

Zelltransplantation

Option bei der Therapie der Herzinsuffizienz?

J. Müller-Ehmsen

Klinik III für Innere Medizin der Universität zu Köln
(Direktor: Prof. E. Erdmann)

Die kardiale Zellersatztherapie ist ein innovatives Therapiekonzept, in dem transplantierte Zellen unterschiedlichen Ursprungs die Funktion geschädigter Herzmuskelzellen übernehmen und eine normale Herzfunktion bewahren sollen. In experimentellen Untersuchungen wurden Zellen muskulären Ursprungs aber auch Zellen mit Stammzeleigenschaften als mögliche Therapeutika eingesetzt – mit Erfolg: Die Herzfunktion konnte gesteigert werden. Die erste klinische Anwendung einer kardialen Ersatztherapie verwendete autologe Skelettmuskelzellen. Inzwischen wurden Patienten nach Myokardinfarkt aber auch mit unterschiedlich selektierten Knochenmarkstammzellen behandelt. Bislang wurde aber in allen Studien neben der Zelltransplantation immer auch eine Revascularisierung (perkutane transluminale Koronarangioplastie oder Bypass-Operation) durchgeführt, sodass die beobachteten Verbesserungen der linksventrikulären Funktion und der Vitalität nicht unmittelbar auf die Zellersatztherapie zurückführbar sind. Unklar ist auch noch, welcher (Stamm-)Zelltyp am besten geeignet ist, wie er dosiert (Zellzahl?) und wann bzw. wie er appliziert werden sollte (transkoronar? Nadelinjektion?). Damit bleiben noch einige Probleme zu lösen, bevor diese viel versprechende Therapieform zur Behandlung von Patienten nach Myokardinfarkt und mit Herzinsuffizienz zur Verfügung steht.

Wie viele andere Organe ist der Herzmuskel nicht oder nur in begrenztem Maße zur Regeneration fähig (5). Daher führt auch eine Schädigung des Herzmuskels, zum Beispiel durch einen Herzinfarkt, zu einer nahezu irreversiblen Schädigung des Gewebes und seiner Funktion. Die Folgen sind Vernarbung und kardiale Dysfunktion. Zwar können Herzmuskelzellen zu einem gewissen Anteil möglicherweise aus dem Knochenmark regeneriert werden, wie

neuere Studien zeigen (3, 4). Die klinische Erfahrung belegt allerdings eindeutig, dass dieses Regenerationspotenzial nicht ausreicht, um eine dauerhafte Schädigung des Herzmuskels nach einem Infarkt zu verhindern.

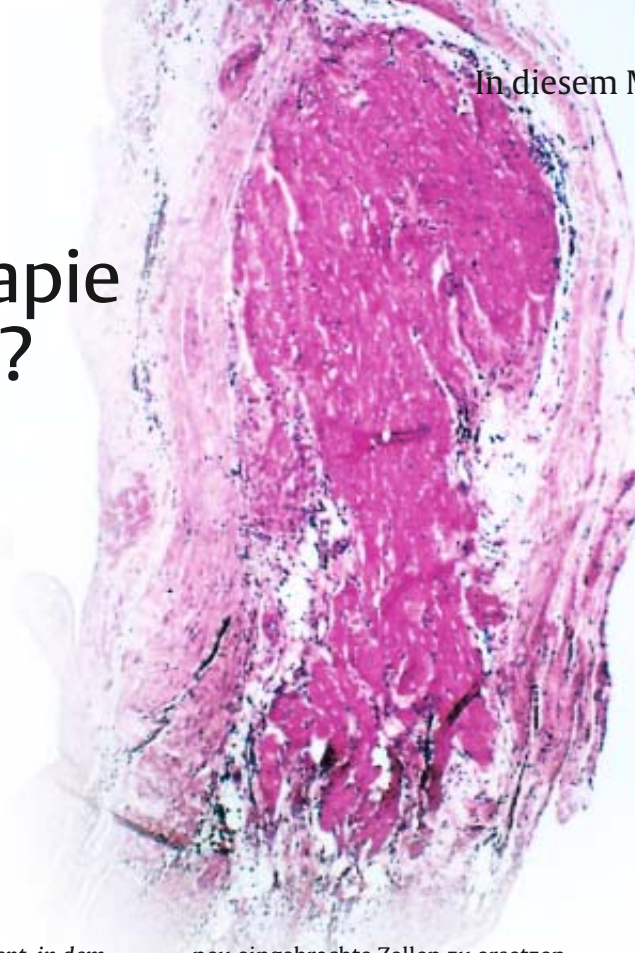
Neben anderen Ansätzen ist die Zelltransplantation ein innovatives Verfahren, durch das die Regeneration des Herzmuskels verbessert werden soll. Ziel ist es letztendlich, geschädigte Herzmuskelzellen strukturell und funktionell durch

neu eingebrachte Zellen zu ersetzen. Am besten und ausführlichsten wurde diese Methode bei der Therapie des Herzinfarkts untersucht.

■ Experimentelle Daten

Seit der Publikation der ersten experimentellen Studien zur Zellersatztherapie am Herzen (8, 18) wurden zahlreiche Ansätze getestet, um zerstörtes Herzmuskelgewebe zu ersetzen. Dabei wurden unterschiedliche Zelltypen eingesetzt, die sich im Wesentlichen unterteilen lassen in eine Gruppe unreifer Muskelzellen – wie fetale oder neonatale Kardiomyozyten bzw. Myoblasten des Skelettmuskels – und in Stammzellen, welche die Fähigkeit besitzen, einen muskulären Phänotyp zu entwickeln.

Unreife Muskelzellen haben den nahe liegenden Vorteil, dass sie keiner kompletten Differenzierung oder Transdifferenzierung bedürfen, um die kardiale Funktion zu unterstützen. Sie müssen 'lediglich' ausreifen. Diese Zellen scheinen daher auch außerordentlich geeignet, um das Gesamtkonzept der Zelltransplantation und insbesondere ihren Einfluss auf die Funktion des Herzens zu untersuchen. Tatsächlich zeigte sich bei der Transplantation von Skelettmyoblasten von fetalen und neonatalen



Kardiomyozyten nach Myokardinfarkt ein günstiger Effekt auf die myokardiale Funktion, im Sinne einer verbesserten Herzauswurfleistung (Abb. 1), einer verminderten Dyskinesie im Infarktareal (10) und einer gesteigerten Kontraktilität (dP/dt) (7).

Dabei ist aber bisher noch nicht eindeutig geklärt, ob für diesen Effekt parakrine Mechanismen, eine mechanische Stabilisierung der Narbe durch die neue Zellpopulation oder ein aktiver Beitrag der Spenderzellen zur Kontraktion verant-

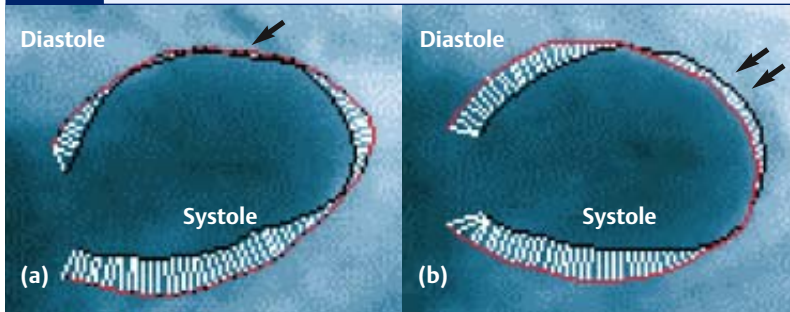
wortlich sind (10). In einer Studie, in der fetale Kardiomyozyten in Herzen von Mäusen nach Kryoverletzung (dem Herzen wird eine Narbe durch ein in flüssigem Stickstoff gekühltes Metallstück zugefügt) injiziert wurden, zeigte sich sogar eine verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit der behandelten Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe (14).

Zur Vorsicht vor übermäßigem Optimismus mahnen Studien, in denen echokardiografisch eine verbesserte Kontraktilität gefunden wurde, obwohl zum Zeitpunkt der Messung keine Spenderzellen mehr nachweisbar waren (16). Dennoch gibt es zahlreiche viel versprechende Befunde, die einen Erfolg der kardialen Zellersatztherapie möglich erscheinen lassen. So können Spenderzellen nach der Injektion in infarzierte Myokardareale nachgewiesenermaßen langfristig überleben und zu einer Verdickung der Narbe beitragen (Abb. 2) (10, 11).

Zu der Gruppe der unreifen Herzmuskelzellen, gehören auch solche, die aus embryonalen Stammzellen gewonnen wurden. Auch diese Zellen konnten bei Ratten nach Myokardinfarkt die linksventrikuläre Funktion verbessern (2). Beim Menschen können Herzmuskelzellen ebenfalls aus embryonalen Stammzellen gewonnen werden (6). Diese wurden aber noch nicht für einen Zellersatz am Herzen eingesetzt. Allen unreifen Herzmuskelzellen ist gemein, dass sie allogent transplantiert werden müssen, wenn man die Möglichkeit des therapeutischen Klonens unberücksichtigt lässt. Daher – und aufgrund ihrer begrenzten Verfügbarkeit (außer Zellen aus embryonalen Stammzellen) und wegen der ethischen Bedenklichkeit ihrer Gewinnung (nach Schwangerschaftsabbruch?) – werden unreife Herzmuskelzellen in absehbarer Zeit für den klinischen Einsatz bedeutungslos bleiben. Andererseits sind sie aber unverzichtbare Werkzeuge für die experimentelle Untersuchung grundsätzlicher Fragen der kardialen Zellersatztherapie.

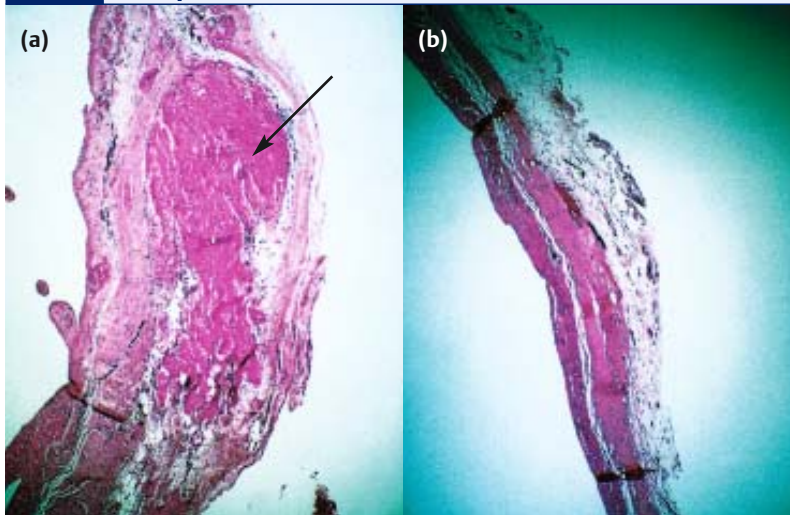
Im Gegensatz zu den unreifen Herzmuskelzellen können unreife Skelettmuskelzellen aus Muskelbiopsien der betroffenen Patienten

Abb. 1 Transplantation neonataler Herzmuskelzellen im Tierversuch



Angiographie des linken Ventrikels von Ratten, die nach Myokardinfarkt mit neonatalen Herzmuskelzellen behandelt wurden (a), im Vergleich zu Kontrolltieren (laterale Ansicht) (b). Die rote Linie markiert den diastolischen, die schwarze den systolischen Umfang des linken Ventrikels. Die Angiographie wurde sechs Monate nach der Therapie durchgeführt und zeigt beim behandelten Tier (a) eine Infarktnarbe im Bereich der Vorderwand (Pfeil), aber in allen Bereichen der linksventrikulären Wand sind lumenwärts gerichtete Kontraktionen nachweisbar. Demgegenüber ist die Vorderwandnarbe beim Kontrolltier (b) aneurysmatisch verändert und zeigt in der Systole (schwarz) eine auswärts gerichtete Bewegung (Dyskinesie, Doppelpfeil). Die linksventrikuläre Auswurfleistung betrug bei neun behandelten Tieren $35 \pm 3\%$ gegenüber $25 \pm 2\%$ bei neun Kontrolltieren (10)

Abb. 2 Transplantierte Herzmuskelzellen im Rattenherz



Mikroskopische Ansicht (Vergrößerung x10) eines Rattenherzens nach Myokardinfarkt und Transplantation neonataler Rattenkardiomyozyten (a) gegenüber einem Rattenherz nach Myokardinfarkt ohne Zelltransplantation (b) (Hämatoxylin und Eosin-Färbung). Die transplantierten Herzmuskelzellen sind in der Infarktnarbe des behandelten Tieres deutlich zu erkennen (Pfeil). Als Folge der Zelltransplantation wurde eine signifikante Verdickung der Infarktnarbe nachgewiesen (10)

selbst gewonnen werden und nach Heranzüchtung in der Petrischale als autologe Transplantate in das Herz injiziert werden (9). Dieses Vorgehen wurde sowohl bei Kaninchen mit Kryoverletzung des Herzens (21) als auch bei Ratten nach Myokardinfarkt durch Ligatur der linken Koronararterie erfolgreich durchgeführt (15). Aufgrund dieser frühen Erfolge und der Möglichkeit zur autologen Zelltransplantation wurden Skelettmuskelzellen als erster Zelltyp überhaupt zur Zellersatztherapie bei einem Patienten nach Herzhintwandinfarkt eingesetzt (9). Legt man alle bisher vorliegenden Daten zugrunde, die mit unreifen (Herz- oder Skelett-)Muskelzellen gewonnen wurden, scheint es gerechtfertigt, der Möglichkeit einer kardialen Zellersatztherapie zur Behandlung des Herzinfarkts mit Optimismus entgegenzublicken.

Für den klinischen Einsatz einer solchen Therapieform hätten adulte Stammzellen, die nach der Transplantation zu Herzzellen differenzieren, einige große Vorteile gegenüber unreifen Herzmuskelzellen: Sie können proliferieren, in verschiedene Zelltypen differenzieren (schließlich sind 80% der Zellen des Herzens keine Herzmuskelzellen!), und sie können autolog gewonnen und appliziert werden, sodass keine Abstoßungsreaktionen zu erwarten sind. Allerdings ist es wohl nicht trivial, zunächst einmal dafür zu sorgen, dass die eingesetzten Stammzellen den richtigen Phänotyp entwickeln. Zudem gibt es keinen einzelnen fest definierten Stammzelltyp, sodass die richtigen Stammzellen für einen Zellersatz am Herzen erst gefunden werden müssen.

Trotz dieser und vieler anderer ungeklärter Fragen, waren bereits die ersten experimentellen Untersuchungen, die mit Knochenmarkstammzellen durchgeführt wurden, überaus erfolgreich. So zeigten Mäuse, die wenige Stunden nach Ligatur der linken Koronararterie mit solchen Zellen behandelt wurden, ein regeneriertes Myokard in der Immunfluoreszenz und eine verbesserte linksventrikuläre Hämodynamik (12). In einer anderen Studie reichte sogar die Mobilisierung von

Knochenmarkstammzellen durch die subkutane Gabe von Wachstumsfaktoren aus, um die Herzfunktion und sogar das Überleben von Mäusen nach Myokardinfarkt zu verbessern (13). Bei Schweinen nach akutem Myokardinfarkt wiesen mesenchymale Knochenmarkstammzellen zwei Wochen nach der Injektion Charakteristika von Myozyten auf und verbesserten die linksventrikuläre Funktion (17). Diese beeindruckenden Ergebnisse haben weltweites Aufsehen erregt. Obwohl der Sprung vom Tierexperiment zur klinischen Anwendung gewaltig ist, haben sie dazu geführt, dass inzwischen zahlreiche klinische Studien zu diesem Thema begonnen wurden.

■ Klinische Studien

Philippe Menasche war der erste, der einen Patienten nach Hinterwandinfarkt mit einer Zellersatztherapie behandelte. Im Rahmen einer Bypass-Operation wurden Skelettmuskelzellen, die zuvor aus einer Muskelbiopsie desselben Patienten gezüchtet wurden, in das Infarkt-areal injiziert. Die Ergebnisse waren beeindruckend: Zum einen traten keinerlei Komplikationen auf, und darüber hinaus waren die Vitalität und die Kontraktilität der Hinterwand postoperativ deutlich besser als präoperativ (Abb. 3) (9). Da gleichzeitig zur Zelltransplantation aber auch Bypass-Gefäße angelegt wurden (wenn auch nicht auf die rechte Herzkranzarterie), könnte der beobachtete Nutzen aber auch durch eine verbesserte Perfusion bedingt sein (Stichwort: Myokard im Winterschlaf – „hibernating myocardium“).

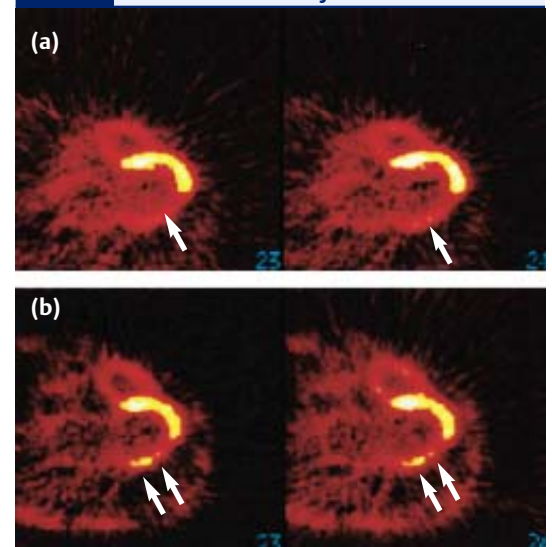
Inzwischen wurden mehr als zehn Patienten auf diese Weise behandelt. Dabei zeigte sich als einzige – aber nicht zu unterschätzende – Komplikation, dass mehrere Patienten postoperativ ventrikuläre Tachykardien hatten, was möglicherweise oder sogar wahrscheinlich auf die implantierten Skelettmuskelzellen zurückzuführen ist.

In Anlehnung an die hervorragenden Ergebnisse mit Knochenmarkstammzellen an Mäusen haben Steinhoff und Mitarbeiter in Rostock

erstmalig solche Zellen für die klinische Therapie des Herzinfarktes genutzt. Sie haben ähnlich wie Menasche die Zellen im Rahmen einer Bypass-Operation injiziert. Die Ergebnisse der Rostocker Herzchirurgen waren ähnlich gut wie die der Pariser Arbeitsgruppe, denn sie fanden bei vier Patienten drei bis neun Monate nach dem Eingriff eine verbesserte linksventrikuläre Funktion und eine Verbesserung der Perfusion im Infarktareal bei fünf von sechs Patienten (19).

Mittlerweile gibt es auch Studien, in denen die Knochenmarkstammzellen nach akutem Herzinfarkt und perkutaner transluminaler Koronarangiografie (PTCA) des Infarktgefäßes einige Tage nach dem Ereignis intrakoronar und nicht chirurgisch appliziert wurden. Obwohl bisher nicht klar ist, ob und in welchem Umfang transkoronar applizierte Zellen in das Parenchym gelangen, war bei zehn Patienten nach

Abb. 3 Vitalitätsnachweis der Hinterwand nach Transplantation von Skelettmuskelmyoblasten



2-Fluoro-18-Deoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie zum Vitalitätsnachweis bei einem Patienten mit Hinterwandinfarkt (9). Im Rahmen einer aortokoronaren Bypass-Operation wurden diesem Patienten autologe Skelettmuskelmyoblasten in das Infarktareal und seine Umgebung transplantiert. Vor der Zelltransplantation (und Bypass-Operation) zeigte sich im Bereich der Hinterwand eine avitale Zone (einfache Pfeile, a). Im Anschluss daran war die Vitalität im Bereich der Hinterwand gesteigert (Doppelpfeile, b)

der Zelltherapie eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion zu beobachten – und dies sowohl im Vergleich zur Situation prä-PTCA als auch im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit zehn Patienten ohne Zelltherapie (20). Allerdings war diese Studie ebenso wie die vorigen nicht randomisiert.

Die wesentlichen signifikanten Unterschiede waren innerhalb der Zelltransplantationsgruppe nach drei Monaten im Vergleich zum Zeitpunkt vor der PTCA zu sehen, während im Vergleich zur Kontrollgruppe nur einer der echokardiografischen Parameter signifikant besser war. Damit ist auch in dieser Studie die Rekanalisation des Infarktgefäßes als mögliche Ursache für die Verbesserung der Vitalität und der Kontraktilität nicht auszuschließen (20).

Die TOPCARE-AMI¹-Studie versuchte zu differenzieren, ob eine selektierte Population von Knochenmarkstammzellen (und zwar die endothelialen Progenitorzellen) ebenso wirksam ist wie eine im wesentlichen unselektierte Population, wie sie Steinhoff und Strauer verwendeten. Dazu wurden bei Patienten nach Myokardinfarkt entweder unselektierte mononukleäre Knochenmarkzellen oder endotheliale Progenitorzellen intrakoronar appliziert. Der Vergleich ergab, dass beide Zellpopulationen ähnlich (gut) wirksam waren: Sie verbesserten die linksventrikuläre Auswurf-fraktion und die Vitalität im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe (1).

Durch eine Injektion von Stammzellen des Knochenmarks oder von Skelettmuskelzellen wird also – so die Daten aus den vorliegenden Studien – zumindest keine weitere Schädigung der Herzmuskelfunktion hervorgerufen. Bei der Transplantation von Knochenmarkstammzellen wurde im Gegensatz zur Transplantation von Skelettmuskelzellen in keinem Fall von einer erhöhten Arrhythmie neigung der Patienten berichtet, was diesen Zelltyp als vorteilhaft erscheinen lässt. Anderer-

¹transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction

seits steht der Beweis noch aus, dass die injizierten Knochenmarkzellen bei Patienten mit Myokardinfarkt tatsächlich zu Herzmuskelzellen oder anderen Herzzellen differenzieren, die eine echte Myokardregeneration ermöglichen. Wichtigster Punkt bei der Interpretation der durchgeführten klinischen Studien ist, dass bisher alle Untersuchungen noch den Nachweis schuldig bleiben, dass durch eine Zellersatztherapie am Herzen ein positiver Einfluss auf die Herzfunktion im Vergleich zu einer randomisierten Kontrollgruppe hervorgerufen werden kann.

■ Ausblick

Auch die neuesten Untersuchungen und Erkenntnisse unterstützen die Ansicht, dass der kardiale Zellersatz ein äußerst viel versprechender innovativer Therapieansatz ist, der eine echte Regeneration eines geschädigten Herzens ermöglichen könnte. Allerdings sind noch lange nicht alle Fragen beantwortet, und einige wichtige Studien stehen noch aus, bevor die berechtigte Hoffnung auf einen baldigen klinischen Einsatz besteht.

So muss tierexperimentell die Effektivität verschiedener Applikationsformen untersucht werden: Ist eine transkoronare Applikation tatsächlich sinnvoll oder ist sie möglicherweise – wegen der diffusen Verteilung der Zellen – sogar ideal? Zudem sind weitere Studien an größeren Tieren erforderlich, in denen die Frage nach der Arrhythmogenität transplantierte Zellen untersucht werden kann (an kleinen Tieren ist dies wegen ihrer hohen Herzfrequenz und Arrhythmieresistenz nicht möglich). Vergleichende Untersuchungen müssen zeigen, welcher Zelltyp sich für einen solchen Einsatz denn nun tatsächlich am besten eignet, und mit welcher Zellzahl die besten Ergebnisse erzielt werden können. Schließlich und vor allem müssen große klinische Studien belegen, dass eine kardiale Zellersatztherapie bei Herzinfarkt und Herzinsuffizienz zu einer Verbesserung der Lebensqualität und möglichst auch des Überlebens der Patienten führt. Nur dann wäre ein routinemäßiger klinischer Einsatz möglich und sinnvoll.

Celltransplantation – Option for the Therapy of Heart Failure?

Cellular cardiomyoplasty is an innovative therapeutic strategy which aims to functionally and structurally replace damaged cardiac cells with transplanted cells of different origins. In experimental studies myogenic cells and stem cells were used as putative therapies – and that was successful: The cardiac function was improved. The first clinical application of this technique was done using skeletal myoblasts. Meanwhile patients with myocardial infarction were treated with several types of bone marrow stem cells as well. Thus far, all these studies combined a revascularization therapy (PCI or CABG) with cellular cardiomyoplasty, so that improved perfusion is a major confounding factor for the observed benefits in cardiac function and viability. Furthermore, it is still unclear to date which (stem) cell type is ideal for this application, which dose (cell number) should be given, when it should be applied and how (transcoronary versus needle injection). Thus, many problems remain to be solved before cellular cardiomyoplasty becomes a valid option for the routine treatment of patients with myocardial infarction and heart failure.

Key Words

cellular cardiomyoplasty – cardiac cell transplantation – myocardial infarction – heart failure – stem cells – cardiomyocytes

Literatur bei den Verfassern / bei der Redaktion

Anschrift des Verfassers

Dr. Jochen Müller-Ehmsen
Klinik III für Innere Medizin
der Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln