

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
(Prof. Dr. med. J. Lotz)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Semiquantitative Evaluation
der myokardialen Perfusion
bei Patienten nach Myokardinfarkt
und intramyokardialer Stammzelltherapie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Eric Schinner

aus

Bielefeld

Göttingen im Februar 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer Univ.-Prof. Dr. med. C. Ritter

Ko-Betreuerin: Dr. med. C. Unterberg-Buchwald

Prüfungskommission

Referent/in: Univ.-Prof. Dr. med. C. Ritter

Ko-Referent/in: Dr. med. C. Unterberg-Buchwald

Drittreferent/in: Prof. Dr. Ralf Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: Göttingen, den 13.12.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel " Semiquantitative Evaluation der myokardialen Perfusion bei Patienten nach Myokardinfarkt und intramyokardialer Stammzelltherapie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

(Wolfien et al. 2020)(Wolfien et al. 2020)

Steinhoff G, Nesteruk J, Wolfien M, Kundt G, Börgermann J, David R, Garbade J, Große J, Haverich A, Hennig H, **Schrinner E**, et al. (2017): cardiac function improvement and bone marrow response -: outcome analysis of the randomized PERFECT phase III clinical trial of intramyocardial CD133+ application after myocardial infarction. *EBioMedicine* 22, 208

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	iii
Tabellenverzeichnis.....	v
1. Einleitung	1
1.1 Der Myokardinfarkt	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Pathophysiologie.....	2
1.1.3 Behandlungsmöglichkeiten und Ergebnisse	3
1.1.4 Kardiales Remodeling	4
1.2 Myokardiale Stammzelltransplantation	7
1.2.1 Überblick Stammzelltherapie	7
1.2.2 CD133 ⁺ Knochenmarksstammzelltransplantation innerhalb der Perfectstudie.....	8
1.3 Das MRT in der kardialen Ischämiediagnostik	10
1.3.1 Grundlagen der Coronarphysiologie.....	10
1.3.2 Koronare Flussreserve	12
1.3.3 Bedeutung und prognostische Aussagekraft des MRT in der Ischämiediagnostik.....	13
1.4 Ziele und Fragestellung	16
2. Material und Methoden	17
2.1 Semiquantitative MRT-Perfusionsmessung.....	17
2.1.1 Allgemeines	17
2.1.2 Grundlagen des MRTs	17
2.1.3 Adenosin-Stressperfusion.....	18
2.2 Patientenkollektiv	19
2.2.1 Patientenkollektiv der PERFECT-Studie	19
2.2.2 Patientenkollektiv der Dissertation	20
2.3 MRT-Bildauswertung.....	23
2.3.1 Bildgebung.....	23
2.3.2 Semiquantitative Perfusionsauswertung.....	23
2.3.3 Semiquantitative und quantitative Perfusionsmessung.....	28
2.4 Statistik.....	32
2.4.1 Berechnung der Mittelwerte, Standardabweichung und Delta	32
2.4.2 Berechnung des Signifikanzniveaus.....	33
3. Ergebnisse	35
3.1 Patienten	35
3.2 Amplituden Responder vs. Non-Responder	35
3.2.1 Alle Segmente	35

3.2.2 Behandelte Segmente	36
3.3 Maximaler Upslope der Responder vs. der Non-Responder	39
3.3.1 Alle Segmente	39
3.3.2 Behandelte Segmente	39
3.4 Amplituden CD133 ⁺ vs. Placebo	43
3.4.1 Alle Segmente	43
3.4.2 Behandelte Segmente	43
3.5 Maximaler Upslope der CD133 ⁺ -Gruppe vs. der Placebo-Gruppe	47
3.5.1 Alle Segmente	47
3.5.2 Behandelte Segmente	47
3.6 Übersicht der prozentualen Perfusionsunterschiede hinsichtlich Amplitude vs. maximaler Upslope	50
3.6.1 Amplitude.....	50
3.6.2 Maximaler Upslope	51
3.7 Verteilung und statistische Signifikanz der Perfusionsparameter	52
3.7.1 Verteilung der Perfusionsparameter	52
3.7.2 Statistische Signifikanz der Perfusionsparameter.....	52
3.8 Zwischenergebnis.....	55
3.8.1 Zusammenfassung der Perfusionsparameter	55
3.8.2 Zusammenfassung der Korrelation der Perfusionsdaten mit Stammzellmarkern	57
3.9 Etablierung einer neuen Vergleichsgruppe	59
4. Diskussion	61
4.1 Quantifizierung des Nutzens von CD133 ⁺ BMSC-Transplantationen bezüglich der Perfusion und des kardialen Remodelings bei Postinfarktpatienten.....	61
4.2 Differenzierung und Beurteilung eines positiven lokalen und globalen Stammzelleffektes auf die Myokardperfusion anhand eines 32-Segment Modells.....	65
4.3 Korrelation der Myokardperfusion mit laborchemischen Stammzellparametern und einer Verbesserung der LVEF	71
4.3.1 Korrelationen von genetischen Perfusionsmarkern in der PERFECT-Studie	71
4.3.2 Korrelationen von genetischen Perfusionsmarkern in dieser Dissertation.....	72
4.3.3 Unterteilung des Patientenkollektivs in Subgruppen als Ausblick für weitere Korrelationsanalysen.....	74
4.4 Eignung der subendokardialen Myokardperfuionsbestimmung als prognostischer Faktor für die LVEF	76
5. Zusammenfassung	78
6. Anhang.....	81
7. Literaturverzeichnis.....	83

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Effekt der Lumenreduktion (Koronarstenose) auf den koronaren Blutfluss in Ruhe und bei maximalem Blutfluss (Guarini und Marzilli 2013).	11
Abbildung 2: Aufteilung aller 46 Patienten in Untergruppen nach LVEF, Perfusion und Behandlung mit Placebo- oder CD133+ Stammzell-Lösung.	22
Abbildung 3: Mitventrikulärer Kurz-Achsen-Schnitt der Adenosin-First-Pass-Perfusions-MRT des Patienten 2-003 (Responder).....	25
Abbildung 4: Zuordnung der 17 Myokardsegmente zu den Versorgungsgebieten des Ramus interventricularis anterior (LAD = left anterior descending), der Arteria coronaria dextra (RCA = right coronary artery) und des Ramus circumflexus (LCX = circumflex coronary artery) (Cerqueira et al. 2002).....	25
Abbildung 5: Mitventrikulärer Kurz-Achsen-Schnitt der Adenosin-First-Pass-Perfusions-MRT des Patienten 2-033	26
Abbildung 6: Segmentbezogene Darstellung der endokardialen Perfusion des Patienten 2-033 entsprechend des 16-Segment-Modells	27
Abbildung 7: Segmentbezogene Darstellung der epikardialen Perfusion des Patienten 2-033 entsprechend des 16-Segment-Modells	27
Abbildung 8: Signalintensitäts-Zeit-Kurven des Patienten 2-033.....	32
Abbildung 9: Epi- und endokardiale Amplituden aller Responder zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180(FU).....	37
Abbildung 10: Epi- und endokardiale Amplituden aller Non-Responder zum Zeitpunkt T0(First) und zum Zeitpunkt T180(FU).	37
Abbildung 11: Epi- und endokardiale Amplituden aller in der Infarktgrenzregion liegenden und behandelten Segmente der Responder zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180(FU)	38
Abbildung 12: Epi- und endokardiale Amplituden aller in der Infarktgrenzregion liegenden und behandelten Segmente der Non-Responder zum Zeitpunkt T0(First) und zum Zeitpunkt T180(FU). ..	38
Abbildung 13: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller Responder zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU).	41
Abbildung 14: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller Non-Responder zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU).	41
Abbildung 15: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller in der Infarktgrenzregion liegenden und behandelten Segmente der Responder zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180(FU)..	42
Abbildung 16: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller in der Infarktgrenzregion liegenden und behandelten Segmente der Non-Responder zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU).	42
Abbildung 17: Epi- und endokardiale Amplituden aller mit CD133+-Knochenmarksstammzellen behandelten Patienten zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU).	45
Abbildung 18: Epi- und endokardiale Amplituden aller Placebo Patienten zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU).	45
Abbildung 19: Epi- und endokardiale Amplituden aller in der Infarktgrenzregion liegenden und mit CD133+-Knochenmarksstammzellen behandelten Segmente der Verumgruppe zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU).	46
Abbildung 20: Epi- und endokardiale Amplituden aller in der Infarktgrenzregion liegenden und mit NaCl-Placebolösung behandelten Segmente der Placebogruppe zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU).....	46
Abbildung 21: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller mit CD133+-Knochenmarksstammzellen behandelten Patienten zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU).....	48

Abbildung 22: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller Placebo Patienten zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU).	48
Abbildung 23: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller in der Infarktgrenzregion liegenden und mit CD133 ⁺ -Knochenmarksstammzellen behandelten Segmente der Verumgruppe zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU).	49
Abbildung 24: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller in der Infarktgrenzregion liegenden und mit NaCl-Placebolösung behandelten Segmente der Placebogruppe zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU)..	49
Abbildung 25: Zeigt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den Perfusionsparametern, den klinischen Daten und den genetischen Markern aus der Perfectstudie. (Wolfien et al. 2020).	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeigt als Beispiel die für den Patienten 1-004 in allen 16-Myokardsegmenten erhobenen Perfusionsparameter.	34
Tabelle 2: Darstellung der durchschnittlichen prozentualen Amplitudenzunahme der Responder und Non-Responder bezogen auf alle und bezogen auf die je nach Gruppe mit CD133 ⁺ -Knochenmarksstammzellen oder NaCl-Placebolösung behandelten Segmente der Infarktgrenzregion.	50
Tabelle 3: Darstellung der durchschnittlichen prozentualen Amplitudenzunahme der Verum- und der Placebopatienten bezogen auf alle und bezogen auf die je nach Gruppe mit CD133 ⁺ -Knochenmarksstammzellen oder NaCl-Placebolösung behandelten Segmente der Infarktgrenzregion.	50
Tabelle 4: Darstellung der durchschnittlichen prozentualen Zunahme des max. Upslopes der Responder und Non-Responder bezogen auf alle und bezogen auf die je nach Gruppe mit CD133 ⁺ -Knochenmarksstammzellen oder NaCl-Placebolösung behandelten Segmente der Infarktgrenzregion.	51
Tabelle 5: Darstellung der durchschnittlichen Zunahme des max. Upslopes der Verum- und der Placebopatienten bezogen auf alle und bezogen auf die je nach Gruppe mit CD133 ⁺ -Knochenmarksstammzellen oder NaCl-Placebolösung behandelten Segmente der Infarktgrenzregion.	51
Tabelle 6: Ergebnisse der p-Wert-Bestimmung für Responder und Non-Responder.	53
Tabelle 7: Ergebnisse der p-Wert-Bestimmung für die behandelten Segmente der Responder und Non-Responder.	53
Tabelle 8: Ergebnisse der p-Wert-Bestimmung für die CD133 ⁺ - und die Placebo-Gruppe.	53
Tabelle 9: Ergebnisse der p-Wert-Bestimmung für die behandelten Segmente der CD133 ⁺ - und der Placebo-Gruppe.	53
Tabelle 10: Darstellung der durchschnittlichen prozentualen Zunahme der Amplitudenwerte innerhalb der neu gebildeten Vergleichsgruppe.....	59
Tabelle 11: Darstellung der durchschnittlichen prozentualen Zunahme des max. Upslopes innerhalb der neu gebildeten Vergleichsgruppe.....	60

Abkürzungsverzeichnis

A1-Rezeptoren	Angiotensin-1-Rezeptor
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
AHA	<i>American Heart Association</i>
ATP	Adenosintriphosphat
AU	<i>Arbitrary Unit</i>
AU/S	<i>Arbitrary Unit per second</i>
BMSC	<i>Bone Marrow Stem Cell</i>
CABG	<i>Coronary Artery Bypass Graft</i>
CFR	<i>Coronary Flow Reserve</i>
FFR	<i>Fractional Flow Reserve</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IGFBP-3	<i>Insulin-like-growth-factor-binding-protein-3</i>
IMR	<i>Index for Micro-vascular Resistance</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	<i>Left Anterior Descending Artery; Ramus interventricularis anterior</i>
LGE	<i>Late Gadolinium Enhancement</i>
LIMA	<i>Left Internal Mammary artery; Arteria mammaria interna</i>
LMCA	<i>Left main coronary artery</i>
LV	<i>Left Ventricular</i>
LVEF	<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>
LVmass	Muskelmasse des linken Ventrikels
MBF	<i>Myocardial Blood Flow</i>
MPR	<i>Myocardial Perfusion Reserve</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NSF	Nephrogene-Systemische-Fibrose
NSTEMI	<i>Non ST-Elevation Myocardial Infarction</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCA	<i>Right Coronary Artery</i> ; rechte Koronararterie
RCX	<i>Ramus circumflexus</i>
Riva	<i>Ramus interventricularis anterior</i>
SH2B3	SH2B Adapter Protein 3
SPECT	Einzel-Photonen-Emissions-Computertomografie
STEMI	<i>ST- Elevation Myocardial Infarction</i>
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VG	Vergleichsgruppe

1. Einleitung

1.1 Der Myokardinfarkt

1.1.1 Epidemiologie

In den letzten Jahrzehnten hat die Kardiologie durch den flächendeckenden Einsatz neuer Verfahren wie der Koronarangiographie mit PTCA (Perkutane Transluminale Koronar Angioplastie) enorme Fortschritte bei der Behandlung von Myokardinfarkten erzielt. Die Krankenhaussterblichkeit beim akuten Myokardinfarkt konnte in Deutschland seit den 80iger-Jahren von ca. 30% auf 6-9% im Jahr 2007 gesenkt werden. Auch die Anzahl der Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den Industrienationen insgesamt ist rückläufig (Rauch et al. 2007; Robert-Koch-Institut). Neueste Studien wie z. B. das „FITT-STEMI-Projekt“ zeigen, dass bei einem guten Ausbau der medizinischen Infrastruktur, die eine Rekanalisation der betroffenen Koronargefäße innerhalb von 90 Minuten ermöglicht, die Letalität des akuten Myokardinfarktes auf 3,9% vermindert werden konnte (Deutsches Ärzteblatt 2015). Trotz der Fortschritte der Kardiologie belegen in der Bundesrepublik Deutschland und den westlichen Industrienationen Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach wie vor den ersten Platz der Todesursachenstatistik (Bankler et al. 2015). Nach einer Erhebung des statistischen Bundesamtes im Jahr 2015 war bei einem Drittel der 925 200 Verstorbenen eine Herzkreislauf-Erkrankung die Todesursache. Von diesen ca. 360 000 an Herzkreislauf-Erkrankungen verstorbenen Personen erlitten 50 000 einen tödlichen Herzinfarkt, während 80 000 an einer chronisch-ischämischen Herzkrankheit verstarben (Statistisches Bundesamt 2015). Insgesamt bleiben damit Herzkreislauf-Erkrankungen in Deutschland mit 39% die häufigste Todesursache. Daher ist es nicht verwunderlich, dass sie auch den größten Kostenfaktor im Gesundheitswesen darstellen. Ihr Anteil an den direkten Krankheitskosten entsprach 2008 allein 14,5%, was rund 37 Milliarden Euro entspricht (Robert-Koch-Institut). Die Tatsache, dass 92% der im Jahr 2015 an einer Herzerkrankung verstorbenen Personen älter als 65 Jahre waren, unterstreicht zusätzlich die Relevanz der ischämischen Herzkrankheiten für eine alternde Gesellschaft (Statistisches Bundesamt 2017). Beim Herzinfarkt handelt es sich um ein Krankheitsbild mit zunehmender Bedeutung, dessen Behandlung und Komplikationen Medizin, Forschung und Gesellschaft auch in Zukunft noch beschäftigen werden (Robert-Koch-Institut).

1.1.2 Pathophysiologie

„Der akute Myokardinfarkt ist definiert als Nekrose von Herzmuskelzellen, den Kardiomyozyten, auf dem Boden einer koronaren Minderperfusion mit einer konsekutiven Ischämie“ (Schneider und Hopf 2017). Der akute Myokardinfarkt kann also sowohl auf dem Boden einer Koronarstenose als auch dem Verschluss einer Koronararterie entstehen. Anhand der Lokalisation des verschlossenen Koronargefäßes lassen sich die Infarkte anatomisch grob in einen Vorder-, Hinter- und Seitenwandinfarkt differenzieren. Dabei ist die von dem R. interventricularis anterior (LAD = Left Anterior Descending Artery) versorgte anteroseptale Vorderwand mit 48% die häufigste Infarktlokalisierung. Es folgen mit 33% die von der rechten Koronararterie (RCA = Right Coronary Artery) versorgte posteroseptale Hinterwand und mit 9% die von dem R. circumflexus (RCX = Ramus circumflexus) versorgte Lateralwand (Buss et al. 1984). Eine für den akuten Infarkt prognostisch bedeutendere Einteilung ist die Unterscheidung zwischen STEMI (ST-elevation myocardial infarction) und NSTEMI (non ST-elevation myocardial infarction). Diese einfache, anhand der ST-Strecke des Elektrokardiogramms getroffene Differenzierung kann in vielen Fällen bereits präklinisch vom Notarzt durchgeführt werden und besitzt eine starke Aussagekraft. Denn auch wenn sie seltener vorkommen, besitzt der STEMI mit 5-10% eine im Vergleich zum NSTEMI fast doppelt so hohe Letalität. Ursächlich dafür ist die unterschiedliche Pathophysiologie der Erkrankung. Während der NSTEMI durch einen von einem Thrombus hervorgerufenen partiellen Koronarverschluss mit Mikroembolisationen in den distal der Stenose liegenden Gefäßen verursacht wird, handelt es sich beim STEMI zu 90% um einen kompletten Gefäßverschluss (Baenkler et al. 2015; Erdmann 2009). Im Grunde genommen ist ein Myokardinfarkt also eine Form der Ausprägung der Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen (Baenkler et al. 2015). Er entsteht zu über 95% durch Stenosen oder Gefäßverschlüsse, die durch einen Thrombus oder eine Plaqueruptur bedingt sind. Andere Ursachen wie Vaskulitiden (z. B. Kawasaki-Syndrom), Lungenembolien oder Aortendissektionen sind mit einer Häufigkeit von unter 5% selten (Renz-Polster et al. 2011). Ein weiterer Unterschied zwischen STEMI und NSTEMI ist, dass es sich bei einem STEMI um einen transmuralen Infarkt handelt, der sich über die komplette Ventrikelwand erstreckt. NSTEMIs hingegen sind eher (sub-)endokardial lokalisiert und haben somit einen geringeren Einfluss auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Baenkler et al. 2015; Erdmann 2009). Die Gemeinsamkeit von beiden Infarkttypen ist jedoch, dass es bei beiden zu einer Kardiomyozytenschädigung und somit zu einer Erhöhung des kardialen Proteins Troponin im Blut kommt. Häufig werden beide Infarkttypen auch mit der instabilen Angina Pectoris als akut lebensbedrohliche Formen der KHK (Koronaren Herzkrankheit) unter dem Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ (ACS) zusammengefasst (Baenkler et al. 2015; Trappe 2009).

1.1.3 Behandlungsmöglichkeiten und Ergebnisse

Das Ziel bei jedem ACS ist die Reperfusion des betroffenen Myokardareals. Dabei gilt, je schneller die Reperfusion gelingt, desto mehr Herzmuskelgewebe kann gerettet werden. Deshalb hat gerade der STEMI, bei dem in 90% der Fälle ein kompletter Gefäßverschluss vorliegt, eine sofortige Behandlung oberste Priorität. Die bevorzugte Behandlungsmethode ist heute die Koronarangiographie mit PTCA und Stentimplantation. Bei dieser Behandlung wird mit Hilfe der Seldinger-Technik an der A. radialis dextra oder der A. femoralis communis dextra zuerst ein arterieller Zugang etabliert. Über diesen wird mit Hilfe einer Schleuse ein Führungskatheter eingebracht, mit dem versucht wird den thrombotischen Verschluss innerhalb der Koronararterie zu passieren und anschließend mit Hilfe eines am Führungsdraht entlanggleitenden Ballonkatheters aufzudehnen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit zur Implantation einer Gefäßstütze (Stent), die das Gefäß dauerhaft offenhält. Die PTCA ist nicht nur das Mittel der Wahl zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms (ACS), sondern wird sogar wesentlich häufiger zur Therapie der stabilen Angina Pectoris eingesetzt (Baenkler et al. 2015; Kochs und Zacharowski 2015).

Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung eines Herzinfarktes stellt die Lysetherapie dar. Laut den Leitlinien ist sie indiziert, falls eine Herzkatheteruntersuchung gar nicht oder erst nach über 90 Minuten ermöglicht werden kann. Bei dieser Methode wird dem Patienten ein Fibrinolytikum, häufig Alteplase, verabreicht. Bei Alteplase handelt es sich um eine künstlich hergestellte Variante des Plasminogenaktivators (t-PA), der das körpereigene Fibrinolyse-System aktiviert und den Thrombus auflöst. Da die Alteplase-Gabe systemisch wirkt und auch bei sachgerechter Anwendung teils schwere Nebenwirkungen, wie intrazerebrale Blutungen (ca. 1% der Patienten) verursacht, kommt sie nur beim ST-Hebungsinfarkt in Frage (Baenkler et al. 2015; European Society of Cardiology (ESC) 2017). Im Falle eines nicht komplett verschlossenen Infarktgefäßes (IRA) mit einer für die PTCA ungeeigneten Anatomie, einem kardiogenen Schock oder großen ischämiegefährdeten Myokardbereichen besteht als weitere Behandlungsmöglichkeit beim ACS auch die Anlage eines Bypasses in einer Notfall-OP (European Society of Cardiology (ESC) 2017). Bei einem Bypass handelt es sich um einen künstlichen Umgehungskreislauf zur Überbrückung signifikanter Koronarstenosen, um eine Perfusion der distal der Stenose gelegenen Myokardareale zu gewährleisten. Alle Bypässe werden unter Verwendung von körpereigenen Gefäßen angelegt. Generell unterscheidet man zwischen einem arteriellen und einem venösen Bypass. Ein mögliches Verfahren ist z. B. der aortokoronare Venenbypass (ACVB), zu dessen Anlage meist die V. saphena magna verwendet wird (Baenkler et al. 2015). Bei dem in der KHK-Chirurgie am häufigsten angewandten Verfahren handelt es sich um einen Bypass der linken

Arteria mammaria interna (LIMA) auf den Ramus interventricularis anterior (RIVA). Weitere Indikationen zur Durchführung einer Bypassoperation anstatt einer Koronarangiographie mit PTCA sind 3-Gefäß-Erkrankungen, 2 Gefäß-Erkrankungen mit Beteiligung des proximalen RIVA, Hauptstammstenosen und Diabetes mellitus Patienten mit mehreren langstreckigen Stenosen (Baenkler et al. 2015).

Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten das ACS und das CCS (chronische Koronar-Syndrom) erfolgreich zu behandeln. Dies zeigt sich auch an der in den Industrienationen in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gesunkenen Zahl an Herz-Kreislauf-Toten und einer Krankenhaussterblichkeit in Deutschland von 6-9% (Rauch et al. 2007; Robert-Koch-Institut). Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie sprach in einer Presseerklärung im Jahr 2004 sogar von einer Mortalität von 4% (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2018). Diese Zahlen täuschen jedoch darüber hinweg, dass es sich bei dem Herzinfarkt immer noch um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt, die für den Betroffenen, sollte er den Infarkt überleben, eine Vielzahl an Komplikationen mit sich bringen kann. Während in den ersten Stunden nach dem Infarkt Herzrhythmusstörungen die gefährlichste Komplikation darstellen, können in den ersten Tagen nach Infarkt durch Papillarmuskelabriss bedingte Mitralklappen-Insuffizienzen oder Ventrikelseptumdefekte auftreten. Es besteht auch die Möglichkeit der Entstehung einer Postmyokardinfarkt-Perikarditis (Dressler-Syndrom), bedingt durch eine Autoimmunreaktion des Körpers gegen Kardiomyozyten, die erst drei bis vier Wochen nach dem Infarkt auftritt (Baenkler et al. 2015). Ein weiterer entscheidender Punkt, der neben den akuten Postinfarktkomplikation die Prognose eines Patienten beeinflusst und vermehrt im Fokus von Forschung und Wissenschaft steht, ist das sogenannte kardiale Remodeling (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2018; (Baenkler et al. 2015; Ganten 2006).

1.1.4 Kardiales Remodeling

Auch nach einer erfolgreichen Krankenhausbehandlung des Infarktes, die ohne die hier genannten Komplikationen verläuft, haben Patienten eine eingeschränkte Lebenserwartung. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate von STEMI-Patienten laut einer Studie des Bremer Instituts für Herz-Kreislauf-Forschung mit 8.500 ausgewählten Teilnehmern aus dem Nordwesten Deutschlands ca. 75%. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass ein Viertel der Infarktpatienten, die aus dem Krankenhaus entlassen wurden, nach 5 Jahren nicht mehr am Leben sind. Ein Herzinfarkt ist also ein Ereignis mit erheblich prognostischer Bedeutung für den Betroffenen (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie.: „Pressemitteilung: Langzeit-Sterblichkeit nach Herzinfarkt“). Einer der Gründe für die gesteigerte Mortalität der Infarktpatienten ist das kardiale Remodeling. Hierunter versteht man „[die] Umbauprozesse des Herzens unter pathophysiologischen

Bedingungen nach einem Myokardinfarkt oder bei anderen Erkrankungen, die zur Herzinsuffizienz führen können“ (Ganten 2006). Diese Umbauprozesse kann man grob in ein frühes und spätes Remodeling unterteilen. Das frühe Remodeling bezeichnet die Heilungs- und Anpassungsvorgänge des direkt vom Infarkt betroffenen Myokardgewebes (Baenkler et al. 2015). In den ersten 4 - 24 Stunden nach dem Infarkt kommt es dabei zur Entstehung einer Koagulationsnekrose mit Einwanderung von neutrophilen Granulozyten. Anschließend wird das nekrotische Gewebe in den nächsten Tagen durch Makrophagen resorbiert und es bildet sich innerhalb einer Woche ein Kollagenfasern enthaltendes Granulationsgewebe. So entsteht innerhalb von sechs Wochen eine fibrosierte Narbe. Das Problematische an dieser strukturellen Umgestaltung ist, dass Narbengewebe das ehemalige Myokard aufgrund der fehlenden Kontraktilität nur unzureichend ersetzen kann (Baenkler et al. 2015; Böcker et al. 2012). „Letztlich kommt es daher zu einer [...] Ausdünnung und Dilatation der infarzierten Myokardwand [die] in der Postinfarktphase zur Infarktexpansion führen [kann]“ (Baenkler et al. 2015). Unter dem späten Remodeling hingegen versteht man eine über Monate bis Jahre andauernde strukturelle Umgestaltung der nicht vom Infarkt betroffenen Areale. Sie ist geprägt durch Hypertrophie und einer vermehrten Apoptoserate der Kardiomyozyten, interstitieller Fibrose und Dilatation und Verformung des Ventrikels (Baenkler et al. 2015). Verursacht wird das Remodeling durch die Kompensationsvorgänge des Körpers als Reaktion auf die infarktbedingte Ausdünnung, Dilatation und verminderte Pumpleistung des Ventrikels. Durch die verminderte Pumpleistung kommt es im Körperkreislauf zu einer Abnahme der Perfusion, die eine Aktivierung des Sympathikus nach sich zieht. Die Sympathikusaktivierung erfolgt dabei einerseits durch den verminderten Blutfluss, der zur Aktivitätsabnahme des Barorezeptorreflexes führt und andererseits direkt über kardiale Nervenfasern. Die durch die Aktivierung des Sympathikus folgende Katecholaminausschüttung führt vorläufig durch eine Steigerung der Kontraktionskraft und der Herzfrequenz zu einer Verbesserung der peripheren Perfusion. Langfristig überwiegen jedoch die negativen Effekte, da hohe Katecholaminkonzentrationen das kardiale Remodeling fördern. Grund dafür ist, dass die vermehrte Sympathikus- Aktivität über die kardialen β_1 -Adrenorezeptoren zur vermehrten Hypertrophie, Fibrose, Nekrose und Apoptose von Kardiomyozyten beiträgt. Außerdem sind die positiv inotropen Effekte nur von kurzer Dauer. Durch die chronische Besetzung der kardialen β -Rezeptoren tritt als Gewöhnungseffekt eine Herunterregulation der β -Rezeptoren-Dichte um 60-80% auf. Dadurch ist eine Ionotropiesteigerung bei Belastung kaum noch möglich (Siegenthaler und Amann-Vesti 2006).

Eine weitere Ursache für das Remodeling ist die Aktivierung des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems). Durch die infarkt-bedingte Perfusionsminderung der Niere sinkt der

Dehnungsdruck der afferenten Arteriolen, wodurch es an den Zellen des juxtaglomerulären Apparates zur Reninausschüttung kommt. Die ins Blut abgegebene Peptidase Renin spaltet das dauerhaft von der Leber sezernierte Angiotensinogen zu Angiotensin I. Das wiederum vor allem auf Endothelzellen im Kapillarbett der Lunge vorkommende Angiotensin-Converting-Enzym wandelt anschließend das Angiotensin I zu Angiotensin II um. Bei Angiotensin II handelt es sich um ein Oktapeptid, das direkt im proximalen Tubulus und indirekt über die Freisetzung des Steroidhormons Aldosteron, das über die Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors durch einen vermehrten luminalen Einbau von ENaC und ROM K-Kanälen sowie der vermehrten basalen Expression der Na^+/K^+ -ATPase zu einer Natrium- und Wasserretention führt. (Schrier et al. 2010; Siegenthaler und Amann-Vesti 2006; Field et al. 2017). Des Weiteren wirkt es auf die kleinen Arteriolen vasokonstriktorisch. Ebenfalls beteiligt ist das sogenannte kardiale Renin-Angiotensin-Aldosteron- System. Mittlerweile ist belegt, dass es auch im Herzen, verursacht durch infarktbedingte Veränderung der Wandspannung, zu einer vermehrten endothelialen Expression des Angiotensin-Converting-Enzyms kommt. Durch den daraus folgenden Angiotensin II Anstieg, werden die kardialen AT1-Rezeptoren verstärkt aktiviert (Siegenthaler und Amann-Vesti 2006; Field et al. 2017). „[Die] AT1 Rezeptoren am Herzen bewirken neben der Noradrenalinfreisetzung und der Vasokonstriktion direkt eine myokardiale Apoptose, eine Myokardfibrose [...] und die Induktion der Hypertrophie [...]“ (Siegenthaler und Amann-Vesti 2006).

Das kardiale Remodeling ist für jeden Infarktpatienten von zentraler Bedeutung. Die durch das Remodeling veränderte Zusammensetzung des Myokards und die Dilatation des linken Ventrikels begünstigen Arrhythmien und führen zu einer chronischen Linksherzinsuffizienz mit kardialer Dysfunktion (Sutton, Martin G. St. John und Sharpe 2000; Ganten 2006). Somit ist das kardiale Remodeling ein prognostisch bedeutender Faktor für das Langzeitüberleben von Infarktpatienten. Ein Ansatz in der pharmakologischen Postinfarkttherapie ist es daher, durch Einsatz von β -Blockern und ACE-Hemmern das kardiale Remodeling zu verlangsamen. Bei der Verwendung von β -Blockern und ACE-Hemmern handelt es sich somit nicht nur um eine symptomatische Therapie von Rhythmusstörungen und beginnender Linksherzinsuffizienz bei Postinfarktpatienten, sondern sie hat eine prognostische Relevanz und reduziert die Mortalität der Betroffenen (Vantrimpont et al. 1997; Hjalmarson et al. 1983; Domanski et al. 1999). Um das kardiale Remodeling aufzuhalten und die Heilungsprozesse des Herzens nach dem Myokardinfarkt zu verbessern, ist in den letzten 16 Jahren vermehrt die Bedeutung von Stammzellen in den Fokus von Wissenschaft und Forschung gerückt (Fisher et al. 2014). Eine in diesem

Kontext bedeutende Studie, die sich mit dem Thema der autologen Stammzelltransplantation für Myokardinfarktpatienten befasst, ist die PERFECT-Studie (Steinhoff et al. 2017).

1.2 Myokardiale Stammzelltransplantation

1.2.1 Überblick Stammzelltherapie

In der Vergangenheit konnte in verschiedenen Dissertationen und Studien die Bedeutung von Stammzellen in der Neoangiogenese, am Mausmodell oder am Schweineherzen belegt werden (Takakura et al. 2000; Shake et al. 2002). Ebenfalls zeigte sich, dass Knochenmarksstammzellen durch Inhibition von inflammatorischen Proteinen wie z.B. TNF- α und IL 6 einen antiapoptischen Effekte auf Kardiomyozyten besitzen (Onai et al. 2007; Du et al. 2008; Stumpf et al. 2008). Trotz vielversprechender Grundlagenforschung gab es lange wenige Beispiele für die klinische Anwendung von Stammzellen am menschlichen Herzen. Es stellte sich die Frage, ob ihre positiven Effekte auch im Rahmen einer Therapie ,z.B. bei der ischämischen Kardiomyopathie, als Folge eines Herzinfarktes am Menschen genutzt werden können (Du et al. 2008). Eine der ersten vom Aufbau her mit PERFECT vergleichbare Studie, die sich mit dem Nutzen einer kardialen Stammzelltherapie am Menschen beschäftigt, wurde im Jahr 2001 veröffentlicht. Damals testeten Hamano et al die Folgen einer myokardialen Knochenmarksstammzelltransplantation an einem Kollektiv von fünf KHK-Patienten, die neben einer Stammzelltransplantation ebenfalls durch Anlage eines CABG behandelt wurden. In dieser Studie wiesen in der Myokardszintigraphie drei der fünf Patienten eine Perfusionsverbesserung auf (Hamano K et al.). Auch für das Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes wurde der Nutzen einer intrakoronaren Stammzelltransplantation bereits nachgewiesen (Wollert and Drexler 2005; Strauer et al. 2002).

Dabei muss beachtet werden, dass es sich bei den in den Studien verwendeten „Knochenmarksstammzellen“ teilweise um unterschiedliche Zellpopulationen handelt. Zu den im Knochenmark vorkommenden Stammzellen gehören unter anderem die hämatopoetischen und die mesenchymalen Stammzellen. Während in den ersten Studien die verwendeten „Knochenmarksstammzellen“ teilweise nicht differenziert wurden, gelang in neueren Arbeiten anhand des Antigenprofils eine genauere Aufschlüsselung der verwendeten Stammzellen. Gegenstand von Forschung und Wissenschaft im Bereich der kardialen Stammzelltherapie waren und sind vor allem Studien mit hämatopoetischen CD133⁺-Stammzellen und mesenchymalen CD271⁺-Stammzellen (Stamm et al. 2003; Stamm et al. 2007; Donndorf and Steinhoff 2013; Gaebel et al. 2011). In der PERFECT-Studie, auf die sich diese Dissertation bezieht, wurden als Subgruppe autologe hämatopoetische CD133⁺ Knochenmarksstammzellen verwendet. Ein Grund warum in vielen Studien CD133⁺ Knochenmarksstammzellen verwendet werden ist, dass in

vorausgegangenen Arbeiten bereits Ihre Bedeutung für die Neoangiogenese belegt werden konnte (Ma et al. 2005). Ebenfalls konnte im Tiermodell unter intramyokardialer Injektion von humanen CD133⁺ Knochenmarksstammzellen neben positiven Effekten auf die Myokardperfusion auch eine verbesserte Regeneration des kontraktiven Myokards nachgewiesen werden, die wohlmöglich auf einer Differenzierung von CD133⁺ Knochenmarksstammzellen in myozytäre Zellen beruht (Ma et al. 2006; Agbulut et al. 2004). In ersten Studien am Menschen wirkte sich eine intrakardiale CD133⁺-Knochenmarksstammzelltransplantation nach Myokardinfarkt positiv auf die Pumpkraft des Myokards aus (Stamm et al. 2007; Yerebakan et al. 2011).

1.2.2 CD133⁺ Knochenmarksstammzelltransplantation innerhalb der Perfectstudie

Die 2017 veröffentlichte PERFECT-Studie ist eine 58 Patienten umfassende randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte und doppelverblindete klinische Phase III Studie. Hauptautor und klinischer Leiter der Studie war der Leiter des Referenz- und Translationszentrums für kardiale Stammzelltherapie der Universitätsmedizin Rostock, Herr. Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff. Ziel der Studie ist die intramyokardiale Transplantation von autologen CD133⁺-Knochenmarksstammzellen für Angiogenese und kardiale Reparaturprozesse bei Postinfarktpatienten mit CABG zu beurteilen.

Das finale Patientenkollektiv der Studie bestand aus 58 Personen, die zwischen September 2009 bis Juni 2015 rekrutiert wurden. Einschlusskriterien der Studie waren eine Koronararterienkrankung (KHK) nach Myokardinfarkt mit Indikation für eine Bypass-Operation (CABG), das Vorhandensein eines hypokinetischen, hypoperfundierten Myokardareals innerhalb des linken Ventrikels und eine reduzierte LVEF (25-50%). Während der Studie wurden die Patienten in eine Placebo- und eine Behandlungsgruppe unterteilt. In beiden Gruppen erfolgte dabei die Anlage eines CABG (Coronary Artery Bypass Graft). Zusätzlich zur Anlage des Bypasses wurden bei der Behandlungsgruppe 0,5-5ml x 10⁶ CD133⁺ Knochenmarksstammzellen (0,5-5ml x 10⁶ CD133⁺ BMSC in Kochsalzlösung + 10% autologes Serum) in die Segmente der Infarktgrenzregion injiziert. Es handelt sich bei allen Patienten um autologe CD133⁺ Knochenmarksstammzellen, die mittels Beckenkammponktion vor Bypass Anlage zum Zeitpunkt T = -2 bis T = -1 gewonnen wurden. Aus diesem Knochenmarksaspirat wurden die CD133⁺ Knochenmarksstammzellen von der Firma Miltenyi Biotec GmbH mittels CliniMACS, einem automatisierten antigenbasierten Verfahren anhand des Merkmals des CD133 Antigens selektioniert. So konnte sichergestellt werden, dass es zu keiner Transplantation von Leukozyten oder deren Progenitorzellen mit möglicher inflammatorischer Reaktion kam. Die Placebogruppe hingegen erhielt neben der CABG-Anlage lediglich eine 5 ml Kochsalzlösung (5 ml Kochsalzlösung + 10% autologes Serum). Anschließend wurden die Patienten zur Beurteilung des

Therapieerfolges anhand der LVEF-Verbesserung in zwei Gruppen unterteilt. Als Responder werden Patienten bezeichnet, deren LVEF sich nach 180 Tagen im Vergleich zur Erstuntersuchung (Baseline, $T = 0$) um mehr als 5% verbessert hat. Bei den Non-Respondern handelt es sich um Patienten, bei denen eine Verbesserung der LVEF von unter 5% oder gar eine Verschlechterung vorliegt. Die Ermittlung der LVEF zum Zeitpunkt $T = 0$ und nach einem halben Jahr ($T = 180$) erfolgte mit Hilfe von kardialer Magnetresonanztomographie bei 1,5 Tesla Feldstärke. Dabei wurden die LV-Volumina, die LV-Funktion, die myokardiale Perfusion mittels Adenosin-Stress sowie die Infarktausdehnung mittels Late Gadolinium Enhancement (LGE) bestimmt. Des Weiteren wurde ein Biomarker Profil des peripheren Blutes angelegt. Dieses umfasst die Konzentration von $CD133^+$ - Knochenmarksstammzellen und $CD133^+$ - Endothelial Progenitor Cells im peripheren Blut, die Thrombozytenkonzentration, die Höhe des pro-Angiogenese Faktors VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), das Vorliegen von IGFBP-3 (Insulin-like-growth-factor-binding-protein-3) und des SH2B3 Proteins (SH2B Adapter Protein 3), das mit der Inhibierung von Megakaryozyten und Stammzellen assoziiert ist.

Nach 180 Tagen zeigte sich, dass es sich bei 35 Patienten ($35/59 = 60,35\%$) um LVEF-Responder und bei 23 Patienten ($23/58 = 39,7\%$) um LVEF-Non-Responder handelt. Die Non-Responder setzten sich dabei sowohl aus Patienten der Placebo- als auch der $CD133^+$ Behandlungsgruppe zusammen. Ihre Gemeinsamkeit besteht in der unveränderten, bzw. verschlechterten LVEF. Des Weiteren fanden sich bei allen Non-Respondern geringere EPC ($CD133^+$, $CD34^+$, $CD117^+$)-Spiegel im peripheren Blut, eine verminderte Thrombozytenzahl, erhöhte Angiogenesefaktoren wie VEGF und eine Hochregulation des SH2B3 Proteins (SH2B Adapter Protein 3). Die Responder hingegen wiesen lediglich eine erhöhte Stammzellkonzentration im peripheren Blut auf, kein Anstieg von Thrombozyten, VEGF und SH2B3 (Steinhoff et al. 2017). Da bereits eine Korrelation von SH2B3 mit der Koronaren Herzkrankheit und Arteriosklerose bekannt ist, wurde vermutet, dass SH2B3 als Regulatorprotein für die verminderte Knochenmarksantwort und eine dadurch schwächer ausfallende Angiogenese und die daraus resultierende verminderte LVEF verantwortlich sein könnte. (Auer et al. 2014; Fortney et al. 2015; McPherson and Tybjaerg-Hansen 2016; Steinhoff et al. 2017). Interessant ist dabei, dass bei den Non-Respondern bereits in den vor der Bypass-Operation ($T = 0$) im Zeitraum $T = -7$ bis $T = -1$ entnommenen Blutproben eine erhöhte SH2B3 Konzentration nachgewiesen wurde. Dies könnte bedeuten, dass das postkardiale Remodeling oder auch der Erfolg einer Stammzelltherapie bereits vor dem Eintreten eines Herzinfarkts genetisch determiniert sind und daher bei bestimmten genetisch vorselektierten Patientengruppen eine adäquate Behandlungsmöglichkeit des Herzinfarkts darstellt.

Daher ist es im Rahmen der weiteren Aufarbeitung der PERFECT-Studiendaten von Interesse den Zusammenhang zwischen genetischer Disposition, der dadurch beeinflussten Angiogenese und des resultierenden klinischen Outcomes besser zu verstehen. Diese Dissertation soll im Rahmen des Weiteren wissenschaftlichen Workups der PERFECT-Studiendaten dazu dienen, die Auswirkungen von CD133⁺ BMSC-Transplantationen auf die myokardiale Perfusion bei Herzinfarktpatienten besser zu verstehen und unter neuen Gesichtspunkten zu beleuchten. Ziel dabei ist es im Besonderen, sowohl die mutmaßlichen Perfusionsunterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern als auch ihre Wirkung auf die LVEF zu veranschaulichen. Dies soll dabei anhand eines 16-Segment-Modells dargestellt werden, um differenziertere Aussagen über den Effekt einer CD133⁺- Stammzelltherapie treffen zu können. Von Interesse ist dabei unter anderem auch die Frage, ob eine Stammzelltherapie lokale segmentbezogene Effekte aufweist, oder sich Angiogenese und Blutfluss global auch in den nicht behandelten Segmenten verbessern (Steinhoff et al. 2017).

1.3 Das MRT in der kardialen Ischämiediagnostik

1.3.1 Grundlagen der Coronarphysiologie

Ein typisches in der MRT-Ischämiediagnostik angewandtes Verfahren ist die sogenannte First-Pass-Perfusions-Bildgebung. First-Pass-Perfusion bedeutet, dass nach Injektion eines Gadolinium-Kontrastmittelbolus der erstmalige Durchfluss (sog. First-Pass) des Kontrastmittels durch die Herzhöhlen und die dabei stattfindende Kontrastmittelaufnahme ins Myokard (Uptake) im MRT beobachtet wird. Das Ziel dieser Bildgebung ist also nicht die Darstellung des koronaren Blutflusses, sondern der Myokardperfusion. Hierbei ist es entscheidend zu wissen, dass die aufgrund von Koronararterienstenosen hypoperfundierten Myokardareale erst ab einer Diameterminderung des Gefäßdurchmessers von ca. 85 % an einer deutlich verminderten Kontrastmittelaufnahme in Ruhe zu erkennen sind. Dafür verantwortlich ist die myokardiale Autoregulation (Bolz und Urbaszek 2002). „[Diese] ist definiert als die intrinsische Eigenschaft des Herzens den Koronarfluss bei geändertem Perfusionsdruck unabhängig von Änderungen des Metabolismus aufrechtzuerhalten“ (Bolz und Urbaszek 2002). Dies bedeutet, dass bei einem physiologischen Blutdruck im Bereich von 70-130 mmHg die Koronardurchblutung lediglich durch kardiale Vasomotion reguliert wird und unabhängig vom Perfusionsdruck ist. Hauptdeterminanten der Autoregulation sind die small-vessels (kleine Arteriolen unter 100 µm), die für den Großteil des kardialen Gefäßwiderstandes verantwortlich sind. (Bolz und Urbaszek 2002). Durch eine Dilatation der Arteriolen unter Belastung kann beim Herzgesunden eine Erniedrigung des Gefäßwiderstandes der myokardiale Blutfluss (MBF) bis um das 5-fache gesteigert werden. Die myokardiale Autoregulation ist also die Fähigkeit des Herzens bei Belastung durch körperliche

Aktivität unter unverändertem Perfusionsdruck durch eine Dilatation der kleinsten Gefäße des Myokards die Koronardurchblutung zu erhöhen. Auch bei einer proximalen Koronarstenose wird die Durchblutung des Myokards kompensatorisch über den Mechanismus der Autoregulation durch Dilatation der poststenotischen Gefäße aufrechterhalten. Aufgrund der myokardialen Autoregulation kommt es in Ruhe also erst bei hochgradigen Stenosen, die deren kompensatorischen Fähigkeiten überfordern zu einer verminderten Koronarperfusion (Heusch 1990; Schäfers et al. 2008).

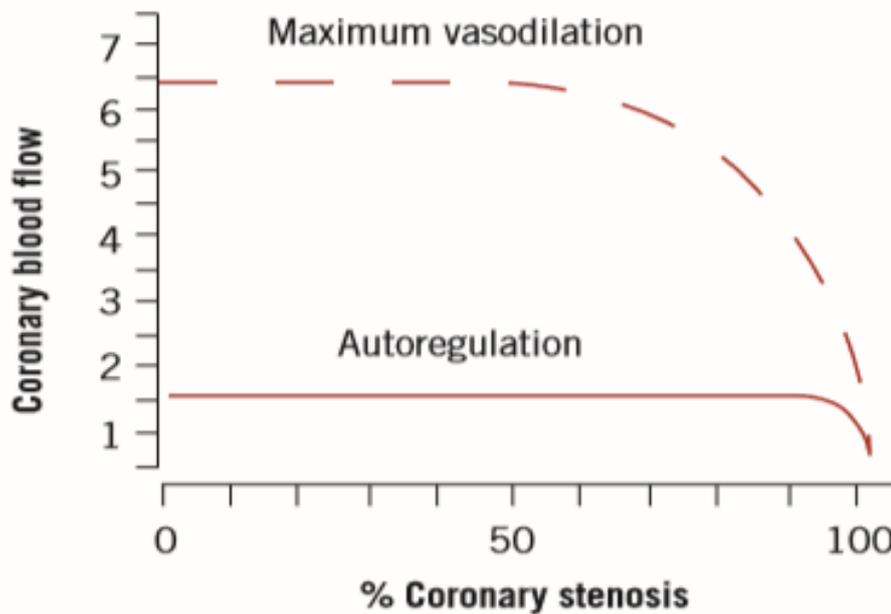


Abbildung 1: Effekt der Lumenreduktion (Koronarstenose) auf den koronaren Blutfluss in Ruhe und bei maximalem Blutfluss bei anästhesierten Hunden im Tiermodell. Der myokardiale Blutfluss in Ruhe (Autoregulation) wird erst von einer 80-85% Koronarstenose beeinflusst, während der maximale Koronare Blutfluss bereits bei einer Stenose von mehr als 50% zu sinken beginnt. (Guarini und Marzilli 2013). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Frau Guarini.

Um dennoch eine geringergradige subklinische Koronare Herzkrankheit (KHK) und die damit verbundene Hypoperfusion zu diagnostizieren, ist es notwendig, die MRT-Untersuchungen unter Ausreizung der myokardialen Perfusionsreserve im Sinne einer maximalen Vasodilatation durchzuführen (Heusch 1990). Dies wäre z. B. durch die körperliche Betätigung des Patienten mit Hilfe eines Fahrradergometers im Magnetresonanztomographen möglich. Wegen der schwierigen Durchführung, der schlechten Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen und der oft zusätzlich aus nicht kardialen Gründen eingeschränkten Leistungsfähigkeit bei einem überwiegend älteren Patientenkollektiv werden jedoch pharmakologische Stressoren wie Adenosin oder Dipyridamol bevorzugt (Shehata et al. 2014; Attenberger und Ai 2011). Bei diesen handelt es sich um Koronardilatatoren, die durch eine Umverteilung des Blutflusses zu Ungunsten der Versorgungsgebiete stenosierter Koronararterien zu einer Demaskierung der

hypoperfundierten Areale im MRT-Bild beitragen. Das Ganze wird auch als sogenanntes Steal-Phänomen bezeichnet (Attenberger und Ai 2011). Es lässt sich dabei pathophysiologisch zwischen dem kollateralen- und dem transmuralen Steal-Phänomen differenzieren. Das kollaterale Steal-Phänomen beruht darauf, dass bei einer Koronarstenose die Perfusion der Endstrombahn aus der Summe des Restflusses der Koronararterie und der Kollateraldurchblutung besteht. Da in einem myokardialen Infarktgebiet die Fähigkeit der small-vessels zur Autoregulation aufgrund der Minderperfusion bereits ausgeschöpft ist, findet durch Zugabe eines Vasodilatators nur noch die Erweiterung der nicht zum Infarktareal gehörenden Donorgefäße statt. Es kommt also zu einer Dilatation der das Infarktareal versorgenden Kollateralgefäße, die zu einer Reduktion des treibenden Druckgradienten zwischen Kollaterale und Endstrombahn führt, wodurch die Perfusion des Infarktareals weiter abnimmt. Dies ermöglicht bereits die Relevanz von kleineren Stenosen für die Myokardperfusion darzustellen. Analog zu einer Verminderung des kollateralen Druckgradienten führen Vasodilatoren auch zu einem sogenannten „Transmuralen Steal-Phänomen“. Bei diesem kommt es zu einer Umverteilung der transmuralen Myokarddurchblutung (Siegenthaler und Amann-Vesti 2006). Als anatomischer Endpunkt der myokardialen Blutversorgung sind zu Beginn vor allem die subendokardialen Myokardareale von einer sich manifestierenden Minderperfusion betroffen (Olivas-Chacon et al. 2015; Schäfers et al. 2008). Deshalb kommt es vor allem subendokardial zur Ausschöpfung der autoregulatorischen Perfusionsreserve, während epikardial eine autoregulatorische Reserve verbleibt. Eine vollständige Dilatation der epikardialen Gefäße durch Zugabe eines Vasodilatators mindert folglich die Perfusion des nachgeschalteten subendokardialen Myokards. Diese Umverteilung zu Ungunsten der bestehenden minderperfundierten Areale unter Belastung wird als „Transmurales Steal-Phänomen“ bezeichnet (Siegenthaler und Amann-Vesti 2006).

1.3.2 Koronare Flussreserve

Ein bekanntes Maß zur Beurteilung der Myokardperfusion mit Hilfe des MRTs ist die sogenannte Koronare Flussreserve, im Englischen „Coronary Flow Reserve“ (CFR). Sie wird definiert als Quotient des maximalen Blutvolumenstroms in den Koronararterien bei Belastung und des Blutvolumenstroms in den Koronararterien in Ruhe (Thelen und Abegunewardene 2010; Jeresch-Herold et al. 1998). Auch mit anderen nicht invasiven Perfusionsbildgebungsmethoden wie z. B. dem SPECT- oder der PET-CT kann die koronare Flussreserve bestimmt werden (Bolz und Urbaszek 2002).

$$\text{CFR} = \text{CF}_{\text{hyperemic}} / \text{CF}_{\text{resting}}$$

CFR = Coronary Flow Reserve

CF = Coronary Flow during hyperemic

CF = Coronary Flow in resting

Da die CFR lediglich den Quotienten zwischen Durchblutung in Ruhe und unter Belastung angibt, spiegelt sie jegliche Veränderungen des kardialen Blutflusses wider. Es handelt sich also im Gegensatz zur FFR und IMR um einen nicht spezifischen Parameter, in den Veränderungen der Makro- und der Mikrozirkulation einfließen. Die CFR ist also sowohl ein Indikator für die epikardiale KHK als auch mikrovaskuläre Perfusionsstörungen (Bruyne et al. 2016). Da die Mikrogefäße den Großteil des Koronarwiderstands ausmachen und für die Steigerung des kardialen Blutvolumenstroms bei Belastung verantwortlich sind, ist die Höhe der CFR beim Herzgesunden vor allem von der mikrovaskulären Autoregulation des Myokards abhängig (Shehata et al. 2014; Bruyne et al. 2016). Beim Herzgesunden mit normal perfundiertem Myokard unter pharmakologischer Belastung sollte die CFR Werte von ≥ 2 annehmen. Der kardiale Blutfluss kann also bei Belastung um den Faktor 2 gesteigert werden. Kommt es unter pharmakologischer Belastung nicht zu einem 2-fachen Anstieg der Myokardperfusion im Vergleich zum Blutvolumenstrom in Ruhe kann dies ein Hinweis auf eine Koronarstenose sein. Diese führt bereits in Ruhe zu einer Ausschöpfung der Koronarreserve, die dann unter Belastung nicht mehr gesteigert werden kann. Der Parameter der CFR bietet also die Möglichkeit auch klinisch stumme Koronarstenosen mit einem in Ruhe nicht verminderten myokardialen Blutfluss (MBF) zu diagnostizieren (Erdmann 2009; Nieman et al. 2015). Insgesamt hat es sich gezeigt, dass die Bestimmung der CFR ein adäquates Mittel zur Diagnostik von Koronarstenosen darstellt, das mit dem luminalen Stenosegrad der Koronararterie korreliert (Schäfers et al. 2008).

1.3.3 Bedeutung und prognostische Aussagekraft des MRT in der Ischämiediagnostik

Eine Möglichkeit zur Beurteilung von Perfusionsunterschieden stellt das Kardio-MRT dar. Das Kardio-MRT ist ein klinisch vielseitig einsetzbares Verfahren. Unter anderem wird es unter Verwendung von Gadolinium-Kontrastmitteln zur Ischämie- und Myokarditisdiagnostik genutzt (Gutberlet et al. 2013; Shehata et al. 2014). Vor allem in der Ischämiediagnostik hat das MRT in den letzten 15 Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Ein Vorteil des Kardio-MRTs gegenüber anderen Verfahren ist, dass das unter Adenosinabgabe durchgeführte Stress-Perfusions-MRT eine sehr gute Ortsauflösung besitzt und somit zur sicheren Identifikation von

subendokardialen Perfusionsdefekten geeignet ist. Dies zeigte sich auch in einer Studie von Wagner et al. (Wagner et al. 2003) Beim Vergleich der SPECT und des Kardio-MRT kam es sowohl im Tiermodell als auch in einer Gruppe von 91 Patienten in der Diagnostik zu ähnlich guten Ergebnissen. SPECT und Kardio-MRT waren in der Lage 97% der transmuralen Infarkte zu identifizieren. Bezogen auf subendokardiale Infarkte hingegen erreichte die SPECT lediglich eine Sensitivität von 47%. Dies ist von besonderer Relevanz, da sich gezeigt hat, dass bei Koronarstenosen oder auch z. B. bei Myokardhypertrophien der endokardiale Blutfluss im Verhältnis deutlich stärker abfällt als der epikardiale. Normalerweise ist das endokardiale Myokard besser perfundiert als die epikardial liegenden Bereiche. Das endo-/epikardiale Blutflussverhältnis nimmt also Werte > 1 an. Bei einer Koronarstenose kommt es durch den im Verhältnis stärkeren Abfall der endokardialen Perfusion zu einer Minderung oder sogar Umkehrung des Quotienten auf Werte < 1 . Da sich sowohl Stenosen als auch Myokardhypertrophien und myokardiale Wandbewegungstörungen durch ein vermindertes endo-/epikardiales Blutflussverhältnis gekennzeichnet sind, geht man davon aus, dass Defekte der endokardialen Mikrogefäße eine prognostische Aussagekraft besitzen und Rückschlüsse auf Vitalität des Myokards und damit letztendlich das Überleben eines Patienten zulassen (Shehata et al. 2014; Nagel 2002). Verantwortlich für die hohe Aussagekraft ist unter anderem die hohe Vulnerabilität des subendokardialen Myokards als anatomischer Endpunkt der kardialen Blutversorgung (Olivas-Chacon et al. 2015). Aus diesem Grund manifestieren sich Perfusionsdefekte im Myokard erst subendokardial- und breiten sich im späteren Verlauf transmural aus (Schäfers et al. 2008). Des Weiteren handelt es sich bei Stress-Perfusions-MRT Aufnahmen z. B. im Vergleich zur katheterbasierten Verfahren wie der FFR-Messung (Fractional Flow Reserve) um ein nicht invasives Verfahren (Shehata et al. 2014; Hamon et al. 2010). Die FFR Messung erfolgt per Koronarangiographie. Dabei wird mit Hilfe des Führungsdrahtes über einen angebrachten Drucksensor der mittlere arterielle Druck vor und hinter der Koronarstenose gemessen (Bonzel und Hammer 2009). Bei der FFR handelt es sich also um den Gradienten zwischen poststenotischem und aortalem Druck, der geeignet ist, um die hämodynamische Relevanz einer Koronarstenose abzuschätzen (Lapp und Krakau 2010; Arastéh et al. 2018). Das Stress-Perfusions-MRT kommt hingegen als nicht invasives Verfahren ohne Verwendung ionisierender Strahlen aus und besitzt dennoch eine ähnlich gute Aussagekraft, die nach neuen Metaanalysen selbst im Vergleich zur Herzkatheteruntersuchung (Koronarangiographie) eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 81% aufweist und ebenfalls zur Abschätzung der hämodynamischen Relevanz einer Koronarstenose verwendet werden kann (Shehata et al. 2014; Hamon et al. 2010).

Auch neuere Studien belegen den diagnostischen Stellenwert des Kardio-Stress-MRT's. So konnte in den Studien FAME, DEFER und COURAGE gezeigt werden, dass eine Myokardischämie für die Prognose von Patienten mit Angina Pectoris (CCS I-II) deutlich relevanter als das Vorhandensein einer Koronarstenose ist (Pijls et al. 2007; Bruyne et al. 2014; Boden et al. 2007). Die KHK-Patienten der DEFER-Studie konnten bei einer für die Durchblutung nicht signifikanten Koronarstenose mit einer FFR $\geq 0,75$ weder prognostisch noch symptomatisch von einer PTCA profitieren. Die Indikation zur Behandlung von Patienten mit nicht signifikanten Koronarstenosen erscheint daher im Licht dieser Erkenntnisse als äußerst fragwürdig. Des Weiteren fiel in der DEFER-Studie auf, dass Patienten mit einer signifikanten Koronarstenose, einer FFR $< 0,75$ und der daraus resultierenden Ischämie eine gegenüber Patienten mit nicht signifikanten Stenosen deutlich erhöhter Infarkt- und Herztodrate aufwiesen, was nicht unbedingt verwundert. Das interessante an der DEFER-Studie ist, dass auch nach einer erfolgreichen PTCA die Infarkt- und Herztodrate von Patienten mit einer Myokardischämie deutlich höher als die der Patientengruppe ohne signifikante Stenosen blieb. Daraus wurde geschlossen, dass der wichtigste prognostische Faktor bei Patienten mit einer KHK nicht das Vorhandensein einer Koronarstenose, sondern das Vorhandensein einer induzierbaren Ischämie ist. Auch im Hinblick auf den klinischen Alltag sind diese Ergebnisse sehr interessant, da gerade ältere Patienten häufig mehr als eine Koronarstenose aufweisen. Um wirklich alle vorhandenen Koronarstenosen zu identifizieren und die Behandlungsbedürftigkeit der einzelnen Stenosen zu beurteilen ist eine nicht invasive Ischämie Diagnostik im Vorfeld der PCTA durchaus sinnvoll (Pijls et al. 2007). Die Entscheidung zur Revaskularisation sollte heute also zunehmend vom Grad der Ischämie anstatt des Stenosegrads abhängig gemacht werden, was die Bedeutung des Adenosin-Stress-MRT's als wichtiges nicht invasives diagnostisches Tool zum Ischämienachweis unterstreicht (Pijls et al. 2007; Bruyne et al. 2014; Boden et al. 2007; Achenbach et al. 2017; Neumann et al. 2019; Knuuti et al. 2020).

1.4 Ziele und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Semiquantitative Evaluation der myokardialen Perfusion bei Patienten nach Myokardinfarkt und intramyokardialer Stammzelltherapie.

Auf folgende Punkte wird im Rahmen der Arbeit besonders eingegangen:

1. Exaktere Quantifizierung des Nutzens von CD133⁺ BMSC-Transplantationen bezüglich der Perfusion und des kardialen Remodelings bei Postinfarktpatienten im ein Jahres Outcome.
2. Genaue Differenzierung und Beurteilung eines positiven lokalen und globalen Stammzelleffektes auf die Myokardperfusion anhand eines 32-Segments Modells.
3. Eignung der subendokardialen Myokardperfuisionsbestimmung als prognostischer Faktor für die LVEF.
4. Möglichkeit der Korrelierung von Myokardperfusion mit laborchemischen Stammzellparametern und einer Verbesserung der LVEF.

2. Material und Methoden

2.1 Semiquantitative MRT-Perfusionsmessung

2.1.1 Allgemeines

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist aus der modernen radiologischen Bildgebung nicht mehr wegzudenken. Allein von 2004 bis 2009 stieg die Anzahl der Personen mit mindestens einer MRT-Untersuchung im Jahr in Deutschland um 41% auf 97 Untersuchungen je 1.000 Einwohner, was im internationalen Vergleich einen absoluten Spitzenwert darstellt (T.G. Grobe et al. 2011). Einer der Gründe dafür dürften die vielseitigen Einsatzmöglichkeiten des MRTs sein. Vor allem in der kardiologischen Diagnostik hat das MRT in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen (Hahn D. 2007). Es ermöglicht z. B. die Erstellung von Schnittbildern in allen räumlichen Ebenen zur morphologischen und funktionellen Beurteilung von Myokard, Volumina und Herzklappen. Die Vorteile des MRTs sind dabei der exzellente Weichteilkontrast und die hohe räumliche sowie zeitliche Auflösung (Attili et al. 2010; Attenhofer Jost et al. 2012; F. G. Zöllner et al. 2016).

2.1.2 Grundlagen des MRTs

Ein Magnetresonanztomograph besteht aus einem starken supraleitenden Magneten, Gradientenspulen zur Ortskodierung, Hochfrequenzimpulsspulen zur Signalerzeugung sowie Signalempfang und einem Rechnersystem zur Umwandlung der elektromagnetischen Impulse in Bilder (Bartenstein 2011). Die Technik basiert auf Wasserstoffprotonen (H^+), die in Form von Wasser, dem häufigsten Molekül des menschlichen Körpers, in jedem Lebewesen vorkommen. Bei dem frei beweglichen positiv geladenen Proton des Wasserstoffs handelt es sich um eine rotierende elektrische Ladung. Durch die Rotation dieser Ladung entsteht ein magnetisches Dipolmoment, das für jedes Gewebe des Körpers spezifisch ist. Diese einzelnen Dipolmomente werden durch das Magnetfeld des MRT ausgelenkt und anschließend ihre Relaxation durch Signalspulen empfangen und über ein Computersystem in ein Bild umgewandelt (Köchli und Marinček 1998; Weishaupt et al. 2014).

Zur Ischämiediagnostik werden in der MRT-Bildgebung, wie in dieser Dissertation, kontrastmittelbasierte Verfahren eingesetzt. Meistens handelt es sich um T1 gewichtete First-Pass-Perfusionsanalysen mit einem Gadolinium Kontrastmittel (Attenberger und Ai 2011; Reimer et al. 2000). Gadolinium ist ein paramagnetisches Metall, das zu den seltenen Erden gehört. Seine paramagnetischen Eigenschaften erklären sich durch die „in gelöster Form (Gd^{3+}) sieben singulären Elektronen [die] zu Dipol-Dipol- und Dipol-Gitter-Wechselwirkungen [führen]“ (Weishaupt et al. 2014: 93). Da sich der Bildkontrast des MRTs durch die Signalintensitätsdifferenz

(SI-Differenz) zweier Gewebe bestimmt, kann mit Hilfe von Kontrastmitteln die Sensitivität und die Spezifität des MRTs verbessert werden. Das Kontrastmittel „stimuliert sozusagen die Wechselwirkung zwischen angeregten Protonen und lokalen elektromagnetischen Feldern [...]“. „Dahinter verbirgt sich die Interaktion ungepaarter Elektronenspins des Kontrastmittels mit den umliegenden Wasserstoffkernen“ (Weishaupt et al. 2014: 91). Die Folgen sind eine raschere Relaxation der angeregten Protonen, die somit zu einer erhöhten Signalintensität führt (Weishaupt et al. 2014).

2.1.3 Adenosin-Stressperfusion

Bei den in der PERFECT-Studie durchgeführten MRT-Perfusionsaufnahmen wurde zur pharmakologischen Erzeugung einer kardialen Stresssituation Adenosin verwendet (Steinhoff et al. 2017). Bei Adenosin handelt es sich um ein endogenes Nukleotid, das in seiner energiereichen phosphorylierten Form als Adenosintriphosphat (ATP) in jeder Körperzelle des Menschen vorliegt. Unter Belastung kommt es durch den erhöhten ATP-Verbrauch zu einem Anstieg des Adenosinspiegels. Am Herzen z. B. führt das lokal frei werdende Adenosin über die Aktivierung von G-Protein gekoppelten A1-Rezeptoren (Angiotensin-1-Rezeptor) zu einer Vasodilatation der präkapillären Gefäße, was Adenosin zum geeigneten pharmakologischen Stressor für MRT-Perfusionsuntersuchungen macht (Lüllmann et al. 2006). Aufgrund seiner negativ dromotropen Wirkung am AV-Knoten besitzt Adenosin neben seinen vasodilatierenden auch antiarrhythmische Eigenschaften, weshalb es häufig bei AV-Knoten-Reentry-Tachykardien zum Einsatz kommt (Scholz et al. 2005).

In der MRT-Bildgebung wird Adenosin als unverdünnte Kurzinfusion in einer Dosierung von 140 µg/kg KG/min verabreicht (Scholz et al. 2005). Adenosin bietet als Vasodilatator den großen Vorteil, dass es zu keinen bedeutsamen EKG- und hämodynamischen Veränderungen führt, sodass EKG-Triggerung und Bildinterpretation von ihm nicht verfälscht oder beeinträchtigt werden (Wilson et al. 1990). Die diagnostische Bedeutung von Adenosin in der MRT-Perfusionsbildgebung beruht darauf, dass Adenosin vermittelt über den A1-Rezeptor zu einer maximalen koronaren Vasodilatation führt. Da in Infarktgebieten die Perfusionsreserve bereits vollständig ausgeschöpft ist und nicht mehr gesteigert werden kann, fallen diese in Ruhe im Vergleich zum anderen Myokard unauffälligen Areale unter Adenosingabe durch eine Minderperfusion auf (Bolz und Urbaszek 2002). Zusätzlich kommt es durch den sogenannten „Steal-Effekt“ aufgrund der Dilatation der dem Infarktareal vorgeschalteten epikardialen Gefäße zu einem verminderten Perfusionsdruck auf Ebene der neu entstandenen Kollateralen, also auf Kosten der bereits minderperfundierte Areale. Durch diese beiden Mechanismen trägt Adenosin

im Stress-MRT dazu bei, hypoperfundierte Myokardareale zu „demaskieren“ (Siegenthaler und Amann-Vesti 2006; Attenberger und Ai 2011).

Ein weiterer Vorteil, der für den Einsatz von Adenosin als pharmakologischen Stressor spricht, sind seine pharmakokinetischen Eigenschaften. Aufgrund der ubiquitär stattfindenden Desaminierung von Adenosin zu Inosin besitzt es mit 10 Sekunden eine sehr kurze Plasma-Halbwertszeit. Dies ermöglicht therapeutisch eine bessere Dosierbarkeit und eine Minimierung von unerwünschten Nebenwirkungen (Bruchhausen et al. 1993). Während der Applikation von Adenosin wurden bereits unter anderem AV-Überleitungsstörungen, Angina-Pectoris Beschwerden, Blutdruckabfall, Flush, Kopfschmerzen, Übelkeit, Husten bis hin zum Bronchospasmus mit schwerer Atemnot bei Asthmatikern beschrieben. Schwere Nebenwirkungen bleiben jedoch sehr selten und sind aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Adenosin selbstlimitierend (Bruchhausen et al. 1993; Vallbracht und Kaltenbach 2006; Lewalter und Lüderitz 2010).

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Patientenkollektiv der PERFECT-Studie

Für die vorliegende Dissertation wurde das Patientenkollektiv der PERFECT-Studie verwendet. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte und doppelt-verblindete klinische Phase III Studie. Einschlusskriterien der Studienpatienten sind eine Koronararterienkrankung (KHK) nach Myokardinfarkt mit Indikation für eine Bypass-Operation (CABG), das Vorhandensein eines hypokinetischen, hypoperfundierten Myokardareals innerhalb des linken Ventrikels, eine reduzierte LVEF (25-50%) und ein Alter zwischen 18 und 79 Jahren. Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte eine komplette Vaskularisation mittels CABG. Zur Beurteilung des Coronarstatus erhielt jeder Patient im Screening zum Zeitpunkt $T = -7$ bis $T = -1$ eine Herzkatheteruntersuchung. Stenosegrade in LMCA, RIVA, RCX und RCA $\geq 50\%$ wurden dabei als kritische behandlungsbedürftige Stenose gewertet. Die Lokalisation und Definition des Infarktareals erfolgte ebenfalls zum Zeitpunkt $T = -7$ bis $T = -1$ mittels Cardio-MRT. Als Infarkt wurden akinetische, hypokinetische und minderperfundierte Myokardsegmente gewertet. Nicht in die Studie miteinbezogen wurden Patienten mit einer Notfall-Bypass Operation, Herzklappenfehlern, Arrhythmien, Herzinfarkte, die länger als zwei Wochen zurückliegen, Malignomen, degenerativen neurologischen oder anderen schweren organischen Erkrankungen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte von September 2009 bis Juni 2015 in sechs verschiedenen Studienzentren. (Deutsches Herzzentrum Berlin, Medizinisches Hochschule Hannover, Universitätsmedizin Rostock, Herz-und Diabeteszentrum Bad Oeynhausen, Herzzentrum Leipzig) Von den so rekrutierten 119 Patienten wurden 82 in die Studie

eingeschlossen und in eine Placebo- und eine Behandlungsgruppe unterteilt. Zwei weitere Patienten wurden nachträglich aufgrund mangelnder Übereinstimmung mit den Studienkriterien ausgeschlossen, sodass im Verhältnis 1:1 40 Patienten als Behandlung eine Injektion von autologen CD 133⁺ Knochenmarksstammzellen (0,5-5ml x 10⁶ CD133⁺ BMSC in Kochsalzlösung + 10% autologes Serum) und 40 Patienten eine Placebolösung (5 ml Kochsalzlösung + 10% autologes Serum) erhielten. Die Stammzellen wurden vor Bypassanlage zwischen den Zeitpunkten T = -2 und T = -1 durch eine Beckenkampunktion und Aspiration von 150-200ml Knochenmark gewonnen. Aus diesem Aspirat wurden die Stammzellen entsprechend Ihres CD 133⁺-Antigens durch ein automatisiertes antikörperbasiertes immunhistochemisches Verfahren (CliniMACS) von der Firma Miltenyi Biotec GmbH separiert. Die Stammzellen bzw. die Placebolösung wurden intraoperativ, während der zur Bypassanlage durchgeführten Thorakotomie, in die Segmente der Infarktgrenzregion injiziert. Die Anlage eines CABG erfolgte sowohl in der Behandlungs- als auch der Placebogruppe. Da 4 Patienten während der CABG Anlage eine zu geringe Stammzelldosis erhielten und für weitere 19 Patienten keine MRT-Follow-Up Untersuchungen vorhanden sind, besteht die finale Population aus 58 Patienten (Steinhoff et al. 2017).

Bei 35 von diesen Patienten handelt es sich um Responder, die 180 Tage nach CABG-Operation und intraoperativer Stammzelltransplantation oder Placebogabe eine zur Basislinie um 5% erhöhte LVEF aufwiesen. Die anderen 23 Patienten ohne LVEF Verbesserung wurden als sogenannte Non-Responder bezeichnet (Steinhoff et al. 2017).

2.2.2 Patientenkollektiv der Dissertation

In diese Dissertation wurden alle Patienten der PERFECT-Studie einbezogen, bei denen eine erfolgreiche MRT-Bildgebung zum Zeitpunkt T 0 und T 180 stattfand und deren MRT-Aufnahmen archiviert wurden. Aufgrund nicht oder nur für den Zeitpunkt T 10 durchgeführter MRT-Folgeuntersuchungen ergibt dies einen Datensatz von 49 Patienten, für die Kardio-MRT Aufnahmen zu den Zeitpunkten T 0 und T 180 vorliegen. Wegen Bildartefakten, die eine objektive semiquantitative Auswertung nicht möglich machten, stand letztendlich ein Kollektiv von 46 Patienten (n = 46) zur Verfügung.

Die erste Unterteilung der 46 Patienten erfolgte in Anlehnung an die Perfect-Studie anhand der LVEF, als Prädiktor für die Leistungsfähigkeit und Pumpkraft des Herzens. Entsprechend wurden alle Patienten, die nach einem halben Jahr (t180) eine um $\geq 5\%$ verbesserte LVEF aufwiesen, als Responder und Patienten mit einer $\leq 5\%$ verbesserten oder verschlechterten LVEF als Non-Responder bezeichnet. Bei den in Rahmen der Dissertation ausgewerteten Patienten handelt es sich um 28 Responder und 18 Non-Responder (siehe Abb. 2).

Des Weiteren erfolgte eine Unterteilung der Patienten nach der Behandlung in eine mit CD133⁺-Knochenmarksstammzellen (0,5-5ml x 10⁶ CD133⁺ BMSC in Kochsalzlösung + 10% autologes Serum) behandelte Verum- und eine Placebogruppe, die lediglich eine NaCl-Injektion (5 ml Kochsalzlösung + 10% autologes Serum) in die betroffenen Segmente der Infarktgrenzregion erhielt. Als Infarkt wurden alle Myokardsegmente gewertet, die während des Screenings der Patienten vom Zeitpunkt T = -7 bis T = -1 im Cardio-MRT akinetisch, hypokinetisch oder minderperfundierte waren. Intraoperativ erfolgte in die entsprechenden Segmente die Injektion einer Stammzell- oder Placebolösung. Bezüglich der Lokalisation orientierte sich der durchführende Chirurg an den im Screening angefertigten Kardio-MRT Bildern. Die Anlage eines Bypasses (CABG) erfolgte in beiden Gruppen. Von den 46 untersuchten Patienten handelte es sich um 23 mit CD133⁺-Knochenmarksstammzellen behandelte und um 23 Placebo-Patienten (siehe Abb. 2).

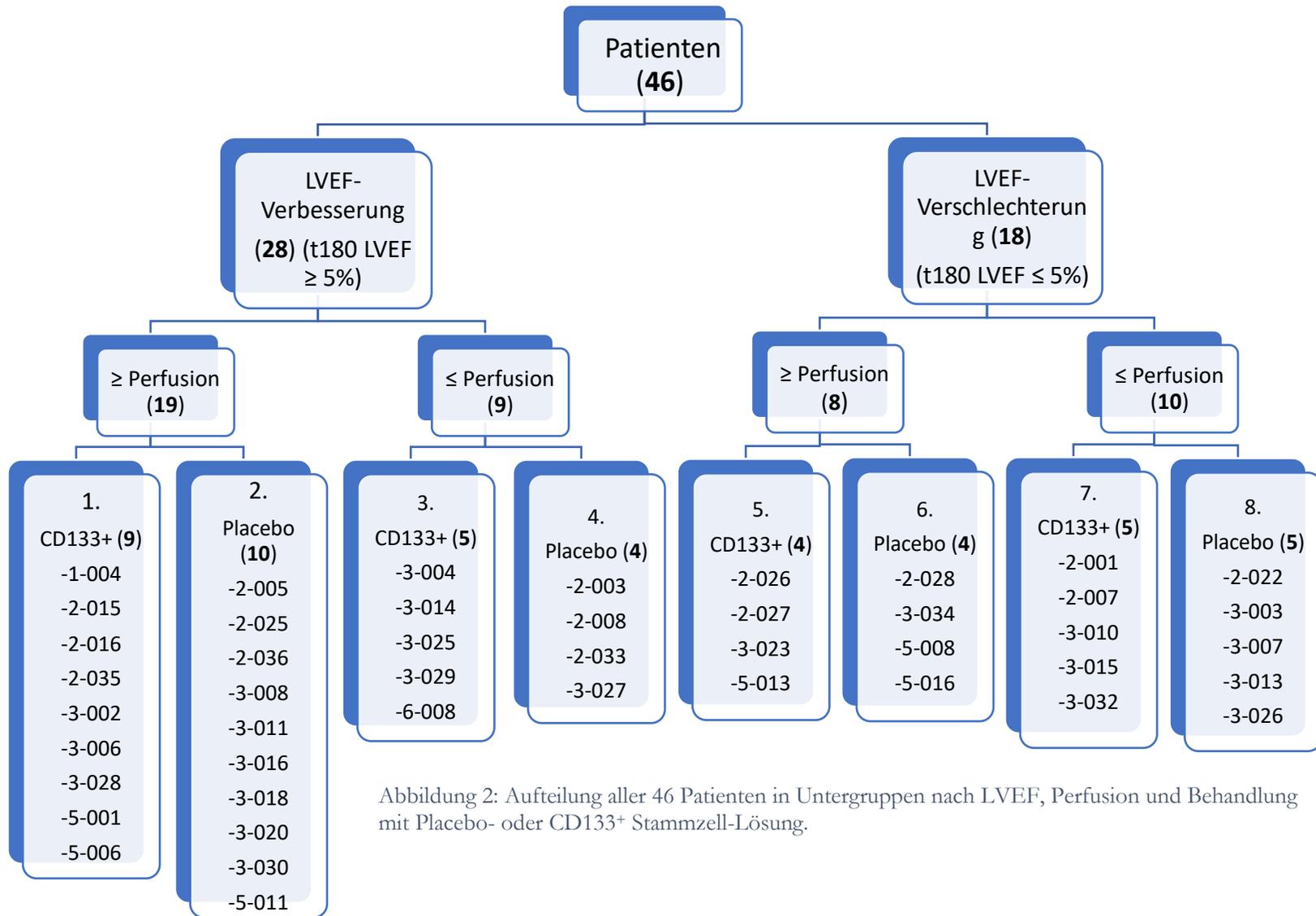


Abbildung 2: Aufteilung aller 46 Patienten in Untergruppen nach LVEF, Perfusion und Behandlung mit Placebo- oder CD133+ Stammzell-Lösung.

2.3 MRT-Bildauswertung

2.3.1 Bildgebung

Die Bildgebung erfolgte mit Hilfe von 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (MRT) an fünf verschiedenen Standorten innerhalb Deutschlands. Im deutschen Herzzentrum Berlin und dem UKE Hamburg wurden Geräte des Typs Achieva der Firma Phillips, in der MHH und dem Uni-Klinikum Rostock Geräte des Typs Avanto der Firma Siemens und im Herzzentrum Leipzig Geräte des Typs Intera der Firma Phillips genutzt. Es wurden TrueFISP Sequenzen für die First-Pass-Perfusion Stress-Untersuchung im MRT verwendet. Als Stressor wurde Adenosin, als Kontrastmittel Gadolinium-haltiges Kontrastmittel eingesetzt. Dabei wurden den Patienten zur pharmakologischen Belastung mittels eines Perfusors Adenosin in einer Dosierung von 140 µg/kg Körpergewicht und Minute verabreicht. Ab der dritten Minute nach Beginn der Adenosingabe erfolgte die intravenöse Gabe von 0,075 mmol Gadolinium DTP/kg Körpergewicht mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 3-4 ml/s. Bei den für die Studie verwendeten Präparaten handelt es sich um die hochmolaren Kontrastmittel Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin. Des Weiteren sind alle MRT-Untersuchungen der Studie EKG-getriggert. Das bedeutet, dass die Sequenz 40-50 Bilder der gleichen anatomischen Schicht zu unterschiedlichen Zeitpunkten eines Herzzyklus akquiriert, die dann zu je einem Bild gemittelt werden. Dadurch werden MRT-Aufnahmen ohne Bewegungsartefakte ermöglicht. (Nitz 2007) Bei den MRT-Bildern selbst handelte es sich um Kurzachsen-Aufnahmen in drei verschiedenen Schnittebenen (basal, mittventrikulär und apikal).

Insgesamt wurde für jeden Patienten der PERFECT-Studie ein Verlauf mit MRT-Aufnahmen zu drei Zeitpunkten angefertigt (T-7 bis T-1; T10; T180). Für diese Dissertation wurden die Untersuchungen zum Zeitpunkt T = -7 bis T = -1, vor CABG-Anlage und Stammzelltransplantation sowie die Bilder zum Zeitpunkt T180, ein halbes Jahr nach Bypassanlage und Behandlung mit einer Stammzell- oder Placebo-Suspension ausgewertet (Steinhoff et al. 2017). Zur besseren Veranschaulichung der Zeitunterschiede wird die erste MRT-Aufnahme, die vor CABG-Anlage und Stammzelltransplantation zwischen den Zeitpunkten T = -7 bis T = -1 durchgeführt wurde, in der folgenden Dissertation als MRT-Aufnahme zum Zeitpunkt T = 0 bezeichnet.

2.3.2 Semiquantitative Perfusionsauswertung

Die Auswertung der MRT-Bilder erfolgte mit Hilfe der Medis Suite Version 2.1.12.6. (Medis medical imaging systems bv, Leiden, NL) Bei dem im Grundprogramm der Medis Suite verwendeten Tool zur Perfusionsauswertung handelt es sich in beiden Fällen um Q-Mass 8.1.

Bearbeitet wurden die Bilder auf zwei Computern ausgestattet mit den Betriebssystemen Windows 7 und Windows 10 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

Für die semiquantitative Perfusionsauswertung wurde zunächst in den Bildserien eine basale, eine mittventrikuläre und eine apikale Schicht zur Bearbeitung ausgewählt. Alle Schichten verlaufen in der Transversalebene (Kurzachse) und zeigen ein komplettes Schnittbild des Herzens. Die Auswahl der einzelnen Schnittebenen erfolgte anhand anatomischer Gegebenheiten. Während die basale Schicht die Herzbasis unterhalb des Ausflusstraktes abbildet, zeigt die mittventrikuläre einen Schnitt durch die Ventrikel auf Höhe der Papillarmuskeln und die apikale einen Schnitt nahe des apex cordis. Jede dieser Schnittebenen umfasst je nach Patient 50 bis 70 Bilder, die einzeln segmentiert wurden. Das bedeutet, ausgehend von einem Referenzbild, das den linken Ventrikel während des Anflutens des Kontrastmittels während des First-Pass zeigt, dass durch die beginnende Kontrastierung die Grenzen des linken Ventrikels gut erkennbar sind. Auf diesen wurden manuell die endo- und epikardiale-Kontur eingezeichnet. Wie der Name vermuten lässt, stellt die endokardiale-Kontur die Grenze zwischen dem durch den First-Pass des kontrastmittelangereicherten Blutes stark erhellten Lumen des linken Ventrikels und dem noch nicht vom Kontrastmittel perfundierten Myokard und die epikardiale-Kontur den Übergang zwischen Myokard und epikardialem Fettgewebe dar. Anschließend ließen sich die im Referenzbild eingezeichneten Konturen vom Medis-Programm auf alle restlichen Bilder der Schicht übertragen. Da es trotz EKG-Triggerung, durch Atmung im Verlauf des Bildstapels zu Lageveränderungen des Herzens kam, mussten die Konturen für die anderen Bilder der Schicht manuell angepasst werden. Das Ergebnis dieser Segmentierung war eine Abgrenzung des Myokards durch die beiden eingezeichneten Konturen gegenüber den umliegenden Strukturen.

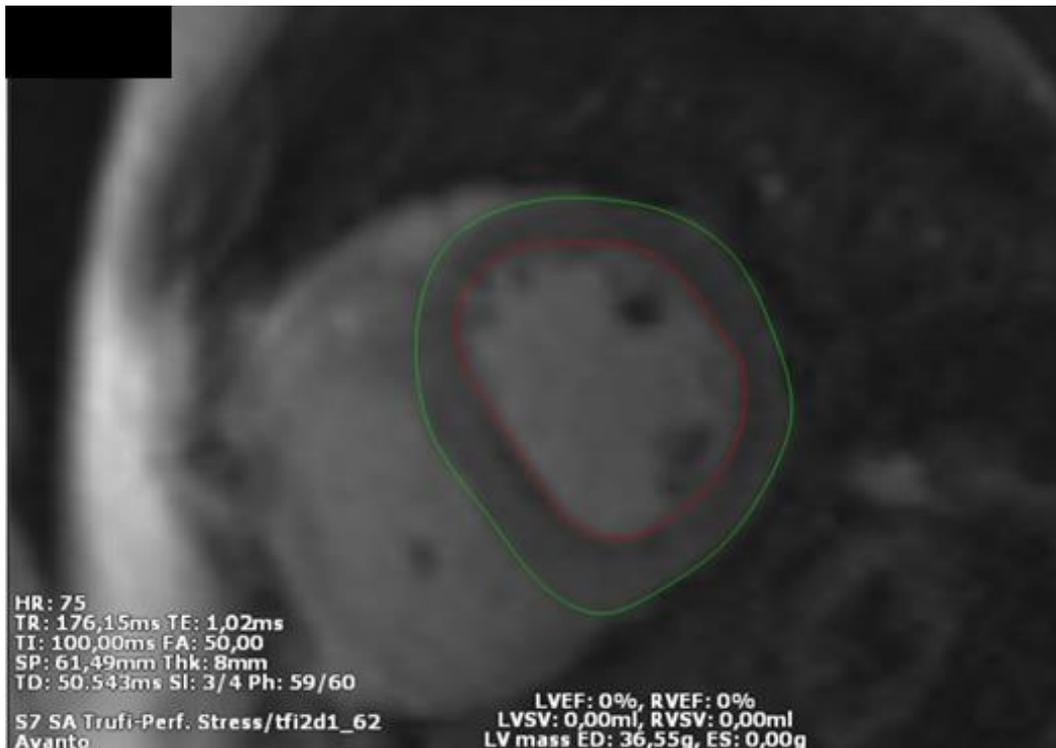


Abbildung 3: Mitventrikulärer Kurz-Achsen-Schnitt der Adenosin-First-Pass-Perfusions-MRT des Patienten 2-003 (Responder) mit Markierung des Myokards des linken Ventrikels durch Einzeichnung der roten endokardialen und grünen epikardialen Kontur.

Als nächstes wurde das Myokard des linken Ventrikels in Anlehnung an das 17 Segment-Modell der American Heart Association (AHA) mit Hilfe von Medis-Suite im Kurzachsenschnitt in 16 Segmente unterteilt, die das Myokard in der basalen und mittventrikulären Schnittebene in je sechs und in der apikalen Schnittebene in vier Segmente trennen.

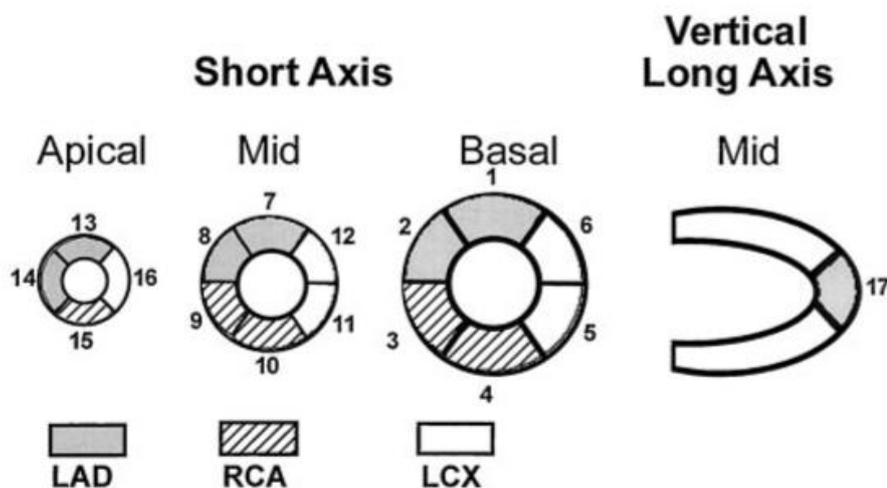


Abbildung 4: Zuordnung der 17 Myokardsegmente zu den Versorgungsgebieten des Ramus interventricularis anterior (LAD = left anterior descending), der Arteria coronaria dextra (RCA = right coronary artery) und des Ramus circumflexus (LCX = circumflex coronary artery) (Cerqueira et al. 2002) Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Herrn Weissmann.

Die Bestimmung der Segmentgrenzen erfolgte dabei anhand der anatomischen Grenzen durch Festlegen eines Referenzpunktes, der sich im anterioren Septum am Übergang zwischen rechtem und linkem-Ventrikel befindet. Ausgehend von dem sich rechts vom Referenzpunkt liegenden Segment, nummerierte das Programm basal beginnend die Segmente entgegen dem Uhrzeigersinn. Um eine noch differenziertere Auswertung zu ermöglichen, wurden die einzelnen Segmente in einen endo- und einen epikardialen-Ring unterteilt, deren Grenze eine parallele zwischen der endo- und der epikardialen Kontur befindliche Mittellinie ist. Diese Unterteilung erfolgte jedoch rechnerisch durch das Programm Medis-Suite, nicht durch die manuelle Einzeichnung einer sichtbaren Mittellinie. Dadurch ergaben sich für die Auswertung insgesamt 32 Segmente pro Schicht.

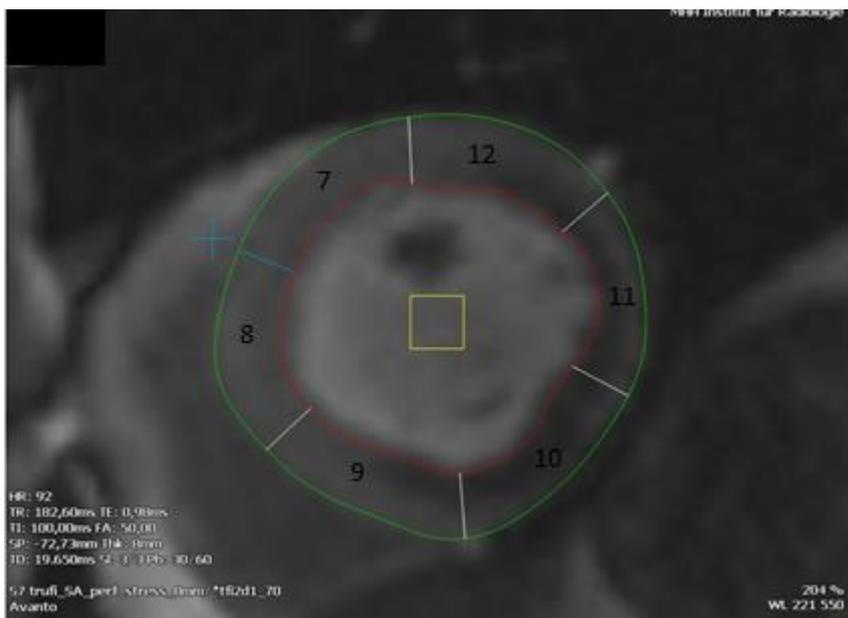


Abbildung 5: Mitventrikulärer Kurz-Achsen-Schnitt der Adenosin-First-Pass-Perfusions-MRT des Patienten 2-033 (Responder) mit Segmenteinteilung entsprechend des 16-Segment-Modells. Die Nummerierung der Segmente erfolgte beginnend vom Referenzpunkt (blaues Kreuz) aus entgegen dem Uhrzeigersinn. In den Segmenten 9-12 ist makroskopisch ein endokardialer Perfusionsdefekt zu erkennen.



Abbildung 6: Segmentbezogene Darstellung der endokardialen Perfusion des Patienten 2-033 entsprechend des 16-Segment-Modells mit Schwerpunkt des Perfusionsdefizits in den Segmenten 3,9 und 15.

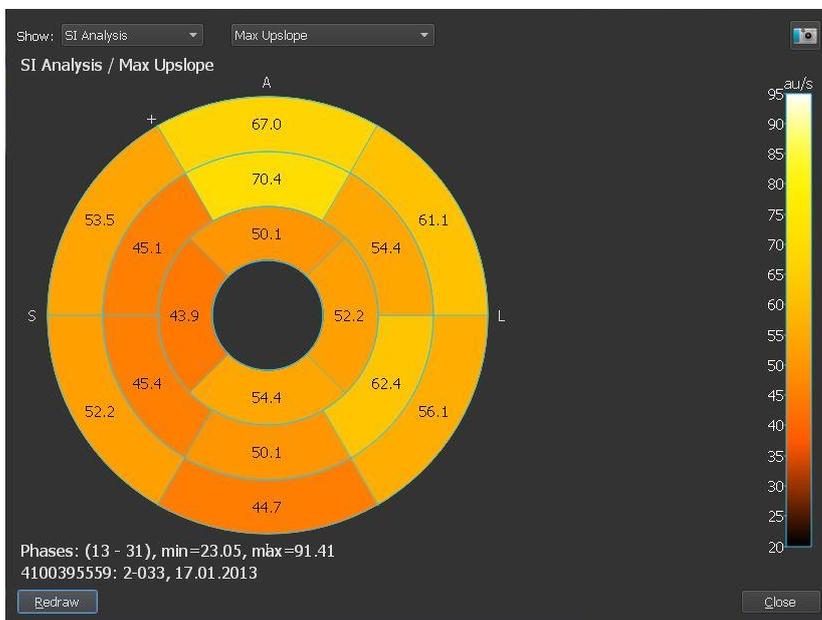


Abbildung 7: Segmentbezogene Darstellung der epikardialen Perfusion des Patienten 2-033 entsprechend des 16-Segment-Modells ohne signifikantes Perfusionsdefizit.

Des Weiteren befindet sich in der Mitte des linken Ventrikels eine von einer gelben Linie begrenzte quadratische ROI (Region of Interest). Sie dient zur Bestimmung der Kontrastmittelinintensität des Blood-Pools, die aus dem Gebiet des umrandeten Quadrates als Mittelwert der Signalintensität bestimmt wird. Die Grenzen der ROI müssen dabei nicht manuell eingezeichnet werden. Die ROI ist in jedem Bild gleich groß und wird automatisch vom Medis-Programm im Mittelpunkt der endokardialen Kontur platziert, sodass die Intensität des Blood-Pools nicht durch das Anschneiden von Papillarmuskeln verfälscht werden kann.

An die Segmentierung schloss sich die Berechnung der Perfusionswerte für jedes einzelne Segment an. Der für die Berechnung ausgewählte Startpunkt TO entspricht der Basislinie, also dem im Myokard gemessenen Signal vor Anflutung des Kontrastmittels. Der ausgewählte Endpunkt TEND, stellt hingegen den Zeitpunkt der maximalen Kontrastmittelaufnahme des Myokards dar. Deshalb wurden lediglich für den Zeitraum TO bis TEND für jedes der 32 Segmente die Amplitude, die Zeit bis zum Erreichen der Amplitude, der maximale und der relative Upslope bestimmt. Die Aufnahmen des Bildstapels vor dem First-Pass-des Kontrastmittels und nach Erreichen der maximalen Kontrastmittelaufnahme wurden also nicht in die Auswertung miteinbezogen.

Anhand des Beispiels von Patient 2-033 wird sehr gut deutlich, dass eine semiquantitative Bildauswertung im Vergleich zu einer visuellen Betrachtung zu genaueren Ergebnissen kommen kann. Während im midventrikulären Schnitt bei Patient 2-033 in den Segmenten 9-12 ein endokardiales Perfusionsdefizit zu erkennen ist (siehe Abb. 5), zeigt sich in der semiquantitativen Auswertung der endokardialen midventrikulären Segmente bei Betrachtung des max. Upslopes, dass vor allem in Segment 9 ein Perfusionsdefizit besteht. Die Perfusion ist trotz visuell anderer Wahrnehmung in den Segmenten 10-12 nicht relevant vermindert (siehe Abb. 6). Bei Betrachtung der epikardialen Segmente stimmen die visuelle Auswertung und die semiquantitative Bestimmung des max. Upslopes in Ihrer Aussage überein (siehe Abb. 5 und 7).

2.3.3 Semiquantitative und quantitative Perfusionsmessung

Im klinischen Alltag erfolgt die Auswertung von MR-Perfusionsuntersuchungen meist qualitativ. Das bedeutet, die MRT-Aufnahmen werden rein visuell ausgewertet und hierbei durch relative Kontrastunterschiede zwischen den Myokardregionen auf Lokalisierung und Ausdehnung von Ischämien und Infarkten geschlossen (Nagel 2002; Shehata et al. 2014). In der Wissenschaft hingegen kommen immer häufiger semiquantitative oder quantitative Verfahren in der Bildauswertung zum Einsatz. Hierbei handelt es sich um halb- oder vollautomatische Bildverarbeitungsprogramme, die beobachterunabhängige und reproduzierbare Messungen ermöglichen sollen. Ein weiterer wichtiger Aspekt der computerbasierten Auswertung ist die bessere Vergleichbarkeit von Patienten und Folgestudien, indem die Perfusion in Zahlen ausgedrückt werden kann (Shehata et al. 2014). Generell wird dabei zwischen einem semi-quantitativen Verfahren, wie es in dieser Dissertation verwendet wurde, und einer quantitativen Auswertung unterschieden.

Die quantitative MRT-Perfusionsmessung ermöglicht eine absolute Bestimmung des realen kardialen Blutflusses in ml/min/g (Syed et al. 2015). Dies gelingt durch den Einsatz von verschiedenen Tracer-Kinetik-Modellen, die mit Hilfe von geringen Kontrastmitteldosen und T1-

gewichteten Gradienten-Echo-Sequenzen eine lineare Korrelation der Signalintensitätszeit-Kurven (SI-Kurven) mit dem Kontrastmittelbolus ermöglichen. Dadurch lässt sich aus der Signalintensitäts-Kurve eines Myokardabschnitts die Durchblutung in ml/min/g berechnen (Nagel 2002). Grundannahme dieser Berechnung ist, dass sowohl der Blood-Pool des linken Ventrikels als auch das Myokardium ein linear verhaltendes unveränderliches System bilden. Nach Injektion des Kontrastmittels erfolgt also sowohl im Blood-Pool als auch im Myokard eine lineare Impulsantwort. Dieses Prinzip wird als sogenannte lineare Systemtheorie bezeichnet. Nach ihr ist die Signalintensitätskurve einer Geweberegion die lineare Antwort auf den zuvor injizierten Kontrastmittelbolus (Lee and Johnson 2009; Jerosch-Herold et al. 1998; Nagel 2002). Basierend auf dieser Annahme entwickelten Jerosch-Herold et al. die sogenannte Fermi-Funktion. Hierbei handelt es sich um eine mathematische Gleichung zur Deskription der Gewebeimpulsantwort (Jerosch-Herold et al. 1998; Lee and Johnson 2009; Nagel 2002). Sie stellt entsprechend der linearen Systemtheorie die Gewebekurve als Faltungsintegral der arteriellen Inputfunktion dar. Die arterielle Inputfunktion als Ausgangspunkt für die Berechnung der Gewebeimpulsantwort ist die Signalintensitätskurve für eine Region in der Mitte des linken Ventrikels. Damit ist die arterielle Inputfunktion ein direktes Maß für den ventrikulären Blutfluss. Anhand von ihr kann mit Hilfe der Fermi-Funktion berechnet werden wie viel Kontrastmittel sich zu einem definierten Zeitpunkt in einer Myokardregion befindet (Nagel 2002). Mittlerweile ist die quantitative MRT-Perfusionsmessung in Wissenschaft und Forschung ein anerkanntes und bewährtes Verfahren. Mehrere Studien zeigten in Tierexperimenten in denen mikroskopisch eine histologische Beurteilung von Ischämie in myokardialen Segmenten erfolgte eine gute Korrelation mit zuvor angefertigten quantitativen MRT-Perfusionsaufnahmen (Cullen et al. 1999; Wilke et al. 1997; Jerosch-Herold et al. 1998; Nagel 2002; Lee and Johnson 2009; Ritter et al. 2006). Ritter et al. (Ritter et al. 2006) konnten sogar zeigen, dass mittels des Dual-Bolus Verfahrens auch unter Adenosin-Stress eine genaue quantitative Perfusionsbestimmung in einem gesunden Patientenkollektiv möglich ist. Dennoch unterliegt die quantitative Perfusionsmessung mehreren Limitationen. So konnten Schmidt et. Al zeigen, dass eine Dispersion des Kontrastmittelbolus die Ergebnisse der quantitativen Perfusionsmessung beeinflusst. In ihrer Studie wurde durch eine sich hinter der Koronararterienbifurkation befindliche Stenose der Myokardiale Blutfluss um 16.1% überschätzt, während die Myokardiale Perfusionsreserve um 7.5% unterschätzt wurde (Schmidt et al. 2013). Aus diesem Grund kam für die Bildauswertung innerhalb dieser Dissertation ein quantitative Verfahren nicht in Frage. Für ein Kollektiv aus Patienten die multiple Koronarstenosen an unterschiedlichen Lokalisationen aufweisen und unterschiedlichen koronaren Bypassoperation unterzogen worden sind, ist es nicht möglich, durch eine einzelne

mathematische Formel die myokardiale Perfusion adäquat und fehlerfrei zu bestimmen. Aus diesem Grund erfolgte in dieser Arbeit die Perfusionsanalyse semiquantitativ.

Bei der semiquantitativen-MRT-Perfusionsmessung werden sogenannte Signalintensitäts-Zeit-Kurven ermittelt. Diese dienen der Darstellung der Myokardperfusion, sind jedoch nicht mit dem kardialen Blutfluss gleichzusetzen. Sie korrelieren zwar mit der Perfusion in dem betrachteten Myokardsegment, es lassen sich aber aus ihnen keine absoluten Werte wie z. B. der Blutfluss in ml/min/g bestimmen (Syed et al. 2015). Semiquantitative Analysen erlauben lediglich relative Aussagen darüber, wie sich die lokale Perfusion im Vergleich zu einem anderen Segment verhält, ohne dies als Blutfluss zu beziffern. Semiquantitative Perfusionsparameter werden aus diesem Grund wie z.B. in dieser Dissertation in einer „Willkürlichen Einheit“ arbitrary unit (au) angegeben. (Nagel 2002). Dennoch hat die semiquantitative Perfusionsmessung in der MRT-Perfusions-Bildgebung einen hohen Stellenwert. Grund dafür sind neben der Einfachheit des Verfahrens seine Genauigkeit. So konnten z. B. van Dijk et al. (van Dijk et al. 2017) in einer Meta-Analyse von 23 Stress-MRT-Perfusionsanalysen in der Beurteilung von Patienten mit signifikanter KHK für die semiquantitative Perfusionsmessung eine höhere diagnostische Genauigkeit in der Gebietszuordnung nachgewiesen werden. Möglicherweise gerade aufgrund der Tatsache, dass sie weniger komplex und fehleranfällig als die quantitative Perfusionsmessung ist. Die semiquantitative Perfusionsmessung ist nämlich im Gegensatz zur quantitativen weitgehend unabhängig von Modelannahmen. Anstatt einer mathematischen Funktion, die in einem geschlossenen System anhand der Menge des den linken Ventrikel durchströmenden Kontrastmittels die absolute Perfusion des Myokards berechnet, handelt es sich um eine relative Bestimmung von kardialer Perfusion. Sie basiert auf der Ermittlung von Signalintensitäts-Zeit-Kurven für die verschiedenen Myokardabschnitte. Bei diesen handelt es sich um die graphische Darstellung der Kontrastmittelaufnahme, die gegen die Zeit aufgetragen wurde (siehe Abbildung 9). Sie geben also die Hyperintensität eines Myokardabschnittes auf der betrachteten MRT-Aufnahme als Mittelwert an. Eine Signalintensitäts-Zeit-Kurve eines myokardialen Segmentes ist im Grunde genommen also die computerbasierte Darstellung der Hyperdensität aller sich in der MRT-Aufnahme im Bereich des Segments befindlichen Voxel. Für die Darstellung von Perfusion sind jedoch nicht nur die reinen Signalintensitäts-Zeit-Kurven, sondern auch verschiedene Parameter dieser, wie z. B. die Steigung relevant. Die in diese Dissertation eingeflossenen Perfusionsparameter werden im folgenden Abschnitt definiert. (Nagel 2002).

2.3.4 Perfusionsparameter der Signalintensitäts-Zeit-Kurven

Die in dieser Dissertation ermittelten Signalintensitäts-Zeit-Kurven sind in Form der Perfusionsparameter Amplitude, maximaler Upslope, relativer Upslope und Time-to-Max. in die Auswertung eingeflossen.

Amplitude (AMP) [au]:

Die Amplitude gibt den maximalen Wert der Signalintensitäts-Zeit-Kurven eines myokardialen Segments gemessen in arbitrary unit (au) an, der während „first-pass“ Perfusion durch die Einwaschung des Kontrastmittels in das Myokard erreicht wird.

Zeit bis zum Erreichen des Maximums (Time-to-Max.) [s]:

Zeit bis zum Erreichen des maximalen Werts (Amplitude) der Signalintensitäts-Zeit-Kurven während der Einwaschphase des Kontrastmittels in das Myokard in Sekunden.

Maximaler Anstieg (Max. Upslope) [au/s]:

Maximaler Anstieg (=steilste Steigung) der Signalintensitäts-Zeit-Kurve während der Einwaschphase des Kontrastmittels in das Myokard, gemessen in arbitrary unit pro Sekunde (au/s).

Relativer Anstieg (Rel. Upslope) [%]:

Maximaler Anstieg (=steilste Steigung) der Signalintensitäts-Zeit-Kurve während der Einwaschphase des Kontrastmittels in das Myokard im Bezug zum Anstieg der Signalintensitäts-Zeit-Kurve im Blood-Pool des linken Ventrikels in Prozent.

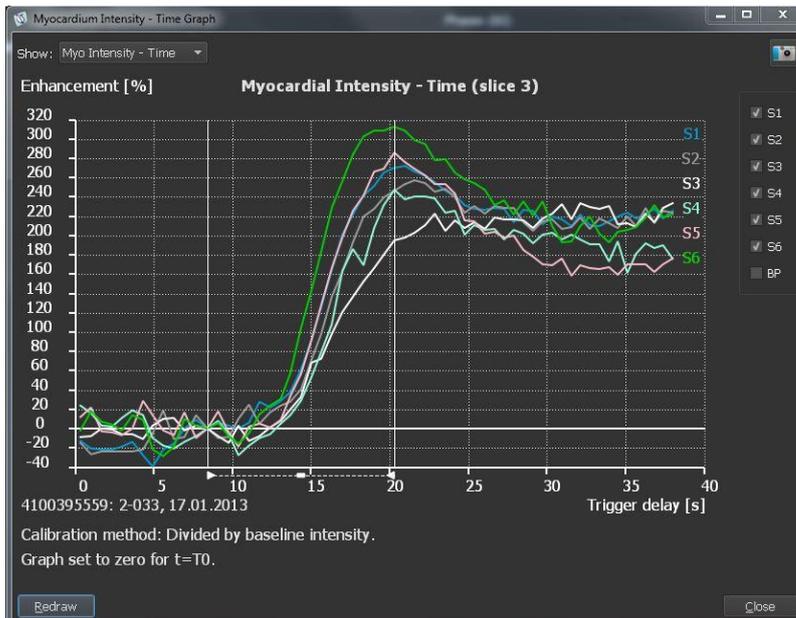


Abbildung 8: Signalintensitäts-Zeit-Kurven des Patienten 2-033 für die Segmente S1-S6.

2.4 Statistik

2.4.1 Berechnung der Mittelwerte, Standardabweichung und Delta

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von „Microsoft Excel“ (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Dabei wurden die aus den Signalintensitätskurven von Medis-Suite berechneten Perfusionsparameter (Amplitude, Time to Max, max. Upslope und rel. Upslope) für jedes einzelne der 16 Myokard-Segmente eines Patienten sowohl für das endo- als auch das epikardiale Myokard in Excel kopiert und ein Mittelwert für jeden einzelnen dieser acht Parameter eines Patienten gebildet. Das bedeutet, dass die Perfusion für jeden Patienten in einem einzigen von den 16 Myokard-Segmenten durch acht Zahlenwerte ausgedrückt wird (siehe Tabelle 1). Dies gilt sowohl für die Erst-(T₀) und die Folgeuntersuchung(T₁₈₀). Anschließend wurden die Mittelwerte des endo- und epikardialen Peaks und max. Upslopes durch Berechnung des Delta (=Differenz) mit den Mittelwerten der Folgeuntersuchung verglichen, um eine Veränderung der Perfusion des Myokards zu beurteilen. Weil ein Vergleich der Mittelwerte aller Segmente zwischen den Patienten jedoch nur ein ungenaues Bild zeichnet, da er alle Segmente, ob vom Infarkt betroffen und behandelt oder nicht erfasst, wurden zusätzlich für jeden Patient die Mittelwerte, die nur die mit Stammzellen oder Placebolösung behandelten Segmenten enthalten gebildet und mit den entsprechenden Mittelwerten der Folgeuntersuchung durch die Berechnung des Delta verglichen. Die mit Stammzellen oder Placebolösung behandelten Segmente sind identisch mit den vom Infarkt betroffenen Myokardsegmenten. Grundlage für die Beurteilung der Infarktlokalisierung stellten die zum Zeitpunkt T = 0 angefertigten Kardio-MRT-Aufnahmen, in denen akinetische, hypokinetische und minderperfundierte Segmente als

Infarktareal gewertet wurden dar. Für die Auswertung wurde das Patientenkollektiv in Gruppen unterteilt. Die erste Einteilung erfolgte nach der LVEF in Responder (um 5% zur Basislinie erhöhte LVEF) und Non-Responder (keine um 5% zur Basisuntersuchung erhöhte LVEF) in zwei Gruppen, deren Perfusionsparameter miteinander verglichen wurden. Weiter wurde in der Auswertung eine Einteilung des Patientenkollektivs in eine Placebo- (Injektion von Placebolösung in Infarktsegmente) und eine CD133⁺-Treatment Gruppe (Injektion von CD133⁺ in Infarktsegmente) durchgeführt, deren Ergebnisse ebenfalls miteinander verglichen wurden. Für jede Gruppe wurden aus den Mittelwerten der einzelnen Patienten ein Gruppen-Mittelwert für die Perfusionsparameter (Amplitude, Time-to- maximum, max. Upslope, Rel. Upslope) gebildet. Dies erfolgte sowohl mit den Mittelwerten, die sich aus allen Segmenten eines Patienten bilden, als auch mit den Mittelwerten eines Patienten, die nur die behandelten Segmente (behandelt mit Stammzellen oder Placebo) erfassen. Des Weiteren wurden von den Mittelwerten aller einzelnen Patienten und der einzelnen Gruppen die Standardabweichungen bestimmt.

2.4.2 Berechnung des Signifikanzniveaus

Die Berechnung des Signifikanzniveaus erfolgte mit dem Programm „Statistica“ Version 13.3 (TIBCO, Palo Alto, CA, USA). Dazu wurde mit Hilfe von Quantil-Quantil-Plots eine Normalverteilung der Daten geprüft, die jedoch nicht vorlag. Aus diesem Grund erfolgte die Berechnung der statistischen Signifikanz mit dem Mann-Whitney-U-Test. Dabei wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant gewertet (Nullhypothese wird abgelehnt). Die Signifikanz wurde für die Perfusionsparameter (Amplitude, Time to Max., max. Upslope, Rel. Upslope) zum Zeitpunkt T0 und zum Zeitpunkt T180 zwischen der Gruppe der Responder und der Non-Responder, wie zwischen der CD133⁺ und der Placebo-Gruppe bestimmt.

Patienten-ID	1-004R															
Segmente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Amplitud epi First	102,3	120,1	132,2	150,6	124,1	89	117,3	122,7	134,7	96	113,3	118,7	112	134,2	137	115
Amplitude epi FU	146,1	98,5	111,3	110,7	103,5	168,3	143,4	165,3	170,3	141,7	94,8	121,1	148,8	173,7	133,6	128,9
Amplitude endo FIRST	142,5	126,5	136,3	125,3	136,7	146,7	115	120,5	113,6	112,2	107,3	116,2	144,1	130,2	121,2	138
Amplitude endo FU	146,5	149,6	137,2	119,8	120,1	149,5	137,3	148,3	136,6	128,6	104,1	112,1	155,3	179,4	161,9	151,2
Max. Upslope epi FIRST	20,1	26,7	23,8	37,6	25,4	18	17,5	16,2	18,6	22,3	16,4	20,3	23,6	26	40,2	31,8
Max. Upslope epi FU	48,3	41,2	35,6	32,2	32,1	42,4	43,9	46,5	42,5	40,5	27,4	34,5	39,8	53,6	36,6	34,1
Max. Ups. endo FIRST	35,3	28	25,1	24,3	30,2	36,8	18,8	17,8	13,5	16,5	15,8	21,5	26,9	15,3	26,1	27,4
Max. Ups. endo FU	45,4	35,3	35,9	28,6	32,8	40,4	35,5	40,9	35	38,2	28,5	25,9	42	50,5	47,6	36,3
Time to MU epi FIRST	3,2	3,2	11	9,2	23,8	12,6	13,7	5,5	21,5	24,6	14	8,6	33,6	37,8	42,3	25
Time to MU epi FU	4,8	5	5	5,3	16,5	6,3	5,1	5,2	5,3	5,2	5,6	5	5,2	6	6,2	6,7
Time to MU endo FIRST	3,2	3,2	5,5	20,9	6,8	3,2	3,2	3,2	18,5	21,3	21,5	5,6	25,9	26	34,3	32,4
Time to MU endo FU	4,7	4,9	6	5,4	6,5	4,9	5,3	5,5	6,4	5	5,5	5,3	5,2	5,8	5,1	5,4
Rel. Ups. epi FIRST	20,3	26,9	24	37,8	25,6	18,1	22,4	20,6	23,8	28,5	20,9	25,9	26,1	28,8	44,5	35,2
Rel. Ups. epi FU	11,6	9,9	8,6	7,8	7,7	10,2	20,1	21,3	19,5	18,5	12,6	15,8	12,9	17,3	11,8	11
Rel. Ups. endo FIRST	35,6	28,2	25,3	24,5	30,4	37,1	24	22,7	17,3	21,1	20,1	27,4	29,8	16,9	28,9	30,4
Rel. Ups. endo FU	10,9	8,5	8,6	6,9	7,9	9,7	16,2	18,7	16	17,5	13,1	11,9	13,6	16,3	15,4	11,7

Tabelle 1: Zeigt als Beispiel die für den Patienten 1-004 in allen 16-Myokardsegmenten erhobenen Perfusionsparameter (Amplitude, Time to Max, max. Upslope und Rel. Upslope) zum Zeitpunkt T0 (First) und für die Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt T180 (FU). Die Segmente mit einer grün markierten Nummer (4,5,10,11,15,16) sind die mit CD133+ oder Placebolösung behandelten Segmente.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

Von den im Rahmen der Dissertation gesichteten 49 MRT-Perfusionsuntersuchungen konnten aufgrund von nicht vorhandenen Verlaufskontrollen und Bildartefakten nur 46 Untersuchungen in die Auswertung einbezogen werden. Dabei wurden von 43 Patienten die Bilddateien in Bezug auf alle 16-Myokardsegmente ausgewertet, während bei den Patienten 3-034, 3-018 und 5-016 aufgrund der Bildqualität einzelne Myokardsegmente ausgeschlossen werden mussten (siehe Tab. A1 im Anhang). Von den 46 Patienten waren 28 Responder, die eine LVEF Verbesserung aufwiesen ($t180 \text{ LVEF} \geq 5\%$) und 18 Non-Responder ($t180 \text{ LVEF} \leq 5\%$). Neben der LVEF erfolgte eine weitere Einteilung der Patienten in eine 23 Personen umfassende Placebo- und eine aus 23 Patienten bestehende Verumgruppe, deren Mitglieder im Rahmen der PERFECT-Studie eine CD133⁺- Stammzelltransplantation erhielten. Unabhängig von der Einteilung nach LVEF oder Behandlung der Patienten wiesen 27 Patienten nach einem halben Jahr zum Zeitpunkt t180 eine Perfusionsverbesserung auf, während sich die Perfusion bei 19 Patienten verschlechterte (siehe Abb. 2). Aufgrund des Fehlens einer natürlichen Einheit wird die Signalintensität im folgenden Abschnitt in Form einer sogenannten „Willkürlichen Einheit“ arbitrary unit (au) dargestellt. Die Amplitude als höchster Wert der Signalintensität hat die Einheit arbitrary unit (au). Der maximale Upslope als steilste Steigung der Signalintensitäts-Zeit-Kurve hat die Einheit arbitrary unit pro Sekunde (au/s). Die Perfusion wird in Form von Box-Whisker-Plots veranschaulicht. Die Perfusionswerte finden sich auf der Y-Achse. Sie wurden gegenüber der Zeit in Tagen (t), die sich auf der X-Achse befindet, aufgetragen.

3.2 Amplituden Responder vs. Non-Responder

Die erste Unterteilung der 46 Patienten erfolgte in Anlehnung an die PERFECT-Studie anhand der LVEF, als Prädiktor für die Leistungsfähigkeit und Pumpkraft des Herzens. Entsprechend wurden alle Patienten, die nach einem halben Jahr (t180) eine um $\geq 5\%$ verbesserte LVEF aufwiesen, als Responder und Patienten mit einer $\leq 5\%$ verbesserten oder verschlechterten LVEF als Non-Responder bezeichnet. Bei den in Rahmen der Dissertation ausgewerteten Patienten handelte es sich um 28 Responder und 18 Non-Responder.

3.2.1 Alle Segmente

Abbildung 9 und 10 veranschaulichen in Form eines Box-Whisker-Plots die Perfusionsunterschiede zwischen allen Segmenten der beiden Gruppen anhand des Parameters der Amplitude. Hierbei handelt es sich um den maximalen Wert der Signalintensitäts-Zeit-Kurve, der während des „first-pass“ durch Einwaschen des Kontrastmittels in das Myokard erreicht wird. In die

Abbildungen 9 und 10 flossen sowohl die gesunden, als auch die vom Infarkt betroffenen Myokardsegmente ein. Abbildung 9 zeigt, dass bei den Respondern die Mittelwerte der Amplituden aller ausgewerteten Myokardsegmente vom Zeitpunkt T0 bis zum Zeitpunkt der Kontrolle (T180) epikardial um 16% und endokardial um 12,8% gestiegen sind (siehe Tab. 2). Die Non-Responder hingegen verschlechterten sich im selben Zeitraum epikardial um -2% und wiesen endokardial lediglich eine leichte Verbesserung um 2% auf. Bei den Werten in der Gruppe der Non-Responder handelte es sich um die geringsten in der Auswertung gemessenen Perfusionsveränderungen in der Dissertation. Des Weiteren stellte die gemessene Perfusionsverschlechterung um -2% den einzigen gemessenen Perfusionsrückgang zwischen dem Zeitpunkt T = 0 und T = 180 dar (siehe Tab. 2). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt T180 war statistisch signifikant (Siehe Tab. 6; Amplitude epi FU $p < 0,001$; Amplitude endo FU $p = 0,01$).

3.2.2 Behandelte Segmente

Die Abbildungen 11 und 12 stellen ebenfalls am Beispiel der Amplitude die Perfusionsunterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern dar. Im Gegensatz zu den Abbildungen 9 und 10 wurden hier allerdings nur die behandelten Myokard-Segmente berücksichtigt. Die Box-Whisker-Plots beziehen sich also nur auf die vom Infarkt betroffenen Segmente der Responder und Non-Responder, die in der PERFECT-Studie mit einer Injektionslösung behandelt wurden. Bei der Verumgruppe erfolgte diese Behandlung mit einer CD 133⁺-Stammzelllösung (0,5-5ml x 10⁶ CD133⁺ BMSC in Kochsalzlösung + 10% autologes Serum) während Patienten der Placebogruppe lediglich eine Kochsalzlösung injiziert wurde (5 ml Kochsalzlösung + 10% autologes Serum). Anschließend erfolgte bei jedem Patienten die Anlage eines Bypasses (CABG).

Auch bei den behandelten Segmenten der Infarktgrenzregion zeigte sich bei den Respondern vom Zeitpunkt T0 im Vergleich zur Kontrolle zum Zeitpunkt T180 eine epi- und endokardiale Verbesserung der Amplituden-Mittelwerte um jeweils 20,0% und 16,2%. Diese Verbesserung fiel damit in den mit Stammzellen oder Placebolösung behandelten Segmenten besser aus als die durchschnittliche Perfusionsverbesserung in allen Segmenten der Gruppe der Responder. Bei den Non-Respondern hingegen stagnierten im selben Zeitraum die Amplitudenmittelwerte. Epikardial betrug die Verbesserung 0,0% und endokardial 1,1% (siehe Tab. 2). Damit zeigte sich bei den Non-Respondern auch in den behandelten Segmenten keine Perfusionsverbesserung. Das Bild unterschied sich nicht zu der vorherigen Betrachtung aller Segmente. Die genannten Unterschiede zwischen der Gruppe der Responder und Non-Responder zum Zeitpunkt T = 180 waren für den epi- und endokardialen maximalen Upslope statistisch signifikant (siehe Tab. 7; Amplitude epi FU $p = 0,26$; Amplitude endo FU $p = 0,15$).

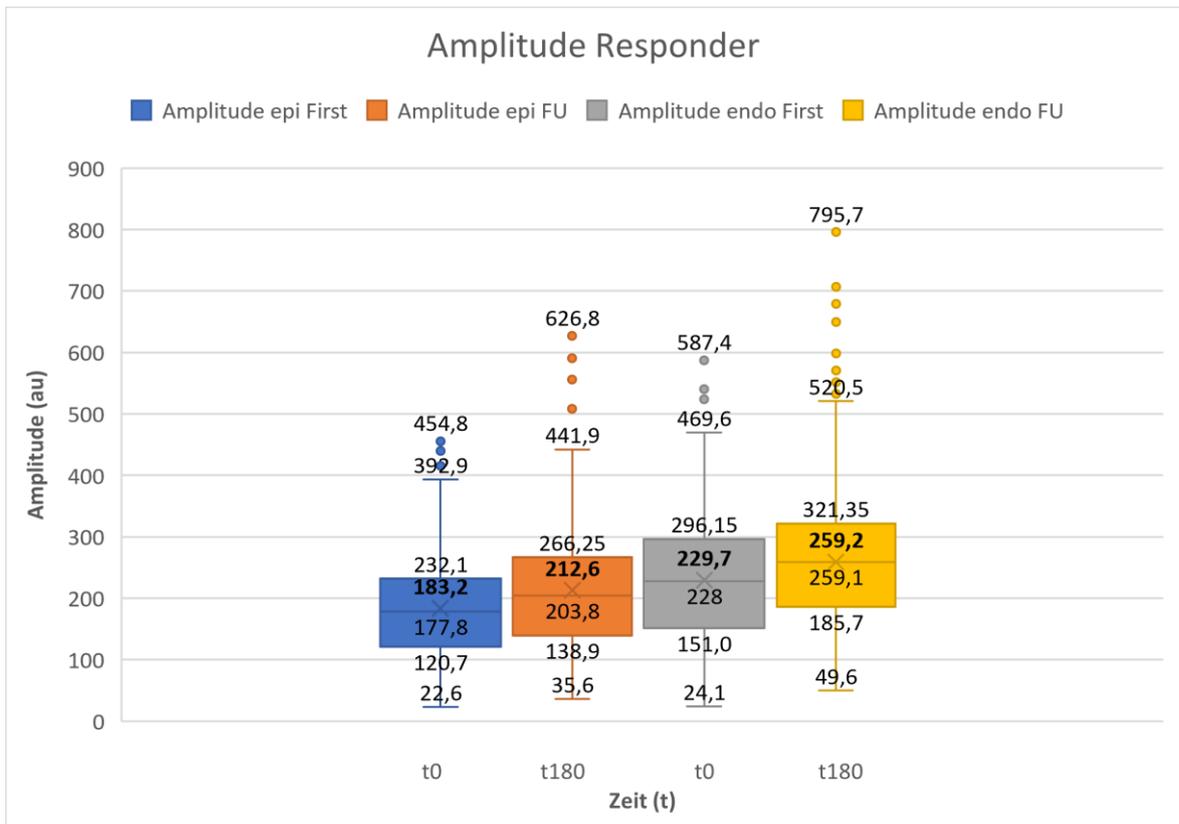


Abbildung 9: Epi- und endokardiale Amplituden aller Responder zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180(FU). Die „fett-gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Amplitude epi First $p = 0,52$; Amplitude epi Fu $p = 0,01$; Amplitude endo First $p = 0,37$; Amplitude endo FU $p = 0,01$).

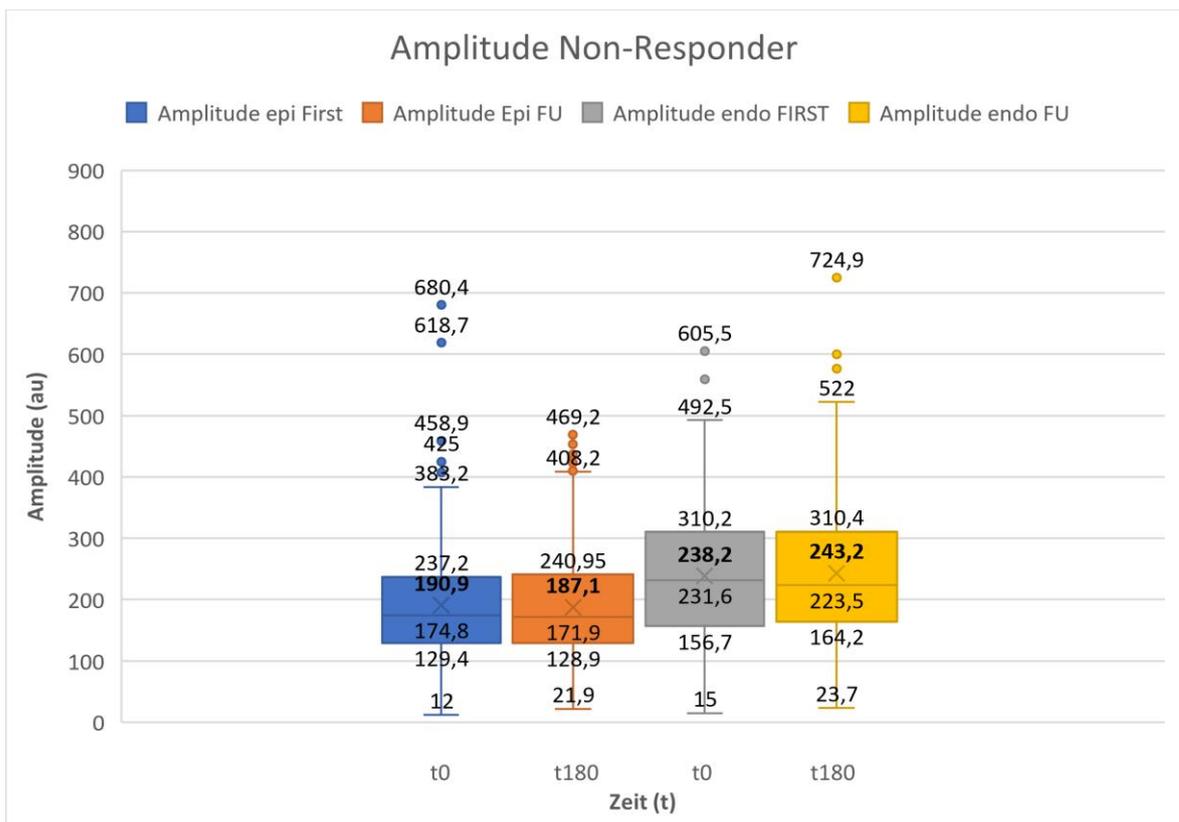


Abbildung 10: Epi- und endokardiale Amplituden aller Non-Responder zum Zeitpunkt T0(First) und zum Zeitpunkt T180(FU). Die „fett-gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Amplitude epi First $p = 0,52$; Amplitude epi Fu $p = 0,01$; Amplitude endo First $p = 0,37$; Amplitude endo FU $p = 0,01$).

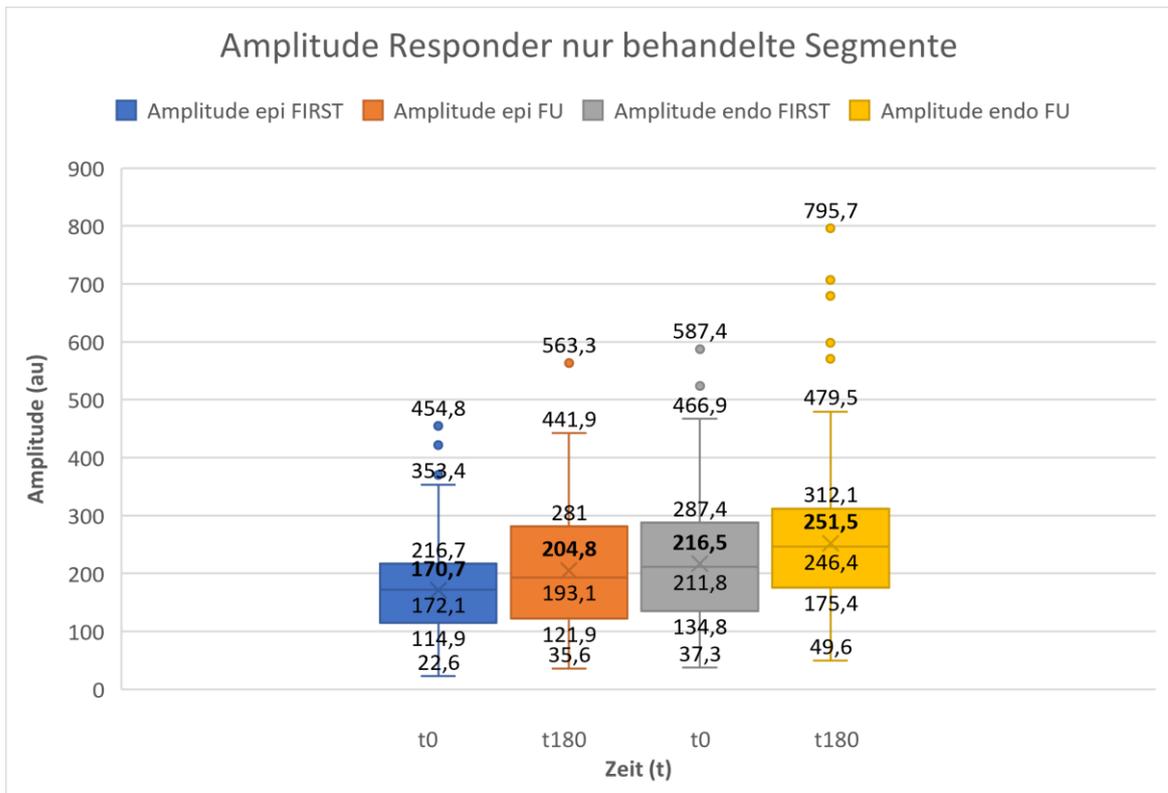


Abbildung 11: Epi- und endokardiale Amplituden aller in der Infarktgrenzregion liegenden und behandelten Segmente der Responder zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180(FU). Die „fett-gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Amplitude epi First $p = 0,59$; Amplitude epi Fu $p = 0,26$; Amplitude endo First $p = 0,70$; Amplitude endo FU $p = 0,15$).

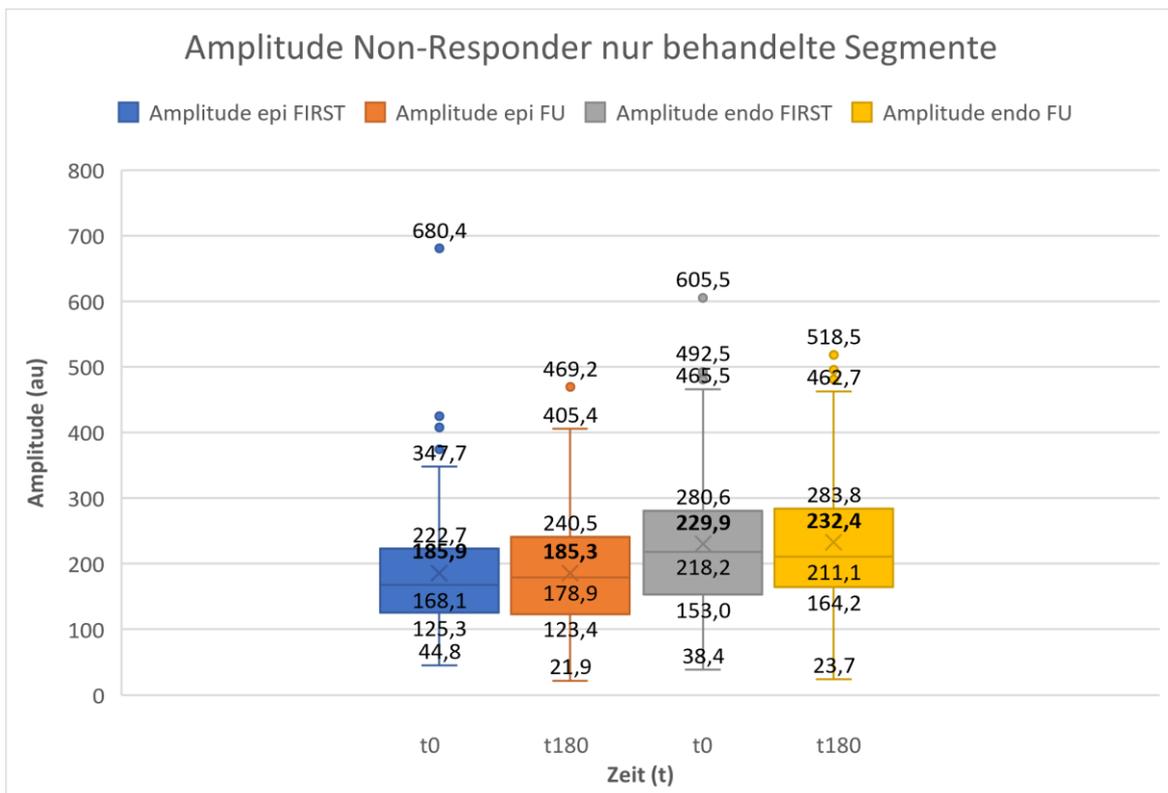


Abbildung 12: Epi- und endokardiale Amplituden aller in der Infarktgrenzregion liegenden und behandelten Segmente der Non-Responder zum Zeitpunkt T0(First) und zum Zeitpunkt T180(FU). Die „fett-gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Amplitude epi First $p = 0,59$; Amplitude epi Fu $p = 0,26$; Amplitude endo First $p = 0,70$; Amplitude endo FU $p = 0,15$).

3.3 Maximaler Upslope der Responder vs. der Non-Responder

3.3.1 Alle Segmente

Abbildung 13 und 14 präsentieren in Form eines Box-Whisker-Plots die Perfusionsunterschiede zwischen allen Segmenten der Responder und Non-Responder anhand des maximalen Upslope. Dieser stellt den maximalen Anstieg (= maximale Steigung) der Signalintensitäts-Zeit-Kurve während der Einwaschphase des Kontrastmittels in das Myokard dar. In die beiden Diagramme flossen sowohl die gesunden als auch die vom Infarkt betroffenen Myokardsegmente ein. Abbildung 13 zeigt, dass bei den Respondern die Mittelwerte des maximalen Upslope aller ausgewerteten Myokardsegmente vom Zeitpunkt T0 zur Kontrolle zum Zeitpunkt T180 epikardial um 33% und endokardial um 31,2% gestiegen sind (siehe Tab. 4). In absoluten Zahlen ergibt dies zum Zeitpunkt T = 180 epikardial einen maximalen Upslope von 37,5 und endokardial von 43,3 (siehe Abb. 13). Dies waren die höchsten in der Auswertung gemessenen Werte für den maximalen Upslope (siehe Tab. A2, A3) Die Non-Responder hingegen verbesserten sich im selben Zeitraum epikardial um 6,6% und endokardial um 11,0% (siehe Tab. 4). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt T = 180 war statistisch signifikant (siehe Tab. 6; maximaler Upslope epi FU $p = 0,00$; max. Upslope endo FU $p < 0,001$).

3.3.2 Behandelte Segmente

Die Abbildungen 15 und 16 verdeutlichen ebenfalls am Beispiel des maximalen Upslope die Perfusionsunterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern. Im Gegensatz zur Abbildung 13 und 14 wurden hier allerdings nur die behandelten Myokard-Segmente berücksichtigt. Die Box-Whisker-Plots beziehen sich also nur auf die vom Infarkt betroffenen Segmente der Responder und Non-Responder, die in der PERFECT-Studie mit einer Stammzell- oder Placebo-Injektionslösung behandelt wurden.

Auffallend ist hier die in den Segmenten der Infarktgrenzregion bei den Respondern vom Zeitpunkt T0 zur Kontrolle zum Zeitpunkt T180 stattfindende epi- und endokardiale Verbesserung der Amplituden-Mittelwerte um jeweils 38,5% und 35,4%. Hierbei handelt es sich um die größte prozentuale Perfusionssteigerung in der gesamten Auswertung. Im Vergleich betrug die Verbesserung bei den Non- Respondern gerade einmal 9,3% epikardial und 12,0% endokardial (siehe Tab. 4). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt T = 180 war statistisch signifikant (siehe Tab. 7; maximaler Upslope epi FU $p = 0,01$; maximaler Upslope endo FU $p = 0,01$). Die bereits in allen Segmenten vorhandene Perfusionsverbesserung war also bei Betrachtung nur der behandelten Segmente noch ausgeprägter. Dies gilt jedoch nur für die prozentuale Perfusionsverbesserung. In absoluten Zahlen weisen die Responder zum Zeitpunkt T = 180 im maximalen Upslope einen Mittelwert von 37,5 (au/s) epikardial und 43,3 (au/s)

endokardial auf (siehe Abb. 13). Die behandelten Segmente der Responder konnten hingegen einen Mittelwert von 36,0 (au/s) epikardial und 41,7 (au/s) endokardial erreichen (siehe Abb. 13,15). Dies bedeutet, dass trotz der prozentual größten Perfusionssteigerungen nicht die mit Injektionslösung behandelten Segmente, sondern der Durchschnitt aller Segmente der Responder den höheren max. Upslope aufweist.

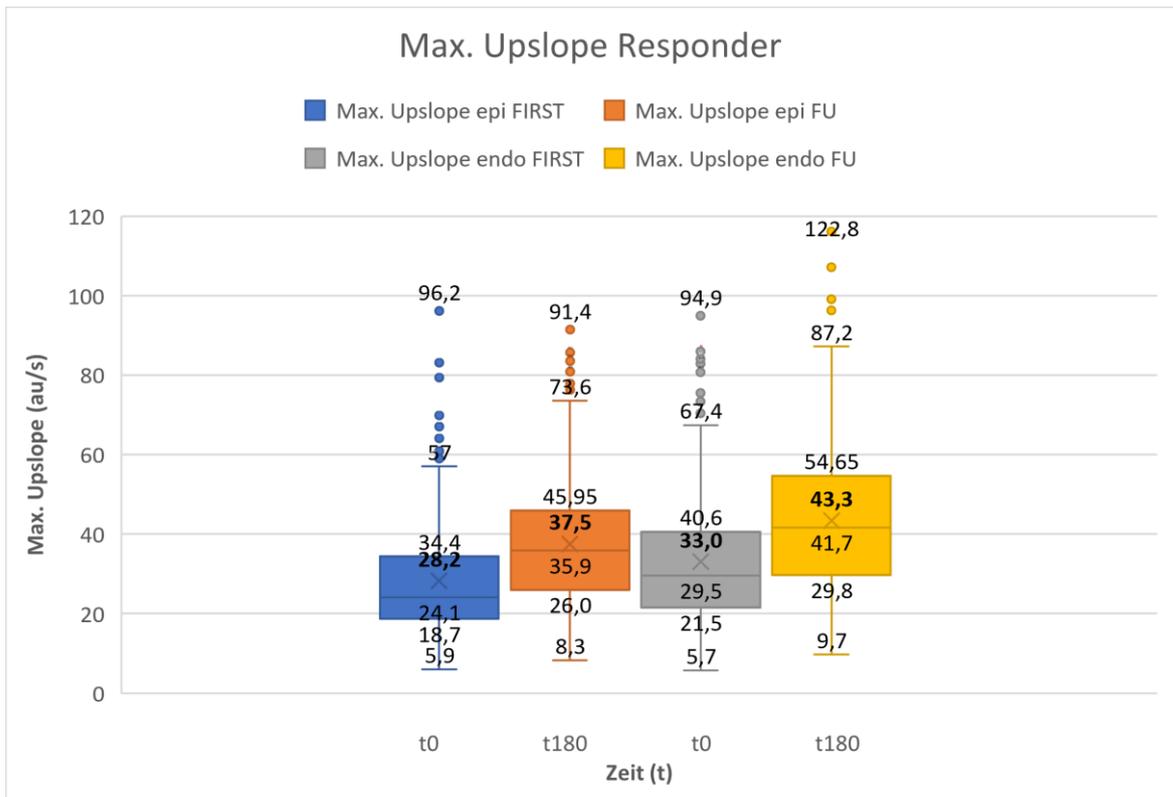


Abbildung 13: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller Responder zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU). Die „fett gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Max. Upslope epi First $p = 0,34$; Max. Upslope epi FU $p = 0,01$; Max. Upslope endo First $p = 0,71$; Max. Upslope endo FU $p = 0,01$).

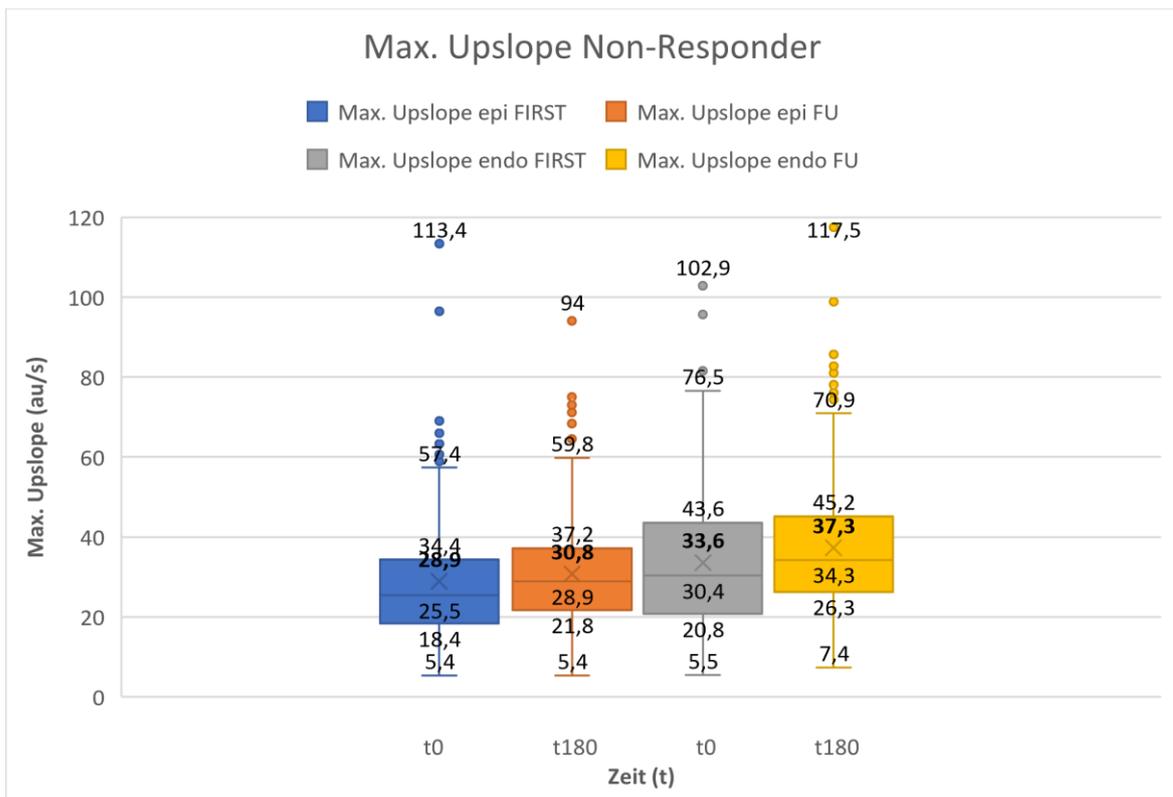


Abbildung 14: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller Non-Responder zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU). Die „fett gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Max. Upslope epi First $p = 0,34$; Max. Upslope epi FU $p = 0,01$; Max. Upslope endo First $p = 0,71$; Max. Upslope endo FU $p = 0,01$).

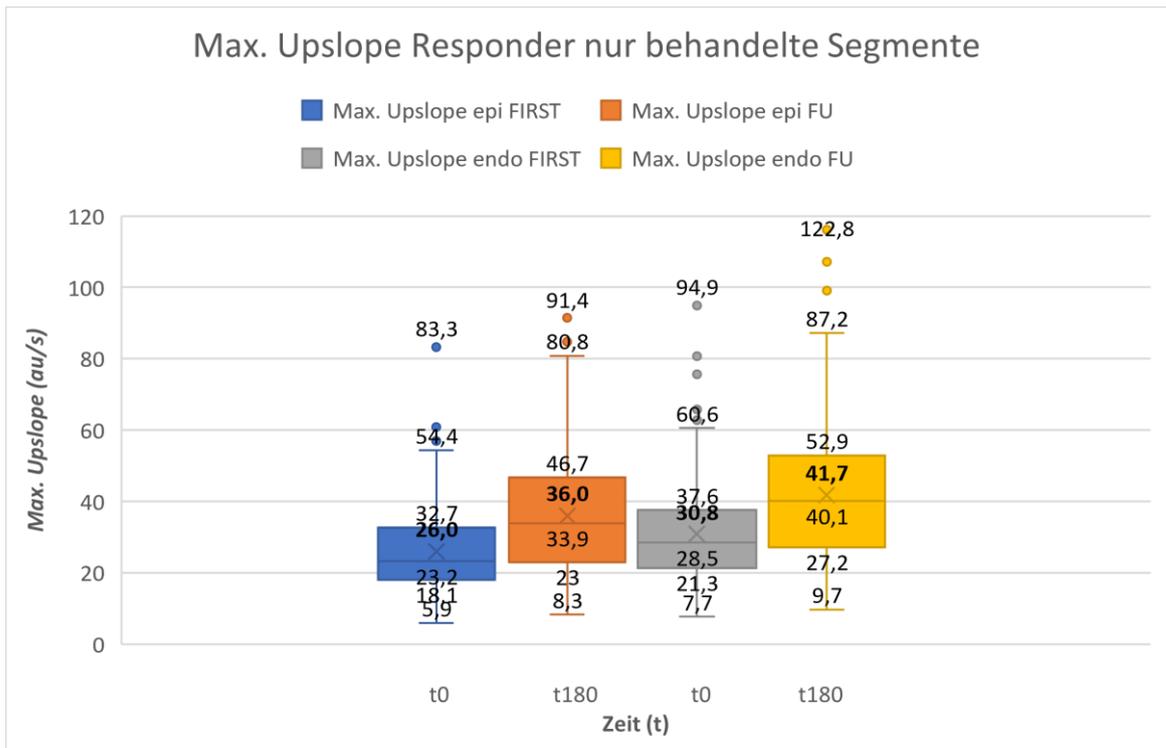


Abbildung 15: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller in der Infarktgrenzregion liegenden und behandelten Segmente der Responder zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180(FU). Die „fett gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Max. Upslope epi First $p = 0,86$; Max. Upslope epi FU $p = 0,01$; Max. Upslope endo First $p = 0,56$; Max. Upslope endo FU $p = 0,01$).

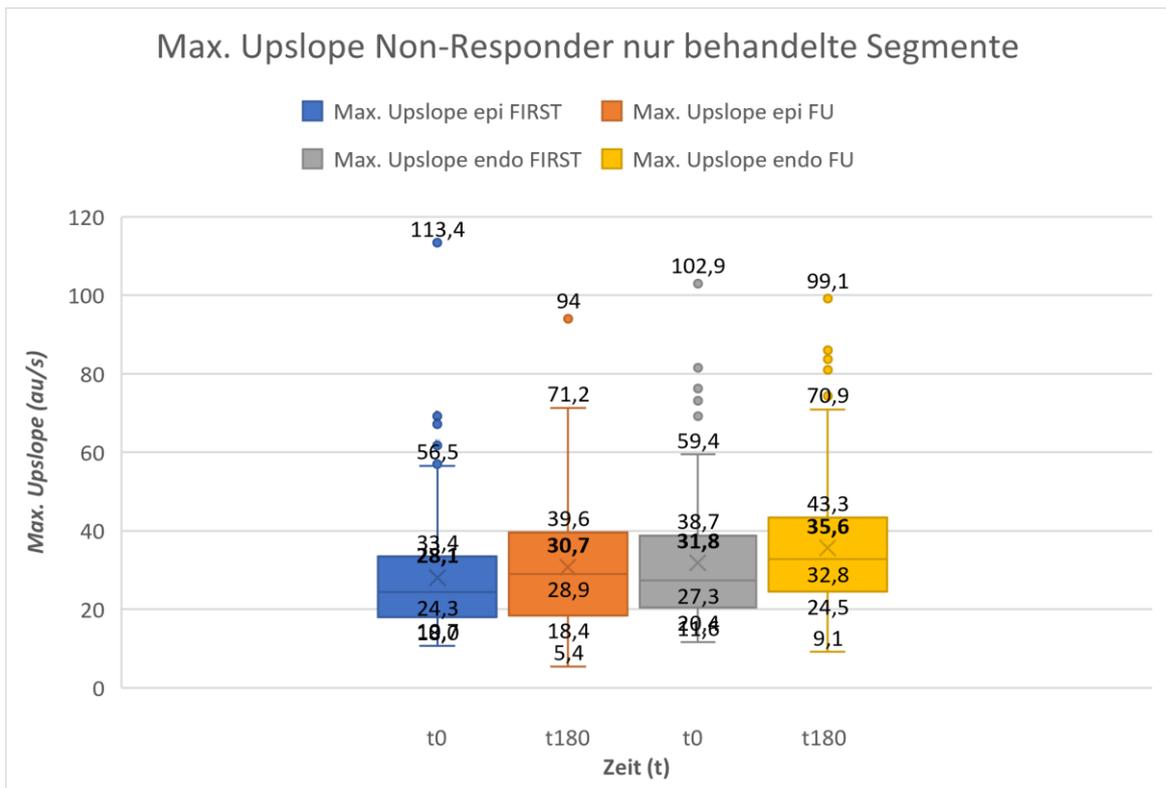


Abbildung 16: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller in der Infarktgrenzregion liegenden und behandelten Segmente der Non-Responder zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU). Die „fett gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Max. Upslope epi First $p = 0,86$; Max. Upslope epi FU $p = 0,01$; Max. Upslope endo First $p = 0,56$; Max. Upslope endo FU $p = 0,01$).

3.4 Amplituden CD133⁺ vs. Placebo

Des Weiteren erfolgte eine Unterteilung der Patienten nach der Behandlung in eine mit CD133⁺-Knochenmarksstammzellen (0,5-5ml x 10⁶ CD133⁺ BMSC in Kochsalzlösung + 10% autologes Serum) behandelte Verum- und eine Placebogruppe, die lediglich eine NaCl-Injektion (5 ml Kochsalzlösung + 10% autologes Serum) in die vom Infarkt betroffenen Segmente erhielten. Die Anlage eines Bypasses (CABG) erfolgte in beiden Gruppen. Von den 46 untersuchten Patienten handelt es sich um 23 mit CD133⁺- Knochenmarksstammzellen therapierte und um 23 Placebo-Patienten.

3.4.1 Alle Segmente

Anhand der Abbildungen 17 und 18 können in Form eines Box-Whisker-Plots die Perfusionsunterschiede zwischen allen Segmenten der CD133⁺- und der Placebogruppe anhand des Parameters der Amplitude nachvollzogen werden. Die Diagramme spiegeln also sowohl die Perfusionsparameter der gesunden als auch der vom Infarkt betroffenen Myokardsegmente wider. Abbildung 17 zeigt, dass bei den mit CD133⁺- Knochenmarksstammzellen behandelten Patienten der Verumgruppe die Mittelwerte der Amplituden aller ausgewerteten Myokardsegmente vom Zeitpunkt T0 zur Kontrolle zum Zeitpunkt T180 epikardial um 7,9% und endokardial um 6,6% gestiegen sind. Auch die Placebogruppe verbesserte sich im selben Zeitraum. Mit einer Steigerung der Amplitudenmittelwerte um 9,9% epikardial und 10,5% endokardial wiesen die Placebo-Patienten eine stärkere Perfusionssteigerung als die mit Stammzellen behandelte Verumgruppe auf (siehe Tab. 3). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt T = 180 war statistisch nicht signifikant (siehe Tab. 8; Amplitude epi FU p = 0,33; Amplitude endo FU p = 0,57).

3.4.2 Behandelte Segmente

Die Abbildungen 19 und 20 verdeutlichen ebenfalls am Beispiel der Amplitude die Perfusionsunterschiede zwischen der CD133⁺- und der Placebogruppe. Im Gegensatz zu den Abbildungen 17 und 18 wurden hier allerdings nur die behandelten Myokard-Segmente berücksichtigt. Die Box-Whisker-Plots beziehen sich also ausschließlich auf die Segmente der Infarktgrenzregion der Verum- und der Placebogruppe, die in der Perfectstudie mit einer Injektionslösung behandelt wurden. Bei der Verumgruppe erfolgte diese Behandlung mit einer CD 133⁺- Stammzelllösung (0,5-5ml x 10⁶ CD133⁺ BMSC in Kochsalzlösung + 10% autologes Serum) während Patienten der Placebogruppe lediglich eine Kochsalzlösung injiziert wurde (5 ml Kochsalzlösung + 10% autologes Serum).

Auch bei den behandelten Segmenten der Infarktgrenzregion zeigte sich bei der Verumgruppe vom Zeitpunkt T0 im Vergleich zur Kontrolle zum Zeitpunkt T180 eine epi- und endokardiale Verbesserung der Amplituden-Mittelwerte um jeweils 12,3% und 8,7%. Die Perfusionsverbesserung der mit CD133⁺-Knochenmarksstammzellen behandelten Segmente fiel damit höher als im Vergleich zu allen Segmenten der Verumgruppe aus. Die Perfusionsverbesserung der Placebogruppe ist mit 12,4% epi- und 12,9% endokardial in den mit der Placebolösung behandelten Segmenten der Infarktgrenzregion größer als im Vergleich zu allen Segmenten der Placebogruppe. Auffallend dabei ist, dass die behandelten Segmente der Placebogruppe vor allem endokardial im Vergleich zu den behandelten Segmenten der Verumgruppe eine deutlich höhere prozentuale Perfusionsverbesserung aufwiesen (siehe Tab. 3). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt T = 180 war statistisch nicht signifikant (siehe Tab. 9; Amplitude epi FU p = 0,58; Amplitude endo FU p = 0,84).

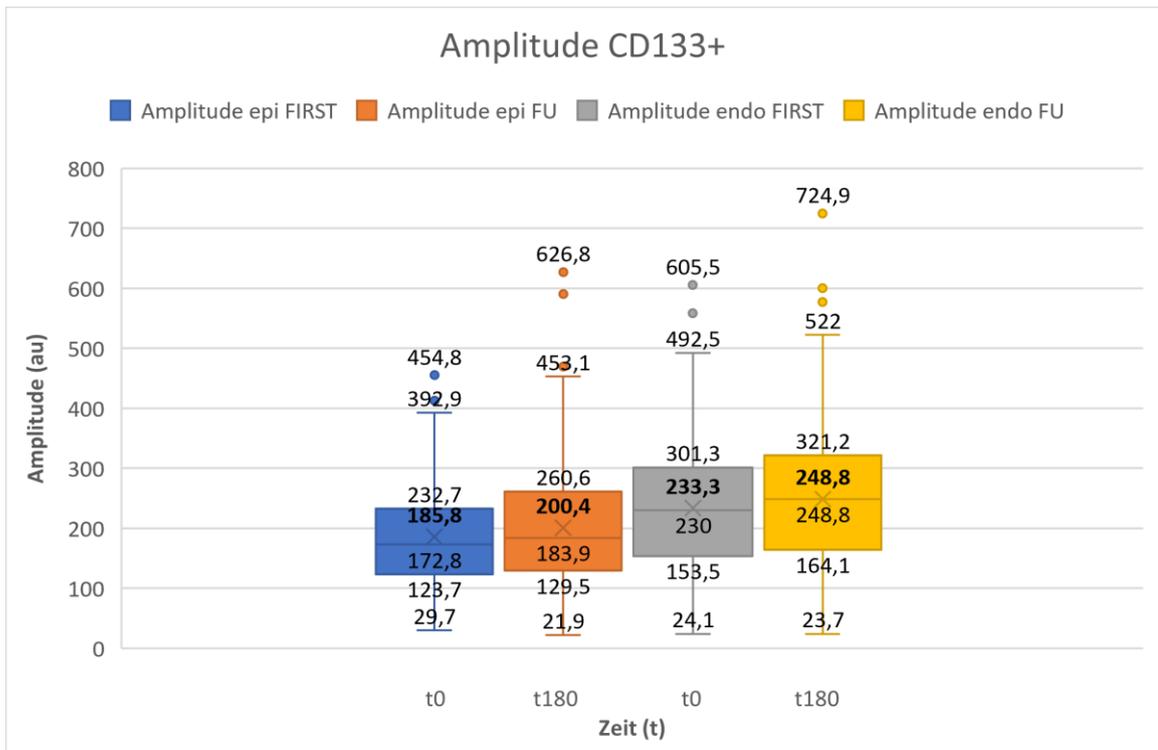


Abbildung 17: Epi- und endokardiale Amplituden aller mit CD133+-Knochenmarkstammzellen behandelten Patienten zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU). Die „fett gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Amplitude epi First $p = 0,88$; Amplitude epi Fu $p = 0,36$; Amplitude endo First $p = 0,71$; Amplitude endo FU $p = 0,57$).

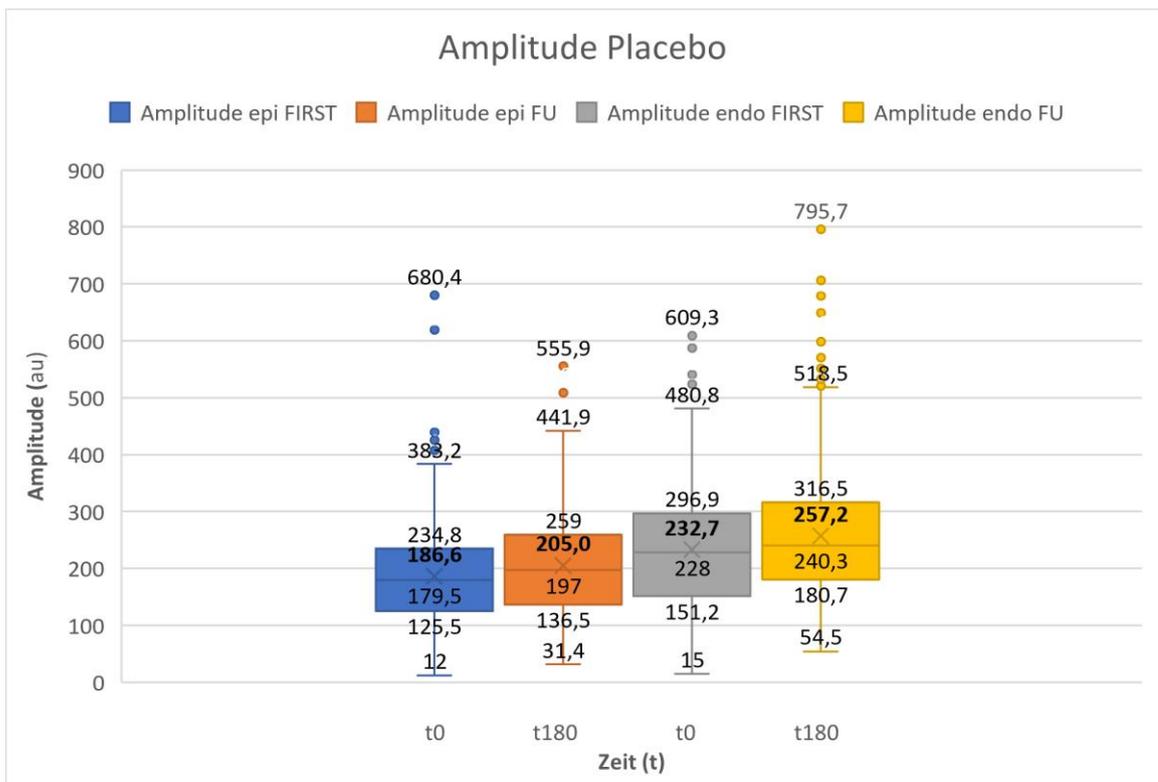


Abbildung 18: Epi- und endokardiale Amplituden aller Placebo Patienten zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU). Die „fett gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Amplitude epi First $p = 0,88$; Amplitude epi Fu $p = 0,36$; Amplitude endo First $p = 0,71$; Amplitude endo FU $p = 0,57$).

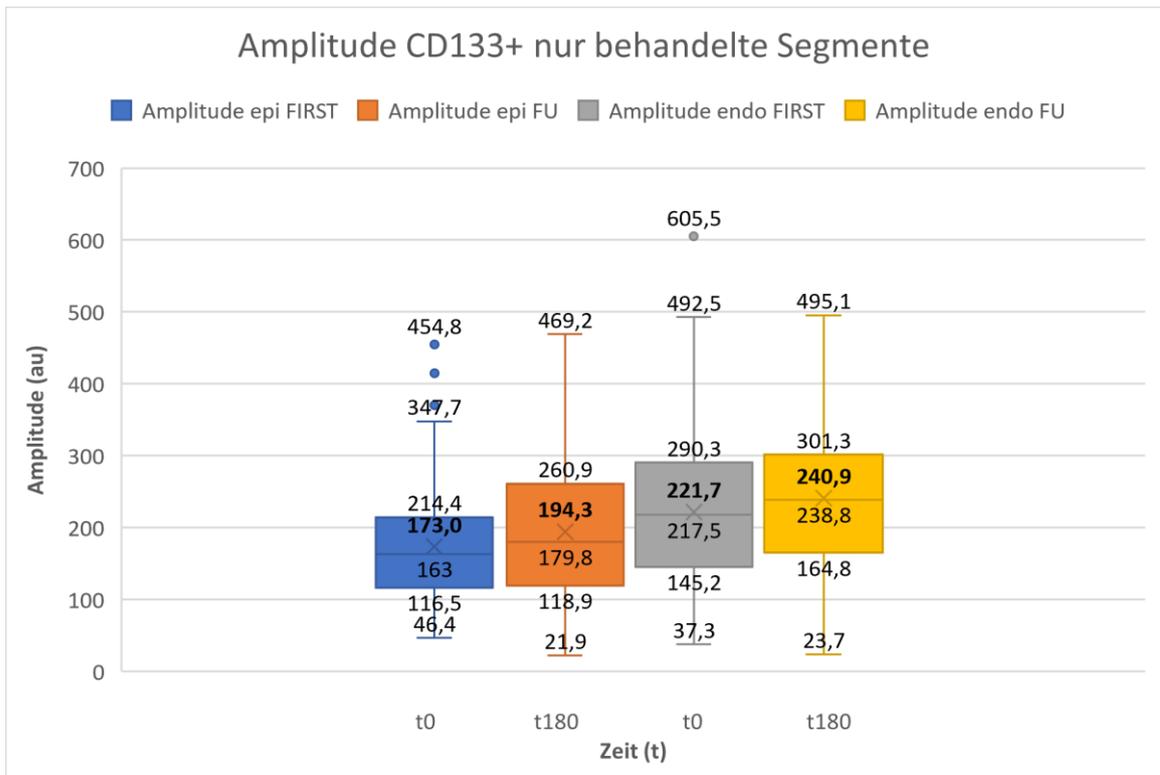


Abbildung 19: Epi- und endokardiale Amplituden aller in der Infarktgrenzregion liegenden und mit CD133⁺-Knochenmarkstammzellen behandelten Segmente der Verumgruppe zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU). Die „fett gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Amplitude epi First $p = 0,43$; Amplitude epi Fu $p = 0,58$; Amplitude endo First $p = 0,68$; Amplitude endo FU $p = 0,84$).

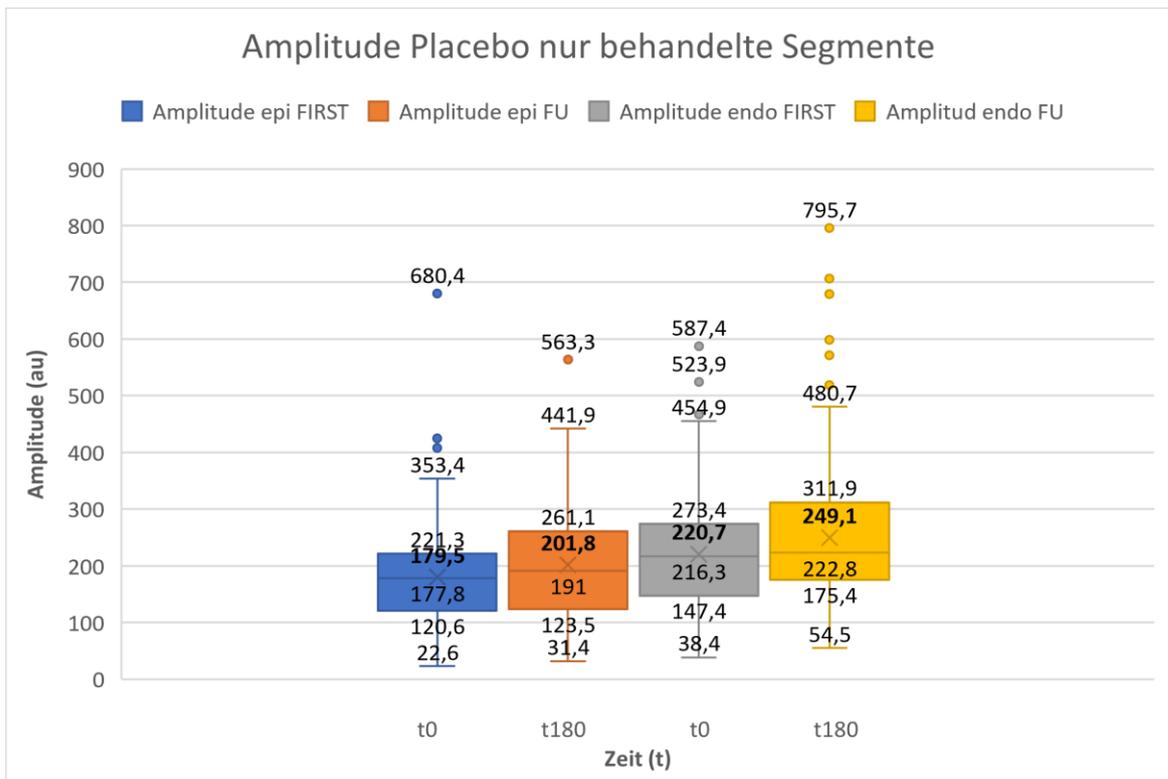


Abbildung 20: Epi- und endokardiale Amplituden aller in der Infarktgrenzregion liegenden und mit NaCl-Placebolösung behandelten Segmente der Placebogruppe zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU). Die „fett gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Amplitude epi First $p = 0,43$; Amplitude epi Fu $p = 0,58$; Amplitude endo First $p = 0,68$; Amplitude endo FU $p = 0,84$).

3.5 Maximaler Upslope der CD133⁺-Gruppe vs. der Placebo-Gruppe

3.5.1 Alle Segmente

Die Abbildungen 21 und 22 verdeutlichen in Form eines Box-Whisker-Plots die Perfusionsunterschiede zwischen allen Segmenten der beiden Gruppen anhand des maximalen Upslope. Abbildung 21 zeigt, dass bei den mit CD133⁺- Knochenmarksstammzellen behandelten Patienten der Verumgruppe die Mittelwerte des maximalen Upslope aller ausgewerteten Myokardsegmente vom Zeitpunkt T0 zur Kontrolle zum Zeitpunkt T180 epikardial um 25,0% und endokardial um 24,7% gestiegen sind. Auch die Placebogruppe verbesserte sich im selben Zeitraum. Mit einer Steigerung der Mittelwerte um 20% epikardial und 22% endokardial blieben die Placebo-Patienten hinter der Perfusionsverbesserung der mit CD133⁺- Knochenmarksstammzellen behandelten Verumgruppe zurück (siehe Tab. 5). Insgesamt waren die gemessenen Perfusionsunterschiede zwischen der CD133⁺- und der Placebo-Gruppe zum Zeitpunkt T = 180 nur gering und statistisch nicht signifikant (siehe Tab. 8; max. Upslope epi FU p = 0,84; max. Upslope endo FU p = 0,52)

3.5.2 Behandelte Segmente

Die Abbildungen 23 und 24 stellen am Beispiel des max. Upslope die Perfusionsunterschiede zwischen den behandelten Myokard-Segmenten der CD133⁺-Verumgruppe und der Placebogruppe dar. Die Box-Whisker-Plots beziehen sich also nur auf die vom Infarkt betroffenen Segmente der Verum- und der Placebogruppe, die in der PERFECT-Studie mit einer Injektionslösung behandelt wurden.

Auch bei den behandelten Segmenten der Infarktgrenzregion zeigte sich bei der Verumgruppe vom Zeitpunkt T0 im Vergleich zur Kontrolle zum Zeitpunkt T180 eine epi- und endokardiale Verbesserung des Mittelwerts um jeweils 32,7% und 29,9%. Die Perfusionsverbesserung der behandelten Segmente fiel damit höher aus als im Vergleich zu allen Segmenten der Verumgruppe. In der Placebogruppe war mit einer Perfusionsverbesserung von 22,5% epi- und 23,7% endokardial kein Unterschied der mit Placebolösung behandelten Segmente der Infarktgrenzregion im Vergleich zu allen Segmenten der Placebogruppe zu erkennen (siehe Tab.5). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt T = 180 war statistisch nicht signifikant (siehe Tab 9; max. Upslope epi FU p = 0,68; max. Upslope endo FU p = 0,21).

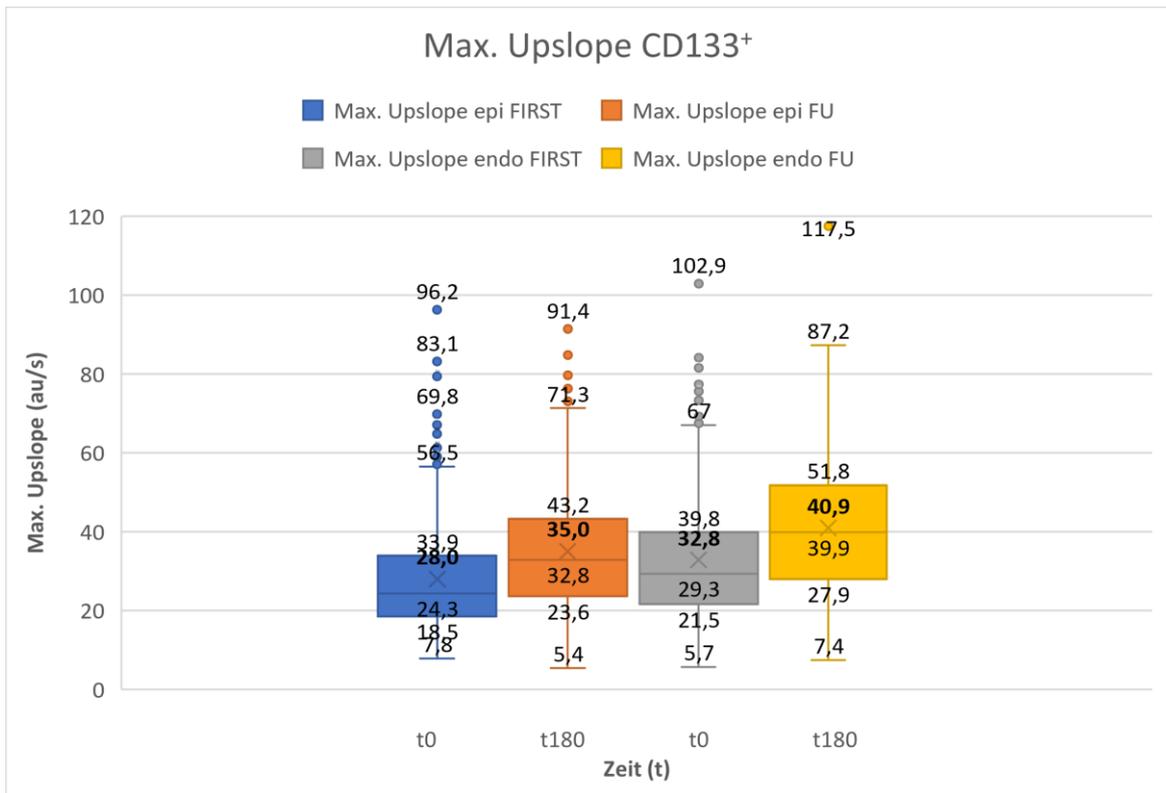


Abbildung 21: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller mit CD133⁺-Knochenmarksstammzellen behandelten Patienten zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU). Die „fett gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Max. Upslope epi First p = 0,33; Max. Upslope epi FU p = 0,84; Max. Upslope endo First p = 0,29; Max. Upslope endo FU p = 0,52).

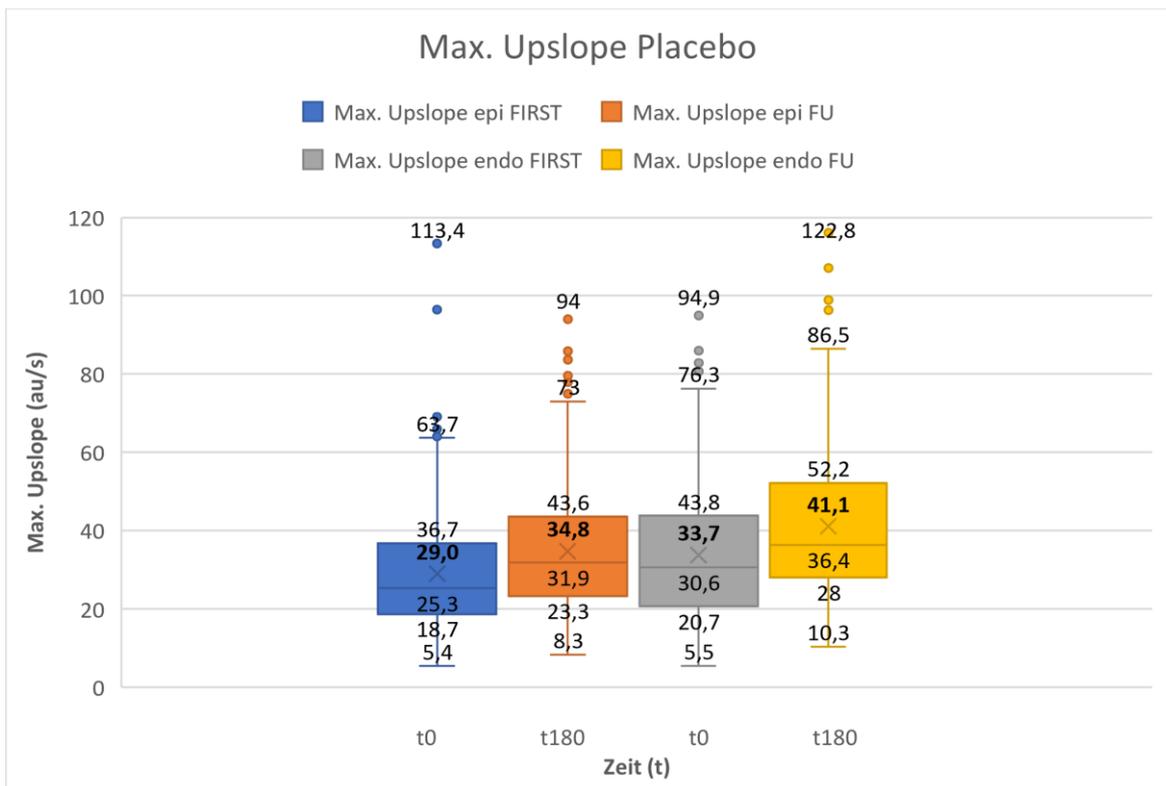


Abbildung 22: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller Placebo Patienten zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU). Die „fett gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Max. Upslope epi First p = 0,33; Max. Upslope epi FU p = 0,84; Max. Upslope endo First p = 0,29; Max. Upslope endo FU p = 0,52).

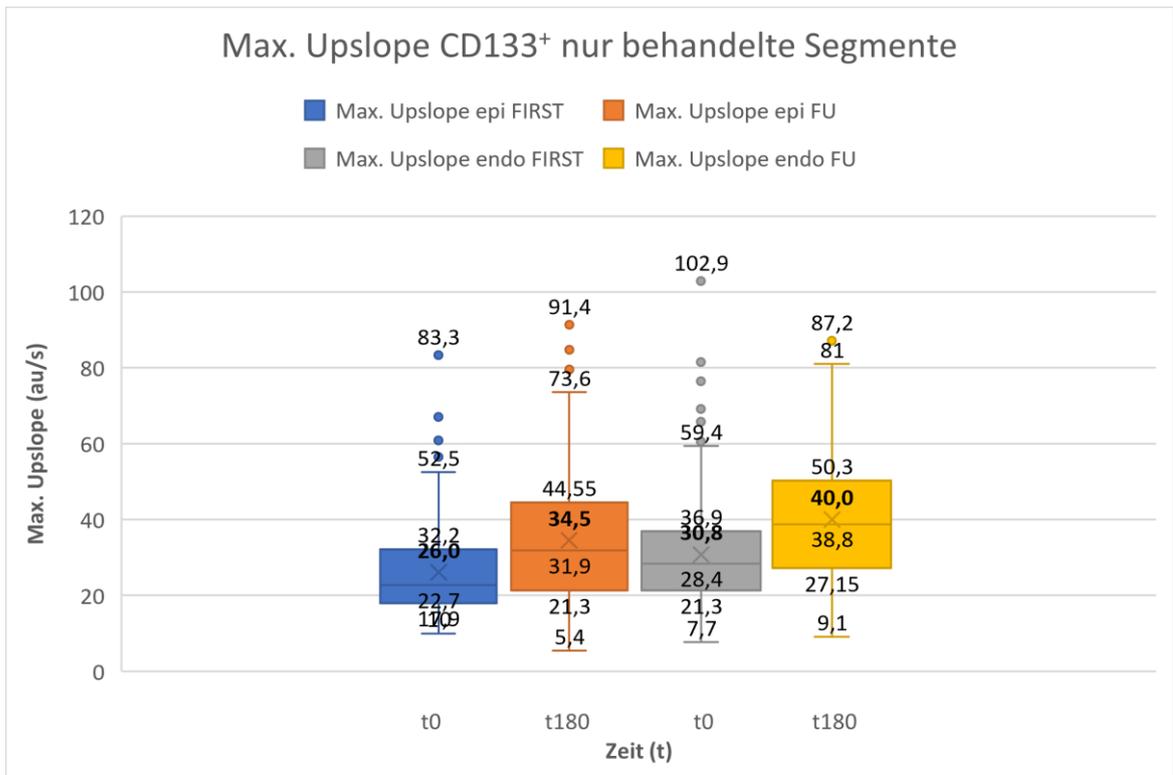


Abbildung 23: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller in der Infarktgrenzregion liegenden und mit CD133⁺-Knochenmarksstammzellen behandelten Segmente der Verumgruppe zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU). Die „fett gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Max. Upslope epi First p = 0,30; Max. Upslope epi FU p = 0,68; Max. Upslope endo First p = 0,74; Max. Upslope endo FU p = 0,21).

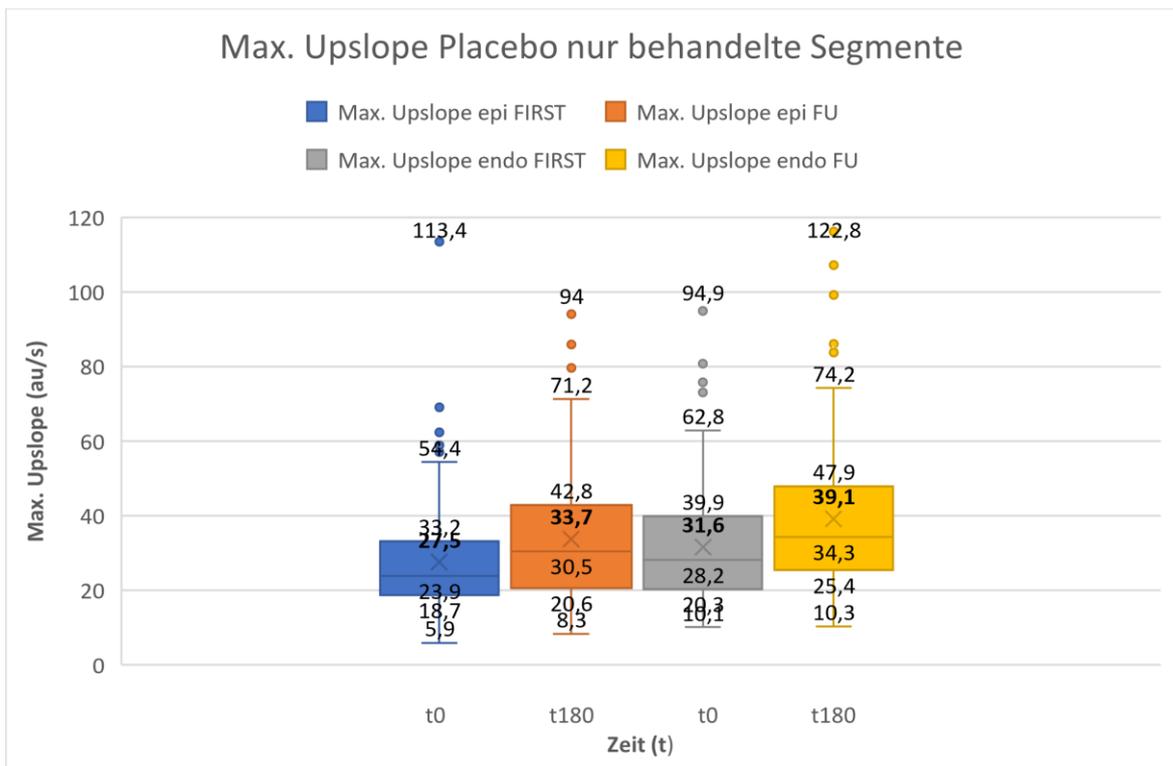


Abbildung 24: Epi- und endokardialer maximaler Upslope aller in der Infarktgrenzregion liegenden und mit NaCl-Placebolösung behandelten Segmente der Placebogruppe zum Zeitpunkt T0 (First) und zum Zeitpunkt T180 (FU). Die „fett gedruckte“ Zahl innerhalb der Box ist der Mittelwert und die darunter liegende Zahl der Median. (Signifikanzniveau: Max. Upslope epi First p = 0,30; Max. Upslope epi FU p = 0,68; Max. Upslope endo First p = 0,74; Max. Upslope endo FU p = 0,21).

3.6 Übersicht der prozentualen Perfusionsunterschiede hinsichtlich Amplitude vs. maximaler Upslope

3.6.1 Amplitude

	Responder alle Segmente	Responder behandelte Segmente
epikardial	16,00%	20,00%
endokardial	12,80%	16,20%
	Non-Responder alle Segmente	Non-Responder behandelte Segmente
epikardial	-2,00%	0,00%
endokardial	2,00%	1,10%

Tabelle 2: Darstellung der durchschnittlichen prozentualen Amplitudenzunahme der Responder und Non-Responder bezogen auf alle und bezogen auf die je nach Gruppe mit CD133⁺- Knochenmarksstammzellen oder NaCl-Placebolösung behandelten Segmente der Infarktgrenzregion.

	CD133⁺ alle Segmente	CD133⁺ behandelte Segmente
epikardial	7,90%	12,30%
endokardial	6,60%	8,70%
	Placebo alle Segmente	Placebo behandelte Segmente
epikardial	9,90%	12,40%
endokardial	10,50%	12,90%

Tabelle 3: Darstellung der durchschnittlichen prozentualen Amplitudenzunahme der Verum- und der Placebopatienten bezogen auf alle und bezogen auf die je nach Gruppe mit CD133⁺- Knochenmarksstammzellen oder NaCl-Placebolösung behandelten Segmente der Infarktgrenzregion.

3.6.2 Maximaler Upslope

	Responder alle Segmente	Responder behandelte Segmente
epikardial	33,00%	38,40%
endokardial	31,20%	35,40%
	Non-Responder alle Segmente	Non-Responder behandelte Segmente
epikardial	6,60%	9,30%
endokardial	11,00%	12,00%

Tabelle 4: Darstellung der durchschnittlichen prozentualen Zunahme des max. Upslopes der Responder und Non-Responder bezogen auf alle und bezogen auf die je nach Gruppe mit CD133⁺- Knochenmarksstammzellen oder NaCl-Placebolösung behandelten Segmente der Infarktgrenzregion.

	CD133+ alle Segmente	CD133+ behandelte Segmente
epikardial	25,00%	32,70%
endokardial	24,70%	29,90%
	Placebo alle Segmente	Placebo behandelte Segmente
epikardial	20,00%	22,50%
endokardial	22,00%	23,70%

Tabelle 5: Darstellung der durchschnittlichen Zunahme des max. Upslopes der Verum- und der Placebopatienten bezogen auf alle und bezogen auf die je nach Gruppe mit CD133⁺- Knochenmarksstammzellen oder NaCl-Placebolösung behandelten Segmente der Infarktgrenzregion.

3.7 Verteilung und statistische Signifikanz der Perfusionsparameter

3.7.1 Verteilung der Perfusionsparameter

Bei der Betrachtung der Perfusionsparameter fällt die enorme Streuung der Ergebnisse auf. Dies zeigt sich zum einen an dem großen Interquartilenbereich, aber auch am Abstand zwischen dem oberen und dem unteren Whisker, deren Werte sich teilweise um mehr als das dreifache unterscheiden (siehe z. B. Abb. 17). Diese Tendenz ließ sich bei allen Patienten, egal welcher Behandlungsgruppe (Responder, Non-Responder, CD133⁺, Placebo) sie angehörten, erkennen. Anhand des Beispielpatienten 1-004 (siehe Tab. 1) kann gut nachvollzogen werden, dass eine gewisse Variabilität an Perfusionsparametern bereits aufgrund des 16-Segment-Modells innerhalb der Daten eines Patienten zu finden ist. Die 16-Segmente, die die epikardiale Amplitude zum Zeitpunkt $T = 180$ beschreiben, enthalten z. B. Perfusionswerte von 94,8 (au) bis 173,7 (au/s) (siehe Tab. 1).

3.7.2 Statistische Signifikanz der Perfusionsparameter

Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der Berechnung des Signifikanzniveau mit Hilfe des Mann-Whithney-U-Test. Für die Bestimmung des Signifikanzniveau wurden die Perfusionsergebnisse für jedes einzelne Segment im AHA-Segment Modell von allen Patienten in der Gruppe der Responder mit den Non-Respondern sowie in der Gruppe der CD133⁺ und der Placebo-Patienten statistisch miteinander verglichen. Das Signifikanzniveau wurde anschließend zusätzlich nur für die behandelten Segmente der beiden Vergleichsgruppen bestimmt. Ab einem p-Wert von $\leq 0,05$ ist die Nullhypothese, die besagt, dass zwischen zwei geprüften Daten kein Zusammenhang besteht, abzulehnen und von einer statistischen Signifikanz der Daten auszugehen. Alle signifikanten Daten in den Tabellen sind rot markiert.

Responder vs. Non- Responder

Variablen	p-Wert
Amplitude epi FIRST	0,516159
Amplitude epi FU	0,000322
Amplitude endo FIRST	0,366525
Amplitude endo FU	0,011040
Max. Upslope epi FIRST	0,342899
Max. Upslope epi FU	0,0000001
Max. Upslope endo FIRST	0,708122
Max. Upslope endo FU	0,000001

Tabelle 6: Ergebnisse der p-Wert-Bestimmung für Responder und Non-Responder.

Behandelte Segmente Responder vs. Non-Responder

Variablen	p-Wert
Amplitude epi FIRST	0,593587
Amplitude epi FU	0,257741
Amplitude endo FIRST	0,698524
Amplitude endo FU	0,146585
Max. Upslope epi FIRST	0,858056
Max. Upslope epi FU	0,006763
Max. Upslope endo FIRST	0,556768
Max. Upslope endo FU	0,004885

Tabelle 7: Ergebnisse der p-Wert-Bestimmung für die behandelten Segmente der Responder und Non-Responder.

CD133⁺ vs. Placebo

Variablen	p-Wert
Amplitude epi FIRST	0,880097
Amplitude epi FU	0,325039
Amplitude endo FIRST	0,708934
Amplitude endo FU	0,573462
Max. Upslope epi FIRST	0,328907
Max. Upslope epi FU	0,838417
Max. Upslope endo FIRST	0,290270
Max. Upslope endo FU	0,520504

Tabelle 8: Ergebnisse der p-Wert-Bestimmung für die CD133⁺- und die Placebo-Gruppe.

Behandelte Segmente CD133⁺ vs. Placebo

Variablen	p-Wert (p ≤ 0,05)
Amplitude epi FIRST	0,432011
Amplitude epi FU	0,581947
Amplitude endo FIRST	0,681982
Amplitude endo FU	0,843931
Max. Upslope epi FIRST	0,300274
Max. Upslope epi FU	0,676114
Max. Upslope endo FIRST	0,744702
Max. Upslope endo FU	0,207604

Tabelle 9: Ergebnisse der p-Wert-Bestimmung für die behandelten Segmente der CD133⁺- und der Placebo-Gruppe.

Bei Betrachtung der p-Werte zeigt sich, dass sich die Ergebnisse der Responder und Non-Responder zum Zeitpunkt $T = 180$ sowohl für die Amplitudenwerte als auch für den endo- und epikardialen maximalen Upslope signifikant voneinander unterscheiden. Bei den behandelten Segmenten hingegen ergab sich nur für den endo- und epikardialen maximalen Upslope zum Zeitpunkt $T = 180$ eine statistische Signifikanz. Bei dem Vergleich der CD133⁺-Gruppe mit der Placebo-Gruppe lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (siehe Tab. 6-9).

3.8 Zwischenergebnis

3.8.1 Zusammenfassung der Perfusionsparameter

Zusammenfassend ergab sich aus den Daten, dass vor allem die Responder nach einem halben Jahr ($T = 180$) eine Perfusionsverbesserung in Form einer gesteigerten Amplitude aufwiesen. Diese Perfusionsverbesserung war sowohl epi- als auch etwas geringer endokardial vorhanden. Bei den Non-Respondern hingegen waren nach 180 Tagen keine nennenswerten Perfusionsunterschiede zu erkennen. Dieser Effekt zeigte sich sowohl in den nicht injizierten als auch in den Segmenten der Infarktgrenzregion, in die je nach Zugehörigkeit zur Verum- oder Placebogruppe eine CD133⁺- Knochenmarksstammzellen oder eine NaCl-Lösung injiziert wurde (siehe Tab. A2, A3).

Bei der Unterteilung der Patienten in eine mit CD133⁺- Knochenmarksstammzellen behandelte Verum- und eine mit NaCl-Lösung behandelte Placebogruppe zeigte sich, dass in beiden Gruppen im Zeitraum von einem halben Jahr eine Perfusionsverbesserung stattfand. Auch hier kam es wie bei Respondern und Non-Respondern vor allem in den injizierten Segmenten der Infarktgrenzregion zur größten Perfusionsverbesserung (siehe Tab. 2-5, Tab. A2,A3).

Der maximale Upslope verbesserte sich im Zeitraum von T0 zu T180 in allen vier untersuchten Gruppen (Responder, Non-Responder, CD133⁺, Placebo). Die größte Steigerung erfolgte dabei ebenfalls in der Gruppe der Responder mit bis zu 33% epikardial. Bei Betrachtung nur der injizierten Segmente lag dieser Wert sogar bei 38,4%. In Prozent ausgedrückt ist dies die größte innerhalb der ausgewerteten Daten gemessene Perfusionsverbesserung. Auch die endokardialen Segmente verbesserten sich in ähnlicher Größenordnung, blieben jedoch unter der Perfusionssteigerung der epikardialen Segmente (siehe Tab. 4).

Im Vergleich zwischen CD133⁺- und Placebo-Patienten zeigte die Verumgruppe die größte Perfusionsverbesserung. Am stärksten ausgeprägt war dabei der Unterschied zwischen CD133⁺- und Placebopatienten in den injizierten Segmenten (siehe Tab. 5).

Es kam sowohl bei den Mittelwerten der Amplituden als auch beim maximalen Upslope der Responder zu einer deutlicheren Perfusionsverbesserung als im Vergleich zu den Non-Respondern. Die größten Steigerungen zeigten dabei sowohl bei der Amplitude als auch beim maximalen Upslope die epikardialen Segmente. In absoluten Zahlen wiesen hingegen die endokardialen Segmente die höchste Perfusion auf (siehe Tab. 2-5; A2,A3).

Beim Vergleich der Verum- mit der Placebogruppe zeigten die beiden Perfusionsparameter hingegen eine ähnliche Entwicklung. Es ließen sich zwischen der CD133⁺- und der Placebogruppe keine nennenswerten Veränderungen in der Perfusionsentwicklung feststellen. Beispielsweise

bei den endokardialen Amplituden konnte die Placebo-Gruppe sogar eine höhere Perfusionsverbesserung als die Verumgruppe, die mit Stammzellen behandelt wurde, aufweisen (siehe Tab. 3,5).

Weiterhin muss hervorgehoben werden, dass sich die Unterschiede in absoluten Perfusionsparametern gegenüber der prozentualen Perfusionsverbesserung teilweise abweichend verhielten. Die Non-Responder wiesen prozentual eine geringere Perfusionssteigerung als die Responder auf. Auch bei Betrachtung der absoluten Zahlen zeigten die Non-Responder zum Zeitpunkt $T = 180$ deutlich niedrigere Perfusionsparameter. Zum Zeitpunkt $T = 0$ hingegen verhielten sich die Werte konträr und die Non-Responder wiesen im Durchschnitt eine bessere Myokardperfusion als die Gruppe der Responder auf (siehe Tab. 2,4,A2,A3). Die großen prozentualen Unterschiede rühren also auch zum Teil daher, dass die Non-Responder zum Zeitpunkt $T = 0$ durchschnittlich besser perfundierte Segmente als die Responder aufwiesen und sich dementsprechend eine ähnlich hohe Perfusionssteigerung in einer niedrigeren prozentualen Verbesserung ausdrücken würde.

Bei Betrachtung der Perfusionsparameter wiesen die Responder sowohl in der Amplitude als auch beim maximalen Upslope zum Zeitpunkt $T = 180$ von allen vier Patientengruppen in absoluten Zahlen durchschnittlich die höchsten Perfusionsparameter auf. Interessant ist, dass in nur geringem Abstand die Gruppe der Placebopatienten folgte, nicht die der CD133⁺-Patienten. Die höchsten prozentualen Perfusionssteigerungen in den Werten der Amplitude und des maximalen Upslope wiesen die behandelten Segmente der CD133⁺-Gruppe auf (siehe Tab. 2-5,A2,A3). Allerdings ergab sich in dieser Gruppe trotz der hohen prozentualen Perfusionsverbesserung beim Vergleich der Perfusionsparameter mit der Placebogruppe kein statistisch signifikanter Unterschied. Eine weitere Erkenntnis der Auswertung ist, dass sich die durchschnittlichen Perfusionsparameter in allen Gruppen bis auf die der Non-Responder deutlich verbessern konnten. Außerdem zeigte sich in allen vier Gruppen, dass sowohl zum Zeitpunkt $T=0$, als auch zum Zeitpunkt $T = 180$ die endokardialen Segmente im Vergleich zu den epikardialen höhere Perfusionsparameter aufwiesen (siehe Tab. A2, A3).

Zudem fiel bei der Auswertung der Perfusionsparameter der vier Patientengruppen eine hohe Zahl an Ausreißern auf, die außerhalb des oberen Whiskers lagen. Dies bedeutet, dass sich die Werte außerhalb des 1,5-fachen Interquartilenabstands befinden und daher nicht der Streuung einer Normalverteilung entsprechen. Als statistisch signifikant erwiesen sich nur die Amplitudenwerte und der maximale Upslope aller Segmente der Responder im Vergleich zu den Non-Respondern zum Zeitpunkt $T = 180$. Beim maximalen Upslope fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen allen behandelten Segmenten der Responder und den behandelten

Segmenten der Non-Responder zum Zeitpunkt $T = 180$. Alle weiteren Daten waren statistisch nicht signifikant. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mit CD133⁺-Stammzellen behandelten Patienten und der Placebo-Gruppe (siehe Tab. 6-9).

3.8.2 Zusammenfassung der Korrelation der Perfusionsdaten mit Stammzellmarkern

Abbildung 25 zeigt das Ergebnis einer Korrelationsanalyse der in der Dissertation ermittelten Perfusionsparameter aller Patienten mit den klinischen Daten sowie den präoperativ erhobenen RNA-Sequenzen der PERFECT-Studie. Die in der Abbildung dargestellten Daten wurden - wenn nicht anders angegeben- vor Bypassoperation und Stammzelltransplantation bestimmt. In der Abbildung wurden nur Daten berücksichtigt, die im Mittelwert einen Korrelationskoeffizienten von $\geq 0,75$ aufweisen. Dabei ergaben sich für folgende Daten Korrelationen mit den Perfusionsparametern der Dissertation:

LVmass0: Weist eine starke positive Korrelation mit den endo und epikardialen Amplitudenwerten zum Zeitpunkt $T = 0$ auf.

LVEF0: Zeigt eine negative Korrelation mit dem relativen Upslope zum Zeitpunkt $T = 0$.

IL-6: Korreliert positiv mit dem endo- und epikardialen relativen Upslope zum Zeitpunkt $T=0$.

SH2B3: Zeigt eine positive Korrelation mit dem endokardialen maximalen und relativen Upslope zum Zeitpunkt $T = 0$.

VEGF: Weist eine positive Korrelation mit dem epikardialen Amplitudenwerten und dem maximalen Upslope zum Zeitpunkt $T = 0$, sowie eine negative Korrelation mit der endo- und epikardialen „Time to Max.“ zum Zeitpunkt $T = 0$ auf.

CD34/CD133 Stammzellen: Die Stammzellen zeigen eine negative Korrelation zur endokardialen Time to Max. zum Zeitpunkt $T = 0$ und $T = 180$ und zum epikardialen relativen Upslope zum Zeitpunkt $T=0$ wie zum endokardialen relativen Upslope zum Zeitpunkt $T = 180$.

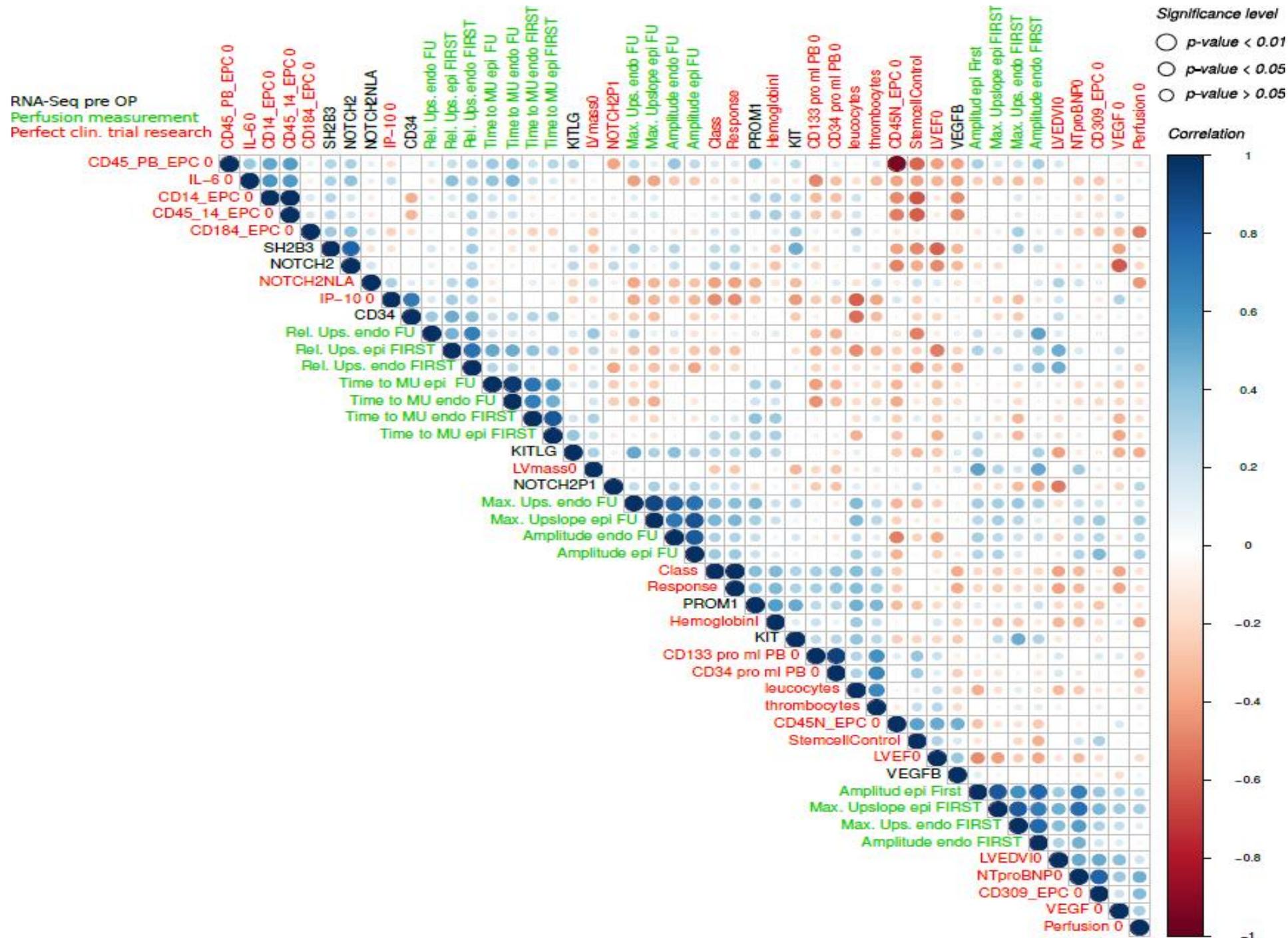


Abbildung 25: Zeigt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den Perfusionparametern (grüne Schrift), den klinischen Daten (rote Schrift) und den genetischen Markern (schwarze Schrift) aus der Perfectstudie. Die Abbildung enthält nur Daten, die im Mittelwert stärker als 0,75 korreliert sind. Die Korrelation der einzelnen Parameter wird dabei durch eine Farbskala angegeben. Blaue Punkte stellen innerhalb des Plots positive Korrelationen dar, während rote Punkte für negative Korrelationen stehen. Die Größe der Punkte gibt hingegen die statistische Signifikanz zwischen einem Zusammenhang von zwei Werten an (siehe Legende in der rechten oberen Ecke des Plots). Alle abgebildeten Daten wurden vor dem Zeitpunkt $T = 0$ bestimmt. Eine Ausnahme stellen dabei die Perfusionparameter mit der Abkürzung FU dar, bei denen es sich um die „Follow-Up-Daten“ zum Zeitpunkt $T = 180$ handelt (Wolfien et al. 2020).

3.9 Etablierung einer neuen Vergleichsgruppe

Der anschließende Abschnitt dient der Einführung einer neuen Vergleichsgruppe, genannt VG. Bisher bezogen sich alle im Ergebnisteil genannten Daten auf eine von vier Gruppen (Responder, Non-Responder, CD133+, Placebo), deren Perfusionsveränderungen miteinander verglichen wurden. In den folgenden beiden Tabellen werden die Amplitude und der max. Upslope von einer aus dem bereits bestehenden Patientenkollektiv neu gebildeten Patientengruppe zum Zeitpunkt $T = 0$ und $T = 180$ miteinander verglichen. Diese neu gebildete Vergleichsgruppe besteht aus insgesamt 19 Patienten. Bei den Patienten handelt es sich ausschließlich um Responder, die alle in der Follow-Up-Untersuchung eine Perfusionsverbesserung aufwiesen. Da Responder als Patienten mit einer mehr als 5%igen LVEF-Verbesserung definiert wurden, besteht die Vergleichsgruppe nur aus Patienten, die sowohl eine Verbesserung der Perfusion als auch der LVEF aufwiesen. Damit entspricht die neu eingeführte Gruppe dem linken, aus 19 Patienten bestehenden, Pfad der Patientenübersicht in Abbildung zwei. Teil dieser Vergleichsgruppe sind neun Patienten, die mit CD133⁺-Stammzellen behandelt wurden und zehn Patienten der Placebo-Gruppe (siehe Abb. 2).

Amplituden VG mit CD133⁺-Lösung behandelt	alle Segmente	behandelte Segmente
epikardial	41,94%	51,53%
endokardial	33,44%	41,05%
Amplituden VG mit Placebo-Lösung behandelt		
epikardial	46,56%	48,89%
endokardial	30,15%	32,16%

Tabelle 10: Darstellung der durchschnittlichen prozentualen Zunahme der Amplitudenwerte innerhalb der neu gebildeten Vergleichsgruppe zwischen den mit CD133⁺-Stammzellen und mit Placebo-Lösung behandelten Patienten im Zeitraum von $T = 0$ zu $T = 180$.

Bei Betrachtung von Tabelle sechs zeigte sich bei den mit CD133⁺-Knochenmarksstammzellen behandelten Patienten der Gruppe sowohl endo- als auch epikardial eine Amplitudenzunahme vom Zeitpunkt $T = 0$ zu $T = 180$ von 33,44% bis 51,53% (siehe Tab. 10). Die Amplitudenzunahme der behandelten Segmente war bei diesen Patienten deutlich höher als in den nicht behandelten Segmenten. Bei den nur mit Placebo-Lösung behandelten Patienten der Vergleichsgruppe kam es im selben Zeitraum zu einem relativ gleichmäßigen prozentualen Anstieg. Die Perfusionsverbesserung der mit Placebo-Lösung behandelten Segmente entsprach nahezu der Perfusionsverbesserung der nicht behandelten Segmente.

Max. Upslope Responder der CD133⁺-Gruppe	alle Segmente	behandelte Segmente
epikardial	61,72%	66,10%
endokardial	40,57%	40,99%
Max. Upslope Responder der Placebo-Gruppe		
epikardial	53,53%	68,51%
endokardial	53,41%	64,35%

Tabelle 11: Darstellung der durchschnittlichen prozentualen Zunahme des max. Upslopes innerhalb der neu gebildeten Vergleichsgruppe zwischen den mit CD133⁺- Stammzellen und mit Placebo-Lösung behandelten Patienten im Zeitraum von T = 0 zu T = 180.

Werden die 19 Patienten der Vergleichsgruppe im Hinblick auf den max. Upslope betrachtet, zeigte sich, dass es zwischen den mit CD133⁺-Knochenmarksstammzellen und den mit Placebo-Lösung behandelten Patienten zu keinen größeren Abweichungen in der Perfusionsveränderung im Zeitraum zwischen T = 0 und T = 180 kam. Anders fielen die Ergebnisse bei den Placebo-Patienten der Gruppe aus. Dort erfolgte vor allem in den mit Placebo-Lösung behandelten Segmenten zwischen T = 0 und T = 180 ein deutlich stärkerer Anstieg des max. Upslopes verglichen mit den restlichen Segmenten dieser Patienten. Epikardial betrug die Differenz der prozentualen Perfusionsverbesserungen sogar 14,98% und endokardial 10,94% (siehe Tab. 11).

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, bei Patienten nach Myokardinfarkt und intramyokardialer CD133⁺ Stammzelltransplantation durch eine semiquantitative Evaluation der myokardialen Perfusion die Auswirkungen einer Stammzelltransplantation auf das Myokard und den daraus möglichen klinischen Nutzen zu identifizieren. Dabei sollte durch die Unterteilung des Myokards in ein 32-Segment Modell untersucht werden, ob eine koronare Stammzelltransplantation im Myokard zu lokalen Perfusionsveränderungen führt, die sich auf die injizierten Segmente beschränken, oder ob sich ein globaler Stammzelleffekt auf die myokardiale Perfusion nachweisen lässt. Darüber hinaus stellte sich die Frage, ob sich mögliche Perfusionsveränderungen in den für die LVEF besonders relevanten subendokardialen Segmenten oder epikardial zeigen lassen und inwieweit sich eine Korrelation der Myokardperfusion mit laborchemischen Stammzell- und Perfusionsmarkern ergibt.

4.1 Quantifizierung des Nutzens von CD133⁺ BMSC-Transplantationen bezüglich der Perfusion und des kardialen Remodelings bei Postinfarktpatienten

Die semiquantitative Perfusionsanalyse zeigte, dass sich bei einem Großteil der 46 Patienten die Myokardperfusion innerhalb eines Jahres vom Zeitpunkt der ersten MRT-Perfusionsaufnahme zur Kontrolle ein halbes Jahr später zum Zeitpunkt T = 180 verbessern konnte (siehe Tab. A2, A3). Die größte Perfusionsverbesserung wies dabei die Gruppe der 28 Responder auf. Diese besteht nur aus Patienten mit einer Verbesserung der LVEF um $\geq 5\%$. Sie wurde in dieser Dissertation analog zur Perfectstudie mit den Non-Respondern, Patienten mit einer Verbesserung der LVEF $\leq 5\%$, bzw. einer Verschlechterung der Perfusion, verglichen. Im Durchschnitt steigerten sich die Amplitudenwerte der Responder epikardial um 16% und endokardial um 12,8%. Der maximale Upslope der Responder konnte sich innerhalb von 180 Tagen sogar epikardial um 33% und endokardial um 31,2% steigern (siehe Tab. 2, 4). Auch in absoluten Zahlen wies die Gruppe der Responder zum Zeitpunkt T180 die höhere Perfusionsparameter auf (siehe Tab. A2, A3). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt T = 0 waren statistisch signifikant (siehe Tab. 6).

Es ist jedoch fraglich, welche klinische Relevanz diesem Ergebnis beizumessen ist. Letztendlich ist es nicht verwunderlich, dass die kardiale Pumpkraft und die Durchblutung im Patientenkollektiv miteinander korrelieren und damit die Responder prozentual die höchsten Perfusionsverbesserungen aufweisen. Eine Aussage über den Effekt von myokardialen Stammzellen lässt sich aus diesen Werten allein nicht ableiten, da sich die Gruppe der Responder sowohl aus den mit CD133⁺- Knochenmarksstammzellen behandelten als auch aus den Placebo-Patienten

zusammensetzt. Dennoch ist es für die Dissertation eine bedeutsame Erkenntnis, dass die Myokardperfusion des Patientenkollektivs mit der LVEF korreliert, die die Glaubwürdigkeit der erhobenen Perfusionsparameter unterstreicht. Sie unterstützt die Annahme der Perfectstudie, dass das gemeinsame genetische Profil der Responder, das sich durch einen im Vergleich zu den Non-Responder niedrigeren SH2B2- und erhöhten CD133⁺- Stammzellspiegel im peripheren Blut aufweist, ebenfalls zu einer Veränderung des kardialen Remodelings führt. Außerdem fällt auf, dass die prozentuale Verbesserung des maximalen Upslope fast doppelt so hoch ausfällt wie die der Amplitude (siehe Tab. 2,4; Abb. 9,10,13,14). Beim maximalen Upslope handelt es sich um den am häufigsten verwendeten Parameter in der semiquantitativen Auswertung von myokardialen MR-Perfusionsmessungen (Nagel et al. 2003; Plein et al. 2005). Ein weiterer Grund der neben der langen Erfahrung für den maximalen Upslope als verlässlichen Perfusionsmarker spricht, ist seine Genauigkeit und der belegte Nutzen in der Diagnose der koronaren Herzkrankheit. In einer Studie von Ibrahim et al. (Ibrahim et al. 2002) zeigte der maximale Upslope eine Sensitivität von 86% in der Detektion einer reduzierten CFR und damit eine hohe Korrelation ($r = 0,70$) zur PET, einem weiteren etablierten Verfahren in der klinischen Perfusionsdiagnostik.

Eine Perfusionsverbesserung der Responder ließ sich jedoch nicht nur für den Durchschnitt der Segmente aller Patienten, sondern vor allem auch in den behandelten Segmenten der Responder nachweisen. Allerdings sind in der Gruppe der Responder die behandelten Segmente nicht mit einer erfolgten CD133⁺ Stammzelltransplantation gleichzusetzen, da in ihrer Gruppe auch die mit Placebo-Lösung behandelten Segmente enthalten sind. Dennoch ist es wichtig die behandelten Segmente genauer zu untersuchen, da es sich bei diesen um die vom Infarkt betroffenen Myokardsegmente handelt. Dies sind diejenigen Segmente, in deren Grenzregion die Stammzellinjektion stattfand. Aus diesem Grund ist vor allem in diesen Segmenten die Perfusionsveränderung von hohem Interesse. In der semiquantitativen Perfusionsanalyse zeigte sich, dass in der Gruppe der Responder diese Segmente, bezogen auf den maximalen Upslope, nach einem halben Jahr eine signifikant höhere Perfusion aufwiesen (Siehe Tab. 7, maximaler Upslope epi FU $p = 0,01$; maximaler Upslope endo FU $p = 0,01$). Dabei wies die Gruppe der Responder in diesen vom Infarkt betroffenen Segmenten bei der Bestimmung des maximalen Upslope eine prozentuale Perfusionsverbesserung von 38,4% epikardial und 35,4% endokardial auf. Die Infarktsegmente konnten innerhalb eines halben Jahres ihre Perfusion im Vergleich zu den anderen Segmenten deutlich stärker steigern. Prozentual gesehen weisen diese Segmente in der gesamten Auswertung die höchste Perfusionsverbesserung auf. In absoluten Zahlen bleibt die Perfusion der Infarktgebiete im Vergleich zu den nicht betroffenen Segmenten jedoch

weiterhin leicht gemindert. Dies gilt sowohl für den Zeitpunkt $T = 0$ als auch für den Zeitpunkt $T = 180$ nach erfolgter Behandlung (siehe Tab.2-5; Abb. 13-16). Perfusionsergebnisse vergleichbar mit einem gesunden, nicht vom Infarkt betroffenen Segment, konnten trotz der starken Verbesserung dieser Segmente nicht erzielt werden. Die Unterschiede zwischen den Werten aller Segmente und nur den behandelten Segmenten, die weitestgehend dem Infarktareal entsprechen, sind jedoch nur marginal. So betrug z. B. der maximale epikardiale Upslope aller Segmente der Responder im Durchschnitt zum Zeitpunkt $T = 180$ 37,5 (au/s) während der Wert nur für die behandelten Segmente bei 36,0 (au/s) lag. Die behandelten Segmente konnten sich also in der Gruppe der Responder aufgrund ihrer großen prozentualen Perfusionsverbesserung an die durchschnittlichen Perfusionsparameter aller Responder-Segmente nahezu angleichen (siehe Tab. A2).

Folglich ist die Frage zu beantworten, wie dieses Ergebnis im Rahmen der Dissertation zu interpretieren ist. Ist eine Angleichung der behandelten Segmente der Responder an den Durchschnitt aller Segmente der Gruppe ein Erfolg, oder wären in diesen Segmenten in Bezug zum Durchschnitt höhere Perfusionsparameter zu erwarten? Um diese Frage klinisch beantworten zu können, ist eine Überlegung bezüglich der Pathophysiologie anzuführen. Ein für Post-Infarkt-Patienten prognostisch relevanter Faktor, der sich auf die LVEF und die Perfusion des Myokards auswirkt, ist das sogenannte kardiale Remodeling. Hierunter versteht man „[die] Umbauprozesse des Herzens unter pathophysiologischen Bedingungen nach einem Myokardinfarkt oder bei anderen Erkrankungen, die zur Herzinsuffizienz führen können“ (Ganten 2006). Sowohl die in den ersten sechs Wochen nach Infarkt aus der Koagulationsnekrose entstehende fibrosierte Narbe, als auch die Jahre später andauernde strukturelle Umgestaltung der nicht vom Infarkt betroffenen Areale, die auf einer -durch die verminderte Pumpkraft des Herzens ausgelöste- Sympathikus- und RAAS-Aktivierung basieren, führen über Hypertrophie und Fibrose zur einer verminderten LVEF und Myokardperfusion (Baenkler et al. 2015; Böcker et al. 2012; Schrier et al. 2010; Siegenthaler und Amann-Vesti 2006). In diesem Kontext erscheinen die Perfusionsergebnisse in den Infarktsegmenten der Responder klinisch durchaus erfolgversprechend. Auch wenn die vom Infarkt betroffenen Segmente der Responder gegenüber den nicht betroffenen Arealen im Durchschnitt leicht niedrigere Mittelwerte erreichen, war ihre Perfusion gegenüber der ersten Messung zum Zeitpunkt T_0 deutlich erhöht. Schließlich wäre durch ein beginnendes kardiales Remodeling auch eine weitere Perfusionsverschlechterung denkbar gewesen. Klinisch ist es also durchaus als Erfolg zu werten, dass sich anhand der Perfusionsparameter in diesem Patientenkollektiv keine Anzeichen für großflächige fibrosierte Narbenareale oder ein beginnendes kardiales Remodeling, also einen reaktiven Umbau des infarzierten

Ventrikelmuskulatur mit Fibrose und Myokardhypertrophie zu erkennen sind. Dies spricht für eine erfolgreiche Therapie der Infarktpatienten. Alle Patientengruppen mit Ausnahme der Non-Responder wiesen nach einem halben Jahr eine Perfusionsverbesserung auf (siehe Tab. A2, A3). Die Perfusionsverbesserung bei den Respondern, deren Perfusionsparameter sich maximal um 38,40% im Mittelwert steigern konnten (siehe Tab. 4) und die damit von allen Gruppen 180 Tage nach Behandlung die höchsten Perfusionsparameter aufwiesen (siehe Tab. A2, A3), ist beachtlich. Die Perfusionsparameter unterschieden sich hier signifikant von der Gruppe der Non-Responder (siehe Tab. 6,7). Die Ergebnisse der Responder lassen sich statistisch also nicht durch Streuung oder Zufall erklären, sondern müssen auf der Art der Behandlung oder anderen spezifischen Eigenschaften dieser Patientengruppe beruhen. In der PERFECT-Studie erfolgten zwei Behandlungen. Neben einer Stammzelltransplantation wurde bei allen Patienten ein koronarer Bypass angelegt. Daher stellt sich die Frage, ob die Perfusionsergebnisse der Responder auf die myokardiale Stammzelltransplantation oder auf die Anlage des Bypasses, den jeder Studienpatient erhielt, zurückzuführen sein könnten.

Um diese Frage zu beantworten, wurde das Patientenkollektiv der Dissertation ebenfalls in eine aus 23 Patienten bestehende CD133⁺-Behandlungsgruppe und eine nicht mit Stammzellen behandelte Placebogruppe mit 23 Patienten unterteilt. Die Einteilung erfolgte nicht entsprechend der LVEF, sondern anhand der durchgeführten, bzw. nicht durchgeführten, Stammzelltherapie. In der Analyse fiel auf, dass sich die Perfusionsparameter aller Segmente der CD133⁺-Gruppe im Mittelwert kaum von denen der Placebogruppe unterschieden. Für die Amplitudenwerte ergab sich prozentual in der CD133⁺-Gruppe epi- und endokardial eine Verbesserung von 7,9% bzw. 6,6%, während die Placebogruppe sich epikardial um 9,9% und endokardial um 10,5% verbessern konnte. Beim maximalen Upslope hingegen wies die CD133⁺-Stammzell-Gruppe mit epikardial 25% und endokardial 24,7% gegenüber der Placebo-Gruppe mit 20% epikardial und 22% endokardial, wenn auch nur geringfügig, eine höhere Perfusionssteigerung auf (siehe Tab.3,5). Es lässt sich also anhand der Perfusionsparameter bei Betrachtung aller Segmente zwischen dem Zeitpunkt T = 0 und dem Zeitpunkt T = 180 kein signifikanter Unterschied der prozentualen Perfusionsänderung zwischen den beiden verglichenen Gruppen erkennen (Siehe Tab. 8,9 Amplitude epi FU p = 0,33; Amplitude endo FU p = 0,57; max. Upslope epi FU p = 0,84; max. Upslope endo FU p = 0,52). Dies gilt auch für die Betrachtung der Perfusionsparameter in absoluten Zahlen. Sowohl zum Zeitpunkt T = 0 als auch zum Zeitpunkt T = 180 sind die Mittelwerte der Amplitude und des maximalen Upslope in der Gruppe der Placebo-Patienten nahezu mit denen der CD133⁺-Patienten identisch und diesen teilweise sogar überlegen. Dies zeigte sich sowohl für die Betrachtung aller Segmente der Placebo- und der CD133⁺-

Gruppe, als auch nur für die Betrachtung der mit Stammzellen oder Placebo-Lösung behandelten Segmente (siehe Tab. A2, A3). Im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv wies die Gruppe der Placebo-Patienten nach den Respondern im Patientenkollektiv sogar die höchsten Perfusionsparameter auf (siehe Tab. A2, A3). Dies wirft natürlich nicht nur die Frage nach dem Nutzen einer CD133⁺-Stammzelltherapie auf, sondern auch, ob die Behandlung die Perfusion und das Outcome der Patienten sogar verschlechtern kann. Vor allem zu Beginn der Stammzellforschung standen neben den Therapieerfolgen vor allem die möglichen Nebenwirkungen einer Stammzelltransplantation im Fokus der Wissenschaft. Mutmaßungen und Befürchtungen waren unter anderem, dass die injizierten Knochenmarksstammzellen durch Entartung zu Krebserkrankungen führen oder z. B. durch das Auslösen einer lokalen Entzündungsreaktion die Regeneration des Myokards sogar gemindert werden könnte. In Studien am Menschen konnten solche Befürchtungen allerdings nie bestätigt werden (Hamano K et al; Wollert and Drexler 2005; Strauer et al. 2002; Galiñanes et al. 2004). Ein naheliegender Grund für die höheren Perfusionswerte in der Placebo-Gruppe -zumal der Unterschied zwischen Placebo- und CD133⁺-Patienten statistisch nicht signifikant war, ist die Variabilität innerhalb des Patientenkollektivs. In einer Gruppe von 46 Patienten mit unterschiedlichen Infarktlokalisationen sind bei einer Unterteilung in eine Subgruppe aus 24 Mitgliedern (Placebo-Patienten) zufällige Ergebnishäufungen außerhalb des Signifikanzniveau möglich. Auch die nachgewiesenen signifikanten Unterschiede, die nur zwischen der Gruppe der Responder- und der Non-Responder, aber nicht zwischen der Placebo- und der CD133⁺-Gruppe bestehen, sprechen eher dafür, dass die guten Perfusionsergebnisse der Responder nicht allein auf die Stammzelltherapie zurückzuführen sind, da die Gruppe der CD133⁺-Patienten deutlich von diesen abweicht.

Zusammenfassend lässt sich bisher allein anhand der in dieser Arbeit erhobenen semiquantitativen Perfusionsparameter kein alleiniger Nutzen einer CD133⁺- BMSC-Transplantation bezüglich der Perfusion und des kardialen Remodelings bei Postinfarktpatienten ableiten. Allerdings bestätigte sich auch, in der in dieser Dissertation durchgeführten semiquantitativen Perfusionsauswertung, die in der PERFECT-Studie gefundene Korrelation zwischen LVEF, Perfusion und genetischem Profil.

4.2 Differenzierung und Beurteilung eines positiven lokalen und globalen Stammzelleffektes auf die Myokardperfusion anhand eines 32-Segment Modells

An dieser Stelle ist fraglich, wie die Studienergebnisse klinisch zu interpretieren sind. Anhand des Vergleichs der beiden Gruppen ist bisher kein Vorteil des Patientenkollektivs mit erfolgter CD133⁺-Stammzelltransplantation gegenüber der Placebogruppe zu erkennen. Allerdings muss

dazu erwähnt werden, dass Knochenmarks-Stammzelltransplantationen trotz erfolgreicher Versuche im Mausmodell (Takakura et al. 2000) oder an Schweineherzen (Shake et al. 2002) sich in der Anwendung beim Menschen in der Erforschung befinden und die Funktionsweise der Stammzellen noch nicht vollständig geklärt ist. Die erste vom Aufbau her mit der PERFECT-Studie vergleichbare Studie am Menschen wurde im Jahr 2001 veröffentlicht. Damals testeten Hamano et al. (Hamano K et al.) die Folgen einer myokardialen Knochenmarksstammzelltransplantation an einem Kollektiv von fünf KHK-Patienten, bei denen anschließend ebenfalls eine CABG-Anlage durchgeführt wurde. In dieser Studie wiesen in der Myokardszintigraphie drei der fünf Patienten eine Perfusionsverbesserung auf. Auch für das Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes konnte der Nutzen einer intramyokardialen Stammzelltransplantation statistisch belegt werden (Wollert and Drexler 2005; Strauer et al. 2002). Diese Studien haben gemein, dass sie den nachgewiesenen Effekt der Stammzellen nicht genauer lokalisieren und keine Äußerung dazu treffen, ob es sich um einen lokalen Effekt in den injizierten Segmenten handelt, oder ob die Stammzellen darüber hinaus eine Wirkung auf das gesamte Myokard haben. Momentan ist in der Forschung noch umstritten, ob bei einer koronaren Stammzelltransplantation ein lokaler, auf die injizierten Segmente beschränkter oder ein globaler Stammzelleffekt, der sich positiv auf die Perfusion aller Myokardsegmente auswirkt zu erwarten wäre. Da in der Diskussion bisher nur die Mittelwerte aller Segmente der CD133⁺ und der Placebo-Gruppe verglichen wurden, ist es noch nicht möglich eine abschließende Aussage über den klinischen Nutzen einer Stammzelltransplantation zu treffen. Ein globaler Stammzelleffekt kann allerdings nach Betrachtung der bisherigen Ergebnisse ausgeschlossen werden, da dieser im Vergleich der Mittelwerte der Stammzell- und Placebo-Gruppe hätte deutlich werden müssen, die Stammzell- und die Placebogruppe aber im Durchschnitt nahezu identische Perfusionsparameter aufwiesen. Es gibt bisher keine Anhaltspunkte dafür, dass die mit CD133⁺- Knochenmarksstammzellen behandelte Gruppe im Vergleich zu den Placebo-Patienten höhere Perfusionsparameter aufweist. Dies gilt sowohl für den Zeitpunkt $T = 0$, als auch für den Zeitpunkt $T = 180$. Somit ergibt sich bei Betrachtung der mit Stammzellen behandelten Patienten gegenüber den Placebo-Patienten kein Hinweis auf einen globalen Stammzelleffekt. Eine globale Verbesserung der Perfusionsergebnisse, die statistisch signifikant war, ließ sich lediglich in der Gruppe der Responder gegenüber den Non-Respondern beobachten. Hierbei bleibt aber das Problem bestehen, dass nicht alle Patienten dieser Gruppe mit Stammzellen behandelt wurden. Die Unterteilung zwischen Respondern und Non-Respondern erfolgte lediglich anhand der LVEF, weshalb ein globaler Stammzelleffekt verneint werden muss.

Auch wenn die bisherigen Daten die Möglichkeit eines globalen Stammzelleffektes nicht belegen, stellt sich dennoch die Frage, inwiefern die Stammzellen lokal in den injizierten Segmenten der Infarktgrenzregion Vitalität und Perfusion des Myokards beeinflusst haben. Bei Vergleich von nur den behandelten Segmenten der CD133⁺- und der Placebo-Gruppe zeigten sich bei Betrachtung der Amplituden-Werte keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die mit Stammzellen behandelten Segmente verbesserten sich von T = 0 zu T = 180 epikardial um 12,3% und endokardial um 8,7%, während sich in der Placebo-Gruppe die Amplitudenwerte sogar epikardial um 12,4% und endokardial um 12,9% steigerten (siehe Tab.3). Anhand des Amplitudenwertes, also des maximalen Werts der Signalintensitäts-Zeit-Kurve eines Myokardsegments während der Einwaschphase des Kontrastmittels ins Myokard, lässt sich keine Überlegenheit der mit Stammzellen behandelten Infarktsegmente gegenüber den Placebo-Patienten ableiten. Auch bei Betrachtung der absoluten Amplitudenwerte lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennen. Die durchschnittlichen Amplitudenwerte zum Zeitpunkt T0 und T180 sind nahezu identisch (siehe Abb. 17,18). Anders stellte sich jedoch die Entwicklung des maximalen Upslope, also dem maximalen Anstieg der jeweiligen Signalintensitäts-Zeit-Kurve, dar. Hier zeigte sich in den mit Stammzellen behandelten Segmenten eine Perfusionsverbesserung von 32,7% epikardial und 29,9% endokardial. Bei den mit Placebolösung behandelten Segmenten kam es hingegen nur zu einer Verbesserung von 22,5% epikardial und 23,7% endokardial. Damit fiel die Perfusionsverbesserung in dem mit Stammzellen behandelten Segmenten epikardial um 10,2% und endokardial um 6,2% höher aus (siehe Tab. 5). Diese Daten waren jedoch statistisch nicht signifikant (Siehe Tab. 9, max. Upslope epi FU p = 0,68; max. Upslope endo FU p = 0,21). Somit lässt sich auch bei Betrachtung nur der mit Stammzellen behandelten Segmente im Vergleich zur Placebo-Gruppe kein signifikanter Unterschied ermitteln, der den im Tiermodell bereits nachgewiesenen lokalen Effekt der Stammzellen auf die Myokardperfusion (Takakura et al. 2000) untermauern könnte. Dafür gibt es unterschiedliche mögliche Erklärungsansätze.

Zum einen ist es zu diskutieren, ob die mit Stammzellen injizierten Myokardsegmente mit den vom Infarkt betroffenen Myokardsegmenten wirklich übereinstimmen. Da bereits im vorherigen Abschnitt ein globaler Stammzelleffekt auf die Perfusion in dieser Dissertation verneint wurde, wäre um lokale Effekte statistisch signifikant herauszuarbeiten eine genaue Injektion der Stammzellen in das betroffene Infarktsegment notwendig. In der Theorie ist dabei eine Injektion in die Infarktgrenzregion wünschenswert. Um optimale Voraussetzungen für eine exakte anatomische Zuordnung zu schaffen, wurde bereits im Screening für die Studie ein Kardio-Perfusions-MRT von jedem Patienten angefertigt. In diesem unterteilte man schematisch das

Myokard des linken Ventrikels analog zum AHA-Herz-Modell in 16 Segmente. Akinetische, hypokinetische und minderperfundierte Segmente wurden dabei als Infarktareal gewertet und mit Stammzellen injiziert. Der durchführende Chirurg konnte sich intraoperativ zur Lokalisation des Infarktareals auf die durchgeführten Kardio-MRT Bilder stützen. Auf diese Segmente wurden im Verlauf der Studie bei dem zum Zeitpunkt $T = 180$ durchgeführten Kardio-MRT als behandelte Infarktsegmente ein besonderes Augenmerk gelegt und ihre Perfusionswerte gesondert zwischen den Patientengruppen verglichen. So konnte sichergestellt werden, dass trotz anatomischer Variabilitäten und verschiedener Operateure in mehreren Herzzentren die Infarktareale sicher identifiziert, behandelt und die Perfusionsparameter verglichen werden konnten.

Ein anderer Grund für eine fehlende Signifikanz der mit Stammzellen behandelten Segmente gegenüber der Placebo Gruppe könnte die erfolgte Behandlung des gesamten Patientenkollektivs durch Anlage eines Bypasses sein. Man könnte annehmen, dass aufgrund der Reperfusion der Infarktgebiete durch den Bypass eine durch Stammzellen bedingte Perfusionsverbesserung nicht mehr mit Hilfe des Adenosin-Stress-MRT detektierbar ist, weil die Perfusionsveränderung zum Großteil auf der Reperfusion durch den Bypass beruht. Weiter ist fraglich, ob die schlechte Differenzierbarkeit zwischen dem Bypass- und einem möglichen Stammzelleffekt in der Individualität des Verfahrens und des Patientenkollektivs begründet sein könnte. Innerhalb der Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Infarktlokalisationen untersucht und behandelt, was folglich zur Anlage unterschiedlicher Bypass-Varianten führte. Außerdem handelt es sich bei der PERFECT-Studie um eine multizentrische Studie. Die Bypässe wurden also an mehreren Zentren von unterschiedlichen Chirurgen angelegt.

Um einer Kaschierung eines möglichen Stammzelleffektes vorzubeugen, erfolgte bei allen Patienten in der Studie eine Bypassanlage, unabhängig davon, ob eine intramyokardiale Stammzelltherapie durchgeführt wurde. Auch in der Placebogruppe erfolgte eine Bypassanlage. Bezüglich der Anlage der Bypässe wurden im Studiendesign zwischen den Patientengruppen keinerlei Unterschiede gemacht. Es erfolgte bei allen Patienten eine komplette Revaskularisation, die nicht nur das Infarktareal, sondern auch andere beim Screening in der Coronarangiographie gesehene kritische Stenosen in den Koronargefäßen (LMCA, RIVA, RCX, RCA) $\geq 50\%$ umfasste. Da bei allen Patienten makrovaskulär relevante Koronarstenosen behandelt worden sind, ist davon auszugehen, dass die in der MRT-Perfusionsauswertung gemessenen Perfusionsunterschiede zwischen den einzelnen Patienten auf die mikrovaskuläre Ebene und das kardiale Remodeling, also die Bereiche, die theoretisch durch intramyokardiale Stammzelltransplantationen beeinflusst werden können, zurückzuführen sind. Demnach ist anzunehmen, dass die in der Auswertung

detektierten Perfusionsunterschiede durch einen Stammzelleffekt und nicht durch eine qualitativ unterschiedlich erfolgte makrovaskuläre Reperfusion mittels eines Bypasses verursacht werden.

Bereits Kelle et al. (Kelle et al. 2010) konnten im Vergleich von 20 herzgesunden Patienten ohne Vorliegen einer KHK mit 38 Bypass-Patienten ohne Bestehen einer angiographisch signifikanten Stenose ($\geq 50\%$) zeigen, dass es im Adenosin-Stress-MRT zu keinen signifikanten Perfusionsunterschieden zwischen Herzgesunden und mit Bypass-behandelten KHK-Patienten kommt. Semiquantitative Parameter wie Amplitude und maximaler Upslope unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht. Die Befürchtung, dass es bei Anlage eines Bypasses aufgrund der Problematik der unterschiedlichen Entfernung zum Myokard, je nachdem ob das Segment direkt über ein natives Koronargefäß oder über einen Bypass versorgt wird, zu einer veränderten Kontrastmittel-Kinetik mit Verzerrung der semiquantitativen Parameter kommt, bestätigte sich nicht. Lediglich die Zeit bis zum Erreichen von 50% der maximalen Signalintensität (time-to-max) zeigte bei den von einem Bypass perfundierten Segmenten eine leichte Verzögerung beim Anfluten des Kontrastmittels, im Mittel um etwa einen Herzschlag. Die Anlage eines Bypasses führte in dem von Kelle et al. (Kelle et al. 2010) untersuchten Patientenkollektiv zu keiner Verfälschung der SI-Kurven und der entsprechenden Perfusionsparameter. Ein weiterer Punkt, der bei der Perfusionsuntersuchung eines Patientenkollektivs mit Bypassen beachtet werden muss, ist die mögliche Bypassokklusion. Diese könnte eine durch Stammzellen bedingte Perfusionsverbesserung maskieren und die Mittelwerte der Perfusionsparameter verzerren. Zu den Verschlussraten von Bypassen, als einem der am häufigsten durchgeführten chirurgischen Eingriffe am Herzen, gibt es zahlreiche Studien. Dabei zeigte sich, dass die Verschlussrate vor allem von den für den Bypass verwendeten Gefäßen abhängig ist. Während bei venösen Bypassen nach 10 Jahren Okklusionsraten von bis zu 50% auftreten, sind arterielle Bypässe deutlich länger offen. Der in den letzten Jahren häufiger angewandte LIMA-Bypass (left internal mammary artery), zeigte nach 10 Jahren Offenheitsraten um die 90%. (Cameron et al. 1996; Grondin et al. 1984; Loop et al. 1986; Lytle et al. 1985). Die Okklusionsraten von Bypassen sind also, abhängig vom angewandten chirurgischen Verfahren, sehr variabel. Allerdings zeigten Lytle et al. (Lytle et al. 1985) in einer Vergleichsstudie, dass sich signifikante Okklusionsunterschiede zwischen arteriellen und venösen Bypassen erst über einen Zeitraum von mehr als einer Dekade manifestieren. Da die Kontrolluntersuchung in dieser Dissertation bereits nach 180 Tagen stattfand, ist ein Einfluss von Bypassokklusionen auf die Ergebnisse, unabhängig von der Art und Anlage des verwendeten Bypasses, auszuschließen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es sich beim Adenosin-Stress-MRT auch für Patienten mit einem CABG um ein geeignetes Verfahren zur Darstellung von Perfusionsunterschieden handelt. Es gibt keinerlei Anhaltspunkte für eine durch den Bypass bedingte veränderte Kontrastmittelkinetik und Verfälschung von Perfusionsparametern. Da bei allen Patienten eine komplette Revaskularisation erfolgte, ist sichergestellt, dass das mittels MRT lokalisierte Infarktareal unabhängig von der Ausdehnung, Versorgungstyp und Überschneidung der koronaren Versorgungsgebiete bei allen Patienten über einen Bypass revaskularisiert oder über ein natives Gefäß ohne relevante Koronarstenose versorgt ist. Bei der erfolgreichen Revaskularisation durch einen Bypass ist kein Perfusionsunterschied zwischen den durch native Gefäße und den durch den Bypass versorgte Myokardsegmenten zu erkennen. Stattdessen sind nach einer Bypass-Anlage ähnliche Perfusionsparameter wie in einem gesunden Vergleichskollektiv zu erwarten (Kelle et al. 2010). Auch eine Verzerrung der Perfusionsergebnisse durch Bypassstenosen oder -okklusionen ist nach 180 Tagen auszuschließen. Folglich ist davon auszugehen, dass die in dieser Dissertation festgestellten signifikanten Perfusionsunterschiede zwischen der Gruppe der Responder und den Non-Respondern nicht auf Variabilitäten in der Bypasschirurgie beruhen, sondern auf andere Ursachen zurückzuführen sind.

Ein anderer Grund für die mangelnde Signifikanz der mit Stammzellen behandelten Segmente der CD133⁺- mit der Placebogruppe könnte die genetische Disposition der Patienten sein. In der Perfectstudie, auf die sich diese Dissertation bezieht, erfolgte eine Aufteilung des Patientenkollektivs in die Gruppe der Responder und der Non-Responder. Diese beiden Gruppen unterscheiden sich nicht nur anhand der LVEF, sondern weisen auch unterschiedliche Konzentrationen an Perfusionsmarkern und für die Zellmigration verantwortlichen Regulatorproteinen wie VEGF oder SH2B3 im Blut auf. SH2B3 zeigte z. B. einen signifikanten Zusammenhang zur LVEF und Myokardperfusion. Auf die Frage, inwiefern sich das genetische Profil des Patientenkollektivs unterscheidet und inwiefern dies Einfluss auf die myokardiale Perfusion hat, wird unter 4.3 genauer eingegangen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Rahmen dieser Dissertation der Nutzen einer koronaren Stammzelltransplantation auf die myokardiale Perfusion nicht weiter belegt werden konnte. Es konnte keine signifikante Korrelation zur myokardialen Perfusion oder zum kardialen Remodeling festgestellt werden. Allerdings ergab sich stattdessen ein signifikanter Zusammenhang zwischen LVEF, Myokardperfusion, erhöhten Stammzellmarkern und einer erniedrigten SH2B3-Konzentration im peripheren Blut. Aus diesem Grund wird im Rahmen der Diskussion unter 4.4 genauer darauf eingegangen werden, wie diese verschiedenen Parameter

korrelieren und ob ein Stammzelleffekt auf die Myokardperfusion eventuell bei einzelnen Patienten oder in genetischen Subgruppen des Studienkollektivs nachweisbar ist.

4.3 Korrelation der Myokardperfusion mit laborchemischen Stammzellparametern und einer Verbesserung der LVEF

4.3.1 Korrelationen von genetischen Perfusionsmarkern in der PERFECT-Studie

Bereits in der PERFECT-Studie erfolgte eine Einteilung der Patienten in Responder und Non-Responder. Die Überlegung hinter dieser Aufteilung der Patienten nach der LVEF war eine Korrelation zu verschiedenen genetischen Markern herzustellen. Während die Gruppe der Non-Responder eine verminderte Thrombozytenzahl, erhöhte Angiogenesefaktoren wie VEGF und ein erhöhtes SH2B3-Protein zeigte, wiesen die Responder lediglich erhöhte Stammzellkonzentrationen im peripheren Blut auf. Zu einem Anstieg von Thrombozyten, VEGF und des SH2B3 Proteins kam es bei ihnen nicht. Interessant dabei war, dass bei den Non-Respondern erhöhte SH2B3-Werte bereits vor der Behandlung der Patienten mit CD133⁺- Knochenmarkstammzellen zum Zeitpunkt $T = -7$ bis $T = -1$ vorlagen. Damals wurde vermutet, dass SH2B3, bei dem bereits Korrelationen zur koronaren Herzkrankheit und Arteriosklerose bekannt waren, als Regulatorprotein für die verminderten Stammzellkonzentrationen im peripheren Blut verantwortlich sein könnte (Steinhoff et al. 2017; Auer et al. 2014; Fortney et al. 2015; McPherson and Tybjaerg-Hansen 2016; Wolfien et al. 2020). Demnach wäre also eine verminderte Stammzellkonzentration im peripheren Blut für ein ungünstig verlaufendes kardiales Remodeling verantwortlich. Folglich wurde in der PERFECT-Studie die Idee entwickelt, dass der Erfolg einer koronaren Stammzelltransplantation bereits im Voraus durch die Genetik des Patienten determiniert ist (Steinhoff et al. 2017; Wolfien et al. 2020). Die in dieser Dissertation erhobenen Daten, die lediglich bei der Gruppe der Responder eine statistisch signifikante Verbesserung der Perfusionsparameter belegen konnten, stützen die Annahme, dass für den Therapieerfolg die Genetik des Patienten eine entscheidende Rolle spielen könnte. Die Perfusionsparameter der CD133⁺-Gruppe und der Placebo-Gruppe sind derart ähnlich, dass sich aus ihnen kein Nutzen einer koronaren Stammzelltransplantation ableiten lässt. Vielmehr bestätigen die Ergebnisse dieser Dissertation die These, dass das genetische Profil des Patientenkollektivs für die Perfusionsverbesserung und Prognose der Patienten der entscheidende Faktor ist und nicht unbedingt die intramyokardiale Stammzelltherapie. Schließlich bestand die Gruppe der Responder sowohl aus mit CD133⁺-behandelten als auch Placebo-Patienten und wies dessen ungeachtet ein halbes Jahr nach dem Infarkt eine um mehr als 5% erhöhte LVEF und signifikant höhere Perfusionsparameter als die Gruppe der Non-Responder auf (siehe Tab. 2). Wie die PERFECT-Studie zeigen konnte, haben die in der Studie als Responder bezeichneten Patienten neben einer

Verbesserung der LVEF als weitere Gemeinsamkeit ein ähnliches genetisches Profil mit einer niedrigen SH2B3-Konzentration (Steinhoff et al. 2017). Die myokardiale Regenerationsfähigkeit und das Ansprechen auf eine Stammzelltherapie scheinen also genetisch determiniert zu sein. Ein möglicher Nutzen einer intramyokardialen Stammzelltransplantation könnte von dem genetischen Profil des Patienten abhängig sein (Wolfien et al. 2020).

4.3.2 Korrelationen von genetischen Perfusionsmarkern in dieser Dissertation

Ein Ziel dieser Dissertation ist es, die bereits in der PERFECT-Studie erhobenen genetischen Parameter mit den ermittelten semiquantitativen Perfusionswerten zu korrelieren, um die Funktion und Aussagekraft der erhobenen genetischen Daten besser zu verstehen und einordnen zu können. Wie anhand von Abbildung 25 im Ergebnisteil zu erkennen ist, ergab sich zwischen den Perfusionsparametern und den Daten LVmass0, LVEF, IL-6, SH2B3, VEGF, CD34/133 eine statistische Korrelation. Es gilt zu überlegen, welche Rückschlüsse sich daraus ziehen lassen. Während z. B. eine Korrelation der Masse des linken Ventrikels mit der Amplitude, also dem maximalen Wert der Kontrastmittelaufnahme, besteht, fällt es deutlich schwerer, eine Begründung für die Korrelation von SH2B3 mit dem endokardialen maximalen und relativen Upslope zum Zeitpunkt $T = 0$ zu finden. Schließlich wies lediglich die Gruppe der Non-Responder erhöhte Konzentrationen von SH2B3, bei dem bereits Korrelationen zur KHK und Arteriosklerose nachgewiesen wurden, auf. Des Weiteren wurde bereits in Bezug auf myokardiale Stammzelltransplantationen eine Funktion von SH2B3 als Regulatorprotein, das die Stammzellantwort supprimiert, angenommen (Steinhoff et al. 2017). Aus diesem Grund wäre eher eine negative Korrelation zwischen SH2B3 und den Perfusionsparametern zu erwarten gewesen. Allerdings muss angemerkt werden, dass sich der hier vorliegende Zusammenhang lediglich auf die Perfusionsparameter zum Zeitpunkt $T = 0$ bezieht. Ein Zusammenhang zu den Perfusionsparametern zum Zeitpunkt $T = 180$ nach erfolgter Bypassanlage und Stammzelltransplantation wäre mit Sicherheit aussagekräftiger als die Perfusion am ersten klinischen Tag unter noch bestehender KHK. Des Weiteren muss bei dem SH2B3 Protein beachtet werden, dass im Rahmen der PERFECT-Studie bereits die Existenz von verschiedenen Isoformen diskutiert wurde, die eventuell Einfluss auf die Korrelationsanalyse haben können. Ebenfalls interessant sind die Ergebnisse für den VEGF-Wert (VEGF0 im Blut bestimmt). Dieser Wert war in der PERFECT-Studie bei den Non-Respondern erhöht, während die Responder normale VEGF-Werte aufwiesen. In dieser Dissertation zeigte sich beim VEGF eine positive Korrelation mit den epikardialen Amplitudenwerten und dem maximalen Upslope zum Zeitpunkt $T = 0$, sowie eine negative Korrelation mit der endo- und epikardialen time-to-max zum Zeitpunkt $T = 0$. Auch diese Werte entsprechen nicht den klassischen Erwartungen an die Korrelationsanalyse. Schließlich

wäre bei einem genetischen Marker, der bei den Non-Respondern erhöht ist, nicht von einer positiven Korrelation mit Perfusionsparametern auszugehen. Allerdings muss methodisch die Frage gestellt werden, ob eine reine Korrelationsanalyse nicht zu kurz greift. Schließlich handelt es sich hier um genetische Parameter, die in beiden Patientengruppen vorkamen und lediglich in einer der beiden Gruppen im Durchschnitt höhere Werte aufwiesen. Dabei wurde jedoch nicht beachtet, dass jeder genetische Marker im Menschen nur innerhalb eines Normbereichs vorkommt. Die Abweichungen von diesem Normbereich können unterschiedliche Ursachen und für den Organismus unterschiedliche Folgen haben. Die Synthese von VEGF z. B. erfolgt durch hypoxische Körperzellen. Die anschließende Ausschüttung von VEGF führt zur Angiogenese und Behebung des Sauerstoffdefizits (Shweiki et al. 1992). Folglich sind für Myokardinfarktpatienten stark erhöhte VEGF-Werte als Hinweis auf große Infarktareale ungünstig. Ein gewisser Spiegel von VEGF ist bei Infarktpatienten jedoch notwendig, um nach einem Infarktgeschehen eine kardiale Neo-Angiogenese zu ermöglichen. Die Frage, die sich hier in Bezug auf alle genetischen Parameter stellt, ist, ob eine rein positive oder negative Korrelation geeignet ist, um realistische Aussagen über pathophysiologische Stoffwechselfvorgänge zu treffen, oder ob es die Grenzen dieses Verfahrens überschreitet. Nichtsdestotrotz bleibt die Berechnung von Korrelationen eine gängige und geeignete Möglichkeit, Auffälligkeiten zwischen zwei Patientenkollektiven zu beschreiben. In diesem Fall ist die positive Korrelation mit den epikardialen Amplitudenwerten und dem maximalen Upslope widersprüchlich. Weitere genetische Parameter, deren Korrelationen diskutiert werden sollten, sind die CD34/CD133-Stammzelllevel im peripheren Blut. Sie zeigten eine negative Korrelation zur endokardialen time-to-max zum Zeitpunkt $T = 0$ und $T = 180$, wie auch eine negative Korrelation zum epikardialen relativen Upslope zum Zeitpunkt $T = 0$ sowie zum endokardialen relativen Upslope zum Zeitpunkt $T = 180$. Die negative Korrelation zur time-to-max entspricht in diesem Zusammenhang den Erwartungen an hohe Stammzelllevel. Da in der Theorie hohe Stammzellspiegel mit einer erhöhten myokardialen Perfusion einhergehen, kann gut nachvollzogen werden, dass dies zu einer verringerten Zeit bis zum Erreichen des Maximums der Signalintensitätszeitkurve (time-to-max) führt. Schwieriger ist es hingegen, die negative Korrelation zum relativen Upslope einzuordnen. Generell müssten erhöhte Stammzellspiegel mit erhöhten Perfusionsparametern einhergehen. Allerdings muss betont werden, dass der relative Upslope in dieser Dissertation bisher wenig Beachtung fand. Grund dafür ist das Fehlen von signifikanten Ergebnissen bei diesem Parameter. Stattdessen kam es zu einer Stagnation der Werte des relativen Upslope. In der Responder- und der Placebo-Gruppe zeigten sich sogar leichte Verschlechterungen (siehe Tab. A2, A3). Deshalb ist auch keine positive Korrelation der Stammzellspiegel mit dem relativen Upslope zu erwarten. Stattdessen ist es eher fraglich, warum in der Analyse keine positive Korrelation zu der

Amplitude und dem maximalen Upslope bestand, bei denen signifikante Perfusionsverbesserungen nachzuweisen waren.

Abschließend konnte die Korrelationsanalyse noch nicht dazu beitragen, die signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern näher zu begründen. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass eine reine Korrelation bei pathophysiologischen Stoffwechselfvorgängen zu kurz greift und nicht geeignet ist, die komplexen Vorgänge im menschlichen Körper vollständig abzubilden. Dennoch bleiben die unterschiedlichen Verläufe von genetischen Markern wie VEGF oder SH2B3 im Vergleich von Respondern und Non-Respondern bestehen. In weiterführenden Studien zu diesem Thema sollte es daher das Ziel sein, Korrelationen nicht für das gesamte Patientenkollektiv, sondern für einzelne Subgruppen zu finden, um die Wahrscheinlichkeit für die Identifikation von weiteren Zusammenhängen zu erhöhen. Eine mögliche Grundlage dafür könnte die Einteilung des Patientenkollektivs in Subgruppen entsprechend der Abb. 2 darstellen.

4.3.3 Unterteilung des Patientenkollektivs in Subgruppen als Ausblick für weitere Korrelationsanalysen

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, könnte für weitere Studien und Dissertationen eine Unterteilung und Betrachtung des Patientenkollektivs in Form von verschiedenen Subgruppen zu einem weiteren Erkenntnisgewinn beitragen. Als „Ausblick“ wurden dafür in Abschnitt 3.9 des Ergebnisteils bereits die Perfusionsveränderungen einer neu gebildeten Vergleichsgruppe (VG), die nur aus Respondern, welche im Zeitraum zwischen $T = 0$ und $T = 180$ eine Perfusionsverbesserung aufwiesen, betrachtet. Weil Responder als Patienten mit einer LVEF-Verbesserung $\geq 5\%$ definiert worden sind, handelt es sich in der neu entstandenen Vergleichsgruppe um Patienten, die sowohl bei Perfusion als auch bei der Pumpkraft des Myokards eine Verbesserung aufwiesen. Diese aus 19 Patienten bestehende Gruppe setzt sich dabei aus zehn mit Placebo-Lösung und neun mit CD133⁺-Knochenmarksstammzellen behandelten Patienten zusammen. Diese Auswahl erfolgte, um die Hypothese, dass nur Patienten mit einem determinierten genetischen Profil von einer koronaren CD133⁺-Knochenmarksstammzell-Transplantation profitieren, genauer zu untersuchen. Basierend auf dieser These lässt sich die Annahme treffen, dass die neu gebildete Vergleichsgruppe, die nur aus Patienten, die eine Perfusions- und LVEF-Verbesserung aufweisen, besteht, Patienten mit einer günstigen genetischen Prädisposition für eine CD133⁺-Knochenmarksstammzell-Transplantation enthält. Somit wäre zur Untermauerung dieser These eine erneute Korrelation des kleineren Patientenkollektivs mit den genetischen Perfusionsmarkern wie im oberen Abschnitt eine weitere Möglichkeit für zukünftige

Studien, um genauer zu verifizieren, welche Korrelationen der zahlreichen genetischen Marker für das Outcome der in der Perfect-Studie durchgeführten Stammzell-Therapie entscheidend sind.

Eine weitere Möglichkeit, um diese These zu untersuchen, bieten die Perfusionsparameter der neu gebildeten Vergleichsgruppe. Die Annahme, dass die Vergleichsgruppe die Patienten enthält, die von einer Stammzelltherapie profitieren, müsste sich ebenso in der Perfusionsveränderung zwischen $T = 0$ und $T = 180$ zeigen. Dabei fiel auf, dass alle Patienten dieser Gruppe im Vergleich der Mittelwerte der Amplitude und des max. Upslopes sowohl endo- als auch epikardial enorme Perfusionssteigerungen aufwiesen (siehe Tab. 10 und 11). Derartige prozentuale Perfusionssteigerungen zeigten sich im gesamten Patientenkollektiv der PERFECT-Studie nicht (siehe Tab. 2-5). Um die Ursache der hohen Perfusionssteigerungen dieser Patienten zu untersuchen, wurde die neu gebildete Vergleichsgruppe in zwei Untergruppen geteilt. Es erfolgte eine Unterteilung in die mit Placebo- und die mit CD133⁺-Knochenmarksstammzellen behandelten Patienten (siehe Tab. 10 und 11). In der Annahme, dass die Patienten in dieser Gruppe durch genetische Prädisposition zu einem günstig verlaufenden kardialen Remodeling neigen und für eine CD133⁺-Knochenmarksstammzell-Transplantation empfänglich sind, sollten die mit Stammzellen behandelten Patienten im Durchschnitt eine stärkere Perfusionssteigerung aufweisen. Dies war bei Betrachtung der durchschnittlichen Steigerung der Amplituden zwischen $T = 0$ und $T = 180$ endo- und epikardial der Fall (siehe Tab. 10). Im Widerspruch dazu stehen die Werte des max. Upslopes, der bei den Placebo Patienten in der neu gebildeten Vergleichsgruppe die höchsten Steigerungen zwischen $T = 0$ und $T = 180$ aufwies, während bei den CD133⁺-Patienten bei der prozentualen Perfusionsveränderung der Mittelwerte kein Unterschied zwischen den behandelten und den nicht behandelten Segmenten erkennbar war (siehe Tab. 11).

Letztendlich sind anhand der Perfusionsparameter in der Vergleichsgruppe keine eindeutigen Aussagen über den Nutzen einer CD133⁺-Knochenmarksstammzell-Transplantation abzuleiten. Die Ergebnisse bezüglich der Amplitude und des max. Upslopes waren in ihren Aussagen widersprüchlich. Da es sich bei der neu gebildeten Vergleichsgruppe um die Patienten mit einem guten Outcome handelt und sie sich zu gleichen Anteilen aus mit Placebolösung und mit CD133⁺-Knochenmarksstammzellen behandelten Patienten besteht, wäre diese Gruppe für eine erneute genetische Korrelationsanalyse und daran anknüpfenden Studien interessant. Auch muss bei der Betrachtung der Perfusionsparameter der Vergleichsgruppe beachtet werden, dass es sich bei ihr um eine Subgruppe mit einem kleineren Patientenkollektiv handelt, wodurch das Treffen von statistisch relevanten und signifikanten Aussagen über die Perfusionsparameter

erschwert wird. Mit einem größeren Patientenkollektiv könnte anhand der Perfusionsparameter ein Erkenntnisgewinn erzielt werden.

4.4 Eignung der subendokardialen Myokardperfusionsbestimmung als prognostischer Faktor für die LVEF

Innerhalb dieser Dissertation wurde zur verbesserten Beurteilung der Myokardperfusion der linke Ventrikel in Anlehnung an das Segment-Modell der American Heart Association (AHA) in einem 16-Segment-Modell betrachtet. Anschließend wurde jedes Segment durch eine Trennlinie in einen endo- und einen epikardialen Bereich unterteilt, sodass die Perfusionsdaten für jeden Patient in 32-Segmenten beurteilt werden konnten. Grund für dieses aufwendige Verfahren ist die Bedeutung, die einer endokardialen Minderperfusion in der Bildgebung beigemessen wird. Als anatomischer Endpunkt der myokardialen Blutversorgung sind vor allem die subendokardialen Myokardareale von einer Minderperfusion betroffen (Olivas-Chacon et al. 2015; Schäfers et al. 2008). Aus diesem Grund manifestieren sich Perfusionsdefekte im Myokard erst subendokardial und breiten sich im späteren Verlauf wie eine Welle nach epikardial aus (Schäfers et al. 2008; Larghat et al. 2012). Folglich gelten die subendokardialen Bereiche bei Perfusionsstörungen als besonders betroffen und sind daher für den Nachweis einer Minderperfusion gut geeignet. Insbesondere das Kardio-MRT wird im Vergleich zu anderen Bildgebungsverfahren häufig zur Detektion subendokardialer Perfusionsdefekte verwendet (Siegenthaler und Amann-Vesti 2006; Wagner et al. 2003).

Bei Betrachtung der Perfusionsparameter dieser Dissertation fiel auf, dass die endokardialen Segmente im Durchschnitt höhere Perfusionsparameter als die epikardialen Segmente aufwiesen (siehe Abb. 9-24, Tab. A2, A3). Dies wirft die Frage auf, wie die postulierte erhöhte Vulnerabilität und prognostische Aussagekraft, der für Perfusionsdefekte vermeintlich sensitiven endokardialen Segmente bei einem Patientenkollektiv aus Post-Infarkt-Patienten mit im Vergleich zum Epikard erhöhten Perfusionsparametern einhergehen kann. Dabei muss berücksichtigt werden, dass bei Gesunden eine erhöhte endokardiale Perfusion physiologisch ist (Shehata et al. 2014; Nagel 2002; Larghat et al. 2012). Erst im Rahmen einer Adenosin-Stress-Untersuchung kommt es zur Perfusionsangleichung zwischen subendokardialen und epikardialen Segmenten. Da die subendokardialen Segmente allerdings aufgrund ihrer anatomischen Lage als Endstrecke der Gefäßversorgung eine geringere Perfusionsreserve besitzen, wird beim Vorliegen einer KHK die Minderperfusion im Adenosin-Stress-MRT bei ihnen als erstes sichtbar (Larghat et al. 2012). Folglich weisen die nicht zum Infarktareal gehörenden endokardialen Segmente weiterhin eine höhere Perfusion als das Epikard auf. Aus diesem Grund ist es nicht verwunderlich, dass bei Betrachtung der Mittelwerte aller Segmente der Infarktpatienten aufgeteilt in die

Gruppen Responder, Non-Responder, CD133⁺ und Placebo die endokardialen Segmente in jeder Gruppe die höheren Perfusionswerte aufweisen. Interessant ist dabei, dass auch bei Betrachtung der Mittelwerte nur bei den mit Stammzellen behandelten Segmenten, die ungefähr dem Gebiet des Infarktareals entsprechen, die endokardialen Perfusionswerte weiterhin die epikardialen übersteigen. Dies gilt sowohl für den Zeitpunkt $T = 0$, als auch für den Zeitpunkt $T = 180$ nach erfolgter Behandlung (siehe Tab. A2, A3). Anscheinend sprechen diese Daten gegen die Theorie des Endokards als einen in der Ischämie-Diagnostik besonders sensitiven Bereich. Gerade für das physiologisch gut perfundierte Endokard, das den anatomischen Endpunkt der kardialen Blutversorgung darstellt, wäre in den Infarkt-Segmenten eine starke Perfusionsminderung des Endo gegenüber dem Epikard zu erwarten gewesen. Da die Bedeutung des Endokards in der Ischämiediagnostik seit längerem als wissenschaftlicher Konsens anerkannt ist und in zahlreichen Studien belegt wurde, gibt es für die gegenüber dem Epikard erhöhten Perfusionsparameter in allen vier Patientengruppen (Responder, Non-Responder, CD133⁺, Placebo) keine eindeutige Erklärung (Larghat et al. 2012; Shehata et al. 2014; Nagel 2002). Ein möglicher Erklärungsansatz könnte eine geringfügige Diskrepanz zwischen den vom Operateur intraoperativ als behandelt angegebenen Segmenten und der tatsächlichen Infarktausdehnung sein. Des Weiteren muss betont werden, dass die endokardialen Segmente nur in absoluten Zahlen gegenüber dem Epikard überlegen waren. Im Vergleich aller Segmente der Responder mit den Non-Respondern war zu beobachten, dass die prozentuale endokardiale Perfusionsverbesserung deutlich hinter der epikardialen zurückblieb. Während sich bei den Respondern der Amplitudenwert epikardial um 16% und endokardial um 12,8% erhöhte, sank er bei den Non-Responder epikardial um -2% und erhöhte sich endokardial nur um 2%. Auch beim maximalen Upslope zeigten die Patienten prozentual gesehen epikardial die höchste Perfusionsverbesserung. Beim maximalen Upslope erhöhten sich die Werte der Responder epikardial um 33% und endokardial um 31,2%, während die Erhöhung bei den Non-Respondern epikardial lediglich 6,6% und endokardial 11% betrug (siehe Tab. 2,4). Die Daten waren statistisch signifikant (Siehe Tab. 7, Amplitude epi FU $p = 0,26$; Amplitude endo FU $p = 0,15$; max. Upslope epi FU $p = 0,01$; max. Upslope endo FU $p < 0,001$) Für diese Ergebnisse gibt es unterschiedliche Interpretationen. Einerseits könnten die im Vergleich zum Endokard prozentual höheren epikardialen Perfusionssteigerungen auf einen prognostischen Wert des Endokards als sensitiver diagnostischer Marker hinweisen. Dies würde bedeuten, dass trotz der absolut höheren endokardialen Perfusionsparameter das Endokard über einen Zeitraum von einem halben Jahr zwischen den Kontrolluntersuchungen aufgrund der geringeren prozentualen Verbesserung der eigentlich sensitivere und aussagekräftigere Wert ist. Andererseits könnte eine höhere epikardiale prozentuale Perfusionssteigerung auch durch den Bypass bedingt sein. Allerdings ist das Kardio-MRT

ein etabliertes Verfahren zur Perfusionsdiagnostik, dessen Ergebnisse eine hohe Aussagekraft besitzen (Shehata et al. 2014; Wagner et al. 2003; Nagel et al. 2003; Nagel 2002). Für eine Veränderung oder Verzerrung des endo-/epikardialen Gradienten in der MRT-Perfusionsbildgebung durch Anlage eines koronaren Bypasses gibt es, wie in den vorherigen Abschnitten diskutiert, keine Anhaltspunkte. Im Gegenteil, Studien wie die von Kelle et. al zeigten, dass nach einer erfolgreichen Reperfusion mittels Bypassanlage Perfusionsparameter wie bei einem Herzgesunden zu erwarten sind (Kelle et al. 2010). Folglich ist anzunehmen, dass die geringeren endokardialen Perfusionssteigerungen in der Gruppe der Responder infarktbedingt sind. Allerdings liegen die Werte der endo- und epikardialen Perfusionsverbesserungen prozentual so nah beieinander, dass fraglich ist, ob man aus diesem Zahlen überhaupt Rückschlüsse ableiten darf.

Es konnte eine prognostische Bedeutung des Endokards in der Perfusionsdiagnostik im Rahmen dieser Dissertation nicht nachgewiesen werden. In absoluten Zahlen nehmen die endokardialen Segmente im Patientenkollektiv höhere Perfusionswerte als die epikardialen an. Diese Ergebnisse haben sich in anderen Studien zu diesem Thema nicht bestätigt (Larghat et al. 2012; Nagel 2002; Shehata et al. 2014). In der prozentualen Perfusionsveränderung im Vergleich zwischen der Gruppe der Responder und den Non-Respondern blieben die endokardialen Segmente hinter den epikardialen zurück. Dabei ist es jedoch aufgrund der geringen prozentualen Unterschiede fraglich, ob daraus auf einen prognostischen Effekt des Endokards geschlossen werden kann. Da die endokardialen Segmente bereits zur ersten Untersuchung zum Zeitpunkt $T = 0$ höhere Perfusionsparameter als die epikardialen Segmente aufwiesen, ist es durchaus plausibel, dass sie ihre Perfusion prozentual nicht im selben Maß wie die epikardialen Segmente verbessern konnten.

5. Zusammenfassung

Trotz gewaltiger Fortschritte bei der Behandlung von Herzinfarkten seit den 80iger Jahren belegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den Industrienationen weiterhin den ersten Platz der Todesursachenstatistik. In einer alternden Gesellschaft handelt es sich deshalb beim Herzinfarkt nach wie vor um ein Krankheitsbild mit zunehmender Bedeutung. Neben der akuten Behandlung des Herzinfarktes steht heute vor allem die Langzeitprognose der Infarktpatienten im Fokus von Wissenschaft und Forschung. Fünf Jahre nach einem erfolgreich therapierten STEMI sind 25% der aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten nicht mehr am Leben. Grund dafür sind pathologische Umbauprozesse des Myokards, die auch als kardiales Remodeling bezeichnet werden. Ein dabei verfolgter Ansatz zur Verminderung des kardialen Remodeling ist die intramyokardiale Stammzelltransplantation. Die vorliegende Arbeit bezieht sich dabei auf die 2017

veröffentlichte PERFECT-Studie, in der ein Kollektiv von 58 Patienten (davon 24 Placebo) mit bestehender KHK elektiv durch Anlage eines Bypasses und eine CD133⁺-Stammzelltransplantation behandelt wurden. Neben der Unterscheidung zwischen einer intraoperativen CD133⁺-Behandlung und einer Placebogruppe wurde das Patientenkollektiv ebenfalls nach Entwicklung der LVEF unterteilt. Patienten bei denen sich die LVEF in einem Zeitraum von 180 Tagen nach Eingriff um $\geq 5\%$ verbessert hat wurden als Responder bezeichnet. Bei den Non-Respondern handelt es sich hingegen um Patienten, bei denen die Verbesserung der LVEF $\leq 5\%$ oder gar eine Verschlechterung vorlag.

Ziel dieser Dissertation war es, die Wirkung der Stammzelltransplantation auf die Myokardperfusion der Patienten der PERFECT-Studie zu untersuchen. Ein bewährtes Verfahren zur Darstellung von myokardialen Perfusionsunterschieden, welches auch eine prognostische Aussagekraft besitzt, ist die Adenosin-Stress-MRT. In der Studie wurden bereits für alle 58 Patienten MRT Untersuchungen vor CABG-Anlage und Stammzelltransplantation und zur Kontrolle ein halbes Jahr später durchgeführt. Die Perfusionsuntersuchungen wurden in der Dissertation semiquantitativ ausgewertet. Die Perfusionsauswertung erfolgte dabei endo- und epikardial für je 16 Segmente in Anlehnung an das Herzmodell der American Heart Assoziation. Durch diese endo- und epikardiale Abgrenzung erfolgte in dieser Dissertation zur Betrachtung faktisch eine Unterteilung des Myokards in 32 Segmente. Dies ermöglichte einen genaueren Vergleich der Perfusionsentwicklung der vom Infarkt betroffenen und mit Stammzellen behandelten Myokardbereiche mit den nicht ischämischen Myokardsegmenten. Die Darstellung der Perfusion erfolgte dabei anhand der Parameter Amplitude, max. Upslope, time-to-max und relativer Upslope.

Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich im Mittelwert zwischen den mit Stammzellen behandelten CD133⁺- und den Placebo-Patienten nach einem halben Jahr kein signifikanter Perfusionsunterschied. Anders verlief die Perfusionsentwicklung in den Gruppen der Responder und Non-Responder. Die Responder wiesen nach einem halben Jahr gegenüber den Non-Respondern in der Amplitude (maximaler Wert der Signalintensitäts-Zeit-Kurve eines Myokardsegments) und im max. Upslope (maximaler Anstieg, bzw. steilste Steigung der Signalintensitäts-Zeit-Kurve eines Myokardsegments) einen signifikanten Perfusionsunterschied auf. Auch bei Betrachtung nur der vom Infarkt betroffenen und mit Stammzellen behandelten Myokardsegmente zeigte sich beim Parameter des maximalen Upslope ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Zusammenfassend konnte eine stammzellbedingte Perfusionsverbesserung nicht eindeutig nachgewiesen werden, da zwischen der CD133⁺ und der Placebo-Gruppe keine signifikanten

Perfusionsunterschiede bestanden. Diese zeigten sich nur zwischen der Gruppe der Responder und den Non-Respondern. Weil jedoch beide Gruppen sowohl Placebo als auch die mit CD133⁺- Knochenmarksstammzellen behandelte Patienten enthielten, ist anhand dieser Konstellation kein Wirksamkeitsnachweis einer intramyokardialen Stammzelltherapie möglich. Nichtsdestotrotz zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied, der über die durch eine Bypass-Anlage mögliche Perfusionsverbesserung hinausgeht. Bereits in der PERFECT-Studie wurde postuliert, dass die erhöhte LVEF-Verbesserung der Responder durch die genetische Disposition der Respondergruppe begründet ist. Eventuell zeigen die Responder also aufgrund ihrer Genetik einen „Response“, ein Ansprechen auf die Stammzelltherapie. Für diese These sprechen unterschiedliche Konzentrationen von Angiogenesefaktoren und für Zellmigration verantwortliche Regulatorproteine wie VEGF und SH2B3 zwischen beiden Gruppen. Dies scheint die Vermutung zu bestätigen, dass die kardiale Regenerationsfähigkeit genetisch determiniert ist. Auch wenn sich in einer ersten Korrelationsanalyse der Perfusionsparameter noch keine direkten Zusammenhänge zwischen relevanten genetischen Markern und Perfusionsparametern herstellen ließen, bleiben die unterschiedlichen genetischen Profile zwischen Respondern- und Non-Respondern bestehen. Daher sind weitere genetische Subgruppenanalysen eine sinnvolle Möglichkeit, um die genaue Ursache der Perfusionsunterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern aufzuklären.

Das Kernergebnis dieser Dissertation ist die Erkenntnis, dass die kardiale Perfusion nach einem Myokardinfarkt nicht nur von der Behandlung, sondern auch von der genetischen Disposition eines Patienten abhängig ist. In weiterführenden Studien sollte daher die Korrelation zwischen LVEF, Perfusion und genetischen Markern weiter untersucht werden, um im Sinne der personalisierten Medizin bereits vor einem Infarkt Prognose und Nutzen einer myokardialen Stammzelltherapie für einen Patienten besser abwägen zu können.

6.Anhang

Nicht in die Auswertung einbezogene Segmente

Patientenname	Nicht ausgewertete Segmente
3-018	1,5,6,7,11,12,16
3-034	4,5,10,14
5-016	8,9

Tabelle A1: Auflistung der nicht in die Auswertung einbezogenen Myokardsegmente der Patienten 3-018, 3-034, 5-016.

Übersichtsdarstellung Perfusionsparameter

	Responder						Non-Responder					
	Mean,SD						Mean,SD					
	Peak epi	Peak endo	max. Upslope epi	max. Upslope endo	rel. Upslope epi	rel. Upslope endo	Peak epi	Peak endo	max. Upslope epi	max. Upslope endo	rel. Upslope epi	rel. Upslope endo
Perfusion Stress Perfusion score (mean Segment 1-17) (MRI) 0	183,2; 80,9	229,7; 99,4	28,2; 14,3	33,0; 16,0	12,2; 8,4	13,9; 8,2	190,9; 93,1	238,2; 109,5	28,9; 14,2	33,6; 16,5	10,4; 4,5	11,7; 4,6
Perfusion Stress Perfusion score (mean Segment 1-17) (MRI) 180d	212,6; 94,7	259,3; 106,5	37,5; 15,8	43,3; 18,2	10,0; 4,8	11,5; 4,9	187,1; 90,3	243,2; 111,3	30,8; 14,1	37,3; 17,8	10,7; 5,3	12,6; 5,3
Perfusion Stress Perfusion score in injected segments (MRI) 0	170,7; 73,3	216,5; 96,0	26,0; 11,8	30,8; 13,5	12,3; 9,4	14,0; 9,2	185,9; 93,3	229,9; 107,9	28,1; 14,8	31,8; 16,3	10,6; 5,0	11,6; 4,6
Perfusion Stress Perfusion score in injected segments (MRI) 180d	204,8; 99,0	251,5; 111,6	36,0; 17,0	41,7; 19,3	9,7; 4,9	11,2; 5,2	185,3; 88,8	232,4; 104,2	30,7; 15,5	35,6; 16,8	11,0; 6,5	12,4; 4,7
Perfusion Stress Perfusion score in non-injected segments (MRI) 0	195,0; 86,1	242,1,1; 101,1	30,2; 16,1	35,1; 17,7	12,2; 7,4	13,7; 7,0	194,4; 93,1	244,2; 110,5	29,5; 13,8	34,9; 16,5	10,3; 4,2	11,9; 4,5
Perfusion Stress Perfusion score in non-injected segments (MRI) 180d	220,1; 89,9	266,4; 101,2	38,9; 14,5	44,8; 17,1	10,4; 4,6	11,7; 4,6	183,3; 91,6	250,9; 115,9	30,8; 13,0	38,5; 18,5	10,4; 4,3	12,8; 5,6

Tabelle A2: Übersicht Mittelwerte und Standardabweichungen der Responder und Non-Respondern zu den Zeitpunkten T0 und T180 für alle Segmente, alle behandelten Segmenten und alle nicht behandelten Segmente.

	Placebo						CD133+					
	Mean,SD						Mean,SD					
	Peak epi	Peak endo	max. Upslope epi	max. Upslope endo	rel. Upslope epi	rel. Upslope endo	Peak epi	Peak endo	max. Upslope epi	max. Upslope endo	rel. Upslope epi	rel. Upslope endo
Perfusion Stress Perfusion score (mean Segment 1-17) (MRI) 0	186,6; 89,3	232,7; 105,4	29,0; 14,6	33,7; 16,0	10,3; 5,1	12,0; 6,2	185,8; 82,7	233,3; 101,7	28,0; 13,9	32,8; 16,3	12,7; 8,6	14,0; 7,7
Perfusion Stress Perfusion score (mean Segment 1-17) (MRI) 180d	205,0; 89,3	257,2; 108,5	34,8; 15,0	41,1; 19,0	9,5; 4,7	11,0; 4,5	200,4; 97,9	248,8; 108,8	35,0; 16,0	40,9; 17,7	11,0; 5,2	12,8; 5,5
Perfusion Stress Perfusion score in injected segments (MRI) 0	179,5; 86,1	220,7; 101,2	27,5; 13,9	31,6; 15,0	10,3; 5,5	11,8; 6,2	173,0; 76,2	221,7; 99,9	26,0; 12,0	30,8; 14,1	12,9; 9,9	14,4; 9,2
Perfusion Stress Perfusion score in injected segments (MRI) 180d	201,8; 97,6	249,1; 118,4	33,7; 16,2	39,1; 20,4	9,6; 5,5	10,8; 4,9	194,3; 94,4	240,9; 100,3	34,5; 17,1	40,0; 17,0	10,6; 5,5	12,3; 5,1
Perfusion Stress Perfusion score in non-injected segments (MRI) 0	189,5; 86,2	240,1; 105,0	29,7; 14,2	35,1; 16,1	10,1; 4,8	12,2; 6,2	197,2; 86,6	243,5; 102,4	29,7; 15,3	34,5; 17,8	12,6; 7,3	13,7; 6,1
Perfusion Stress Perfusion score in non-injected segments (MRI) 180d	207,3; 82,4	263,6; 99,7	35,6; 13,9	42,6; 17,7	9,4; 3,8	11,1; 4,1	205,7; 101,0	255,9; 115,6	35,4; 15,0	41,7; 18,2	11,3; 4,9	13,2; 5,7

Tabelle A3: Übersicht Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo und der CD133+-Gruppe zu den Zeitpunkten T0 und T180 für alle Segmente, alle behandelten Segmenten und alle nicht behandelten Segmente.

7. Literaturverzeichnis

- Achenbach S, Naber C, Levenson B, Böning A, Schächinger V (2017): Indikationen zur invasiven Koronaragnostik und Revaskularisation. *Kardiologie* 11, 272–284
- Agbulut O, Vandervelde S, Al Attar N, Larghero J, Ghostine S, Léobon B, Robidel E, Borsani P, Le Lorc'h M, Bissery A et al. (2004): Comparison of human skeletal myoblasts and bone marrow-derived CD133+ progenitors for the repair of infarcted myocardium. *J Am Coll Cardiol* 44, 458–463
- Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, Löwe B: *Innere Medizin (Duale Reihe)*, 4., überarbeitete Auflage; Thieme, Stuttgart 2018
- Attenberger U, Ai F: *Essentials der klinischen MRT*, 1. Aufl; Thieme, Stuttgart 2011
- Attenhofer Jost CH, Edmister WD, Julsrud PR, Dearani JA, Savas Tepe M, Warnes CA, Scott CG, Anavekar NS, Ammash NM, Connolly HM (2012): Prospective comparison of echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging in patients with Ebstein's anomaly. *Int J Cardiovasc Imaging* 28, 1147–1159
- Attili AK, Schuster A, Nagel E, Reiber JHC, van der Geest RJ (2010): Quantification in cardiac MRI: advances in image acquisition and processing. *Int J Cardiovasc Imaging* 26 Suppl 1, 27–40
- Auer PL, Teumer A, Schick U, O'Shaughnessy A, Lo KS, Chami N, Carlson C, Denus S de, Dubé M-P, Haessler J et al. (2014): Rare and low-frequency coding variants in CXCR2 and other genes are associated with hematological traits. *Nat Genet* 46, 629–634
- Baenkler HW, Goldschmidt H, Hahn J-M: *Kurzlehrbuch Innere Medizin*, 3. Aufl; Georg Thieme Verlag KG, s.l. 2015
- Bartenstein P: *Radiologie (Das duale Lehrbuch)*, 3., vollst. überarb. und erw. Aufl; Thieme, Stuttgart 2011
- Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe HH, Moch H: *Pathologie: 150 Tabellen ; [+im Web, mediscript]*, 5. Aufl; Urban & Fischer in Elsevier, München 2012
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL et al. (2007): Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 356, 1503–1516
- Bolz A, Urbaszek W: *Technik in der Kardiologie: Eine interdisziplinäre Darstellung für Ingenieure und Mediziner*, 1. Auflage; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l. 2002
- Bonzel T, Hammer CW: *Leitfaden Herzkatheter*; Steinkopff, Heidelberg 2009
- Bruchhausen F, Ebel S, Frahm AW, Hackenthal E, Albinus M, Ali H-F, Ali SL, Amschler G, Amschler U, Angerer E et al.: *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis: Stoffe A-D*, 5., vollständig neubearbeitete Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg 1993
- Buss H, Caesar R, Eckhardt T, Fischer R, Hartung W, Janssen W, Lasch HG, Otto HF, Remmele W, Schaefer HE et al.: *Pathologie: 1 Rechtsfragen in der Pathologie Einführung in die bioptische Diagnostik Herz und Gefäßsystem Hämatologie Atmungsorgane*; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 1984

- Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV (1996): Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts--effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 334, 216–219
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS (2002): Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. *Circulation* 105, 539–542
- Cullen JHS, Horsfield MA, Reek CR, Cherryman GR, Barnett DB, Samani NJ (1999): A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 33, 1386–1394
- De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N et al. (2014): Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 371, 1208–1217
- De Bruyne B, Oldroyd KG, Pijls NHJ (2016): Microvascular (Dys)Function and Clinical Outcome in Stable Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 67, 1170–1172
- Deutsches Ärzteblatt 2016: „Herzinfarkt: Schnelle Behandlung verbessert Überlebensrate“, in Internetseite des Deutschen Ärzteblattes, 06.04.2016, www.aerzteblatt.de/nachrichten/66236/Herzinfarkt-Schnelle-Behandlung-verbessert-Ueberlebensrate Abruf am 22.09.2018
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. 2014: „Pressemitteilung: Überleben nach Herzinfarkt: Deutschland steht im internationalen Vergleich sehr gut da“, Internetseite der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 24.04.2014, www.dgk.org/pressemitteilungen/2014-jahrestagung/2014-ft-aktuelle-pm/2014-ft-statements/state-tag2/ueberleben-nach-herzinfarkt-deutschland-steht-im-internationalen-vergleich-sehr-gut-da/ Abruf am 24.09.2018
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. 2018: „Pressemitteilung: Langzeit-Sterblichkeit nach Herzinfarkt: Alter, Gewicht und Akuttherapie sind entscheidende Faktoren“, Internetseite der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 07.04.2018, www.dgk.org/pressemitteilungen/2018-jahrestagung/2018-jt-aktuelle-pm/2018-jt-aktuelle-pm-tag3-2018-jt-aktuelle-pm/langzeit-sterblichkeit-nach-herzinfarkt-alter-gewicht-und-akuttherapie-sind-entscheidende-faktoren/ Abruf am 24.09.2018
- Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA (1999): Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 33, 598–604
- Donndorf P, Steinhoff G (2013): CD133-Positive Cells for Cardiac Stem Cell Therapy: Current Status and Outlook. *Adv Exp Med Biol* 777, 215–227
- Du Y-Y, Zhou S-H, Zhou T, Su H, Pan H-W, Du W-H, Liu B, Liu Q-M (2008): Immuno-inflammatory regulation effect of mesenchymal stem cell transplantation in a rat model of myocardial infarction. *Cytotherapy* 10, 469–478
- Erdmann E: Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße, 7., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2009
- European Society of Cardiology (ESC): ESC Pocket Guidelines Version 2017: Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI) 2017

- F. G. Zöllner, T. Gaa, F. Zimmer, M.M.Ong, P. Riffel, D. Hausmann (2016): Zöllner Quant MR Perfusion Radiologe 2016. Der Radiologe 56, 113–122
- Field MJ, Pollock CA, Harris DC, Britton R: Organsysteme verstehen: Niere integrative Grundlagen und Fälle (Organsysteme verstehen), 1. deutsche Auflage; Elsevier, München 2017
- Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E (2014): Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. Cochrane Database Syst Rev, CD007888
- Fortney K, Dobriban E, Garagnani P, Pirazzini C, Monti D, Mari D, Atzmon G, Barzilai N, Franceschi C, Owen AB et al. (2015): Genome-Wide Scan Informed by Age-Related Disease Identifies Loci for Exceptional Human Longevity. PLoS Genet 11, e1005728
- Gaebel R, Furlani D, Sorg H, Polchow B, Frank J, Bieback K, Wang W, Klopsch C, Ong L-L, Li W et al. (2011): Cell origin of human mesenchymal stem cells determines a different healing performance in cardiac regeneration. PLoS One 6, e15652
- Galiñanes M, Loubani M, Davies J, Chin D, Pasi J, Bell PR (2004): Autotransplantation of un-manipulated bone marrow into scarred myocardium is safe and enhances cardiac function in humans. Cell Transplant 13, 7–13
- Ganten D: Molekularmedizinische Grundlagen von para- und autokrinen Regulationsstörungen (Molekulare Medizin), 1. Aufl; Springer-Verlag, s.l. 2006
- Grondin CM, Campeau L, Lespérance J, Enjalbert M, Bourassa MG (1984): Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. Circulation 70, I208-12
- Guarini, Marzilli (2013): Pressure drops along coronary vasculature. Heart and Metabolism, 3–7
- Gutberlet M, Lücke C, Krieghoff C, Hildebrand L, Lurz P, Steiner J, Adam J, Eitel I, Thiele H, Grothoff M et al. (2013): MRT bei Myokarditis. Der Radiologe 53, 30–37
- Hahn D. (2007): Update: Radiologische Diagnostik. Bayerisches Ärzteblatt, 70–73
- Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li TS, Harada M, et al.: Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: Clinical trial and preliminary results. Jpn Circ 2001, 845–847
- Hamon M, Fau G, Née G, Ehtisham J, Morello R, Hamon M (2010): Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. J Cardiovasc Magn Reson 12, 29
- Heusch, G. (Hrsg.) (1990): Pathophysiologie und rationale Pharmakotherapie der Myokardischämie; Steinkopff, Heidelberg 1990
- Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, Rydén L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenström A, Waldenström J, Wedel H et al. (1983): The Göteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. Circulation 67, I26-32
- Hombach, V., Grebe, O., Botnar, R. M., Beerbaum, P. (Hrsg.) (2005): Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Grundlagen, Technik, klinische Anwendung ; mit CD-ROM ; mit 29 Tabellen; Schattauer, Stuttgart 2005

- Ibrahim T, Nekolla SG, Schreiber K, Odaka K, Volz S, Mehili J, Güthlin M, Delius W, Schwaiger M (2002): Assessment of coronary flow reserve: comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* **39**, 864–870
- Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE (1998): Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Med Phys* **25**, 73–84
- Kelle S, Graf K, Dreysse S, Schnackenburg B, Fleck E, Klein C (2010): Evaluation of contrast wash-in and peak enhancement in adenosine first pass perfusion CMR in patients post bypass surgery. *J Cardiovasc Magn Reson* **12**, 28
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T et al. (2020): 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* **41**, 407–477
- Köchli VD, Marinček B: *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*, Zweite, aktualisierte Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg 1998
- Kochs E, Zacharowski K: *Anästhesievorbereitung und perioperatives Monitoring*, 1. Aufl; Georg Thieme Verlag KG, s.l. 2015
- Lapp H, Krakau I: *Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken ; 87 Tabellen ; [inklusive DVD, 3., vollst. überarb. und erw. Aufl; Thieme, Stuttgart 2010*
- Larghat A, Biglands J, Maredia N, Greenwood JP, Ball SG, Jerosch-Herold M, Radjenovic A, Plein S (2012): Endocardial and epicardial myocardial perfusion determined by semi-quantitative and quantitative myocardial perfusion magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging* **28**, 1499–1511
- Lee DC, Johnson NP (2009): Quantification of absolute myocardial blood flow by magnetic resonance perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* **2**, 761–770
- Lewalter T, Lüderitz B: *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie*, 6., neu bearb u. erw. Aufl; Springer, Heidelberg 2010
- Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC (1986): Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* **314**, 1–6
- Lüllmann H, Mohr K, Hein L: *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen ; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker*, 16., vollst. überarb. Aufl; Thieme, Stuttgart 2006
- Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC (1985): Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* **89**, 248–258
- Ma N, Ladilov Y, Moebius JM, Ong L, Piechaczek C, Dávid A, Kaminski A, Choi Y-H, Li W, Egger D et al. (2006): Intramyocardial delivery of human CD133+ cells in a SCID mouse cryoinjury model: Bone marrow vs. cord blood-derived cells. *Cardiovasc Res* **71**, 158–169

- Ma N, Stamm C, Kaminski A, Li W, Kleine H-D, Müller-Hilke B, Li Zhang, Ladilov Y, Egger D, Steinhoff G (2005): Human cord blood cells induce angiogenesis following myocardial infarction in NOD/scid-mice. *Cardiovasc Res* 66, 45–54
- McPherson R, Tybjaerg-Hansen A (2016): Genetics of Coronary Artery Disease. *Circ Res* 118, 564–578
- Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, Fleck E (2003): Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation* 108, 432–437
- Nagel, E. (Hrsg.) (2002): *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Methodenverständnis und praktische Anwendung*; mit CD-ROM; mit 20 Tabellen; Steinkopff, Darmstadt 2002
- Neumann F-J, Byrne RA, Sibbing D, Kastrati A, Frey N, Doenst T, Gummert J, Zeiher AM, Falk V (2019): Kommentar zu den Leitlinien (2018) der ESC und EACTS zur Myokardrevaskularisation. *Kardiologie* 69, 2039
- Nieman K, Gaemperli O, Lancellotti P, Plein S (eds.) (2015): *Advanced cardiac imaging* (Woodhead Publishing series in biomaterials number 99); Elsevier/WP Woodhead Publishing, Amsterdam, Boston, Cambridge 2015
- Nitz WR: *Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT-Physik über klinische Bildbeispiele*; Thieme, Stuttgart 2007
- Olivas-Chacon CI, Mullins C, Solberg A, Akle N, Calleros JE, Ramos-Duran LR (2015): Assessment of Ischemic Cardiomyopathy Using Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging: A Pictorial Review. *J Clin Imaging Sci* 5, 28
- Onai Y, Suzuki J-I, Maejima Y, Haraguchi G, Muto S, Itai A, Isobe M (2007): Inhibition of NF- κ B improves left ventricular remodeling and cardiac dysfunction after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292, H530-8
- Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J-W, van't Veer M, Bär F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W et al. (2007): Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 49, 2105–2111
- Plein S, Radjenovic A, Ridgway JP, Barmby D, Greenwood JP, Ball SG, Sivananthan MU (2005): Coronary artery disease: myocardial perfusion MR imaging with sensitivity encoding versus conventional angiography. *Radiology* 235, 423–430
- Rauch B, Bönner G, Held K, Karoff M, Middeke M: *Kardiologische Rehabilitation*, 1. Auflage; Thieme, s.l. 2007
- Reimer, P., Parizel, P. M., Stichnoth, F.-A. (Hrsg.) (2000): *Klinische MR-Bildgebung: Eine praktische Anleitung*; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2000
- Renz-Polster, H., Krautzig, S., Bätge, B. (Hrsg.) (2011): *Basislehrbuch Innere Medizin: Kompakt - greifbar - verständlich, Sonderausg., 4., vollst. überarb. Aufl., Studienausg.*; Elsevier Urban & Fischer, München 2011
- Ritter C, Brackertz A, Sandstede J, Beer M, Hahn D, Köstler H (2006): Absolute quantification of myocardial perfusion under adenosine stress. *Magn Reson Med* 56, 844–849
- Robert-Koch-Institut: *Gesundheit in Deutschland* (Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Gemeinsam getragen von RKI und Destatis), Berlin

- Schäfers, M. A., Bengel, F., Hör, G. (Hrsg.) (2008): Nichtinvasive kardiale Bildgebung: Spektrum, Methodik, Indikation und Interpretation ; mit 25 Tabellen; ecomed Medizin, Landberg 2008
- Schmidt R, Graafen D, Weber S, Schreiber LM (2013): Computational fluid dynamics simulations of contrast agent bolus dispersion in a coronary bifurcation: impact on MRI-based quantification of myocardial perfusion. *Comput Math Methods Med* 2013, 513187
- Schneider S, Hopf Y: Myokardinfarkt: Krankheitsbild und Therapie - Fortbildung kompakt (Schriftenreihe der Bayerischen Landesapothekerkammer v.94); Govi-Verlag, Eschborn 2017
- Scholz H, Schwabe U, Böger RH: Taschenbuch der Arzneibehandlung: Angewandte Pharmakologie ; mit 121 Tabellen (Springer Lehrbuch), 13., überarbeitete und aktualisierte Auflage; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2005
- Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E (2010): Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 5, 1132–1140
- Shake JG, Gruber PJ, Baumgartner WA, Senechal G, Meyers J, Redmond J, Pittenger MF, Martin BJ (2002): Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: engraftment and functional effects. *The Annals of Thoracic Surgery* 73, 1919–1926
- Shehata ML, Basha TA, Hayeri MR, Hartung D, Teytelboym OM, Vogel-Claussen J (2014): MR myocardial perfusion imaging: insights on techniques, analysis, interpretation, and findings. *Radiographics* 34, 1636–1657
- Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E (1992): Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 359, 843–845
- Siegenthaler, W., Amann-Vesti, B. (Hrsg.) (2006): Klinische Pathophysiologie: 239 Tabellen, 9., völlig neu bearb. Aufl; Thieme, Stuttgart 2006
- Stamm C, Kleine H-D, Choi Y-H, Dunkelmann S, Lauffs J-A, Lorenzen B, David A, Liebold A, Nienaber C, Zurakowski D et al. (2007): Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 133, 717–725
- Stamm C, Westphal B, Kleine H-D, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, Schümichen C, Nienaber CA, Freund M, Steinhoff G (2003): Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *The Lancet* 361, 45–46
- Statistisches Bundesamt: "Ausgewählte Todesursachen 2015", in Internetseite des Statistischen Bundesamtes, www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html Abruf am 22.09.2018
- Statistisches Bundesamt: "Pressemitteilung Nr. 022 vom 19.01.2017", in Internetseite des Statistischen Bundesamtes, 19.01.2017, www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_022_232.html Abruf am 22.09.2018
- Steinhoff G, Nesteruk J, Wolfien M, Kundt G, Börgermann J, David R, Garbade J, Große J, Haverich A, Hennig H et al. (2017): Cardiac Function Improvement and Bone Marrow Response -: Outcome Analysis of the Randomized PERFECT Phase III Clinical Trial of Intramyocardial CD133+ Application After Myocardial Infarction. *EBioMedicine* 22, 208–224
- Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernandez A, Sorg RV, Kögler G, Wernet P (2002): Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 106, 1913–1918

- Stumpf C, Seybold K, Petzi S, Wasmeier G, Raaz D, Yilmaz A, Anger T, Daniel WG, Garlich CD (2008): Interleukin-10 improves left ventricular function in rats with heart failure subsequent to myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 10, 733–739
- Sutton, Martin G. St. John, Sharpe N (2000): Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. *Circulation*, 2981–2988
- Syed MA, Raman SV, Simonetti OP (eds.) (2015): *Basic Principles of Cardiovascular MRI: Physics and Imaging Technique*, 1st ed. 2015; Springer, Cham 2015
- T.G. Grobe, H. Döring, F.W. Schwartz: *BARMER GEK Arztreport 2011*, St. Augustin 2011
- Takakura N, Watanabe T, Suenobu S, Yamada Y, Noda T, Ito Y, Satake M, Suda T (2000): A Role for Hematopoietic Stem Cells in Promoting Angiogenesis. *Cell* 102, 199–209
- Thelen, M., Abegunewardene, N. (Hrsg.) (2010): *Bildgebende Kardiagnostik: Mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren ; 61 Tabellen, Kart. Sonderausg*; Thieme, Stuttgart 2010
- Trappe H-J: *Neues aus Kardiologie und Rhythmologie: Implikationen für die Intensiv- und Notfallmedizin*; Steinkopff, Heidelberg 2009
- Vallbracht C, Kaltenbach M: *Herz Kreislauf kompakt*; Steinkopff Verlag Darmstadt, Darmstadt 2006
- van Dijk R, van Assen M, Vliegenthart R, Bock GH de, van der Harst P, Oudkerk M (2017): Diagnostic performance of semi-quantitative and quantitative stress CMR perfusion analysis: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 92
- Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, Ciampi A, Klein M, Sussex B, Arnold JM, Moyé L, Pfeffer M (1997): Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *SAVE Investigators. J Am Coll Cardiol* 29, 229–236
- Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM (2003): Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *The Lancet* 361, 374–379
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, Fröhlich JM: *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung ; mit 9 Tabellen, 7., überarb. und erg. Aufl*; Springer, Berlin 2014
- Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, Huang Y, Christensen BV, Stillman AE, Ugurbil K, McDonald K, Wilson RF (1997): Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging. *Radiology* 204, 373–384
- Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD (1990): Effects of Adenosine and Human Coronary Arterial Circulation. *Circulation*, 1595–1606
- Wolfien M, Klatt D, Salybekov AA, Ii M, Komatsu-Horii M, Gaebel R, Philippou-Massier J, Schrinner E, Akimaru H, Akimaru E et al. (2020): Hematopoietic stem-cell senescence and myocardial repair - Coronary artery disease genotype/phenotype analysis of post-MI myocardial regeneration response induced by CABG/CD133+ bone marrow hematopoietic stem cell treatment in RCT PERFECT Phase 3. *EBioMedicine* 57, 102862

Wollert KC, Drexler H (2005): Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ Res* 96, 151–163

Yerebakan C, Kaminski A, Westphal B, Donndorf P, Glass A, Liebold A, Stamm C, Steinhoff G (2011): Impact of preoperative left ventricular function and time from infarction on the long-term benefits after intramyocardial CD133(+) bone marrow stem cell transplant. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 142, 1530-9.e3

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, deren Hilfe und Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Hierbei gilt mein Dank insbesondere:

Herrn Prof. Dr. med. Christian Ritter, der während der Dissertation nicht nur mein Doktorvater, sondern auch mein Betreuer war. Ihm gebührt ein sehr großer Dank dafür, dass er mir diese Dissertation am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen ermöglicht hat und mir stets mit Fachkompetenz, Rat, Tat und guter Laune zur Seite stand.

Ebenfalls gebührt ein großer Dank Herrn Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff aus Rostock, dem Leiter der PERFECT-Studie, der durch sein visionäres Vorhaben intramyokardiale CD133+-Stammzelltransplantationen an einem derart großen und einzigartigen Patientenkollektiv durchzuführen die Grundlage für diese Dissertation geschaffen hat.

Außerdem danke ich meiner Zweitbetreuerin Frau Dr. med. Christina Unterberg-Buchwald, dass sie als renommierte Ärztin des Herzzentrums Göttingen an der Korrektur und Verbesserung der Dissertation mitgewirkt hat.

Auch gilt mein großer Dank Herrn Prof. Dr. Joachim Lotz, dem Leiter des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Markus Wolfien aus Rostock für die gute Zusammenarbeit und die Hilfe bei der Korrelation meiner Perfusionsergebnisse mit genetischen Perfusionsmarkern.

Und dem gesamten Kardio-MR-Team danke ich für die gute Arbeitsatmosphäre.

Lebenslauf

Am 01.08.1994 wurde ich in Bielefeld als Kind des Diplomingenieurs Albert Schrinner und seiner Ehefrau Dorothe Schrinner, geb. Bröckling, Lehrkraft für Physiotherapie geboren. Wohnhaft in Bad Salzuflen besuchte ich dort von 2001-2005 die Grundschule Knetterheide, sowie von 2005-2013 das städtische Gymnasium Werl-Aspe, an dem ich erfolgreich mein Abitur ablegte. Im Jahr 2015 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen auf, welches ich nach bestandenem ersten Staatsexamen im Jahr 2017 und mit Bestehen des zweiten Staatsexamens im Frühjahr 2020 erfolgreich abschloss. Seit März 2018 bin ich als Doktorand am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie in Göttingen tätig

