

Adrian Reinhardt

Dr. med.

Mesenchymale Stammzellen zur Regeneration infarzierten Myokards am Schweinemodell

Geboren am 03. Oktober 1979 in Ludwigshafen am Rhein

Staatsexamen am 20. Juli 2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. A. Hansen

Die vorliegende Studie zeigt, dass systemisch verabreichte MSCs, angelockt durch Entzündungsmediatoren, in chronisch ischämisches Myokard einwandern und so die Herzleistung signifikant verbessern können. So hat sich nach vier Wochen ein signifikanter Unterschied in der fraktionellen Flächenverkürzung (FAS), der Asynchronie, der Infarktgröße und der Entwicklung des Herzgewichts, sowie des Körpergewichts verglichen mit der Kontrollgruppe ergeben. Die Infarktgröße reduzierte sich bei Transplantation mit autologen mesenchymalen Stammzellen gegenüber der Kontrollgruppe um 39%. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass MSCs nach periphervenöser Applikation in der Lage sind, in ausreichender Anzahl in das betroffene Areal zu wandern. Diese als „Homing“ bezeichnete Eigenschaft ist ein sehr wichtiger Faktor, der unerlässlich ist, wenn eine Wirkung durch MSCs erzielt werden soll. Mit der Fluoreszenzmarkierung konnte zudem dargestellt werden, dass sich die Zellen entlang der Myofibrillen des Myokards anordnen. Dabei hat sich gezeigt, dass die Gabe von größeren Zellzahlen einen dosisabhängigen Effekt auf die Verbesserung der Herzleistung hat. Bei kleineren Zellzahlen erreichen offenbar nur wenige Zellen die Infarktzone, sodass die Wirkung zu gering ist, um die Herzleistung signifikant zu verbessern. Die periphervenöse Gabe hat sich als gleichwertig zur weitaus invasiveren intrakardialen oder intrakoronaren Applikation von Stammzellen erwiesen. MSCs sind darüber hinaus potentiell immuninkompetent. Dieser Sachverhalt ermöglicht die Gabe von MSC unter Vermeidung von Immunsuppressiva und deren unerwünschter Nebenwirkungen. Diese Eigenschaft könnte man sich in einem so genannten Stammzellpool zu Nutze machen. Einmal von einem gesunden Spender entnommen, könnten so MSCs angereichert und betroffenen Patienten zur optimalen Zeit und in ausreichender Menge appliziert werden. Eine teure und zeitraubende

Anreicherung von autologen MSCs würde so entfallen. Ob xenogene Zellen ebenfalls zur Anwendung kommen können, bleibt dabei offen, da in der vorliegenden Arbeit keine humanen MSCs im Infarkttrandbereich nachgewiesen werden konnten. Es bleibt daher Gegenstand von Spekulationen, ob xenogene MSCs immunologische Abstoßungsreaktionen hervorrufen.

Die Echtzeit-MCE hat sich in der vorliegenden Arbeit als hervorragende nicht-invasive Methode erwiesen, um die simultane Beurteilung der myokardialen Perfusion und der Wandbewegungen zu ermöglichen. In unseren Schweinemodellen konnte durch diese Methode die Wirkung der MSC-Transplantation untersucht werden. Die Echtzeit-MCE ist somit sehr gut geeignet den Effekt von kardioprotektiven Therapien, wie zum Beispiel die Stammzelltransplantation zu untersuchen und zu evaluieren.