

Ejektionsfraktion. Die gesamte Auswertung erfolgte zentral und ohne Wissen des Untersuchers über die eingesetzte Studienmedikation.

4.2.7. Angiographie

Die Durchführung der Koronarangiographien und Ventrikulographien erfolgte mittels nicht-ionischem Kontrastmittel (Imeron[®]) der Firma Altana. Die Auswertungen der Kontrolluntersuchungen 4-6 Monate nach Studieneinschluss wurden zentral von Untersuchern bewertet, die über die Zuordnung des jeweiligen Patienten zur Placebo- oder Verum-Gruppe nicht informiert waren. Zur quantitativen Auswertung kam ein automatisiertes Edge-Detection System der Firma Medis zu Einsatz (CMS Version 6.0.10.0, Medis Medical Imaging Systems, Nuenen, Niederlande). Die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion erfolgte mittels der Flächen-Längen-Methode. Mithilfe der sog. Centerline Methode, wobei die Anzahl hypokinetischer Stränge innerhalb des betrachteten linksventrikulären Wandbereichs errechnet wurden, konnten regionale Wandbewegungsstörungen quantifiziert werden.⁵⁵ Allen koronarangiographischen Auswertungen ging eine intrakoronare Nitroglycerin-Injektion voran. Die Analyse schloss einen Bereich 5mm proximal und distal des Stent-Endes, bzw. der Stent-Enden bei mehr als einem Stent, mit ein.

4.3. Statistik

Die Berechnung der Patientenzahl (Probengröße) basierte auf den folgenden Annahmen den primären Studienendpunkt betreffend: Reduktion der linksventrikulären Infarktgröße von mindestens 6% ($\pm 10\%$) unter G-CSF gegenüber 0% unter Placebo ($\alpha=0.05$, Power=80%). Demzufolge würden 90 Patienten mit zwei vollständigen „Szintigraphie-Paaren“ (Baseline + Follow-up) benötigt werden. Die Gesamtzahl der Patienten wurde auf 114 erweitert, um etwaig fehlenden Szintigraphien Rechnung zu tragen.

Alle Analysen wurden auf der Basis des Intention-To-Treat-Prinzips durchgeführt und sämtliche Patientendaten randomisiert. Kategorische

Daten werden als absolute Zahlen oder Proportionen (%) angegeben, kontinuierliche als Mittelwert \pm Standardabweichung. Zur Darstellung von Unterschieden zwischen beiden Gruppen wurde χ^2 oder Fischer's Test für die kategorischen Daten bzw. t-Test für kontinuierliche Daten. Ein zweiseitiger p-Wert von <0.05 wurde als Indikator für statistische Signifikanz herangezogen. Für die statistischen Analysen wurde S-Plus (Insightful Corp., Seattle, USA) Version 4.5 verwendet.

5. Ergebnisse

5.1. Patienten

Insgesamt wurden 114 Patienten (90 Männer und 24 Frauen), im Alter zwischen 32 und 82 Jahren nach akutem Myokardinfarkt und erfolgreicher perkutaner Koronarintervention in die Studie eingeschlossen. Die detaillierten Daten sind in Tabelle 2 zu finden. (Werte in Klammern sind in Prozent angegeben, die restlichen in Mittelwert \pm Standardabweichung.) Es zeigte sich bezüglich der Patientencharakteristika kein Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Merkmal	G-CSF-Gruppe N=56	Placebo-Gruppe N=58	p
Alter (Jahre)	59,4 \pm 12,0	59,8 \pm 10,3	0,85
Frauen	12 (21,4)	12 (20,7)	0,92
Body mass index (kg/m ²)	27,3 \pm 3,6	27,5 \pm 4,1	0,68
Arterieller Hypertonus	31 (55,4)	41 (70,7)	0,09
Diabetes mellitus	6 (10,7)	19 (17,2)	0,32
Raucher (aktuell)	25 (44,6)	27 (46,6)	0,96
Hypercholesterinämie	23 (41,1)	24 (41,4)	0,97
Mehrgefäß-KHK	31 (55,4)	38 (65,5)	0,28
Infarkt-Lokalisation			
Anterior	30 (53,6)	28 (48,3)	
Inferior	19 (33,9)	18 (31,0)	
Herzfrequenz (min ⁻¹)	68 \pm 9	68 \pm 10	0,78
Blutdruck (mmHg)			
Systolisch	110 \pm 15	109 \pm 15	0,82
Diastolisch	66 \pm 9	66 \pm 8	0,62
Begleittherapie bei Entlassung			
β -Blocker	56 (100)	57 (98,3)	0,98
ACE-Hemmer	55 (98,2)	57 (98,3)	1,0
Statine	55 (98,2)	56 (96,6)	0,97
Nitrate	0 (0)	2 (3,4)	0,51

Tab. 2: Patientencharakteristika

Unbeschichtete (bare metal) Stents erhielten 51 von 56 Patienten der G-CSF-Gruppe (91%) und 50 von 58 Patienten der Placebo-Gruppe (86%). Bei den übrigen wurden beschichtete (drug-eluting) Stents implantiert.

Von den 56 Patienten der G-CSF Gruppe klagten 15 (27%) über Nebenwirkungen: Leichte bis moderate Knochen- und Muskelschmerzen bei 7 Patienten, Müdigkeit bei 3 Patienten, subfebrile Temperaturen und Hautausschlag bei je 2 Patienten, sowie Übelkeit bei 1 Patienten. 6 der 58 Patienten der Placebo Gruppe (10%) gaben folgende Nebenwirkungen auf die Studienmedikation an: Leichter Muskelschmerz bei 1 Patient, Müdigkeit und Kopfschmerzen bei 2 Patienten, Hautausschlag und Übelkeit bei je 1 Patient.

Während des Nachbeobachtungs-Intervalls (5-6 Monate nach Myokardinfarkt und Studienmedikation) verstarb 1 Patient (1,8%) der G-CSF Gruppe im Rahmen von Kammerflimmern 12 Tage nach Einschluss in die Studie. Ein Patient der Placebo Gruppe (1,7%) erlitt einen erneuten Myokardinfarkt.

5.2. Standardlabor und Durchflußzytometrie

Die Resultate der laborchemischen- und durchflußzytometrischen Analysen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

		Tag 0	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 7
CD34+ [Zellen/μl]	G-CSF		12 \pm 17	44 \pm 167	72 \pm 153	59 \pm 148
	Placebo		9 \pm 22	6 \pm 11	5 \pm 6	7 \pm 13
Leukozyten [10^9/l]	G-CSF	8 \pm 2	26 \pm 8	42 \pm 14	48 \pm 15	19 \pm 7
	Placebo	8 \pm 2	9 \pm 6	9 \pm 10	8 \pm 6	8 \pm 2
Neutrophile [%]	G-CSF		82 \pm 7	77 \pm 7	68 \pm 12	68 \pm 12
	Placebo		64 \pm 9	62 \pm 8	61 \pm 9	61 \pm 7
Lymphozyten [%]	G-CSF		8 \pm 4	8 \pm 3	9 \pm 4	13 \pm 5
	Placebo		23 \pm 8	25 \pm 7	26 \pm 7	26 \pm 6
Monozyten [%]	G-CSF		6 \pm 2	5 \pm 2	6 \pm 3	6 \pm 3
	Placebo		8 \pm 3	8 \pm 3	8 \pm 3	8 \pm 3
Thrombozyten [10^9/l]	G-CSF	256 \pm 78	262 \pm 74	281 \pm 86	287 \pm 99	237 \pm 99
	Placebo	241 \pm 59	258 \pm 70	278 \pm 85	295 \pm 78	305 \pm 98
LDH [U/l]	G-CSF	465 \pm 201	435 \pm 206	467 \pm 173	604 \pm 245	406 \pm 162
	Placebo	475 \pm 194	368 \pm 121	311 \pm 91	284 \pm 75	260 \pm 57
Alk. Phosphatase [U/l]	G-CSF	90 \pm 25	85 \pm 25	146 \pm 34	235 \pm 62	188 \pm 43
	Placebo	97 \pm 54	84 \pm 36	90 \pm 42	95 \pm 48	93 \pm 43
CRP [mg/l]	G-CSF	4.3 \pm 0.5	2.7 \pm 0.4	2.0 \pm 0.3	1.8 \pm 0.4	1.5 \pm 0.3
	Placebo	3.4 \pm 0.5	2.7 \pm 0.4	2.7 \pm 0.5	2.4 \pm 0.4	2.3 \pm 0.5

Normalwerte: Leuk $4-9 \times 10^9$ /l, Neut 50-70%, Lym 25-40%, Mon 2-8%, Thr $130-370 \times 10^9$ /l, LDH 135-370U/l, AP 60-130U/l, CRP 0-5mg/l

Tab. 3: Laborwerte im Verlauf

Zur Erinnerung: Die subkutane Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte von Tag 1 bis 6. Dies entspricht Tag 6 bis 12 nach Myokardinfarkt.

In der G-CSF Gruppe stiegen sowohl die Leukozyten (Tab. 3 / Abb. 6) als auch die Anzahl der CD34+ / CD133+ Zellen (Abb. 7) kontinuierlich bis Tag 5 der Therapie an. Die Phase der G-CSF-Gabe ist in den Graphen jeweils als grauer Balken dargestellt. Die Patienten der G-CSF Gruppe zeigten zudem einen Anstieg von Laktatdehydrogenase (LDH) und alkalischer Phosphatase (AP). Bei den zur Placebo-Gruppe gehörenden Patienten waren die soeben beschriebenen Anstiege von Leukozyten, LDH und AP nicht zu beobachten. Für das C-reaktive Protein (CRP) und die Thrombozyten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

WBC [$10^9/L$]

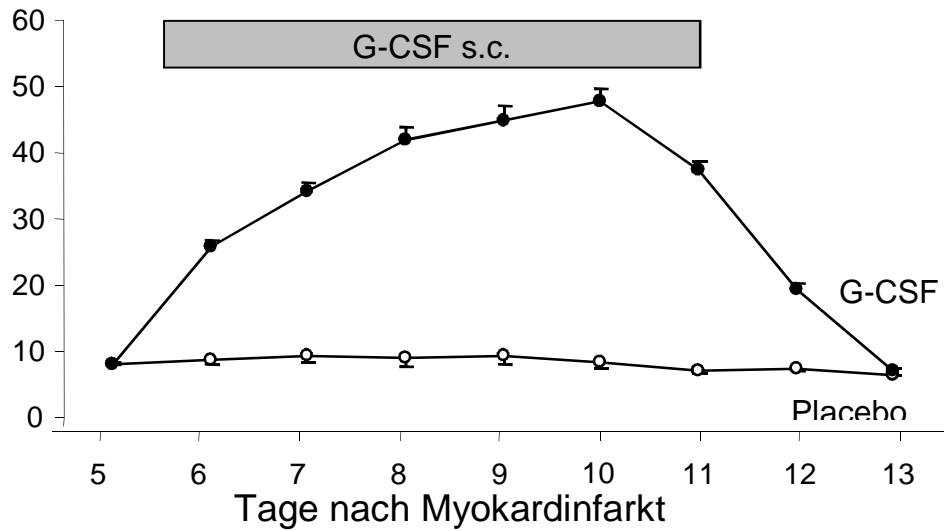


Abb. 6: Verlauf der Leukozyten in Abhängigkeit von der Zeit.

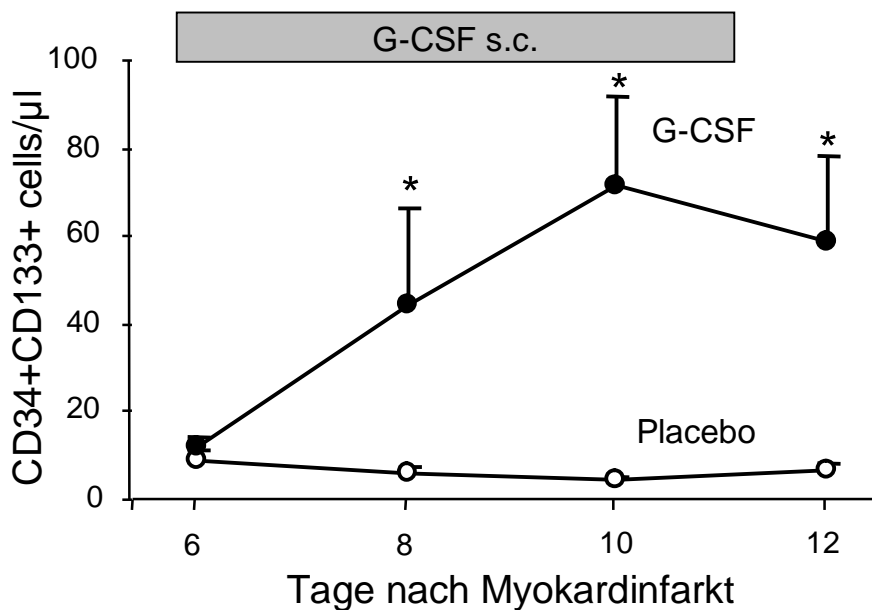


Abb. 7: Verlauf der CD34⁺/CD133⁺ Zellen/ μl

In der Durchflußzytometrie wurden neben CXCR-4 (Abb. 8) auch die Signalstärke zweier weiterer Adhäsionsmoleküle VLA-4 (Abb. 9) und LFA-1 (Abb. 10) gemessen. Alle drei Oberflächenmoleküle zeigten unter G-CSF eine signifikant geringere Signalstärke, als unter Placebo. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 8, 9 und 10 dargestellt.

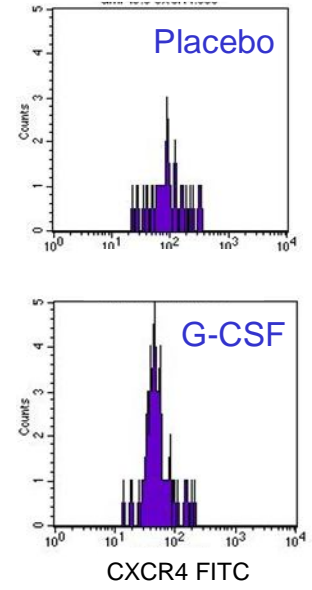
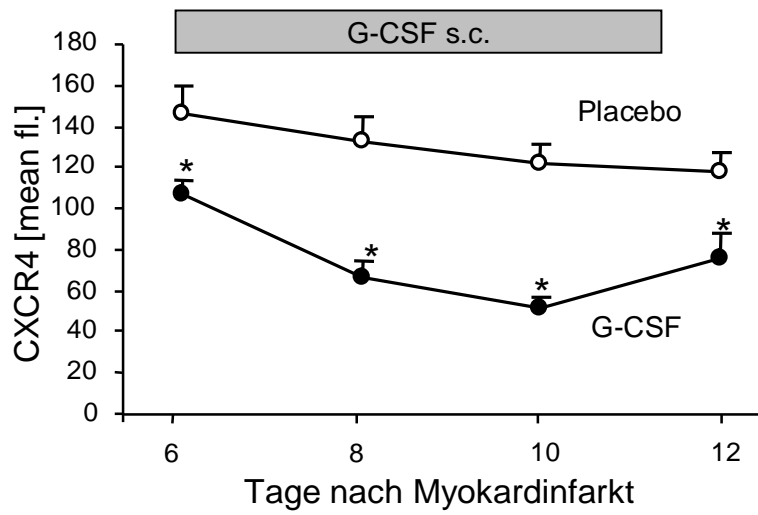


Abb. 8: Verlauf des CXCR4+ Signals

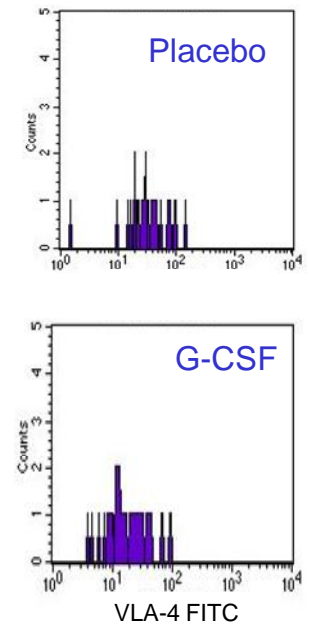
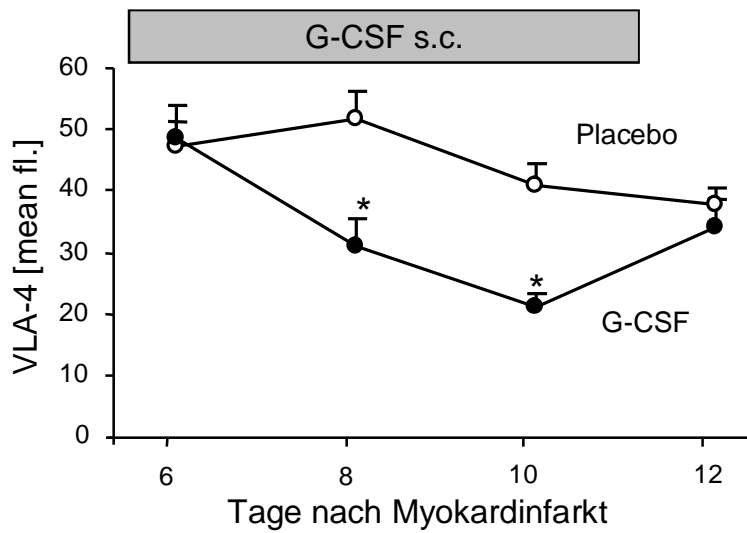


Abb. 9: Verlauf des VLA-4 Signals

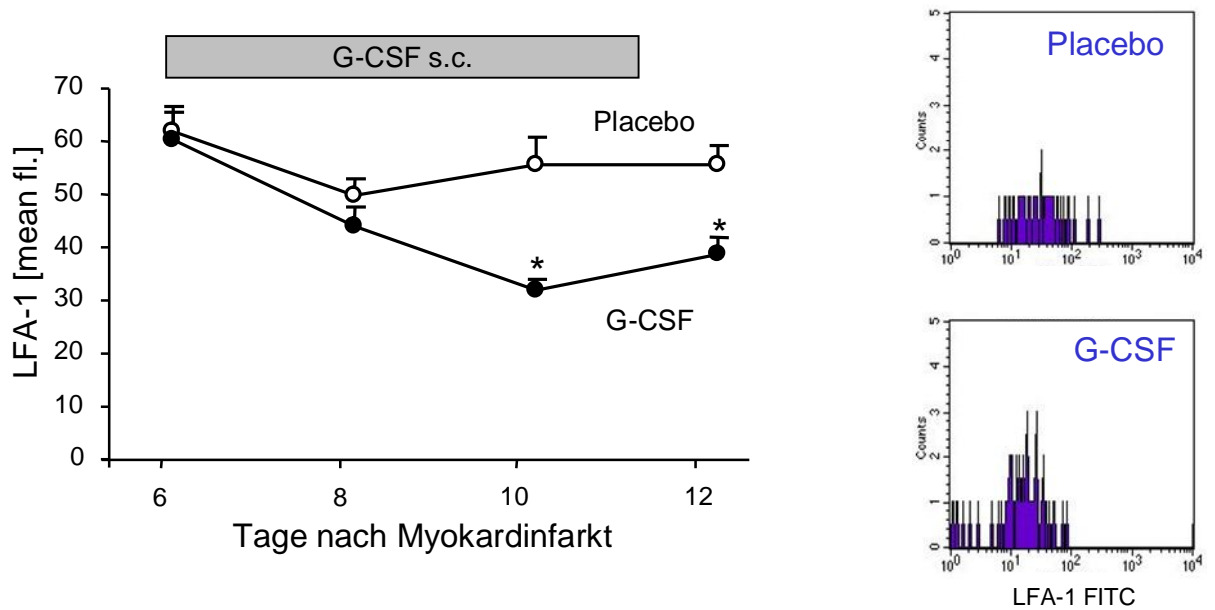


Abb. 10: Verlauf des LFA-1 Signals

5.3. EPC-Kultur

In den Abb. 11 – 13 ist beispielhaft ein Kultur-Ergebnis mit den beschriebenen Färbungen mit DAPI (blaue Kernfärbung), Ulex-Lektin (grün) und Dil-acLDL (rot) der endothelialen Vorläuferzellen dargestellt. Abb. 14 zeigt die anschließend elektronisch übereinander gelegten Färbungen. Doppelt positive Zellen erscheinen gelb.

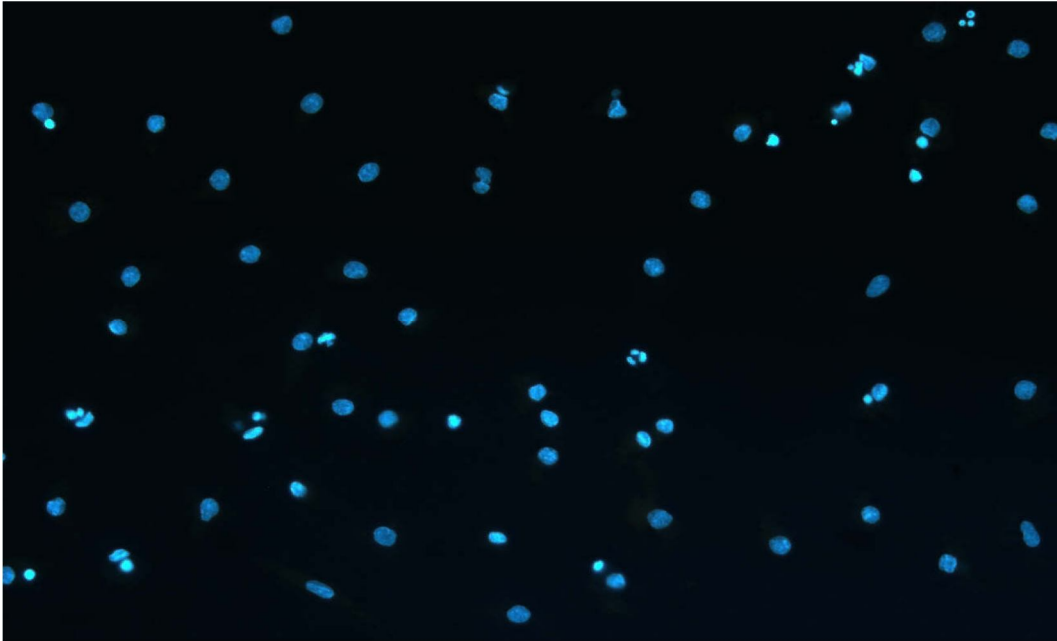


Abb. 11: Kernfärbung mit DAPI

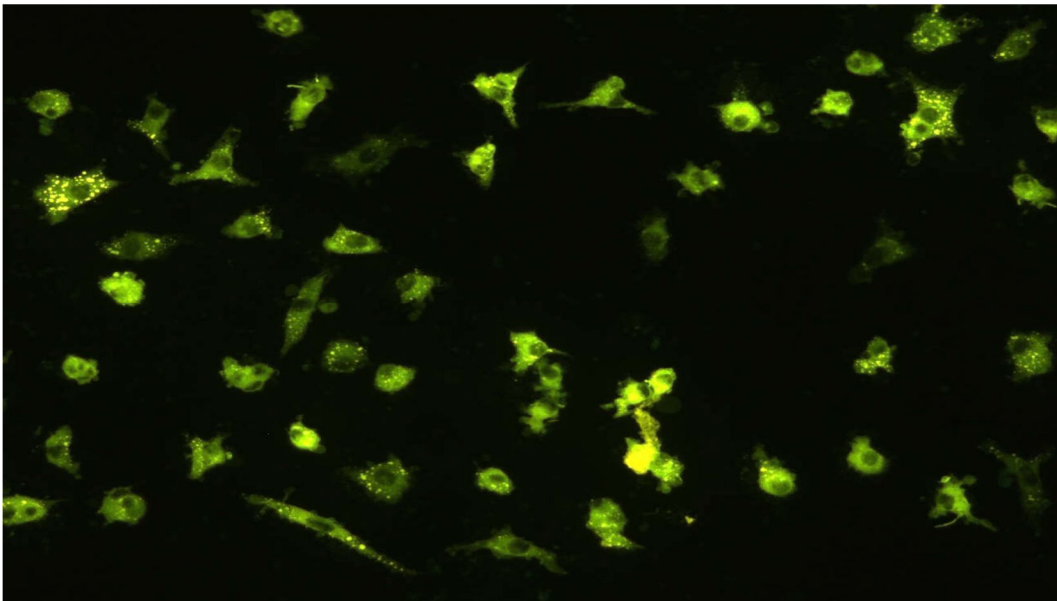


Abb. 12: Färbung mit Ulex-Lectin

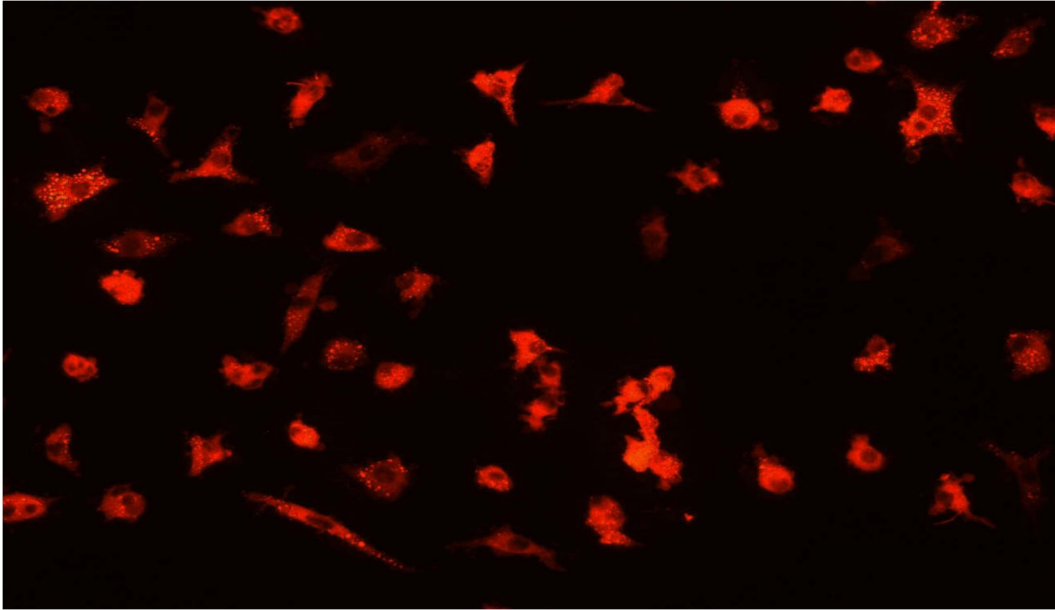


Abb. 13: Färbung mit Dil-acLDL

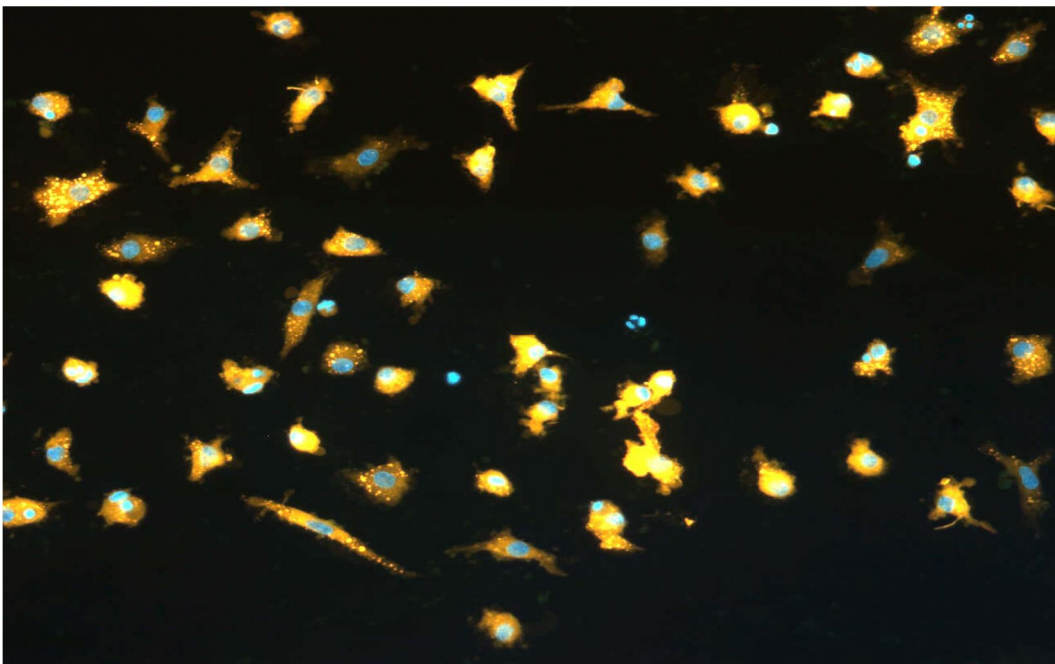


Abb. 14: Doppelt-positive Zellen (Abb 10-12, elektronisch übereinander gelegt)

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Zellzählungen, wobei die angegebenen Tage, die Zeit nach Myokardinfarkt darstellen.

	DAPI+		Lectin+		dil acLDL+		doppelt+		Anteil doppelt+ von DAPI+ [%]	
	TAG 6	TAG 10	TAG 6	TAG 10	TAG 6	TAG 10	TAG 6	TAG 10	TAG 6	TAG 10
G-CSF	71,44	69,35	46,36	37,00	44,46	38,04	44,57	37,08	69,70	65,58
Placebo	59,89	40,37	40,98	30,34	41,15	29,53	40,95	29,41	71,73	72,67

Tabelle 4: Ergebnis der Zellzählungen; Tag 6 bzw. 10 bezeichnen den Zeitpunkt nach Myokardinfarkt

Zwischen beiden Gruppen gab es bei dem Anteil doppelt positiver Zellen von allen kernhaltigen Zellen (DAPI +) keinen signifikanten Unterschied.

5.4. Infarktgröße (Szintigraphie)

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der T99m-Myokardszintigraphie bei Studieneinschluss und zum Zeitpunkt des Follow-ups. Die ermittelte Infarktgröße unterschied sich in beiden Gruppen nicht und verringerte sich in der GCSF Gruppe um $6,2 \pm 9,1\%$ und um $4,9 \pm 8,9\%$ in der Placebo Gruppe zwischen Einschluss und Follow-up ($p=0,45$).

5.5. Linksventrikuläre Funktion (MRT/Angiographie)

In Tabelle 4 sind zudem die Ergebnisse der MRT- und Angiographien bezüglich der linksventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion bei Einschluss und Follow-up dargestellt. Paarige MR-Untersuchungen fehlten bei 7 Patienten der G-CSF-Gruppe (12,5%) und 11 Patienten der Placebo-Gruppe (19%). Dies war überwiegend auf klaustrophobische Ängste der Patienten in Bezug auf den beengenden Kernspintomographen zurückzuführen, die entweder eine Untersuchung abbrechen mussten, oder eine zweite nicht durchführen lassen wollten.

Im MR gab es zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede bezüglich linksventrikulärer Volumina und EF. Die Verbesserung der EF zwischen Einschluss-Untersuchung und Follow-up betrug $2,8 \pm 3,7\%$ in der G-CSF-Gruppe und $2,8 \pm 3,5\%$ in der Placebo-Gruppe ($p=0,98$).

Bei 54 der 56 Patienten der G-CSF-Gruppe, sowie 55 der 58 Patienten der Placebo-Gruppe wurde eine Kontroll-Angiographie am Ende der Follow-up Periode durchgeführt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede, sowohl in der regionalen als auch in der globalen linksventrikulären Funktion zwischen beiden Gruppen gezeigt werden.

5.6. Restenose

Angiographisch nachgewiesene Restenosen im Bereich des Infarktgefäßes wurden, wie in Tabelle 4 dargestellt, bei 35,2% der G-CSF-Gruppe und 30,9% der Placebo-Gruppe beobachtet ($p=0,64$). Wenn man die weitaus größere Subgruppe der Patienten, die mit unbeschichteten Stents behandelt wurden, heranzieht, ist der Unterschied noch geringer: 36,0% in der G-CSF-Gruppe versus 36,2% der Placebo-Gruppe ($p=0,99$). Eine Re-Intervention im Bereich des Infarktgefäßes war bei 16 Patienten der G-CSF-Gruppe (28,6%) und 18 Patienten der Placebo-Gruppe (31,0%) notwendig ($p=0,77$).

	G-CSF	Placebo	p
T-99m Szintigraphie, n	54	57	
LV-Infarktgröße, baseline [%]	19,1±15,3	19,1±17,6	0,99
LV-Infarktgröße, follow-up [%]	12,9±15,6	14,1±17,4	0,68
Kardio-MRT, n	49	47	
Baseline			
LV end-diastolischer Volumen-index [ml/m ²]	93,3±18,7	89,6±17,5	0,32
LV end-systolischer Volumen-index [ml/m ²]	47,6±17,1	46,9±16,1	0,84
LV-Ejektionsfraktion [%]	49,8±13,0	48,2±11,4	0,54
Follow-up			
LV end-diastolischer Volumen-index [ml/m ²]	92,5±20,5	87,7±21,9	0,28
LV end-systolischer Volumen-index [ml/m ²]	45,5±15,5	43,7±17,5	0,60
LV-Ejektionsfraktion [%]	51,8±7,7	51,2±9,0	0,74
(Koronar-)Angiographie Follow-up	54	55	
LV-Ejektionsfraktion [%]	56,6±9,6	56±11,3	0,77
Anzahl hypokinetischer Chords [n]	18,6±16,8	18,8±18,2	0,97
Restenose [n]	19(35,2)	17(30,9)	0,64

Tab. 5: Quantitative Auswertung von Szintigraphie, MRT und Angiographie. Die Daten sind als n(%) oder mean±Standardabweichung angegeben.

6. Diskussion

Die Tatsache, dass die Regeneration des Herzmuskelgewebes zunehmend als natürlicher Heilungsprozess angesehen wird, eröffnet neue Erfolgsaussichten für stammzellbasierte Therapiekonzepte.^{11, 22, 37, 42} Sowohl tierexperimentelle-, als auch früh-klinische Studien am Menschen deuten darauf hin, dass die Mobilisation von Stammzellen aus dem Knochenmark die Fähigkeit besitzen könnte, die kardiale Pumpfunktion nach akutem Myokardinfarkt zu verbessern.^{16, 66}

Klinisch wurden verschiedene Applikationsformen adulter Stammzellen untersucht. So wurde in diversen Studien eine intrakoronare Injektion CD34 positiver Zellen aus dem Blut oder Knochenmark in der Frühphase nach akutem Myokardinfarkt vorgenommen.^{8, 60, 67} Diese klein angelegten Studien, die primär als Durchführbarkeits- und Sicherheitsstudien konzipiert waren, deuteten darauf hin, dass eine CD34-Zell-basierte Therapie imstande ist, die ventrikuläre Funktion zu verbessern. Kürzlich konnte durch mehrere Arbeitsgruppen gezeigt werden, dass eine akute Myokardnekrose eine *spontane* Mobilisation von verschiedenen CD34+ Zelltypen des Knochenmarks nach sich zieht^{38, 43, 65} und dass eine anhaltende bzw. verlängerte Mobilisation mit einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion im Verlauf einhergeht.³⁸

Unsere Erwartungen bezüglich des Effektes von G-CSF auf Infarktgröße und linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach erfolgreicher Revaskularisation basierte auf positiven Ergebnissen experimenteller Studien. Die G-CSF-getriggerte Mobilisation von Knochenmark-Stammzellen führte bei Mäusen mit akutem Myokardinfarkt zu einer Absenkung der infarktbezogenen Mortalität und funktionalen Erholung.^{2, 29, 33, 34, 44, 47, 49} Zusätzlich zur Fähigkeit, Knochenmark-Stammzellen zu mobilisieren, ist G-CSF in der Lage Proliferation zu induzieren und durch Aktivierung spezifischer G-CSF-Rezeptoren im Herzen die Überlebensrate zu erhöhen.²⁵ Andere experimentelle Studien konnten eine verminderte ventrikuläre Expansion in Assoziation mit

gesteigerter Expression von TGF- β und Kollagen nach Applikation von G-CSF in das infarzierte Areal zeigen.⁶¹

Die dieser Arbeit zugrunde liegende randomisierte, doppel-blinde und plazebo-kontrollierte Studie⁶⁸ beobachtete den Effekt, den durch G-CSF aus dem Knochenmark mobilisierte Stammzellen auf die myokardiale Regeneration bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt hatte. Alle Patienten mussten zuvor im Rahmen des Akutereignisses primär mittels perkutaner Koronarintervention erfolgreich behandelt worden sein. G-CSF wird heutzutage weitverbreitet in der Hämatologie/Onkologie nach Chemotherapie oder Knochenmarks-transplantation eingesetzt, um die vermehrte Ausschüttung neutrophiler Granulozyten zu induzieren. Wie auch in vorangegangenen Studien^{28, 63}, erfolgte die Kontrolle der Effektivität dieser Therapie durch die Messung signifikant erhöhter Spiegel zirkulierender Leukozyten und CD 34⁺ Zellen. Es ist zusammenzufassen, dass eine effektive Stammzell-Mobilisation nach einem akuten Herzinfarkt in dieser Studie weder zu einer verbesserten myokardialen Regeneration, noch zu einer Verringerung der Infarktgröße oder Verbesserung der linksventrikulären Funktion führte. Darüber hinaus konnte im Gegensatz zu einer anderen Studie³¹ kein erhöhtes Risiko koronarer Restenosen bei den mit G-CSF behandelten Patienten beobachtet werden. Die von ca. einem Drittel (27%) der mit G-CSF behandelten Patienten geschilderten Nebenwirkungen der Therapie deckten sich mit denen der Fachinformationen und waren von ihrem Schweregrad insgesamt als leicht einzustufen (s. S. 25). Leichte Muskel- und Knochenschmerzen, Müdigkeit, subfebrile Temperaturen und leichte Übelkeit wurden beobachtet. Bezüglich klinischer Nebenwirkungen und koronarangiographischer Kriterien konnte die Stammzellmobilisation mit G-CSF nach akutem Myokardinfarkt in dieser Studie als sicher angesehen werden.

Wie auch in vorangegangenen Studien, die den Effekt von Stammzell-Therapie auf Patienten mit akutem Myokardinfarkt untersucht haben,^{8, 31, 60, 63, 67, 63} fand die initiale Bestimmung der linksventrikulären Funktion in

der vorliegenden Studie 5 Tage nach dem Infarkt-Ereignis statt. Sowohl in der G-CSF-Gruppe, als auch in der Placebo-Gruppe konnte szintigraphisch 6 Monate nach Infarkt eine signifikant reduzierte Infarkt-Größe ermittelt werden. Gleichermaßen stieg die linksventrikuläre Auswurffraktion in beiden Gruppen an. Folglich, so zeigen diese Daten, findet die funktionale Regeneration des Herzens nach akutem Myokardinfarkt später als 5 Tage nach erfolgreicher Reperfusion und unabhängig von einer Therapie mit Stammzellen statt. Die Verbesserung der linksventrikulären Auswurffraktion lässt sich am ehesten mit der verbesserten systolischen Wandbewegung erklären, welche durch einen verringerten linksventrikulären endsystolischen Volumen-Index in beiden Gruppen herrührte. Der enddiastolische Volumen-Index des linken Ventrikels blieb jedoch unverändert. Vergleichbare Veränderungen in Ejektionsfraktion und linksventrikulärem endsystolischen Volumen wurden in früh-klinischen Studien, die den Effekt einer intrakoronaren Transplantation von G-CSF-mobilisierter Stammzellen³¹ oder direkt aus dem Knochenmark gewonnener Stammzellen^{8, 67} bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt beobachteten, nur in der Behandlungsgruppe und nicht in der Kontrollgruppe beschrieben. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, hatten Valgimigli und Kollegen eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion sowohl in der G-CSF-Gruppe, als auch in der Kontroll-Gruppe beschrieben.⁶³ Diese Verbesserung der systolischen linksventrikulären Funktion in beiden Gruppen könnte u. a. auf eine verbesserte Pharmakotherapie bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt zurückzuführen sein.

Die ausbleibende Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach Stammzell-Mobilisation könnte verschiedene Gründe haben. Es ist möglich, dass sich die Stammzellen nicht in ausreichendem Maße im infarzierten Myokard angereichert haben. Dieser, auch als „homing“ bezeichnete Prozess der Verankerung und des Anwachsens mobilisierter Stammzellen in der verletzten Region des Myokards, spiegelt einen entscheidenden Schritt in der stammzell-basierten Regeneration dieses Areals wieder.²² Eine diesbezüglich entscheidende Rolle spielt das

Chemokin Stromal-Cell-derived Factor 1 (SDF-1), obwohl es alleine nicht für die Rekrutierung von zirkulierenden Stammzellen in das Infarktareal ausreichend ist.¹ Daher scheint die gemeinschaftliche Expression verschiedener Gene die Voraussetzung für eine erfolgreiche Verankerung mobilisierter Stammzellen im Zielgewebe zu sein. SDF-1 vermittelt seine Wirkung u. a. über den Chemokin-Rezeptor CXCR-4. In der Durchflußzytometrie zeigte sich, dass die Expression dieses Rezeptors auf den CD133⁺ Stammzellen mit der Dauer der G-CSF Behandlung absank, was eine Ursache für das mutmaßlich unzureichende Homing der Stammzellen darstellen könnte. In einer Substudie der dieser Arbeit zugrunde liegenden REVIVAL-2 Studie konnte nicht nur die reduzierte Expression der Adhäsionsmoleküle LFA-1, VLA-4 und des Chemokinrezeptors CXCR-4 unter der Therapie mit G-CSF nachgewiesen werden; es zeigte sich zudem eine reduzierte Expression der CXCR-4 RNA, sowie eine verminderte mRNA-Expression des antiproliferativen Transducers of ERB (TOB), was auf ein gesteigertes proliferatives Potential der mobilisierten Vorläuferzellen schließen lässt.⁵⁹

Möglich ist auch, dass das Milieu des infarzierten Myokards zum Zeitpunkt der Stammzell-Mobilisation für eine signifikante Rekrutierung ungeeignet war. Jedoch wurde der gleiche Zeitraum -nämlich 4-6 Tage nach Infarkt- wie in jenen Studien gewählt, in denen ein positiver Effekt der Zell-basierten Therapie nachgewiesen werden konnte.⁴²

Es muss außerdem in Erwägung gezogen werden, dass die Behandlung mit G-CSF die falsche Art CD34-positiver Zellen mobilisiert hat. Die Expression des CD34-Oberflächenantigens findet sich sowohl auf hämatopoetischen Vorläuferzellen (HPCs), endothelialen Vorläuferzellen (EPCs), als auch auf reifen endothelialen Zellen.³⁶ Es wird vermutet, dass hämatopoetische- und endotheliale Vorläuferzellen verschiedene Rollen bei der Gewebe-Reparatur spielen: Während EPCs Angiogenese induzieren, wird vermutet, dass HPCs die Fähigkeit besitzen, neue Kardiomyozyten auszubilden. Diese Transdifferenzierung von HPCs in Kardiomyozyten wird allerdings auch angezweifelt^{10, 46} und die Rolle der EPCs als Quelle

der für den positiven Stammzell-Effekt verantwortlichen Zytokine im infarzierten Myokard favorisiert.²⁶ G-CSF mobilisiert überwiegend HPCs.²⁸

Zusätzlich könnte die Funktionalität der durch G-CSF mobilisierten Stammzellen beeinträchtigt gewesen sein, da es sich überwiegend um unreife Zellen handelte. Diese Zellen könnten eine verminderte Fähigkeit zur Verankerung, Proliferation und Differentiation im Zielgewebe besessen haben. Im Rahmen von intrakoronarer Stammzell-Applikation konnte gezeigt werden, dass die Migrationsfähigkeit der transplantierten Zellen den entscheidenden Faktor darstellte.¹⁴

Ferner ist nicht auszuschließen, dass G-CSF an sich einen negativen Effekt auf die kardiale Regeneration nach akutem Myokardinfarkt hatte. Eine Behandlung mit G-CSF reduzierte bei Mäusen mit künstlich herbeigeführtem Myokardinfarkt allerdings die Apoptoserate über die Aktivierung des JAK/STAT Signalweges nachweislich und verbesserte so das Überleben der Kardiomyozyten.²⁵ Zudem hätte ein grundsätzlich negativer G-CSF-Effekt auf die kardiale Regeneration mit einem besseren Abschneiden der Placebo-Gruppe einhergehen müssen. Dies war jedoch nicht der Fall.

Somit ist die Frage zu stellen, ob die Rolle von Stammzellen für die Wiederherstellung ischämischen Myokards und die Erholung der linksventrikulären Funktion nach akutem Myokardinfarkt nicht überschätzt wurde. Gleiches gilt für die Auswirkung einer stammzell-basierten Therapie zur Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion nach Infarkt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Therapie mit G-CSF zur Mobilisierung von Stammzellen aus dem Knochenmark keine Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach erfolgreicher mechanischer Reperfusion erbrachte.

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Experimentelle und erste klinische Studien deuten auf eine regenerative Fähigkeit hämatopoetischer Stammzellen am Herzen nach akutem Myokardinfarkt hin. Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF) induziert die Mobilisierung von Stammzellen aus dem Knochenmark.

Methodik: Es wurden 114 Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach erfolgreicher Reperfusion mittels perkutaner Koronarintervention in die Studie eingeschlossen. Die Zuweisung zu einer der beiden Gruppen Verum (10µg/kg G-CSF (Neupogen®), n=56) oder Placebo (NaCl 0.9%, n=58) geschah doppelblind. Die Studienmedikation wurde vom 6. bis 12. Tag nach Infarkt subkutan appliziert. Die Infarktgröße wurde mittels Technetium99m-sestamibi Szintigraphie bei Einschluss und nach 4-6 Monaten im Rahmen des Follow-ups bestimmt. Während der G-CSF Phase wurde mittels Durchflußzytometrie der Verlauf verschiedener Oberflächenmarker wie CD 34, CXCR4, VLA-4 und LFA-1 quantifiziert. Der primäre Endpunkt wurde als Reduktion der linksventrikulären Infarktgröße festgesetzt. Unter den sekundären Endpunkten waren die Verbesserung der linksventrikulären Auswurfraction (LV-EF) im MRT und koronarangiographisch diagnostizierte Restenosen.

Ergebnisse: G-CSF mobilisierte eine signifikante Zahl von Stammzellen (CD34+). Zwischen Baseline und Follow-up reduzierte sich die linksventrikuläre Infarktgröße szintigraphisch um $6.2 \pm 9.1\%$ in der G-CSF-Gruppe und $4,9 \pm 8,9\%$ in der Placebo-Gruppe ($p=0.45$). Die linksventrikuläre Auswurfraction verbesserte sich um $2.8 \pm 3.7\%$ in der G-CSF-Gruppe und um $2.8 \pm 3.5\%$ unter Placebo ($p=0.98$). Neben der signifikant erhöhten Anzahl CD34 positiver Stammzellen, zeigte sich in der G-CSF Gruppe durchflußzytometrisch eine signifikant geringere Expression des -für das Homing der Stammzellen im Myokard verantwortlichen- Chemokin-Rezeptors CXCR4 sowie der Adhäsionsmoleküle LFA-1 und VLA-4. Die Inzidenz angiographisch nachweisbarer Restenosen war mit 35.2% in der G-CSF-Gruppe und 30.9% in der Placebo-Gruppe ($p=0.64$) nicht signifikant unterschiedlich.

Schlussfolgerung: Die Mobilisierung von Stammzellen mit G-CSF bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und erfolgreicher mechanischer Reperfusion hatte keinen Einfluss auf die Infarktgröße, die linksventrikuläre Funktion und die Rate an Restenosen.

8. Literatur

- 1) ABBOTT JD, HUANG Y, LIU D, HICKEY R, KRAUSE DS, GIORDANO FJ. *Stromal cell-derived factor 1-alpha plays a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in the absence of injury.* Circulation 2004; 110:3300-3305.
- 2) ADACHI Y, IMAGAWA J, SUZUKI Y, YOGO K, FUKAZAWA M, KUROMARU O, SAITO Y. *G-CSF treatment increases side population cell infiltration after myocardial infarction in mice.* J Mol Cell Cardiol 2004; 36:707-710.
- 3) AICHER A, BRENNER W, ZUHAYRA M, BADORFF C, MASSOUDI S, ASSMUS B, ECKEY T, HENZE E, ZEIHNER AM, DIMMELER S. *Assessment of the tissue distribution of transplanted human endothelial progenitor cells by radioactive labelling.* Circulation 2003; 107(16):2134-2139.
- 4) AMBROSE JA, MARTINEZ EE. *A New Paradigm for Plaque Stabilization.* Circulation, 2002, Vol.105, S.2000-2004.
- 5) Amgen Europe B.V.; *Fachinformation Neupogen.* Stand 2008.
- 6) ANDERSON JL, CARLQUIST JF, MUHLESTEIN JB, HORNE BD, ELMER SP. *Evaluation of C-Reactive Protein, an Inflammatory Marker, and Infectious Serology as Risk Factors for Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction.* J Am Coll Cardiol, 1998, Vol.32, S.35-41.

- 7) ASSMANN G, OBERWITTLER W, SCHULTE H, SCHRIEWER H, FUNKE H, EPPING PH, HAUSS WH. *Prediction and early diagnosis of coronary disease. Prospective epidemiologic study of industrial workers in Westphalia.* Internist (Berl). 1980 Aug; 21(8):446-59
- 8) ASSMUS B, SCHACHINGER V, TEUPE C, BRITTEN M, LEHMANN R, DOBERT N, GRUNWALD F, AICHER A, URBICH C, MARTIN H, HOELZER D, DIMMELER S, ZEIHNER AM. *Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI).* Circulation 2002; 106(24):3009-3017.
- 9) BADORFF C, BRANDES RP, POPP R, RUPP S, URBICH C, AICHER A, Fleming I, BUSSE R, ZEIHNER AM, DIMMELER S. *Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes.* Circulation 2003; 107(7):1024-1032.
- 10) BALSAM LB, WAGERS AJ, CHRISTENSEN JL, KOFIDIS T, WEISSMAN IL, ROBBINS RC. *Hematopoietic stem cells adopt mature hematopoietic fates in ischemic myocardium.* Nature 2004; 428:668-673.
- 11) BELTRAMI AP, URBANEK K, KAJSTURA J, YAN SM, FINATO N, BUSSANI R, NADAL-GINARD B, SILVESTRI F, LERI A, BELTRAMI CA, ANVERSA P. *Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction.* N Engl J Med 2001; 344:1750-1757.
- 12) BIASUCCI LM, LIUZZO G, ANGIOLILLO DJ, SPERTI G, MASERI A. *Inflammation and Acute Coronary Syndromes.* Herz, 2000, Vol.25, S.108-112.

- 13) BRAUNWALD E. *The open-artery Theory is alive and well again.* N Engl J Med 1993; 329(22):1650-1652.
- 14) BRITEN MB, ABOLMAALI ND, ASSMUS B, LEHMANN R, HONOLD J, SCHMITT J, VOGL TJ, MARTIN H, SCHACHINGER V, DIMMELER S, ZEIHNER AM. *Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging.* Circulation 2003; 108(18):2212-2218.
- 15) CAMERER E, KOLSTØ AB, PRYDZ H. *Cell Biology of Tissue Factor, the Principal Initiator of Blood Coagulation.* Thromb Res, 1996, Vol.81, S.1-41.
- 16) DIMMELER S, ZEIHNER AM, SCHNEIDER MD. *Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair.* J Clin Invest 2005; 115:572-583.
- 17) DANESH J, WHINCUP P, WALKER M, LENNON L, THOMSON A, APPLEBY P, GALLIMORE JR, PEPYS MB. *Low Grade Inflammation and Coronary Heart Disease: Prospective Study and Updated Meta-Analyses.* BMJ, 2000, Vol.321, S.199-204.
- 18) DANESH J, WHINCUP P, WALKER M, LENNON L, THOMSON A, APPLEBY P, WONG YK, BERNARDES-SILVA M, WARD M. *Chlamydia Pneumoniae IgG Titres and Coronary Heart Disease: Prospective Study and Meta-Analysis.* BMJ, 2000, Vol.321, S.208-213.
- 19) DAVIES MJ. *The Composition of Coronary Artery Plaques.* N Engl J Med, 1997, Vol.336, S.1312-1314.

- 20) DAWBER TR, MEADORS GF, MOORE FE Jr. *Epidemiological approaches to heart disease. The Framingham study.* Am J Public Health Nations Health. 1951 Mar;41(3):279-81.
- 21) ERNST E, HAMMERSCHMIDT DE, BAGGE U, MATRAI A, DORMANDY JA. *Leukocytes and the Risk of Ischemic Diseases.* JAMA, 1987, Vol.257, S.2318-2324.
- 22) FORRESTER JS, PRICE MJ, MAKKAR RR. *Stem cell repair of infarcted myocardium: an overview for clinicians.* Circulation 2003; 108:1139-1145.
- 23) FUSTER V, BADIMON JJ. *Tissue Factor Modulates the Thrombogenicity of Human Atherosclerotic Plaques.* Circulation, 1997, Vol.95, S.594-599.
- 24) GUTSTEIN DE, FUSTER V. *Pathophysiology and Clinical Significance of Atherosclerotic Plaque Rupture.* Cardiovasc Res, 1999, Vol.41, S.323-333.
- 25) HARADA M, QIN Y, TAKANO H, MINAMINO T, ZOU Y, TOKO H, OHTSUKA M, MATSUURA K, SANO M, NISHI J, IWANAGA K, AKAZAWA H, KUNIEDA T, ZHU W, HASEGAWA H, KUNISADA K, NAGAI T, NAKAYA H, YAMAUCHI-TAKIHARA K, KOMURO I. *G-CSF prevents cardiac remodeling after myocardial infarction by activating the JAK-STAT pathway in cardiomyocytes.* Nat Med 2005; 11:305-311.
- 26) HEIL M, ZIEGELHOEFFER T, MEES B, SCHAPER W. *A different outlook on the role of bone marrow stem cells in vascular growth: bone marrow delivers software not hardware.* Circ Res 2004; 94:573-574.

- 27) HOFFMEISTER HM, HELLER W, SEIPEL L. *Gerinnung und Fibrinolyse bei Arteriosklerose*. Z Kardiol, 1999, Vol.88, S.315-323.
- 28) HUBEL K, ENGERT A. *Clinical applications of granulocyte-colony stimulating factor: an update and summary*. Ann Hematol 2003; 82:207-213.
- 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) KÁDÁR A, GLASZ T. *Development of Atherosclerosis and Plaque Biology*. Cardiovasc Surg, 2001, Vol.9, S.109-121.
- 31) KANG HJ, KIM HS, ZHANG SY, PARK KW, CHO HJ, KOO BK, KIM YJ, SOO LEE D, SOHN DW, HAN KS, OH BH, LEE MM, PARK YB. *Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilized with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial*. Lancet 2004; 363:751-756.
- 32) KASTRATI A, MEHILLU J, DIRSCHINGER J, SCHRICKE U, NEVERVE J, PACHE J, MARTINOFF S, NEUMANN FJ, NEKOLLA S, BLASINI R, SEYFARTH M, SCHWAIGER M, SCHÖMIG A. *Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial*. Lancet 2002; 359:920-925.

- 33) KAWADA H, FUJITA J, KINJO K, MATSUZAKI Y, TSUMA M, MIYATAKE H, MUGURUMA Y, TSUBOI K, ITABASHI Y, IKEDA Y, OGAWA S, OKANO H, HOTTA T, ANDO K, FUKUDA K. *Nonhematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction.* Blood 2004; 104:3581-3587.
- 34) KOCHER AA, SCHUSTER MD, SZABOLCS MJ, TAKUMA S, BURKHOF 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; 7:430-436.
- 35) KOJIMA S, NONOGI H, MIYAO Y, MIYAZAKI S, GOTO Y, ITOH A, DAIKOKU S, MATSUMOTO T, MORII I, YUTANI C. *Is Preinfarction Angina Related to the Presence or Absence of Coronary Plaque Rupture?* Heart, 2000, Vol.83, S.64-68.
- 36) KRAUSE DS, FACKLER MJ, CIVIN CI, MAY WS. *CD 34: structure, biology and clinical utility.* Blood 1996; 87:1-13.
- 37) LAUGWITZ KL, MORETTI A, LAM J, GRUBER P, CHEN Y, WOODARD S, LIN LZ, CAI CL, LU MM, RETH M, PLATOSHYN O, YUAN JX, EVANS S, CHIEN KR. *Postnatal isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages.* Nature 2005; 433:647-653.
- 38) LEONE AM, RUTELLA S, BONANNO G, ABBATE A, REBUZZI AG, GIOVANNINI S, LOMBARDI M, GALIUTO L, LIUZZO G, ANDREOTTI F, LANZA GA, CONTEMI AM, LEONE G, CREA F. *Mobilization of bone-marrow derived stem cells after myocardial infarction and left ventricular function.* Eur Heart J 2005; 26:1196-1204.

- 39) LIBBY P. *Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes*. *Circulation*, 2001, Vol.104, S.365-372.
- 40) LIBBY P, EGAN D, SKARLATOS S. *Roles of Infectious Agents in Atherosclerosis and Restenosis*. *Circulation*, 1997, Vol.96, S.4095-4103.
- 41) LORENZET R, NAPOLEONE E, CELI A, PELLIGRINI G, DI SANTO A. *Cell-Cell Interaction and Tissue Factor Expression*. *Blood Coag Fibrinol*, 1998, Vol.9 (Suppl 1), S49-S59.
- 42) MATHUR A, MARTIN JF. *Stem cells and repair of the heart*. *Lancet* 2004; 364:183-192.
- 43) MASSA M, ROSTI V, FERRARIO M, CAMPANELLI R, RAMAJOLI I, ROSSO R, DE FERRARI GM, FERLINI M, GOFFREDO L, BERTOLETTI A, KLERSY C, PECCI A, MORATTI R, TAVAZZI L. *Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction*. *Blood* 2005; 105:199-206.
- 44) MINATOGUCHI S, TAKEMURA G, CHEN XH, WANG N, UNO Y, KODA M, ARAI M, MISAO Y, LU C, SUZUKI K, GOTO K, KOMADA A, TAKAHASHI T, KOSAI K, FUJIWARA T, FUJIWARA H. *Acceleration of healing process and myocardial regeneration may be important as a mechanism of improvement of cardiac function and remodeling by postinfarction granulocyte colony-stimulating factor treatment*. *Circulation* 2004; 109:2572-2580.

- 45) MORENO PR, BERNARDI VH, LOPEZ-CUELLAR J, MURCIA AM, PALACIOS IF, GOLD HK, MEHRAN R, SHARMA SK, NEMERSON Y, FUSTER V, FALLON JT. *Macrophages, Smooth Muscle Cells, and Tissue Factor in Unstable Angina – Implications for Cell-Mediated Thrombogenicity in Acute Coronary Syndromes*. *Circulation*, 1996, Vol.94, S.3090-3097.
- 46) MURRY CE, SOONPAA MH, REINECKE H. *Hematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts*. *Nature* 2004; 328:664-668.
- 47) OHTSUKA M, TAKANO H, ZOU Y, TOKO H, AKAZAWA H, QIN Y, SUZUKI M, HASEGAWA H, NAKAYA H, KOMURO I. *Cytokine therapy prevents left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction through neovascularisation*. *FASEB J* 2004; 18:851-853.
- 48) ORLIC D, HILL JM, ARAI AE. *Stem cells for myocardial regeneration*. *Circ Res* 2002;91(12):1092-1102
- 49) 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(18): 10344-10349.
- 50) PFEFFER MA, BRAUNWALD E. *Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications*. *Circulation* 1990; 81(4):1161-1172.
- 51) RIDKER PM, CUSHMAN M, STAMPFER MJ, TRACY RP, HENNEKENS CH. *Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men*. *N Engl J Med*, 1997, Vol.336, S.973-979.

- 52) ROSS R. *Atherosclerosis - An Inflammatory Disease*. N Engl J Med, 1999, Vol.340, S.115-126.
- 53) SCHÖMIG A, KASTRATI A, DIRSCHINGER J, MEHILLI J, SCHRICKE U, PACHE J, MARTINOFF S, NEUMANN FJ, SCHWAIGER M. *Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus thrombolysis for occluded coronary arteries in Patients with acute myocardial infarction Study investigators*. N Engl J Med 2000; 343:385-391.
- 54) SCHÖMIG A, MEHILLI J, ANTONIUCCI D, NDREPEPA G, MARKWARDT C, DI PEDE F, NEKOLLA SG, SCHLOTTERBECK K, SCHÜHLEN H, PACHE J, SEYFARTH M, MARTINOFF S, BENZER W, SCHMITT C, DIRSCHINGER J, SCHWAIGER M, KASTRATI A. *Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than twelve hours from symptom onset: a randomized controlled trial*. JAMA 2005; 293:2865-2872.
- 55) SHEEHAN FH, MATHEY DG, SCHOFER J, DODGE HT, BOLSON EL. *Factors that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction*. Circulation 1985; 71:1121-1128.
- 56) SHINTAI 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(23):2776-2779.
- 57) STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN. *Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland 2007*. Artikelnummer 5232101077015, 10.09.2008.

- 58) STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN. *Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland 2003*. Artikelnummer 5232101037015, 30.03.2005.
- 59) STEIN A, ZOHLNHÖFER-MOMM D, POGASTA-MURRAY G, VON WEDEL J, STEPPICH BA, SCHÖMIG A, KASTRATI A, OTT I. *Expression of CXCR4, VLA-1, LFA-3 and Transducer of ERB in G-CSF-mobilized Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction*. *Thrombosis and Haemostasis* 2010 Mar 1;103(3):638-43
- 60) STRAUER BE, BREHM M, ZEUS T, KOSTERING M, HERNANDEZ A, SORG RV, KOGLER G, WERNET P. *Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans*. *Circulation* 2002; 106(15):1913-1918.
- 61) SUGANO Y, ANZAI T, YOSHIKAWA T, MAEKAWA Y, KOHNO T, MAHARA K, NAITO K, OGAWA S. *Granulocyte colony-stimulating factor attenuates early ventricular expansion after experimental myocardial infarction*. *Cardiovasc Res* 2005; 65:446-456.
- 62) TOSCHI V, GALLO R, LETTINO M, FALLON JT, GERTZ SD, FERNANDEZ-ORTIZ A, CHESEBRO JH, BADIMON L, NEMERSON Y, FUSTER V, BADIMON JJ. *Tissue Factor Modulates the Thrombogenicity of Human Atherosclerotic Plaques*. *Circulation*, 1997, Vol.95, S.594-599.
- 63) VALGIMIGLI M, RIGOLIN GM, CITTANI C, MALAGUTTI P, CURELLO S, PERCOCO G, BUGLI AM, DELLA PORTA M, BRAGOTTI LZ, ANSANI L, MAURO E, LANFRANCHI A, GIGANTI M, FEGGI L, CASTOLDI G, FERRARI R. *Use of granulocyte-colony stimulating factor during acute myocardial infarction to enhance bone marrow stem cell mobilization in humans: clinical and angiographic safety profile*. *Eur Heart J*. 2005; 26(18):1838-1845.

- 64) VAN DER WAL AC, BECKER AE. *Atherosclerotic Plaque Rupture - Pathologic Basis of Plaque Stability and Instability*. Cardiovasc Res, 1999, Vol.41, S.334-344.
- 65) WOJAKOWSI W, TENDRA M, MICHALOWSKA A, MAJKA M, KUCIA M, MAŚLANKIEWICZ K, WYDERKA R, OCHAŁA A, RATAJCZAK MZ. *Mobilization of CD34+/CXCR4+, CD34+/CD117+, c-met+ stem cells, and mononuclear cells expressing early cardiac, muscle, and endothelial markers into peripheral blood in patients with acute myocardial infarction*. Circulation 2004; 110:3213-3220.
- 66) WOLLERT KC, DREXLER H. *Mesenchymal stem cells for myocardial infarction: promises and pitfalls*. Circulation 2005; 112:151-153.
- 67) WOLLERT KC, MEYER GP, LOTZ J, RINGES-LICHTENBERG S, LIPPOLT P, BREIDENBACH C, FICHTNER S, KORTE T, HORNIG B, MESSINGER D, ARSENIJEV L, HERTENSTEIN B, GANSER A, DREXLER H. *Intracoronary autologous bone marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial*. Lancet 2004; 364:141-148.
- 68) ZOHLNHÖFER D, OTT I, MEHILLI J, SCHÖMIG K, MICHALK F, IBRAHIM T, MEISETSCHLÄGER G, VON WEDEL J, BOLLWEIN H, SEYFARTH M, DIRSCHINGER J, SCHMITT C, SCHWAIGER M, KASTRATI A, SCHÖMIG A. *Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial*. JAMA 2006; 295(9):1003-1010

9. Originalarbeiten

Zohlnhöfer D, Ott I, Mehilli J, Schömig K, Michalk F, Ibrahim T, Meisetschläger G, von Wedel J, Bollwein H, Seyfarth M, Dirschinger J, Schmitt C, Schwaiger M, Kastrati A, Schömig A

“A randomized Clinical Trial of Stem Cell Mobilization by Granulocyte-Colony Stimulating Factor in Patients with Acute Myocardial Infarction. (REVIVAL-2)” JAMA. 2006 Mar 1;295(9):1003-1010.

Stein A, Zohlnhöfer-Momm D, Pogatsa-Murray G, von Wedel J, Steppich B, Schömig A, Kastrati A, Ott I

„Expression of CXCR4, VLA-1, LFA-3 and Transducer of ERB in G-CSF-mobilized Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction” Thrombosis and Haemostasis 2010 Mar 1;103(3):638-43

10. Lebenslauf

Meinen Lebenslauf habe ich aus datenschutztechnischen Gründen aus der online publizierten Variante entfernt.

11. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Schömig möchte ich für die Überlassung dieses hochaktuellen Themas danken. Mein größter Dank gilt Frau Prof. Dr. Ott, durch die ich lernen durfte, dass Passion für die Forschung auch im Spannungsfeld des harten klinischen Alltages möglich ist.

Für ihre Geduld und ihre Leidenschaft an ihrer Arbeit möchte ich zudem sehr Frau Anette Stobbe und Frau Birgit Campbell danken, die mir das Handwerk der Durchflußzytometrie und der Zellkultur beigebracht haben.

Zu guter Letzt gilt mein besonderer Dank meiner Frau Gerrit, die mich von der ersten Blutabnahme bis zum letzten Punkt immer wieder motiviert hat und die durch ihre Fragen und Anregungen zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat.