

Aus der
Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der
Medizinischen Fakultät der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. Steinhoff



**Untersuchung der Langzeitergebnisse der intramyokardialen
CD133⁺-Knochenmarkstammzelltherapie bei chronischer Ischämie
unter besonderer Berücksichtigung der Nebenwirkungen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Susan Freier
aus Pritzwalk

Rostock, 2009

Dekan: Professor Dr. med. Emil Ch. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff, Direktor der Klinik für Herzchirurgie,
Universität Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince, Stellv. Direktor der Klinik für Kardiologie,
Universität Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Carsten Tschöpe, Stellv. Direktor der Klinik für Kardiologie und Pulmologie, Charité Berlin

Meinen Eltern

und Christian

in Liebe

gewidmet



Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung	1
1.1 Entwicklung der myokardialen Stammzelltherapie	6
1.2 Adulte Stammzellen	7
1.3 Isolationsverfahren und Applikationsmethoden.....	9
1.4 Nebenwirkungen der Stammzelltherapie	11
1.5 Die Rostocker Studie	12
1.6 Zielstellung.....	13
2. Studiendesign und Methodik.....	14
2.1 Patienten.....	15
2.2 Aufklärung und Einverständniserklärung.....	17
2.3 Studienkriterien	18
2.3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien Phase I	18
2.3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien Phase II	19
2.3.5 Abbruchkriterien	20
2.4 Studienaufbau	21
2.4.1 Studiendesign.....	21
2.4.2 Datenaufnahme	22
2.5 Untersuchungsparameter und Gerätetechnik	24
2.5.1 Koronarangiographie	24
2.5.2 Echokardiographie.....	24
2.5.3 Holter – EKG	25
2.5.4 Kardio – MRT	26

2.5.5 Kardio-CT	27
2.5.6 Thallium-Perfusions-Szintigraphie	29
2.5.7 Knochenmarkpunktion.....	30
2.5.8 Zellpräparation.....	31
2.5.9 Operation.....	32
2.6. Lebensqualität.....	35
2.6.1 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)	35
2.7 Serious Adverse Events / Adverse Events	39
2.8 NYHA-Klassifikation	42
2.9 Statistik	43
3. Ergebnisse	44
3.1 Allgemeines	45
3.2 Überleben	46
3.3 NYHA-Klassifikation	49
3.4 Echokardiographie	51
3.5 Kardio-MRT.....	56
3.6 Thallium-Perfusionsszintigraphie	58
3.7 MLHFQ	60
3.8 Adverse Events	64
3.8.1 Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes	64
3.8.2 Langzeit AE's	67
3.8.3 Holter.....	68
3.8.4 Kardio-CT	69
3.9 Korrelation.....	69
4. Diskussion	70
4.1 Ergebnisse	71
4.1.1 Lebensqualität und Adverse Events	72
4.1.2 Funktionelle Ergebnisse	74
4.2 Vergleich mit internationalen Studien.....	75
4.3 Kritische Betrachtung der Studie.....	77
5. Zusammenfassung	80

6. Literaturverzeichnis	X
7. Anhang	XXIV
7.1 Thesen	XXIV
7.2 Tabellen und Abbildungen (Ergänzung).....	XXVI
7.3 Einverständniserklärungen.....	XXIX
7.3.1 Einwilligung in Stammzellstudie	XXIX
7.3.2 Einverständniserklärung Knochenmarkspunktion.....	XXXII
7.3.3 Einverständniserklärung MRT	XXXV
7.4 Lizenz- MLHFQ	XXXVIII
7.5 Danksagung	XLII
7.6 Lebenslauf	XLIII
7.7 Publikationen	XLV
7.8 Selbstständigkeitserklärung	XLVI

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schema des linksventrikulären Remodeling nach Myokardinfarkt	5
Abb. 2: Stammzellen im Knochenmark.....	8
Abb. 3: Darstellung der transendokardialen, epikardial intramyokardialen, intrakoronaren und intravenösen Stammzellapplikation	10
Abb. 4: Übersicht der Studienphase und deren Aufbau einschließlich der Ergänzungsanträge	16
Abb. 5: Planung der ersten kurzen Achse auf dem 4-Kammerblick.....	26
Abb. 6: Thallium-Perfusionsszintigraphie des Myokards mit Aktivitätsanreicherung	29
Abb. 7: Knochenmarkaspiration am Beckenkamm	30
Abb. 8: Zellpräparation	32
Abb. 9: Finale Zellauftrennung mit dem.....	32
Abb. 10: Intramyokardiale Stammzellinjektion	33
Abb. 11: Patientenüberleben in Langzeitbetrachtung	47
Abb. 12: Anzahl der Verstorbenen in Prozent.....	48
Abb. 13: Überlebenskurven der Stammzell- und Kontrollpatienten im Vergleich nach Kaplan-Meier.....	48
Abb. 14: NYHA-Klassifikation beider Gruppen präoperativ und Langzeit-FU im Vergleich	50
Abb. 15: Darstellung der Entwicklung der LVEF in beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf der Studie	52
Abb. 16: Darstellung der Entwicklung des LVEDD in beiden Gruppen im Studienverlauf.....	53
Abb. 17: Darstellung der Entwicklung des LVEDV in beiden Gruppen im Studienverlauf.....	55
Abb. 18: Gegenüberstellung der MR-LVEF der Stammzellpatienten und Kontrollpatienten im Langzeit-Follow-up.....	56
Abb. 19: Gegenüberstellung des diastolischen und systolischen Volumenindex der Stammzellgruppe und der Kontrollgruppe im Langzeit-Follow-up	57
Abb. 20: Gegenüberstellung des Perfusionsverlaufes in beiden Gruppen	59
Abb. 21: Vergleich des MLHFQ-Gesamtpunktezahl Stammzellpatienten vs. Kontrollpatienten.....	61
Abb. 22: Verteilung der Einzelscores in der Stammzellgruppe	62

Abb. 23: Verteilung der Einzelscores in der Kontrollgruppe	62
Abb. 24: Häufigkeit der nicht-beantworteten MLHFQ-Fragen.....	63
Abb. 25: Komplikationsrate in der Stammzellgruppe in %	64
Abb. 26: Komplikationsrate innerhalb der Kontrollgruppe in %.....	65
Abb. 27: Gruppenübersicht der Komplikationsraten	65
Abb. 28: Gegenüberstellung Lown-Klassifikation beider Gruppen prä-und postoperativ	69
Abb. 29: MLHFQ deutsche Version	XXVIII

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Die 10 häufigsten Todesursachen 2007 in Deutschland	2
Tab. 2: Einschluss- und Ausschlusskriterien Phase 1	18
Tab. 3: Einschluss- und Ausschlusskriterien Phase 2	19
Tab. 4: Kardiovaskuläre Nebenwirkungen laut CTC	20
Tab. 5: Lown-Klassifikation.....	25
Tab. 6: Agatston-Score (Calcium Score).....	28
Tab. 7: Einteilung der Adverse Events	40
Tab. 8: Mittelwerte der applizierten Stammzellzahlen in den einzelnen Phasen	45
Tab. 9: Anzahl der Verstorbenen mit Todesursache und deren Überlebensmonate	47
Tab. 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der NYHA-Klassifikation präoperativ.....	49
Tab. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der LVEF zu allen Follow-up-Zeitpunkten in beiden Gruppen.....	51
Tab. 12: Mittelwerte und Standardabw. des LVEDD zu allen Follow-up-Zeiten beider Gruppen.....	53
Tab. 13: Mittelwerte und Standardabweichungen des LVEDV zu allen Follow-up-Zeiten	54
Tab. 14: Mittelwert und Standardabweichung des Parameters MR-LVEF innerhalb der einzelnen Gruppen im Langzeit-Follow-up.....	56
Tab. 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter MR-LVEDVI und MR-LVESVI innerhalb der Gruppen im Langzeit-Follow-up.....	57
Tab. 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Perfusionskoeffizienten zu den jeweiligen Follow-up-Zeitpunkten innerhalb der Gruppen	58
Tab. 17: Mittelwerte mit Standardabweichungen, Minimum und Maximum der MLHFQ-Gesamtpunktezahl in beiden Gruppen	60
Tab. 18: Mittelwerte und Standardabweichung der physischen und emotionalen MLHFQ-Gesamtpunktezahl innerhalb der Gruppen	61
Tab. 19: Beobachtete Komplikationen während des postoperativen Krankenhaus- aufenthaltes und deren Verteilung auf die Gruppen	66
Tab. 20: Verteilung der Adverse Events innerhalb der Gruppen	67
Tab. 21: Tabellarische Übersicht vom Studiendesign Phase I und II.....	XXVI
Tab. 22: Ein- und Ausgang Arzt-Patienten-Befragung.....	XXVII

Abkürzungsverzeichnis

ACE	- Angiotensin-Converting-Enzym
AE	- Adverse Events
AK	- Antikörper
AMG	- Arzneimittelgesetz
AP	- Angina pectoris
AT-1	- Angiotensin-1
ATP	- Adenosintriphosphat
CABG	- Coronary Artery Bypass Grafting
CHF	- Congestive Heart Failure
CRF	- Case Report Form (Prüfbogen)
CT	- Computertomographie
CTC	- Common Toxicity Criteria
EKG	- Elektrokardiographie
EuGMP	- European Good Manufacturing Practice
FACS	- Fluorescence Activated Cell Sorting
FU	- Follow-up
G-CSF	- Granulozyten-stimmulierender Faktor
GLP	- Good Laboratory Practice
GMP	- Good Manufacturing Practice
HLM	- Herz-Lungen-Maschine
HMG-CoA	- 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
ITS	- Intensivstation
KHK	- Koronare Herzkrankheit
LVEDD	- Leftventricular Enddiastolic Diameter
LVEDV	- Leftventricular Enddiastolic Volume
LVEDVI	- Linksventrikulärer Enddiastolischer Volumenindex
LVEF	- Leftsventricular Ejektion Fraction
LVESVI	- Linksventrikulärer Endsystolischer Volumenindex
LZFU	- Langzeit-Follow-up
MACE	- Major Adverse Cardiac Events
MLHFQ	- Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
MRT	- Magnetresonanztomographie

NYHA	- New York Heart Association
PC	- Personal Computer
PCI	- Perkutane koronare Intervention
RIVA	- Ramus interventrikularis anterior
SAE	- Serious Adverse Event
SPSS	- Statistical Package for the Social Sciences
SVES	- Supraventrikuläre Extrasystolen
TAA	- Tachyarrhythmia absoluta
VEGF	- Vascular Endothelial Growth Factor
VES	- Ventrikuläre Extrasystolen
VHF	- Vorhofflimmern
WHO	- World Health Organisation

1. Einleitung

Laut des Statistischen Bundesamts starben allein 2007 in Deutschland 76.915 Menschen an den Folgen der chronisch ischämischen Herzkrankheit.¹ Damit ist die koronare Herzkrankheit (KHK) die häufigste Todesursache in Deutschland (siehe Tab. 1), gefolgt vom akuten Myokardinfarkt und der Herzinsuffizienz.

Es ist zu erwarten, dass bis zum Jahr 2020 die ischämische Herzkrankheit auch weltweit die häufigste Todesursache darstellen wird.²

Unter dem Begriff der „ischämischen Herzkrankheit“ werden Krankheitsbilder zusammengefasst, die auf einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Myokards beruhen. Dabei wird die Sauerstoffversorgung der Herzmuskulatur vor allem durch Stenosen im koronaren Gefäßsystem gedrosselt, was als Koronarinsuffizienz bezeichnet wird.

Der klinische Begriff „koronare Herzkrankheit“ (KHK) bezeichnet die durch Arteriosklerose der Herzkranzgefäße entstandene ischämische Herzkrankheit. Die dadurch bedingte Myokardischämie manifestiert sich in verschiedenen Erkrankungsbildern. Eine Form der Manifestation einer Myokardischämie ist die Angina pectoris, die sich durch das Auftreten eines thorakalen bzw. retrosternalen Druck- oder Engegefühls mit Ausstrahlung in Arme, Kiefer, Schultern oder Rücken auszeichnet. Als Ursache spielen körperliche und/oder psychische Belastungen eine Rolle, die zu einer Sauerstoffbedarfserhöhung des Myokards führen. Prinzipiell unterscheidet man die AP in eine stabile und in eine instabile Form. Bei der stabilen AP können die Beschwerden bei entsprechender Belastung reproduziert und durch Ruhe oder Gabe von Nitroglycerin sublingual schnell wieder gelindert werden. Die instabile AP wird durch neu, in Ruhe oder häufiger und intensiver auftretende AP-Anfälle charakterisiert, welche nur verzögert oder gar nicht auf die Gabe von Nitroglycerin ansprechen.³

Eine weitere Form der Manifestation einer Myokardischämie ist der Herzinfarkt. Ein Großteil der Myokardinfarkte entsteht im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit. Wie beinahe alle akuten Koronarsyndrome beim Menschen werden sie fast immer durch eine Minderdurchblutung in einem Herzkranzgefäß hervorgerufen, die auf eine atherosklerotische Veränderung der Gefäße mit zusätzlichen Blutgerinnseln („Koronarthrombose“) zurückzuführen sind und von einer krampfartigen Gefäßverengung (Koronarspasmus) begleitet sein können.^{4,5}

1. Einleitung

Das sich daraus entwickelnde Krankheitsbild hängt von der Schwere, der Lokalisation und der Dauer der Durchblutungsstörung des Herzmuskels ab.

Weiterhin können durch Myokardischämien, die im Bereich des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems des Herzens entstehen, Rhythmusstörungen ausgelöst werden. Der plötzliche Herztod ist ebenfalls eine mögliche Folge von Myokardischämien.

Tab. 1: Die 10 häufigsten Todesursachen 2007 in Deutschland
(Quelle: Statistisches Bundesamt Deutschland; www.destatis.de/Todesursachen)

ICD-10	Todesursache	Gestorbene ¹	
		Anzahl	Anteil in %
¹ Ohne Totgeborene und ohne gerichtliche Todeserklärungen.			
I25	Chronische ischämische Herzkrankheit	76 915	9,3
I21	Akuter Myokardinfarkt	57 788	7,0
I50	Herzinsuffizienz	49 970	6,0
C34	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	41 495	5,0
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	26 911	3,3
J44	Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	21 716	2,6
J18	Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	21 079	2,5
I11	Hypertensive Herzkrankheit	18 553	2,2
C18	Bösartige Neubildungen des Dickdarms	18 072	2,2
C50	Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma)	17 029	2,1

Für das Auftreten einer KHK wurde eine Reihe von Risikofaktoren gefunden, die sich additiv verstärken können. Zu den Hauptrisikofaktoren zählen der arterielle Hypertonus, Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämie, Lebensalter, genetische Belastungen und Diabetes mellitus. Als sekundäre Risikofaktoren können genannt werden die körperliche Inaktivität, Adipositas, erhöhte Serumentzündungswerte, Hyperhomozysteinämie, eine Thromboseneigung und Stress (Disstress).⁴

Das heutige Behandlungsschema der weit verbreiteten Erkrankung beruht, neben dem Risikofaktorenmanagement, lediglich auf einer Steigerung des Sauerstoffangebotes und einer Senkung des Sauerstoffbedarfs.⁶

Das Risikofaktorenmanagement besteht insbesondere in der Ausschaltung der Risikofaktoren Nikotin und Übergewicht sowie der optimalen Therapie der Hypertonie und des Diabetes mellitus. Regelmäßige körperliche Aktivität, Stressreduktion und diätetische Maßnahmen wie ballaststoffreiche Kost mit möglichst geringem Anteil an ungesättigten Fetten und geringem Cholesteringehalt verbessern die Prognose.

Bei bestehender Hypertriglyceridämie kann durch Gewichtsabnahme sowie durch den Verzicht auf Alkohol und schnell verfügbaren Kohlenhydrate eine Senkung dieses Risikofaktors erreicht werden.⁷

Die medikamentöse Therapie besteht gemäß den aktuellen Leitlinien aus der Behandlung und Prophylaxe der Angina pectoris. Nitrate wirken sich auf die Symptomatik der Angina pectoris günstig aus, da sie die Vor- und Nachlast des Herzens reduzieren und somit den myokardialen Sauerstoffverbrauch senken.^{7, 8}

Weiterhin sind Beta-Rezeptorenblocker und Kalziumkanalblocker zur Behandlung der Angina pectoris indiziert. Beta-Rezeptorenblocker hemmen die Katecholaminwirkung auf das Herz und reduzieren dadurch die Herzfrequenz, Blutdruck und Kontraktilität, was ebenfalls zu einer Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfes führt. Kalziumkanalblocker erzielen insbesondere durch die Verringerung der Nachlast und der Kontraktilität eine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik bei der Behandlung der Angina pectoris.^{7, 8}

Zur Sekundär- und Tertiärprophylaxe sollten alle Patienten mit einer KHK zusätzlich mit den antithrombotisch wirkenden Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden. Als Mittel der ersten Wahl dient Acetylsalicylsäure, welches aber beim Auftreten von Unverträglichkeiten und Kontraindikationen durch Clopidogrel ersetzt werden kann. Weiterhin wird gleichzeitig eine cholesterinsenkende Therapie mit HMG CoA-Reduktasehemmern (Statine) als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Sie senken das kardiovaskuläre Risiko und reduzieren nachweislich die Sterblichkeit der Patienten mit KHK.⁹ Zusätzlich werden ACE-Hemmer bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und bei Myokardinfarkt-bedingter Linksherzinsuffizienz empfohlen, da sie die Senkung der Morbidität und Sterblichkeit dieser Patienten belegen.¹⁰ Bei einer Unverträglichkeit von ACE-Hemmern sollen AT-1-Rezeptorantagonisten eingesetzt werden.⁸

Revaskularisierende Maßnahmen sind indiziert, wenn die Angina pectoris medikamentös nicht beherrschbar ist bzw. es sich um das Vorliegen einer instabilen Angina pectoris handelt. Hierbei unterscheidet man zwischen einer minimalinvasiven Vorgehensweise, der PCI, und der koronaren Bypass-Operation als Maximalvariante. Die Ergebnisse der diagnostischen Koronarangiographie und die Gesamtsituation des Patienten entscheiden über das zu wählende Verfahren.

Laut den deutschen Leitlinien zur Therapie der KHK richtet sich die Indikation zur Koronarintervention nach der Anzahl, Lage und Morphologie der Stenosen, der linksventrikulären Funktion, Symptomatik, Ischämiezeichen und Prognose des Patienten. Darüber hinaus müssen signifikante Stenosen ($> 70\%$ Gefäßdurchmesser) eines oder mehrerer Koronargefäße vorliegen, die ein relevantes Myokardareal versorgen.⁷

Verbunden mit einem erhöhten Risiko ist die Koronardilatation auch bei Dreigefäßerkrankungen und/oder hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion möglich. Weiterhin besagen die Leitlinien, dass alle Koronarinterventionen unter abgesprochenem kardiochirurgischen Stand-by erfolgen müssen und die Patienten anschließend für mindestens 24 Stunden sorgfältig überwacht werden. Liegt eine instabile Angina pectoris oder eine Risikosituation vor, ist für die Koronarintervention eine strikte OP-Bereitschaft nötig.⁷

Die chirurgische Behandlung durch eine aortokoronarer Bypass-Operation ist laut den Leitlinien Therapie der Wahl, wenn eine signifikante ($\geq 50\%$) linkskoronare Hauptstammstenose und/oder eine Mehrgefäßerkrankung mit hochgradigen proximalen Stenosen ($\geq 70\%$) vorliegt.⁷

Neben den leitliniengerechten Therapiesäulen der KHK wird zurzeit die Therapie mittels Stammzelltransplantation erforscht. Diese hat vor allem das Ziel den Folgen eines Myokardinfarkts entgegenzuwirken und somit über eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion und einer Revaskularisation die koronare Herzkrankheit zu therapieren.

Das Hauptproblem nach einem Myokardinfarkt ist das so genannte Remodeling, bei dem sich die Struktur, Größe und Form des Ventrikels beginnen zu verändern. Dies ist ein entscheidender Faktor für das Auftreten einer Herzinsuffizienz als Folge des Infarktes.¹¹ Der segmentale Verlust an kontraktile Masse führt in der Regel bei großen transmuralen Infarkten innerhalb der ersten Woche zur Dehnung und Ausdünnung des Infarktgebietes, was auch als Expansion bezeichnet wird.^{12, 13}

Patienten mit Infarktexpansion besitzen eine höhere Prädisposition für das Auftreten von Aneurysmen, Myokardrupturen und für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz.^{14,15,16} An die Infarktexpansion schließt sich eine fortlaufende Erweiterung des nichtinfarzierten Ventrikelabschnittes an, die abhängig von der Größe des Infarktes, von der ventrikulären Wandbelastung und von der Infarktteilung ist.¹³

1. Einleitung

Die größte Wandbeanspruchung im infarzierten Ventrikel liegt an der Grenze zwischen infarziertem und nichtinfarziertem Myokard.¹³

Die Dilatation des Ventrikels dient als Kompensationsmechanismus bezüglich der Dysfunktion des Ventrikels, um das Schlagvolumen trotz abnehmender Ejektionsfraktion aufrechtzuerhalten.¹⁷

Als weiterer Pathogenitätsfaktor setzen eine Hypertrophie und Fibrose des verbleibenden nichtinfarzierten Restmyokards ein. Hierdurch wird zunächst die Kontraktionskraft gesteigert und die Wandspannung gemindert.

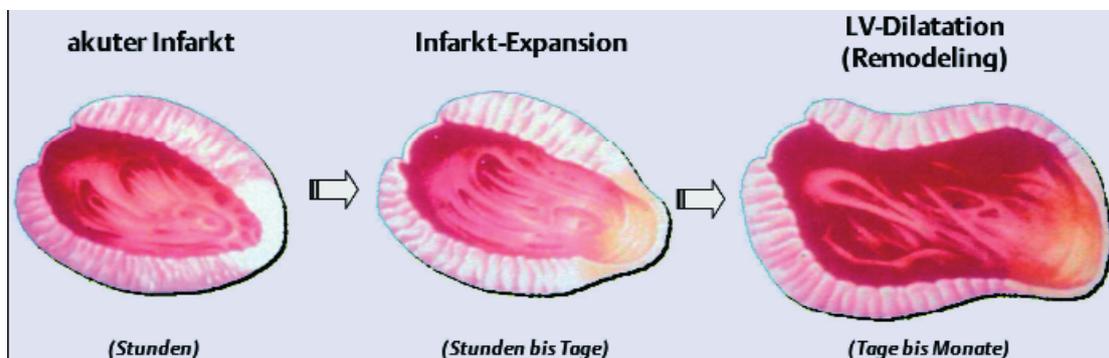


Abb. 1: Schema des linksventrikulären Remodeling nach Myokardinfarkt

(Quelle: V. Schächinger, B. Assmus, A.M. Zeiher. Die Herzfunktion wieder regenerieren?

Stammzelltherapie bei ischämischer Herzkrankheit. *Kliniker* 2004; 33(3):68-73)

Trotz modernster Therapie mit Medikamenten und schneller Revaskularisation mittels Herzkatheter oder ACVB-OP kann die Herzinsuffizienz nur unzureichend verhindert werden. Das Herz ist nicht in der Lage sich vollständig zu regenerieren und den Gewebsverlust funktionsgerecht zu ersetzen. Eine dauerhafte Wiederherstellung des Myokards im Infarktgebiet und der Herzleistung ist mit der derzeitigen Standardtherapie (Medikamente, interventionelle Verfahren, Bypass-Operation) nach einem Herzinfarkt nicht möglich.

1.1 Entwicklung der myokardialen Stammzelltherapie

Aufgrund der fehlenden Selbstregeneration des Herzens nach Infarkt und der unbefriedigenden Ergebnisse der Standardtherapie hat die myokardiale Regeneration mittels Stammzellen in den letzten Jahrzehnten großes Interesse geweckt.^{18, 19} Dabei stellt sich die Frage, welche Stammzellen für die kardiale Regeneration am besten geeignet sind. Am Anfang der Forschungen transplantierte man autologe Skelettmyoblasten ins Herz, die die Fähigkeit besitzen, sich in Skelettmuskelzellen zu differenzieren.²⁰⁻²³

Zunächst zeigte sich ein positiver Effekt auf die linksventrikuläre Herzfunktion in Rattenmodellen und in Pilotstudien.^{24, 25} Doch dann traten lebensbedrohliche Arrhythmien auf, deren Ursache die fehlende Expression von Connexinen (Gap junctions) war. Dadurch kam es nicht zu einer elektromechanischen Kopplung zwischen den transplantierten Skelettmuskelzellen sowie zwischen den residenten kardialen Zellen und den Skelettmuskelzellen.^{26, 27}

Wesentlich vielseitiger und flexibler sind embryonale Stammzellen, welche aber in Deutschland nur eingeschränkt zur Verfügung stehen. Nach dem deutschen Embryonenschutzgesetz ist es verboten, menschliche Embryonen für Forschungszwecke herzustellen, zu klonen oder zu zerstören. Das Stammzellgesetz sieht vor, dass nur an importierten embryonalen Stammzellen unter Berücksichtigung zahlreicher Auflagen geforscht werden darf. Seit dem 11. April 2008 dürfen Stammzellen, die vor dem 1. Mai 2007 gewonnen wurden, nach Deutschland importiert werden.

Neben den embryonalen Stammzellen haben auch die adulten (somatischen) Stammzellen ein gewisses Potential zur Differenzierung und sind somit ebenfalls von Interesse für die regenerative Medizin.²⁸

Die Hauptquelle für adulte Stammzellen ist das Knochenmark. Zu diesen somatischen Vorläuferzellen gehören hämatopoetische Stammzellen, endotheliale Progenitorzellen, mesenchymale Stammzellen und so genannte *side-population* Zellen (Erläuterungen siehe 1.2). Diese vom Knochenmark abstammenden Zellen zeigen eine Expression von endothelialen und kardiomyogenen Oberflächenmarker anhand derer sie selektiert werden können.²⁹

Gegen Ende der neunziger Jahre beobachtete die erste Forschergruppe das Potential von zirkulierenden Progenitorzellen aus dem Knochenmark zur Neovaskularisation und myogenen Differenzierung.³⁰

Weitere Wissenschaftler beobachteten nachfolgend ebenfalls dieses Potential.^{31, 32} Seitdem sind weiterhin Untersuchungen zur Differenzierung der Knochenmarkstammzellen am Herzen veröffentlicht worden, die zur Verbesserung der Herzfunktion nach Myokardinfarkt führten.³³⁻³⁵

1.2 Adulte Stammzellen

Stammzellen sind Körperzellen, die sich noch nicht differenziert haben. Das heißt, sie liegen noch nicht in einer Form vor, die sie für ihre Verwendung im Organismus spezialisiert, vielmehr ist ihre spätere Verwendung noch offen.

Stammzellen sind in der Lage, ständig neue, organspezifische Tochterzellen zu erzeugen und sich dabei selbst zu erhalten. Im Laufe der Embryogenese verlieren die Stammzellen ihr Entwicklungspotential, so dass letztendlich die sogenannten fetalen und adulten Stammzellen entstehen.

Bis heute konnten in mehr als 20 Organen und Organsystemen, wie unter anderem in Knochenmark, Blut, Herz und Leber, adulte Stammzellen nachgewiesen werden. Sie haben die Aufgabe, lebenslang unterschiedliche organspezifische Ersatzzellen zu produzieren.

Adulte Stammzellen lassen sich in endotheliale, hämatopoetische und mesenchymale Stammzellen sowie in Side-Population-Zellen und gewebeständige Stammzellen unterscheiden. Die einzelnen Zellen haben ein unterschiedliches Spektrum an Fähigkeiten.

Endotheliale Progenitorzellen (Angioblasten) können sich in reife Endothelzellen differenzieren und bilden Kollateralgefäße in ischämischen Geweben aus.³⁶⁻³⁹

Mesenchymale Knochenmarkstammzellen haben neben der Fähigkeit zur Differenzierung in Knorpel-, Knochen- und Fettzellen⁴⁰ auch das Vermögen sich in Kardiomyozyten und vaskuläre Zellen zu transdifferenzieren.^{41, 42}

Hämatopoetische Stammzellen des Knochenmarks hingegen differenzieren sich im Vergleich dazu kaum zu Kardiomyozyten.⁴³ Sie können zwar Kardiomyozyten durch Zellfusion formen, aber sie führen nicht zu einer Transdifferenzierung.⁴⁴⁻⁴⁶

1. Einleitung

Die myokardiale Regeneration nach Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen ist hauptsächlich die Folge der von ihnen hervorgerufenen Neovaskularisation und der Reduktion von Apoptose.^{47, 48}

Die neu geformten Gefäße in der Infarktregion resultieren aus den transplantierten Stammzellen und den residenten Zellaktionen.⁴⁸ Dadurch kommt es zur Rettung von sogenanntem „hibernating“ (winterschlafendem) Myokard im Infarkttrandgebiet, was wiederum zu einer funktionellen Verbesserung der Wandbewegung führt.

Bei der Erforschung der Stammzellen konnte eine weitere Untergruppe identifiziert werden, die sogenannte „Side-Population-Zellen“ (Nebenpopulationszellen), kurz SP-Zellen. Diese Zellen besitzen die Fähigkeit, die Farbstoffe Hoechst 33342 und Rhodamin aktiv mit Hilfe eines ATP-bindenden Transporters aus der Zelle auszuschleusen. Durch diese Eigenschaft bilden sie eine Nebenpopulation in der FACS-Analyse.⁴⁹ SP-Zellen werden neben dem Knochenmark in vielen Gewebearten gefunden, so dass es Hinweise gibt, dass sie mit gewebeständigen Stammzellen identisch sind.⁵⁰ Interessanterweise können sich SP-Stammzellen auch zu Kardiomyozyten und Endothelzellen differenzieren.²⁹

Weitere Mechanismen, die ebenfalls im Zusammenhang mit der Regeneration stehen, sind Aktionen von Rezeptoren des sogenannten „steel factor“ oder „stem cell factor“ c-kit. Dieser Rezeptor induziert eine zusätzliche Progenitorzellbereitstellung nach einem Infarkt und führt so ebenfalls zu einer Verbesserung der Perfusion und der Herzfunktion.⁵¹

Insgesamt zeigten klinische Untersuchungen eine wichtige Rolle für zirkulierende Vorläuferzellen hinsichtlich der Neovaskularisation und in geringerem Maße für den Ersatz myokardialer Zellen nach Transplantation von Stammzellen in das Herz

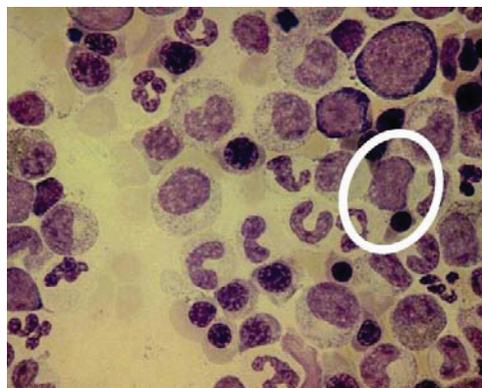


Abb. 2: Stammzellen im Knochenmark

(Quelle: Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, Universität Rostock)

1.3 Isolationsverfahren und Applikationsmethoden

Die Herstellung von Zelltherapieprodukten ist nach dem Arzneimittelgesetz geregelt und unterliegt strengen Auflagen. Für die Aufarbeitung der Stammzellen sind Reinraumbedingungen und ein hoher GLP/GMP-Standard erforderlich.

Bei dem GMP-Standard handelt es sich um Richtlinien zur Qualitätssicherung der Produktionsabläufe und -umgebung bei der Herstellung von Arzneimitteln, Wirkstoffen und Medizinprodukten. Die GLP legt den organisatorischen Ablauf und die Bedingungen, unter denen Laborprüfungen geplant, durchgeführt und überwacht werden, fest.

Stammzellen können bis zu einem gewissen Volumen direkt in den Herzmuskel eingebracht werden, wobei die Applikation von endo- wie auch von epikardial erfolgen kann (siehe Abb.3).

Viele Studiengruppen verwenden zurzeit den immunomagnetischen Zellseparationsprozess zur Anreicherung von Zellen mit CD133⁺ oder CD34⁺ Oberflächenmarkern. Diese primären CD133⁺-Stammzellen des Knochenmarks wurden über einen langen Zeitraum erfolgreich bei der hämatopoetischen Knochenmarktransplantation im Bereich der Hämatologie/Onkologie genutzt. Des Weiteren haben sie in präklinischen Studien gezeigt, dass sie die Fähigkeit zur kardiovaskulären Differenzierung besitzen.⁴⁸ Auch ein höherer Reinigungsgrad der Zellsuspension führte zu spezifischeren Effekten nach der intramyokardialen Transplantation.

Andere klinische Studien verwendeten die CD34⁺ Stammzellenselektion oder ungereinigte mononukleäre Zellen des Knochenmarks.

Gegenwärtig können die Effekte der intramyokardial transplantierten Knochenmarkstammzellen keinen spezifischen zellulären Subpopulationen zugeschrieben werden, aber es zeigt sich eine starke Übereinstimmung zwischen der Sicherheit und der dosisabhängigen Wirksamkeit.⁵²⁻⁵⁵

Bei der intrakoronaren Stammzellinfusion wird mittels temporärer Ballonokklusion des arteriellen Infarktgefäßes über einige Minuten die Knochenmarkzellpopulation distal in das Infarktgefäß mit geringem Fluss appliziert (siehe Abb. 3). Hierbei handelt es sich um die bisher am meisten praktizierte klinische Applikation, besonders nach akutem Myokardinfarkt.^{56, 57}

1. Einleitung

Die Technik der selektiven Stammzellisolation und Anreicherung ist bereits sehr weit fortgeschritten (siehe 2.5.8). Zur Gewinnung von Stammzellen wird patienteneigenes (autologes) Knochenmark aufgrund der besseren Verträglichkeit bevorzugt.

Die besten Ergebnisse bezüglich der Zellmenge wurden bei der Gewinnung von Knochenmark aus dem Beckenkamm erzielt. Das Sternum wäre eine alternative Lokalisation zur Gewinnung von Knochenmark.

Neben der direkten Applikation von Stammzellen gibt es weiterhin die Methode der Mobilisation von Knochenmarkstammzellen durch Zytokine. Das am erfolgreichsten verwendete Zytokin ist der Granulozyten-Kolonien stimulierende Faktor (G-CSF), durch den Stammzellen aus dem Knochenmark in die Blutzirkulation mobilisiert werden. Dieser Effekt wurde nach Herzinfarkten beobachtet und als Teil des Regenerationsprozesses interpretiert.^{58, 59, 35} Daraufhin wurde diese Möglichkeit der Regenerationsverstärkung als Therapieversuch diskutiert und die Wirkung in Tierexperimenten untersucht.^{60, 35} In den Versuchen zeigten sich funktionelle Myokardverbesserungen, aber auch Sicherheitsbedenken bezüglich möglicher Nebenwirkungen traten auf.

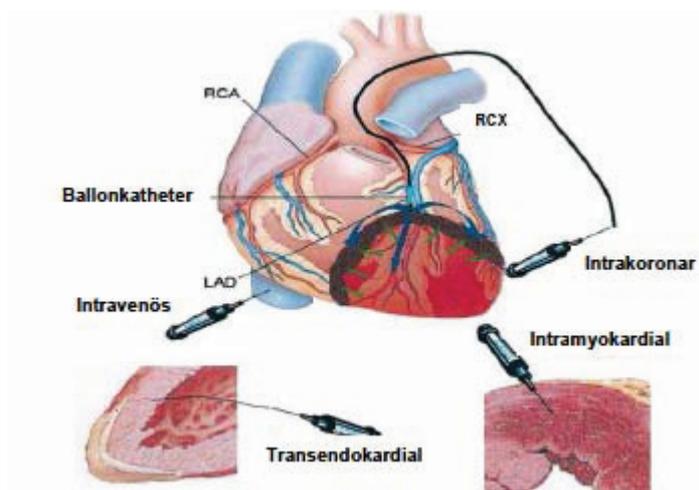


Abb. 3: Darstellung der transendokardialen, epikardial intramyokardialen, intrakoronaren und intravenösen Stammzellapplikation (nach Strauer et al.)⁵⁶

1.4 Nebenwirkungen der Stammzelltherapie

Über die Nebenwirkungen der Stammzelltherapie ist bisher nur wenig bekannt. Bei den bisher beobachteten Komplikationen handelt es sich vor allem um das Auftreten eines arrhythmogenen Potentials durch Skelettmyoblastentransplantation⁶¹ (z.B. ventrikuläre Tachykardien), durch VEGF induzierte Tumorbildungen⁶² (z.B. vaskuläre Tumoren) und intramyokardiale Kalzifizierungen nach Transplantation unselektierter Knochenmarkzellen.⁶³

Die Sicherheit der mesenchymalen Stammzelltherapie wird seit der Beobachtung von ausgedehnten Ossifikationen in diesem Zusammenhang ebenfalls kritisch betrachtet.⁶⁴

Bei der Mobilisation von Knochenmarkvorläuferzellen mittels Zytokinen (G-CSF) besteht ebenso Bedenken hinsichtlich der Sicherheit, da eine durch den G-CSF hervorgerufene Leukozytose inflammatorische Nebeneffekte erzeugt und in Verbindung mit einer Stentapplikation vermehrt Restenosen auftraten.^{35, 58}

Ein bakteriell oder viral infiziertes Punktat stellt gleichfalls ein Risiko dar, welches aber durch eine mikrobiologische Untersuchung vor der Injektion in das Myokard nahezu ausgeschlossen werden kann.

Bevor die Stammzelltherapie als unbedenklich eingestuft werden kann, müssen die möglichen Nebenwirkungen in Langzeituntersuchungen ausgeschlossen werden.

1.5 Die Rostocker Studie

2001 begann in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universitätsklinik Rostock die klinische Studie zur myokardialen Stammzelltherapie. Die Rostocker Arbeitsgruppe konzentriert sich auf die Transplantation von selektierten adulten Stammzellen direkt in den Herzmuskel im Rahmen einer indizierten Bypassoperation bei Patienten nach einem Myokardinfarkt. Beim Einschluss der Patienten in die Studie war darauf zu achten, dass das Infarktareal weder interventionell noch kardiochirurgisch anschlussfähig war.

Für die Transplantation wurden adulte Stammzellen mit dem Oberflächenantigen CD133 verwendet. CD133 wurde auf sehr frühen Stammzellen mit hoher Plastizität (Wandlungsfähigkeit) nachgewiesen und es gibt zahlreiche experimentelle Hinweise auf eine Schlüsselrolle der CD133⁺-Zellen, beispielsweise bei der Neubildung von Blutgefäßen.

Zwischen 2001 und 2003 wurden zunächst 15 Patienten im Rahmen einer Sicherheits- und Verträglichkeitsuntersuchung mit diesem Verfahren behandelt. Hierbei wurden innerhalb von 6 bis 18 Monate nach der Operation keine auf die Stammzellinjektion zurückzuführenden Komplikationen beobachtet, und es ergaben sich erste Hinweise auf eine Verbesserung der Herzdurchblutung und der Pumpleistung des linken Ventrikels.⁵²

Auf dieser Basis wurde 2003 eine kontrollierte Phase-II-Studie begonnen, bei der speziell die Langzeiteffektivität und die Sicherheit der myokardialen Stammzelltherapie beurteilt werden sollte.

Die 2007 durch Stamm et al. veröffentlichten Kurzzeitergebnisse der Phase 1 und 2 Patienten (6-18 Monate postoperativ) waren viel versprechend.

1.6 Zielstellung

Um einen dauerhaften Effekt der myokardialen Stammzelltherapie, bezüglich der linksventrikulären Funktionsverbesserung und der Sicherheit beurteilen zu können, war die Auswertung der Langzeitergebnisse von großer Bedeutung.

In dieser Arbeit erfolgt die Darstellung und Auswertung der Langzeitergebnisse der Phase-1- und Phase-2-Patienten der „Studie zur myokardialen Regeneration nach Stammzelltransplantation in Kombination mit einer Bypassoperation“ bis zu 5 Jahre postoperativ. Im Vordergrund stehen die Bewertung der Sicherheit und der mögliche dauerhafte funktionelle Vorteil der neuen Therapiemethode. Für die Beurteilung des Therapieerfolges werden die Ergebnisse der funktionellen Herzuntersuchungen wie Echokardiographie, Kardio-MRT, Perfusionsszintigramm und ein 24h-EKG herangezogen. Zusätzlich zu den funktionellen Parametern wird erstmals die subjektive Lebensqualität der Patienten in die Beurteilung des Therapieergebnisses mit einbezogen.

Folgende Fragen sollen mittels der Ergebnisse geklärt werden:

- Führt die intramyokardiale Injektion von autologen Knochenmarkzellen zu einer anhaltenden Verbesserung der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels nach einem Myokardinfarkt im Vergleich zu einer Kontrollgruppe?
- Welchen Einfluss hat eine autologe Knochenmarkzelltherapie auf das Remodeling nach einem Myokardinfarkt (endsystolische und enddiastolische Volumina)?
- Führt die autologe Stammzelltransplantation zu einer anhaltenden Verbesserung der Durchblutung des Infarktareals in der Langzeitbetrachtung?
- Ist die autologe Knochenmarkzelltherapie im Hinblick auf das Vorkommen von Arrhythmien, Kalzifizierungen des Myokards und auf maligne Entartung sicher?
- Hat die myokardiale Stammzelltherapie einen Einfluss auf die subjektive Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe?

2. Studiendesign und Methodik

Im Juni 2001 begann die myokardiale Stammzellstudie der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universität Rostock mit der Phase I der klinischen Prüfung, zur Untersuchung der Durchführbarkeit und Verträglichkeit der „intramyokardialen mesenchymalen Stammzelltransplantation zur Myokardregeneration bei Herzinsuffizienz“.

Unter einer klinischen Prüfung versteht man einen definierten wissenschaftlichen Versuchsansatz zur Untersuchung z.B. der Wirkung und Sicherheit eines Medikamentes. Die Phase I ist durch die Erstanwendung des Medikamentes am Menschen zur Prüfung von Sicherheit, Toleranzgrenzen oder Pharmakokinetik ohne Therapieziel charakterisiert.⁶⁵ In die Phase I wurden in einem Zeitraum von 22 Monaten 15 Patienten in Rostock eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit einer aortokoronaren Bypassoperation in Kombination mit einer Injektion von CD133⁺ Knochenmarkstammzellen aus autologem Knochenmarkaspirat behandelt. Eine Kontrollgruppe war in dieser Studienphase nicht vorgesehen.

Die Nutzen-Risiko-Abwägung der Phase I dient der Feststellung, ob die Substanz mit den bis dahin vorliegenden Untersuchungsergebnissen aus präklinischen Studien überhaupt am Menschen angewendet werden kann oder ob die potentiellen Risiken zu groß sind. Sollten die Ergebnisse der Phase I eine weitere Prüfung des Präparates rechtfertigen, so kann die nächste Phase (II) begonnen werden.

Das Ziel der Phase II ist es, zum einen an kleinen Patientenzahlen erste Hinweise zur Wirksamkeit des Medikamentes zu erhalten und zum anderen den optimalen therapeutischen Dosisbereich zu ermitteln. Diese Fragen müssen somit vor Beginn des 2. Studienabschnittes definiert und sukzessive abgearbeitet werden, denn auf der Grundlage dieser Studien wird die gesamte Phase III aufgebaut.⁶⁵

Um die Effektivität der Zelltherapie im Kontext der aortokoronaren Bypassoperation beurteilen zu können, begann 2003 eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie (Phase II). In dieser 2. Phase der Studie wurde parallel zur Stammzellgruppe eine Kontrollgruppe rekrutiert. Die Stammzellgruppe erhielt eine aortokoronare Bypassoperation in Kombination mit einer CD133⁺ Knochenmarkstammzellinjektion analog zur Phase I. Die Kontrollgruppe hingegen erhielt lediglich eine aortokoronare Bypassoperation als derzeitige Standardtherapie zur Behandlung einer schweren koronaren Herzkrankheit (KHK) bzw. eines Myokardinfarktes.

Damit war ein Vergleich der beiden Therapieformen (Standardtherapie vs. Stammzelltherapie) möglich, da beide Gruppen bis auf die Stammzellinjektion die gleiche Therapie erhielten.

Im Verlauf der Studie machte 2004 eine durch die EU bestimmte Gesetzgebung eine Anpassung des Arzneimittelgesetzes an die EU-Richtlinien notwendig.

Hierbei ging es um das Bestreben das AMG europaweit zu harmonisieren und die Handhabung für Planung, Durchführung und Ausschluss klinischer Prüfungen einheitlich zu regeln.⁶⁶ Die Anforderungen an klinische Studien waren dadurch deutlich gestiegen.

Diese Novellierung wurde in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt, da beide Phasen bereits vor dem 1. Mai 2004 (Inkraftsetzung) durch die Ethikkommission genehmigt wurden und somit nicht den neuen Bestimmungen unterlagen.

2.1 Patienten

In die Studie „Intramyokardiale CD 133⁺ Stammzelltransplantation zur Myokardregeneration bei Herzinsuffizienz“ wurden Patienten der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universität Rostock eingeschlossen. Sie wurden in erster Linie von der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock zugewiesen, aber es erfolgte auch eine Einweisung von umliegenden Krankenhäusern.

Bei allen Patienten lag eine koronare Herzkrankheit (NYHA II, III, IV) vor, die eine Indikation zur Bypassoperation darstellte. Hierfür mussten hämodynamisch relevante Koronarstenosen mit Beteiligung des Hauptstammes, des proximalen RIVA oder eine Dreigefäßerkrankung vorliegen (siehe 1.). Weiterhin war eine Bypassoperation indiziert bei begleitenden Herzklappenerkrankungen oder Herzwanderkrankungen (Aneurysmen). Diese Patienten wurden nach Genehmigung eines Sonderantrages ebenfalls mit einer Stammzelltransplantation behandelt. Da sie eine Sonderstellung einnehmen werden sie in dieser Arbeit nicht berücksichtigt (siehe 2.3.3).

In Phase I wurden 15 Patienten und in der laufenden Phase II 40 Patienten im Alter von 41 bis 84 Jahre eingeschlossen. Bei den 40 Phase-II-Patienten handelte es sich um Patienten, die sich bis Oktober 2007 bereits im 2-5-Jahres-Follow up befanden. 20 der 40 Patienten gehören zur Stammzellgruppe und die anderen 20 Patienten zur Kontrollgruppe.

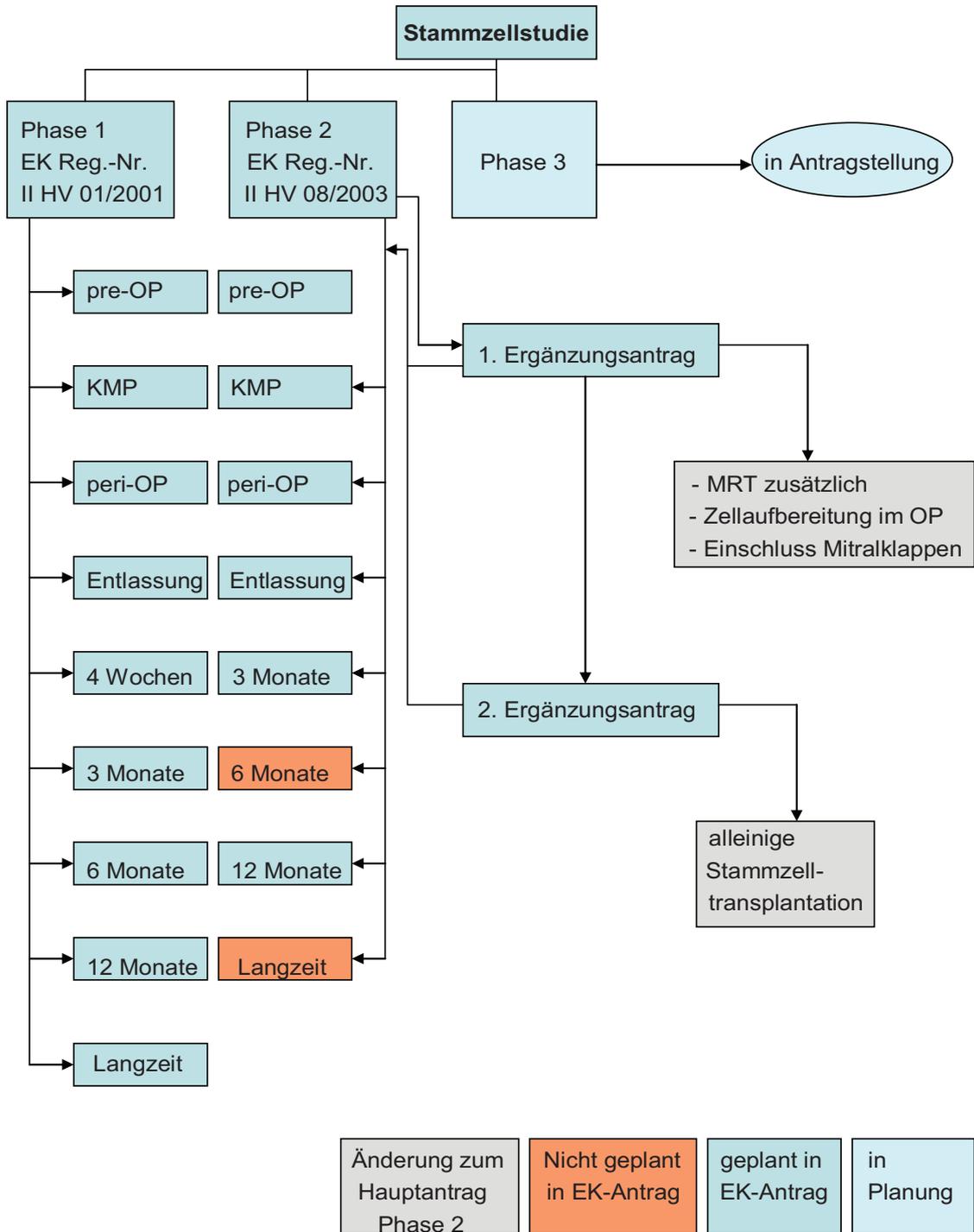


Abb. 4: Übersicht der Studienphase und deren Aufbau einschließlich der Ergänzungsanträge

2.2 Aufklärung und Einverständniserklärung

Vor Beginn der Behandlung wurden alle Patienten ausführlich über das Ziel der klinischen Studie in schriftlicher (Aufklärungsbogen siehe 7.3.1) und mündlicher Form aufgeklärt. Mögliche Komplikationen und Nutzen der Therapie sowie zusätzliche Risiken wurden mit den Patienten besprochen. Zusätzliche Risiken der Stammzelltherapie in dieser Studie sind:

- Komplikationen bei Knochenmarkentnahme (Infektion, Blutverlust, Einblutung in das umliegende Gewebe, Nervenläsion)
- Einblutung in das Myokard bei Injektion der Stammzellen
- Herzrhythmusstörungen
- Allgemeine Infektion oder durch Injektion verursachte Infektion
- Nicht organtypische Differenzierung der injizierten Stammzellen (z.B. Neoplasien, Kalzifikationen)

Die Patienten gaben daraufhin bei Teilnahmebereitschaft mittels Unterschrift ihre Einwilligung, die sie während der gesamten Zeit der Studie ohne Angabe von Gründen jederzeit widerrufen konnten. Für alle Teilnehmer wurde vor Beginn der Studie eine zusätzliche Versicherung für klinische Studien abgeschlossen. Eine Vergütung für ihre Teilnahme erhielten die Patienten nicht. Die Aufklärungsgespräche beinhalteten folgende Punkte:

- Hintergrund, Ziele und Bedeutung der Studie
- Forschungsaspekt der Studie (Darstellung der Wissenslücke)
- Größe der Studie (Patientenzahl) und Studiendesign
- Behandlungsablauf im Rahmen der Studie einschließlich des zeitlichen Aufwandes für die Nachuntersuchungen
- Diagnostische Maßnahmen im Rahmen der Studie
- Mögliche Risiken (medizinische und zusätzliche Kosten)
- Mögliche Vorteile, Versicherung, Datenschutz
- Freiwilligkeit der Teilnahme und Möglichkeit, jederzeit das Einverständnis zu widerrufen mit der Garantie, keinerlei nachteiliger Folgen
- Studienabbruchmöglichkeit durch den Arzt bzw. der Gesamtstudie
- Kontaktpersonen

Beide Phasen wurden von der Ethikkommission der Universität Rostock geprüft und genehmigt.

2.3 Studienkriterien

Zur Aufnahme in die Studie mussten die Patienten bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Diese Kriterien wurden vor Beginn der Studie definiert und waren für jeden einzuschließenden Patienten zu prüfen.

2.3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien Phase I

Als Einschlusskriterien für Patienten in die Phase I wurden die in Tab. 2 aufgeführten Punkte definiert. Im Gegensatz dazu wurden die Patienten die die Ausschlusskriterien erfüllten nicht in die Phase I der Studie aufgenommen (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Einschluss- und Ausschlusskriterien Phase 1

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">▪ Patienten mit einem 10 Tage bis 6 Monate alten Herzinfarkt, regionaler Kontraktionsstörung und Indikation zur operativen Revaskularisation	<ul style="list-style-type: none">▪ Frauen im gebärfähigen Alter mit unwirksamer Kontrazeption
<ul style="list-style-type: none">▪ Vorliegen eines definierten Infarktareals, welches echokardiographisch eindeutig zu vermessen ist	<ul style="list-style-type: none">▪ schwerwiegende internistische Begleiterkrankungen
<ul style="list-style-type: none">▪ Infarktareal weder interventionell noch kardiochirurgisch anschlussfähig	<ul style="list-style-type: none">▪ voroperierte Herzen
<ul style="list-style-type: none">▪ Alter \geq 18 Jahre (Volljährigkeit)	<ul style="list-style-type: none">▪ psychiatrische Begleiterkrankungen
<ul style="list-style-type: none">▪ Aufklärung und Einwilligung des Patienten	<ul style="list-style-type: none">▪ Ablehnung der Teilnahme oder einer weiteren Teilnahme
	<ul style="list-style-type: none">▪ eingeschränkte mentale Beurteilungsfähigkeit
	<ul style="list-style-type: none">▪ Komplikationen durch aortokoronare Bypass-Operation

2.3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien Phase II

Für den Einschluss bzw. Ausschluss in die Phase II der Studie galten die in Tab. 3 aufgeführten Kriterien.

In einem Ergänzungsantrag im Rahmen der Phase II wurden mehrere Modifikationen der laufenden Studie beantragt und daraufhin genehmigt.

Ein wesentlicher Punkt war die Aufnahme von Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und Insuffizienz der Mitralklappe in die laufende Studie (Phase II). Diese Patienten sollten neben der Stammzellinjektion und Bypassanlage auch einen Klappenersatz erhalten. Die Auswertung der Ergebnisse der Klappenpatienten wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Weiterhin erfolgten die Genehmigung einer zusätzlichen Untersuchung der Stammzellpatienten mittels eines Kardio-MRT und die Zustimmung zur intraoperativen Stammzellaufbereitung.

Tab. 3: Einschluss- und Ausschlusskriterien Phase 2

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">▪ koronare Herzerkrankung mit Indikation zur aortokoronaren Bypassoperation	<ul style="list-style-type: none">▪ Notfalloperation
<ul style="list-style-type: none">▪ eingeschränkte linksventrikuläre Funktion nach akutem Myokardinfarkt oder ischämische Kardiomyopathie	<ul style="list-style-type: none">▪ wesentliche Nebenerkrankungen (z.B. neurologische Erkrankungen, terminale Niereninsuffizienz, Z.n. Organtransplantation)
<ul style="list-style-type: none">▪ Kombinationseingriff bei gleichzeitig vorliegendem Klappenvitium (Ergänzungsantrag Phase 2)	<ul style="list-style-type: none">▪ maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen in der Anamnese
<ul style="list-style-type: none">▪ Einwilligung des Patienten	<ul style="list-style-type: none">▪ eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit oder fehlende Einwilligung
<ul style="list-style-type: none">▪ Alter \geq 18 Jahre (Volljährigkeit)	

2.3.5 Abbruchkriterien

In der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes heißt es: „Ärzte müssen den Versuch abbrechen, sobald sich herausstellt, dass das Risiko den möglichen Nutzen übersteigt.“⁶⁷ Dem entsprechend erfolgte ein Studienabbruch, sobald einer der folgenden Abbruchkriterien erfüllt wurde:

- Statistisch nachweisbar vermehrte Komplikationen der CTC Klasse III (Nebenwirkungen gemäß Common Toxicity Criteria Version 2.0 vom 30.04.1999, Tab. 4)
- Abbruch bei Komplikationen Grad III oder IV bei 2 von 6 Patienten

Tab. 4: Kardiovaskuläre Nebenwirkungen laut CTC
(Common Toxicity Criteria) Version 2.0 vom 30.4.99 als Dosisfindungs- und Studienabbruchkriterien

	I	II	III	IV
Ventrikuläre Arrhythmien (VT, Bigeminus, Trigeminus)	Asymptomatisch, keine Behandlung notwendig	Symptomatisch, keine Behandlung notwendig	Symptomatisch, Behandlung erforderlich	Lebensbedrohlich (z.B. Arrhythmien i. Z. mit CHF, Hypotension, Synkopen, Schock)
Kardiale Ischämie/ Infarzierung	unspezifische T-Wellenabflachung oder Veränderung	Asymptomatische ST und T Wellen Veränderungen, die auf eine Ischämie schließen lassen	AP oder Anhalt für Infarzierung	Akuter Infarkt
LV-Funktion*	Asympt. Abfall der Ruheauswurfraction von $\geq 10\%$ aber $\leq 20\%$ des Ausgangswertes, Verkürzungsfraktion $\geq 24\%$ aber $\leq 30\%$	Asymptomatisch, aber anhaltende EF unter LLN, oder Abfall der Ruhe EF $\geq 20\%$ des Ausgangswertes, $\leq 24\%$ Verkürzungsfraktion	Therapie-reagible CHF	Schwere oder therapie-refraktäre CHF oder die Notwendigkeit von Intubation
Myokarditis	-	-	CHF therapie-reagibel	Schwere oder therapie-refraktäre CHF
Perikarderguß/ Perikarditis	Asymptomatischer Erguß ohne Therapie-relevanz	Perikarditis (Auskultatorisch, EKG-Veränderungen u./o. Brustschmerzen)	Physiologische Folgen	Tamponade, Drainage oder Fensterung nötig
Periphere oder zentrale Ischämie	-	Kurze ischämische Episode die kein chirurgisches / interven. Vorgehen verlangt und kein permanentes Defizit hinterlässt	Chirurgisches/ Interven. Vorgehen erforderlich	Lebensbedrohliches oder permanentes funktionales Defizit

* definiert durch die üblichen Kriterien der postoperativen Intensivüberwachung

2.4 Studienaufbau

Vor und nach der Operation wurden mehrere Untersuchungen zur Gewinnung von funktionellen Parametern durchgeführt. Diese Untersuchungsergebnisse dienen zur objektiven Beurteilung des Therapieergebnisses.

Neben den funktionellen Parametern aus der Klinik wurden auch Parameter erfasst, die durch Befragungen von Patienten und Hausärzten ermittelt werden konnten. Dies erfolgte mit Hilfe von selbst erarbeiteten Fragebögen und öffentlich zugänglichen Fragebögen zur Lebensqualität (siehe 2.6).

2.4.1 Studiendesign

Nach erfolgter Aufklärung und Einwilligung der Patienten wurde entsprechend dem Studiendesign die festgelegten Untersuchungen (siehe Tab. 21 im Anhang) eingeleitet. Sowohl Stammzellpatienten als auch Kontrollpatienten erhielten diese Untersuchungen innerhalb von 1-7 Tagen vor der geplanten Bypass-Operation. Den Patienten der Stammzellgruppe wurde einen Tag vor der Operation Knochenmark aus dem Beckenkamm entnommen. Unmittelbar danach erfolgte im hämatologischen Labor die Stammzellisolation (Vorgehen bei Knochenmarkaspiration und Zellisolation siehe 2.5.7 und 2.5.8).

Am Operationstag erhielten beide Gruppen die geplante Bypassversorgung. Bei der Verumgruppe wurden nach Anlage der Bypässe die autologen Stammzellen ins Perinfarktgewebe injiziert (siehe 2.5.9).

Postoperativ befanden sich die Patienten für einige Stunden im Aufwachraum. Danach wurden sie für einen Tag auf der Intensivstation überwacht, bevor sie wieder auf die Normalstation verlegt wurden. Im Anschluss an die Entlassung erfolgte eine dreiwöchige stationäre Anschlussheilbehandlung.

Zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus wurden erneut Untersuchungen entsprechend Tab. 21 durchgeführt.

Nach 3-6 Monaten erfolgte die Einbestellung der Patienten für das erste Follow-up. Hierbei beschränkte man sich auf ein transthorakales Echokardiogramm und eine Thallium-Perfusionsszintigraphie des Myokards als Nachuntersuchungen.

Das gleiche Schema wiederholte sich beim zweiten Follow-up nach einem Jahr postoperativ.

Zur Beurteilung der Langzeitergebnisse und etwaiger Nebenwirkungen bzw. unerwünschter Ereignisse (Adverse Events), die im Zusammenhang mit der Stammzelltherapie stehen könnten, wurden noch einmal alle Patienten nacheinander in die Klinik einbestellt und einem ausführlicherem Langzeit-Follow-up (2-5 Jahre) unterzogen. Zunächst wurde die aktuelle NYHA-Klassifikation als subjektiver Parameter für die Leistungsfähigkeit des Patienten beurteilt. Weitere Untersuchungen zu diesem Zeitpunkt waren eine transthorakale Echokardiographie und eine Thallium-Perfusionsszintigraphie sowie ein Kardio-MRT.

Zusätzlich zu den bisherigen Follow-up-Untersuchungen erfolgte die Auswertung eines 24h Langzeit-EKG's und erstmals wurde eine CT-Untersuchung eingesetzt (siehe 2.5.5).

Zur Erfassung häufiger Komplikationen nach Herzoperation (MACE) oder anderer unerwünschter Ereignisse (Adverse Events), die im Zusammenhang mit der Therapie stehen könnten, wurden die Patienten und die behandelnden Hausärzte bzw. Kardiologen schriftlich befragt (siehe 2.7).

Mittels eines speziell für Patienten mit Herzinsuffizienz entwickelten Fragebogens (MLHFQ) wurde die Lebensqualität der Patienten erfasst. Die Lebensqualität ist ein weiterer wichtiger Parameter zur Einschätzung des Erfolges der Therapie. Diesen „Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire“⁶⁸ erhielten alle Patienten im Rahmen der Langzeituntersuchungen (genauere Ausführungen zum Inhalt, Aufbau und Auswertung unter 2.6).

2.4.2 Datenaufnahme

Die Erfassung und Dokumentation der Daten erfolgte mittels Erhebungsbögen (CRF's), in denen entsprechend dem Studienprotokoll die erforderlichen Prüfdaten jedes Patienten festgehalten wurden. Die Bögen wurden für jeden Studienpatienten vom behandelnden Arzt ausgefüllt.

Zur weiteren Dokumentation und Auswertung erfolgte die Eingabe der Daten aus den CRF's in eine Excel-Tabelle. Hierbei wurden gleichzeitig die qualitativen Daten (verbale Befunde) für die statistische Auswertung verschlüsselt.

Bei der Langzeitnachuntersuchung wurden erstmals Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität und möglicher Adverse Events verwendet, die die Patienten beantworten mussten.

2. Studiendesign und Methodik

Um nachhaltig eine hohe Beteiligungsquote bei der Beantwortung der Lebensqualitätsfragebögen zu erhalten, wurden zu Weihnachten 2006, an alle Patienten, die MLHFQ-Fragebögen und Adverse-Events-Fragebögen verschickt.

Die Hausärzte der Patienten erhielten zur gleichen Zeit einen Brief mit Fragen zum gesundheitlichen Verlauf und erneuten Krankenhausaufenthalt der Patienten seit der Bypassoperation in der Klinik für Herzchirurgie der Universität Rostock.

2.5 Untersuchungsparameter und Gerätetechnik

Die folgenden Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit den entsprechenden Fachdisziplinen (Klinik für Innere Medizin, Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Klinik für Nuklearmedizin) innerhalb der Universitätsklinik Rostock durchgeführt und ausgewertet.

2.5.1 Koronarangiographie

Die Angiographie der Herzkranzgefäße wurde in der Klinik für Innere Medizin der Universitätsklinik Rostock durchgeführt.

Mittels dieser Untersuchung wurden der Offenheits- bzw. Verschlussgrad der Koronarien und die linksventrikuläre Funktion in Prozent beurteilt. Dementsprechend konnte dann die Notwendigkeit und das Ausmaß der Bypassversorgung eingeschätzt und die Indikation zur OP gestellt werden.

2.5.2 Echokardiographie

Die sonographische Untersuchung des Herzens erfolgte mit einem SONOS 5500 Gerät der Firma Philips. Der Untersucher hatte keine Information darüber welcher Gruppe (Stammzellgruppe oder Kontrollgruppe) der Patient angehörte. Die Patienten wurden in Rücken- bzw. Linksseitenlage untersucht und die Darstellung fand jeweils in langer und kurzer Achse, im apikalen 3-, 4- und 5 Kammerblick, in 2D – Projektion und mittels Farbdoppler statt.

Infolgedessen wurde als primärer Outcome-Parameter die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) in Prozent bestimmt.

Weiterhin wurden der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) in Millimetern und das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) in Millilitern sowie die Verkürzungsfraktion (FS) in Prozent und Akinesien (subjektiv) befundet. Diese Parameter dienen der Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens.

2.5.3 Holter – EKG

Zur Herzrhythmusdiagnostik wurde ein 24-Stunden-EKG geschrieben, um ventrikuläre Extrasystolen (VES), supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) und eine Tachyarrhythmia absoluta in Prozent erfassen zu können. Bei einer normalen EKG-Untersuchung können Rhythmusstörungen, die nicht ständig auftreten, übersehen werden, da diese Untersuchung weniger als eine Minute dauert.

Daher gehört zur Diagnostik von Rhythmusstörungen ein so genanntes 24-Stunden-EKG (Holter). Während der Untersuchte seinem üblichen Tagesablauf nachgeht, werden über aufgeklebte Elektroden ständig die Herzströme abgeleitet. Die gemessenen Daten werden in einem umgehängten Gerät gespeichert und am nächsten Tag ausgewertet. Die Anlage und Auswertung des Holter-EKG erfolgte in der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock.

Die Ergebnisse der Auswertung wurden mittels des von dem US-amerikanischen Kardiologen Bernard Lown eingeführten Schemas klassifiziert (Lown-Klassifikation, siehe Tab. 5).

Tab. 5: Lown-Klassifikation

Klasse	Häufigkeit und Art der VES
0	keine VES
1	gelegentliche, einzelne VES
2	häufige VES (>1/min. oder 30/Std.)
3	multiforme VES
4	repetitive VES
a	Couplets
b	Salven
5	früh einfallende VES

2.5.4 Kardio – MRT

Mindestens 24 Stunden vor Durchführung der Kardio-MRT-Untersuchung erfolgte eine Aufklärung des Patienten über mögliche Risiken und Nebenwirkungen der Untersuchung durch den Radiologen. Für die Untersuchung wurde das Gerät „Avanto 1,5 T“ der Firma Siemens (Deutschland) verwendet.

Die Dokumentation über die Aufklärung wurde schriftlich, mit Hilfe von handelsüblichen standardisierten Aufklärungsbögen vorgenommen (siehe Anhang 7.3.3). Die üblichen Kontraindikationen für den Einsatz einer MRT-Untersuchung (Schrittmacherimplantate, implantierbarer Kardioverter, Stents und andere metallische Implantate) wurden dabei berücksichtigt.

Vor der Untersuchung wurden unter Berücksichtigung der Herstellerangaben Elektroden zur Ableitung eines Elektrokardiogramms (EKG) angebracht. Bei nicht ausreichender Ableitungsqualität durch das EKG konnte man die Herzaktivität auch durch Anlage eines Pulsoxymeters registrieren.

Die Ermittlung der linksventrikulären Auswurffraktion (LV-EF) erfolgte durch Mehrphasen-Cine-Sequenzen des linken Ventrikels im 2- und 4-Kammerblick sowie durch kurze Achsen.

Die kurzen Achsen wurden auf dem enddiastolisch gewonnenen 4-Kammerblick geplant. Die am weitesten basal gelegene Schicht sollte dabei so gelegt werden, dass die nach apikal weisende Seite des Schichtblockes durch die Insertion der Mitralklappe und Trikuspidalklappe an der jeweiligen lateralen Herzwand des rechten und linken Ventrikels gelagert wird (siehe Abb. 5).

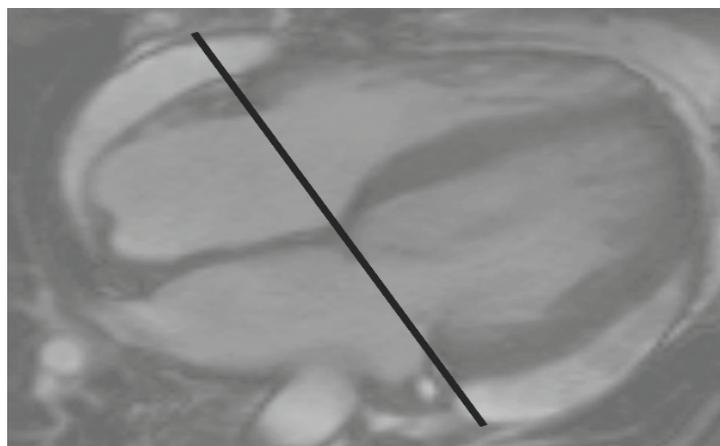


Abb. 5: Planung der ersten kurzen Achse auf dem 4-Kammerblick
(Quelle: Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universität Rostock)

Anschließend wird ein Stapel von kurzen Achsen über den linken Ventrikel akquiriert. Zur Messung der Ruheperfusion im linken Ventrikel in der kurzen Achse wurden mindestens 3 Schichten herangezogen. Vorzugsweise sollten hierzu vollständig refokussierte Gradienten-Echosequenzen (z.B. TrueFisp) zum Einsatz kommen. Geplant wurden die Schichten auf dem enddiastolisch gewonnenen 4-Kammerblick. Die Schichten wurden so gelegt, dass der linke Ventrikel gleichmäßig von den Schichten erfasst wird. Die Messzeit beträgt 50 Sekunden. Der Patient wurde aufgefordert, so lange wie möglich die Luft anzuhalten und dann flach weiterzuatmen. Zeitgleich mit dem Start der Messung erfolgte die intravenöse Gabe von 0,05 mmol Gadolinium DTPA/kg Körpergewicht mit einem Flow von 3-4 ml/s. Unmittelbar im Anschluss erhielten die Patienten einen Kochsalz-Bolus von 20 ml mit gleichem Flow. Daraufhin wurde nochmals Kontrastmittel intravenös gegeben, so dass jeder Patient eine Gesamtmenge von 2 mmol Gadolinium-DTPA pro kg Körpergewicht erhalten hat. Um Zeit zu sparen, war es zulässig, die Perfusionsmessungen vor Durchführung der Cine-Sequenzen anzufertigen.

Nach intravenöser Gabe von 2 mmol Gadolinium-DPTA pro kg Körpergewicht musste mindestens 10 min gewartet werden, um die Spätaufnahme des linken Ventrikels zu beginnen. Die Wartezeit sollte 30 min nicht überschreiten. Zunächst ist mit Hilfe eines TI-Scoutes in der kurzen Achse die optimale Inversionszeit bestimmt worden, bei der sich das Myokard im Nulldurchgang befand. Anschließend erfolgte die Akquisition von Bildern im 2- und 4-Kammerblick sowie in den kurzen Achsen. Für die Auswertung der Bilder am PC wurde die Software „Argus“ der Firma Siemens (Deutschland) verwendet.

2.5.5 Kardio-CT

Die Kardio-CT-Untersuchung ist eine spezielle computertomographische Untersuchung, die neben der Kalkbestimmung die dreidimensionale Darstellung des Herzens ermöglicht. Im Rahmen des sogenannten Calcium-Screenings können Verkalkungen der Gefäßwand, der Herzkranzgefäße und der Weichteile nachgewiesen bzw. das Ausmaß dieser Verkalkungen als Kalkscore, Calciummasse oder -volumen quantifiziert werden.

Der sogenannte Agatston-Score (Calcium-Score, siehe Tab. 6) eignet sich dazu, gemeinsam mit anderen Risikofaktoren wie Alter, Übergewicht, Blutfette/Cholesterin, Diabetes usw., das individuelle Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Angina pectoris oder Herzinfarkt zu ermitteln und die Notwendigkeit einer mehr oder weniger aggressiven (medikamentösen) Therapie abzuschätzen.⁶⁹

Tab. 6: Agatston-Score (Calcium Score)

0	keine nachweisbaren Verkalkungen; KHK unwahrscheinlich
1-10	minimale Verkalkungen; Koronarstenose unwahrscheinlich
11-100	geringgradige Verkalkung; KHK möglich
100-400	mäßige Verkalkung; stenosierende KHK möglich
≥ 400	ausgedehnte Verkalkung; hohe Wahrscheinlichkeit für signifikante Stenose

Primär diente diese Untersuchung dem klinischen Interesse bezüglich der Durchlässigkeit der Bypässe, was von großer Bedeutung für die Therapieergebnisse war. Sekundär war es möglich, eventuelle intramyokardiale Verkalkungen nachzuweisen, da in der Publikation von Yoon et al.⁶³ signifikante intramyokardiale Verkalkungen bei einer direkten Transplantation unselektierter Knochenmarkzellen in akut infarziertes Myokard beschrieben wurden. Vor jeder CT-Untersuchung erfolgte eine Aufklärung des Patienten über mögliche Risiken und Nebenwirkungen der Untersuchung, die schriftlich mit Hilfe von handelsüblichen standardisierten Aufklärungsbögen dokumentiert wurde.

Insgesamt dauerte diese Untersuchung ca. 5 Minuten. Der Patient befand sich dabei in Rückenlage, um die Untersuchung in Atemruhe durchführen zu können. Dabei war es erforderlich, dass der Patient zweimal kurz die Luft anhielt. Das Herz wurde spiralförmig mit hoher Geschwindigkeit und in mehreren Schichten gleichzeitig mittels Röntgenstrahlen aufgenommen.

Durch die gleichzeitige Aufnahme von jeweils 64 sehr dünnen Schichten konnte das gesamte Herz abgebildet werden. Die einzelnen Schichten wurden anschließend mittels Computertechnik wieder zu einem Bild zusammengefügt. Im Wesentlichen muss beim Kardio-CT die Herzfrequenz möglichst niedrig gehalten werden. Optimal ist eine Frequenz von 70 Schlägen pro Minute und niedriger.

2.5.6 Thallium-Perfusions-Szintigraphie

Die Perfusions-Szintigraphie diente dem Nachweis von relativen und absoluten Verminderungen des Blutflusses in bestimmten Myokardarealen. Dazu injizierte man intravenös ein geeignetes Radiopharmakon vor der Szintigraphie. Dieses Radiopharmakon besitzt die Fähigkeit, die Verteilung des myokardialen Blutflusses zur Eigenversorgung des Herzens darzustellen. Eine Verminderung des Blutflusses kann einer möglichen Ischämie oder einer Narbe zugeschrieben werden.⁷⁰

Die Durchführung der Myokardszintigraphie erfolgte in Ruhe mit 100 MBq TI-201-Chlorid an einer Irix-3-Kopf-Kamera der Firma Philips (USA).

Die Rekonstruktion wurde unter Anwendung einer nichtuniformen, nichtlinearen Schwächungskorrektur (Beacon[®]) durchgeführt. Mittels quantitativer Analyse der Aktivität in der „Area of risk“ (Infarktzone) wurde die relative Aktivitätsanreicherung vor und nach OP gemessen und der Koeffizient unter Verwendung folgender Formel berechnet:

$$[(C) \text{ pre-OP} - (C) \text{ post-OP}] / 2$$

Die präoperative Aktivität wurde auf 1,00 festgelegt. Anschließend erfolgte ein Vergleich der Perfusionskoeffizienten zwischen den Untersuchungszeiträumen.

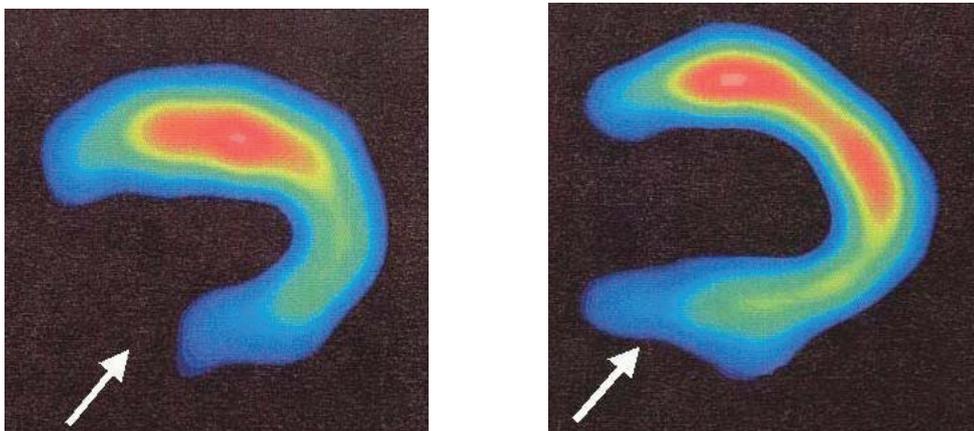


Abb. 6: Thallium-Perfusionsszintigraphie des Myokards mit Aktivitätsanreicherung vor und nach Stammzelltherapie
(Klinik für Nuklearmedizin, Universität Rostock)

2.5.7 Knochenmarkpunktion

Einen Tag vor der Operation wurde den Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten sollten, Knochenmark aus dem Beckenkamm entnommen (Abb. 7). Dies geschah in Lokalanästhesie unter sterilen Kautelen und unter Verwendung von heparingespülten 20ml Spritzen. Im Verlauf der Phase II wurde die Knochenmarkaspiration und Isolation in den OP verlegt (siehe 2.5.8).

Nach Einleitung der Narkose, Lagerung, Desinfektion und sterilem Abdecken gemäß den Standards der routinemäßigen Bypasschirurgie wurde zunächst die Knochenmarkaspiration am Beckenkamm durchgeführt.

Die Vorteile dieses Vorgehens sind zum einen die Verkürzung der Zeit zwischen Aspiration, Isolation und Applikation, zum anderen entfällt die zusätzliche Belastung des Patienten durch die Knochenmarkaspiration in Lokalanästhesie am Vortag der OP. Durch die intraoperative Gewinnung und Aufbereitung der Stammzellen wurde eine Lagerung der Zellprodukte vermieden.



Abb. 7: Knochenmarkaspiration am Beckenkamm
(Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, Universität Rostock)

2.5.8 Zellpräparation

Das Aspirat wurde für die Phase I und anfänglich für Phase II nach der Entnahme (am Vortag der OP) im GMP-Labor der Hämatologie (Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock) aufbereitet. Dies geschah unter sterilen Bedingungen in einer partikelreduzierten Umgebung (EuGMP Level B).

Aufgrund verbesserter und neuer CliniMACS-Geräte konnte im Verlauf der Phase II die Zellpräparation (Abb. 8) in den OP verlegt werden. In einem im OP befindlichen CliniMACS[®] Magnetic Cell Separation Device (Miltenyi Biotec, Deutschland) wurde das Knochenmark aufbereitet, was zu einer erheblichen Zeitersparnis führte.

Zunächst wurde das Aspirat gefiltert und mit Prozesspuffer (Miltenyi Biotec, Deutschland) aufgefüllt. Eine hier entnommene Probe von 1,5 ml (jeweils 0,5 ml für die Mikrobiologie, die klinische Chemie und die Zellzahlbestimmung) wurde für 20 min zentrifugiert und anschließend mit Prozesspuffer auf 95 ml aufgefüllt.

Zur Markierung der CD133⁺-Zellen erfolgte die Zugabe von speziellen Antikörpern (IgG + Eisen) und daraufhin die Inkubation auf dem Schüttler für 30 min.

Das inkubierte Material wurde zwei weitere Male mit dem Prozesspuffer aufgefüllt, zentrifugiert und ausgepresst. Nach der letzten Zentrifugation erfolgte wieder die Entnahme einer Probe von 1,5 ml (je 0,5 ml für die Mikrobiologie, klinische Chemie und Zellzahlbestimmung). Die finale Zellauftrennung (Abb. 9) ist mit dem CliniMACS[®] Magnetic Cell Separation Device (Miltenyi Biotec, Deutschland) durchgeführt worden, wobei die mit dem Antikörper beladenen CD133⁺-Zellen im Inneren der Trennsäule unter Einwirkung eines starken Magnetfeldes zurückgehalten wurden. Die nicht mit dem eisengekoppelten AK beladenen Zellen passierten das Magnetfeld und konnten verworfen werden.

Nach mehrfachem Durchlaufen der Suspension wurden die CD133⁺-Zellen schließlich bei deaktiviertem Magneten herausgespült. Dieser Separationsvorgang dauerte ca. 60 min. Das Endprodukt wurde in eine 50 ml Flakontube umgefüllt und nochmals für 15 min zentrifugiert. Aus dem Negativbeutel (ausgewaschene, nicht markierte Zellen) erfolgte eine 3. Probenentnahme (je 0,5 ml für Mikrobiologie, klinische Chemie und Zellzahlbestimmung), bevor das Konzentrat mit 5 ml 0,9% NaCl Infusionslösung resuspendiert und sorgfältig durchmischt wurde. Zum Schluss ist eine 4. und letzte Probe aus dem Endprodukt entnommen worden.

Erzielte das mikrobiologische Labor keinen Nachweis von Bakterien, konnte das Zellpräparat in den Patienten injiziert werden.



Abb. 8: Zellpräparation
(Universitätsklinik Rostock, Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie)



Abb. 9: Finale Zellauftrennung mit dem CliniMACS®-Gerät
(Universität Rostock, Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie)

2.5.9 Operation

Die Operation begann mit der Einleitung der Narkose durch den Anästhesisten. Nach Abdeckung und Desinfektion des OP-Gebietes (Thorax, beide Beine incl. Leistenregion) wurde die intakte Haut mit Folie abgeschlossen, woraufhin die Hautinzisionen in der sternalen Medianlinie und über der Vena Saphena Magna am Bein erfolgten. Danach wurde das subkutane Fettgewebe in beiden Wundbereichen durchtrennt.

Die Saphenektomie sowie die mediane Sternotomie wurden parallel von zwei Chirurgen durchgeführt. Die Entnahme der Vena saphena magna in erforderlicher Länge erfolgte in sorgfältiger Spaltung des adventitiellen Gewebes und Ligatur der Seitenäste proximal am Gefäßpräparat und peripher im verbleibenden Gewebe. Daraufhin ist das Venenpräparat mittels heparinisierten Blutes auf Dichtheit überprüft worden. Zur Entnahme musste das Gefäß am proximalen und distalen Venenstumpf unterbunden werden. Durch subkutane Vicryl (4x0) Einzelknopfnähte und intrakutaner fortlaufender Vicryl-Naht (4x0) wurde die Wunde am Bein verschlossen, mit einem sterilen Wundverband abgedeckt und ein Kompressionsverband angelegt. Bei der medianen Sternotomie erfolgte die Durchtrennung des xyphoidalen Knorpels und des kompletten sternalen Knochens. Dies konnte mit Hilfe einer Verbandsschere

und geführter Stichsäge in temporärer Abwesenheit der Beatmung durchgeführt werden.

Die Darstellung der Vena brachiocephalica sinistra diente zur Sicherung der Spannungsfreiheit zum Spreizen des Thorax. Nach dem Aufhängen des Perikards mittels Einzelknopfnahm am Thoraxspreizer konnte die Arteria mammaria sinistra präpariert werden, inklusive ihrer Begleitvenen.

Im Anschluss an die Präparation der Arteria mammaria sinistra wurde die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen, um eine volle kardiale Entlastung zu erzielen.

Am noch schlagenden Herzen konnte die Präparation der Zielgefäße für die Bypassversorgung erfolgen, um deren Wandbeschaffenheit und Kaliber zu beurteilen.

Im Anschluss daran entschied man sich für die Strategie der bestmöglichen Koronarversorgung. Nach dem Entschluss wurde die Aorta ascendens proximal mit der Aortenkanüle abgeklemmt und die Kardioplegie eingeleitet. Bei komplettem Herzstillstand erfolgte die Anlage der koronaren Bypassanastomosen.

Entsprechend der präoperativen Ventrikulographie und der präoperativen Echokardiographie fand die intraoperative Identifizierung der Injektionsorte für die Stammzellen durch den Operateur statt. Dabei war die Kenntnis des akinetischen Areals, die Bypassfreiheit und ggf. das Vorliegen einer definitiven Narbenzone entscheidend, welche aus den Voruntersuchungsbefunden entnommen werden konnten. Das Stammzellpräparat wurde in 10 Einzeldosen in die Grenzzone des ausgewählten Areals, ins so genannte „hibernating“ (winterschlafendem) Myokard, injiziert (Abb. 10). Die maximale Flächendosis betrug dabei 0,5 ml/cm².

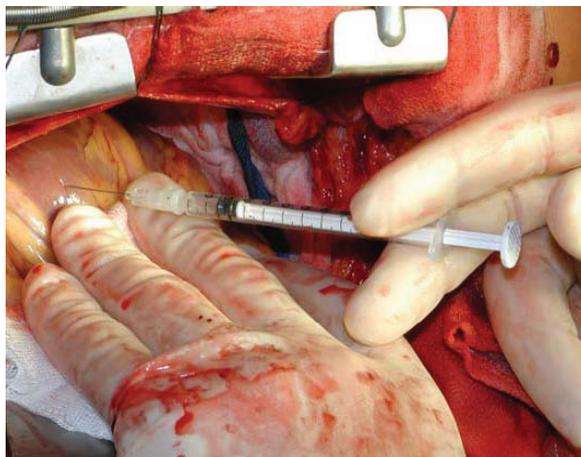


Abb. 10: Intramyokardiale Stammzellinjektion
(Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, Universität Rostock)

Im weiteren Verlauf der Operation erfolgte die myokardiale Reperfusion durch Eröffnung der Aortenklemme und gleichzeitiger Ausleitung der Kardioplegie.

Alle Patienten erhielten einen epimyokardialen temporären Schrittmacher im Bereich der rechtsventrikulären Basis und am rechten Vorhof im Bereich des Sinusknotens.

Zum Abschluss wurde die extrakorporale Zirkulation beendet und der Patient konnte von der HLM getrennt werden. Sternumdrahtzerclagen und Wundnähte dienten zum Verschluss des Thorax.

Im Anschluss kamen die Patienten unter kompletter Überwachung des Kreislaufes in den Aufwachraum und von dort auf die ITS.

2.6. Lebensqualität

In der Medizin spielt der Begriff „Lebensqualität“, insbesondere die gesundheitsbezogene Lebensqualität, eine zunehmende Rolle. Die Beurteilung eines Therapieerfolges wird nicht mehr nur an physikalisch und chemisch messbaren Größen festgemacht. Mittlerweile werden die Verbesserung der Leistungsfähigkeit, der Vitalität und auch des psychischen Wohlbefindens miteinbezogen.⁷¹

Die WHO definiert die Lebensqualität als die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.⁷²

Zur Erfassung der Lebensqualität sollten Veränderungen dieser Wahrnehmung aus Patientensicht gemessen werden. Dies wurde ermöglicht mit Hilfe von allgemein verständlichen und vom Patienten leicht erfassbaren Fragebögen, die in einer akzeptablen Zeit zu beantworten waren. Die Bögen enthalten Fragen zu allen Bereichen, wie Gesundheit, Familie, Beruf und Freizeit.

Ein solcher Fragebogen ist der „Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire“[®], welcher in dieser Studie angewandt wurde, um die Lebensqualität der Patienten zu erfassen und Rückschlüsse auf den Therapieerfolg ziehen zu können.

Beim MLHFQ handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen, der speziell für Herzinsuffizienzpatienten entwickelt wurde.⁶⁸

2.6.1 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)

Zur Einschätzung der Lebensqualität der Patienten mit einer Herzinsuffizienz und deren Behandlung wurde ein speziell für diese Problematik entwickelter Fragebogen angewandt. Hierbei handelt es sich um den „Minnesota Living with Heart Failure“[®] Fragebogen (siehe Abb. 29 im Anhang)

Die Qualität des Lebens ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz und auch nach Behandlung der Herzinsuffizienz häufig beeinträchtigt. Um die Schwere der Beeinträchtigung objektivieren zu können, wurde 1984 durch Rector et al.⁶⁸ der MLHFQ entwickelt. Sowohl der englische Fragebogen als auch die Übersetzung sind validiert. Der Inhalt der Fragen wurde so ausgewählt, dass er repräsentativ für die Auswirkungen der Herzinsuffizienz und deren Behandlung auf physischer, emotionaler, sozialer und mentaler Ebene ist.

Es wurden Fragen zum Auftreten häufiger körperliche Symptome und deren Einfluss auf den Alltag gestellt, wie Kurzatmigkeit, schnelle Ermüdung, Auftreten von peripheren Ödemen und Schlafstörungen.

Die psychische Verfassung wurde ebenfalls mit erfasst, vor allem in Bezug auf Angst und Depressionen, welche die häufigsten psychischen Störungen bei Herzinsuffizienz darstellen. Weiterhin sind in den Fragen die Effekte der Herzinsuffizienz auf physische und soziale Funktionen berücksichtigt worden, wie Gehen, Treppen steigen, Hausarbeit, Lebensunterhalt verdienen, Notwendigkeit Pausen zu machen, das Haus zu verlassen, Unternehmungen mit Familie oder Freunden, Erholungsaktivitäten, sexuelle Aktivität, Essen sowie mentale und emotionale Funktionen wie Konzentration, Gedächtnisfunktionen, Verlust der Selbstkontrolle und der Gedanke „eine Last für die Anderen zu sein“.

Um die Einwirkung der Behandlung auf die Lebensqualität zu erfassen, wurden Fragen in Bezug auf die Medikamente, den Krankenhausaufenthalt und die Bezahlung der Kosten mit eingeschlossen.

Der MLHF-Fragebogen besteht insgesamt aus 21 Fragen mit jeweils 6 Antwortmöglichkeiten, 0-5 (Likert scale). Die Likert scale ist ein von Rensis Likert entwickeltes Skalierungsverfahren zur Messung von Einstellungen.⁷³ Dabei wird folgendermaßen verfahren: Den Befragten wird eine Reihe von Aussagen (oft auch als Statements oder Items bezeichnet) vorgelegt, zu denen sie Zustimmung oder Ablehnung äußern können, und zwar in abgestufter Form.

Die Befragten sollen also beispielsweise angeben, ob sie der geäußerten Ansicht "völlig" - "überwiegend" - "teilweise" - "eher nicht" - "gar nicht" zustimmen oder ob ihrer Meinung nach ein Sachverhalt "ganz und gar" - "weitgehend" - "teilweise" - "eher nicht" - "gar nicht" zutrifft, ob man etwas für mehr oder weniger wichtig hält, usw. Oft werden nur die äußeren Punkte verbal vorgegeben und die Abstufungen durch Zahlen gekennzeichnet.⁷³

„Null“ bedeutet, dass keine Einschränkungen vorliegen und „fünf“ besagt, dass die Einschränkungen sehr stark sind. Dazwischen hat der Patient die Möglichkeit, seine Einschränkungen genau zu differenzieren, um möglichst realistisch sein Befinden wiederzugeben.

Es wird somit das Ausmaß der Einwirkung auf einen bestimmten Aspekt (z.B. Schwierigkeiten bei Haus- und Gartenarbeit) sichtbar und die Summe der Antworten reflektiert die Gesamteinwirkung auf die individuelle Lebensqualität.

Diesen Fragebogen erhielt jeder Studienpatient zusammen mit einem Fragebogen zum gesundheitlichen Verlauf, sowie einer Weihnachtsgrußkarte zum Weihnachtsfest 2006. Die Karten wurden von Schülern der „Don-Bosco-Grundschule“ in der Vorweihnachtszeit mit viel Mühe angefertigt. Die Patienten wurden gebeten den vollständig entsprechend der beigelegten Anleitung ausgefüllten Fragebogen, mittels des frankierten Rückumschlags, zurückzusenden.

2.6.1.1 Patientenanleitung

Der Fragebogen musste von den Patienten vor anderen Untersuchungen oder Interaktionen ausgefüllt werden, um etwaige Einflüsse auf die Antworten auszuschließen. Der Patient sollte während des Ausfüllens ungestört sein und genug Zeit bekommen. Bei jedem Ausfüllen sollte der Patient durch eine Anleitung (in schriftlicher Form erfolgt) unterstützt werden. Gleichfalls ist die Erläuterung der Verwendung der Skala von 0 – 5 erfolgt.

Mit Fertigstellung des Fragebogens war darauf zu achten, dass alle Fragen vollständig und eindeutig beantwortet waren. Will der Patient einige Fragen nicht beantworten, sollte dies auf dem Bogen gekennzeichnet werden.

Zum Ende muss geprüft werden, ob die Studiennummer und das Ausfülldatum auf dem Fragebogen vermerkt wurden, so dass eine Zuordnung für die Auswertung bzw. für nachfolgende Eintragungen möglich war.

2.6.1.2 Auswertung des MLHFQ

Der Fragebogen besteht aus 21 Fragen mit jeweils 6 Antwortmöglichkeiten (0-5). Die Fragen kann man 3 verschiedenen Gruppen zuordnen. Die erste Gruppe (Dimension) enthält Fragen zur physischen Funktion (Frage 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 13), die zweite Gruppe beinhaltet Fragen zur emotionalen Verfassung des Patienten (Frage 17,18,19,20,21). Zur dritten Gruppe gehören Fragen, die keiner der vorherigen Gruppen zugeordnet werden können (1, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 16), aber trotzdem sehr wichtig für die Gesamtbeurteilung sind.

Anhand der unterschiedlichen Fragendimensionen kann der Fragebogen auf verschiedene Weise ausgewertet werden. Zum einen gibt es die globale Punktezählung (= global score), wobei alle Antworten der 21 Fragen summiert werden. Die maximale Punktzahl liegt bei 105.

2. Studiendesign und Methodik

Die zweite Möglichkeit wäre die Summierung der Antwortpunkte der physischen und emotionalen Fragengruppe. Es wird aber empfohlen, die physischen und emotionalen Fragen nicht extra zu werten, sondern nur zusammen mit dem „global score“ (Gesamtpunktezahl).

Zur Analyse und Interpretation der Ergebnisse bei fehlenden Antworten werden 2 Möglichkeiten beschrieben. Fehlende Antworten werden durch eine 0 ersetzt, um den Effekt von fehlenden Daten zu neutralisieren.

Fehlen mehr als 50% der Antworten bei den physischen/emotionalen Fragen, dann sind die Punkte verloren und die Messung ist ungültig. Fehlen weniger als 50% der Antworten in dieser Fragengruppe, so können die fehlenden Fragen folgendermaßen berechnet werden:⁷⁴⁻⁷⁶

- Physische Dimension: $S_p / A_{fp} \times A_p$
- Emotionale Dimension: $S_e / A_{fe} \times A_e$
- globale Dimension: $S / A \times 21$

S = Summe der nicht-fehlenden Antworten im gesamten Fragebogen

S_p = Summe der nicht-fehlenden physischen Antworten

S_e = Summe der nicht-fehlenden emotionalen Antworten

A = Anzahl der nicht-fehlenden Antworten

A_p = Anzahl der physischen Fragen

A_e = Anzahl der emotionalen Fragen

A_{fp} = Anzahl der nicht-fehlenden physischen Antworten

A_{fe} = Anzahl der nicht-fehlenden emotionalen Antworten

Der Gesamtpunktebereich erstreckt sich von 0-105. Je höher die Gesamtpunktzahl ist, um so schlechter ist die Lebensqualität der jeweiligen Patienten bzw. je niedriger die Gesamtpunktezahl, um so besser ist die Lebensqualität der jeweiligen Patienten einzuschätzen.

2.7 Serious Adverse Events / Adverse Events

Ein Serious Adverse Event (SAE) ist innerhalb einer klinischen Prüfung ein „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“. Dazu zählen der Tod eines Probanden, lebensbedrohliche Ereignisse, Hospitalisationen oder Verlängerung bestehender Hospitalisationen, Ereignisse, die zu bleibenden Behinderungen, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen, und Ereignisse, die Invalidität zur Folge haben. Tritt ein SAE auf, muss dies gemeldet und ausführlich dokumentiert werden.⁷⁷

In dieser Studie sind unter „adverse events“ alle unerwünschten gesundheitlichen Ereignisse zusammengefasst, die bei einem Patienten nach Stammzelltransplantation auftreten können.

Bei allen Patienten, sowohl Stammzellpatienten als auch Kontrollpatienten, wurde der gesundheitliche Verlauf nach der Operation am Herzen kontrolliert und dokumentiert, um etwaige Zusammenhänge mit der Therapie erfassen und untersuchen zu können.

Zu diesen „adverse events“ zählten zum einen die Komplikationen, die während des Krankenhausaufenthaltes postoperativ auftraten sowie Erkrankungen nach Entlassung aus der Klinik.

Die Erfassung der AE's erfolgte über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahre postoperativ zur Dokumentation der Sicherheit der Stammzelltherapie. Zunächst wurden die Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes mit Hilfe der Dokumentationsformulare (CRF) ermittelt, in denen durch den behandelnden Arzt unter anderem die frühen postoperativen Komplikationen notiert wurden.

Zur Erfassung der gesundheitlichen Ereignisse nach der Entlassung aus unserer Klinik wurden alle Patienten und deren Hausärzte zum gleichen Zeitpunkt angeschrieben (Dezember 2006) und mit Hilfe eines Fragebogens nach etwaigen Ereignissen befragt.

Des Weiteren war es von Bedeutung zu erfahren, wie viele Patienten eventuell bereits verstorben waren, um eine Überlebensanalyse durchzuführen. Hierbei wurde das Ereignis „Tod“ auf seine Häufigkeit untersucht und die Überlebenswahrscheinlichkeit geschätzt. Die verwendete Methode wurde 1958 von Kaplan und Meier vorgeschlagen und gehört heute zum Standardrepertoire der statistischen Methoden zur Analyse von Überlebenszeiten.

2. Studiendesign und Methodik

Dieses Verfahren berücksichtigt die Informationen aller Patienten solange, wie diese beobachtet worden sind. Sie eignet sich besonders für klinische Studien mit relativ wenig Patienten.⁷⁸

Die Einteilung der „adverse events“ erfolgte in 3 große Gruppen, die kardialen und die nicht-kardialen Ereignisse sowie der Tod eines Patienten. Die nicht-kardialen Ereignisse wurden noch einmal in die einzelnen Organsysteme unterteilt, um eine Häufung von etwaigen Ereignissen in einem bestimmten System deutlich zu erkennen.

Da die injizierten Stammzellen aus dem Injektionsort auswandern können und so ins Blut gelangen, bestand das Risiko, dass sie sich in anderen Organen bzw. Organsystemen anreicherten. Um damit verbundene Veränderungen zu erkennen, wurden alle Organe in der Ereigniserhebung berücksichtigt.

Tab. 7: Einteilung der Adverse Events

Kardiale Ereignisse	Nicht-kardiale Ereignisse	Tod
Myokardinfarkt	Kreislaufsystem (außer Herz)	
Herzklappenfehler	Atmungssystem	
Rhythmusstörungen	Verdauungssystem	
Herzinsuffizienz	ZNS	
Infektion	Bewegungsapparat	
Perikarditis	Urogenitalsystem	
Re-OP am Herzen	Haut	
	Immunsystem	
	Sinnesorgane	
	Endokrines Organsystem	
	Neoplasien	

Wichtig bei den nicht-kardialen Ereignissen war vor allem die Erfassung von Neoplasien innerhalb der einzelnen Organe. Diese wurden als häufige Nebenwirkungen von embryonalen Stammzellen beschrieben.⁷⁹

Bei den MACE „major adverse cardiac events“ handelt es sich um die wichtigsten, speziell das Herz betreffenden Ereignisse, die erfasst und dokumentiert werden mussten. Dazu zählt das Auftreten eines Myokardinfarkts, einer 2. Intervention bzw. Reoperation, ventrikuläre Arrhythmien und der Herztod.

Diese sind bereits zusammen mit weiteren kardialen Komplikationen unter dem Begriff kardiale Ereignisse zusammengefasst.

Da es sich bei dem Herztod um einen Tod kardialer Ursache handelt und nicht alle verstorbenen Patienten obduziert wurden, ist es nicht möglich, eine genaue Aussage über die Todesursache zu treffen. Daher konnte bei den MACE keine Zuteilung zum Punkt „Herztod“ vorgenommen werden, zumal es sich bei diesem Begriff um eine ungenaue Todesursache handelt, da alle zum Tode führenden Ereignisse am Ende zu einem Herztod führen.

2.8 NYHA-Klassifikation

Die NYHA-Klassifikation ist ein ursprünglich von der New York Heart Association veröffentlichtes Schema zur Einteilung der Herzinsuffizienz. Daneben gibt es Anpassungen an andere Erkrankungen, wie z.B. die pulmonale Hypertonie.

Verschiedene Versionen und Übersetzungen der NYHA-Klassifikation unterscheiden sich im Wortlaut geringfügig, im deutschsprachigen Raum ist derzeit die 2005 in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie verwendete Version am gebräuchlichsten:⁷

- I. Herzerkrankungen ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris*
- II. Herzerkrankungen mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris*
- III. Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris*
- IV. Herzerkrankungen mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe (Bettlägerigkeit).*

Die NYHA-Klassifikation liefert keine Hinweise auf die Ursache der kardialen Störung. Die zur Beurteilung herangezogenen Symptome beinhalten Dyspnoe, Nykturie, Zyanose, allgemeine Schwäche und Müdigkeit, Angina pectoris oder kalte Extremitäten.

Jeder Patient wurde bei Aufnahme in die Stammzellstudie entsprechend der NYHA-Klassifikation vom Studienarzt eingeteilt. Im Rahmen der Langzeitnachuntersuchungen erfolgte eine erneute Einteilung der Patienten entsprechend den NYHA-Kriterien.

Bei dieser Einteilung handelt es sich um einen subjektiven Parameter, da er abhängig ist von der persönlichen Einschätzung des untersuchenden Arztes und den Angaben des Patienten. Aus diesem Grund erfolgte eine zusätzliche Objektivierung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit des Patienten mit Hilfe des MLHFQ.

2.9 Statistik

Die statistische Auswertung der unterschiedlichen Parameter erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 15.0. Zunächst wurde eine rein deskriptive Statistik für die quantitativen und qualitativen Parameter durchgeführt. Bei der weiteren Bearbeitung der quantitativen Daten wurde deren Verteilung bestimmt und nachfolgend mit unterschiedlichen Testverfahren die Signifikanz der Mittelwerte der einzelnen Stichproben überprüft. Aufgrund der insgesamt kleinen Stichprobenzahl (Patientenzahl) erfolgte die Testung des Signifikanzniveaus mit Hilfe parameterfreier Tests, um valide Ergebnisse zu erhalten.

Parameter, die im gesamten Studienverlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten vorlagen (vor und nach Therapie), wurden unter 2 verschiedenen Aspekten ausgewertet. Zum einen im zeitlichen Verlauf innerhalb einer Gruppe (abhängige Stichproben) und zum anderen zu einem bestimmten Zeitpunkt zwischen zwei Gruppen (unabhängige Stichprobe). Der verwendete parameterfreie Test für abhängige Stichproben war der Wilcoxon-Test. Dieser diente zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben bezüglich ihrer zentralen Tendenzen, wobei die Differenzen zusammengehöriger Messwertpaare nicht normalverteilt sein mussten.⁸⁰

Für den nichtparametrischen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung, welcher auf der Vergabe von Rangzahlen basiert (Rangsummentest).⁸⁰ Zu diesen unabhängigen Stichproben gehörten auch Parameter, die nur zu einem Zeitpunkt während der gesamten Studie vorlagen (MLHFQ) und dementsprechend ebenfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen wurden.

3. Ergebnisse

Für die Beurteilung der Herzfunktion nach Stammzelltransplantation wurden verschiedene Untersuchungen des Patienten zu bestimmten Zeitpunkten durchgeführt (siehe 2.4).

In dieser Arbeit handelt es sich vorrangig um die Auswertung der Langzeitergebnisse (2-5 Jahre nach Stammzelltransplantation) der Phase 1 und 2 Patienten unter besonderer Berücksichtigung unerwünschter Ereignisse und Nebenwirkungen, einschließlich der Lebensqualität der Patienten nach der Transplantation.

Zur Beurteilung der Herzleistung wurde das Echokardiogramm mit den funktionellen Parametern linksventrikuläre Ejektionsfraktion, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen und linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser ausgewählt. Dabei war es möglich, die präoperativen Daten mit den Langzeitdaten zu vergleichen. Die 6- und 18 Monatsdaten unserer Studie wurden bereits zu einem früheren Zeitpunkt publiziert (Stamm et al.).⁸¹ Zur besseren Darstellung des Verlaufes wurden die schon veröffentlichten Daten noch einmal im Zusammenhang mit aufgeführt.

Als zusätzliche funktionelle und auch morphologische Untersuchung erfolgte innerhalb der Langzeitnachuntersuchungen die Durchführung eines Kardio-MRT.

Für die Auswertung von Adverse Events, Nebenwirkungen und Lebensqualität wurden das Kardio-CT (Darstellung der Gefäß- und Gewebesituation im Herzen), das Langzeit-EKG (Ausschluss bzw. Nachweis möglicher Rhythmusstörungen), die NYHA-Klassifikation sowie die Fragebögen zum gesundheitlichen Verlauf (Adverse Events) und zur Lebensqualität herangezogen.

3.1 Allgemeines

Insgesamt wurden 55 Patienten in die Phase 1 und 2 der Rostocker Stammzellstudie eingeschlossen. Von diesen 55 Patienten erhielten 35 Patienten die Stammzellinjektion in Kombination mit der Bypassoperation. Die stammzellbehandelten Patienten sind noch einmal zu unterteilen in Patienten der Phase 1 (n=15) und Patienten der Phase 2 (n=20).

Demgegenüber stehen 20 Kontrollpatienten, die nur eine Bypassoperation ohne Stammzellinjektion erhalten haben.

Das Alter der Patienten zeigte eine normale Verteilung ($p=0,200$), im Mittel betrug das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie $64,52 \pm 8,42$ Jahre. Das Infarktalter der meisten Patienten lag durchschnittlich bei $12,65 \pm 24,65$ Wochen und die mittlere stationäre Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 14 Tage postoperativ.

Von den insgesamt 55 Patienten erhielten 35 Patienten eine Stammzellapplikation in Kombination mit einer Bypassoperation.

Die 15 Patienten der Phase 1 bekamen im Durchschnitt $2,1 \pm 1,5$ Mio. CD133⁺ Zellen (Min. 0,6 Mio.; Max. 6,0 Mio.) injiziert und die 20 Stammzellpatienten der Phase 2 erhielten im Mittel $5,9 \pm 2,4$ Mio. CD133⁺ Zellen (Min. 1,2 Mio.; Max. 10,0 Mio.).

Bei der Betrachtung beider Stammzellgruppen (Phase 1 und 2) zusammen ergab sich eine mittlere applizierte CD133⁺ Zellzahl von $4,3 \pm 2,8$ Mio.

Tab. 8: Mittelwerte der applizierten Stammzellzahlen in den einzelnen Phasen

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Anzahl applizierter Zellen Phase 1	15	2,157	1,59
Anzahl applizierter Zellen Phase 2	20	5,918	2,43
Anzahl applizierter Zellen P 1 + P 2	35	4,306	2,81

3.2 Überleben

Bis Oktober 2007 waren innerhalb der Phase-1-Gruppe 2 der 15 Patienten verstorben. Ein 75-jähriger männlicher Patient verstarb 9 Monate nach der Operation an einem zerebrovaskulären Apoplex (Obduktionsbefund nicht vorliegend). Der zweite männliche Patient erkrankte im Alter von 70 Jahren 73 Monate nach der Operation an einer aplastischen Anämie bei der es zu einer Sepsis kam und im Verlauf zum Tod führte. Ein Zusammenhang der Todesursache mit der Stammzelltransplantation konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei den 20 Stammzellpatienten der Phase 2 wurde ein Patient während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes wegen einer tiefen sternalen Wundinfektion und einer schlechten Compliance aus dem weiteren Studienverlauf ausgeschlossen.

Des Weiteren verstarb eine 68-jährige weibliche Patientin 21 Monate nach der Operation. Die Todesursache ist unbekannt.

Insgesamt waren von den 35 stammzellbehandelten Patienten (Phase 1 und 2) 3 verstorben (8,6 %) und einer ausgeschlossen worden.

Der Langzeitnachuntersuchungszeitraum bezüglich der Überlebenszeit für die Stammzellpatienten lag im Mittel bei 44 Monaten (Max. 74 Monate, Min. 3 Monate).

In der Kontrollgruppe (20 Patienten der Phase 2) schieden 6 Patienten auf eigenen Wunsch aus und haben nicht an den Langzeitnachuntersuchungen teilgenommen. Zwei weitere Patienten waren verstorben. Dabei handelte es sich zum einen um einen männlichen Patienten, der im Alter von 74 Jahren 18 Monate nach der Operation an einem Multiorganversagen infolge einer Sepsis verstarb. Zum anderen erlitt eine 70-jährige weibliche Patientin 15 Monate nach der Operation einen plötzlichen Herztod. Für diese Patientin lagen keine Nachuntersuchungsergebnisse vor, da sie an keiner Nachuntersuchung teilgenommen hatte.

Insgesamt wurden von den 20 Kontrollpatienten 6 Patienten exkludiert und 2 Patienten waren verstorben. Die mittlere Nachuntersuchungszeit in der Kontrollgruppe betrug im Langzeit-Follow-up 36 Monaten (Max. 52 Monate, Min. 1 Monat).

3. Ergebnisse

Tab. 9: Anzahl der Verstorbenen mit Todesursache und deren Überlebensmonate innerhalb der einzelnen Patientengruppen

	Überlebensmonate
Phase-1-Patienten (2 Verstorbene)	
1. zerebrovaskulärer Apoplex	9 Monate
2. aplastische Anämie/Sepsis	73 Monate
Phase-2-Patienten/Stammzellgruppe (1 Verstorbener)	
1. Todesursache unbekannt	21 Monate
Phase-2-Patienten/Kontrollgruppe (2 Verstorbene)	
1. plötzlicher Herztod	15 Monate
2. Multiorganversagen infolge Sepsis	18 Monate

Die Abb. 11 zeigt, wie viele Patienten in beiden Gruppen prozentual innerhalb des Nachbetrachtungszeitraumes überlebt haben. In der Stammzellgruppe waren nach im Mittel 44 Monaten 91,4 % der Patienten und in der Kontrollgruppe 90 % (nach im Mittel 36 Monaten) der Patienten am Leben.

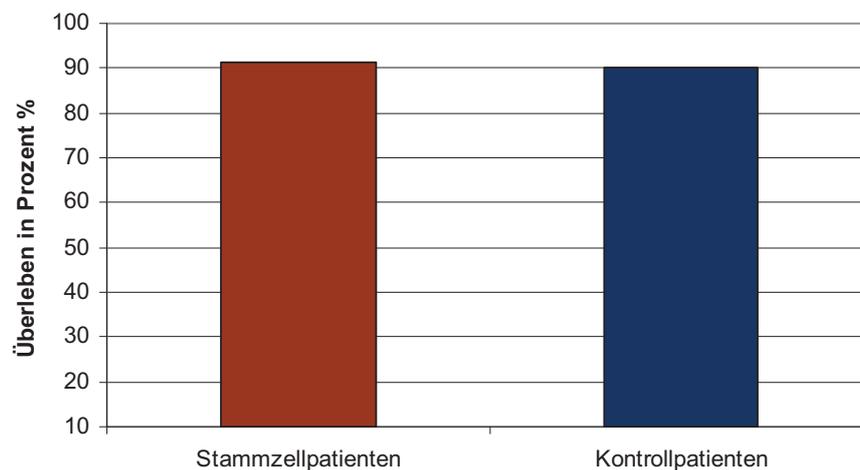


Abb. 11: Patientenüberleben in Langzeitbetrachtung

Die Abb. 12 zeigt hingegen die Anzahl der verstorbenen Patienten in Prozent beider Gruppen im Vergleich. In der Stammzellgruppe belief sich die Sterberate auf 8,6 % nach 44 Monaten und in der Kontrollgruppe auf 10 % nach 36 Monaten.

3. Ergebnisse

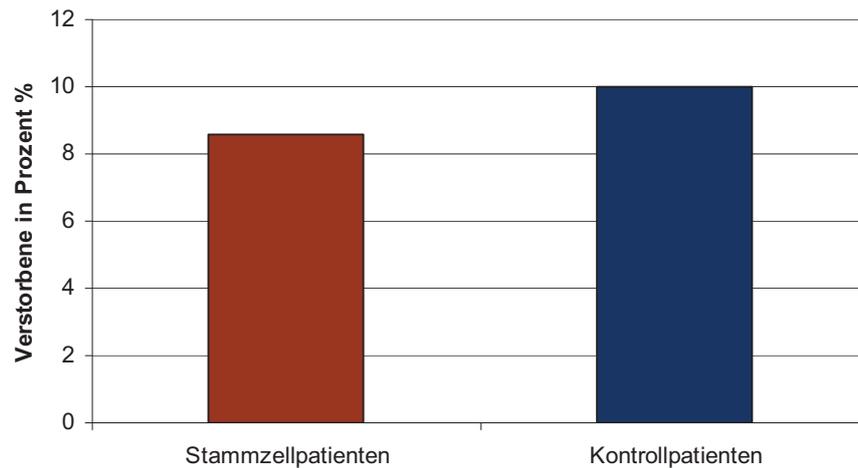


Abb. 12: Anzahl der Verstorbenen in Prozent

Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit mittels der Kaplan-Meier-Methode ergab bei den Stammzellpatienten eine 4-Jahres-Überlebensrate von 93,65 % und in der Kontrollgruppe von 88,54 %. Der Log-Rank-Test konnte keinen signifikanten Unterschied nachweisen ($p=0,34$).

Die Überlebenskurve der Stammzellgruppe (grün) und der Kontrollgruppe (lila) ist in Abb.13 dargestellt.

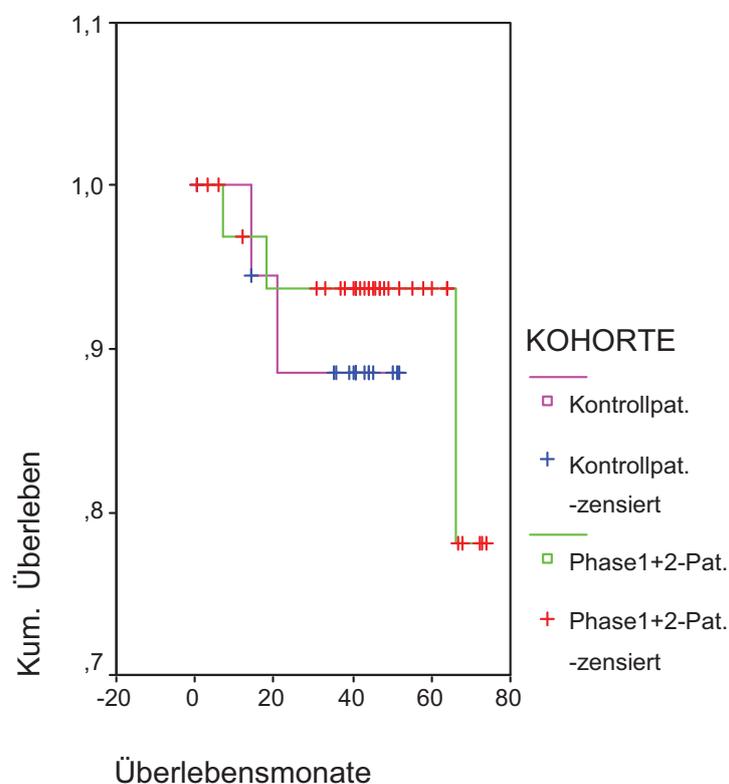


Abb. 13: Überlebenskurven der Stammzell- und Kontrollpatienten im Vergleich nach Kaplan-Meier

3.3 NYHA-Klassifikation

Die Einschätzung der Leistungsfähigkeit der Patienten nach der „New York Heart Association“ erfolgte bei jedem Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik und bei der Langzeit-Nachuntersuchung.

Für die stammzellbehandelten Patienten (n=34) lag das präoperative NYHA-Stadium im Mittel bei $2,6 \pm 0,3$ und verbesserte sich nach 43 Monaten (n=25) auf $1,6 \pm 0,8$.

Bei den Kontrollpatienten (n=20) zeigte sich eine ähnliche Aufteilung der NYHA-Klassifikation. Hier lag die mittlere präoperative NYHA-Klassifikation bei $2,5 \pm 0,2$ und verbesserte sich nach 36 Monate (n=13) auf $1,8 \pm 0,9$.

Tab. 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der NYHA-Klassifikation präoperativ und im Langzeit-Follow-up

	n	Mittelwert \pm Standardabweichung
Präoperativ		
Stammzellpatienten	34	$2,6 \pm 0,3$
Kontrollpatienten	20	$2,5 \pm 0,2$
Langzeit-Follow-up		
Stammzellpatienten	25	$1,6 \pm 0,8$
Kontrollpatienten	13	$1,8 \pm 0,9$

In beiden Gruppen fand sich eine statistisch signifikante Verbesserung der NYHA-Klassifikation von präoperativ bis zur Langzeitnachuntersuchung (Wilcoxon $p < 0,001$ ^{Stammzellpat.}; $p = 0,025$ ^{Kontrollpat.}). Jedoch zeigte sich beim Vergleich der beiden Gruppen gegeneinander im Langzeit-Follow-up kein signifikanter Unterschied (ANCOVA mit präoperativer NYHA-Klassifikation als Kovariable $p = 0,647$).

3. Ergebnisse

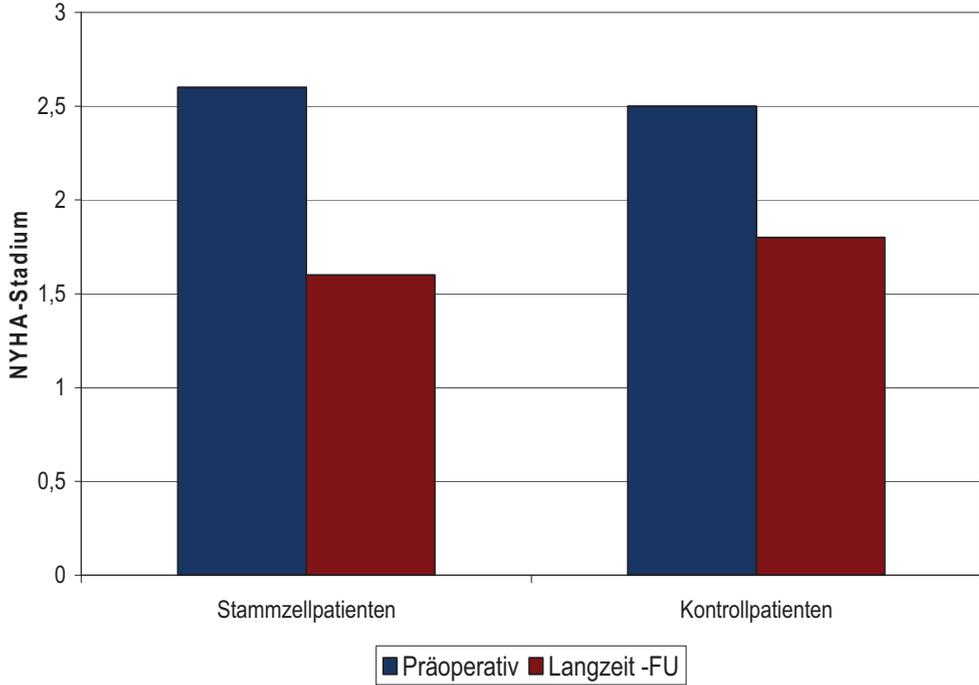


Abb. 14: NYHA-Klassifikation beider Gruppen präoperativ und Langzeit-FU im Vergleich

3.4 Echokardiographie

Bei der Auswertung der Echokardiographieergebnisse wurden nur die Patienten in die Berechnungen eingeschlossen, bei denen zu jedem Follow-up-Zeitpunkt Befunde vorlagen. Aufgrund des Versterbens und des fortgeschrittenen Alters der Patienten über den langen Beobachtungszeitraum sank die Teilnahmebereitschaft an den Nachuntersuchungen. Somit umfasste die Auswertung 15 stammzellbehandelte Patienten (6 Phase 1 und 9 Phase 2 Patienten) und 11 Kontrollpatienten.

Als primärer Zielparameter wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion definiert. Für die Stammzellpatienten ergab sich im Mittel eine präoperative LVEF von $40,7 \pm 7,0\%$, die nach 6 Monaten auf $48,8 \pm 8,4\%$ signifikant anstieg (Wilcoxon; $p=0,013$).

Nach 18 Monaten lag die LVEF bei den gleichen Patienten im Mittel bei $45,5 \pm 10,3\%$ ($p>0,05$) und nach 42 Monaten bei $42,3 \pm 6,7\%$ ($p>0,05$).

In der Kontrollgruppe betrug die präoperative LVEF im Mittel $36,9 \pm 11,5\%$. Nach 6 Monaten verbesserte sich die LVEF signifikant um 3,2% auf $40,1 \pm 8,8\%$ (Wilcoxon; $p=0,020$). Beim Follow-up nach 18 Monaten lag die LVEF im Mittel bei $43,4 \pm 8,0\%$ ($p>0,05$) und nach 39 Monaten bei $36,9 \pm 11,6\%$ ($p>0,05$).

Tab. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der LVEF zu allen Follow-up-Zeitpunkten in beiden Gruppen

	Mittelwert \pm Standardabw.	Tendenz im Vergleich zu prä.
Stammzellpatienten (n=15)		
LVEF präoperativ	$40,7 \pm 7,0\%$	
LVEF 6 Monate	$48,8 \pm 8,4\%$	+ 8,1%
LVEF 18 Monate	$45,5 \pm 10,3\%$	+ 4,8%
LVEF 42 Monate	$42,3 \pm 6,7\%$	+ 1,6%
Kontrollpatienten (n=11)		
LVEF präoperativ	$36,9 \pm 11,5\%$	
LVEF 6 Monate	$40,1 \pm 8,8\%$	+ 3,2%
LVEF 18 Monate	$43,4 \pm 8,0\%$	+ 6,5%
LVEF 39 Monate	$36,9 \pm 11,6\%$	+ 0,0%

3. Ergebnisse

Beim Vergleich der Stammzellpatienten versus Kontrollpatienten bezüglich der LVEF nach 6 Monaten konnte ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden (ANCOVA mit präoperativer LVEF als Kovariable; $p=0,020$). Im Langzeit-Follow-up konnte hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (ANCOVA mit präoperativer LVEF als Kovariable; $p=0,495$).

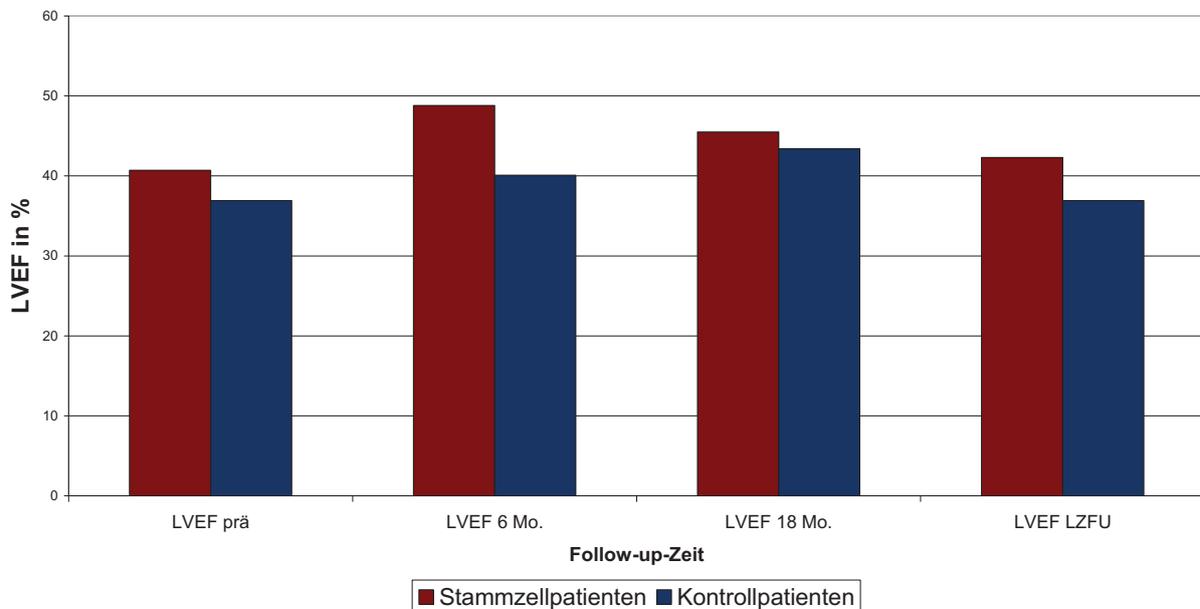


Abb. 15: Darstellung der Entwicklung der LVEF in beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf der Studie

Des Weiteren wurden für die Auswertung der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser und das linksventrikuläre enddiastolische Volumen als sekundäre Zielparameter definiert.

In der Stammzellgruppe betrug der präoperative LVEDD im Mittel $56,4 \pm 4,3$ mm und sank nach 6 Monaten auf $55,3 \pm 5,6$ mm (Wilcoxon; $p>0,05$). Nach 18 Monaten lag der LVEDD bei $55,0 \pm 6,3$ mm und nach 42 Monaten bei $55,2 \pm 6,9$ mm (Wilcoxon; $p>0,05$).

Für die Kontrollgruppe ergab sich ein mittlerer präoperativer LVEDD von $59,2 \pm 6,1$ mm, der nach 6 Monaten auf $57,4 \pm 6,1$ mm (Wilcoxon; $p>0,05$) abfiel. Nach 18 Monaten lag der mittlere LVEDD bei $55,5 \pm 5,0$ mm und nach 39 Monaten bei $57,4 \pm 4,7$ mm (Wilcoxon; $p>0,05$).

Der Vergleich der LVEDD-Langzeitergebnisse zwischen Stammzellgruppe und Kontrollgruppe ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,2$).

3. Ergebnisse

Tab. 12: Mittelwerte und Standardabw. des LVEDD zu allen Follow-up-Zeiten beider Gruppen

	Mittelwert ± Standardabw.	Tendenz im Vergleich zu präop.
Stammzellpatienten (n=15)		
LVEDD präoperativ	56,4 ± 4,3 mm	
LVEDD 6 Monate	55,3 ± 5,6 mm	- 1,1 mm
LVEDD 18 Monate	55,0 ± 6,3 mm	- 1,3 mm
LVEDD 42 Monate	55,2 ± 6,9 mm	-1,2 mm
Kontrollpatienten (n=11)		
LVEDD präoperativ	59,2 ± 6,1 mm	
LVEDD 6 Monate	57,4 ± 6,1 mm	- 2,9 mm
LVEDD 18 Monate	55,5 ± 5,0 mm	- 4,8 mm
LVEDD 39 Monate	57,4 ± 4,7 mm	- 2,9 mm

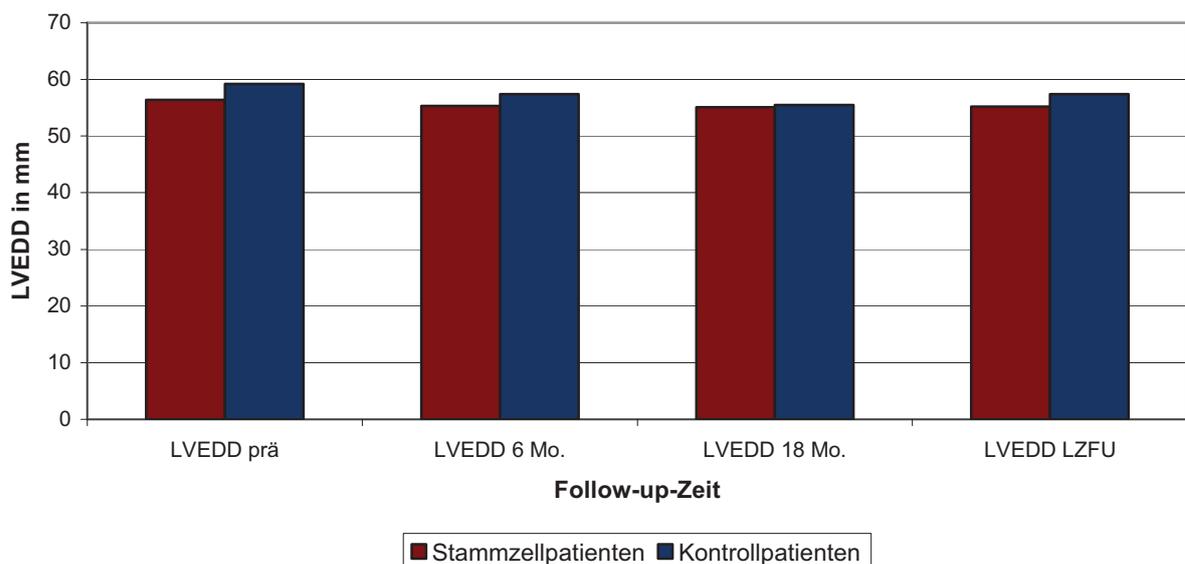


Abb. 16: Darstellung der Entwicklung des LVEDD in beiden Gruppen im Studienverlauf

Für den präoperativen Parameter LVEDV konnte in der Stammzellgruppe ein mittlerer Wert von $150,5 \pm 28,4$ ml ermittelt werden, der nach 6 Monaten auf $139,4 \pm 34,4$ ml absank ($p > 0,05$). Im weiteren Verlauf ist dieser wieder angestiegen, nach 18 Monaten auf einen mittleren Wert von $144,9 \pm 47,5$ ml und nach 42 Monaten auf $157,8 \pm 51,3$ ml ($p > 0,05$).

3. Ergebnisse

In der Kontrollgruppe betrug das mittlere präoperative LVEDV $154,6 \pm 40,2$ ml und sank nach 6 Monate auf $141,0 \pm 37,4$ ml ($p > 0,05$). Im Verlauf stieg das LVEDV nach 18 Monaten wieder an auf $151,2 \pm 39,9$ ml und nach 39 Monaten lag es mit $198,2 \pm 63,3$ ml ($p > 0,05$) um 43,6 ml über dem präoperativen Ausgangswert.

Der Vergleich der LVEDV-Langzeitergebnisse zwischen der Stammzellgruppe und der Kontrollgruppe ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,2$).

Tab. 13: Mittelwerte und Standardabweichungen des LVEDV zu allen Follow-up-Zeiten in beiden Gruppen

	Mittelwert \pm Standardabw.	Tendenz im Vergleich zu präop.
Stammzellpatienten (n=15)		
LVEDV präoperativ	150,5 \pm 28,4 ml	
LVEDV 6 Monate	139,4 \pm 34,4 ml	- 11,1 ml
LVEDV 18 Monate	144,9 \pm 47,5 ml	- 5,6 ml
LVEDV 42 Monate	157,8 \pm 51,3 ml	+ 7,2 ml
Kontrollpatienten (n=11)		
LVEDV präoperativ	154,6 \pm 40,2 ml	
LVEDV 6 Monate	141,0 \pm 37,4 ml	- 13,6 ml
LVEDV 18 Monate	151,2 \pm 39,9 ml	- 3,4 ml
LVEDV 39 Monate	198,2 \pm 63,3 ml	+ 43,6 ml

3. Ergebnisse

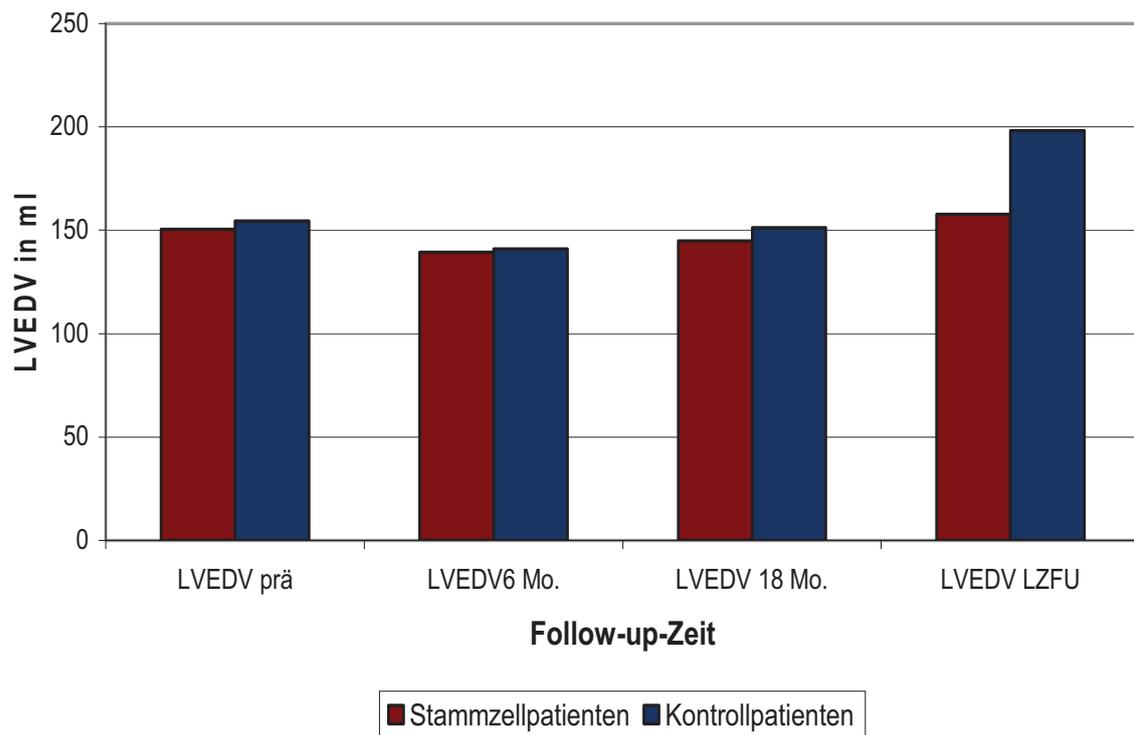


Abb. 17: Darstellung der Entwicklung des LVEDV in beiden Gruppen im Studienverlauf

3.5 Kardio-MRT

Im Rahmen der Langzeituntersuchung wurde bei 18 Stammzellpatienten und 7 Kontrollpatienten eine Kardio-MRT-Untersuchung durchgeführt. Bei allen untersuchten Patienten wurden im Rahmen dieser Untersuchung keine Gewebeveränderungen festgestellt.

Die funktionellen Ergebnisse (LVEF, LVEDVI und LVESVI) entsprachen einer Normalverteilung ($p > 0,05$). Die mittlere LVEF in der Stammzellgruppe ($n=18$) betrug $52,8 \pm 13,8 \%$ nach einem mittleren Follow-up von 42 Monaten. Bei den Kontrollpatienten ($n=7$) ergab sich eine mittlere LVEF von $47,3 \pm 11,5 \%$ nach einer durchschnittlichen Follow-up-Zeit von 39 Monaten. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der MR-LVEF ($p=0,304$)

Tab. 14: Mittelwert und Standardabweichung des Parameters MR-LVEF innerhalb der einzelnen Gruppen im Langzeit-Follow-up

MR-LVEF	N	Mittelwert \pm Standardabweichung
Stammzellpatienten	18	$52,8 \pm 13,8 \%$
Kontrollpatienten	7	$47,3 \pm 11,5 \%$

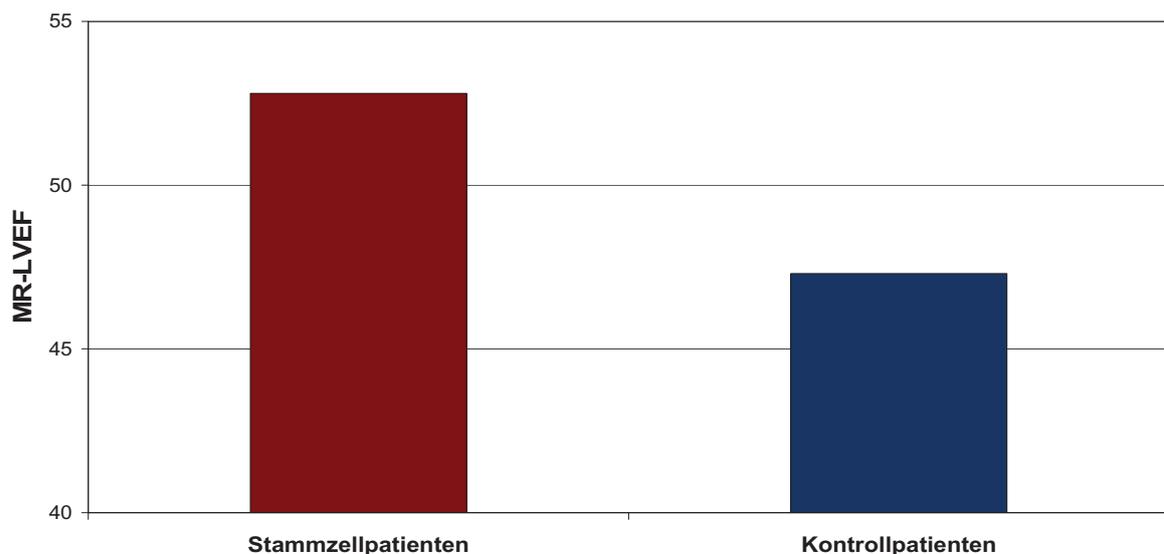


Abb. 18: Gegenüberstellung der MR-LVEF der Stammzellpatienten und Kontrollpatienten im Langzeit-Follow-up

3. Ergebnisse

Für die zwei weiteren funktionellen Parameter LVEDVI und LVESVI wurden ebenfalls die Mittelwerte bestimmt. Der mittlere LVEDVI in der Stammzellgruppe betrug $68,6 \pm 14,6$ ml und für den LVESVI ergaben sich im Mittel $31,7 \pm 14,8$ ml 42 Monate postoperativ.

In der Kontrollgruppe lag nach 39 Monaten der mittlere LVEDVI bei $90,5 \pm 14,3$ ml und der mittlere LVESVI bei $53,7 \pm 8,3$ ml. Beim Vergleich beider Gruppen fiel ein signifikant geringerer LVEDVI und LVESVI in der Stammzellgruppe auf gegenüber der Kontrollgruppe (Mann-Whitney; $p=0,017$ für beide Parameter).

Tab. 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter MR-LVEDVI und MR-LVESVI innerhalb der Gruppen im Langzeit-Follow-up

	n	Mittelwert \pm Standardabweichung
MR-LVEDVI		
Stammzellpatienten	18	$68,6 \pm 14,6$ ml
Kontrollpatienten	7	$90,5 \pm 14,3$ ml
MR-LVESVI		
Stammzellpatienten	18	$31,7 \pm 14,8$ ml
Kontrollpatienten	7	$53,7 \pm 8,3$ ml

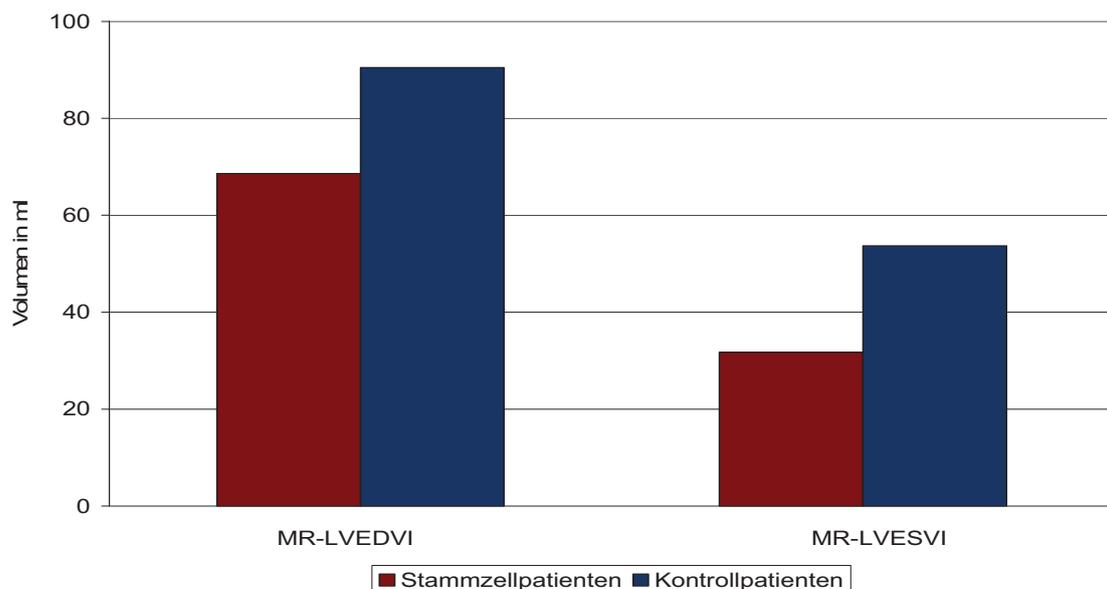


Abb. 19: Gegenüberstellung des diastolischen und systolischen Volumenindexes der Stammzellgruppe und der Kontrollgruppe im Langzeit-Follow-up

3.6 Thallium-Perfusionsszintigraphie

Zur Darstellung der Perfusionsverhältnisse im Infarktgebiet wurden eine prä- und zwei postoperative (12 Monate und 36 Monate postoperativ) Thallium-Perfusionsszintigraphie-Untersuchungen durchgeführt. Zu diesen Zeitpunkten lagen von 24 Stammzellpatienten und 11 Kontrollpatienten auswertbare Ergebnisse vor. Die Ergebnisse der Follow-up-Untersuchungen für beide Gruppen waren normal verteilt ($p > 0,05$).

Der präoperativ festgelegte Wert von 1,00 wurde in der Stammzellgruppe zu keinem Zeitpunkt unterschritten. Nach 12 Monaten stieg er auf $1,04 \pm 0,15$ und nach 36 Monaten auf $1,13 \pm 0,25$.

Im Gegensatz dazu zeigten die Kontrollpatienten keine Zunahme des Perfusionskoeffizienten. Nach 12 Monaten lag der mittlere Perfusionskoeffizient bei $0,98 \pm 0,13$ und nach 36 Monaten bei $0,95 \pm 0,13$.

Tab. 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Perfusionskoeffizienten zu den jeweiligen Follow-up-Zeitpunkten innerhalb der Gruppen

	Mittelwert \pm Standardabweichung
Stammzellpatienten (n=24)	
Perfusion prä	1,00
Perfusion 12 Mo.	$1,04 \pm 0,15$
Perfusion 36 Mo.	$1,13 \pm 0,25$
Kontrollpatienten (n=11)	
Perfusion prä	1,00
Perfusion 12 Mo.	$0,98 \pm 0,13$
Perfusion 36 Mo.	$0,95 \pm 0,13$

Beim Vergleich der Perfusionskoeffizienten in beiden Gruppen nach einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 36 Monaten ergab sich ein signifikant besserer Perfusionskoeffizient in der Stammzellgruppe ($p=0,024$). Der Verlauf der Perfusion ist in Abb. 20 graphisch dargestellt.

3. Ergebnisse

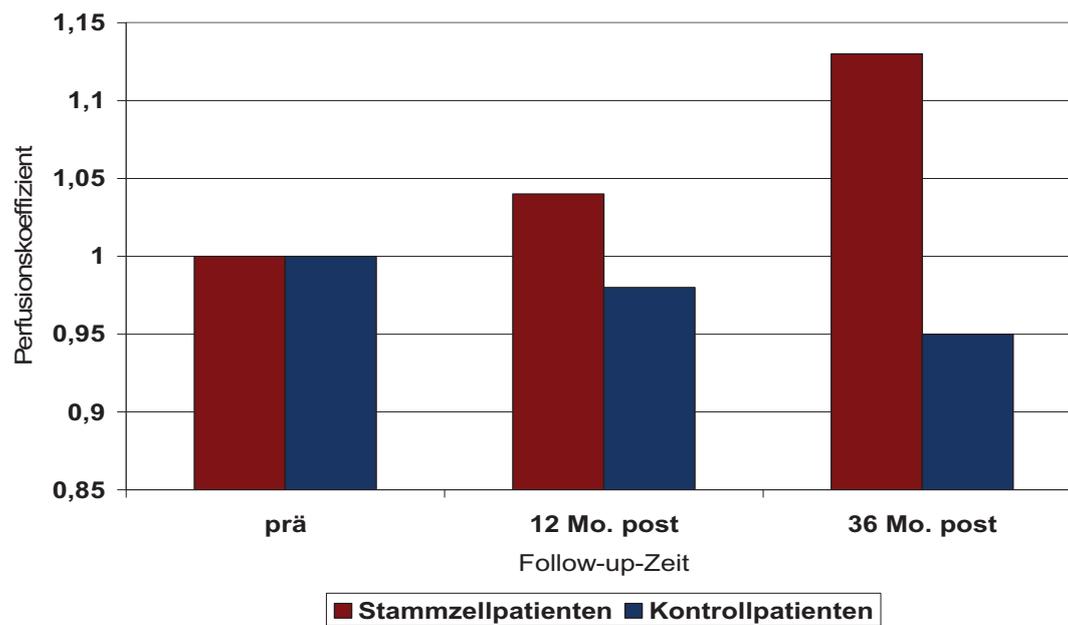


Abb. 20: Gegenüberstellung des Perfusionsverlaufes in beiden Gruppen

3.7 MLHFQ

Zum Weihnachtsfest 2006 erhielten 52 der insgesamt 55 Patienten den MLHFQ (siehe 2.6.1) im Rahmen der Langzeitnachuntersuchung (im Mittel 40 Monate postoperativ, Max. 67 Monate, Min. 22 Monate postoperativ). Zu diesem Zeitpunkt war bereits bekannt, dass zwei Patienten (einer Phase 1 und einer Phase 2/Kontrollgruppe) verstorben waren und einer wurde postoperativ ausgeschlossen.

Von den 52 angeschriebenen Patienten sendeten 40 Patienten (26 Stammzellpatienten und 14 Kontrollpatienten) den Fragebogen ausgefüllt zurück. Zwei weitere Patienten waren inzwischen verstorben, was der Grund für die fehlende Beantwortung der Fragebögen war. Weitere 10 Fragebögen wurden aus unbekanntem Gründen nicht zurückgesendet.

Für jeden Patienten wurde die Punktezahl des Fragebogens (Summe aller Antworten) ermittelt (siehe 2.6.1.2). Diese wurden wiederum innerhalb der beiden Gruppen zu einer Gesamtpunktezahl summiert. In der Stammzellgruppe ergab sich für die Gesamtpunktezahl ein Mittelwert von $19,9 \pm 17,3$, wobei die geringste Punktezahl (=Minimum) 1 und die höchste Punktezahl (=Maximum) 81 war.

Innerhalb der Kontrollgruppe wurde ein Mittelwert von $28,4 \pm 23,3$ ermittelt, hier lag das Minimum bei 0 und das Maximum bei 75.

Tab. 17: Mittelwerte mit Standardabweichungen, Minimum und Maximum der MLHFQ-Gesamtpunktezahl in beiden Gruppen

MLHFQ-Gesamtscore	Mittelwert \pm Standardabweichung	Minimum	Maximum
Stammzellpatienten	19,85 \pm 17,29	1	81
Kontrollpatienten	28,43 \pm 23,32	0	75

Beim Vergleich dieser Ergebnisse war zu erkennen, dass die Patienten der Stammzellgruppe ihre Lebensqualität im Zusammenhang mit ihrer Herzerkrankung besser beurteilten als die Patienten in der Kontrollgruppe (T-Test bei unabhängigen Stichproben, $p=0,19$)

3. Ergebnisse

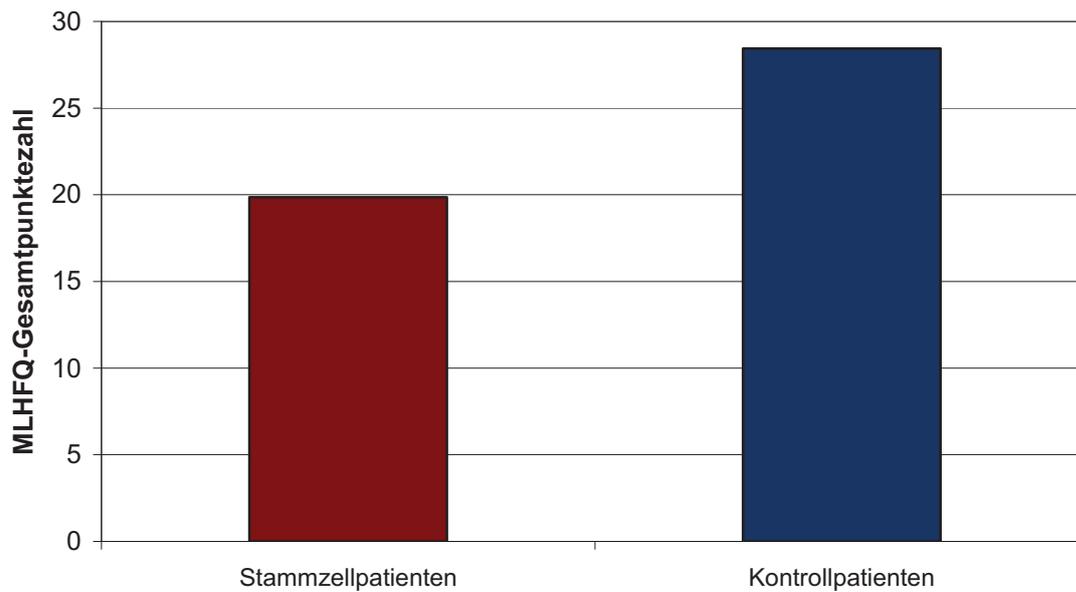


Abb. 21: Vergleich des MLHFQ-Gesamtpunktezahl Stammzellpatienten vs. Kontrollpatienten

Die Auswertung des MLHFQ war auch auf differenzierte Weise möglich. Dabei betrachtete man nur die Fragen, die das physische bzw. das emotionale Befinden betrafen (siehe 2.6.1.2).

Für die Patienten der Stammzellgruppe ergab sich hierbei eine mittlere Gesamtpunktezahl von $8,19 \pm 8,08$ (Min. 0; Max. 35) für die physischen Fragen und $3,27 \pm 4,34$ (Min. 0; Max. 19) für die emotionalen Fragen.

In der Kontrollgruppe lag die mittlere Gesamtpunktezahl für die physischen Fragen bei $13,14 \pm 10,41$ (Min. 0; Max. 31) und für die emotionalen Fragen bei $5,64 \pm 5,93$ (Min. 0; Max. 18).

Tab. 18: Mittelwerte und Standardabweichung der physischen und emotionalen MLHFQ-Gesamtpunktezahl innerhalb der Gruppen

MLHFQ-Gesamtpunktezahl	Mittelwert \pm Standardabw. (physisch)	Mittelwert \pm Standardabw. (emotionale)
Stammzellpatienten	$8,19 \pm 8,08$	$3,27 \pm 4,34$
Kontrollpatienten	$13,14 \pm 10,41$	$5,64 \pm 5,93$

3. Ergebnisse

Beim Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des physischen Gesamtpunktezahl und des emotionalen Gesamtpunktezahl ergab sich kein signifikanter Unterschied (T-Test für unabhängige Stichproben, $p > 0,05$).

Die Verteilung der einzelnen Fragebogenpunkte aller Patienten der jeweiligen Gruppe ist in den Abb. 22 und 23 dargestellt.

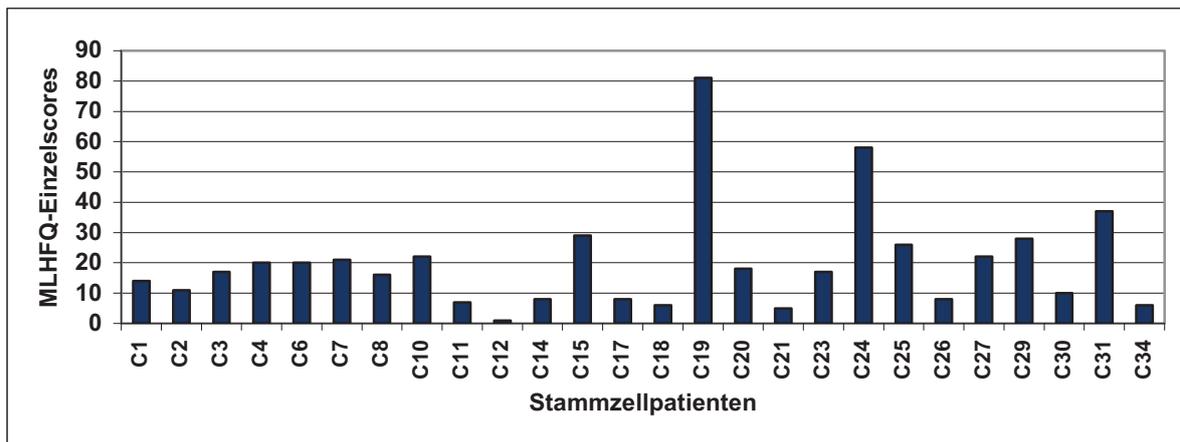


Abb. 22: Verteilung der Einzelscores in der Stammzellgruppe

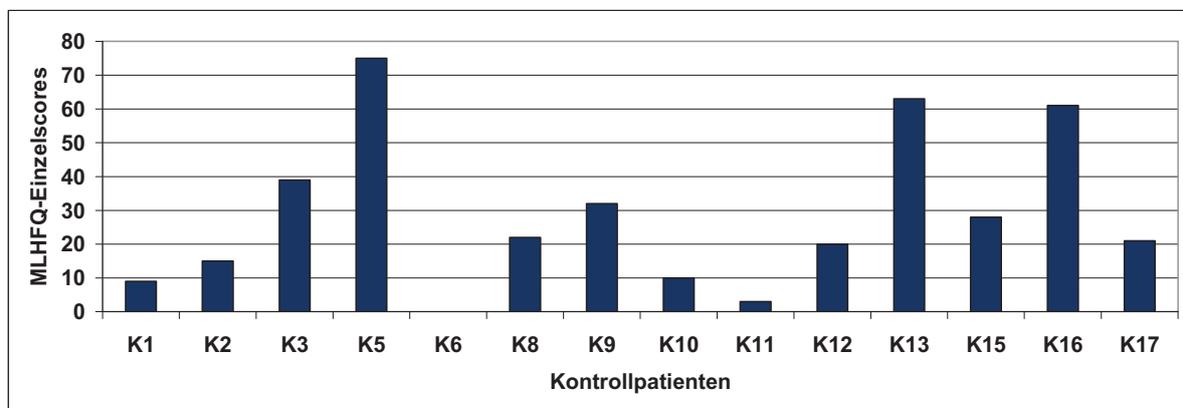


Abb. 23: Verteilung der Einzelscores in der Kontrollgruppe

In einigen Fragebögen kam es vor, dass die Patienten einzelne Fragen unbeantwortet gelassen haben. Eine Darstellung der Häufigkeit nicht beantworteter Fragen ist der Abb. 24 zu entnehmen. Hieraus ist zu erkennen, dass die Frage 8 („Hat Ihre Herzinsuffizienz sie im vergangenen Monat an der von ihnen gewünschten Lebensweise gehindert, dadurch, dass sie Schwierigkeiten hatten, Ihren Lebensunterhalt zu verdienen?“) die häufigste unbeantwortete Frage war.

3. Ergebnisse

An zweiter Stelle der am häufigsten unbeantworteten Fragen steht die Frage 15 („Hat Ihre Herzinsuffizienz sie im vergangenen Monat an der von ihnen gewünschten Lebensweise gehindert, dadurch, dass sie Geld für ihre medizinische Versorgung bezahlen mussten?“) gefolgt von Frage 9 (Schwierigkeiten mit Freizeit, Sport und Hobbys) und 14 (Schwierigkeiten mit Aufenthalt im Krankenhaus).

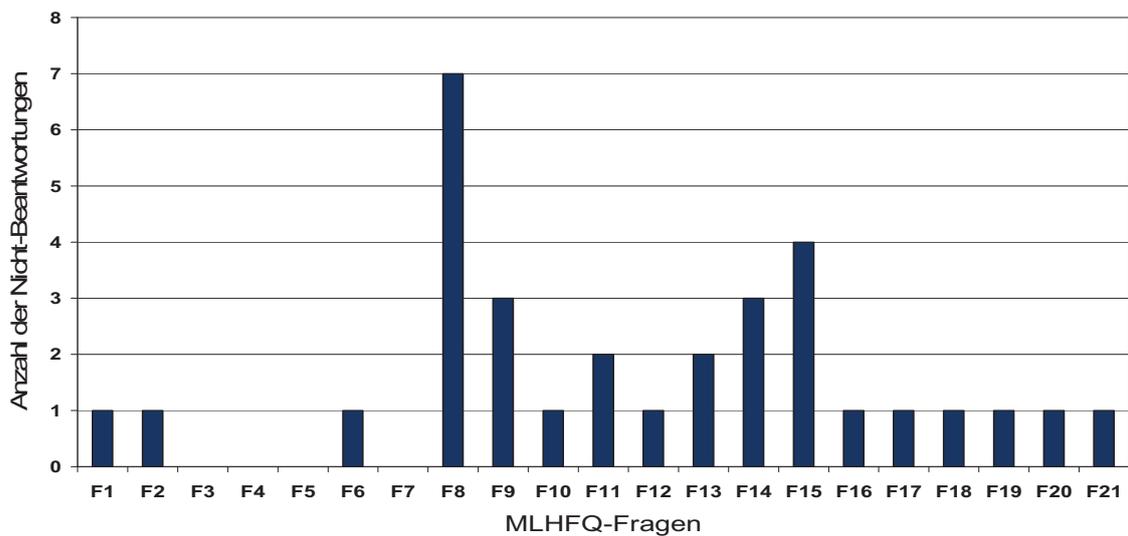


Abb. 24: Häufigkeit der nicht-beantworteten MLHFQ-Fragen

3.8 Adverse Events

Die Adverse Events wurden unter zwei verschiedenen Aspekten erfasst. Zum einen erfolgte die Dokumentation von Ereignissen, die noch während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes auftraten. Zum anderen wurden Ereignisse, die im weiteren Verlauf (bis zu 76 Monate postoperativ) auftraten, erfasst.

3.8.1 Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes

In der Zeit des postoperativen Krankenhausaufenthaltes ereigneten sich bei einzelnen Patienten Komplikationen. Diese beobachteten Komplikationen sind in Tab. 19 aufgeführt. Innerhalb der Stammzellgruppe zeigten 12 von 35 Patienten (= 34%) während ihres stationären Aufenthaltes postoperative Komplikationen (siehe Abb. 25).

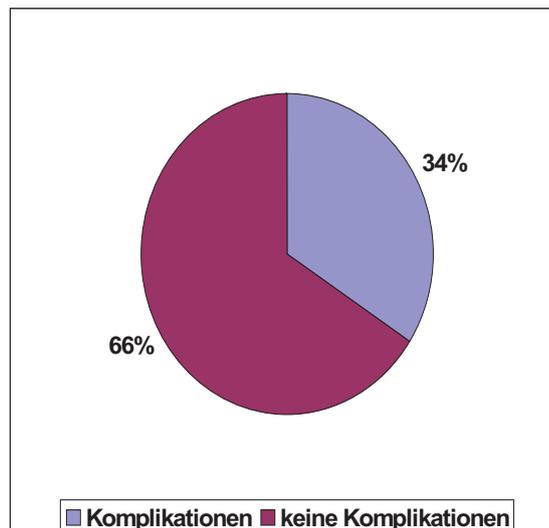


Abb. 25: Komplikationsrate in der Stammzellgruppe in %

Ein Patient entwickelte ein VHF und eine Pneumonie. Bei einem weiteren Patienten trat ebenfalls eine Pneumonie auf und zusätzlich ein Pleuraerguß. Der dritte Patient mit Komplikationen hatte Nachblutungen im Wundgebiet, weshalb eine Rethorakotomie zur Blutstillung durchgeführt wurde. Bei dem vierten Patienten bildete sich ein Pleura- und Perikarderguß und beim fünften Patienten wurde ein neu aufgetretenes VHF postoperativ diagnostiziert. Zwei weitere Stammzellpatienten bekamen eine Wundinfektion der frischen OP-Narbe. Bei einem dieser Patienten war der Befund stärker ausgeprägt, so dass er von der Studie ausgeschlossen wurde. Bei fünf anderen Patienten trat ein VHF auf.

3. Ergebnisse

Einer dieser fünf Patienten entwickelte zusätzlich eine kardiale Dekompensation mit Pleuraerguß, die medikamentös behandelt wurde, und bei einem zweiten Patienten bildete sich das VHF zusammen mit einem Low-Output-Syndrom, einem akuten Nierenversagen sowie einer Gastritis aus.

In der Kontrollgruppe wurden bei 4 von 20 Patienten postoperative Komplikationen beobachtet (= 20%, siehe Abb. 35). 3 Patienten bekamen ein VHF, wobei sich bei einem der 3 Patienten zusätzlich ein Hämatom über dem Sternum ausbildete. Ein anderer Patient der Kontrollgruppe infizierte sich mit einem multiresistenten Staphylokokkus aureus Keim im Thorakotomiebereich.

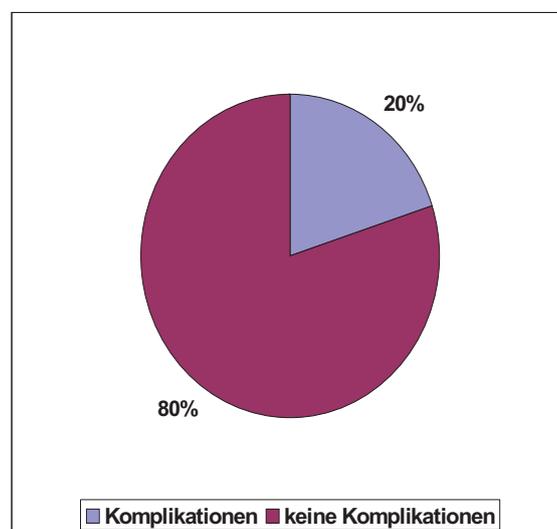


Abb. 26: Komplikationsrate innerhalb der Kontrollgruppe in %

Prozentual zeigte sich die höchste Komplikationsrate in der Stammzellgruppe mit 34 %. In der Kontrollgruppe lag die Komplikationsrate bei 20 % (siehe Abb. 27).

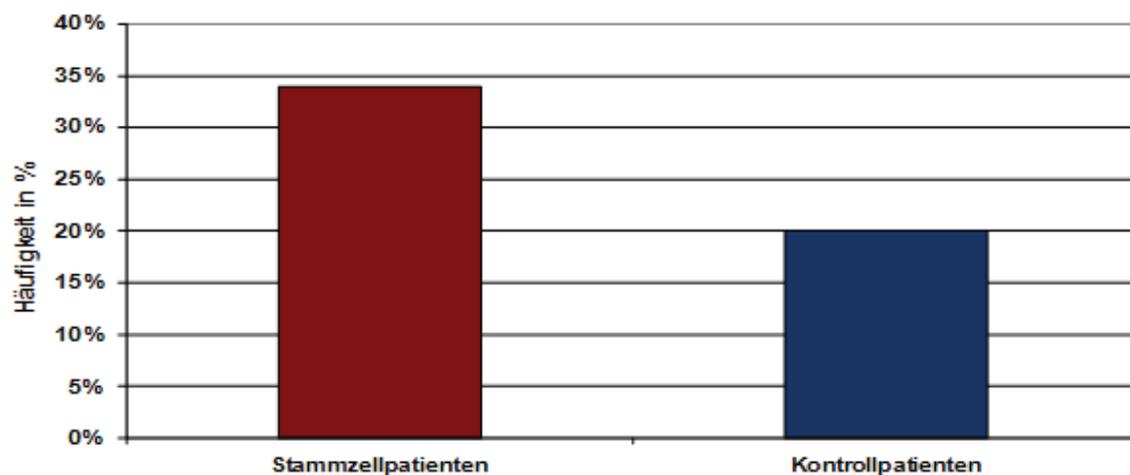


Abb. 27: Gruppenübersicht der Komplikationsraten

3. Ergebnisse

Die Tab. 19 zeigt die Verteilung der Komplikationsarten auf die Gruppen und deren Häufigkeit insgesamt (N). Hieraus ist zu erkennen, dass das VHF (n=10) die häufigste Komplikationsart war, die beobachtet werden konnte.

Tab. 19: Beobachtete Komplikationen während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes und deren Verteilung auf die Gruppen

	Stammzellpatienten	Kontrollpatienten	N
Pneumonie	2	0	2
Pleuraerguß	3	0	3
Perikarderguß	1	0	1
Nachblutungen	1	0	1
Wundinfektion	1	1	2
Rethorakotomie	1	0	1
VHF	7	3	10
Endokarditis	0	0	0
Reoperation	1	0	1
Kardiale Dekompensation	1	0	1
Low-Output-Syndrom	1	0	1
Akutes Nierenversagen	1	0	1
Gastritis	1	0	1
Motor. Aphasie	1	0	1
Lungenerguß	0	0	0
Perikardreiben	1	0	1
multiresist. Staph. Aureus	0	1	1
Sternumhämatom	0	1	1

3.8.2 Langzeit AE's

Zum Langzeit-Follow-up gehörte auch die Erfassung von unerwarteten Ereignissen (AE) im gesamten postoperativen Verlauf. Es erfolgte des Weiteren eine Unterscheidung in Ereignisse, die nur das Herz (kardiale AE's) betrafen, und Ereignisse außerhalb des Herzens (nicht- kardiale AE's).

In der Stammzellgruppe traten bei zwei Patienten jeweils ein kardiales Ereignis auf und bei zwei weiteren Patienten konnte ein nicht-kardiales Ereignis diagnostiziert werden (siehe Tab.20).

Bei den Kontrollpatienten waren ebenfalls zwei kardiale und zwei nicht-kardiale Ereignisse zu verzeichnen (siehe Tab. 20)

Tab. 20: Verteilung der Adverse Events innerhalb der Gruppen

	kardiale AE's	nicht kardiale AE's
Stammzellpatienten	2	2
Kontrollpatienten	2	2

Bei dem kardialen Ereignis des einen Stammzellpatienten handelte es sich um eine Endokarditis der Aorten-, Mitral-und Trikuspidalklappe, die 11 Monate nach der aortokoronaren Bypassoperation in Kombination mit einer Stammzellinjektion auftrat. Daraufhin erfolgte ein Doppelklappenersatz (Aorten-und Mitralklappe) sowie Valvuloplastie und Anuloplastie der Trikuspidalklappe.

Ein weiterer Patient unterzog sich 17 Monate nach seiner Bypassoperation mit Stammzelltransplantation einer geplanten Linksherzkatheteruntersuchung wegen zunehmender Stenosierung des linken Hauptstammes und des RIVA. Bei diesem Eingriff wurden ihm zwei Stent in die entsprechenden Gefäße eingesetzt, um eine Verbesserung seiner Angina pectoris zu erzielen und um einen drohenden Myokardinfarkt zu verhindern.

Bei den beiden nicht-kardialen Ereignissen handelte es sich zum einen um einen 79 Jahre alten männlichen Patienten, der eine milde Episode einer Lungenembolie überlebt hat, die aus einer tiefen Beinvenenthrombose der unteren Extremität resultierte. Zum anderen litt ein weiterer Patient an einer aplastischen Anämie, die 73 Monate nach seiner Herzoperation im Zusammenhang mit einer Sepsis zum Tode führte (siehe auch 3.2).

3. Ergebnisse

In der Kontrollgruppe erlitt eine weibliche Patientin (siehe auch 3.2) einen plötzlichen Herztod, welcher als „major adverse cardiac event“ angesehen wurde. Zu dieser Patientin lagen keine weiteren Informationen vor.

Ein anderer 78-jähriger männlicher Patient überlebte eine globale Herzdekomensation nach Durchführung einer anti-kongestiven Herzfehlertherapie.

Insgesamt gab es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Adverse Events zwischen den beiden Behandlungsgruppen (exakter Test nach Fisher, $p=0.607$ für die kardialen und nicht-kardialen Ereignisse zwischen Stammzellgruppe und Kontrollgruppe).

3.8.3 Holter

Im Rahmen der Langzeituntersuchung konnte von 16 Stammzellpatienten ein 24-Stunden-EKG aufgezeichnet und ausgewertet werden. Hinsichtlich der Lown-Klassifikation konnte bei diesen 16 Patienten keine signifikante Veränderung nach durchschnittlich 42 Monaten festgestellt werden. Die mittlere präoperative Lown-Klassifikation betrug 0.9 ± 1.0 und nach 42 Monaten 1.1 ± 0.9 ($p=0.524$). Es traten während des gesamten Beobachtungszeitraumes keine andauernden malignen ventrikulären Arrhythmien auf.

In der Kontrollgruppe ($n=7$) konnte eine etwas größere Differenz (siehe Abb. 28) zwischen der präoperativen Lown-Klasse ($1,2 \pm 0,5$) und der Lown-Klasse nach durchschnittlich 39 Monaten ($1,5 \pm 0,8$) im Vergleich zur Stammzellgruppe beobachtet werden ($p=0,356$). Auch in dieser Gruppe traten keine andauernden malignen Arrhythmien während des gesamten Nachuntersuchungszeitraumes auf.

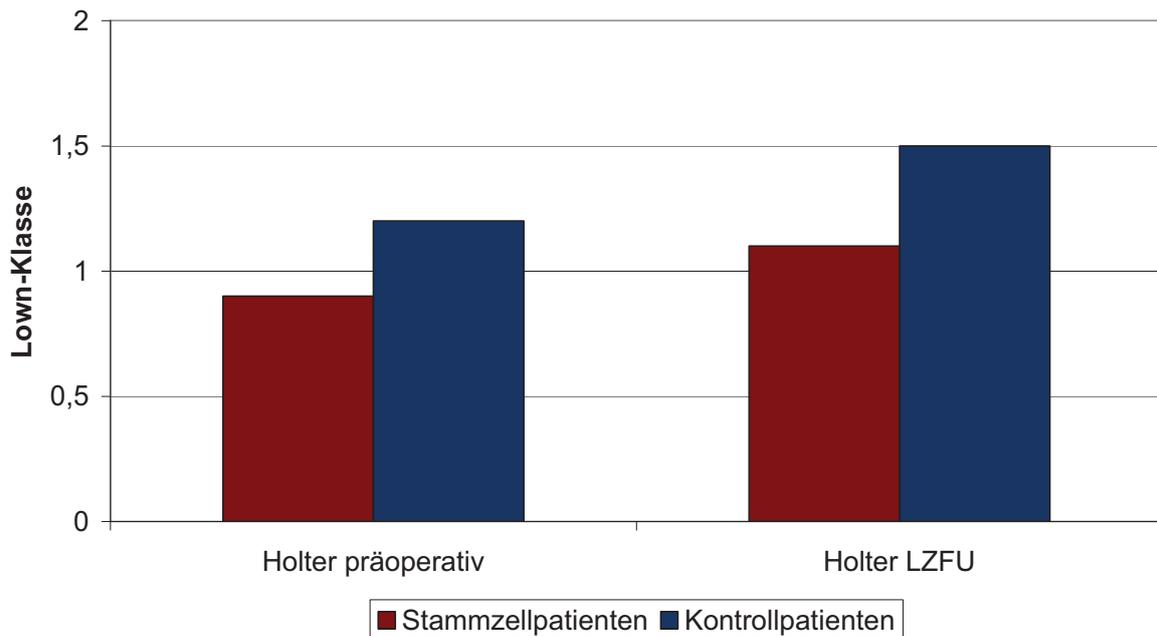


Abb. 28: Gegenüberstellung Lown-Klassifikation beider Gruppen prä- und postoperativ

3.8.4 Kardio-CT

Von den 35 Stammzellpatienten unterzogen sich 15 Patienten nach durchschnittlich 49 Monaten einer Kardio-CT-Untersuchung.

In der Kontrollgruppe lagen von 7 der 20 Patienten nach im durchschnittlich 43 Monaten Kardio-CT-Befunde vor.

In beiden Gruppen konnten keine unerwarteten Gewebeveränderungen, wie intramyokardiale Kalzifizierungen oder Tumorbildungen, in der Region der Stammzellinjektion festgestellt werden.

3.9 Korrelation

Bei der Korrelationsanalyse ergab sich zwischen den Parametern der Herzleistung und der Herzdimensionen zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up (in der Echokardiographie und Kardio-MRT) und den Parametern applizierte Stammzellzahl, Alter des Patienten, Infarktalter, NYHA präoperativ, Perfusion keine signifikanten Korrelationen.

4. Diskussion

Wegen ihrer guten angiogenetischen und anti-apoptotischen Eigenschaften stellen die Knochenmarkstammzellen eine attraktive Quelle für die myokardiale Stammzelltherapie dar. Diese Idee wurde bereits erfolgreich in klinischen Studien eingesetzt, in denen es häufig zu einer Verbesserung der Herzfunktion kam^{60, 81-83}.

Heute sind aktuelle Langzeitergebnisse der myokardialen Stammzellbehandlung notwendig, um die Sicherheit und lang anhaltende funktionelle Vorteile dieser Therapie zu gewährleisten und um ein routiniertes, standardisiertes Procedere der Myokardregenerationstherapie zu entwickeln.

Das alte Dogma, das es sich bei den Herzmuskelzellen um enddifferenzierte Myozyten handelt ohne Regenerationspotential scheint strittig. Nadal-Ginard et al. zeigten 2003, dass ein Teil der Kardiomyozyten durch die Rekrutierung von residenten und zirkulierenden Stammzellen den Zellzyklus wiederaufnehmen und eine Regeneration des Herzens in einem geringeren Ausmaß möglich ist.⁸⁴

Dieser Reparaturmechanismus deutet auf ein viel versprechendes Stammzelltherapiekonzept nach Myokardinfarkt hin. Ob sich die transplantierten Stammzellen zu Kardiomyozyten transdifferenzieren wird kontrovers diskutiert. Einig ist man sich aber, dass es durch die Stammzelltransplantation zu einer Funktionsverbesserung des Myokards kommen kann. Fraglich ist nur ob dies direkt durch Transdifferenzierung der Zellen geschieht oder indirekt durch eine Neovaskularisation.

Über die Sicherheit der myokardialen Stammzelltherapie ist bisher wenig bekannt, vor allem im Langzeitverlauf. Bislang galten adulte Stammzellen bezüglich der Tumorentstehung als risikoarm im Gegensatz zu den embryonalen Stammzellen. Inzwischen konnte aber gezeigt werden, dass auch adulte Stammzellen unter bestimmten Bedingungen eine Tumorbildung auslösen können.⁸⁵ Houghton et al. konnten 2004 nachweisen, dass eine chronische Infektion von Mäusemägen mit einem tumorverursachendem Bakterium (*Helicobacter felis*) zu einer durch die körpereigenen Knochenmarkstammzellen verursachten Tumorbildung kam.⁸⁶ Tumor- und Stammzellen besitzen große Ähnlichkeit. Ihr Wachstum wird über ähnliche Signalwege gesteuert und genetische wie auch epigenetische Veränderungen können aus einer Stammzelle eine Tumorzelle entstehen lassen.^{87, 88, 89, 90}

In den bisher durchgeführten klinischen Studien konnte kein erhöhtes Neoplasierisiko durch die Stammzelltherapie festgestellt werden.

Weiterhin wurde auch ein erhöhtes arrhythmogenes Potential vor allem bei der Therapie mit Skelettmyoblasten beobachtet, da es nicht zu einer elektromechanischen Kopplung zwischen den transplantierten und den residenten Zellen kam.^{26, 27} In Therapiestudien die hämatopoetische oder mesenchymale Stammzellen transplantierten konnte bisher kein vermehrtes Auftreten von Arrhythmien und auch Neoplasien nachgewiesen werden.^{91,92} Bei den in diesen Metaanalysen untersuchten Studien handelt es sich aber lediglich um Kurzzeitdaten von im Mittel 6 bis 18 Monate postoperativ. Bisher fehlten entsprechende Langzeitverlaufsdaten, um die Auswirkung der Stammzelltherapie bezüglich der langfristigen Sicherheit zu beurteilen. Eine definitive Aussage über das Auftreten möglicher späterer Komplikationen ist zurzeit nicht möglich.

4.1 Ergebnisse

Die führenden Langzeitergebnisse dieser Studie zur myokardialen Regeneration nach Herzinfarkt mittels intramyokardialer Stammzelltransplantation lauten:

- Intramyokardiale autologe Transplantation von CD 133⁺ Knochenmarksstammzellen in Verbindung mit einer koronaren Bypassoperation ist machbar, sicher und zeigt exzellentes Langzeitüberleben und Sicherheit in unseren Nachuntersuchungsergebnissen bis zu 5 Jahren.
- Trotz limitierter Patientenbeteiligung bei den Nachuntersuchungen bezüglich der Myokardleistung verschlechterte sich die Herzleistung im Vergleich zu präoperativ nicht und war in der Stammzellgruppe höher als in der Kontrollgruppe.
- Die Perfusion der Infarktregion war nach im Mittel 36 Monaten in der Stammzellgruppe signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe. Darüber hinaus konnte eine weitere Zunahme der Perfusion innerhalb der Stammzellgruppe beobachtet werden im Vergleich zum 12-Monats-Follow-up.

4.1.1 Lebensqualität und Adverse Events

Die guten Langzeitergebnisse bezüglich des Überlebens und der Adverse Events in der Stammzellgruppe bestätigen die Sicherheit der Strategie und Technik in der intramyokardialen Stammzelltransplantation mit CD 133⁺ Knochenmarkstammzellen in einer Dosis von bis zu 10×10^6 Zellen.

Es konnten keine definitiven Adverse Events in der Stammzellgruppe aufgezeigt werden. Lediglich ein Patient erlitt 11 Monate nach der Transplantation eine Endokarditis, bei der eine bakterielle Infektion als Ursache nachgewiesen werden konnte. Aufgrund des zeitlichen Verlaufs (11 Monate nach Operation) und des mikrobiologischen Nachweises einer Streptokokkeninfektion bei nachgewiesener Keimfreiheit der Stammzellsuspension war kein direkter Zusammenhang mit der Stammzelltransplantation auszuschließen. Ein prädisponierender Faktor für eine bakterielle Endokarditis (z.B. Angina tonsillaris, Schrittmacherimplantation etc.) konnte ebenfalls nicht ermittelt werden.

Des Weiteren verstarb ein Patient 6 Jahre (73 Monate) nach der Stammzelltransplantation. Die Klinikeinweisung erfolgte aufgrund einer Panzytopenie unklarer Genese. Zytomorphologisch zeigte sich bei der Knochenmarkpunktion ein hypoplastisches Mark was am ehesten mit einer aplastischen Anämie vereinbar war. Ein Anhalt für eine akute lymphatische Leukämie fand sich nicht. Die Durchflußzytometrie und die Zytogenetik erbrachten keinen Anhalt für eine maligne Grunderkrankung. Die direkte Todesursache war eine bakterielle pulmonale Infektion, die sich aufgrund der ausgeprägten Neutropenie auch durch eine antibiotische Therapie nicht beherrschen ließ. Ein Einfluss der Stammzellen auf die pathologische Veränderung des Knochenmarks konnte nicht ausgeschlossen werden. Die Annahme, dass es sich dabei um ein stammzellunabhängiges Geschehen handelte, liegt aufgrund des großen Zeitfensters zwischen Stammzelltransplantation und Erkrankung nahe.

Ein Stammzellpathologiescreening zum Ausschluss von Morphologieveränderungen (okkulte Knochenmarkerkrankungen) vor der Transplantation ist zweifellos von Bedeutung aber in der Klinik nur bei einer Verdachtsdiagnose praktisch umsetzbar. Eine Analyse des peripheren Blutes und ein anamnestischer Ausschluss von Knochenmarkerkrankungen wurden in dieser Studie bei jedem Patienten präoperativ durchgeführt.

4. Diskussion

Bei keinem der eingeschlossenen Patienten fand sich eine vorbestehende Knochenmarkerkrankung, weder in der Anamnese noch bei der Blutuntersuchung.

Mögliche beschriebene Nebeneffekte der Behandlung wie Gewebeveränderungen, Tumorbildungen oder Kalzifizierungen im Injektionsgebiet wurden in den Kardio-CT und MRT-Untersuchungen nicht beobachtet.^{63, 79, 85}

Weiterhin traten keine relevanten malignen oder anhaltenden ventrikulären Arrhythmien im Langzeitverlauf in beiden Gruppen auf. In der Langzeitbetrachtung der Lown-Klassifikation gab es keine signifikanten Veränderungen zur präoperativen Lown-Klasse. Bei den während des Krankenhausaufenthaltes aufgetretenen VHF's handelte es sich um typische Nebenwirkungen der Bypassoperation, die reversibel waren. Bis zu 40% der Patienten die sich jährlich einer ACVB-Operation unterziehen entwickeln in der postoperativen Krankenhausphase ein Vorhofflimmern oder Vorhofflattern.^{93, 94} Lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien traten zu keinem Zeitpunkt der Nachbetrachtung auf.

Zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit wurde ein Vergleich der prä- und postoperativen NYHA-Klassifikation in beiden Patientengruppen durchgeführt, wobei sich in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse im Langzeitverlauf (Stammzellgruppe 42 Monate postoperativ, Kontrollgruppe 39 Monate postoperativ) zeigte. Darüber hinaus schätzten die Patienten ihre subjektive Lebensqualität mit Hilfe des MLHFQ ein. Die MLHFQ-Gesamtpunktzahl der stammzellbehandelten Patienten deutete auf einen besseren klinischen Verlauf bezüglich der Herzfunktion und der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe hin. Somit war es erstmals möglich den Therapieverlauf nicht nur anhand von Funktionsdaten sondern auch mittels der Einbeziehung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten zu bewerten. Die höhere MLHFQ-Gesamtpunktzahl der Stammzellpatienten gegenüber den Kontrollpatienten erwies sich statistisch aber als nicht signifikant was vermutlich auf die geringe Zahl an Patienten zurückzuführen ist. Für die geplante Phase 3 der Studie wird eine präoperative Analyse der Lebensqualität mittels des MLHFQ beabsichtigt. Somit ist nicht nur ein Vergleich zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt möglich, sondern es kann auch eine Verlaufsbetrachtung der Lebensqualität der einzelnen Patienten erfolgen. Des Weiteren wird sich durch die größere Anzahl an Patienten eine signifikante statistische Aussage erhofft.

4.1.2 Funktionelle Ergebnisse

In der Langzeitbetrachtung schlossen wir ebenfalls noch einmal die 6-Monats-Daten unserer beobachteten Patienten in die Analyse mit ein und konnten eine signifikante Verbesserung der LVEF zu diesem Zeitpunkt bestätigen.⁸¹ Zu den späteren Follow-up-Untersuchungen war die LVEF in der Stammzellgruppe stets höher als in der Kontrollgruppe. Hierbei handelte es sich aber nicht um einen statistisch signifikanten Unterschied, was wahrscheinlich ebenfalls auf die kleiner gewordene Patientenzahl zurückzuführen war.

Der LVEDD hat sich nicht statistisch signifikant verändert während des Langzeit-Follow-up. Ebenso gab es keine signifikante Verbesserung des LVEDV in der Stammzellgruppe bis zur Beendigung der Follow-up-Untersuchungen, aber interessanterweise zeigte das LVEDV in der Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Erhöhung in der echokardiographischen Langzeit-Nachuntersuchung. Für diese Zunahme der LVEDV über den präoperativen Wert hinaus in der Kontrollgruppe konnten wir bisher keine Ursache feststellen.

Trotz der kleinen Anzahl an Patienten, die an den Langzeit-Nachuntersuchungen teilnahmen, lassen diese Beobachtungen eine begünstigende Rolle der Stammzellen bei der Behandlung der chronisch ischämischen Herzkrankheit erkennen. Diese Ergebnisse wurden bestätigt durch die LVEF-Messung mittels Kardio-MRT. Bei dieser Untersuchung ergab sich eine höhere mittlere LVEF in der Stammzellgruppe als in der Kontrollgruppe im Langzeit-Follow-up.

Zusätzlich waren der LVEDV-Index und der LVESV-Index in der Stammzellgruppe signifikant geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieser Aspekt verdeutlicht ebenfalls die begünstigende Rolle der Stammzelltherapie bezüglich des „Remodeling“ durch das ischämische Myokard.

Insgesamt weisen die Echokardiographie- und MRT-Ergebnisse auf eine bessere linksventrikuläre Herzfunktion und verbesserte Herzdimensionen 42 Monate nach Stammzellbehandlung hin.

Es ist vorstellbar, dass der funktionelle Vorteil in der Stammzellgruppe im Zusammenhang steht mit der signifikanten Verbesserung des szintigraphisch nachgewiesenen Myokard-Perfusionsscores in der Infarktzone im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die schon in den Kurzzeitergebnissen beschriebene signifikante Perfusionsverbesserung konnte in der Langzeitbetrachtung ebenfalls bestätigt werden. In einem Zeitraum von bis zu 36 Monaten postoperativ kam es gegenüber den 12 Monatsergebnissen zu einem weiteren Anstieg des Perfusionscores in der Stammzellgruppe. In der Kontrollgruppe konnte keine Perfusionsverbesserung beobachtet werden, sondern der Perfusionscore lag noch tiefer im Vergleich zum 12-Monats-Follow-up.

4.2 Vergleich mit internationalen Studien

Tse und Kollegen arbeiten an einer Studie, die sich mit einer alternativen Stammzellapplikation beschäftigt, bei der ebenfalls intramyokardial injiziert wird.⁹⁵ Diese Gruppe berichtete über Ihre Langzeitergebnisse bei der katheterbasierten autologen Transplantation von mononukleären Knochenmarkzellen in 12 Patienten. Bei ihnen war die injizierte Zahl von CD34⁺-Zellen erheblich geringer als in der Rostocker Studie. In dieser Studie gab es gleichfalls keine Tumorentstehungen, Kalzifizierungen oder Bildung neuer Narben im Bereich der Injektionsregion. Die Wissenschaftler beobachteten keine neu entstandenen ventrikulären Arrhythmien. Bei diesen Patienten war die LVEF relativ normal mit $60 \pm 10\%$ im Vergleich zu unseren Patienten, die eine mittlere präoperative LVEF von $40,7 \pm 7\%$ hatten. Dies könnte ein Grund für die ausgebliebene signifikante LVEF-Verbesserung sein.

Patel et al. demonstrierten vergleichbare Kurzzeitergebnisse in einer randomisierten Studie von 20 Patienten mit einer intramyokardialen Injektion autologer CD34⁺ Knochenmarkstammzellen in Verbindung mit einer Bypassoperation. Es konnte eine signifikante Verbesserung der LVEF um 16,7 % in der Stammzellgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Steigerung um 6,5 %) nach 6 Monaten beobachtet werden.⁸³

Weiterhin wurden bei katheterbasierten intramyokardialen Injektionen von mononukleären Knochenmarkzellen durch Perin et al.⁹⁶ und Fuchs et al.⁹⁷ ebenfalls deutliche Verbesserungen der linksventrikulären Funktion bei chronisch ischämischer Herzkrankheit beobachtet, zum Teil auch im Langzeit-Follow-up.

Über einige der transkoronaren Infusionsmethoden des Knochenmarks oder zirkulierender Progenitorzellen des Blutes wurde berichtet, dass sie einen funktionellen Vorteil bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt haben.⁹⁸

Die 1-Jahres- Ergebnisse der TOPCARE-AMI Pilotstudie bestätigen die Sicherheit und einen positiven Effekt auf das linksventrikuläre Remodeling durch die Stammzelltherapie. Eine andere kontrollierte, randomisierte Studie zeigte im Kurzzeit-Follow-up bei Patienten mit chronisch ischämischer Herzkrankheit nach Myokardinfarkt eine moderate Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach intrakoronarer Applikation von Knochenmarkstammzellen.⁹⁹

Bartunek et al. präsentierte im 4-Monats-Follow-up ebenfalls eine verbesserte linksventrikuläre Funktion und eine gesteigerte Myokardperfusion nach intrakoronarer Applikation von angereicherten CD 133+ Progenitorzellen. Trotz der nachgewiesenen funktionellen Verbesserung war die Behandlung mit einer gesteigerten Inzidenz von koronaren Ereignissen in der Stammzellgruppe verbunden.¹⁰⁰

In einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse von Knochenmarkstammzellstudien berichteten Abdel-Latif et al. von der Sicherheit der eingeschlossenen Studien nach einer mittleren Follow-up-Zeit von 18 Monaten.⁹² Die Studien, die in dieser Analyse berücksichtigt wurden, beschäftigen sich überwiegend mit der intrakoronaren Stammzellapplikation (15 von 18 Studien). In der statistischen Analyse der Knochenmarkstammzelltransplantation ergab sich eine Steigerung der LVEF um 3,66 % (95 % CI, 1,93 % auf 5,40 %), während sich die Narbengröße moderat und das linksventrikuläre endsystolische Volumen deutlich verbesserte, aber in einer erheblich geringeren mittleren Follow-up-Zeit von 4 Monaten (3-18 Monate).

Einige Studien, die eine mittlere Follow-up-Zeit von 18 Monaten erreichten, konnten keine Verbesserung in der LVEF zeigen. Bei ihnen gab es ebenfalls eine fehlende Einheitlichkeit der verwendeten Stammzelltypen und der Indikationen für eine Stammzelltherapie, z.B. akute und chronische Ischämie. Deshalb scheint es sehr schwierig zu sein, aus dieser Analyse ein Fazit zu ziehen, bis auf die nachgewiesene Sicherheit im Kurzzeit-Follow-up und die moderate funktionelle Verbesserung.

4.3 Kritische Betrachtung der Studie

Die vorliegende Rostocker Studie zur myokardialen Regeneration nach Herzinfarkt birgt verschiedene Diskussionsansätze bezüglich ihrer Durchführung in sich. Einer der größten Kritikpunkte ist die fehlende Injektion eines Placebos (NaCl, denaturierte Proteine) in das Infarkttrandgebiet des Myokards der Kontrollpatienten, welche zum Studienbeginn 2001 nicht umsetzbar war. Somit können eventuelle Nebeneffekte auf die Angiogenese wie lokale Entzündungsreaktionen nach dem Injektionsreiz nicht ausgeschlossen werden. Eine durch die Placebogabe machbare doppelte Verblindung der Studie würde weiterhin psychologische Effekte minimieren.

Ein zweiter wichtiger Kritikpunkt ist die bislang nicht mögliche histologische Aufarbeitung des stammzelltransplantierten Myokards, um den Verbleib der Stammzellen zu verfolgen. Hierfür wäre ein ethisch nicht vertretbarer zusätzlicher Eingriff (Herzmuskelbiopsie) mit einem erhöhten gesundheitlichen Risiko für den Patienten notwendig.

Außerdem müsste für eine Identifikation der Stammzellen im histologischen Präparat eine Markierung der injizierten Zellen vor der Applikation erfolgen.

Die Wahl der zu verwendenden Stammzellpopulation für die Transplantation fiel auf die bereits gut untersuchten CD133+ Knochenmarkprogenitorzellen. Hierbei wurde ein hoher Reinheitsgrad angestrebt, um mögliche proinflammatorische Nebeneffekte mononukleärer Zellen zu vermeiden. In der Phase 1 erfolgte eine langsame Steigerung der Zellzahl, um eventuelle Nebenwirkungen der Stammzellen rechtzeitig zu erfassen. In der Phase 2 gelang es, weitaus höhere Zellzahlen zu gewinnen und aufzureinigen, die dann transplantiert wurden, um eine Dosis-Wirkung-Beziehung ableiten zu können. Hierbei war die Verlagerung der Zellgewinnung und Aufbereitung in den OP ein wesentlicher Fortschritt. Zum einen wurde so das Zeitfenster zwischen Zellgewinnung und Injektion minimiert und zum anderen der Aufwand reduziert. Eine Lagerung der Zellen über Nacht im Labor entfiel, so dass auch das Kontaminationsrisiko und die Gefahr des Funktionsverlustes der Zellen geringer waren. Des Weiteren blieb den Patienten eine schmerzhafteste Punktion in Lokalanästhesie erspart, da sie sich zum Zeitpunkt der Punktion im OP bereits in Vollnarkose befanden.

In Zukunft sollten wesentlich höhere Zellzahlen bei der Isolierung angestrebt werden, um festzustellen ob eine größere injizierte Stammzellzahl mit einem deutlichen Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion korreliert.

Gleichzeitig ist damit aber auch ein erhöhtes Risiko für mögliche neu auftretende Nebenwirkungen verbunden, auf die verstärkt geachtet werden muss und eine enge Überwachung und Dokumentation erfordern.

Um einem internationalen Vergleich der Studie standhalten zu können, wurde im Verlauf der Phase 2 zusätzlich zur Echokardiographie die MRT-Untersuchung des Herzens eingeführt. Diese hat sich inzwischen als Standarduntersuchung v.a. in Bezug auf die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion etabliert und ist der Echokardiographie diesbezüglich überlegen. Durch die nachträgliche Einführung des Kardio-MRT erhielten nicht alle Studienpatienten eine präoperative MRT-Untersuchung. Ein Vergleich zwischen präoperativen und postoperativen MRT-Ergebnissen war somit nicht möglich.

Um vorbestehende okkulte Knochenmarkerkrankungen vor dem Studieneinschluss der Patienten feststellen zu können, sind zytomorphologische und zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks notwendig. Diese sind mit einem hohen Aufwand sowohl organisatorisch als auch finanziell verbunden. Im Rahmen der Studie stellt dies häufig ein praktisches Problem dar und ist daher nur begrenzt umsetzbar. Patienten, bei denen das Knochenmark vorgeschädigt ist haben somit ein höheres Risiko an Nebenwirkungen zu erkranken bzw. die Funktionsfähigkeit der Stammzellen ist eingeschränkt oder sogar aufgehoben. Eine Analyse des peripheren Blutes und ein anamnestischer Ausschluss von Knochenmarkerkrankungen wurden in dieser Studie bei jedem Patienten präoperativ durchgeführt.

Ein großes Problem bei der Langzeituntersuchung von 4-5 Jahre stellte die Abnahme der Teilnehmerzahl bei den Nachuntersuchungen und somit die Aussagekraft der Ergebnisse dar. Zum einen sank mit zunehmendem Lebensalter und einsetzender Multimorbidität die Compliance der Studienpatienten bezüglich der Teilnahme an den Follow-up-Untersuchungen, zum anderen sind einige Patienten im Studienverlauf verstorben. Diese Bedingungen führten zu den kleinen Patientenzahlen bei den Langzeitnachuntersuchungen, wodurch statistische Signifikanzen schwer zu erreichen waren. Daher ist es für nachfolgende Studien, vor allem mit dem Anspruch einer Langzeitbetrachtung, von größter Bedeutung, möglichst viele Patienten im Rahmen einer Multicenterstudie einzuschließen.

Fehlende deutliche Effekte der Stammzelltransplantation können auch auf eine sogenannte Stammzellalterung zurückzuführen sein. Es gibt zunehmend Hinweise, dass die Funktion adulter Stammzellen im Laufe der Alterung abnimmt.

Die dafür verantwortlichen molekularen Mechanismen sind derzeit noch wenig bekannt. Es konnte nachgewiesen werden, dass Telomerverkürzungen den Erhalt und die Funktion von adulten Stammzellen begrenzen und damit den Erhalt und die Regenerationsfähigkeit von Organen im Rahmen der Alterung limitieren.¹⁰¹ Arbeiten von Rudolphs et al. haben gezeigt, dass Telomerverkürzungen zu Veränderungen in der Stammzellnische und im Environment von Stammzellen führen, wodurch das Anwachsen von transplantierten Stammzellen gestört wird. Ein Verständnis der altersabhängigen Veränderungen der Stammzellnische bietet die Chance, diese Veränderungen therapeutisch anzugehen und effektive Zelltherapien künftig möglich zu machen.^{102, 103}

5. Zusammenfassung

Nach einem Myokardinfarkt kommt es im Bereich des Ischämiegebietes zur Ausbildung einer Infarkt Narbe. Der Ventrikel beginnt sich im Bereich der Narbe zu dehnen und auszudünnen und es kommt zur Infarktexpansion. Im Verlauf setzt sich dieses Remodeling auch im nichtinfarzierten Myokard fort. Trotz moderner medikamentöser und interventioneller Therapie steigt das Risiko für die Ausbildung einer chronischen Herzinsuffizienz durch das Remodeling stark an. Die Stammzelltherapie soll durch den Ersatz von Kardiomyozyten und Erzeugung einer Neovaskularisation die linksventrikuläre Herzfunktion dauerhaft verbessern. Bisher sind kaum Langzeitergebnisse bekannt die auf eine andauernde Verbesserung der Herzfunktion schließen lassen und vor allem die Sicherheit der Patienten bestätigen. In der vorliegenden Arbeit konnte eine dauerhafte Verbesserung der Herzfunktion bei Patienten mit einer myokardialen Stammzelltransplantation im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu präoperativ nachgewiesen werden.

Nach 6 Monaten stieg die LVEF in der Stammzellgruppe im Vergleich zu präoperativ um 8,1 % signifikant an. Nach 42 Monaten war die LVEF immer noch höher als präoperativ, aber eine signifikante Verbesserung konnte aufgrund der geringen Patientenzahl im Langzeit-Follow-up nicht nachgewiesen werden. Die Perfusionsergebnisse zeigten trotz sinkender Teilnahme der Patienten an den Nachuntersuchungen eine sich weiter signifikant verbessernde Durchblutung in der Infarkttrandregion bis zu 42 Monate postoperativ. Unsere Langzeit-Follow-up Ergebnisse bestätigen außerdem die Sicherheit der intramyokardialen Stammzellbehandlung bei chronischer myokardialer Ischämie bis zu 5 Jahre nach der Operation. Wir betrachten diese Daten als einen weiteren positiven Impuls die gegenwärtigen Stammzelltherapien am Herzen weiter zu optimieren, um funktionelle oder klinische Vorteile für den Patienten zu erreichen. Um die myokardiale Knochenmarkstammzelltransplantation als begleitende Therapie im Management der chronisch ischämischen Herzkrankheit durchzusetzen, sind weitere klinische und funktionelle Langzeitergebnisse aus doppelblinden, kontrollierten, randomisierten, prospektiven Phase III-Studien erforderlich. Trotzdem sind wir zuversichtlich, dass der positive Trend der linksventrikulären Funktion und der Lebensqualität ernstzunehmenden und andauernden Vorteil für die stammzellbehandelten Patienten widerspiegelt.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Deutsches Statistisches Bundesamt (2008): Sterbefälle insgesamt 2007 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10).
www.destatis.de/jetspeed/Portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt.psml (15.07.2009, 09:23 Uhr).
- 2 Selwyn AP, Braunwald E. Ischemic heart disease. Harrison's principles of internal medicine 2005; 16:1434-1444.
- 3 Baer, Rosenkranz: Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom (S.19). In: Erdmann E: Klinische Kardiologie – Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 7. Aufl. Springer Verlag, Heidelberg (2009).
- 4 Assmann G, Schulte H, Cullen P: New and classical risk factors – the Münster heart study (PROCAM). Eur J Med Res 1997;2(6):237–42.
- 5 Lip GYH, Ray KK, Shiu MF. Coronary spasm in acute myocardial infarction. Heart 1998; 80:197-199.
- 6 Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage, Urban & Fischer, München-Jena 2001.
- 7 Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E, in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol 2005; 94:488-509.

- 8 Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U, Trappe HJ, Werdan K, Zerkowski HR. Nationale Versorgungsleitlinie chronische KHK. Version 1.8, 2008. www.leitlinien.net (24.01.2009, 18:35 Uhr).
- 9 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934):1383-1389.
- 10 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in highrisk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145–153.
- 11 Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999; 79:215-62.
- 12 Hutchins G, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978; 41(7):1127-32.
- 13 Pfeffer M, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81(4): 1161-72.
- 14 Schuster E, Bulkley B. Expansion of transmural myocardial infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation* 1979; 60(7):1532-8.
- 15 Erlebacher J, Weiss JL, Eaton LW, Kallman C, Weisfeldt ML, Bulkley BH. Late effects of acute infarct dilation on heart size: a two dimensional echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1982; 49(5):1120-6.

- 16 Jugdutt B, Michorowski BL. Role of infarct expansion in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction: a two-dimensional echocardiographic study. *Clin Cardiol* 1987; 10(11):641-52.
- 17 Bogen D, Rabinowitz SA, Needleman A, McMahon TA, Abelmann WH. An analysis of the mechanical disadvantage of myocardial infarction in the canine left ventricle. *Circ Res* 1980; 47(5):728-41.
- 18 Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in adult mammalian heart. *Circ Res* 1998; 83:1-14.
- 19 Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, Kasahara H, Rota M, Musso E, Urbanek K, Leri A, Kajstura J, Nadal-Ginard B, Anversa P. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003; 114:763-776.
- 20 Marelli D, Desrosiers C, el-Alfy M, Kao RL, Chiu RC. Cell transplantation for myocardial repair: an experimental approach. *Cell Transplant* 1992; 1(6):383-90.
- 21 Chiu RC, Zibaitis A, Kao RL. Cellular cardiomyoplasty: myocardial regeneration with satellite cell implantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(1):12-8.
- 22 Koh GY, Klug MG, Soonpaa MH, Field LJ. Differentiation and long-term survival of C2C12 myoblast grafts in heart. *J Clin Invest* 1993; 92(3):1548-54.
- 23 Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P, Jones TR, Reedy MC, Hutcheson KA, Glower DD, Kraus WE. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med* 1998; 4(8):929-33.

6. Literaturverzeichnis

- 24 Murry CE, Wiseman RW, Schwartz SM, Hauschka SD. Skeletal myoblast transplantation for repair of myocardial necrosis. *J Clin Invest* 1996; 98:2512-2523.
- 25 Menasche P, Hagege AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, Schwartz K, Vilquin JT, Marolleau JP. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001; 357:279-280.
- 26 Reinecke H, MacDonald GH, Hauschka SD, Murry CE. Electromechanical coupling between skeletal and cardiac muscle. Implications for infarct repair. *J Cell Biol* 2000; 149(3):21-8.
- 27 Leobon B, Garcin I, Menasche P, Vilquin JT, Audinat E, Charpak S. Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:7808-7811.
- 28 Hirschi KK, Goodell MA. Hematopoietic, vascular and cardiac fates of bone marrow-derived stem cells. *Gene Ther* 2002; 9:648-652.
- 29 Jackson KA, Majka SM, Wang H, Pocius J, Hartley CJ, Majesky MW, Entman ML, Michael LH, Hirschi KK, Goodell MA. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001; 107:1395-1402.
- 30 Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, Mavilio F. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998; 279(5356):1528-30.
- 31 Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410(6829):701-5.

- 32 Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, Homma S, Edwards NM, Itescu S. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7(4):430-6.
- 33 Kawamoto A, Tkebuchava T, Yamaguchi J, Nishimura H, Yoon YS, Milliken C, Uchida S, Masuo O, Iwaguro H, Ma H, Hanley A, Silver M, Kearney M, Losordo DW, Isner JM, Asahara T. Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovaskularization of myocardial ischemia. *Circulation* 2003; 107:461-468.
- 34 Yeh ET, Zhang S, Wu HD, Korbling M, Willerson JT, Estrov Z. Transdifferentiation of human peripheral cells, and smooth muscle cells in vivo. *Circulation* 2003; 108:2070-2073.
- 35 Leri A, Kajstura J, Anversa P. Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration. *Physiol Rev* 2005; 85(4):1373-416.
- 36 Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, Van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275:964-7.
- 37 Folkman J. Therapeutic angiogenesis in ischemic limbs. *Circulation* 1998; 97:108-10.
- 38 Kalka C, Masuda H, Takahashi T. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:3422-7.
- 39 Takahashi T, Kalka C, Masuda H. Ischemia-and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med* 1999; 5:434-8.

- 40 Pittenger M, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284:143-7.
- 41 Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, Sano M, Takahashi T, Hori S, Abe H, Hata J, Umezawa A, Ogawa S. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 1999; 103(5):697-705.
- 42 Schuleri KH, Boyle AJ, Hare JM. Mesenchymal stem cells for cardiac regenerative therapy. *Handb Exp Pharmacol* 2007; 180:195-218.
- 43 Vieyra DS, Jackson KA, Goodell MA. Plasticity and tissue regenerative potential of bone marrow-derived cells. *Stem Cell Rev* 2005; 1(1):65-9.
- 44 Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, Säwén P, Röhl W, Hescheler J, Taneera J, Fleischmann BK, Jacobsen SE. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med* 2004; 10(5):494-501.
- 45 Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004; 428:664-8.
- 46 Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004; 428:668-73.
- 47 Tse HF, Yiu KH, Lau CP. Bone marrow stem cell therapy for myocardial angiogenesis. *Curr Vasc Pharmacol* 2007; 5(2):103-12.

- 48 Ma N, Ladilov Y, Moebius JM, Ong L, Piechaczek C, Dávid A, Kaminski A, Choi YA, Li W, Egger D, Stamm C, Steinhoff G. Intramyocardial delivery of human CD133+ cells in a SCID mouse cryoinjury model: Bone marrow vs. cord blood-derived cells. *Cardiovasc Res* 2006; 71(1):158-169.
- 49 Goodell, M., Brose K, Paradis G, Conner AS, Mulligan RC. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med* 1996; 183(4):1797-806.
- 50 Dimmeler, S., Zeiher AM, Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J Clin Invest* 2005; 115(3):572-583.
- 51 Ayach BB, Yoshimitsu M, Dawood F, Sun M, Arab S, Chen M, Higuchi K, Siatskas C, Lee P, Lim H, Zhang J, Cukerman E, Stanford WL, Medin JA, Liu PP. Stem cell factor receptor induces progenitor and natural killer cell-mediated cardiac survival and repair after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(7):2304-2309.
- 52 Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, Schümichen C, Nienaber CA, Freund M, Steinhoff G. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361(9351):45-46.
- 53 Stamm C, Kleine HD, Westphal B, Petzsch M, Kittner C, Nienaber CA, Freund M, Steinhoff G. CABG and bone marrow stem cell transplantation after myocardial infarction. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52(3):152-158.
- 54 Nagamine H, Watanabe G, Shiobara S, Takemura H, Arai S, Tomita S. Heart Surg Forum. Intramyocardial CD34+ cell transplantation combined with off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum* 2004; 7(4):E285-7.

- 55 Ahmadi H, Baharvand H, Ashtiani SK, Soleimani M, Sadeghian H, Ardekani JM, Mehrjerdi NZ, Kouhkan A, Namiri M, Madani-Civi M, Fattahi F, Shahverdi A, Dizaji AV. Safety analysis and improved cardiac function following local autologous transplantation of CD133(+) enriched. *Curr Neurovasc Res* 2007; 4(3):153-160.
- 56 Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernandez A, Sorg RV, Kögler G, Wernet P. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106(15):1913-8.
- 57 Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, Grunwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106:3009-17.
- 58 Laflamme MA, Murry CE. Regenerating the heart. *Nat Biotechnol* 2005; 23:845-856.
- 59 Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, Sasaki K, Shimada T, Oike Y, Imaizumi T. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103:2776-2779.
- 60 Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10344-10349.
- 61 Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, Bel A, Sarateanu S, Scorsin M, Schwartz K, Bruneval P, Benbunan M, Marolleau JP, Duboc D. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1078-1083.

6. Literaturverzeichnis

- 62 Lee RJ, Springer ML, Blanco-Bose WE, Shaw R, Ursell PC, Blau HM. VEGF gene delivery to myocardium: deleterious effects of unregulated expression. *Circulation* 2000; 102:898-901.
- 63 Yoon YS, Park JS, Tkebuchava T, Luedeman C, Losordo DW. Unexpected severe calcification after transplantation of bone marrow cells in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:3154-3157.
- 64 Breitbach M, Bostani T, Roell W, Xia Y, Dewald O, Nygren JM, Fries JW, Tiemann K, Bohlen H, Hescheler J, Welz A, Bloch W, Jacobsen SE, Fleischmann BK. Potential risk of bone marrow cell transplantation into infarcted hearts. *Blood* 2007; 110(4):1362-9.
- 65 Eberhardt R, Söhngen M. Monitoring und Management klinischer Studien. 3. Aufl. Editio Cantor Verlag, Aulendorf (2004).
- 66 Bundesgesetzblatt Jahrgang 2004 Teil I Nr. 41, Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. www.bgbportal.de/BGBL/bgb11f/bgb1104s2031.pdf (13.08.2008, 19:35 Uhr).
- 67 Weltärztebund (deutsche Version vom Auslandsdienst der Bundesärztekammer). Handbuch der Deklarationen 2000. www.biometry.de/Handbuch_Deklarationen_deutsch_2000.pdf Abschnitt 17.C (13.08.2008, 20:05 Uhr).
- 68 Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Failure* 1987; 198-209.
- 69 Uder M 2007. Was ist das Kardio-CT? www.idr.med.uni-erlangen.de/untersuchung/kardioct.html. (24.09.2008, 18:45 Uhr).

- 70 Knapp WH. Leitlinie zur Myokard-Perfusions-Szintigraphie.
www.nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien/myo_perf_szin.php.
(05.10.2008, 16:15 Uhr).
- 71 Gugg A (2008). Lebensqualität in der Gefäßmedizin allgemein.
www.gefaesschirurgie.net/fragen/lebensqualiallg.htm (05.01.2009, 17:05 Uhr).
- 72 WHO (1993). Definition „Lebensqualität“.
www.drnowrocki.de/empfehlung/lebensqualitaet%20.html (06.10.2008, 17:15 Uhr).
- 73 Ludwig-Mayerhofer W, Jacob R, Eirimbter WH (2004). Likert Skala. www.lrz-muenchen.de/~wlm/ilm_15.htm. Definition Likert scale. (19.11.2008, 15.34 Uhr).
- 74 Fayers PM, Curran D, Machin D. Incomplete quality of life data in randomized trials: missing intems. *Statistics in Medicine* 1998; 17:679-696.
- 75 Schaffer JL, Graham JW. Missing data: our view of the state of the art. *Psychological Methods* 2002; 7:147-177.
- 76 Raghunathan TE, Lepkowski JM, VanHoewyk J, Solenberger P. A multivariate technique for multiply imputing missing values using a sequence of regression models. *Survey Methodology* 2001; 27:85-95.
- 77 Dörschmann M, Rothe A. Definition SAE.
www.imise.uni-leipzig.de/Projekte/eSafetyNet/index.jsp (08.10.2008, 21.13 Uhr).
- 78 Kundt G, Krenz H. *Epidemiologie und Medizinische Biometrie*. Shaker Verlag Aachen 2006, S. 185.

6. Literaturverzeichnis

- 79 Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282:1145–7.
- 80 Krenz H. *Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin, Band 2: Schließende Statistische Analysen*. Shaker Verlag 2005, S.108.
- 81 Stamm C, Kleine HD, Choi YH, Dunkelmann S, Lauffs JA, Lorenzen B, David A, Liebold A, Nienaber C, Zurakowski D, Freund M, Steinhoff G. Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:717-725.
- 82 Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; 361:47-49.
- 83 Patel AN, Geffner L, Vina RF, Saslavsky J, Urschel HC, Kormos R, Benetti F. Surgical treatment of congestive heart failure with autologous stem cell transplantation: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:1631-1638.
- 84 Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte death, growth and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res* 2003; 92:139-150.
- 85 Clarke M, Becker M. Krebs-sind Stammzellen Schuld? *Spektrum der Wissenschaft* 2007; 1:56-63.
- 86 Houghton JM, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, Cai X, Fox JG, Goldenring JR, Wang TC. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306(5701):1568-1571.
- 87 Al-Hajj M, Clarke MF. Self-renewal and solid tumor stem cells. *Oncogene* 2004; 23(43):7274-7282.

6. Literaturverzeichnis

- 88 Trounson A. Stem cells, plasticity and cancer - uncomfortable bed fellows. *Development* 2004; 131(12): 2763-2768.
- 89 Yilmaz OH, Valdez R, Theisen BK, Guo W, Ferguson DO, Wu H, Morrison SJ. Pten dependence distinguishes haematopoietic stem cells from leukaemia-initiating cells. *Nature* 2006; 441(7092):475-82.
- 90 Rossi DJ, Weissman IL. Pten, tumorigenesis and stem cell self-renewal. *Cell* 2006; 125(2):229-231.
- 91 Lipinski MJ, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Khandanlou R, Sheiban I, Bartunek J, Vanderheyden M, Kim HS, Kang HJ, Strauer BE, Vetrovec GW. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1761-1767.
- 92 Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, Zuba-Surma EK, Al-Mallah M, Dawn B. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 989-997.
- 93 Fuller JA, Adams GG, Dicomp MS, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting-is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:821-825.
- 94 Leitch JW, Thomson D. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:338-42.
- 95 Tse HF, Thambar S, Kwong YL, Rowlings P, Bellamy G, McCrohon J, Bastian B, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Safety of catheter-based intramyocardial autologous bone marrow cells implantation for therapeutic angiogenesis. *Am J Cardiol* 2006; 98:60-62.

- 96 Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, Rossi MI, Carvalho AC, Dutra HS, Dohmann HJ, Silva GV, Belem L, Vivacqua R, Rangel FO, Esparcatte R, Geng YJ, Vaughn WK, Assad JA, Mesquita ET, Willerson JT. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107:2294-2302.
- 97 Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R, Waksman R, Weissmann NJ, Cerqueira M, Leon MB, Epstein SE. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease-A feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1721-1724.
- 98 Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, Abolmaali ND, Vogl TJ, Hofmann WK, Martin H, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1690-1699.
- 99 Assmus B, Honold J, Schächinger V, Britten MB, Fischer-Rasokat U, Lehmann R, Teupe C, Pistorius K, Martin H, Abolmaali ND, Tonn T, Dimmler S, Zeiher AM. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:1222-1232.
- 100 Bartunek J, Vanderheyden M, Vandekerckhove B, Mansour S, De Bruyne B, De Bondt P, Van Haute I, Lootens N, Heyndrickx G, Wijns W. Intracoronary Injection of CD133⁺ enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac Recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety. *Circulation* 2005; 112(9):1178-183.
- 101 Ju Z, Jiang H, Jaworski M, Rathinam C, Gompf A, Klein C, Trumpp A, Rudolph KL. Telomere dysfunction induces environmental alterations limiting hemato- poietic stem cell function and engraftment. *Nat Med*. 2007; 13:742-7.

6. Literaturverzeichnis

- 102 Ju Z, Rudolph KL. Telomere dysfunction and stem cell ageing. *Biochim* 2007; 90:24-32.
- 103 Song Z, Ju Z, Rudolph KL. Cell intrinsic and extrinsic mechanisms of stem cell aging depend on telomere status. *Exp Gerontol*. 2008; 44:75-82.

7. Anhang

7.1 Thesen

1. Eine chronische Ischämie im Myokard führt zur Ausbildung einer chronischen Herzinsuffizienz vor allem nach einem Myokardinfarkt, durch die Ausbildung einer Infarkt Narbe und dem daraus resultierendem Remodeling des linken Ventrikels.

2. Die bisherige Therapie aus Arzneimitteln, interventionellen Methoden (PCI) und ACVB führt bisher nicht zu einer vollständigen Regeneration des Myokards im Infarktbereich und somit nicht zur Verhinderung der chronischen Herzinsuffizienz.

3. Einen neuen Therapieansatz stellt die myokardiale Stammzelltherapie dar. Diese hat vor allem das Ziel den Folgen eines Myokardinfarkts entgegenzuwirken und somit über einen funktionsfähigen Zellersatz des Narbengewebes und einer Revaskularisation die linksventrikuläre Funktion zu verbessern.

4. In dieser Studie wurden während einer indizierten koronaren Bypassoperation mittels einer intramyokardialen Injektion CD133⁺-Knochenmarkstammzellen ins Infarkttrandgebiet (hibernating Myokard) appliziert. Diese Stammzellen wurden zuvor aus dem Knochenmarkpunktat des Patienten entnommen und im Reinraumlabor intraoperativ isoliert.

5. In den Nachuntersuchungen zeigte sich, dass die intramyokardiale Transplantation von CD 133⁺-Knochenmarkstammzellen machbar ist. Darüber hinaus konnte ein exzellentes Langzeitüberleben und hohe Sicherheit bis zu 5 Jahre postoperativ verzeichnet werden. Es konnte kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen wie Kalzifizierungen, Neoplasien, maligne Rhythmusstörungen, Reinfarkt nachgewiesen werden.

6. Trotz limitierter Patientenbeteiligung bei den Nachuntersuchungen nach 42 Monaten zeigte sich in den stammzellbehandelten Patienten keine Verschlechterung der Herzleistung (LVEF) im Vergleich zu präoperativ.

Verglichen mit den nicht stammzellbehandelten Patienten ist die LVEF im Mittel höher aber statistisch nicht signifikant.

7. Die Echokardiographieergebnisse zeigten 42 Monate nach der Transplantation bezüglich der Herzdimension (LVEDD, LVEDV) keine signifikante Verschlechterung in der Stammzellgruppe. Dagegen kam es in der Kontrollgruppe zu einer signifikanten Zunahme des LVEDV 39 Monate nach der Transplantation über das präoperative LVEDV hinaus.

8. Der LVEDV-Index und der LVESV-Index im MRT waren in der Stammzellgruppe signifikant geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe.

9. Insgesamt weisen die Echokardiographie- und MRT-Ergebnisse auf eine bessere linksventrikuläre Herzfunktion und verbesserte Herzdimensionen 42 Monate nach Stammzelltransplantation hin. Es zeigt sich ein positiver Effekt der Stammzellen auf das Remodeling.

10. Die Myokardperfusion der Infarktregion war nach im Mittel 36 Monaten bei den stammzellbehandelten Patienten signifikant besser im Vergleich zur Kontrollgruppe. Darüber hinaus konnte eine weitere Zunahme der Perfusion innerhalb der Stammzellgruppe beobachtet werden im Vergleich zum 12-Monats-Follow-up.

11. Eine Korrelation zwischen Anzahl der transplantierten Zellen und einer Verbesserung der LVEF innerhalb der Stammzellgruppe liegt nicht vor.

12. Zur besseren Beurteilung des Transplantationsverfahrens bezüglich seiner Effekte auf die linksventrikuläre Funktion und möglicher Nebenwirkungen sind placebokontrollierte Studien notwendig.

13. Die intraoperative Zellgewinnung und –aufbereitung ist ökonomisch, patientenfreundlich und risikoärmer bezüglich der Qualität der Zellsuspension. Darüber hinaus bietet sich die Möglichkeit der Verblindung.

7.2 Tabellen und Abbildungen (Ergänzung)

Tab. 21: Tabellarische Übersicht vom Studiendesign Phase I und II

¹ im Verlauf der Phase II wurde das Kardio-MRT als weitere Untersuchungsmethode eingeführt

² im Verlauf der Phase II wurde die Knochenmarkaspiration und die Zellpräparation in den OP verlegt

Ablaufpunkte	1-7d pre	1 d pre	intra- op.	1d Post	10-14d post	3-6 Mo. post-Op	≥1 J. post	2-5 J. post
Aufklärung	x							
Anamnese	x							
Routine	x							
Randomisierung	x							
Ein-u. Ausschluss- kriterien	x							
NYHA-Kriterien	x							x
Echo	x				x	x	x	x
Kardio-MRT	x ¹				x	x	x	x
Holter	x				x	x	x	x
Myokardszinti	x				x	x	x	x
Herzkatheter	x							
Vitalparameter	x			x				
Labor (Blut)	x			x	x			
KM-Aspiration		x (oder)	x ²					
Zellpräparation		x (oder)	x ²					
Stammzellinjektion			x					
Entlassung					x			
MACE								x
Adverse events								x
CT (Gewebe-Ca)								x
MLHFQ								x

Tab. 22: Ein- und Ausgang Arzt-Patienten-Befragung

	Ausgang (A)	Ausgang (P)	Arztantwort	Patientenantwort	LQ	AE
C1	X	X	X	X	X	X
C2	X	X		X	X	
C3	X	X	X	X	X	
C4	X	X	X	X	X	
C5	verstorben					
C6	X	X		X	X	
C7	X	X		X	X	
C8	X	X	X	X	X	X
C9	X	X	X			
C10	X	X		X	X	
C11	X	X		X	X	
C12	X	X	X	X	X	X
C13	X	X				
C14	X	X	X	X	X	
C15	X	X	X	X	X	X
C16	exkludiert					
C17	X	X		X	X	
C18	X	X		X	X	X
C19	X	X		X	X	
C20	X	X	X	X	X	X
C21	X	X	X	X	X	
C22	k.A.	X				
C23	X	X	X	X	X	
C24	X	X	X	X	X	X
C25	X	X	X	X	X	
C26	X	X	X	X	X	X
C27	X	X	X	X	X	
C28	X	X				
C29	X	X	X	X	X	
C30	X	X		X	X	
C31	X	X		X	X	
C32	X	X	X			
C33		X		verstorben		
C34	X	X	X	X	X	X
C35		X				
K1	X	X	X	X	X	
K2	X	X	X	X	X	
K3	X	X		X	X	
K5	X	X		X	X	
K6	X	X		X	X	
K7	X	X	X			X
K8	X	X	X	X	X	X
K9	X	X		X	X	
K10	X	X		X	X	X
K11	X	X		X	X	
K12	X	X		X	X	
K13	X	X	X	X	X	
K14	X	X	X	X		
K15	X	X		X	X	X
K16	X	X	X	X	X	
K17	X	X	X	X	X	X
K18	verstorben					
K19	X	X	X	verstorben		X
K20	X	X	X	X		
K21	X	X	X			

Minnesota Living with Heart Failure

Leben mit Herzinsuffizienz

Diese Fragen sollen darüber Aufschluss geben, wie Ihre Herzinsuffizienz Sie im vergangenen Monat an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert hat. Die unten aufgelisteten Punkte beschreiben verschiedene Arten von Beeinträchtigungen. Wenn Sie sicher sind, dass ein Punkt nicht auf Sie zutrifft oder in keinem Zusammenhang mit Ihrer Herzinsuffizienz steht, kreuzen Sie „0“ („Nein“) an und beantworten Sie dann die nächste Frage. Wenn ein Punkt Sie betrifft, kreuzen Sie die Zahl an, die widerspiegelt, wie stark Sie an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert wurden.

Hat Ihre Herzinsuffizienz Sie im vergangenen Monat an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert, dadurch dass ...

	Nein	Sehr wenig				Sehr stark
1. Schwellungen Ihrer Knöchel, Beine etc. auftraten?	0	1	2	3	4	5
2. Sie sich tagsüber hinlegen oder setzen mussten, um sich auszuruhen?	0	1	2	3	4	5
3. Sie beim Gehen oder Treppensteigen Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
4. Sie bei der Haus- oder Gartenarbeit Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
5. Sie Schwierigkeiten hatten, außer Haus zu gehen?	0	1	2	3	4	5
6. Sie Schwierigkeiten hatten nachts zu schlafen?	0	1	2	3	4	5
7. Sie Schwierigkeiten hatten, mit Familie oder Freunden Kontakt zu halten?	0	1	2	3	4	5
8. Sie Schwierigkeiten hatten, Ihren Lebensunterhalt zu verdienen?	0	1	2	3	4	5
9. Sie bei Freizeitbeschäftigungen, Sport oder Hobbys Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
10. Sie in Ihrem Sexualleben beeinträchtigt waren?	0	1	2	3	4	5
11. Sie weniger von dem essen konnten, was Sie mögen?	0	1	2	3	4	5
12. Sie unter Kurzatmigkeit litten?	0	1	2	3	4	5
13. Sie müde, erschöpft oder energielos waren?	0	1	2	3	4	5
14. Sie im Krankenhaus bleiben mussten?	0	1	2	3	4	5
15. Sie Geld für Ihre medizinische Versorgung bezahlen mussten?	0	1	2	3	4	5
16. Sie unter Nebenwirkungen Ihrer Medikamente litten?	0	1	2	3	4	5
17. Sie sich als Belastung für Ihre Familie oder Freunde empfanden?	0	1	2	3	4	5
18. Sie das Gefühl hatten, weniger Kontrolle über Ihr Leben zu haben?	0	1	2	3	4	5
19. Sie sich Sorgen machten?	0	1	2	3	4	5
20. Sie Schwierigkeiten hatten, sich zu konzentrieren oder sich an etwas zu erinnern?	0	1	2	3	4	5
21. Sie sich deprimiert fühlten?	0	1	2	3	4	5

Abb. 29: MLHFQ deutsche Version
(Nutzungserlaubnis)

7.3 Einverständniserklärungen

7.3.1 Einwilligung in Stammzellstudie

VI.3 Einverständniserklärung

V1.3.1 Blatt 1

Patienteninformation

UNIVERSITÄT ROSTOCK

Medizinische Fakultät

Universität Rostock
Medizinische Fakultät
Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie
Schillingallee 35
Postfach 10 08 88
18055 Rostock

Therapiestudie bei koronarer Bypassoperation nach Herzinfarkt:

AUTOLOGE KNOCHENMARK-STAMMZELL TRANSPLANTATION ZUR MYOKARDIALEN REGENERATION IM RAHMEN DER AORTOKORONAREN BYPASSOPERATION

Eine randomisiert, geblindete, kontrollierte klinische Studie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie wurden in unserer Klinik zur Bypassoperation aufgenommen, da hochgradige Verengungen von Herzkranzgefäßen diese notwendig werden lassen. Wir bedanken uns vorab für Ihr Vertrauen und werden Sie mit den besten zur Verfügung stehenden Verfahren operieren und behandeln.

In Ihrem speziellen Fall ist bei den Voruntersuchungen zusätzlich aufgefallen, dass es im Rahmen eines vorangegangenen Herzinfarktes zum Untergang eines Teiles des Herzmuskelgewebe gekommen ist, so dass die Pumpfunktion der linken Herzkammer in einem bestimmten Bereich beeinträchtigt ist. Durch die Bypassoperation wird zwar die Durchblutung des Herzmuskel verbessert bzw. wieder hergestellt, allerdings gibt es zur Zeit keine Möglichkeit, das einmal abgestorbene Herzmuskelgewebe wieder zu beleben. Die geschwächten Herzmuskelareale erschweren die Muskularbeit für das restliche Herz. Das kann zu einer Überforderung Ihres Herzens führen. Es kann aber auch geschehen, dass das erlahmte Gebiet nicht dem Blutdruck im Inneren Ihres Herzens standhält und sich zu einer Aussackung aufweitet.

Mit einem neuen Behandlungsverfahren wird nun an verschiedenen Zentren weltweit versucht, durch Einbringen von so genannten Stammzellen oder Vorläuferzellen in das erkrankte Herzmuskelgewebe ein Wachstum von neuen Blutgefäßen und Herzmuskelzellen zu erreichen. Umfangreiche Experimente haben in den vergangenen 10 Jahren gezeigt, dass dies im Tier prinzipiell möglich ist, und dadurch sowohl die Pumpfunktion als auch die Durchblutung des Herzmuskels verbessert wird.

Wir haben in den Jahren 2001 bis 2006 Untersuchung an insgesamt 45 Patienten in verschiedenen Studien durchgeführt, bei der speziell die Durchführbarkeit und Sicherheit der Injektion bestimmter Zellen aus dem Knochenmark in das erkrankte Herzmuskelgewebe überprüft wurde. Die Zellen werden am Tag vor der Operation in örtlicher Betäubung aus dem Beckenkamm entnommen und entsprechend für die Injektion vorbereitet.

Hierbei wurden keine durch das neue Behandlungsverfahren bedingten Komplikationen beobachtet, sowohl während des Krankenhausaufenthaltes als auch bis zu einem Jahr nach der Bypassoperation.

Um nun die speziell die Wirksamkeit dieses Verfahrens besser einschätzen zu können, führen wir eine zweite Untersuchung durch, bei welcher bei 50 Patienten zusammen mit der Bypassoperation die Injektion von Knochenmarkzellen in den erkrankten Herzmuskel durchgeführt, während bei 50 weiteren Patienten die Bypassoperation ohne Zellinjektion vorgenommen wird.

Falls Sie sich für die Teilnahme an dieser Studie entschließen, werden wir zusätzlich zu den regulären Voruntersuchungen für die Operation noch ein Langzeit-EKG, eine Spiroergometrie, eine Myokardszintigraphie, Magnetresonanztomographie (MRT) und eine Echokardiographie durchführen.

Am Tag vor der Operation wird dann aus dem Beckenkamm Knochenmark entnommen. Dafür wird diese Stelle betäubt. Mit einer entsprechenden Nadel punktiert der Hämatologe das Knochenmark und gewinnt einige Zellen. Die Zellen werden dann speziell aufgearbeitet und am nächsten Tag im Rahmen der Bypassoperation in den erkrankten Herzmuskel eingespritzt. Die Operation, welche ca. 4 Stunden dauert, wird hierdurch um ca. 2-3 Minuten verlängert. Evtl. überlebende Knochenmarkzellen werden aufbewahrt und für weitere wissenschaftliche Untersuchungen verwendet.

Sobald Sie sich gut von der Operation erholt haben, werden wir durch eine Wiederholung der Untersuchungen von vor der Operation feststellen, ob sich eine Verbesserung von Pumpfunktion und Durchblutung des Herzmuskels einstellt. Die entsprechenden Untersuchungen (wiederum Langzeit-EKG, eine Spiroergometrie, eine Myokardszintigraphie, Magnetresonanztomographie (MRT) und eine Echokardiographie) werden vor Verlegung in Ihr Heimatkrankenhaus bzw. in die Anschlussheilbehandlung durchgeführt. Darüber hinaus würden wir die genannten Untersuchungen nach 3 Monaten und 1 Jahr gerne nochmals im Rahmen einer ambulanten Nachuntersuchung wiederholen.

Die Bypassoperation wird in jedem Fall wie geplant durchgeführt, und die entsprechenden Risiken sind im beiliegenden speziellen Aufklärungsbogen beschrieben. Zusätzlich kann es durch die Knochenmarkspunktion in seltenen Fällen zu Komplikationen kommen (Infektionen, Gefäßverletzung, Blutverlust, Einblutung in umliegendes Gewebe Nervenverletzung). Bei der Injektion der Zellen könnte es theoretisch zu Komplikationen wie der Einschleppung von Keimen (Infektion), Einblutung in den Herzmuskel oder Herzrhythmusstörungen kommen. Wir haben, wie erwähnt, in der vorangegangenen Studie nichts dergleichen beobachtet, werden aber trotzdem engmaschig die entsprechenden Befunde kontrollieren. Ob die Behandlung den erhofften Erfolg hat, werden wir erst nach Abschluss dieser Untersuchung wissen. Falls Sie Ihre Einwilligung zu dieser Untersuchung geben, wird mittels eines Computerprogramms (Zufallsgenerator) entschieden, ob zusätzlich zur Bypassoperation die Zellbehandlung durchgeführt wird. Die o. a. Untersuchungen werden in jedem Fall vorgenommen, um später die Befunde von Patienten mit zusätzlicher Zellbehandlung mit denen von Patienten ohne zusätzlicher Zellbehandlung vergleichen zu können.

Sie sind als Patient für jegliche Folgen aus dieser Studie zusätzlich zu ihrer als Patient üblichen Versicherung versichert.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig, auch nach Zusage können Sie zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen diese widerrufen. Dies wird keine Nachteile für Ihre weitere Behandlung bedeuten.

Daten, die während der Studie über Sie erhoben werden, werden ebenso vertraulich behandelt, wie es unsere ärztliche Schweigepflicht für Sie als nicht an der Studie teilnehmenden Patienten vorsieht.

**Notfalladresse bei unerwünschten Ereignissen während der Studie:
Klinik für Herzchirurgie der Universität Rostock. Telefon: 0381-494-6120**

Ich erkläre hiermit, dass ich den Patienten ausführlich über die o. g. Studie informiert und aufgeklärt habe.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift des Prüfarztes

V1.3.2 Blatt 2

Patienteneinwilligung

UNIVERSITÄT ROSTOCK Medizinische Fakultät

Universität Rostock
Medizinische Fakultät
Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie
Schillingallee 35
Postfach 10 08 88
18055 Rostock

AUTOLOGE KNOCHENMARK-STAMMZELLTRANSPLANTATION ZUR MYOKARDIALEN REGENERATION IM RAHMEN DER AORTOKORONAREN BYPASSOPERATION

Eine randomisiert, geblindete kontrollierte klinische Studie

Ich, (Name des Patienten), wurde vom unten genannten Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich bin über die geplanten Untersuchungen und die Aufbewahrung nicht benötigter Knochenmarkzellen für etwaige Folgeuntersuchungen aufgeklärt worden und gebe auch hierfür meine Zustimmung.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf meine spätere Behandlung auswirken wird. Die Einwilligung zur Aufbewahrung nicht benötigter Zellen kann ebenfalls jederzeit widerrufen werden.

Ich weiß, dass ich gegen Schäden, die auf das in der Studie eingesetzte Verfahren zurückzuführen sind, durch eine gesonderte Studienversicherung versichert bin.

Datenschutzrechtliche Patienteneinwilligung (§ 40 Abs.1, Satz 2 und Abs. 2, AMG 1998):

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten gespeichert werden für Überprüfungen im Rahmen der Aufsicht durch die Gesundheitsbehörden (Arzneimittelaufsicht) sowie für Qualitätssicherungsmaßnahmen (*source data verification*). Mir wurde versichert, dass dabei die Grundsätze des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht beachtet werden, d.h. meine personenbezogenen Daten vertraulich behandelt und nicht an andere als die nachfolgend genannten Personen und Stellen weitergegeben werden:

Klinik für Herzchirurgie, Klinik für Innere Medizin, Abtlg. Hämatologie, Abtlg. Kardiologie

Schließlich erkläre ich auch mein Einverständnis zur wissenschaftlichen Veröffentlichung der Forschungsergebnisse unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser klinischen Studie.

Rostock, den

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des aufklärenden Studienarztes

7.3.2 Einverständniserklärung Knochenmarkspunktion



Seite 1 / 3
 20.04.2007


Ort der Behandlung

Klinikum der Universität Rostock

Schillingallee 35

18057 Rostock

PatientID Patient

geboren am

Krankenkasse Versicherungsnummer

Zusätzliche Informationen

Punktion/Biopsie von Knochen bzw. Knochenmark

Behandelnder Arzt Eingriffsdatum

Andere, entscheidungsberechtigte Person

Verwandschaftsgrad zum Patienten

Liebe Patientin, lieber Patient, liebe Eltern,

die Entnahme von Knochen bzw. Knochenmark und die anschließende mikroskopische Untersuchung ermöglicht es der Ärztin/dem Arzt (im Folgenden nur Arzt), Art und Umfang Ihrer Erkrankung/der Erkrankung Ihres Kindes genauer feststellen und somit die für Sie/Ihr Kind geeignete Behandlung auswählen zu können. Vor dem Eingriff wird der Arzt mit Ihnen über die Notwendigkeit und Durchführung der geplanten Maßnahme sprechen. Sie müssen typische Risiken und Folgen kennen, damit Sie sich entscheiden und in den Ihnen vorgeschlagenen Eingriff einwilligen können. Dieses Aufklärungsblatt soll helfen, das Gespräch vorzubereiten und die wichtigsten Punkte zu dokumentieren.

Wie wird der Eingriff durchgeführt?

Nach Desinfektion der Haut wird die vorgesehene Punktionsstelle örtlich betäubt.

Zur Untersuchung der blutbildenden Zellen (**zytologische Untersuchung**) punktiert der Arzt zunächst den Knochen mit einer Spezialnadel und saugt über eine der Punktionsnadel aufgesetzte Spritze eine kleine Menge Knochenmarkblut (**Knochenmarkpunktion**) an.

Das Einführen der Punktionsnadel ist weitgehend schmerzfrei, das Ansaugen des Knochenmarks selbst kann meist einen sehr kurzen, heftigen Schmerz auslösen. In Einzelfällen kann deshalb die Verabreichung einer

Schmerz- und/oder Beruhigungsspritze sinnvoll sein. Länger andauernde Schmerzen sind nicht zu erwarten.

In der Regel erfolgt die Knochenmarkpunktion aus dem Beckenkamm (Abb. 1a). Nur in Ausnahmefällen wird das Brustbein punktiert (Sternalpunktion, Abb. 1b).

Zur Gewinnung einer Gewebeprobe (**Knochen- oder Knochenmarkbiopsie**) für die feingewebliche (**histologische**) Untersuchung entnimmt der Arzt mit einem speziellen Schneidgewinde einen kleinen Knochenzylinder (in der Regel 10-20 mm) mit Knochenmark (**Myelotomie**). Die Entnahme der Gewebeprobe selbst ist weitgehend schmerzfrei. Lediglich das Einführen des Schneid-

Vereinfachte schematische Darstellung

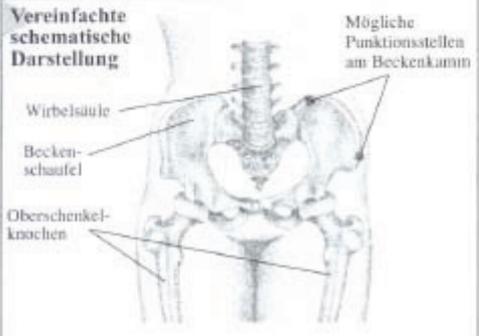


Abb. 1a: Beckenkammpunktion

Vereinfachte schematische Darstellung

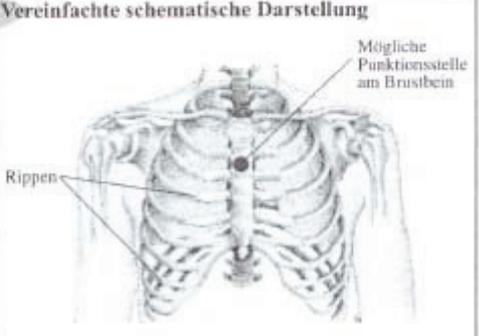
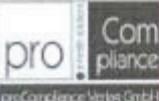


Abb. 1b: Sternalpunktion

Herausgeber: proCompliance Verlag GmbH • Red.-Dir.: 09131/93 406-04 • Autor: Prof. Dr. med. C. Ell • Juristisch geprüft durch RAe Dr. jur. B. Joch, Dr. jur. A. Schwerdtfeger, Kanzlei Schwarz Kehring Wicke Westphal, München • © 2004 by proCompliance Verlag GmbH, 91058 Erlangen • Nachdruck • auch auszugsweise • und fotokopieren verboten. Nähere Informationen bei: proCompliance Verlag GmbH, Wenzl, 70, 91058 Erlangen, Tel. 09131/93 406-40, Fax 09131/93 406-70 • E-mail: info@proCompliance.de • www.proCompliance.de





gewindes kann unangenehm oder gar schmerzhaft empfunden werden. Auch hier kann eine Schmerz- und/oder Beruhigungsspritze verabreicht werden.

Trotz großer Erfahrung und äußerster Sorgfalt des Arztes können in seltenen Fällen körperliche Besonderheiten (z.B. Verwachsungen) oder technische Probleme (z.B. Störungen der Schneidewinde) das vollständige Gelingen der Untersuchung verhindern. Je nach Ausmaß der Erkrankung sind dann eine Wiederholung der Untersuchung oder ein anderes Untersuchungsverfahren erforderlich.

Gibt es Alternativen?

Mit Hilfe von Blut- und Urinuntersuchungen und sogenannten bildgebenden Verfahren (z.B. Ultraschall oder Computertomographie) lassen sich viele Beschwerden oder Erkrankungen aufklären. In Ihrem Fall/Im Fall Ihres Kindes hält Ihr behandelnder Arzt aber die Knochen- bzw. Knochenmarkspunktions-/biopsie für erforderlich. Hierfür gibt es keine Alternative.

Ist mit Komplikationen zu rechnen?

Die Punktion/Biopsie des Knochens bzw. des Knochenmarks ist heutzutage ein riskantes Routineverfahren. Trotz größter Sorgfalt kann es in **Einzelfällen** dennoch zu Komplikationen kommen, die in Ausnahmefällen auch im Verlauf **lebensbedrohlich** sein können. Das Risiko ist erhöht bei besonderen körperlichen Verhältnissen (z.B. nach Voroperationen). Zu nennen sind:

- **selten Blutergüsse, Nachblutungen** oder **Infektionen** an der Punktionsstelle, die meist keiner Behandlung bedürfen oder durch einfache blutstillende Maßnahmen (z.B. Druck auf die Einstichstelle) bzw. durch die Gabe von Antibiotika gut beherrschbar sind;
- **sehr selten Haut-, Weichteilschäden** (z.B. Spritzenabszess, Absterben von Gewebe) infolge von Einspritzungen und/oder **Verletzungen** (z.B. Druckschäden an Nerven), die meist nach einiger Zeit von selbst verschwinden bzw. gut behandelbar sind. Sie können jedoch in ungünstigen Fällen langandauernde oder sogar dauerhafte Beschwerden (z.B. örtliche Entzündungen, Narben, schmerzhafte Missempfindungen, Tautheitsgefühl) zur Folge haben;
- **selten allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)** auf eingespritzte Medikamente bzw. auf das örtliche Betäubungsmittel, die sich z.B. als Brechreiz, Juckreiz oder Hautausschlag äußern. Sie klingen in den meisten Fällen von selbst wieder ab und bedürfen in der Regel keiner weiteren Behandlung;
- **sehr selten beeinträchtigte Atemfunktion** bis hin zum **Atemstillstand**, sowie **Herz-Kreislaufstörungen** bei der Gabe von Beruhigungs- und/oder Schmerzmitteln oder als **schwere allergische Reaktion** auf eingespritzte Medikamente bzw. das örtliche Betäubungsmittel. Sie können eine intensiv-medizinische Behandlung erfordern. Infolge Mangeldurchblutung kann es zu **bleibenden Organschäden** (z.B. Nierenversagen, Hirnschädigung mit Krampfanfällen) kommen. Die Überwachung während und auch nach der Untersuchung durch den Arzt und seine Assistenten reduziert diese Gefahr jedoch erheblich; ggf. notwendig werdende Behandlungsmaßnahmen können sofort eingeleitet werden;
- **extrem selten Verletzungen benachbarter Organe**, die der Punktionsstelle nahe liegen (z.B. Darm, Mittelfell, Lunge,

Herz) und nur in äußerst seltenen Fällen (z.B. bei stärkeren Blutungen oder Auftreten eines Pneumothorax) weitergehende Behandlung, wie z.B. eine Operation, erfordern.

Über spezielle Risiken und mögliche Komplikationen in Ihrem Fall/bei Ihrem Kind klärt Sie Ihr Arzt im Gespräch näher auf.

Worauf ist zu achten?

Vor der Untersuchung sollten Medikamente nur in Absprache mit dem Arzt verwendet werden. **Falls vom Arzt nicht anders angeordnet** und medizinisch vertretbar, sollten Medikamente, wie z.B. Aspirin, **mindestens 5 Tage vor der Untersuchung** abgesetzt bzw. nicht eingenommen werden. Falls andere blutgerinnungshemmende Medikamente (z.B. Marcumar, Heparin) eingenommen bzw. gespritzt werden, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt mit.

Nach der Entnahme einer Gewebeprobe sollten am Untersuchungstag **größere Belastungen vermieden werden**. **Duschen oder Baden** ist nur bei völlig reizloser Punktionsstelle bzw. nach ärztlicher Kontrolle erlaubt.

Fragen Sie Ihren Arzt auch nach genauen Verhaltensregeln, z.B. (Wieder-)Einnahme von Medikamenten, insbesondere von blutgerinnungshemmenden Mitteln.

Nach einer **Beruhigungs- und/oder Schmerzspritze**, dürfen Sie/darf Ihr Kind **24 Stunden lang nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen** d.h. kein Fahrzeug oder Zweirad führen, keine wichtigen Entscheidungen treffen und nicht an gefährlichen Maschinen arbeiten.

Beim **ambulanten Eingriff** lassen Sie sich/Ihr Kind bitte abholen und fragen Sie Ihren Arzt, ob zu Hause für eine bestimmte Zeit eine Aufsichtsperson erforderlich ist.

Treten **länger andauernde Schmerzen, Blutungen aus dem Punktionskanal** und **andere Befindlichkeitsstörungen** (z.B. Schwindel, Übelkeit, Schweißausbruch) auf, informieren Sie bitte **unverzüglich** den behandelnden Arzt, die Notaufnahme der Klinik oder auch Ihren Hausarzt.

Fragen zum Aufklärungsgespräch?

Im Aufklärungsgespräch sollten Sie nach allem fragen, was Ihnen wichtig oder noch unklar erscheint. Hier haben Sie die Möglichkeit Ihre Fragen zu notieren:

Wichtige Fragen,

die Sie sorgfältig beantworten sollten, damit der Arzt die Gefahrenquellen rechtzeitig erkennen und in Ihrem Fall/bei Ihrem Kind spezielle Risiken besser abschätzen kann:

1. Besteht eine **erhöhte Blutungsneigung** (z.B. nein ja häufiges Nasenbluten, Neigung zu Blutergüssen oder blauen Flecken ohne besonderen Anlass)?



2. Werden **Medikamente zur Blutverdünnung** (z.B. Aspirin, Marcumar, Heparin) oder regelmäßig andere **Medikamente** eingenommen? nein ja
3. Besteht eine **Allergie** (z.B. Asthma, Houschnupfen) / **Überempfindlichkeitsreaktion** (z.B. gegen Medikamente, Pflaster, Latex, örtliche Betäubungsmittel)? nein ja
4. Besteht eine **Herz-, Kreislauf- oder Lungenerkrankung** (z.B. Herzklappen-erkrankung, Bluthochdruck oder Bronchialasthma)? nein ja
5. Besteht eine **akute/chronische Infektionskrankheit** (z.B. Hepatitis, AIDS) oder ein anderes **schwerwiegendes chronisches Leiden** (z.B. grüner Star, Epilepsie, Lähmungen)? nein ja
6. Sind **Störungen des Stoffwechsels** (z.B. Diabetes) bekannt? nein ja
7. **Frauen im gebärfähigen Alter:**
Könnten Sie schwanger sein? nein ja

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch

(z.B. individuelle Risiken und damit verbundene mögliche Komplikationen, Neben- und Folgemaßnahmen, mögliche Nachteile im Falle einer Ablehnung der Untersuchung, Gründe für die Ablehnung, Betreuungsfälle)

Ort/Datum/Uhrzeit/Gesprächsdauer

Unterschrift der Ärztin/des Arztes

Im Falle einer Ablehnung der Untersuchung:

Die vorgeschlagene Untersuchung wurde nach ausführlichem Aufklärungsgespräch abgelehnt. Über die sich daraus ergebenden möglichen Nachteile (z.B. Verzögerung der Krankheitserfassung und/oder der Behandlung) wurde informiert.

Ort/Datum/Uhrzeit

Unterschrift der Ärztin/des Arztes

Unterschrift der Patientin/des Patienten/der Eltern*/ggf. des Zeugen

Einwilligungserklärung:

Über die geplante Untersuchung wurde(n) ich/wir in einem Aufklärungsgespräch mit

Frau/Herrn Dr.

ausführlich informiert. Dabei konnte(n) ich/wir alle mir/uns wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Untersuchung, über spezielle Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgemaßnahmen (z.B. Injektionen) und ihre Risiken stellen.

Ich/Wir habe(n) dieses Aufklärungsblatt (3 Seiten) gelesen und verstanden. Ich/Wir habe(n) **keine weiteren Fragen**, fühle(n) mich/uns **genügend informiert** und **willige(n)** hiermit nach **angemessener Bedenkzeit** in die geplante Untersuchung ein. Mit medizinisch erforderlichen, auch unvorhersehbaren Neben- und Folgemaßnahmen bin ich/sind wir ebenfalls einverstanden.

Ich/Wir habe(n) die **Verhaltenshinweise für ambulante Untersuchung** zur Kenntnis genommen und versichere/n sie einzuhalten. Bei Gesundheitsstörungen werde(n) ich/wir sofort den behandelnden Arzt oder den Hausarzt verständigen.

Sollte sich im Rahmen des derzeitigen Untersuchungsvorgangs herausstellen, dass eine Wiederholung derselben Untersuchung notwendig ist, gebe(n) ich/wir hierzu ebenfalls meine/unsere Zustimmung.

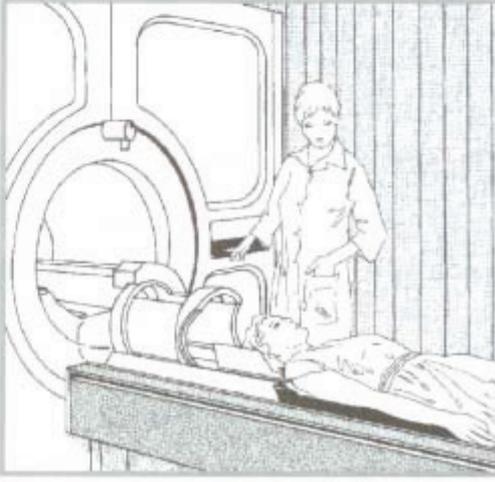
Ort/Datum/Uhrzeit

Unterschrift der Patientin/des Patienten/der Eltern*

*Grundsätzlich sollten **beide** Eltern unterschreiben. Liegt die Unterschrift nur eines Elternteils vor, so erklärt die/der Unterzeichnende zugleich, dass sie/er im Einverständnis mit dem anderen Elternteil handelt oder dass sie/er das alleinige Sorgerecht für das Kind hat.

7.3.3 Einverständniserklärung MRT

Stand 01/2005

	DOKUMENTIERTE PATIENTENAUFKLÄRUNG	
Basisinformation zum Aufklärungsgespräch		
Patientendaten/Aufkleber	Kernspintomographie (Magnet-Resonanz-Tomographie, MRT)	
Zu untersuchende Körperregion:		
Liebe Patientin, lieber Patient, liebe Eltern,		
<p>Ihre Ärztin/Ihr Arzt hat Ihnen eine Kernspintomographie vorgeschlagen, um damit eine Erkrankung genauer diagnostizieren oder sogar ausschließen zu können. Vor der Untersuchung werden Sie über den Ablauf, die möglichen Risiken und Folgen, sowie die bestehenden Alternativen der geplanten Maßnahme informiert, damit Sie sich entscheiden können. Dieses Aufklärungsblatt soll helfen, das persönliche Gespräch mit dem Arzt vorzubereiten und die wichtigsten Punkte zu dokumentieren.</p>		
Was ist eine Kernspintomographie?	<p>In manchen Fällen ist es notwendig, spezielle Kontrastmittel zu verabreichen, um bestimmte Strukturen besser beurteilen zu können.</p> <p>Die durchschnittliche Untersuchungszeit liegt bei etwa 20–40 Minuten. In dieser Zeit werden mehrere Dutzend Bilder aufgenommen.</p> <p>Alternativ oder ergänzend zur Kernspintomographie können auch Untersuchungen mit Röntgenstrahlen (z.B. Röntgenuntersuchung, Angiographie), Ultraschall (Sonographie), Radioaktivität (Szintigramm), die Computertomographie (eine spezielle Röntgenuntersuchung) oder eine Spiegelung (Endoskopie) in Frage kommen. Auf Ihren Wunsch informiert Sie Ihr Arzt gerne näher über die Alternativen.</p>	
Wie erfolgt die Untersuchung?	Ist mit Komplikationen zu rechnen? <p>Die Kernspintomographie gilt heute allgemein als risikoarmes Routineverfahren. Dennoch können in</p>	
<p>Der Ablauf einer MRT hängt u.a. vom Gerätetyp und dem jeweiligen Untersuchungsziel ab. In der Regel werden Sie im Liegen langsam in eine ca. 70 -100 cm große Öffnung des röhrenförmigen Magneten (Kernspintomographen) hineinbewegt (s. Abb.). Sollten Sie zu Platzangst neigen, kann vorab ein Beruhigungsmittel verabreicht werden.</p> <p>Laute Klopfgeräusche während der Untersuchung rühren von den elektromagnetischen Schaltungen her und sind völlig normal. Bei Bedarf können Sie Ohrstöpsel oder Kopfhörer erhalten.</p> <p>Während der Untersuchung müssen Sie vollkommen ruhig bleiben und gleichmäßig atmen (besonders bei Untersuchungen im Brustbereich). Die geringste Bewegung verursacht Bildstörungen und beeinflusst die Möglichkeit die Bilder genau zu beurteilen. Bei der Untersuchung von Kindern müssen diese deshalb gelegentlich medikamentös beruhigt werden. Um die Kinder dann während der Untersuchung zuverlässig zu überwachen, wird meist am Finger eine Messsonde (Pulsoximetrie) schmerzfrei befestigt.</p>		
<p><small>Dokumentierte Patientenaufklärung • Herausgeber: proCompliance Verlag GmbH • Fachgebietstrag/Autor: Prof. Dr. med. V. Barth • Juristisch geprüft durch RAe Dr. jur. B. Joch, Dr. jur. A. Schwerdtfeger, Kanzlei Schwarz Kelwing Wicks Westpfahl, München • © 2004 by proCompliance Verlag GmbH, 91058 Erlangen • Nachdruck - auch auszugsweise - und Fotokopieren verboten. Bestell-Nr. 621-242 • Bestell-Adresse: proCompliance Verlag GmbH, Weinstr. 70, 91058 Erlangen, Tel. 0913153 406-40, Fax 93 406-70 • www.proCompliance.de</small></p>		

	DOKUMENTIERTE PATIENTENAUFKLÄRUNG	
Kernspintomographie		
<p>Einzelfällen Komplikationen auftreten, die eine weitere Behandlung erforderlich machen. Zu nennen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hautreizungen bis hin zu Verbrennungen, durch metallhaltige Farbstoffe in Make-up oder Tätowierungen; • leichte bis mäßige Kopfschmerzen klingen meist von selbst wieder ab; • extrem selten: Ohrgeräusche (Tinnitus), die in der Regel nach der Untersuchung wieder verschwinden, extrem selten aber auch bleiben können; • sehr selten: im geschlossenen Kernspintomographen kann erstmals eine noch unerkannte Furcht vor engen Räumen (Klaustrophobie) offenkundig werden und fortan immer wieder auftreten; • extrem selten: Haut-, Weichteil- oder Nervenschäden (z.B. Spritzenabszess, Absterben von Gewebe, Nerven- und Venenreizung) infolge von Einspritzungen, die medikamentös oder operativ behandelt werden müssen und u.U. langandauernde oder dauerhafte Beschwerden (Narben, Schmerzen, Taubheitsgefühl) zur Folge haben können; • sehr selten: leichte allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen) auf Beruhigungs-/Kontrastmittel (z.B. Brechreiz, Juckreiz, Hautausschlag) klingen meist von selbst wieder ab und bedürfen in der Regel keiner Behandlung; • extrem selten: schwere allergische Reaktionen auf Beruhigungs-/Kontrastmittel mit Schleimhautschwellung im Kehlkopf, Herz-/Kreislaufversagen, Atemstörungen und Krämpfen erfordern eine intensivmedizinische Behandlung und können u.U. lebensbedrohlich sein oder infolge mangelnder Organdurchblutung zu bleibenden Schäden (Nierenversagen, Hirnschädigung, Krampfanfällen) führen. <p>Melden Sie plötzliches Unwohlsein während/nach der Untersuchung oder in den Tagen danach (z.B. Juckreiz, Niesreiz, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Atembeschwerden, Durchfall, Schmerzen) bitte sofort dem Arzt!</p>	<p>Vor der Untersuchung:</p> <p>Metallteile, die in das Magnetfeld gelangen, können zu Verletzungen und Bildartefakten führen! Legen Sie deshalb alle metallenen oder magnetischen Gegenstände vor dem Betreten des Untersuchungsraumes ab (sie werden in einem eigenen Schränkchen für Sie aufbewahrt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uhr, Brille, Schlüssel, (Piercing-)Schmuck, Haarnadeln/-spangen, Kugelschreiber und andere Metallteile; • Geldbeutel, lose Geldmünzen, Brieftasche incl. Kreditkarten (Magnetstreifen werden gelöscht!); • Metallteile an der Kleidung (z.B. Gürtelschnallen); Kleidungsstücke mit einem Reißverschluss, Metallknöpfen oder Ähnlichem (z.B. Metallverschluss am BH) aber auch Make-up dürfen nicht getragen werden; • herausnehmbarer Zahnersatz, Zahnspangen; • Hörhilfe, Akupunkturnadeln. 	
	<p>Nach der Untersuchung:</p> <p>Falls Sie ein Beruhigungsmittel erhalten haben, lassen Sie sich bitte unbedingt abholen. Aufgrund der vorübergehenden Einschränkung der Straßenverkehrstauglichkeit dürfen Sie in den nächsten 24 Stunden kein Fahrzeug steuern, sollten nicht an gefährlichen Maschinen arbeiten und keinen Alkohol trinken.</p>	
	<p>Was der Arzt wissen sollte...</p>	
	<p>Bitte geben Sie auf die unten aufgeführten Fragen genau und ausführlich Auskunft, damit mögliche Gefahrenquellen rechtzeitig erkannt werden können:</p>	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tragen Sie einen Herzschrittmacher oder eine künstliche Herzklappe? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja 2. Befinden sich Metallteile im Körper (z.B. Gefäßclips, Gelenkprothese, Metallstifte, Zahnspange, Granat- oder sonstige Metallsplinter, Spirale, Akupunktur-Nadel, Insulinpumpe, Intraport, Tätowierungen, etc.)? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja, bitte angeben: _____ 	
	<p>Achtung: Die MRT darf bei allen Personen, die irgendeine Art von Metall im Körper haben (Herzschrittmacher, künstliche Herzklappe, Metallprothesen, chirurgische Clips, Spirale, Metallsplinter, etc.) nicht in jedem Fall durchgeführt werden. Informieren Sie bitte unbedingt den Arzt, wenn Sie zu dieser Risikogruppe gehören!</p>	
	<ol style="list-style-type: none"> 3. Wurden Sie/Ihr Kind schon einmal am Herzen oder am Kopf operiert? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja 4. Besteht eine Allergie (z.B. Asthma, Heuschnupfen) oder eine Überempfindlichkeit, z.B. gegen Medikamente (insbesondere Jod oder Penicillin) 	
<p>Fragen zum Aufklärungsgespräch:</p> <p>Im Aufklärungsgespräch sollten Sie nach allem fragen, was Ihnen wichtig oder noch unklar erscheint. Hier haben Sie die Möglichkeit, Ihre Fragen zu notieren, damit Sie diese beim Gespräch nicht vergessen:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>		
<p>Worauf ist zu achten?</p> <p>Beachten Sie die Anordnungen des Arztes genau, v.a. in Bezug auf die Einnahme von Medikamenten.</p>		

7.4 Lizenz- MLHFQ



L1090-0559

LICENSE # 4/4/2008 8:13 AM

Minnesota LIVING WITH HEART FAILURE® Questionnaire COPYRIGHT USER'S LICENSE

The Regents of the University of Minnesota (hereafter referred to as "UNIVERSITY"), a constitutional corporation of the State of Minnesota having an office and principal place of business at 450 McNamara Alumni Center, 200 Oak St. SE, Minneapolis, MN 55455 has created a copyrighted WORK entitled the Minnesota LIVING WITH HEART FAILURE® Questionnaire intended for use by authorized health care professionals and researchers, and desires to make the WORK available for use worldwide.

Completion of this COPYRIGHT USER'S LICENSE ("LICENSE"), whereby the LICENSEE agrees to the terms specified herein, is required to use the WORK. Users must legibly complete items 1.3, 6.1, 6.2 and 7.2, if applicable. A signature and date on also required on the last page prior to submitting this document as directed in item 7.1.

ARTICLE I - DEFINITIONS

1.1 WORK means the Minnesota LIVING WITH HEART FAILURE® Questionnaire and Instructions for Data Collection and Scoring. This WORK is in the English language, and is identified as U/M Docket #94019. An electronic copy of the WORK and supplemental information including information about translations is available at www.mlhfq.org.

1.2 APPROVED COPIES means duplicates of the WORK that shall include the following statements:

©1986 Regents of the University of Minnesota, All rights reserved. Do not copy or reproduce without permission. LIVING WITH HEART FAILURE® is a registered trademark of the Regents of the University of Minnesota.

1.3 LICENSEE means (complete all of the following)

Name of person or organization: Prof. Dr. med. Gustav Steinhöff

Address: Universität Rostock
Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie
Schillingallee 35
18057 Rostock

Telephone number: 0049- 381-4946101

Facsimile number: 0049-381-4946102

Electronic mail address: gustav.steinhoff@med.uni-rostock.de

802218



ARTICLE II - LICENSE

2.1 UNIVERSITY grants to LICENSEE the right to reproduce the WORK and use APPROVED COPIES of the WORK for purposes described below in Article 6.1 upon, (i) submission of a completed LICENSE to the UNIVERSITY, (ii) payment to the UNIVERSITY of the applicable nonrefundable LICENSE FEE specified below in Article 6.2, and (iii) notification of acceptance of (i) and (ii) by the UNIVERSITY. The EFFECTIVE DATE of this LICENSE is the date of (iii).

2.2 LICENSEE is granted no other license to or rights in the WORK other than as expressly stated in Article 2.1.

- 2.3 UNIVERSITY retains all rights in the WORK not granted to the LICENSEE under 2.1. UNIVERSITY retains ownership of the copyright to the WORK.
- 2.4 UNIVERSITY does not grant to LICENSEE any right to use the name or marks of the UNIVERSITY in any manner except as may be expressly provided in this LICENSE.
- 2.5 LICENSEE may not assign its license rights under this LICENSE to any entity other than a wholly-owned subsidiary of the LICENSEE.

ARTICLE III - TERM AND TERMINATION

- 3.1 The term of this LICENSE shall be from the EFFECTIVE DATE of this LICENSE specified in Article 2.1 until the LICENSEE completes or ceases use of the WORK described below in Article 6.1, or the UNIVERSITY terminates the LICENSE as described below in Article 3.2. However, in no event shall the term of this license exceed ten (10) years.
- 3.2 UNIVERSITY may terminate this LICENSE upon breach of the LICENSE by LICENSEE. UNIVERSITY shall give LICENSEE written notice of the breach and notice of the intent to terminate. If LICENSEE does not cure the breach within thirty (30) days of the notice, the LICENSE shall terminate. Upon such termination, LICENSEE's right to use the WORK shall terminate.
- 3.3 Termination of this LICENSE shall not extinguish any of LICENSEE's obligations under this LICENSE which, by their terms, continue after the date of such termination or expiration.

ARTICLE IV - PROTECTION OF PROPRIETARY RIGHTS

- 4.1 LICENSEE shall take all steps reasonable to protect UNIVERSITY's ownership rights in the WORK. LICENSEE shall not distribute copies of the WORK to third parties or employees without appropriate notice, agreement, and/or instruction with respect to use, copying, modification, and copyright protection of the WORK.
- 4.2 LICENSEE will not remove the UNIVERSITY copyright notice and/or other proprietary notices.

ARTICLE V - WARRANTIES AND LIMITATIONS; INDEMNIFICATION

- 5.1 UNIVERSITY and LICENSEE warrant that they have the right to enter into this LICENSE and the ability to comply with its terms.
- 5.2 UNIVERSITY MAKES NO REPRESENTATIONS OR WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED. BY WAY OF EXAMPLE, BUT NOT LIMITATION, UNIVERSITY MAKES NO REPRESENTATIONS OR WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR ANY PARTICULAR PURPOSE OF THE WORK. UNIVERSITY SHALL NOT BE HELD LIABLE FOR ANY LIABILITY OR FOR ANY INDIRECT OR CONSEQUENTIAL DAMAGES RESULTING FROM THE USE OF THE WORK.
- 5.3 LICENSEE agrees to indemnify and hold UNIVERSITY harmless against any claims or damages resulting from LICENSEE's use of the WORK including all liability to third parties arising from the negligence of LICENSEE. LICENSEE assumes no responsibility for any third party claims that the WORK, unmodified by LICENSEE, infringes a copyright of the third party, or for damages arising from the willful or negligent behavior or conduct of UNIVERSITY.

ARTICLE VI – LICENSED USE OF WORK AND FEE

6.1.1 The LICENSEE's use of the WORK under this LICENSE is restricted to uses indicated by an "X" in a box preceding each intended use. LICENSE FEES are in U.S. dollars.

The LICENSEE is a student or teacher who will use the WORK only for a student project(s) or didactic purposes. LICENSE FEE is waived.

The LICENSEE is a health care professional or health care organization who will use the WORK only in the care of patients or to evaluate in-house services. LICENSE FEE is \$500.

The LICENSEE is a principal investigator who will use the WORK in not-for-profit research projects. LICENSE FEE is \$500 per project. Type the title(s) of each project to be covered by this LICENSE in the following space:

INTRAMYOCARDIAL TRANSPLANTATION OF BONE MARROW STEM CELLS FOR IMPROVEMENT OF POST-INFARCT MYOCARDIAL REGENERATION IN ADDITION TO CABG SURGERY

The LICENSEE is a pharmaceutical, medical device, biotechnology, disease management or other for-profit entity who will use the WORK to evaluate a product or service that is in development or on the market. LICENSE FEE is \$2,500 per protocol. Type the title and number of each protocol to be covered by this LICENSE in the following space.

6.2 Enter the total of all applicable LICENSE FEES from Article 6.1. \$ 500

ARTICLE VII – SUBMISSION OF LICENSE & PAYMENT; NOTIFICATION OF ACCEPTANCE

7.1 The fully completed LICENSE including signature and LICENSE FEE listed above in Article 6.2 should be sent to the following address. An incomplete or illegible LICENSE will not be accepted. The UNIVERSITY will not send a separate invoice. Please keep a copy of your submission for your records. Payment should be sent as a check for U.S. dollars made payable to the University of Minnesota. If you do not send the completed LICENSE and payment together, make sure your payment identifies the LICENSEE and the Minnesota LIVING WITH HEART FAILURE® Questionnaire as the reason sending the payment to the UNIVERSITY.

Send completed LICENSE and LICENSE FEE to;

Minnesota LIVING WITH HEART FAILURE® Questionnaire
Patents & Technology Marketing
University of Minnesota
450 McNamara Alumni Center
200 Oak St. SE
Minneapolis, MN 55455-2070

per letter

LICENSE # 4/4/2008 8:13 AM

- 7.2 An electronic notification of acceptance will be sent by the UNIVERISTY when both a completed LICENSE and LICENSE FEE are received. If this notification is to be sent to an electronic address other than the one listed above in article 1.3, type the person's name and electronic address here:
Name: Dr. Dagmar Greiner Email address: dagmar.greiner@med.uni-rostock.de

ARTICLE VIII – MISCELLANEOUS

- 8.1 All questions about the LICENSE or WORK should be sent to info@mlhfq.org. The UNIVERSITY is under no obligation to provide support for the WORK.
- 8.2 This LICENSE contains the entire agreement of the parties concerning this subject matter and supersedes all other previous understandings and statements, written or oral, concerning this matter.
- 8.3 This LICENSE is binding upon and shall inure to the benefit of the LICENSEE's successors and/or assigns.
- 8.4 This LICENSE shall be interpreted and applied in accordance with the laws of the State of Minnesota.
- 8.5 Headings are for convenience only and are not to be used in interpreting this LICENSE.
- 8.6 The terms of this LICENSE cannot be orally modified. A modification is not effective unless it is in writing and signed by the LICENSEE and the UNIVERSITY.

IN WITNESS WHEREOF, the LICENSEE agrees to the above terms by the signature below of their duly authorized representatives.

(LICENSEE)

By: _____
(authorized signature)

PROF. DR. GUSTAV STEINHOFF
(print name and title)

Date: _____

April 7, 2008

LIVING WITH HEART FAILURE® is a registered trademark of the Regents of the University of Minnesota.

7.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich in jeglicher Weise während meiner Dissertation unterstützt haben und damit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff, danke ich für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und die Möglichkeit, in seiner Abteilung promovieren zu dürfen.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Frau Dr. Greiner für die intensive Zusammenarbeit und Ihre konstruktiven Vorschläge bei der Durchführung der Studie und der Fertigstellung des Manuskripts bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich bei Dr. med. Can Yerebakan und Dr. med. Alexander Kaminski für die gute, ausgiebige und intensive Betreuung während der gesamten Zeit.

Dank gilt auch Herrn Dr. med. Björn Lorenzen, aus der Abteilung der diagnostische Radiologie für dessen tatkräftige Mithilfe bei der Durchführung und Auswertung der MRT-und CT-Untersuchungen.

Frau Dr. Simone Dunkelmann danke ich für die Durchführung und Auswertung der myokardszintigraphischen Untersuchungen.

Bei Herrn Prof. Dr. Günther Kundt und Frau Dipl. math. Krentz bedanke ich mich für Ihre geduldige und freundliche Hilfe bei statistischen Problemen aller Art und deren Lösung.

Ein besonderes Dankeschön gilt auch den Probanden, die an der Studie teilgenommen haben und damit die medizinische Forschung auf dem Gebiet der kardialen Stammzelltherapie unterstützen.

Vielen Dank auch an meinen Freund Christian für die unermüdliche Motivation, konstruktive Kritik und fachmännische Unterstützung bei Computerproblemen, vor allem aber für die schöne Zeit neben der Medizin.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die immer an mich geglaubt haben und die es mir ermöglichten Medizin zu studieren, zu promovieren und damit den Ärztlichen Beruf auszuüben.

7.6 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Susan Freier

geb. 11.08.1980 in Pritzwalk

Mutter: Evelin Freier geb. Wolff (Angestellte)

Vater: Michael Freier (Polizeibeamter)

Geschwister: Christin Freier (Studentin)

Schule: 1987 – 1997 Gesamtschule Pritzwalk
1997 – 2000 Abitur Gesamtschule Pritzwalk

Berufsausbildung: 2000 – 2003 Ausbildung zur staatlich anerkannten
Physiotherapeutin am Klinikum Schwerin

Studium: 2003 Zulassung zum Studium der Humanmedizin
an der Universität Rostock
2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen: 08/2006 – 09/2006 KMG Klinikum Wittstock
Gastroenterologie/Kardiologie
02/2007 Universitätsklinik Rostock
Herzchirurgie
07/2007 – 09/2007 KMG Klinikum Pritzwalk
Anästhesie/Notfallambulanz
02/2008 – 03/2008 Kreiskrankenhaus Perleberg
Pädiatrie

7. Anhang

Praktisches Jahr: 08/2008 – 12/2008 1. Terial: Universitätsklinik Rostock
Chirurgir (Kinderchirurgie/Traumatologie)
12/2008 – 03/2008 2. Terial: Helioskliniken Schwerin
Pädiatrie
03/2008 – 07/2008 3. Terial: Helioskliniken Schwerin
Innere Medizin (Kardiologie/Pulmologie)

Promotion: 11/2005 – 2009 Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie
Universität Rostock
Leitung: Prof. G. Steinhoff

Rostock 2009

Susan Freier

7.7 Publikationen

- 1 Yerebakan C, Kaminski A, Westphal B, Freier S, Lorenzen B, Kundt G, Dunkelmann S, Liebold A, Stamm C, Steinhoff G. Intramyocardial CD 133+ bone marrow stem cell delivery attenuates left ventricular remodeling in chronic myocardial ischemia: long-term clinical and functional results. (eingereicht)

- 2 Freier S, Greiner D, Steinhoff G. Untersuchungen zur Lebensqualität bei Patienten mit myokardialer Stammzellinjektion. Abstract zum Vortrag auf der 27. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. in Stuttgart am 17.09.2008.

7.8 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Susan Freier