem Patienten pharmakologische Substanzen appliziert (z.B. Streptokinase, Alteplase, Reteplase), welche die Fibrinolyse induzierten, sodass hierdurch die Wiedereröffnung des Gefäßes ermöglicht wurde.

Begrenzender Faktor für den Erfolg einer Lysetherapie war dabei die Zeit, welche nach Beginn der Symptomatik verstrichen ist. Die Früh- und Langzeitmortalität konnte letztlich nur dann signifikant gesenkt werden, wenn die pharmakologische Lysetherapie dem Patienten innerhalb der ersten drei Stunden nach Infarktbeginn verabreicht wurde (10).

Grundsätzlich ist sie jedoch bis zu zwölf Stunden nach Beginn der Symptomatik durchführbar (11).

1.3.2 Percutaneous coronary Intervention (PCI)

Das mittlerweile wichtigste Therapieverfahren ist die PCI, eine minimal invasive therapeutische Methode, welche in der akuten und subakuten Phase des Herzinfarkts eine große klinische Bedeutung hat.

Nach den aktuellen Leitlinien ist die notfallmäßige PCI bei anhaltendem thorakalem Beklemmungsgefühl, welches weniger als 48 Stunden besteht, persistierender ST-Streckenhebung oder neu aufgetretenem Linksschenkelblock indiziert (12).

Die PCI ermöglicht im Gegensatz zu der Lysetherapie eine mechanische Eröffnung des stenosierten Herzkranzgefäßes bei akutem transmuralen Myokardinfarkt.

Nach perkutaner Einführung eines arteriellen Katheters erfolgt initial eine Ballondilatation des verengten Gefäßabschnitts und bei nicht ausreichender Erweiterung des verschlossenen Gefäßlumens im Anschluss eine Stentimplantation.

Durch die schnelle Reperfusion des Herzmuskels wird das Ausmaß der Nekrose des Myokards reduziert und konsekutiv die kardiale Pumpfunktion verbessert.

Besonders für multimorbide Patienten birgt dieses minimalinvasive Verfahren ein geringes Risiko hinsichtlich möglicher peri- und postinterventioneller Komplikationen.

Die Reduktion von Komplikationen basiert auf der kurzen Narkosezeit, dem geringeren Blutverlust und dem für den Eingriff notwendigen kleinen Zugangsweg, welche sich positiv auf das Risiko der Entstehung von postinterventionellen Infektionen und Herz - Kreislauf-Erkrankungen auswirkt.

1.3.3 Die Bypass - Operation

Eine weitere Therapie bei diagnostizierter KHK oder Zustand nach transmuralen Myokardinfarkt ist die Bypass – Operation, welche bei bestehendem Myokardinfarkt jedoch in den meisten Fällen frühestens zwei Wochen nach dem akuten Ereignis indiziert ist. Grundsätzlich besteht die Indikation für eine Bypass – Operation nach den Nationalen Versorgungs - Leitlinien dann, wenn eine signifikante linkskoronare Hauptstammstenose ($\geq 50\%$) oder eine koronare Mehrgefäßerkrankung mit hochgradigen proximalen Stenosen ($> 70\%$) besteht (13).

Die Bypass - Operation hat sich hierbei seit langer Zeit als chirurgische Therapie etabliert und ist der PCI unter oben genannten Bedingungen vorzuziehen.

In der klinischen Studie von Patrick W. Serruys et al. konnte gezeigt werden, dass arterielle Bypass - Operationen bei Vorliegen einer 3 – Gefäß - Erkrankung binnen zwölf Monaten postinterventionell, mit weniger Komplikationen im Sinne eines erneuten Myokardinfarkts oder einer cerebrovaskulären Erkrankung einhergeht, als die PCI (14). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der klinischen Studie von Mohr W. et al.. Innerhalb eines fünf Jahres Follow - UP konnte hier bei schwerer KHK die Überlegenheit der Bypass - OP hinsichtlich der Endpunkte erneuter Myokardinfarkt, Reintervention und MACCE nachgewiesen werden (15).

Das chirurgische Vorgehen besteht im Umgehen des stenosierten Herzkranzgefäßes mittels einer Vene oder Arterie, welche distal der Stenose an einer entsprechenden Koronararterie anastomosiert wird.

Bevorzugt dienen dabei die linke und rechte Arteria thoracica interna und die Arteria radialis als arterielles Bypassmaterial. Venöse Bypässe (v.a. Vena saphena magna) werden bei mehreren stenosierten Herzkranzgefäßen ebenfalls häufig verwendet.

Aus der Reperfusion des myokardialen Versorgungsgebiets resultiert im Anschluss ein Rückgang der pectanginösen Beschwerden und eine Verbesserung der Herzleistung (16). Eine signifikante Verbesserung der Herzleistung ist vor allem dann zu erwarten, wenn die Bypass - Operation bei hochgradiger Stenose elektiv erfolgt und das Myokard durch die Minderperfusion noch nicht irreversibel geschädigt ist.

Bei bereits aufgetretenem Infarkt verbessert die Bypass - Operation ausschließlich die gesamte myokardiale Perfusion. Die bereits irreversibel geschädigte Muskulatur profitiert nicht von der verbesserten Durchblutung (17).

1.3.4 Der Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg und der Entstehung einer akuten Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt

Eine häufige Komplikation nach einem akuten Herzinfarkt ist die Herzinsuffizienz auf dem Boden ventrikulärer Tachykardien (z.B. Kammerflimmern), welche neben bradykarden Herzrhythmusstörungen (z.B. Sinusknotenarrest) oder den intraventrikulären Leitungsblockierungen zu den häufigsten Todesursachen nach einem Myokardinfarkt gehören. Nicht nur Herzrhythmusstörungen, auch die Größe des Infarktareals hat einen Einfluss auf die Entstehung einer akuten Herzinsuffizienz. Betrifft das Infarktareal 15 - 20 % des linken Ventrikels so kann es konsekutiv zu einer linksventrikulären Stauung und einem Lungenödem kommen.

Grundsätzlich korreliert das Ausmaß der Herzinsuffizienz eng mit der Letalität des akuten Myokardinfarktes (18).

Durch die revaskularisierenden Therapiemethoden konnte die Klinikletalität diesbezüglich jedoch auf bis zu fünf Prozent gesenkt werden.

Trotz einer erfolgreichen Revaskularisierung versterben dennoch fünf bis zehn Prozent aller Patienten binnen zwei Jahren nach Klinikentlassung, an den Folgen einer chronischen Linksherzinsuffizienz (19).

Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der irreversiblen Läsion des Myokards, bei Zustand nach transmuralen Myokardinfarkt und dem begrenzten Therapieerfolg nach einer revaskularisierenden Therapie innerhalb des defekten Gewebes, veranlasste daher im Bereich der Herzchirurgie die Auseinandersetzung mit regenerativen Therapiemethoden.

1.3.5 Weitere Therapiemaßnahmen für Patienten mit ischämisch geschädigten Myokard

Regenerative Therapiemethoden, ein modernes Wissenschaftsfach der Medizin, verfolgen die Wiederherstellung und die Reparatur von ischämisch beschädigten oder zerstörten Zellen und Geweben. Sie sind dann indiziert, wenn die oben beschriebenen Therapiemethoden ausgereizt sind und keinen therapeutischen Effekt im Sinne einer Verbesserung der Herzleistung erzielen.

Neben der Stammzelltherapie gibt es andere therapeutische Ansätze, welche die Regeneration und die Inflammation ischämisch geschädigten Myokards positiv beeinflussen.

1.3.5.1 Therapiemethoden zur Verminderung der Entzündungsreaktion innerhalb ischämisch geschädigten Myokards

Gegenwärtig ist die Wirkung und Funktion von Zytokinen im ischämisch geschädigten Myokard Gegenstand verschiedener Forschungsgruppen.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass gentechnisch modifizierte Ratten eine erhöhte Expression von VEGF - B aufweisen, welches zu einer verbesserten Vaskularisation innerhalb des Myokards und zu einer signifikanten Verkleinerung der Infarktzone führt (20). Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich in der klinischen Studie von Tio RA. et al.. Hier konnte eine signifikante Reduktion der ischämischen Segmente nach einer VEGF - Gentherapie dargestellt werden (21). Doch nicht nur die verbesserte Perfusion, auch die höhere körperliche Belastbarkeit nach einer Behandlung mit VEGF kodierten Plasmiden wurde in der Literatur beschrieben (22).

Zusätzlich könnte die gezielte Blockade von Interleukinen einen neuen Therapieansatz darstellen. Experimente an Mäusen verdeutlichten den Zusammenhang zwischen einer erhöhten Konzentration von Interleukin 1(IL - 1) und der Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion des Herzens (23). Gleichzeitig konnte tierexperimentell durch eine gezielte Blockade mit IL - 1 Antikörpern eine Limitierung der Entzündungsreaktion und damit die Verbesserung des Outcomes nach experimentellem Myokardinfarkt verdeutlicht werden (24). Die Bedeutung der zytokinabhängigen Gewebeveränderungen in der akuten Phase, wird ebenfalls in der placebokontrollierten klinischen Studie von Dinarello CA deutlich. Diese zeigt, dass durch die Behandlung mit einem IL - 1 Rezeptor Antagonisten (Anakinra) bei 40 Patienten mit Zustand nach einem transmuralen Myokardinfarkt die Ejektionsfraktion des Herzens signifikant höher ist als bei den Patienten, die keine entsprechende Therapie bekamen (25).

Klinische Daten bezüglich dieser Therapieansätze sind jedoch bisher nur in geringem Maße vorhanden.

1.3.5.2 Die kardiale Stammzelltherapie

Forschungsgruppen begannen erstmals in den neunziger Jahren die regenerative Wirkung von autologen Stammzellen in Mäusen zu untersuchen.

Knochenmarksstammzellen sind heterogene Zelltypen, welche das Potential besitzen sich in unterschiedliche, adulte Zellen zu differenzieren (26). Zu den Knochenmarksstammzellen gehören unter anderem die hämatopoetischen Stammzellen, die autologen mononukleären (hämatopoetsiche) Stammzellen (BMMSC), die endothelialen Progenitorzellen und die mesenchymalen Stammzellen (27), (28).

Bei dieser Therapiemethode handelt es sich um eine kardiale Stammzellapplikation von autologen, hämatopoetischen Stammzellen, welche intrakoronar, intravenös oder intramyokardial appliziert werden (29), (30), (31). Bei der intramyokardialen Applikation kann zusätzlich zwischen einer endokardialen und einer epikardialen Applikation differenziert werden (32).

Aufgrund der besseren Lokalisierbarkeit der Zellinjektion gilt die operative, intramyokardiale, epikardiale Stammzellapplikation als vielversprechende Applikationsform innerhalb der kardialen Stammzelltherapie. Bei der Katheter - applizierten intrakoronaren oder endokardialen Stammzellapplikation sind der Zellverlust, die komplizierte Lokalisation und

insbesondere bei der intrakoronaren Methode das Risiko von Mikroembolisationen als nachteilig anzusehen (33).

Klinische Studien belegen mittlerweile, dass es sich bei der kardialen Stammzelltherapie um eine effektive, sichere und gut durchführbare regenerative Therapiemaßnahme handelt, womit selbige sich zunehmend als therapeutische Maßnahme in der Herzchirurgie und Kardiologie bei Patienten mit konventionell therapieresistenten ischämischen Kardiomyopathien etabliert.

1.3.5.2.1 Die experimentelle Wirkung der Knochenmarksstammzellen

Erstmalig beschrieben Forschungsgruppen Ende der neunziger Jahre die Wirkung von autologen hämatopoetischen Stammzellen am Herzen von Mäusen.

Tierexperimentell wurde die vaskuläre und myogene Differenzierung sowie die modulierende Wirkung der autologen, hämatopoetischen Stammzellen in der Maus beschrieben (34).

Weitere Studien folgten und es verdichtete sich vor allem der Zusammenhang zwischen der vaskulären Differenzierung der Stammzellen und der verbesserten Herzfunktion nach experimentellem Herzinfarkt (35).

Neben der heterogenen Wirkung der BMMSC konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sich nach einem akuten Myokardinfarkt bereits eine physiologisch erhöhte Konzentration von Stammzellen im zirkulierenden Blut befindet (36).

Aufgrund des Potenzials der BMMSC sich in Endothelzellen zu differenzieren, wurde die verbesserte Herzleistung nach intramyokardialer Stammzelltherapie lange Zeit vorrangig mit der Zunahme der Vaskularisierung des Myokards begründet (24).

Mittlerweile zeigen Studien, dass die Wirkung der BMMSC jedoch weitreichender ist, als zunächst angenommen.

Zusätzlich zur Differenzierung in Endothelzellen haben CD 133+ Stammzellen einen begrenzenden Effekt auf das Remodelling, zum einen weil hämatopoetische Stammzellen einen antiapoptotischen Effekt auf die geschädigten Kardiomyozyten haben, zum anderen weil Sie die Wirkung der proinflammatorischen Zytokine (TNF α und IL – 6) inhibieren (30), (37). Die inflammatorischen Vorgänge werden somit begrenzt und die kardiale Pumpfunktion verbessert (38), (39).

Diesbezüglich zeigte Berezin et al., dass das Verhältnis zwischen mesenchymalen Stammzellen und endothelialen Mikropartikeln hinsichtlich des Überlebens bei ischämischer

Kardiomyopathie, eine wesentliche Rolle spielt. Endotheliale Mikropartikel spielen eine Schlüsselrolle in entzündlichen Prozessen und thrombotischen Geschehen, welche durch die protektive Wirkung der mesenchymalen Stammzellen begrenzt werden.

Ein Verhältnis zu Gunsten der mesenchymalen Stammzellen reduziert demnach inflammatorische Vorgänge sowie das Remodelling des Myokards und beeinflusst somit positiv das Überleben von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (40).

Des Weiteren hat die Ausbildung von Transmembranproteinen, den Connexinen und der daraus resultierenden Integration in das Synzytium der Kardiomyozyten eine große Bedeutung hinsichtlich der verbesserten Herzleistung nach Stammzellimplantation (25), (26), (31), (32), (33), (35).

Andere Forschungsgruppen setzten sich mit Aspekten zur günstigen Beeinflussung der Effektivität der kardialen Stammzelltherapie auseinander.

Jassaud et al. untersuchten an Schweinen die Wirkung von mesenchymalen Stammzellen, welche vor intramykardialer Applikation hypoxischem Stress ausgesetzt waren. Die Ergebnisse zeigen, dass hypoxisch präkonditionierte Stammzellen eine, im Vergleich zu konventionell applizierten Stammzellen, signifikante Verbesserung der Vaskularisierung, der kardialen Funktionsparameter und des eigenen Überlebens aufweisen (41).

Tierexperimentell konnte außerdem gezeigt werden, dass sich die Größe der Konzentration applizierter CD 34+ mesenchymalen Stammzellen positiv auf die Differenzierung in Kardiomyozyten und glatten Muskelzellen und somit auch auf die strukturelle Veränderung des ischämisch geschädigten Gewebes auswirkt (42).

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie konnten Ferrario et al. den positiven Effekt von hochdosiert applizierten Erythropoietin, vor einer PCI, auf die Konzentration zirkulierender CD 34+ Zellen zeigen. Patienten, welche vor einer PCI mit Erythropoietin behandelt werden, zeigen signifikant niedrigere Herzenzyme und ein reduziertes Remodelling im Vergleich zur Kontrollgruppe (43).

Trotz einer bereits umfangreichen Studien- und Erkenntnislage hinsichtlich der biochemischen Mechanismen, welche die Wirksamkeit der kardialen Stammzelltherapie darstellen, bzw. die Wirksamkeit der Stammzellen positiv beeinflussen, ist selbige dennoch weiterhin Gegenstand der Forschung. Dies verdeutlicht die Komplexität und Vielseitigkeit dieser modernen Therapiemethode.

1.3.5.2.2 Die Aspekte der Sicherheit nach kardialer Stammzelltherapie

Nicht nur die Wirksamkeit und Effizienz der kardialen Stammzelltherapie wurde in einer Vielzahl von Studien belegt, auch der Aspekt der Sicherheit nach intramyokardialer Stammzellapplikation steht zunehmend im Mittelpunkt und konnte bereits durch einige Forschungsgruppen tierexperimentell untersucht und zum Teil in klinischen Studien bestätigt werden (40), (41).

Im Tierversuch zeigte sich, dass sich intramyokardial applizierte, mesenchymalen Stammzellen im Gegensatz zu intravenös applizierten, mesenchymalen Stammzellen zum größten Teil lokal im ischämisch geschädigten Gewebe platzieren und somit nur einen geringen systemischen Effekt haben (44). Ein hieraus resultierender negativer Effekt im Sinne der Entstehung einer malignen Erkrankung, bei systemischer Einschwemmung von Stammzellen, ist daher bei der intramyokardialen Applikation als unwahrscheinlich anzusehen. Auch in Bezug auf Herzrhythmusstörungen nach intramyokardialer Stammzelltherapie belegen neuste Ergebnisse, dass die Konzentration zirkulierender CD 133+ Stammzellen aufgrund ihrer modulierenden Wirkung einen positiven Einfluss auf das Ansprechen einer CRT (Cardiale Resynchronisations Therapie) bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz hat (45). Dementsprechend haben Stammzellen aufgrund ihrer integrativen Eigenschaften einen positiven bzw. stabilisierenden Einfluss auf den Herzrhythmus und nicht wie zunächst befürchtet, einen begünstigenden Effekt auf die Entstehung eines proarrhythmischen Potenzials (46).

Tierexperimentell konnte sogar gezeigt werden, dass die Applikation von autologen Stammzellen das Risiko des plötzlichen Herztodes senkt, sodass es zusammenfassend im Vergleich zu den konventionellen Therapiemethoden zu keinen weiteren peri- oder postinterventionellen Komplikationen kommt (47).

Doch nicht nur der Aspekt der Sicherheit, auch die Durchführung dieser modernen Therapiemethode - von der laborchemischen Aufarbeitung und Isolation mit Hilfe spezieller Antikörper - bis zur operativen Applikation, stellt sich als sehr praktikabel heraus (48). Somit haben, basierend auf der Effektivität, der Sicherheit und der Durchführbarkeit CD133+ Stammzellen im Bereich der kardialen Stammzelltherapie einen großen Stellenwert eingenommen (49).

1.4 Stammzelltherapie an der Herzchirurgie der Universität Rostock

Die Herzchirurgie der Universität Rostock setzt sich seit 2001 mit der kardialen Wirkung hämatopoetischer Stammzellen auseinander und entwickelte diesbezüglich einen neuen Therapieansatz für Patienten mit chronischen ischämischen Herzerkrankungen.

Das Konzept besteht in der Kombination einer aortokoronaren Bypass - Operation und gleichzeitiger intramyokardialer Stammzellapplikation bei Patienten mit ischämischen Kardiomyopathien.

Die autologen Stammzellen des Knochenmarks werden aus dem Beckenkamm des Patienten entnommen und anschließend mit Hilfe spezieller Antikörper isoliert (45). Voraussetzung für die Durchführung dieser Therapiemethode ist der Nachweis von Winterschlafgewebe im Randbereich des ischämisch geschädigten Myokards (50). Als Winterschlafgewebe wird das Gewebe bezeichnet, welches ausreichend für den eigenen Zellstoffwechsel durchblutet wird, darüber hinaus jedoch nicht über genug Nährstoffe verfügt, um aktiv an der Kontraktion des Herzens teil zu haben.

Durch die molekulare Adaptation passt sich der zelluläre Stoffwechsel der hypoxischen Umgebung an, der zelleigene Energiebedarf wird gedrosselt, sodass eine Gewebsnekrose innerhalb des Myokards ausbleibt.

Dennoch behält das Winterschlafgewebe die Fähigkeit, sich durch entsprechende Einflussfaktoren, z.B. Stammzellen oder VEGF's und der daraus resultierenden Ausbildung neuer Gefäße strukturell zu verändern (51).

Die intramyokardiale Stammzellapplikation erfolgt in das Winterschlafgewebe und hat somit sowohl in der Therapie des akuten Herzinfarktes, als auch bei chronisch ischämischen und dilatativen Kardiomyopathien, eine therapeutische Bedeutung als eine mögliche kurative Therapiemethode (52), (53).

Seit 2001 belegen erste klinische Studien der Universität Rostock, dass sich anhand dieser Therapie die Vitalität und Pumpfunktion und damit die Ejektionsfraktion des Herzens verbessert, was unter anderem mit dem Potenzial der Stammzellen, sich in Gefäßzellen zu differenzieren, einhergeht (45), (54), (55), (56).

Einflussnehmend auf die Effizienz der Stammzelltherapie sind außerdem die Anzahl der applizierten Stammzellen, der nach dem Herzinfarkt gewählte Zeitpunkt, welcher in einem Zeitraum von sieben bis zwölf Wochen nach dem Myokardinfarkt erfolgen sollte und die präoperative LVEF, die 40 Prozent nicht überschreiten sollte (57).

Um die Wirksamkeit, Sicherheit und den medizinischen Nutzen der intramyokardial applizierten Stammzellen für Patienten zu prüfen, wurden klinische Studien für die Phase I und II an der Universität Rostock entwickelt und durchgeführt.

1.4.1 Phase I und II der kardialen Stammzelltherapie

In der klinischen Studie der Phase I wurde die Sicherheit und die Durchführbarkeit der intramyokardialen Stammzellapplikation im Anschluss an eine Bypass - Operation an sechs Patienten geprüft. Alle Patienten hatten einen abgelaufenen transmuralen Myokardinfarkt mit einem nachweisbaren, infarktassoziierten akinetischen Areal. Weitere Einschlusskriterien waren: nachweisbares Winterschlafgewebe, eine Auswurfleistung des Herzens zwischen 25% – 50 % sowie ein Mindestalter von 18 Jahren.

Um den Therapieerfolg zu erfassen wurden die Patienten zu Nachuntersuchungen, den „Follow - UP´s“ einbestellt. Diese beinhalteten die echokardiographische Messung der Ejektionsfraktion des Herzens, sowie eine ausführliche Befragung bezüglich des Wohlbefindens, Neuerkrankungen, körperlicher Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität. Während der Follow - UP Untersuchungen konnte innerhalb der ersten drei Monate nach der Operation eine deutliche Zunahme der Perfusion im Infarkttrandbereich und eine verbesserte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie und SPECT (Single photon emission computed tomography) nachgewiesen werden.

Bei keinem der Patienten konnte bis einschließlich drei Monate nach der Therapie eine Neoplasie, ventrikuläre Arrhythmien oder linksventrikuläre Tachykardien nachgewiesen werden.

Hieraus folgte, dass es sich bei dem kombinierten Therapieverfahren aus Stammzelltherapie und Bypass - Operation um eine sichere und praktikable Therapiemethode handelt (49). Die klinische Studie der Phase II setzte sich anschließend mit der Effizienz und wiederum mit dem Aspekt der Sicherheit der Therapie auseinander. Insgesamt wurden 43 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen wurden 22 Patienten mit dem kombinierten Verfahren aus Stammzellen und Bypass - Operation behandelt, wohingegen 21 Patienten nur eine konventionellen Bypass - Operation erhielten und somit die Kontrollgruppe zur erstgenannten Gruppe bildeten.

Die Sicherheit der Therapie wurde anhand der Parameter Tod, erneuter Myokardinfarkt, erneute Reintervention und ventrikuläre Rhythmusstörungen untersucht und umfasste den Zeitraum bis einschließlich zwölf Monate nach der Intervention.

Statistisch ergab sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der LVEF und der Perfusion des Infarkttrandbereiches zu Gunsten der mit Stammzellen therapierten Patienten. Zu unerwünschten Nebenwirkungen (Tod, erneuter Myokardinfarkt, erneute Restenose und ventrikulären Tachy- sowie Arrhythmien) kam es in keiner der beiden Gruppen.

Die klinische Studie der Phase II belegt daher, dass es sich bei der kombinierten Therapie aus Stammzellen und Bypass - Operation um eine sichere und effiziente Therapiemethode handelt (56).

Basierend auf diesen Ergebnissen bestand dementsprechend die Rechtfertigung bei oben genannter Indikation die kombinierte Therapie aus Stammzellapplikation und Bypass-Operation weiterzuführen.

1.4.2 Das Stammzellregister der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universität Rostock

Seit 2006 werden Patienten, die entsprechende Kriterien erfüllen (nachweisbares Winterschlafgewebe, mindestens zwei Wochen vor der Stammzellapplikation abgelaufener Infarkt, Auswurfleistung des Herzens zwischen 25% – 50%, Alter des Patienten über 18 Jahre) mit autologen Stammzellen an der Universität Rostock therapiert.

Sowohl diese Patienten als auch die Patienten aus der Phase I- und Phase II-Studie werden seither in regelmäßigen Abständen hinsichtlich der Pumpfunktion des Herzens, des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität nachuntersucht.

Da sich der Therapieerfolg erst nach einigen Wochen manifestiert, werden die Patienten in regelmäßigen Abständen im Rahmen der Follow - UP Untersuchungen interviewt. Befunde werden von den Hausärzten und niedergelassenen Kardiologen angefordert und die Patienten werden zum Teil direkt in der Klinik und Polyklinik der Herzchirurgie untersucht.

Anhand der Follow - UP Untersuchungen kann ermittelt werden, ob es zu einer positiven oder negativen Entwicklung hinsichtlich der Herzleistung eines jeden Patienten gekommen ist, oder ob es innerhalb des Nachsorgezeitraumes zu neuen Erkrankungen oder kardialen Komplikationen (Reinfarkt, Restenose, Krankenhausaufenthalt, Herzrhythmusstörungen) kam.

Um die Effizienz und somit die Wirkung der CD133+ hämatopoetischen Stammzellen auf die Herzleistung zu erfassen, wird die Kontrollgruppe der Phase II, bestehend aus Patienten, die an der Universität Rostock ausschließlich nach abgelaufenem transmuralen Myokardinfarkt elektiv mit einer Bypass Operation therapiert worden sind, mit den Patienten, die eine kombinierte Therapie erhielten, verglichen.

Alle Patienten aus Phase I, II, sowie alle weiteren mit Stammzellen behandelten Patienten wurden zum Zweck der Langzeitnachverfolgung hinsichtlich Sicherheit und Effizienz in einem Register aufgenommen.

Dieses Register bildet die Grundlage der vorliegenden Arbeit zur Darstellung der therapeutischen Langzeitwirksamkeit autologer, myokardialer Stammzellapplikation in Kombination mit einer aortokoronaren Bypass - Operation gegenüber einer alleinigen aortokoronaren Bypass - Operation.

1.5 Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Sicherheit und Effizienz der intramyokardialen Stammzelltherapie kombiniert mit der Bypass - Operation gegenüber der konventionellen Bypass - Operation im Langzeitverlauf zu untersuchen.

Die folgenden Hypothesen sollen im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden:

1. Die intramyokardiale Applikation autologer CD 133+ Stammzellen in Kombination mit einer aortokoronaren Bypass - Operation ist eine sichere Therapiemethode und führt nicht häufiger zur Entstehung von Herzrhythmusstörungen, Neoplasien, Infektionen oder Immunologischen Erkrankungen als eine alleinige aortokoronare Bypass - Operation.
2. Bei Patienten, die eine kombinierte Therapie erhielten, kam es postinterventionell seltener zu einem erneuten Myokardinfarkt oder dem Tod.
3. Die Verbesserung der LVEF ist nach intramyokardialer Applikation autologer CD 133+ Stammzellen in Kombination mit einer aortokoronaren Bypass - Operation verglichen mit einer alleinigen aortokoronaren Bypass - Operation signifikant höher.
4. Die Zunahme der LVEDD (Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter) ist nach intramyokardialer Applikation autologer CD 133+ Stammzellen in Kombination mit einer aortokoronaren Bypass - Operation verglichen mit einer alleinigen aortokoronare Bypass - Operation signifikant kleiner.

5. Die Zunahme der LVESD (Linksventrikulärer endsystolischer Diameter) ist nach intramyokardialer Applikation autologer CD 133+ Stammzellen in Kombination mit einer aortokoronaren Bypass - Operation verglichen mit einer alleinigen aortokoronaren Bypass - Operation signifikant kleiner.
6. Eine erneute Revaskularisierung (Re - Operation, Stentimplantation) aufgrund einer Restenose erfolgt nach intramyokardialer Applikation autologer CD 133+ Stammzellen in Kombination mit einer aortokoronaren Bypass - Operation verglichen mit einer alleinigen aortokoronaren Bypass Operation signifikant seltener.

2 Methodik und Technik

2.1 Patientenprofil

Um die Indikation für eine Bypass - Operation mit kombinierter intramyokardialer Stammzelltherapie zu stellen, mussten folgende Kriterien von den Patienten der Phase I, II, sowie von allen weiteren Registerpatienten erfüllt werden.

Alle Patienten sollten sieben bis zwölf Wochen zuvor einen transmuralen Myokardinfarkt erlitten haben und eine Indikation für eine Bypass – Operation musste bereits gestellt worden sein. Weitere Voraussetzungen waren ein nachweisbares infarktassoziertes akinetisches Areal sowie ein Winterschlafgewebe. Zudem sollte die Auswurfleistung des Herzens nicht mehr als 25 – 50 % betragen und die Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein (47), (55).

Die Indikation für eine Bypass - Operation umfasste den Nachweis einer hämodynamisch relevanten Stenose des Hauptstammes, des proximalen RIVA oder einer Dreigefäßerkrankung, welche aufgrund einer Minderperfusion die Entstehung einer Herzinsuffizienz (NYHA II, III, IV) oder einer therapierefraktäre Angina pectoris begünstigt.

Patienten bei denen aufgrund einer Herzklappenerkrankung oder eines Herzwandaneurysma ebenfalls die Indikation für eine Bypass - Operation und Stammzelltherapie bestand, wurden nicht berücksichtigt.

Insgesamt wurden bis 2011, 116 Patienten mit einer kombinierten Therapie versorgt, von diesen stammen 28 Patienten aus Phase I und II. 88 Patienten wurden nach Abschluss der Phase II (seit 2006) mit kardialen Stammzellen und einer Bypass - Operation versorgt und entsprechend der Phase I und II Patienten mit Hilfe der Follow - UP Untersuchungen nachgesorgt.

Die Kontrollgruppe besteht aus 36 Patienten. 20 Patienten stammen aus der Kontrollgruppe der Phase II. 16 Patienten wurden nach Beendigung der klinischen Studie der Phase II ausschließlich mit einem Bypass versorgt und entsprechend der Stammzellpatienten nachgesorgt.

2.2 Procedere, Aufklärung und Einverständniserklärung für die Therapie mit kardial applizierten Stammzellen

Wurde der Patient anhand der unter 2.1 genannten Kriterien als geeignet eingestuft, ist im zweiten Schritt nochmals genau geprüft worden, ob jeder Patient die Einschlusskriterien erfüllte.

Alle Patienten wurden vor dem Eingriff in mündlicher und schriftlicher Form über das geplante Procedere sowie umfassend über mögliche Risiken und Nutzen dieser Therapiemethode aufgeklärt.

Nach dem Unterzeichnen des Aufklärungsbogens bestätigte der Patient die Innenkenntnisnahme der Risiken und erteilte die Erlaubnis zur Durchführung des kombinierten Verfahrens der Stammzellapplikation und Bypass - Operation. Zudem zeigte sich der Patient damit einverstanden, an den während und nach dem Krankenhausaufenthalt geplanten postinterventionellen Nachsorgen teilzunehmen.

2.3 Therapieverfahren

2.3.1 Präoperative Diagnostik

Die präoperative Diagnostik wurde in Zusammenarbeit mit anderen klinischen Einrichtungen der Universität Rostock (Klinik für Innere Medizin, Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Klinik für Nuklearmedizin und Institut für klinische Chemie) durchgeführt.

Nach der Durchführung eines Links- und Rechtsherzkatheters schlossen sich weitere Untersuchungen an. Zu diesen gehörten ein Stress - MRT oder eine Belastungsszintigraphie, eine Kardio - CT, die Echokardiographie, ein 12 Kanal EKG, ein Langzeit EKG, ein 6 - Minuten Gehstest, die Spirometrie, die Duplexuntersuchung der Karotiden und ein Röntgen Thorax.

Zudem erfolgte eine umfassende laborchemische Diagnostik (Serologie: HIV 1/2, HbsAG, Anti HbC IgG, Anti HCV, Treponema pallidum, Troponin, Leukozyten, CRP, CK, CK-MB, NT - pro BNP).

Nach Abschluss der Screening Untersuchungen wurden die Ergebnisse in die Datenbank eingegeben. Für jeden Patienten wurde eine elektronische Akte angelegt. Nach der vollständigen Eingabe der Ergebnisse aller Voruntersuchungen wurde diese zunächst gesperrt, sodass alle Daten gesichert und nicht beliebig verändert werden konnten.

2.3.1.1 Herzkatheter

Die Herzkatheteruntersuchung ist eine minimalinvasive diagnostische Methode. Mit Hilfe eines Katheters, welcher durch die Vena oder Arteria femoralis zum Herzen vorgeschoben wird, können unterschiedliche Bereiche des Herzens untersucht werden. Die sogenannte Linksherzkatheter Untersuchung wird für die Koronarangiografie, also die Darstellung der Koronararterien genutzt. Durch dieses Untersuchungsverfahren kann die Indikation für eine Bypass - Operation gestellt werden.

Gleichzeitig sind Messungen der Hämodynamik, der Sauerstoffsättigung und eine Darstellung des linken Ventrikels möglich.

2.3.1.2 Stress MRT

Mit Hilfe der Stress Kardio - MRT Untersuchung lassen sich Durchblutungsstörungen innerhalb des Myokards nachweisen. Während dieser Intervention wird dem Patienten drei bis vier Minuten ein vasodilatorisches Medikament (Adenosin) und anschließend ein Kontrastmittel (Gadolinium) intravenös appliziert.

Kommt es dabei in bestimmten Anteilen des Herzmuskels zu einer minder- oder verzögerten Anreicherung des Kontrastmittels, so spricht dies für minderperfundiertes oder vernarbtes Gewebe.

Dieses Untersuchungsergebnis stellt unter anderem die Grundlage für die genaue intramyokardiale Stammzellapplikation während der Bypass - Operation dar.

2.3.1.3 Kardio - CT

Die Kardio - CT Untersuchung ist eine spezielle computertomographische Untersuchung, die bei Komplikationen im Sinne einer Re - Operation, oder bei einer Kontraindikation für ein Kardio - MRT (z.B. Schrittmacher), durchgeführt worden ist. Anhand von intravenös appliziertem Kontrastmittel gelingt es verkalkte Gefäße und Gewebe darzustellen.

Mit Hilfe spezieller Atemmanöver ist somit eine gute computertomographische Darstellung des Herzens möglich. Durch einen Kalk Score kann das Ausmaß der kardialen Verkalkung angegeben werden. Bei den Registerpatienten wurde diese Untersuchung genutzt, um bei bestehender Kontraindikation für ein Kardio - MRT stenosierte Bypässe oder verkalktes Myokard darzustellen.

2.3.1.4 Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde standardisiert mit einem *Philips Sonos 5500* durchgeführt. Der Patient wurde hierbei in Rücken- und Linksseitenlage untersucht. Die Darstellung des Herzens erfolgte in langer und kurzer Achse im apikalen drei, vier und fünf Kammer Blick in 2D- und Farbdoppler.

Mit dieser Messung konnte die LVEF in %, der LVEDD und LVESD in mm berechnet werden. Außerdem kamen akinetische Areale des Myokards zur Darstellung, die subjektiv vom Untersucher beschrieben worden sind.

2.3.1.5 Holter EKG

Das Holter EKG ist eine elektrophysiologische Standarduntersuchung. Sie beinhaltet eine 24 - oder 72 - stündige Aufzeichnung des EKG's und dient der Erfassung und Quantifizierung von Herzrhythmusstörungen. Diese treten unter anderem in Form von VES (ventrikuläre Extrasystolen), SVES (supraventrikuläre Extrasystolen) oder einer Tachyarrhythmia absoluta auf, welche in Prozent hinsichtlich der Häufigkeit im Tagesverlauf angegeben wird. Auch strukturelle Gewebeveränderungen des Herzens können in Form von ST - Endstreckenveränderungen oder T - Negativierungen nachgewiesen werden.

2.3.1.6 Spirometrie

Die Spirometrie ist ein nicht invasives Messverfahren zur präoperativen Beurteilung unterschiedlicher Lungenvolumina und dient der Detektion unterschiedlicher pulmonaler Erkrankungen, welche die operative Belastbarkeit des Patienten einschränken könnten.

2.3.1.7 6 – Minuten - Gehtest

Der 6 – Minuten - Gehtest ist ein Funktionstest zur Abschätzung der kardio - pulmonalen Belastbarkeit des Patienten. Ziel ist es innerhalb von sechs Minuten eine möglichst lange Gehstrecke zurückzulegen.

2.3.2 Technik der kombinierten Stammzellapplikation und Bypass - Operation

2.3.2.1 Knochenmarkspunktion

Vor der Bypass - Operation wurde den Patienten, die eine kardiale Stammzelltherapie erhielten, im Operationssaal unter sterilen Bedingungen Knochenmark aus dem Beckenkamm entnommen.

Insgesamt konnten im Mittel 100 bis 200 ml Knochenmark entnommen und direkt im Anschluss für die intramyokardiale Applikation aufbereitet werden.

2.3.2.2 Knochenmarksaufbereitung und Stammzellisolation

Nach der Punktion wurde das Aspirat in einem Clin-MACS Magnetic Cell Separation Device Gerät (Miltenyi Biotec, Deutschland) aufbereitet. Der erste Schritt bestand aus einer Filterung und einer Auffüllung mit einem Prozesspuffer (Miltenyi Biotec, Deutschland). Für die Zellzahlbestimmung wurde eine Probe von 1,5 ml entnommen, 20 Minuten zentrifugiert und im Anschluss mit 95 ml Prozesspuffer aufgefüllt. Im zweiten Schritt erfolgte die Markierung der Stammzellen mit Hilfe von CD 133+ Antikörpern (IgG und Eisen) und anschließender 30 - minütiger Inkubation auf einem Schüttler.

Anschließend musste der Prozesspuffer zweimalig wieder aufgefüllt, zentrifugiert und ausgepresst werden.

Nun konnte mit einer 1,5 ml Probe eine erneute Zellzahlbestimmung durchgeführt werden. Der dritte Schritt bestand aus der Stammzellisolation. Dies erfolgte mit Hilfe des CliniMACS Magnetic Cell Isolation Device (Miltenyi Biotec, Deutschland). Das Prinzip der Isolation besteht darin, dass mit Hilfe eines Magnetfeldes, die mit Eisen und Antikörper beladenden CD133+ Stammzellen in einer Trennsäule verbleiben und die nicht mit Antikörpern versehenen Zellen herausgefiltert und selektiert werden. Nach Deaktivierung des Magneten wurde die Stammzellsuspension entnommen. Zur genauen Selektion wurde dieser beschriebene Prozess dreimal wiederholt.

Nach der abschließenden Isolation kam die Zellsuspension in eine 50 ml Flakontube und wurde noch einmal zentrifugiert. Aus dem Abstand erfolgte zur Zellzahlbestimmung eine weitere Probenentnahme. Im vierten Schritt wurde die Stammzellsuspension mit 5 ml NaCl angereichert und sorgfältig durchmischt. Anschließend erfolgte eine letzte mikrobielle Untersuchung. Nach Ausschluss einer bakteriellen Besiedlung konnte das Zellpräparat dem Patienten appliziert werden.

2.3.2.3 Die aortokoronare Bypass - Operation

Nach erfolgreicher Knochenmarkspunktion wurde die Operation mit der medianen Sternotomie und der Entnahme der Vena saphena magna begonnen.

Die Saphenektomie erfolgte nach genauer Präparation und wurde unmittelbar nach Entnahme mit heparinisiertem Blut auf mögliche Läsionen untersucht.

Nach der Sternotomie und dem Eröffnen des Perikards wurde die Arterie mammaria sinistra freipräpariert und die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Der anschließende Schritt bestand in dem Aufsuchen der stenosierten Gefäße, welche mit einem Bypass versorgt werden sollten. Nach optimaler Darstellung erfolgte die Kardioplegie und die Aorta ascendens wurde abgeklemmt, sodass dann die Bypassanastomosen gesetzt werden konnten.

2.3.2.4 Die Stammzellinjektion

Durch die präoperativ durchgeführte Diagnostik konnte das Winterschlafgewebe aufgesucht und die intramyokardiale Zellinjektion der Stammzellsuspension entsprechend der Gewebebeschaffenheit präzise durchgeführt werden. Die intramyokardiale Applikation erfolgte in 10 x 0,2 ml Einzeldosen, wobei die Anzahl der Applikationen in die Segmente des linken Ventrikels genauestens vom Operateur dokumentiert werden mussten (s. Abb. 1. (58)). Nach Abschluss der Applikation wurde das Myokard durch das Eröffnen der Aorta reperfundiert, die Kardioplegie aufgehoben und der Patient von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt.

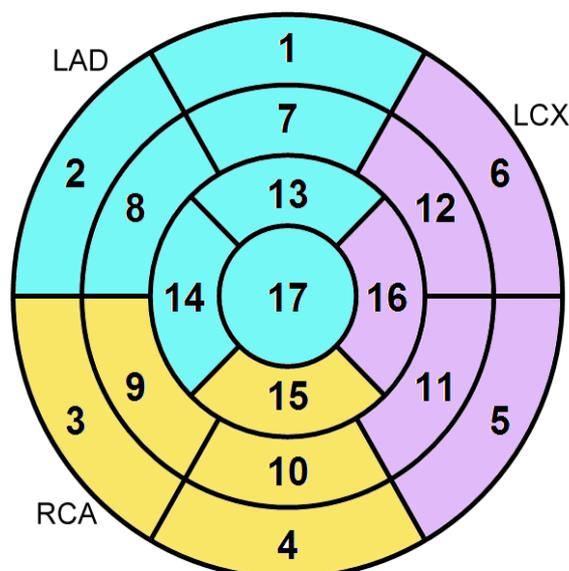


Abb. 1. 17 - Segment - Modell: linksventrikuläre Wandsegmente

Die Patienten der Kontrollgruppe wurden, mit Ausnahme der intramyokardialen Stammzellapplikation, in gleicher Form operativ versorgt. Die postoperative Überwachung erfolgte auf der Intensivstation bis die Patienten in kardiopulmonal stabilen Zustand auf die periphere Station verlegt werden konnten.

2.4 Die Nachsorge

Um die Sicherheit der kombinierten Therapiemethode zu erfassen, wurden alle Patienten hinsichtlich des Auftretens neuer Herzrhythmusstörungen, Herztod, Neoplasien, immunologischen Erkrankungen und Infektionen innerhalb der Follow - UP's interviewt, bzw. aufgetretene Komplikationen anhand von Befunden dokumentiert.

Zur Erfassung der Wirksamkeit und der strukturellen Veränderung wurden die LVEF, LVSD, LVDD sowie der NYHA - und CCS Score echokardiographisch bzw. anamnestisch ermittelt.

Bereits 24 Stunden postoperativ wurden erste Laboruntersuchungen durchgeführt, diese beinhalteten vor allem die Kontrolle der herzeigenen Enzyme: CK, CK-MB und Troponin T.

Kurz vor der Entlassung wurde die bereits präoperativ verwendete Diagnostik wiederholt (s. Anhang: Behandlungsprotokoll Registry Stammzellpatienten).

Die drei Monats Follow - UP Untersuchung bestand aus einer standardisierten, telefonischen Befragung der aktuellen Befindlichkeit. In der 6 Monats Follow - UP Untersuchung wurde erneut sämtliche oben genannte Diagnostik durchgeführt. Zudem wurde die Lebensqualität und der allgemeine Gesundheitszustand mittels Fragebögen (MLHF - Q, SF-36) ermittelt und dokumentiert. Die 12 Monats Follow - UP Untersuchung und jede darauffolgende Follow - UP Untersuchung beinhaltete die Befragung der Hausärzte bezüglich des Befindens des gemeinsamen Patienten. Erfragt wurden sämtliche Befunde: Echokardiographie, MACCE (major adverse cardiac and cerebrovascular events), SAE (serious adverse events), Neoplasien sowie der NYHA - und CCS Score. (s. Tabelle im Anhang: Behandlungsprotokoll Registry).

2.4.1 MACCE

MACCE sind unerwünschte kardiale Ereignisse, welche die die Vitalität des Myokards akut gefährden.

Hierzu zählen ein Myokardinfarkt, eine notwendige Re - Intervention oder Re - Operation, ventrikuläre Arrhythmien und der akute Herztod. Innerhalb der Follow - UP's wurde jeder Patient aufgefordert, derartige Ereignisse anzugeben. Ziel war es mit Hilfe dieser klinischen Angaben eine Aussage über die Sicherheit und die Effektivität der Therapie treffen zu können.

2.4.2 NYHA Score

Der NYHA Score ist ein international anerkannter Score zur Erfassung der körperlichen Belastbarkeit bei diagnostizierter Herzinsuffizienz. Der Score wird in vier Schweregrade unterteilt und richtet sich nach dem Auftreten von Angina pectoris Beschwerden,

Rhythmusstörungen und Dyspnoe. Der Wert I. sagt aus, dass keine körperlichen Einschränkungen unter Belastung bestehen, II. leichte körperliche Einschränkungen unter Belastung, III. starke Beeinträchtigung bei normalen alltäglichen Tätigkeiten und IV. beschreibt massive Beschwerden bereits in Ruhe.

2.4.3 CCS Score

Der CCS Score klassifiziert die Beschwerdegrade der Angina pectoris. Dabei richtet sich die Beschwerdesymptomatik nach dem Vorhandensein eines thorakalen Engegefühls, kardialer Schmerzen und Luftnot unter Belastung.

Die Beschwerdegrade werden von null bis vier unterteilt. Grad 0. umfasst die Ischämie ohne Symptomatik, Grad I. das Auftreten der Symptomatik unter schwerster körperlicher Belastung, Grad II. die geringen Beschwerden unter normaler körperlichen Belastung, Grad III. erhebliche Beschwerden unter normaler körperlichen Belastung und Grad IV. das Auftreten der oben beschriebenen Symptomatik bereits in Ruhe oder unter geringer körperlicher Belastung.

2.4.4 Komplikationen nach kardialer Stammzelltherapie

Um die Sicherheit der kombinierten Therapiemethode zu erfassen, wurden alle Patienten innerhalb der Follow - UP Untersuchungen hinsichtlich des Auftretens neuer Herzrhythmusstörungen, Herztod, Neoplasien, Immunologischen Erkrankungen und Infektionen interviewt, bzw. aufgetretene Komplikationen anhand von Befunden dokumentiert.

3 Statistische Auswertung des Registers

3.1 Statistische Testverfahren

Die statistische Auswertung des Registers wurde mit Hilfe des Programms SPSS durchgeführt. Der erste Schritt bestand darin, die Vergleichbarkeit beider Gruppen zu prüfen. Es wurden unterschiedliche, für beide Gruppen relevante Ausgangswerte, die sowohl die kardiale Belastbarkeit, als auch andere Vorerkrankungen der Patientengruppen charakterisieren untersucht und hinsichtlich ihrer Unterschiede auf Signifikanz geprüft.

Zum Erstellen einer Kaplan - Meier Kurve wurden die Beobachtungszeiträume der Patienten ermittelt, anhand des Log - Rank Test auf Signifikanz geprüft und anschließend graphisch dargestellt.

Die Effizienz der kardialen Stammzelltherapie wurden mittels quantitativer (LVEF, LVEDD, LVSD, NT - pro BNP) und qualitativer (NYHA- und CCS Score, MACCE) Merkmale zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht.

Die quantitativen Merkmale wurden zunächst mit dem Kolmogoroff - Smirnov Test auf eine bestehende Normalverteilung geprüft, anschließend folgte eine deskriptive Statistik, welche die Angabe von Mittelwert, dem Standardfehler und der Signifikanz beinhaltet. Hierfür wurden unterschiedlicher Testverfahren angewandt.

Die Wahl des statistischen Tests richtete sich nach der Merkmalsart und dem Verteilungstyp des Merkmals in Bezug auf die Normalverteilung.

Der exakte Test nach Fisher ist ein Signifikanztest, der trotz geringem Stichprobenumfang das Prüfen bestimmter Merkmale auf Unabhängigkeit ermöglicht. Der Mann - Whitney - Test dient der Analyse zweier unabhängiger Stichproben, die nicht normalverteilt sind. Der zweiseitige T - Test hingegen findet Anwendung bei der Analyse von Merkmalen, welche normalverteilt sind und deren Werte sich in unterschiedliche Richtungen entwickeln könnten. Lag keine Normalverteilung vor, so wurde für die Auswertung abhängiger Merkmale, auch in Anbetracht der kleinen Stichprobe, der Wilcoxon - Test angewandt.

War das Merkmal normalverteilt, so fand die statistische Testung mit dem gepaarten T - Test statt.

Alle Parameter wurden mit der Fragestellung hinsichtlich der postoperativen Veränderung im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht und analysiert.

Bei der statistischen Analyse der Sicherheit der kardialen Stammzelltherapie wurde das Auftreten unterschiedlicher Faktoren (z.B. Herzrhythmusstörungen, Neoplasien, Re-Interventionen) dargestellt und anschließend mit Hilfe des Chi - Quadrat Test und dem Fischer-Exakt Test hinsichtlich der unterschiedlichen Häufigkeiten auf Signifikanz geprüft.

Aufgrund des langen postoperativen Nachsorge - Zeitraumes ist die Anzahl der untersuchten Patienten in Bezug auf die untersuchten Parameter unterschiedlich groß, was auch auf das Erreichen des Signifikanzniveaus ($\alpha \leq 0.05$) Auswirkungen hat.

Für die univariate Cox Regression wurde mit Hilfe von SPSS die Hazard Ratio und die Signifikanz bezüglich des Auftretens von Komplikationen in Abhängigkeit von Vorerkrankungen und Risikofaktoren ermittelt. Sie ist somit eine Analyse des gesamten Patientenkollektivs (n=150) hinsichtlich einiger ausgesuchter kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, abgelaufener Herzinfarkt), die das Langzeitüberleben negativ beeinflussen könnten.

Zur Beurteilung der Faktoren hinsichtlich des Risikos wurde die Hazard Ratio und der dazugehörige p - Wert eines Risikofaktors ermittelt.

Grundsätzlich handelt es sich um die Fragestellung, ob bei Bestehen des entsprechenden Faktors das Risiko nach der Therapie innerhalb des Beobachtungszeitraums zu versterben, erhöht ist.

4 Ergebnisse

Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der kardialen Stammzelltherapie im Vergleich zur konventionellen Bypass - Operation zu erfassen wurden präoperativ Untersuchungen und laborchemische Messungen durchgeführt (s. Abschnitt 2.3.1). Diese wurden in regelmäßigen Abständen innerhalb der Follow - UP Untersuchungen wiederholt und im Anschluss mit den Ausgangswerten verglichen. Auf diese Weise konnte die postoperative, strukturelle Veränderung des Herzens objektiviert, dargestellt und mit den Werten der Kontrollgruppe verglichen werden.

Hinsichtlich der Analyse der Sicherheit der kardialen Stammzelltherapie fand im Rahmen der Follow - UP Untersuchungen eine genaue Dokumentation der postinterventionellen Komplikationen innerhalb beider Gruppen statt, welche im Anschluss ebenfalls miteinander verglichen wurden.

In dieser Arbeit geht es um die Langzeitanalyse der dynamischen Veränderungen kardialer Parameter, der Veränderung der Herzinsuffizienz, dem Eintreten unerwünschter Ereignisse und Darstellung die Sicherheit nach Stammzellimplantation.

Kardiale Parameter, welche die Herzleistung charakterisieren sind die LVEF, der LVESD und LVEDD. Die Herzinsuffizienz wird anhand der laborchemischen Messung des NT - pro BNP's und des NYHA Scores angegeben. Zur Veranschaulichung der unerwünschten Ereignisse und der Überlebenswahrscheinlichkeit werden die MACCE, die Kaplan - Meier Kurve und Cox-Regression dargestellt.

Für die Analyse der kardialen Stammzelltherapie hinsichtlich der Sicherheit wurde das Auftreten von kardialen Erkrankungen, Reinterventionen (Stentimplantation, Bypass - Operation, kardial bedingter Krankenhausaufenthalt), Neoplasien, Infektionen, immunologische Erkrankungen, Herzrhythmusstörungen und die Folgen ischämischer Kardiomyopathien (z.B. Reinfarkt, Herzversagen) innerhalb beider Gruppen dargestellt und auf Signifikanz geprüft.

4.1 Statistische Vergleichbarkeit von Stammzell- und Kontrollpatienten

Anhand der Darstellung der Testergebnisse (s. Tab. 1.) wird deutlich, dass sich die Stammzell- und Kontrollpatienten hinsichtlich der aufgeführten Parameter Geschlecht, Alter und ihrer kardialen und gesundheitlichen Ausgangssituation nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Beide Patientengruppen sind hinsichtlich der bestehenden Herzinsuffizienz (NYHA und CCS Score), der kardialen Leistung (LVEF, LVESD, LVEDD) sowie der Komorbidität (Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie) als ähnlich anzusehen.

Aufgrund dieser Tatsache ist der postoperative Vergleich beider Gruppen gerechtfertigt, da anschließende Unterschiede auf die unterschiedlichen Interventionsformen (Stammzelltherapie und Bypass - Operation vs. Bypass - Operation) zurückzuführen sind.

Ausgangswerte	Stammzellpatienten (N=114)	Kontrollpatienten (N=36)	p-Wert
männlich/ weiblich N (%)	105 (92%)/ 9 (8%)	32(89%)/4 (11%)	0.513 [#]
Alter in Jahren (Mittelwert +/- SD)	66.7+/-8.3	68.6 +/-5.78	0.548 [*]
Herzinfarkt N (%)	89 (78%)	24 (69%)	0.293 [*]
LVEF (%) (Mittelwert +/- SD)	34.4+/- 9.7	36.7+/- 10.6	0.251 [*]
NT-pro BNP (pg/ml) Median (25%Q-75%Q)	1548 (616-2641)	1679 (916-2996)	0.839 ^{**}
LVEDD (mm) (Mittelwert +/- SD)	58.1 +/-6.4	58.9 +/-6.2	0.531 [*]
LVESD (mm) (Mittelwert +/- SD)	44.3 +/-8.2	46.4 +/-8.0	0.269 [*]
NYHA- Score Median (25%Q-75%Q)	3 (2-3)	3 (2-3)	0.964 ^{**}
CSS- Score Median (25%Q-75%Q)	3 (2-3)	3 (3-3)	0.687 ^{**}
Diabetes mellitus N (%)	51 (45%)	16 (44%)	0.565 [#]
arterielle Hypertonie N (%)	100 (88%)	32 (89%)	0.536 [#]
Raucher N (%)	29 (25%)	6 (17%)	0.264 [#]
Dyslipoproteinämie N (%)	86 (75%)	25 (69%)	0.450 [#]
Antikoagulantien N (%)	45 (40%)	12 (33%)	0.401 [#]
Aspirin N (%)	21 (18%)	8 (22%)	0.420 [#]
Beta Blocker N (%)	89 (78%)	30 (83%)	0.464 [#]

Statine N (%)	98 (86%)	29 (81%)	0.467 [#]
Diuretika N (%)	64 (56%)	17 (47%)	0.364 [#]
ACE Inhibitor N (%)	87 (76%)	27 (75%)	0.536 [#]

#Fishers exakter Test, **Mann-Whitney U-Test, *Zweiseitiger t-Test (unabhängig)

Tab. 1. Präoperative Ausgangswerte von Stammzell - und Kontrollpatienten

4.2 Darstellung der Überlebenskurve

Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan - Meier ergab, dass im Verlauf des Nachsorgezeitraumes von maximal 120 Monaten, die Stammzellpatienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 63 % (n=85) überleben. Die zehn – Jahres - Überlebensrate für die Kontrollpatienten beträgt 78.8 % (n=26) (s. Abb. 2). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte mit Hilfe des Log Rank Test ($p=0.29$) hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit jedoch nicht nachgewiesen werden.

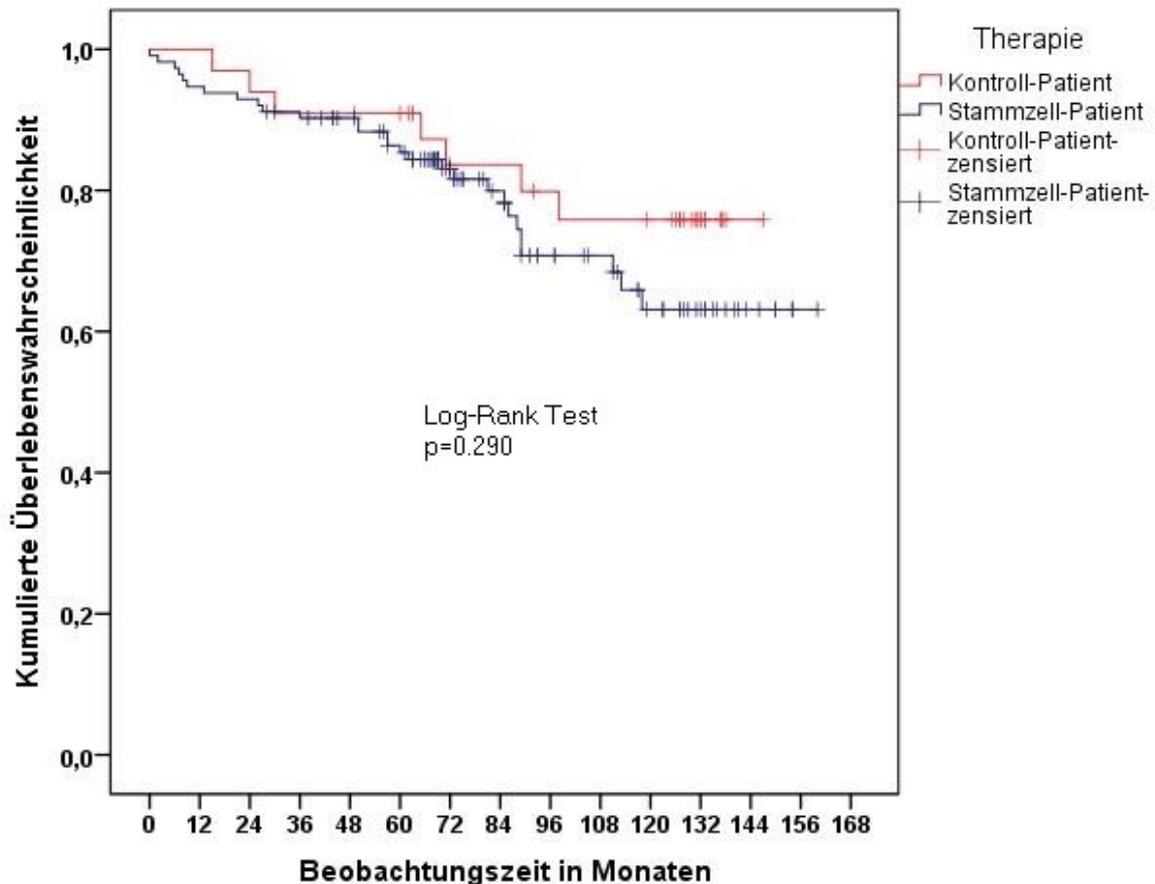


Abb. 2. Kaplan – Meier Überlebenskurve

4.3 Prädiktoren des Langzeitüberlebens

Es ist bereits allgemein bekannt, dass die ausgewählten Faktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und ein bereits abgelaufener Herzinfarkt, das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen begünstigen und somit die Sterblichkeit erhöhen.

Auch in der hier durchgeführten Analyse bestätigt sich diese Aussage.

Anhand Tab. 2. wird deutlich, dass ein Raucher ein 1.46 - fach höheres Risiko hat nach der Therapie zu versterben, als ein Nichtraucher. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant (p= 0.303).

Ähnlich verhält es sich mit einem Diabetes mellitus und einem abgelaufenen Herzinfarkt.

Bei Betrachtung dieser Risikofaktoren ergibt sich, dass das Risiko postinterventionell innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu versterben, im Vergleich zur jeweiligen Referenzgruppe (Nicht-Diabetiker/Patienten mit keinem Herzinfarkt) um das 1.33 - bzw. 1.10 - fache erhöht ist. Diese Ergebnisse sind ebenfalls nicht signifikant (p=0.396, p=0.807).

Die Analyse hinsichtlich der gewählten Therapieform ergibt, dass die Patienten welche eine Stammzelltherapie erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die eine konventionellen Bypass-Operation bekamen, ein 1.56 - fach (p=0.295) höheres Risiko haben innerhalb des untersuchten Zeitraumes zu versterben. Das Signifikanzniveau wird jedoch nicht erreicht.

Die arterielle Hypertonie ist mit einer Hazard Ratio von 5.20 (p=0.104) im Vergleich zu allen anderen Risikofaktoren innerhalb des untersuchten Patientenkollektiv der Parameter, welcher die Sterblichkeit am stärksten beeinflusst.

Bei Bestehen einer arteriellen Hypertonie steigt das Risiko postinterventionell zu versterben um das 5.2 - fache und ist somit der Faktor, der die Mortalität nach der Intervention am stärksten beeinflusst.

Der Einfluss ausgesuchter Faktoren auf das Überleben (n=150)			
Variable	Hazard Ratio	95% - KI	p-Wert*
Rauchen (ja/nein*)	1.46	0.70-3.04	0.313*
Hypertonie (ja/nein*)	5.20	0.71-38.0	0.104*
Diabetes (ja/nein*)	1.33	0.69-2.59	0.396*
Herzinfarkt (ja/nein*)	1.10	0.50-2.43	0.807*
Therapie(Stammzell/Bypass*)	1.56	0.68-3.60	0.295*

*Referenzkategorie

Tab. 2. Der Einfluss ausgesuchter Faktoren auf das Überleben

4.4 Auswertung des Registers hinsichtlich der Sicherheit der kardialen Stammzelltherapie

Zur Auswertung des Registers im Hinblick auf die Sicherheit der intramyokardialen Stammzelltherapie wurden einige Erkrankungen und Komplikationen ausgewählt, die im Register zum Teil über zehn Jahre dokumentiert und bereits in anderen klinischen Studien beschrieben worden sind.

Für den direkten Vergleich zwischen den Stammzellpatienten und der Kontrollgruppe wurde die Anzahl an dokumentierten Komplikationen errechnet und mittels des Chi - Quadrat - und dem Fischer - exakten Test auf Signifikanz geprüft.

4.5 Statistischer Vergleich der MACCE

Die Auswertung der MACCE beider Gruppen erfolgte postoperativ innerhalb von drei Zeiträumen. Das erste Zeitfenster beinhaltete den Bereich vom OP - Zeitpunkt bis zur 6-12 Monats Follow - UP Untersuchung. Der zweite Zeitraum verlief von der Follow – UP Untersuchung nach 6 - 12, bis zur Follow - UP Untersuchung nach 60 Monaten und der dritte Beobachtungszeitraum begann mit der 60 Monats Follow - UP- und endete mit der 120 Monats Follow - UP Untersuchung.

Es wurde der prozentuale Anteil eines MACCE im Verhältnis zu den insgesamt mit entsprechender Therapie behandelten Patienten dargestellt (s. Abb. 3 und Anhang: Tab. 10). Durch den exakten Test nach Fischer wurden die Gruppen im direkten Vergleich auf Signifikanz geprüft.

Anhand der tabellarischen und graphischen Darstellung wird deutlich, dass im 6 - 12 und 120 Monats Follow - UP die Stammzellpatienten mit 5.26 % (n=6) und 10.52 % (n=12) im Vergleich zu der Kontrollgruppe 8.3 % (n=3) und 13.8% (n=5) weniger MACCE aufweisen. Im 60 Monats Follow - UP ist jedoch der prozentuale Anteil der MACCE in der Gruppe der Stammzellpatienten mit 24.56 % (n=28) im Vergleich zu der Kontrollgruppe 11.1 % (n=4) größer. Aufgrund der geringen Patientenzahl lässt sich hier jedoch allenfalls eine Tendenz ableiten. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht in keiner der Follow-UP Untersuchung.

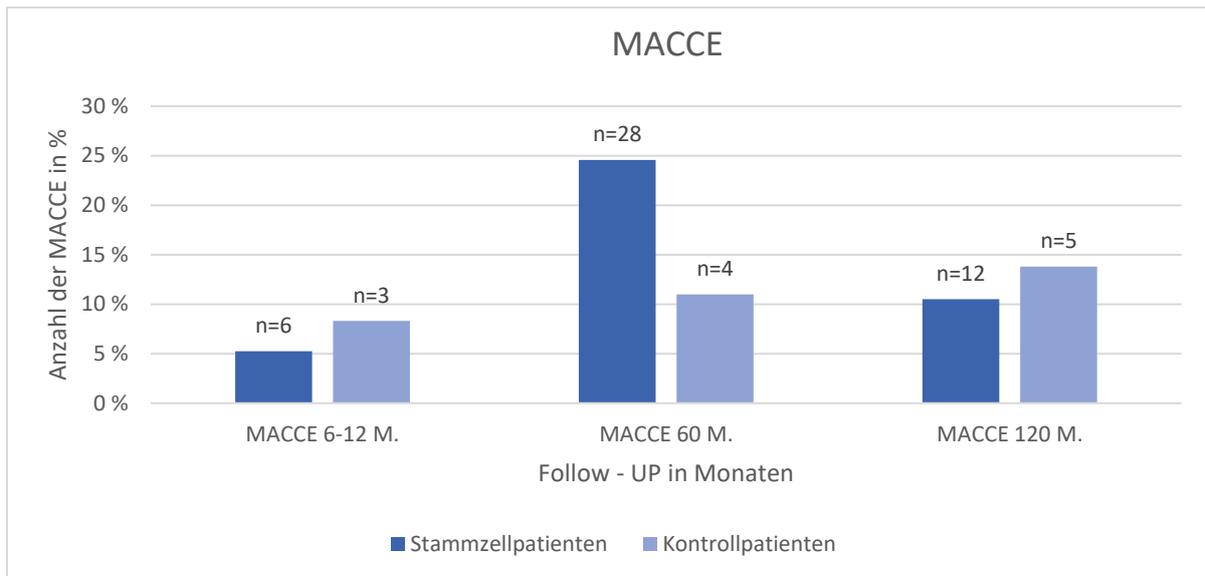


Abb. 3. Graphische Darstellung der MACCE

4.6 Untersuchung der Sicherheit unter dem Aspekt der erneuten Revaskularisation (Re-Intervention, Re-Operation, kardial bedingter Krankenhausaufenthalt) und Folgen ischämischer Kardiomyopathie

Zur genaueren Analyse bezüglich postoperativ erneut notwendigen Revaskularisationen wurden diese unterteilt in Re - Intervention, Re - Operation und einen kardial bedingten Krankenhausaufenthalt. Sowohl in der Stammzellgruppe, als auch in der Kontrollgruppe waren postoperative Interventionen (PCI) als revaskularisierende Intervention notwendig (s. Tab. 3.). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht jedoch nicht ($p=0.704$).

Erneute Revaskularisation: Intervention		
Stammzellpatienten	Kontrollpatienten	p-Wert*
7 (n=114)	3 (n=36)	0.704*

*Fischer exakter Test/ Chi-Quadrat-Test

Tab. 3. Erneute Revaskularisation: Intervention

In der Gruppe der Kontrollpatienten musste bei einem Patienten postinterventionell eine Bypass – Operation durchgeführt werden (s. Tab. 4.).

Erneute Revaskularisation: Bypass-Operation		
Stammzellpatienten	Kontrollpatienten	p-Wert*
0 (n=114)	1 (n=36)	0.24*

*Fischer exakter Test/ Chi-Quadrat-Test

Tab. 4. Erneute Revaskularisation: Bypass - Operation

In Bezug auf die Folgen ischämischer Kardiomyopathien wurden beide Patientengruppen hinsichtlich dokumentierter kardialer Dekompensationen, im Rahmen einer akuten und chronischen Kardiomyopathie, Reinfarkte und kardialer Todesfälle untersucht (s. Tab. 5.).

In der Gruppe der Stammzellpatienten wurden innerhalb des Nachsorgezeitraumes zwei Reinfarkte dokumentiert. Bei zwei Patienten innerhalb der Stammzellgruppe wurde eine kardiale Dekompensation vermerkt. Ein Patient verstarb an den Folgen der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz.

In der Kontrollgruppe wurde einmalig ein Myokardinfarkt beschrieben, ein anderer Patient verstarb ebenfalls an den Folgen der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz.

Ein signifikanter Unterschied besteht auch hinsichtlich der Folgen der ischämischen Kardiomyopathie nicht ($p=0.674$).

Folgen ischämischer Kardiomyopathie (kardiale Dekompensation, Myokardinfarkt, Folgen der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz)		
Stammzellpatienten	Kontrollpatienten	p-Wert*
5 (n=114)	2 (n=36)	0.674*

*Fischer exakter Test/ Chi-Quadrat-Test

Tab. 5. Folgen der ischämischen Kardiomyopathie

Ein kardial bedingter Krankenhausaufenthalt wurde bei den Stammzellpatienten im postoperativen Beobachtungszeitraum häufiger beschrieben (s. Tab. 6.). Ein signifikanter Unterschied zu den Kontrollpatienten bestand jedoch nicht ($p=0.557$).

Kardial bedingter Krankenhausaufenthalt		
Stammzellpatienten	Kontrollpatienten	p-Wert*
46 (n=114)	12 (n=36)	0.557*

*Fischer exakter Test/ Chi-Quadrat-Test

Tab. 6. Kardial bedingter Krankenhausaufenthalt

4.7 Untersuchung weiterer postinterventioneller Komplikationen

Um mögliche Auswirkungen innerhalb des gesamten Organismus nach kardialer Stammzelltherapie zu erfassen, wurden die Registerpatienten bezüglich weitere Erkrankungen analysiert. Untersucht wurde das Auftreten von Tumoren, Infektionen, immunologischen Erkrankungen und Herzrhythmusstörungen.

In der Gruppe der Stammzellpatienten sind drei Patienten postinterventionell an einer Neoplasie erkrankt (s. Tab. 7.). Zwei Patienten starben an einem Bronchial CA, bei einem dritten Patienten wurde ein Hauttumor, welcher nicht näher bezeichnet wurde, dokumentiert.

Bei einem der beiden Patienten, welcher an einem Bronchial CA verstarb bestand eine Raucheranamnese, bei dem anderen Patienten gab es hierzu keine Angabe.

In der Gruppe der Kontrollpatienten kam es im Zeitraum der Nachsorge zu keiner Erstdiagnose einer Neoplasie. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht jedoch nicht ($p=1.0$).

Neoplasien		
Stammzellpatienten	Kontrollpatienten	p-Wert*
3 (n=114)	0 (n=36)	1.0*

*Fischer exakter Test/ Chi-Quadrat-Test

Tab. 7. Postinterventionell diagnostizierte Neoplasien

Hinsichtlich der Infektionen wurden innerhalb der Stammzellgruppe im Nachsorgezeitraum vier Infektionen dokumentiert, innerhalb der Kontrollgruppe war dies bei einem Patienten der Fall (s. Tab. 8.).

Bei den erworbenen Infektionen handelte es sich bei den Stammzellpatienten in drei der Fälle um eine Pneumonie, bei einem Patienten wurde im Verlauf ein Harnwegsinfekt angegeben.

In der Gruppe der Kontrollpatienten handelte es sich um eine Infektion der Entnahmestelle der Vena saphena magna. Ein signifikanter Unterschied bestand auch hier nicht ($p=1.0$).

Infektionen		
Stammzellpatienten	Kontrollpatienten	p-Wert*
4 (n=114)	1 (n=36)	1.0*

*Fischer exakter Test/ Chi-Quadrat-Test

Tab. 8. Bakterielle Erkrankungen

Herzrhythmusstörungen wurden in der Gruppe der Stammzellpatienten bei sieben Patienten, in der Gruppe der Kontrollpatienten bei einem Patienten dokumentiert (s. Tab. 9.). Innerhalb der Stammzellgruppe handelte es sich dabei bei fünf Patienten um eine Tachyarrhythmia absoluta, ein Patient erlitt eine perioperative ventrikuläre Tachykardie, bei einem Anderen wurde ein perioperatives Kammerflimmern beschrieben.

In der Kontrollgruppe wurde einmalig das Auftreten einer Tachyarrhythmia absoluta angegeben. Ein signifikanter Unterschied ($p=0.68$) besteht jedoch nicht

Herzrhythmusstörungen		
Stammzellpatienten	Kontrollpatienten	p-Wert*
7 (n=114)	1 (n=36)	0.68*

*Fischer exakter Test/ Chi-Quadrat-Test

Tab. 9. Herzrhythmusstörungen

4.8 Statistischer Vergleich der kardialen Parameter

Um die Auswirkung beider Therapien auf den Herzmuskel zu überprüfen wurden im Folgenden die LVEF, die LVEDD und LVESD mit dem gemessenen Ausgangswert verglichen und hinsichtlich einer signifikanten Veränderung analysiert.

4.9 Statistische Darstellung der Veränderung der LVEF von Stammzell- und Kontrollpatienten

Mit Hilfe des gepaarten t - Tests konnte die Signifikanz zwischen der präoperativ gemessenen LVEF und der anschließend im Follow - UP gemessenen LVEF jeder einzelnen Gruppe separat berechnet werden. Um die Veränderung der LVEF beider Gruppen zu veranschaulichen und zu vergleichen, wurde jeweils die Differenz zwischen dem präoperativen Wert und dem der Follow - UP Untersuchung berechnet und dem Wert der Kontrollgruppe gegenübergestellt.

4.9.1 Veränderung der LVEF der Stammzellpatienten

Die LVEF charakterisiert die Auswurfleistung des Herzens und wird in % angegeben.

Aus der Tab. 11. (s. Anhang) geht hervor, dass der präoperative Ausgangswert der LVEF der Stammzellpatienten 35.37 % (+/- 1.07) (n=84) beträgt, welcher somit gleichzeitig den niedrigsten gemessenen Wert darstellt. Eine signifikante Verbesserung der LVEF wird in der 6-12 (n=84, p=0.001), 24 (n=44, p=0.005), 36 (n=35, p=0.008), 48 (n=26, p=0.012), 60 (n=20, p=0.018) und 84 (n=17, p=0.022) Monats Follow - UP Untersuchung erfasst.

Im 72 Monats Follow - UP zeigt sich mit 37.39 % (n=18, p=0.829) die postinterventionell niedrigste LVEF. Die größte LVEF wird in der 120 Monats Follow - UP Untersuchung mit 51.25 % (n=8, p=0.364) angegeben. Die niedrigste LVEF in der 72 Monats Follow - UP Untersuchung, als auch die größte LVEF in der 120 Monats Follow - UP Untersuchung sind jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl nicht signifikant.

4.9.2 Veränderung der LVEF der Kontrollpatienten

Der präoperative Ausgangswert der LVEF der Kontrollpatienten (s. Anhang: Tab. 12.) beträgt 37.25 % (n=24) und stellt im Vergleich zu den gemessenen Werten der LVEF den niedrigsten Wert dar.

Signifikante Verbesserungen der postoperativen LVEF ergeben sich mit 41.88 % (n=24, p=0.005) in der 6 - 12 Monats Follow- UP Untersuchung und mit 48.25 % (n=8, p=0.015) in der 24 Monats Follow - UP Untersuchung.

Die niedrigste postoperative LVEF zeigt sich mit 38.67 % (n=9, p=0.49) im 48 Monats Follow – UP, die größte LVEF wird mit 53.14 % (n=7, p=0.053) in der 72 Monats Follow - UP Untersuchung erfasst.

Sowohl die Veränderung der LVEF in der 48- als auch in der 72 Monats Follow - UP Untersuchung ist nicht signifikant.

4.9.3 Die Differenz der LVEF in % hinsichtlich der präoperativ gemessenen und der im Follow - UP gemessenen Werten beider Gruppen

Die Darstellung des Δ LVEF ([LVEF Follow UP] – [LVEF präoperativ]) beider Patientengruppen (s. Abb. 4.) verdeutlicht die Verbesserung der Ejektionsfraktion im zeitlichen Verlauf.

In der 6 – 12., 36., 48., 60., 96. und 120 Monats Follow - UP Untersuchung zeigt die Gruppe der Stammzellpatienten eine größere Veränderung der LVEF als die Gruppe der Kontrollpatienten.

In der 24., 72., 84. und 108 Monats Follow - UP Untersuchung ist die Gruppe der Kontrollpatienten der Gruppe der Stammzellpatienten überlegen.

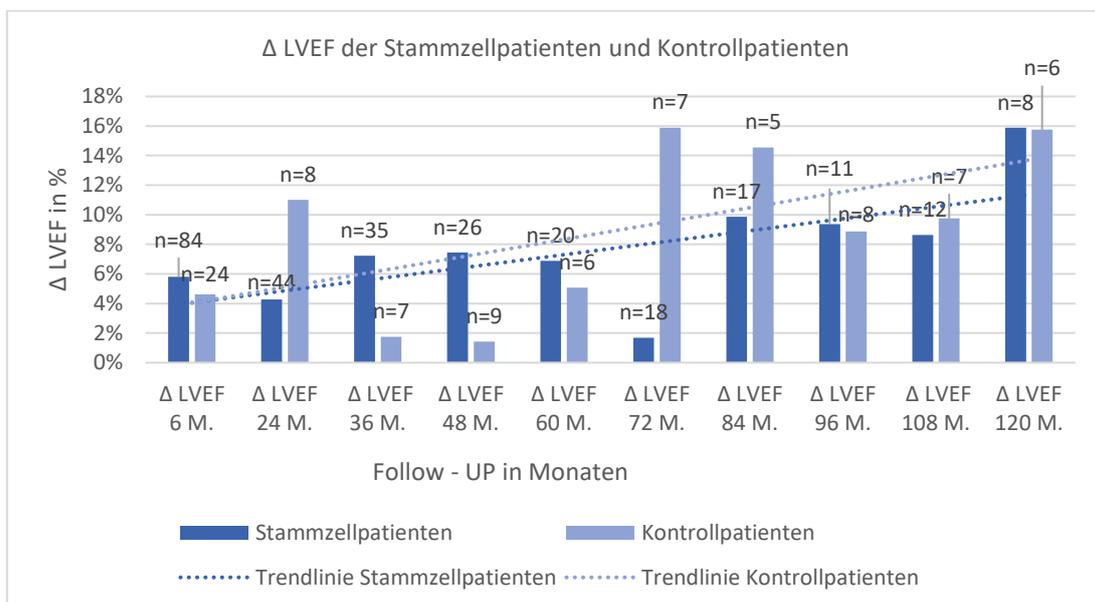


Abb. 4. Die Δ LVEF von Stammzell- und Kontrollpatienten

4.10 Statistische Darstellungen der Veränderung des LVESD von Stammzell- und Kontrollpatienten

Die LVESD ist ein gemessener Parameter in mm, welcher den Abstand zwischen dem septalen Myokard und dem linksventrikulären Myokard angibt und somit das Maß der Kontraktion des linksventrikulären Myokards in der Systole beschreibt.

Anhand des gepaarten t - Tests kann die Signifikanz hinsichtlich des präoperativen LVESD und der anschließend während der Follow - UP Untersuchungen gemessenen LVESD berechnet und verglichen werden. Um die Veränderung des LVESD beider Gruppen zu demonstrieren, wurde die Differenz zwischen dem präoperativ gemessenen und dem im jeweiligen Follow - UP gemessenen Wert berechnet und mit dem Wert der jeweils anderen Gruppe des gleichen Follow - UP's verglichen.

4.10.1 Die Veränderung des LVESD der Stammzellpatienten während der einzelnen Follow - UP Untersuchungen

Der durchschnittliche Ausgangswert des LVESD der Stammzellpatienten beträgt 42.18 mm (n=40) (s. Anhang: Tab. 13.). Innerhalb der Follow - UP Untersuchungen wird der Ausgangswert nicht überschritten. Bis zum einschließlich 36. Monat ist eine stetige Reduktion der LVESD auf 37.77 mm (n=13) zu beobachten. Im 108 Monats Follow - UP wird durchschnittlich der niedrigste Wert des LVESD mit 36 mm (n=3) gemessen. Das Signifikanzniveau $\alpha \leq 0.05$ wird jedoch nicht erreicht, sodass die Veränderung der LVESD innerhalb der Follow - UP's als nicht signifikant gilt.

Aufgrund fehlender Daten kann keine Aussage über den LVESD im 120 Monats Follow - UP getroffen werden.

4.10.2 Die Veränderung des LVESD der Kontrollgruppe innerhalb der Follow - UP Untersuchungen

Der durchschnittliche Ausgangswert des LVESD der Kontrollgruppe beträgt (s. Anhang: Tab. 14.) 46.14 mm (n=14).

In der 6-12 Monats Follow - UP Untersuchung wird eine signifikante Abnahme des LVESD auf 42.07 mm (n=14, $p=0.049$) gemessen. Bis zur einschließlich 24 Monats Follow - UP Untersuchung findet eine stetige, jedoch nicht signifikante Reduktion des LVESD 41.25 mm (n=4) statt.

Im 36 und 48 Monats Follow - UP übersteigt der LVESD mit 49.67 mm (n=3) und 46.33 mm (n=6) den präoperativ gemessenen LVESD. Aufgrund fehlender Daten kann zum LVESD im 60., 72., 84., 96., 108. und 120 Monats Follow - UP keine Aussage getroffen werden.

4.10.3 Die Differenz des LVESD in mm hinsichtlich der präoperativ gemessenen und der im Follow - UP gemessenen Werte beider Gruppen

Die Darstellung des Δ LVESD ([LVESD präoperativ] – [LVESD Follow-UP]) beider Patientengruppen (s. Abb. 5.) verdeutlicht die Veränderung des LVESD im zeitlichen Verlauf.

Aus der Abbildung geht hervor, dass im 6 - 12 und 24 Monats Follow - UP die Kontrollgruppe eine größere Veränderung des LVESD aufweist als die Stammzellpatienten. Im 36 und 48 Monats Follow - UP ist eine größere Differenz zwischen dem LVESD präoperativ und dem LVESD im Follow - UP in der Gruppe der Stammzellpatienten erkennbar.

Aufgrund der geringen Datenmenge der Kontrollpatienten kann die Entwicklung des LVESD im 60., 72., 84., 96., 108. und 120 Monats Follow - UP einander nicht gegenübergestellt werden.

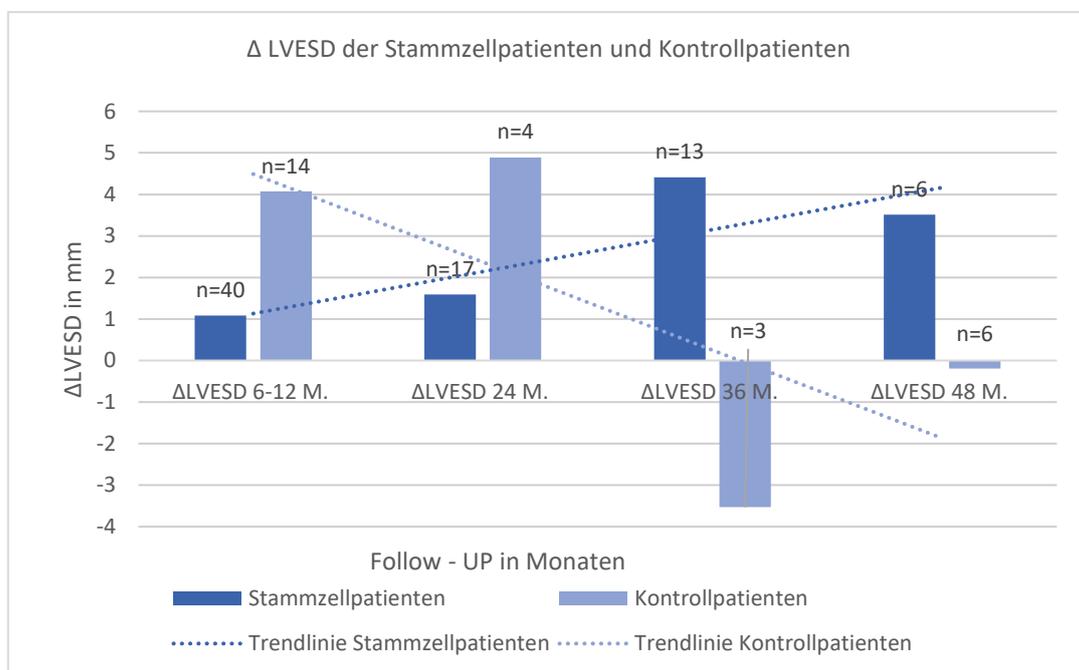


Abb. 5. Die Δ LVESD von Stammzell- und Kontrollpatienten

4.11 Statistische Darstellung der Veränderung des LVEDD von Stammzell- und Kontrollpatienten

Der LVEDD ist ein echokardiographisch messbarer Wert am Ende der Diastole des Herzzyklus und umfasst den Abstand zwischen septalen Myokard und Myokard der linken Wand des linken Ventrikels. Die Angabe des Wertes erfolgt in mm und beschreibt die Breite des linken Ventrikels in der Diastole.

Anhand des gepaarten t - Tests kann die Signifikanz hinsichtlich dem präoperativen LVEDD und der anschließend während der Follow - UP's gemessenen LVEDD berechnet und verglichen werden. Um die Veränderung des LVEDD beider Gruppen zu demonstrieren, wurde die Differenz zwischen dem präoperativ gemessenen und dem im jeweiligen Follow - UP

gemessenen Wert berechnet und mit dem Wert der jeweils anderen Gruppe des gleichen Follow - UP's verglichen.

4.11.1 Statistische Darstellung des LVEDD der Stammzellpatienten

Der präoperative Ausgangswert des LVEDD beträgt in der Gruppe der Stammzellpatienten (s. Anhang: Tab. 15.) 57.85 mm (n= 79). In der 6-12 Monats Follow - UP Untersuchung ist die Reduktion des LVEDD auf 54.42 mm als signifikant anzusehen (n=79, p=0.002).

Innerhalb des 60 Monats Follow - UP wird der niedrigste Wert des LVEDD mit 53.13 mm (n=8, p=0.013) gemessen, welcher ebenfalls signifikant ist. Während der Follow - UP's wird der LVEDD des Ausgangswertes mit 57.85 mm ausschließlich im 72 Monats Follow - UP mit 58.71 mm (n= 14) überschritten.

4.11.2 Statistische Darstellung des LVEDD der Kontrollpatienten

Der präoperative Ausgangswert des LVEDD (s. Anhang: Tab. 16.) beträgt 59.43 mm (n=23). Innerhalb der 6 - 12 Monats Follow - UP Untersuchung liegt der LVEDD mit 59.91 mm (n=23, p=0.022) über dem präoperativ gemessenen Ausgangswert und wird als signifikant schlechter angesehen. Auch im 36 Monats Follow - UP liegt der gemessene LVEDD mit 59.6 mm (n=5, p=0.722) über dem präoperativen LVEDD.

Im Verlauf der weiteren Follow - UP's überschreitet kein durchschnittlich gemessener LVEDD den präoperativen, den 6-12 und 36 Monats Follow - UP Wert.

Im 48 (n=9, p=0.014), 60 (n=6, p=0.015) und 108 (n=7, p=0.031) Monats Follow - UP ergibt sich statistisch eine signifikante Veränderung des LVEDD zum präoperativen Ausgangswert. Die durchschnittlich niedrigsten Werte des LVEDD ergeben sich im 84 Monats Follow - UP mit 55.50 mm (n=4) sowie im 120 Monats Follow - UP (LVEDD 53.80 mm (n=5)), eine Signifikanz besteht jedoch nicht.

4.11.3 Die Differenz des LVEDD in mm hinsichtlich der präoperativen gemessenen und der im Follow - UP gemessenen Werte beider Gruppen

Die Darstellung des Δ LVEDD ([LVEDD präoperativ] – [LVEDD Follow - UP]) beider Patientengruppen (s. Abb. 6.) verdeutlicht die Veränderung des LVEDD im zeitlichen Verlauf. Die graphische Darstellung zeigt, dass die Gruppe der Stammzellpatienten in der 6 – 12., 36., 60., 96. und 108 Monats Follow - UP Untersuchung einen niedrigeren LVEDD als der präoperativ gemessene Ausgangswert im Vergleich zu der Kontrollgruppe aufweist. Die

Gruppe der Kontrollpatienten zeigt hingegen im Vergleich zu den Stammzellpatienten im 24., 48., 72., 84. und 120 Monats Follow - UP eine größere Differenz hinsichtlich des präoperativen und im Follow - UP gemessenen LVEDD.

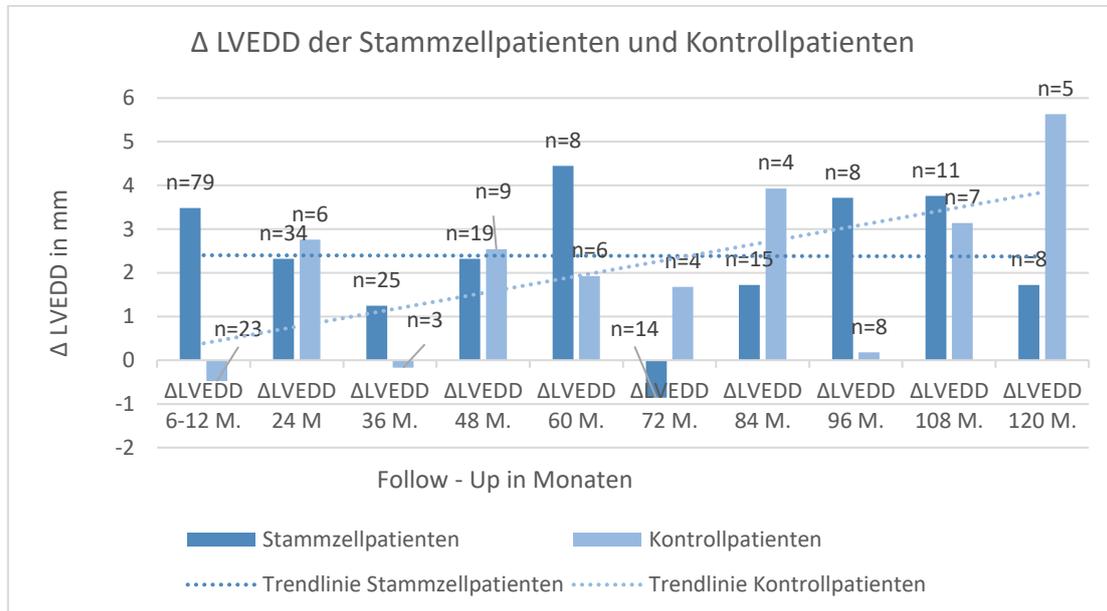


Abb. 6. Die ΔLVEDD von Stammzell- und Kontrollpatienten

4.12 Statistische Darstellung der Veränderung des NT - pro BNP's von Stammzell- und Kontrollpatienten

Um die strukturelle Veränderung des Herzmuskels zu erfassen, eignet sich der Wert des NT-pro BNP's.

NT - pro BNP ist ein Peptidhormon, welches vom Vorhof des Herzens abhängig von der Volumenbelastung sekretiert wird und somit einen Marker für die Ausprägung einer Herzinsuffizienz ist. Die statistische Berechnung erfolgte mit dem Wilcoxon – Vorzeichen - Rangtest.

4.12.1 Statistische Darstellung der Veränderung des NT - pro BNP's in der Gruppe der Stammzellpatienten

Der Wert des NT - pro BNP ist nach 6 - 12 Monaten (s. Anhang: Tab. 17.) (448 pg/ml, n=33) im Vergleich zum Ausgangswert (1548 pg/ml, n=23, p=0.028) signifikant vermindert. In der 24 Monats Follow - UP Untersuchung verdoppelt sich der Wert des NT - pro BNP's (884 pg/ml n=7), der größte Wert wurde im 36 Monats Follow - UP (2165 pg/ml, n=5) gemessen. Eine deutliche Regredienz des Wertes wurde im 48 Monats Follow - UP (741 pg/ml, n=9) erfasst. Signifikante Veränderungen gab es, mit Ausnahme des 6 - 12 Monats Follow – UP, nicht.

Aufgrund fehlender Werte kann die Veränderung des NT - pro BNP's nur bis zum einschließlich 48 Monats Follow - UP angegeben werden.

4.12.2 Statistische Darstellung des NT - pro BNP's in der Gruppe der Kontrollpatienten

Der Wert des NT - pro BNP's ist nach 6 - 12 Monaten (s. Anhang: Tab. 18) (272 pg/ml, n=3) im Vergleich zum Ausgangswert (1679.5 pg/ml, n=8) deutlich, aber nicht signifikant gesunken. Ein leichter Anstieg des NT - pro BNP's (439 pg/ml, n=10) besteht im 48 Monats Follow - UP. Die Werte aus dem 24- und 36 Monats Follow - UP können aufgrund fehlender Datenmenge nicht angegeben werden.

4.12.3 Vergleich des NT - pro BNP's von Stammzell- und Kontrollpatienten

Die graphische Darstellung verdeutlicht (s. Abb. 7.), dass die Differenz des Herzinsuffizienzmarkers NT - pro BNP sowohl im 6 - 12 Monats- als auch im 48 Monats Follow-UP im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert in der Kontrollgruppe größer ist, als in der Gruppe der Stammzellpatienten. Eine signifikante Reduktion des NT - pro BNP's besteht jedoch ausschließlich in der Gruppe der Stammzellpatienten im 6 - 12 Monats Follow - UP.

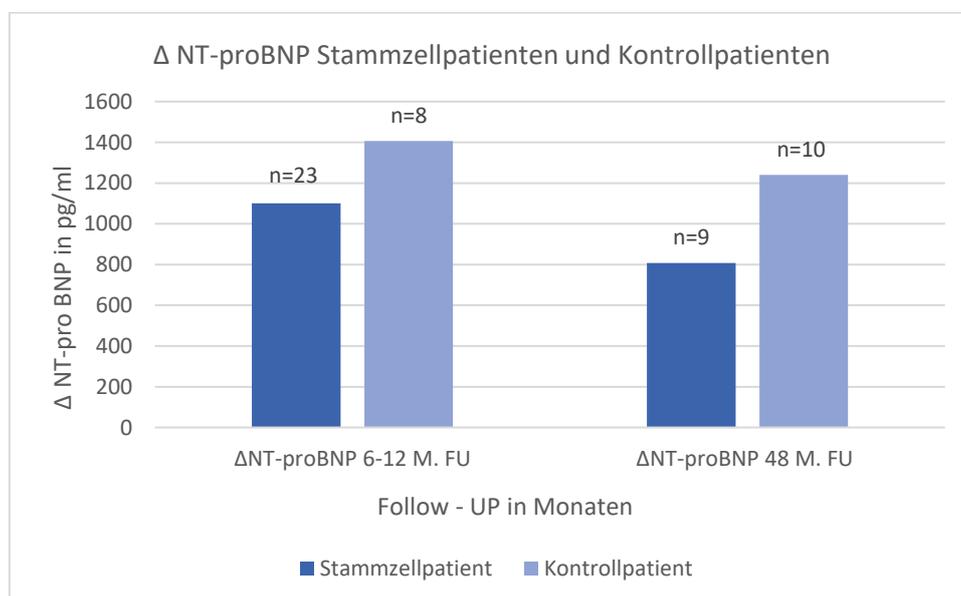


Abb. 7. Darstellung der Δ NT-pro BNP von Stammzell- und Kontrollpatienten

4.13 Statistische Darstellung des NYHA Scores der Stammzell- und Kontrollpatienten

Der NYHA Score ist ein Wert zur numerischen Erfassung körperlicher Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit zu kardialen Beschwerden bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Dabei stellt der Wert „eins“ keine Beschwerden „vier“ hingegen bereits starke Beschwerden in Ruhe dar. Der

NYHA Score wurde präoperativ und in jedem weiteren Follow - UP erfasst. Mit dem Wilcoxon-Test erfolgte die statistische Auswertung.

4.13.1 Statistische Auswertung des NYHA Scores der Stammzellpatienten

Der präoperative Ausgangswert des NYHA Score der Stammzellpatienten (s. Anhang: Tab. 19.) ist 2.8 (n=91). Bereits im 6 - 12 Monats Follow - UP konnte eine signifikante Verbesserung des NYHA Scores auf 1.45 (n=74, p=0.009) erfasst werden. Auch im 36 Monats Follow - UP ist eine signifikante Verbesserung des Scores im Vergleich zum Ausgangswert ersichtlich (NYHA=1.69, n=74, p=0.008), welcher jedoch im Vergleich zum Score, der sich im 6 - 12 Monats Follow - UP ergab, eine Verschlechterung aufweist. Der NYHA Score im 48 Monats Follow - UP (NYHA=2.25, n=8, p=0.332) ist niedriger als der Ausgangswert (NYHA=2.813, n=91), stellt aber innerhalb der Follow-UP's den größten Wert dar. Im 60 Monats Follow - UP beträgt der NYHA Score 1.86 (n=7, p=0.131) und nähert sich somit dem NYHA Score innerhalb des 36 Monats Follow - UP an.

Sowohl der NYHA Score im 48 - als auch im 60 Monats Follow - UP sind als nicht signifikant anzusehen.

4.13.2 Statistische Auswertung des NYHA Scores der Kontrollpatienten

Der präoperative Ausgangswert des NYHA Scores der Kontrollpatienten (s. Anhang: Tab. 20.) ist 2.793

Im 36 Monats Follow - UP zeigt der NYHA Score mit 1.67 (n=6, p=0.38) im Vergleich zum präoperativen Wert eine nicht signifikante Reduktion. Im 48 Monats Follow - UP liegt der NYHA Score mit 2.4 (n=5, p=0.157) über dem NYHA Score im 36 Monats Follow - UP, jedoch noch unter dem präoperativen Ausgangswert (2.793). Das Signifikanzniveau wird nicht erreicht.

Aufgrund fehlender Daten konnte die Entwicklung des NYHA Scores im 6-12, 60 Monats- sowie in alle weiteren Follow - UP's nicht dargestellt werden.

4.13.3 Vergleich des NYHA Score von Stammzell- und Kontrollpatienten

Beide Patientengruppen zeigen im 36 Monats Follow - UP verglichen mit dem präoperativen Ausgangswert eine Verminderung des Scores (s. Abb. 8.). Im 48 Monats Follow - UP steigt der NYHA Score bei den Stammzellpatienten im Durchschnitt um 0.56 und bei den Kontrollpatienten um 0.73 an. Anhand fehlender Daten ist eine weitere Gegenüberstellung der NYHA Scores während der anschließenden Follow - UP's nicht möglich.

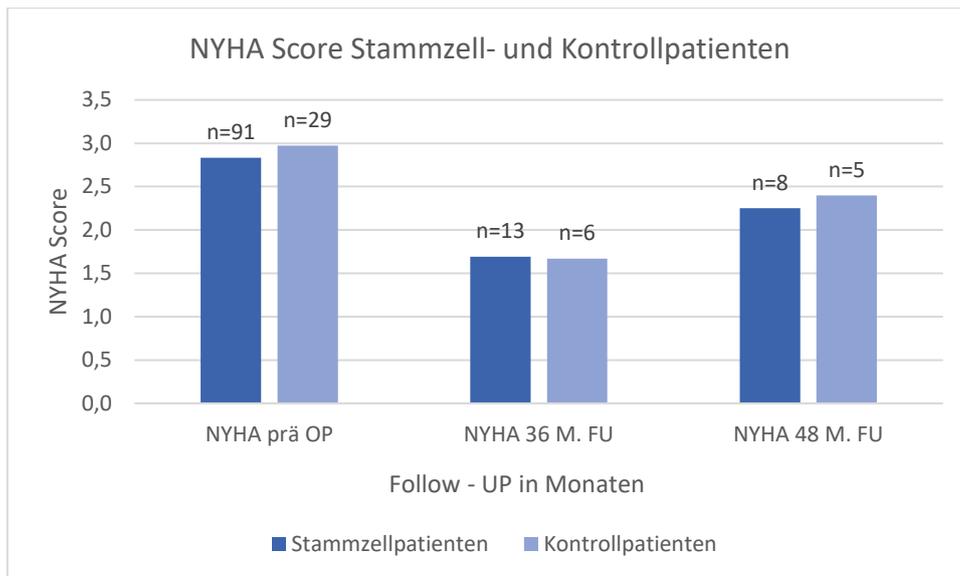


Abb. 8. Vergleich des NYHA Score von Stammzell- und Kontrollpatienten

5 Diskussion

5.1 Die Sicherheit der intramyokardialen Stammzelltherapie

Um Angaben über die Sicherheit der CD133+, intramyokardialen Stammzelltherapie machen zu können, wurde das Register hinsichtlich der MACCE, der Folgen ischämischer Kardiomyopathien und der therapierelevanten Komplikationen untersucht.

Analysiert wurden mögliche Re - Interventionen und Re - Operationen, Komplikationen basierend auf den Folgen einer ischämischen Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, kardial bedingten Krankenhausaufenthalten sowie das Auftreten von Neoplasien und bakteriellen Erkrankungen.

Beide Gruppen wurden bezüglich der oben genannten Komplikationen untersucht, anschließend einander gegenübergestellt und auf signifikante Unterschiede geprüft.

Zunächst wurden beide Gruppen hinsichtlich des Auftretens eines MACCE analysiert. Die statistische Analyse der MACCE ergab, trotz der höheren Überlebenschancen der Kontrollgruppe, keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, dennoch sind Unterschiede in Form von Tendenzen ersichtlich.

Anhand der prozentualen Angaben geht hervor, dass die Gruppe der Stammzellpatienten nicht nur im ersten Jahr postinterventionell, sondern auch innerhalb des Langzeit Nachsorgezeitraum (10 Jahres Follow - UP) weniger MACCE aufweisen als die Kontrollgruppe. Zudem halbiert sich das Auftreten der MACCE vom mittleren bis zum späten Nachsorgezeitraum. Lediglich im mittleren Nachsorgezeitraum (5 Jahres Follow - UP) ist die Komplikationsrate der Kontrollpatienten geringer. Das Signifikanzniveau ($p=0.05$) wird jedoch in keinem Nachsorgezeitraum erreicht.

Bei Betrachtung möglicher Folgen der ischämischen Kardiomyopathie (Reinfarkt, kardialer Tod und Herzversagen) (s. Tab. 5.) besteht ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0.674$) zwischen beiden Gruppen. Ähnlich verhält es sich mit dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen (s. Tab. 9). In der Gruppe der Stammzellpatienten kam es fünfmal zu einer Tachyarrhythmia absoluta sowie jeweils perioperativ einmalig zu einer ventrikulären Tachykardie und ventrikulären Kammerflimmern. In der Kontrollgruppe wurde einmal eine Tachyarrhythmia absoluta dokumentiert. Ein signifikanter Unterschied war auch hinsichtlich des Auftretens von Herzrhythmusstörungen nicht zu sehen.

Bei Betrachtung der Re - Intervention oder Re - Operation wird ersichtlich, dass innerhalb der Gruppe der Stammzellpatienten im Verhältnis zur Anzahl der Patienten weniger

Interventionen notwendig waren (s. Tab. 3. und 4.). Bei sieben Stammzellpatienten war eine Stentimplantation mittels eines DES indiziert. Innerhalb der Kontrollgruppe war dies bei drei Patienten erforderlich. Eine Re - OP wurde ausschließlich in der Kontrollgruppe durchgeführt. Ein kardial bedingter Krankenhausaufenthalt wurde bei 46 (n=114) Patienten der Stammzellgruppe beobachtet. In der Gruppe der Kontrollpatienten wurde dies bei zwölf (n=36) der Patienten dokumentiert.

Auch hinsichtlich der Re - Interventionen (Stentimplantation und Bypass - Operation), sowie dem kardial bedingten Krankenhausaufenthalt, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Bezüglich der weiteren Analyse möglicher Nebenwirkungen und Komplikationen nach kardialer Stammzelltherapie wurden beide Gruppen hinsichtlich Tumoren, Infektionen und immunologischer Erkrankungen untersucht.

Innerhalb beider Gruppen kam es nur zu einer geringen Anzahl an derartigen Komplikationen, sodass auch hier keine signifikanten Unterschiede zu sehen waren (s. Tab. 7. und 8.). Die Analyse des Registers bezüglich des Auftretens peri- und postinterventioneller Komplikationen lässt daher vermuten, dass es sich bei der intramyokardialen Stammzelltherapie mit CD133+ Knochenmarkstammzellen der Universität Rostock um eine sichere Therapiemethode handelt.

Innerhalb des Nachsorgezeitraumes von zehn Jahren können keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Eintretens eines Todesfalls oder einer Re - Intervention folglich einer ischämischen Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen und weiterer Erkrankungen festgestellt werden.

5.2 Die Effizienz der intramyokardialen Stammzelltherapie

Um die Effizienz der kardialen Stammzelltherapie zu beurteilen wurde eine Kaplan - Meier Überlebenskurve erstellt und eine Cox Regression durchgeführt. Des Weiteren wurden die kardialen Funktionsparameter (LVEF, LVESD und LVEDD) sowie die Herzinsuffizienzparameter (NT - pro BNP und der NYHA Score) beider Gruppen einander gegenübergestellt.

Aus den Ergebnissen der Überlebenskurve und der Cox Regression geht hervor, dass die Stammzelltherapie im Vergleich zur konventionellen Therapie keinen Vorteil hinsichtlich des Langzeitüberlebens darstellt. Im Bereich des frühen und mittleren Beobachtungszeitraumes

besteht jedoch bei fast parallel verlaufender Kaplan – Meier Kurve formal kein Unterschied hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit beider Gruppen.

Ein möglicher Aspekt, der dieses Ergebnis dahingehend beeinflusst, ist nicht nur die Tatsache der unterschiedlichen Gruppengröße (117 vs. 33), sondern auch der Zeitraum, in dem die Patienten therapiert, in das Register aufgenommen und posttherapeutisch nachgesorgt worden sind.

Die Stammzellpatienten wurden beginnend im Jahr 2001 bis einschließlich 2011 therapiert und anschließend nachgesorgt. Für Patienten der Kontrollgruppe beginnt dieser Zeitraum im Jahr 2001 und endet 2005.

Aus diesen unterschiedlichen Zeiträumen resultieren für die Patienten beider Gruppen unterschiedliche Beobachtungszeiträume, aus denen die Überlebenskurve hervorgeht.

Die Patienten der Kontrollgruppe sind verstorben, aus der Studie ausgestiegen oder gehen mit einem langen Beobachtungszeitraum in die Überlebenskurve ein.

Für die Stammzellpatienten gelten die gleichen Voraussetzungen, mit dem Unterschied, dass der Therapiezeitraum und somit die Aufnahme in das Register zehn Jahre umfasst und dementsprechend die Nachsorgezeit für einige Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt therapiert worden sind, deutlich kleiner ist.

Bei der Analyse der statistischen Ergebnisse sollte demnach berücksichtigt werden, dass in der Kaplan – Meier Überlebenskurve ausschließlich der Beobachtungszeitraum dargestellt wird. Dieser ist für einige stammzelltherapierte Patienten aufgrund unterschiedlicher Therapiezeitpunkte im Vergleich zur Kontrollgruppe verhältnismäßig kurz.

Im Rahmen der Analyse der kardialen Funktionsparameter zeigt die LVEF in der Gruppe der stammzelltherapierten Patienten, im Vergleich zu den Kontrollpatienten, eine überwiegend signifikante Verbesserung und ist somit der einzige Parameter mit derart eindeutiger Entwicklung.

Bis einschließlich sieben Jahren nach der Intervention besteht eine signifikante Verbesserung der LVEF in der Gruppe der Stammzellpatienten. Auch die Kontrollpatienten zeigen eine Verbesserung der LVEF, allerdings bestehen signifikante Veränderungen der LVEF nur innerhalb des ersten und zweiten Follow - UP.

Die Veränderung des LVESD geht bei den Stammzellpatienten mit Ausnahme geringer Schwankungen mit einer stetigen, aber nicht signifikanten Reduktion einher. Innerhalb der Kontrollgruppe ist diese Tendenz bis zum zwei Jahres Follow - UP ähnlich. Ein

Vergleich der Langzeitentwicklung ist aufgrund fehlender Daten bis einschließlich vier Jahre postinterventionell möglich, dennoch zeichnet sich eine nicht signifikante, aber eindeutige Tendenz bezüglich eines verstärkten reverse Remodellings in der Gruppe der Stammzelltherapierten Patienten ab.

Ähnlich verhält es sich mit dem LVEDD. Beide Patientengruppen weisen zu gleichen Teilen signifikante Verminderungen des LVEDD auf. Dennoch reicht die LVEDD innerhalb der Kontrollgruppe mehrfach an den präoperativ gemessenen LVEDD heran und übersteigt diesen zweimalig. In dieser Form bestehende Annäherungen oder Überschreitungen des präoperativ gemessenen LVEDD bestehen in der Gruppe der Stammzellpatienten nicht.

Die kardialen Funktionsparameter verändern sich im Langzeitverlauf dynamisch und unterliegen, abhängig von der Gruppe und des Parameters, zum Teil erheblichen Schwankungen.

Trotz der zum Teil bestehenden Unterschiede wird deutlich, dass beide Patientengruppen hinsichtlich der kardialen Funktionsparameter von der jeweiligen Therapiemethode profitieren. Besonders anhand der LVEF in der Gruppe der Stammzellpatienten kann die kontinuierliche Zunahme der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels nachvollzogen werden.

Anhand der stetigen und zum Teil mit Schwankungen verbundenen Verbesserung der LVEF wird deutlich, dass zur Erfassung des Therapieerfolges nicht nur eine postoperative Messung, sondern vor allem die regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen, welche standardisierte echokardiographische Messungen der Funktionsparameter enthalten, unabdingbar sind.

Dennoch sollte auch bei dem Vergleich der kardialen Funktionsparameter beider Gruppen im Langzeitverlauf die Inhomogenität (Beobachtungszeitraum, Gruppengröße) nicht außer Acht gelassen werden, die sich in diesem Fall möglicherweise zu Gunsten der Stammzellpatienten auswirkt.

Zur Beurteilung der postoperativen Veränderung der ischämisch bedingten Herzinsuffizienz wurden die Veränderungen des NT - pro BNP's und des NYHA Scores ausgewertet.

Sowohl bei den Stammzell- als auch bei den Kontrollpatienten findet bereits postoperativ eine deutliche, in der Gruppe der Stammzellpatienten eine signifikante Reduktion des NT - pro BNP's statt.

Trotz der Schwankungen der Werte innerhalb der Follow - UP's ist der Trend, hinsichtlich des mittleren Nachsorgezeitraumes für beide Gruppen, eine Verminderung des Herzinsuffizienzmarkers erkennbar. In der Gruppe der Stammzellpatienten besteht zum Teil

eine signifikante Reduktion. Aufgrund fehlender Daten gilt diese Aussage nur für den Zeitraum bis einschließlich des vierten postoperativen Jahrs. Über den Langzeitverlauf ist daher keine Aussage möglich.

Auch anhand des NYHA Scores kann eine Aussage bezüglich der Veränderung der Herzinsuffizienz getroffen werden. Sowohl bei den Stammzell- als auch bei den Kontrollpatienten reduzierte sich der NYHA Score.

Hervorzuheben ist jedoch eine, im Vergleich zur Kontrollgruppe, signifikante Reduktion des NYHA Scores in der Gruppe der stammzelltherapierten Patienten und der damit verbundenen verbesserten körperlichen Leistungsfähigkeit.

Diese Entwicklung gilt jedoch nur bis einschließlich des 60 Monats Follow - UP.

Anhand der statistischen Analyse der kardialen Funktionsparameter und Herzinsuffizienzmarker, welche eine schwankende, dennoch kontinuierliche Verbesserung aufweisen, ist ein Trend in Richtung eines positiven Therapieeffektes der konventionellen Bypass -Operation in Kombination mit einer intramyokardialen Applikation von CD133+ Knochenmarkstammzellen zu erkennen.

Die recht stetige und zum Teil signifikante Zunahme der LVEF und gleichzeitigen Reduktion des LVESD der Stammzellpatienten sowie die Verbesserung der Herzinsuffizienzparameter, ist bei tendenziell weniger ausgeprägten Effekten innerhalb der Kontrollgruppe am ehesten den kardial applizierten Stammzellen zuzuordnen.

Die experimentell nachgewiesene Wirkung der intramyokardial applizierten Stammzellen im Sinne einer Reduktion des Remodellings, einer Verbesserung der Kontraktilität und Vaskularisierung sowie der Förderung der Arterio- und Angiogenese, spiegelt sich anhand dieser Ergebnisse wieder.

5.3 Die Wirksamkeit und der Sicherheit der kardialen Stammzelltherapie im internationalen Vergleich

Der direkte Vergleich der eigenen Daten mit internationalen Studien zu der kardialen Stammzelltherapie ist aufgrund der zahlreichen unterschiedlichen Applikations- und Zelltypen erschwert.

Die größten Unterschiede bestehen dabei in der Art der Applikation (koronar, intramyokardial, transthorakal, venös), dem Eingriff (Katheter, Bypass), der Zusammensetzung der Zellpopulation, dem Zeitpunkt der Applikation, der Ausgangssituation des Patientenkollektivs (z.B. LVEF) und der Nachsorge (Echokardiographie, Kardio - MRT). Aufgrund dieser

aufgeführten Aspekte bestehen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Studienergebnisse sowie zwischen den Studien- und Registerergebnissen untereinander.

In einer Metaanalyse aus 50 Studien und insgesamt 2625 Patienten wurde, trotz unterschiedlicher Applikationsformen, die Langzeit Wirksamkeit und Sicherheit der kardialen Stammzelltherapie dargestellt. Bei dieser Analyse handelt es sich sowohl um Studien mit intramyokardialer als auch intrakoronarer Stammzellapplikation mit jeweils unterschiedlichen Zellpopulationen, bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie.

Trotz unterschiedlicher Applikationsform konnte keine Differenz hinsichtlich der Wirksamkeit und anschließender Komplikationen nachgewiesen werden. Stammzelltherapierte Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verbesserte Ejektionsfraktion, eine geringere Infarktgröße und einen verminderten LVESD und LVEDD. Auch die Anzahl an Todesfällen, dem Herztod und die Rate an Reinfarkten war in der Gruppe der Stammzellpatienten deutlich geringer. Zudem bestanden keine Unterschiede hinsichtlich anschließender Revaskularisierungsmaßnahmen und ventrikulärer Arrhythmien bei stammzelltherapierten Patienten gegenüber Patienten der Kontrollgruppe (59).

Auch in der Studie von Akar et al. konnte nach CD34+ Stammzelltransplantation und Bypass - Operation in einer Analyse eines fünf Jahres Follow - UP gezeigt werden, dass es zu einer, im Vergleich zur Kontrollgruppe, signifikanten Verbesserung der LVEF kam. Der positive Einfluss hinsichtlich der Mortalität nach kardialer Stammzelltherapie konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. In beiden Gruppen kam es sowohl postinterventionell als auch im fünf Jahres Follow - UP zu einer annähernd gleichen Anzahl an Todesfällen (60). Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der LVEF ergaben sich in der prospektiven, randomisierten Studie von Patel An. et al.. Hier konnte nach kombinierter Therapie aus Bypass - Operation und intramyokardialer CD34+ Applikation eine signifikante Verbesserung der LVEF sowie eine signifikante Reduktion des NYHA Scores dargestellt werden. Komplikationen in Form von Arrhythmien seien bis zum einschließlich sechsten Monats Follow - UP nicht vorgekommen (61).

Auch Yerebakan C. et al konnten die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit der intramyokardialen CD133+ Stammzelltherapie in Kombination mit einer Bypass - Operation nachweisen. Besonders Patienten, welche präoperativ eine LVEF von < 40 % aufwiesen und zwischen der siebten bis zwölften Wochen nach Infarkt behandelt worden sind, profitierten von dieser Therapie (57). Dem gegenüber steht die Aussage von Nasser Ba. et al, welche in

einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie die Wirksamkeit von intramyokardialer CD133+ Stammzellapplikation untersuchten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte nach sechs Monaten ausschließlich eine Reduktion der Narbe und eine verbesserte Vaskularisierung des Myokards nachgewiesen werden. Die körperliche Belastbarkeit war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verbessert (62).

Die Langzeitverbesserung der myokardialen Perfusion nach Myokardinfarkt und intrakoronaren Applikation von CD133+ Stammzellen wurde ebenfalls von Colombo A. et al. demonstriert (63).

In einem drei Jahres Follow - UP nach intrakoronarer, mesenchymalen Stammzellapplikation zeigten Mathiasen Ab. et al., dass die Hospitalisierungsrate aufgrund von pectanginösen Beschwerden nach der Therapie deutlich geringer war. Zudem hatte die körperliche Belastbarkeit bis einschließlich zum drei Jahres Follow - UP stetig zugenommen, was für die positive Wirkung der Stammzellen sprach. Herzrhythmusstörungen seien nach der Therapie nicht vermehrt aufgetreten (64).

Die Fragestellung, inwiefern die kardiale Stammzelltherapie Rhythmusstörungen, in Form von ventrikulären Tachykardien begünstigt, wurde von Hung et al. diskutiert. Letztlich zeichnete sich ab, dass die integrierenden Eigenschaften der Stammzellen eine protektive Wirkung bezüglich des Auftretens von Arrhythmien haben und somit der Zeit kein Hinweis für eine proarrhythmogene Wirkung bestehe (65).

Hinsichtlich der Wirksamkeit, insbesondere der intramyokardialen Stammzelltherapie, bestand im Vergleich zur Sicherheit eine größere Divergenz innerhalb der Studienergebnisse. Aufgrund der Tatsache, dass innerhalb vieler Studien die Stammzellapplikation intrakoronar durchgeführt worden ist und es sich in vielen Fällen um eine gemischte Zellpopulation aus mononukleären Stammzellen handelte, ist ein Vergleich mit der intramyokardialen CD133+ Stammzellapplikation erschwert.

Es ist bisher umstritten, ob und wenn ja in welchem Ausmaß, die intramyokardiale der intrakoronaren Applikation überlegen ist. Unklar ist außerdem, ob die Applikation eines Zellgemisches aus mononukleären Stammzellen den der isolierten Stammzellapplikation unterlegen ist und ob die Effektivität der Stammzelltherapie von der Konzentration applizierter Stammzellen abhängig ist (66), (67).

Anhand der oben dargestellten Wirksamkeit und Sicherheit der kombinierten Therapiemethode aus intramyokardialen CD133+ Stammzellapplikation und Bypass -

Operation ist ersichtlich, dass die Ergebnisse des Registers hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit mit internationalen Studienergebnissen zum Teil übereinstimmen.

5.4 Kritische Auseinandersetzung mit der Form und Durchführung der Nachsorge - Limitationen des Stammzellregisters

Insbesondere die Kaplan – Meier Überlebenskurve, das Ergebnis der Cox Regression aber auch die nicht durchgehend signifikanten Ergebnisse der funktionellen kardialen Parameter fordern eine kritische Auseinandersetzung mit der Form und der Durchführung der Nachsorge.

Die Dokumentation und Nachsorge in Form eines Follow - UP findet einmal jährlich statt. Anschließend werden die erfassten Daten in dem von der Herzchirurgie der Universität Rostock erstellten Register sorgfältig dokumentiert.

Es wurden bestimmte Parameter ausgewählt und zum einen im Rahmen von Fragebögen zum anderen mit einer Echokardiographie prä- und postinterventionell ermittelt.

Sowohl der Fragebogen als auch die Echokardiographie sind Verfahren, die in Abhängigkeit der subjektiven Wahrnehmung des Patienten bzw. des Untersuchers stehen. Eine Datenerfassung mittels Fragebogen unterliegt der Beeinflussung der aktuellen physischen und psychischen Situation des Patienten.

Eine differenzierte Einschätzung der kardialen Belastbarkeit und des körperlichen Befindens in Abgrenzung zu anderen Erkrankungen (z.B. pAVK, COPD, Niereninsuffizienz), welche die körperliche Belastbarkeit und allgemeine Wohlbefinden ebenfalls beeinträchtigen könnten, ist für einige Patienten nur schwer möglich und könnte somit die Angabe des NYHA - Scores beeinflussen. Dies könnte zum Beispiel durch fremdanamnestic Angaben bzw. einer differenzierten ärztlichen Anamnese durch ein ausgewähltes ärztliches Team objektiviert werden. Diese Umsetzung ist jedoch mit großem organisatorischem und zeitlichem Aufwand verbunden.

Eine objektive Einschätzung der Herzinsuffizienz ist jedoch mittels der laborchemischen Messung des NT - pro BNP's oder der Echokardiographie möglich.

Auch die Qualität und Aussagekraft der Echokardiographie, welche zum einen von der Qualität des Ultraschallgerätes aber auch von der Expertise des Kardiologen abhängig ist, unterliegt möglichen Schwankungen.

Für einen einwandfreien Vergleich der kardialen Funktionsparameter müssten sämtliche Nachsorgeuntersuchungen ausschließlich von einigen ausgewählten, erfahrenen Kardiologen durchgeführt werden.

Zusätzlich beeinflusst die Compliance des Patienten, die Vollständigkeit des Follow - UP's und die Anzahl der Patienten, die an einem Follow - UP teilgenommen haben, die zur Verfügung stehenden Datenmenge und somit die Ergebnisse der statistischen Auswertung des Registers erheblich.

Geringe Datenmengen pro Follow - UP, die möglicherweise von schwerkranken Patienten stammen, haben einen großen Einfluss auf das Ergebnis und könnten somit für die zum Teil erheblichen Schwankungen der Parameter im Langzeitverlauf verantwortlich sein. Anhand der oben aufgeführten Aspekte, geht hervor, dass innerhalb der Nachsorge eine differenzierte Befragung stattfinden sollte.

Es sollte mit Hilfe einer genauen Anamnese ermittelt werden, inwiefern weitere Erkrankungen unabhängig von der kardialen Erkrankung, einen Einfluss auf das aktuelle körperliche Wohlbefinden, haben. Zum anderen müssten die Echokardiographien von ausgewählten Kardiologen an technischen gleichen Ultraschallgeräten durchgeführt werden. Würde das Follow - UP nicht durch die Hausärzte oder ambulanten Kardiologen, sondern in der Uniklinik Rostock stattfinden, wäre die Umsetzung oben genannter Aspekte möglich. Zudem könnten alle Follow - UP Parameter vollständig erhoben werden und auch die anschließende Übertragung der Daten in das Register wäre aufgrund der einmaligen Erhebung der Parameter mit weniger Aufwand und potenziellem Datenverlust verbunden.

Eine differenzierte Aussage hinsichtlich der Effektivität der kardialen Stammzelltherapie wäre aufgrund der einheitlichen Datenerhebung somit leichter.

5.5 Zusammenfassung

Trotz moderner Diagnostik und Therapieverfahren liegt die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie innerhalb der nächsten vier Jahre zu versterben bei 50 Prozent (68).

Aufgrund der vielversprechenden Vorstellung, dass die kardiale Stammzelltherapie eine mögliche kurative Therapiemethode für Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie sei, ist dieser moderne Therapieansatz zunehmend Gegenstand der Forschung geworden. Mittlerweile belegen erste Studien, dass es sich um eine sichere und in Ansätzen effektive Therapiemethode handelt. Dabei spielt nicht nur die Applikationsform eine Rolle, auch die Art der Zellpopulation und die Anzahl der Zellen haben einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit der kardialen Stammzelltherapie.

Die optimale Zellzusammensetzung, Zellanzahl und Form der Applikation ist aufgrund diverser Kombinationsmöglichkeiten derzeit Mittelpunkt vieler klinischer Studien.

Einig ist man sich dennoch darüber, dass die intramyokardiale Stammzelltherapie eine technisch durchführbare und sichere Therapiemethode ist.

Dieser Aspekt spiegelt sich auch in der Auswertung des Registers der Universität Rostock wieder.

Das hier vorgestellte Register dient der Dokumentation sowie der Auswertung, der posttherapeutischen Nachsorge im Langzeitverlauf nach intramyokardialer Applikation von CD133+ Knochenmarksstammzellen in Kombination mit einer aortokoronaren Bypass - Operation.

In dieser Arbeit geht es um die Analyse der Wirksamkeit und der Sicherheit einer kombinierten Therapiemethode aus intramyokardialer CD 133+ Stammzelltherapie und aortokoronaren Bypass - Operation im Vergleich zur konventionellen Bypass - Operation im Langzeitverlauf.

Für die Langzeitwirksamkeit wurden das Überleben sowie die kardialen Funktions- und Herzinsuffizienzparameter analysiert. Hinsichtlich der Sicherheit wurde das Auftreten von MACCE, Herzrhythmusstörungen, Tumorerkrankungen, Infektionen und immunologischen Erkrankungen untersucht.

Anhand der statistischen Analyse ist ersichtlich, dass es sich um eine wirksame Therapiemethode handelt. Zwar besteht die Verbesserung der kardialen Funktions- und der Herzinsuffizienzparameter im Vergleich zur Kontrollgruppe überwiegend aus Tendenzen, dennoch ist ein Trend bezüglich positiver Langzeiteffekte der Stammzelltherapie erkennbar.

Bei der Analyse der Sicherheit nach intramyokardialer Stammzelltherapie besteht im Vergleich zur Kontrollgruppe, kein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, Tumor- oder sonstiger Verlaufserkrankungen.

Anders verhält es sich bei der Langzeitanalyse nach Kaplan - Meier, in der eine deutliche, jedoch nicht signifikante Divergenz zugunsten der Kontrollgruppe besteht. Ursache dafür könnte bei ähnlichen Risikoprofilen und fehlenden übereinstimmenden Ergebnissen mit internationalen Studien der unterschiedliche Therapiezeitpunkt und Beobachtungszeitraum sein.

Die Langzeitanalyse des Registers der Universität Rostock zeigt, dass es sich trotz nur einiger signifikanter Unterschiede um eine sichere und tendenziell effiziente Therapiemethode handelt.

Diese Aussage spiegelt sich überwiegend auch in den Ergebnissen internationaler Studien wieder. Aufgrund unterschiedlicher Applikationsverfahren und Zellpopulationen ist eine absolute Aussage hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit der intramyokardialer Stammzelltherapie mit CD133+ Knochenmarkstammzellen jedoch erst nach Abschluss der PERFECT Studie möglich.

IV. Literaturverzeichnis

1. **Piper W.** Innere Medizin. s.l. : Springer Verlag, 1. Auflage (2007), S.161-67.
2. **Schmidt R.F., Lang F.** Physiologie des Menschen. s.l. : Springer Verlag, 30. Auflage (2007), S.657.
3. **Bültmann B., Mackensen-Haen S., Schmid K. et al.** Pathologie. s.l. : Elsevier Verlag, 4. Auflage (2008), S. 222-25.
4. **Silbernagel S., Despopoulos A.** Taschenatlas der Physiologie. s.l. : Thieme Verlag, 7. Auflage (2006), S. 14-15.
5. **Huppelsberg J., Walter K.** Kurzlehrbuch Physiologie. s.l. : Thieme Verlag, 3. Auflage (2009), S.29-38.
6. **Fransis S., Nahrendorf M.** Cardiac macrophages and their role in ischemic heart disease. *Cardiovasc. Res.* (2014), 102(2):240-8.
7. **Bültmann B.D., Mackensen-Haen S., Kirkpatrick C.J., Baba H.A.** Pathologie. s.l. : Urban und Fischer Verlag, 4. Auflage (2008), S.450-93.
8. **Pfeffer M., Braunwald E.** Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation.* (1990), 81:1161-72.
9. **Silbernagel S., Lang F.** Taschenatlas Pathophysiologie. s.l. : Thieme Verlag, 3. Auflage (2009), S.236-37.
10. **Giannitis E., Krautzig S., Renz-Polster H. et al.** Innere Medizin. 5. Auflage (2013), S.75-80.
11. <https://www.thieme.de/de/presse/Herzinfarkt-Behandlung-49715.htm>. *Thieme.de.* [Online] [Zitat vom: 13. 11 2016.]
12. **Silber S.** ESC/DKG Pocket – Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom mit persistierender ST -Streckenhebung (STEMI). [Hrsg.] Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz und Kreislaufforschung. e.V. *European Heart Journal.* 2008 (29), S.2909-45.
13. **Donner-Banzhoff N., Held K., Laufs U., et al.** "chronische KHK". *Nationale Versorgungs Leitlinien, Version 1.8.* (2008), S.10-47.
14. **Serruys P. W., Morrice M.C., Kappellein A.P., et al.** Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary – Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* (2009) 5;360(10):961-72.
15. **Mohr F.W., Morice M.-C., Kappetein A. P. et al.** Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *The Lancet.* (2013) Volume 381, No.9867, 629-38.
16. **Giannitis E., Krautzig S., Renz-Polster H. et al.** Innere Medizin. s.l. : Elsevier, 5. Auflage (2013), S.66-69.
17. **Rösner A., Avenarius D., Malm S. et al.** Persistent dysfunction of viable myocardium after revascularization in chronic ischaemic heart disease: implications for dobutamine stress echocardiography with longitudinal systolic strain and strain rate measurements. *Eur Heart J. Cardiovas. Imaging.* (2012); 13(9), 745-55.
18. **Renz-Polster H., Krauzig S.** Innere Medizin. s.l. : Elsevier, 5.Auflage (2013), S.78-79.
19. **Herold G.** Innere Medizin . s.l. : Gerd Verlag, (2013), S.262-63.
20. **Kivelä R., Bry M., Rocivc M.R. et al.** VEGF-B- induced vascular growth leads to metabolic reprogramming and ischemia resistance in the heart. *EMBO Mol Med.* (2014), 6(3):307-21.

21. **Tio R.A., Tan E.S., Jessurun G.A. et al.** PET for evaluation of differential myocardial perfusion dynamics after VEGF gene therapy and laser therapy in end-stage coronary artery disease. *J Nucl Med.* (2004), 45(9):1437-43.
22. **Oberdisse E., Hackenthal E., Kuschinsky K.** *Pharmakologie und Toxikologie.* s.l. : Springer-Verlag, (2013), S.767-68.
23. **Toldo S., Mezzaroma E., O'Brian L. et al.** Interleucin-18 mediates Intleukin-1-induced cardiac dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol.* (2014), 14,1(306)7:1025-37.
24. **Antonio A., Van Tassell B., Biondi-Zoccai G.** Blocking Interleukin-1 as Novel Therapeutic Strategy for secondary Prevention of Cardiovascular Events. *Biodrugs.* (2012), 26(4):217-33.
25. **Dinarello C.A., van der Meer J.W.** Treating inflammation by blocking Interleukin-1 in humans. *Semin Immunol.* (2013), 15;25(6):469-84.
26. **Alhadlaq A., Mao J.** Mesenchymal stem cells: isolation and therapeutics. *Stem cells and development.* (2004), 13:436-48.
27. **Junqueira L.C., Carneiro J., Gratzl M.** *Histologie.* s.l. : Springer-Verlag, (2005), 6. Auflage, S.209-19.
28. **Schütt C., Bröker B.** *Grundwissen Immunologie.* s.l. : Spektrum-Verlag, (2011), 3. Auflage, S.4-6.
29. **Britten M.B., Abolmaali M.D., Asmuss B. et al.** Infarct remodelling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation.* (2003), 108:2212-18.
30. **Assmus B., Honold J., Schachinger V. et al.** Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *The England journal of medicine.* (2006), 355:1222-32.
31. **Dib N., Khawaja H., Varner S. et al.** Cell therapy for cardiovascular disease: a comparison of methods of delivery. *J Cardiovasc Transl Res.* (2011), 4:177-81.
32. **Losordo D. W., Henry T. D., Davidson C. et al.** Intramyocardial, Autologous CD 134+ Cell Therapy for Refractory Angina. *Circ Res.* (2011), 5:109(4),428-36.
33. **Chachques, J.C.** Cellular regenerative therapy in which patients? *Expert rev cardiovasc therapy.* (2009), 7:911-19.
34. **Donald O., Kajstura J., Chimenti S. et al.** Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* (2001), 410:701-5.
35. **Murry C., Soonpaa M., Reinecke H. et al.** Haematopoetic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts . *Nature.* (2004), 428(6983): 664-8.
36. **Shintani S., Murohara T., Ikeda H. et al.** Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* (2001), 103:2776-79.
37. **Vrtovec B., Poglajen G., Haddad F.** Stem cell therapy in patients with heart failure. *Methodist Debakey Cardivasc. J.* (2013), 9(1): 6-10.
38. **Tian T., Chen B., Xiao Y. et al.** Intramyocardial autologous bone marrow cell transplantation for ischemic heart disease: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* (2014), 233(2):485-92.
39. **Chimenti I., Ruckdeschel S. R., Tao-Sheng L. et al.** Relative roles of direct regeneration versus paracrine effects of human cardiosphere-derived cells transplanted into infarcted mice. *Circ. Res.* (2010), 106:971-80.
40. **Berezin A., Kremzer A., Samura T. et al.** Predictive value of apoptotic microparticels to mononuclear progenitor cells ratio in advanced chronic heart failure patients. *Journal of Cardiology.* (2015), 65(5):403-411.

41. **Jessaud J., Biais M., Calderon J., et al.** Hypoxia-preconditioned mesenchymal stromal cells improve cardiac function in a swine model of chronic myocardial ischaemia. *Eur J Cardiothorac Surg.* (2013), 43:1050-57.
42. **Iwasaki H., Kawamoto A., Ishikawa M. et al.** Dose-dependent contribution of CD34 positive cell transplantation to concurrent vasculogenesis and cardiomyogenesis for functional regenerative recovery after myocardial infarction. *Circulation.* (2006), 113:1311-25.
43. **Ferrario M., Arbustini E., Massa M. et al.** High-dose erythropoietin in patients with acute myocardial infarction: a pilot-randomised placebo-controlled study. *Int J Cardiol.* (2011), 147(1):124-31.
44. **Barbash I., Chouraqui P., Baron J. et al.** Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation.* (2003), 108:89-96.
45. **Antonio N., Soares A., Carneiro T. et al.** Circulating endothelial progenitor cells as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy: the missing piece of the puzzle? *Pacing Clin Electrophysiol.* (2014), 37:731-39.
46. **Amado L., Saliaris A., Schuleri K. et al.** Cardiac repair with intramyocardial injection of allogenic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2005), 102:11474-79.
47. **Ahmadi H., Baharvand H., Ashitani Sk. et al.** Safety analyses and improved cardiac function following local autologous transplantation of CD 133+ enriched bone marrow cells after myocardial infarction. *Curr Neurovasc Res.* (2007), 4:153-60.
48. **Kaminski A., Steinhoff G.** Current status of Intramyocardial Bone Marrow Stem cell Transplantation, Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Volume 20 Issue 2.* (2008), 119-25.
49. **Stamm C., Westphal B., Kleine H.D. et al.** Autologous bone-marrow stem cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet.* (2003), 361:45-46.
50. **Anatonitsis P., Anastasiadis K., Koliakos G. et al.** Intramyocardial implantation of autologous bone marrow derived stem cells combined with coronary artery bypass grafting in patients with ischemic cardiomyopathy: a pilot study. *Hippokratia.* (2012), 16(4):366-70.
51. **Slezak J., Tribulova N., Okruhlicova L. et al.** Hibernating myocardium: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Can J Physiol. Pharmacol.* (2009), 87(4): 252-65.
52. **Bergmann M.W., Jaquet K., Schneider C. et al.** Interventional, intramyocardial stem cell therapy in ischemic cardiomyopathy. *Herz.* (2010), 35(5):317-23.
53. **Strauer B.E., Steinhoff G.** 10 Years on Intracoronary and Intramyocardial Bone Marrow Stem Cell Therapy of the Heart. *J Am Coll Cardiol.* (2011), 58:1095-104.
54. **Strauer B.E., Brehm M., Zeus T. et al.** Myocardial regeneration after intracoronary transplantation of human autologous stem cells following acute myocardial infarction. *Dtsch med Wochenschr.* (2001), 126(34/35): 932-38.
55. **Forcillo J., Stevens LM., Mansour S. et al.** Implantation of CD 133+ stem cells in patients undergoing coronary bypass surgery: IMPACT-CABG pilot trial. *Can J. Cardiol.* (2013), 29(4):441-47.
56. **Stamm C., Kleine H.D., Choi Y.H. et al.** Intramyocardial delivery of CD 133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* (2007), 133:715-25.
57. **Yerebakan C., Kaminski A., Westphal B. et al.** Impact of preoperative left ventricular function and time from infarction on the long-term benefits after intramyocardial CD133+ bone marrow stem cell transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg.* (2011), 142(6):1530-39.

58. **Mereles, Derliz.** <http://www.echobasics.de/systole.html>. *Echobasics*. [Online] 12 2016. [Zitat vom: 06. 12 2016.]
59. **Jeevanantham V., Butler M., Saad A. et al.** Adult bone marrow therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters. A systematic review and meta-analysis. *Circulation*. (2012), 126:551-68.
60. **Akar A., Durdu S., Arat M. et al.** Five-years-follow-up after transepicardial implantation of autologous bone marrow mononuclear cells to ungraftable coronary territories for patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg*. (2009), 36:633-43.
61. **Patel A., Geffner L., Vina R. et al.** Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. (2005), 130:1631-38.
62. **Nasseri B., Ebell W., Dandel M. et al.** Autologous CD133+ bone marrow cells and bypass grafting for regeneration of ischaemic myocardium: the Cardio 133 trial. *Eur Heart J*. (2014), 35:1263-74.
63. **Colombo A., Castellani M., Piccaluga E. et al.** Myocardial blood flow and infarct size after CD133+ cell injection in large myocardial infarction with good recanalisation and poor reperfusion: result from a randomized controlled trial. *J Cardiovasc Med*. (2011), 170:246-51.
64. **Mathiasen A., Haack-Sørensen M., Jørgensen E. et al.** Autotransplantation of mesenchymal stromal cells from bone-marrow to heart in patients with severe stable coronary artery disease and refractory angina-final 3-year follow-up. *Int J Cardiol*. (2013), 170:246-51.
65. **Ly H., Nattel S.** Stem cells are not proarrhythmic: letting the genie out of the bottle. *Circulation*. (2009), 119:1824-31.
66. **Quyyumi A., Waller E., Murrow J. et al.** CD 34+ cell infusion after ST elevation myocardial infarction is associated with improved perfusion and is dose dependent. *Am Heart J*. (2011), 161: 98-105.
67. **Pogljajen G., Sever M., Cukjati M. et al.** Effects of transendocardial CD 34+ cell transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Interv*. (2014), 7:552-59.
68. **Pinger S.** Repetitorium Kardiologie. s.l. : Deutscher Ärzte-Verlag, 3. Auflage (2011), S.385-89.
70. **Donndorf P., Kaminski A., Tiedemann G. et al.** Validating intramyocardial bone marrow stem cell therapy in combination with coronary artery bypass grafting, the PERFECT Phase III randomized multicenter trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. (2012), 13:99.

V. Anhang

	Stammzellpatienten (N=114)	Kontrollpatienten (N=36)	p-Wert
MACCE 6-12 M. in %	5.26% (n=6)	8.3% (n=3)	0.69*
MACCE 60 M. in %	24.56% (n=28)	11.1% (n=4)	0.238*
MACCE 120 M. in %	10.52% (n=12)	13.8% (n=5)	0.568*

*Fischer exakter Test

Tab. 10. Prozentuale Darstellung der MACCE von Stammzell- und Kontrollpatienten

LVEF (%)	Stammzellpatienten	n	p-Wert*
LVEF 0 M (%) (Mittelwert +/- SD)	35.37 +/- 1.107	84	
LVEF 6-12 M (%) (Mittelwert +/- SD)	41.18 +/- 0.980	84	0.001*
LVEF 24 M (%) (Mittelwert +/- SD)	39.64 +/- 1.500	44	0.005*
LVEF 36 M (%) (Mittelwert +/- SD)	42.60 +/- 2.045	35	0.008*
LVEF 48 M (%) (Mittelwert +/- SD)	42.81 +/- 2.273	26	0.012*
LVEF 60M (%) (Mittelwert +/- SD)	45.25 +/- 3.249	20	0.018*
LVEF 72M (%) (Mittelwert +/- SD)	37.39 +/- 9.936	18	0.829*
LVEF 84M (%) (Mittelwert +/- SD)	45.24 +/- 15.015	17	0.022*
LVEF 96M (%) (Mittelwert +/- SD)	44.73 +/- 11.542	11	0.149*
LVEF 108M (%) (Mittelwert +/- SD)	44.0 +/- 10.821	12	0.476*
LVEF 120M (%) (Mittelwert +/- SD)	51.25 +/- 13.844	8	0.364*

*gepaarter t-Test

Tab. 11. LVEF der Stammzellpatienten innerhalb der Follow-UP's

LVEF (%)	Kontrollpatienten	n	p-Wert*
LVEF 0 M (%) (Mittelwert +/- SD)	37.25 +/- 2.044	24	
LVEF 6-12 M(%) (Mittelwert +/- SD)	41.88 +/- 2.025	24	0.005*
LVEF 24 M(%) (Mittelwert +/- SD)	48.25 +/- 2.711	8	0.015*
LVEF 36 M (%) (Mittelwert +/- SD)	39.00 +/- 2.845	7	0.356*
LVEF 48 M (%) (Mittelwert +/- SD)	38.67 +/- 3.651	9	0.49*
LVEF 60M (%) (Mittelwert +/- SD)	42.33 +/- 3.095	6	0.113*
LVEF 72M (%) (Mittelwert +/- SD)	53.14 +/-7.819	7	0.053*
LVEF 84M (%) (Mittelwert +/- SD)	51.8 +/- 11.692	5	0.204*
LVEF 96M (%) (Mittelwert +/- SD)	46.13 +/- 10.246	8	0.490*
LVEF 108M (%) (Mittelwert +/- SD)	47.0 +/- 9.916	7	0.202*
LVEF 120M (%) (Mittelwert +/- SD)	53.0 +/- 12.442	6	0.125*

*gepaarter t-Test

Tab. 12. LVEF der Kontrollpatienten innerhalb der Follow-UP's

LVESD (mm)	Stammzellpatienten	n	p-Wert*
LVESD (mm) 0 M Mittelwert +/- SD	42.18 +/- 1.435	40	
LVESD (mm) 6-12 M Mittelwert +/- SD	41.10 +/- 1.421	40	0.387*
LVESD (mm) 24 M Mittelwert +/- SD	40.59 +/- 2.134	17	0.186*
LVESD (mm) 36M Mittelwert +/- SD	37.77 +/- 2.522	13	0.223*
LVESD (mm) 48M Mittelwert +/- SD	38.67 +/- 3.556	6	0.192*
LVESD (mm) 60 M Mittelwert +/- SD	40.50 +/- 3.314	6	0.069*
LVESD (mm) 72 M Mittelwert +/- SD	36.57 +/- 11.59	3	0.574*
LVESD (mm) 84 M Mittelwert +/- SD	40.41 +/- 8.159	7	0.557*
LVESD (mm) 96 M Mittelwert +/- SD	39.67 +/- 5.696	3	0.303*
LVESD (mm) 108 M Mittelwert +/- SD	36.0 +/- 5.568	3	0.268*
LVESD (mm) 120 M Mittelwert +/- SD	0	0	-

*gepaarter t-Test

Tab. 13. LVESD der Stammzellpatienten während der Follow-UP's

LVESD (mm)	Kontrollpatienten	n	p-Wert*
LVESD (mm) 0 M Mittelwert +/- SD	46.14 +/- 2.30	14	
LVESD (mm) 6-12 M Mittelwert +/- SD	42.07 +/- 1.752	14	0.049*
LVESD (mm) 24 M Mittelwert +/- SD	41.25 +/- 2.462	4	0.232*
LVESD (mm) 36M Mittelwert +/- SD	49.67 +/- 1.453	3	0.199*
LVESD (mm) 48M Mittelwert +/- SD	46.33 +/- 3.040	6	0.454*
LVESD (mm) 60 M Mittelwert +/- SD	42.00	1	-
LVESD (mm) 72 M Mittelwert +/- SD	41.0	1	-
LVESD (mm) 84 M Mittelwert +/- SD	0	0	-
LVESD (mm) 96 M Mittelwert +/- SD	12.0	1	-
LVESD (mm) 108 M Mittelwert +/- SD	11.0	1	-
LVESD (mm) 120 M Mittelwert +/- SD	46.0	1	-

*gepaarter t-Test

Tab. 14. LVESD der Kontrollpatienten während der Follow-UP's

LVEDD	Stammzellpatienten	n	p-Wert*
LVEDD (mm) 0 M Mittelwert +/-SD	57.85 +/- 0.704	79	
LVEDD (mm) 6-12 M Mittelwert +/- SD	54.42 +/- 0.971	79	0.002*
LVEDD (mm) 24 M Mittelwert +/- SD	55.53 +/-1.099	34	0.057*
LVEDD(mm) 36 M Mittelwert +/- SD	56.60 +/-1.125	25	0.51*
LVEDD (mm) 48 M Mittelwert +/- SD	55.53 +/- 1.555	19	0.45*
LVEDD (mm) 60 M Mittelwert +/- SD	53.13 +/- 1.827	8	0.0137*
LVEDD (mm) 72 M Mittelwert +/- SD	58.71 +/- 8.334	14	0.894*
LVEDD (mm) 84 M Mittelwert +/- SD	56.13 +/- 5.475	15	0.668*
LVEDD (mm) 96 M Mittelwert +/- SD	54.13 +/- 5.330	8	0.738*
LVEDD (mm) 108 M Mittelwert +/- SD	54.09 +/- 8.654	11	0.423
LVEDD (mm) 120 M Mittelwert +/- SD	56.13 +/- 2.850	8	0.329

*gepaarter t-Test

Tab. 15. LVEDD der Stammzellpatienten während der Follow-UP's

LVEDD	Kontrollpatienten	n	p- Wert*
LVEDD (mm) 0 M Mittelwert +/-SD	59.43 +/- 1.276	23	
LVEDD (mm) 6-12 M Mittelwert +/- SD	59.91 +/- 1.118	23	0.022*
LVEDD (mm) 24 M Mittelwert +/- SD	56.67 +/- 1.687	6	0.073*
LVEDD(mm) 36 M Mittelwert +/- SD	59.60 +/-1.860	5	0.722*
LVEDD (mm) 48 M Mittelwert +/- SD	56.89 +/-1.567	9	0.014*
LVEDD (mm) 60 M Mittelwert +/- SD	57.50 +/- 1.688	6	0.015*
LVEDD (mm) 72 M Mittelwert +/- SD	57.75 +/- 5.5	4	0.547*
LVEDD (mm) 84 M Mittelwert +/- SD	55.50 +/- 7.23	4	0.487*
LVEDD (mm) 96 M Mittelwert +/- SD	59.25 +/- 6.042	8	0.743*
LVEDD (mm) 108 M Mittelwert +/- SD	56.29 +/- 8.897	7	0.031*
LVEDD (mm) 120 M Mittelwert +/- SD	53.80 +/- 7.662	5	0.106*

*gepaarter t-Test

Tab. 16. LVEDD der Kontrollpatienten innerhalb der Follow-UP's

NT-pro BNP	Stammzellpatienten	n	p-Wert*
NT-pro BNP 0 M. (pg/ml) Median (25%-75%)	1548.00 (588.00-2746.00)	23	
NT-pro BNP nach 6-12 M. (pg/ml) Median (25%-75%)	448.00 (291.50-865.00)	33	0.028*
NT-pro BNP nach 24 M. (pg/ml) Median (25%-75%)	884.00 (776.00-3212.00)	7	0.317*
NT-pro BNP nach 36 M. (pg/ml) Median (25%-75%)	2165.00 (1523.00-10380.00)	5	0.317*
NT-pro BNP nach 48 M. (pg/ml) Median (25%-75%)	741.00 (267.00-1191.00)	9	0.655*

*Wilcoxon-Vorzeichen Rangtest

Tab. 17. NT-pro BNP der Stammzellpatienten während der Follow-UP's

NT-pro BNP	Kontrollpatienten	n	p-Wert*
NT-pro BNP prä OP (pg/ml) Median (25%-75%)	1679.5 (649.25- 3245.00)	8	
NT-pro BNP nach 6-12 M. (pg/ml) Median (25%-75%)	272.00 (143.00- --)	3	0.655*
NT-pro BNP nach 24 M. (pg/ml) Median (25%-75%)	-	-	-
NT-pro BNP nach 36 M. (pg/ml) Median (25%-75%)	-	-	-
NT-pro BNP nach 48 M. (pg/ml) Median (25%-75%)	439.00 (277.50- 1498.00)	10	0.317*

*Wilcoxon-Vorzeichen Rangtest

Tab. 18. NT-pro BNP der Kontrollpatienten innerhalb der Follow-UP's

NYHA	Stammzellpatient	n	p-Wert
NYHA präOP (Mittelwert +/-SD)	2.813 +/- 0.729	91	
NYHA 6-12 M. (Mittelwert +/-SD)	1.453 +/-0.7727	74	0.009
NYHA 36 M. (Mittelwert +/-SD)	1.69 +/-0.947	13	0.008
NYHA 48 M. (Mittelwert +/-SD)	2.25 +/-1.035	8	0.332
NYHA 60 M. (Mittelwert +/-SD)	1.86 +/-0.9	7	0.131

*Wilcoxon-Vorzeichen Rangtest

Tab. 19. NYHA Score der Stammzellpatienten innerhalb der Follow-UP's

NYHA	Kontrollpatient	p-Wert	n
NYHA präOP (Mittelwert +/-SD)	2.793 +/- 0.5593		29
NYHA 6-12 M. (Mittelwert +/-SD)	-	-	-
NYHA 36 M. (Mittelwert +/-SD)	1.67+/-8.16	0.38	6
NYHA 48 M. (Mittelwert +/-SD)	2.40 +/-0.548	0.157	5
NYHA 60 M. (Mittelwert +/-SD)	0 +/-0	-	0

*Wilcoxon-Vorzeichen Rangtest

Tab. 20. NYHA Score der Kontrollpatienten innerhalb der Follow-UP's

Behandlungsprotokoll Registry Stammzellpatienten

Überblick Untersuchungsplan

	Ass I Screening	Ass II IntraOP	Ass IIa 24h pOP	Ass III Discharge	Ass IV 3-M FU	Ass V 6-M FU	12-M FU (ff)
NYHA	X			X		X	X*
CCS	X			X		X	X*
EuroSCORE	X						
Holter							
LOWN	X			X		X	X*
New onset AF	X			X		X	X*
Labor							
Leukocytes	X			X		X	
C-reactive protein	X			X		X	
Creatine Kinase	X		X	X			
Creatine Kinase MB	X		X	X			
Troponin T	X		X	X			
NT pro BNP	X			X		X	
MLHF-Q	X					X	
SF-36	X					X	
6MWT	X					X	
MRT	X**			X**		X**	
Belastungs- Szinti	X**			X**		X**	
Echo	X			X		X	X*
Unwanted tissue changes	X			X		X	X*
Telefonbefragung/ Checkliste					X		X
MACE***							X*

* Befunde können vom Hausarzt geschickt werden

** Standard: MRT, alternativ: Belastungs-Szinti

*** Kriterien: Überleben, Re-Operation, Infarkt post-OP, neue ventrikuläre Arrhythmien

1. Indikationen für Stammzellbehandlung

(1) geplante Bypass-Op und Z.n. Infarkt

(2) Herzklappen-Op's

- (3) Therapierefraktäre Angina pectoris
- (4) Therapierefraktäre terminale Herzinsuffizienz ggf. Kombi mit CRT-D

Assessment I: „Screening“

- ◆ Vor-Auswahl der Patienten erfolgt anhand vorhandener anamnestischer Befunddaten
- ◆ Patientenaufklärung: Patient erhält vom Arzt / Operateur die Aufklärung für die jeweilige OP, Aufklärung Stammzelltherapie + Knochenmarksentnahme
 - ☑ Weitere Stammzell-spezifische Untersuchungen nach Unterschrift der Einverständniserklärung
- ◆ Untersuchungen o Anamnese/Körperliche Routineuntersuchungen
 - o Blutuntersuchungen
 - Serologie (HIV1/2, HBsAg, Anti-HBc-IgG, Anti HCV, Treponema pallidum)
 - TNT
 - Hämatologie (Leuko,)
 - Klin. Chemie (C-reaktives Protein, CK, CK-MB) – NT pro BNP
 - o Herz-spezifische Untersuchungen
 - Herzkatheter
 - Stress-MRT Herz oder Belastungsszintigraphie
 - Echo
 - Holter (24h Laufzeit)
 - 12 lead EKG
 - 6-Minutes Walk Test (6MWT)
 - Spiro
 - Carotis-Doppler
 - Rö-Thorax (bei Re-OP ggf. CT-Thorax) – Links-/Rechtsherzkatheter
 - o Befragung zur Lebensqualität
 - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q)
 - Fragen zum Allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36)
- ◆ nach Erhalt der Untersuchungsbefunde erfolgt nach Absprache die Terminvergabe für:
 - ➔ Knochenmarkspunktion
 - ➔ OP-Termin

Assessment II: „Intra OP“

- ◆ Produktherstellung

Dokumentation Produktherstellung und –Freigabe:

Entnahme

Menge entnommenen Knochenmarks in ml

Produktherstellung

Zellzahl CD133+

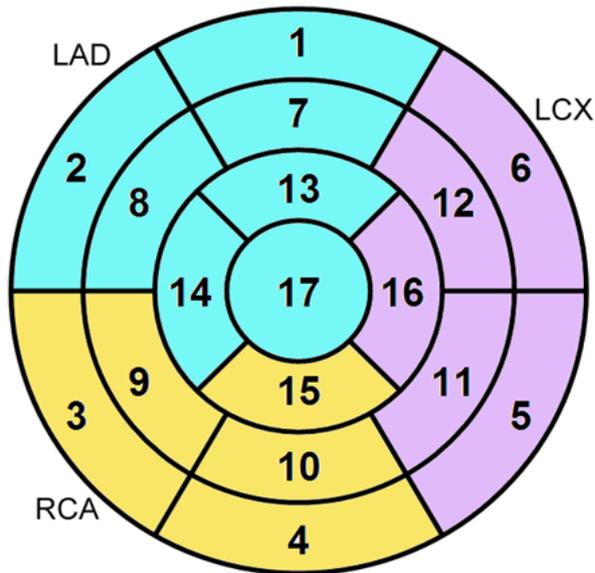
Reinheit CD133+/CD34 in %

Viabilität CD133+/CD34 in %

Freigabe Stammzellprodukt

◆ Dokumentation „Intra OP“ Left ventricular Segmentation

Der Operateur erhält für die Stammzelltransplantation einen Ausdruck mit Darstellung der Segmentierung des linken Ventrikels (17 Segment Schema AHA) im DIN A4 Format.



Dokumentiert werden: OP-Datum/Dauer, Anzahl SZ-Injektionen, injizierte Menge, Anzahl behandelter Segmente

Assessment IIa: „Post-OP“ (Intensivstation)

- ◆ Durchführung der Untersuchung
 - 12 lead EKG

- ◆ Blutuntersuchungen 24 h nach OP
 - CK, CK-MB
 - TNT

Assessment III: „Discharge“

- ◆ Durchführung der Untersuchungen
- ◆ 12 lead EKG
- ◆ Holter (24h Laufzeit)
 - Echo
 - Körperl. Untersuchung
 - NYHA/CCS
 - Follow Up
- ◆ Blutuntersuchungen

- TNT
- Leuko
- NT pro BNP

◆ Abschlussgespräch/Patientenausweis

Nach Abschlussgespräch mit dem Operateur wird dem Patienten der Patientenausweis ausgehändigt.

Assessment IV: „3-Month Follow-Up“

☒ Telefonbefragung 3 Monate postoperativ (± 2 Wochen)

Bei der telefonischen Befragung liegt besonderes Augenmerk auf in der Zwischenzeit möglicherweise aufgetretene unerwünschte Ereignisse, Krankenhausaufenthalte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Veränderungen der Medikation (gegebenenfalls Rücksprache mit Hausarzt oder behandelndem Kardiologen).

Assessment V „6-Month Follow-Up“

◆ Einbestellung des Patienten

◆ Untersuchungen o Herz-spezifische Untersuchungen

- 6-MWT
- NYHA/CCS
- 12 lead EKG
- Echo
- Holter (24 h Laufzeit)
- Stress-MRT Herz oder Belastungsszintigraphie – Körperl. Untersuchung

- Blutuntersuchungen
 - C-reaktives Protein, CK, CK-MB,
 - TNT
 - Leuko
 - NT pro BNP

- Untersuchungen zur Lebensqualität
 - Minnesota Test
 - SF-36

„12- Month Follow-Up“

☒ Telefonbefragung 12 Monate postoperativ (± 2 Wochen)

Befragung zu Gesundheitszustand, Herzrhythmusstörungen, Schmerzen, Belastbarkeit, Bemerkungen

Jährlicher Follow-Up (bis 60 Monate nach OP)

☒ jährlicher telefonischer Follow-Up

Befragung zu Gesundheitszustand, Herzrhythmusstörungen, Schmerzen, Belastbarkeit,

Bemerkungen

VI. Thesen

1. Die chronische Herzinsuffizienz im Rahmen einer ischämischen Kardiomyopathie gehört derzeit zu einer der häufigsten Todesursachen in Deutschland.
2. Bei austherapierter und fortgeschrittener Herzinsuffizienz rücken die alternativen Therapiemaßnahmen zunehmend in den Vordergrund.
3. Einer dieser Therapiemethoden ist die aortokoronare Bypass Operation in Kombination mit der Applikation intramyokardialen autologer CD133+ Stammzellen. Ziel der Applikation ist es das Winterschlafgewebe in das kontraktile Myokard zu reintegrieren um die Funktionalität des Myokards zu verbessern.
4. Die Herzchirurgie der Universität Rostock führte zu dieser modernen Therapiemethode bereits klinische Studien der Phase I. und II. durch. In diesen konnte gezeigt werden, dass es sich um eine sichere, effektive und durchführbare Therapiemethode handelt.
5. Alle Patienten der Phase I. und II. sowie alle bis 2010 mit Stammzellen therapierten Patienten wurden im Anschluss in das Stammzellregister der Universität Rostock übertragen und in regelmäßigen Abständen zur Therapiekontrolle nachgesorgt.
6. Die Analyse des Registers ergab, dass es sich bei der kombinierten Therapiemethode aus intramyokardialer CD133+ Stammzelltherapie in Kombination mit der aortokoronaren Bypass – Operation um eine sichere Therapiemethode handelt. Es kam im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht zu vermehrten Herzrhythmusstörungen, Infektionen, Neoplasien, MACCE, Todesfälle, Revaskularisierungen oder Krankenhausaufenthalten.
7. Die Kaplan – Meier Überlebenskurve zeigt, dass die stammzelltherapierten Patienten mit einer höheren, jedoch nicht signifikanten Wahrscheinlichkeit an der Therapie versterben.
8. Hinsichtlich der Effektivität zeigte sich im direkten Vergleich beider Gruppen, dass es sich um eine in Tendenzen effektive Therapiemethode handelt. Die LVEF zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Gruppe der mit Stammzellen therapierten Gruppe innerhalb des Nachsorgezeitraumes von 10 Jahren überwiegend signifikante Verbesserungen. Bei der Verminderung des LVESD und LVEDD zeigt sich im Vergleich zur LVEF eine ähnliche, dennoch nicht so eindeutige Tendenz. Eine signifikante

Überlegenheit der Stammzellgruppe gegenüber der Kontrollgruppe konnte hinsichtlich der Verminderung des LVESD und LVEDD nicht nachgewiesen werden.

9. Zur Erfassung der Herzinsuffizienz wurde die Veränderung des NT - pro BNP und des NYHA Scores erfasst. Hier lässt sich insgesamt eine Überlegenheit der Stammzellgruppe erkennen. Eine signifikante, kontinuierliche Verbesserung der Herzinsuffizienz kann in beiden Gruppen jedoch nicht verzeichnet werden.
10. Die Ergebnisse der Auswertung des Registers stimmen in einigen Punkten mit internationalen Studien überein. Mögliche Ursachen, welche für die Divergenz verantwortlich sein können ist die Inhomogenität der Gruppe, unterschiedliche Datenmengen sowie uneinheitliche Nachsorge.
11. Eine abschließenden Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der CD133+ Stammzelltherapie kann letztlich erst nach Abschluss der PERFECT Studie erfolgen.

VII. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich in jeglicher Form während meiner Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. Steinhoff, der mir dieses Dissertationsthema anvertraut und mir somit die Möglichkeit gegeben hat innerhalb der Herzchirurgie der Universität Rostock zu promovieren.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei Julia Nesterjuk und Peter Donndorf für die gute und zuverlässige Zusammenarbeit danken. Sowohl inhaltlich, als auch fachlich standen sie mir jeder Zeit mit Rat und Tat beiseite.

Zudem gilt mein ganz besonderer Dank Doreen Diedrich, die ich mich in sämtlichen statistischen Angelegenheiten unterstützt und beraten hat.

Weiterhin möchte ich mich bei Sandra Kurzawski und Annett Klinder bedanken, die mich insbesondere zu Beginn der Dissertation vertrauensvoll unterstützt und mich an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt an dieser Stelle auch meinem Mann André, der mich während der gesamten Zeit begleitet hat und mir immer zur Seite stand.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Medizin Studium ermöglichen konnten und mich während des gesamten Studiums unterstützt, mir Kraft gegeben und letztlich diese Arbeit ermöglicht haben.

VIII. Lebenslauf

Persönliche Daten: Mirjam Deibele, geb. Fontius

Alter Güterbahnhof 5 b

22303 Hamburg

Mobil: 0176/31124118

Email: mirjam.fontius@web.de

Geburtsdatum 11.05.1987, Uelzen

Berufsstand: Assistenzärztin in der Weiterbildung für Innere Medizin

Familienstand: verheiratet

Schulische Laufbahn: Allgemeine Hochschulreife 2007 Auguste-Viktoria-Schule,
städtisches Gymnasium zu Itzehoe

Akademische Vorstudium 10/2008 - 05/2009 College International Budapest

Laufbahn: Hochschulstudium seit 09/2009

Vorklinik: Fakultät für Humanmedizin an der Semmelweis
Universität, Budapest

seit 10/2011 Klinik: Fakultät für Humanmedizin an der Universität
Rostock

schriftliches Staatsexamen 10/2014

Berufspraxis: seit 7/2007 regelmäßige medizinische Tätigkeit im Fachbereich der
Inneren Medizin im Medizinischen Versorgungszentrum
am Holstein-Center, Itzehoe

Famulaturen: 03/2012 MVZ am Holstein-Center, Itzehoe (Innere Medizin)

08/2012 Universitätsklinikum Rostock (Kardiologie)

08/2013 Südstadtklinikum Rostock (Orthopädie/Unfallchirurgie)

02/2014 MVZ am Holstein-Center, Itzehoe (Allgemeinmedizin)

Praktisches Jahr: 1. Tertial 11/2014 - 03/2015 Neurologie (MediClin, Plau am See)
2. Tertial 03/2015 - 06/2015 Innere Medizin (Regio Klinikum, Elmshorn)
3. Tertial 06/2015 - 10/2015 Chirurgie (Regio Klinikum, Elmshorn)

Berufliche Laufbahn: 01/2016 Assistenzärztin für Innere Medizin in der internistischen Abteilung des Regio Klinikum Elmshorn.

Promotion: 08/2012 – 04/2017 Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universität Rostock

Leitung: Prof. G. Steinhoff

Hamburg, d. 27.07.2017

IX. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst und andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht genutzt habe.

Mirjam Deibele

