

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen**

Abteilung Innere Medizin III

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz

**Plasma Stromal cell-derived factor-1
bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit: Einfluss von
Klinik, kardiovaskulären Risikofaktoren und
kardiovaskulärer Therapie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

**Madlen Eva Ruf
aus
Stuttgart**

2011

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Gawaz

2. Berichterstatter: Frau Professor Dr. K. Klingel

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis.....	6
2.	Einleitung	7
2.1	Das Chemokin Stromal cell-derived factor-1	7
2.2	SDF-1 im Organismus.....	8
2.2.1	SDF-1 in der Embryonalentwicklung.....	8
2.2.2	SDF-1 im zentralen Nervensystem	8
2.2.3	SDF-1 bei Tumoren	8
2.2.4	SDF-1 und HIV	9
2.2.5	SDF-1 in der Lunge	9
2.2.6	SDF-1 bei der Hämatopoese	11
2.2.7	Zusammengefasste Darstellung von SDF-1 im Organismus	12
2.3	SDF-1 und seine Rolle beim Myokardinfarkt	12
2.4	Motivation und Zielsetzung.....	15
2.4.1	Motivation	15
2.4.2	Zielsetzung	16
3.	Material und Methodik.....	17
3.1	Studienpopulation.....	17
3.2	Diagnosestellung.....	18
3.3	Probengewinnung	18
3.4	Probenauswertung mit ELISA	19
3.5	Statistische Analyse und Datendarstellung	19
4.	Ergebnisse	21
4.1	Plasma SDF-1 und Klinik	21
4.2	Effekt von kardiovaskuläre Risikofaktoren auf Plasma SDF-1	25
4.3	Plasma SDF-1 bei kardiovaskulärer Therapie.....	25
5.	Diskussion.....	27
5.1	Plasma SDF-1 und klinische Präsentation bei CAD	27
5.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Plasma SDF-1	30
5.3	Plasma SDF-1 und kardiovaskuläre Therapie.....	30

5.4	Schlussfolgerung.....	31
6.	Zusammenfassung	33
7.	Literaturverzeichnis.....	34
8.	Publikationen	40
9.	Danksagung	41
10.	Curriculum vitae	42

1. Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACS	akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
CAD	koronare Herzerkrankung (coronary artery disease)
CK	Creatinkinase
CK MB	Creatinkinase Myokardtyp
CXCL12	Stromal cell-derived factor-1
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
CXCR7	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 7
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	enzymgekoppelter Immunadsorptionstest (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)
EPC	endotheliale Progenitorzelle
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
hUCB	menschliches Nabelschnurblut (human umbilical cord blood)
HIF-1	Hypoxie-induzierbarer Faktor-1
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
LV	Linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Hebung (non ST-elevation myocardial infarction)
PCI	perkutane Koronarintervention
SAP	stabile Angina Pectoris
SD	Standardabweichung
SDF-1	Stromal cell-derived factor-1
STEMI	Myokardinfarkt mit ST-Hebung (ST-elevation myocardial infarction)
Tn I	Troponin I

2. Einleitung

Obwohl sich ein Großteil der Forschung auf die Untersuchung der Herz- und Kreislauferkrankungen fokussiert, gehören diese aktuell noch immer zu den Haupttodesursachen der westlichen Welt. Im Jahre 2009 sind sie trotz unserer heutigen Behandlungsmöglichkeiten mit 41,7% führende Todesursache in Deutschland; nach dem statistischen Bundesamt erfolgten 7% aller Todesfälle aufgrund eines Myokardinfarktes, was bedeutet: 60.153 Menschen, darunter 44% Frauen und 56% Männer, erlagen dieser Erkrankung [8]. Hauptursache für den Myokardinfarkt ist die koronare Herzerkrankung. Zunehmende Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass das Chemokin Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1; CXCL12) eine entscheidende Rolle bei der Wundheilung einschließlich der Angiogenese, dem „Trafficking“ von Progenitorzellen und bei der myokardialen Regeneration nach Myokardinfarkten spielt [1, 5, 17, 28, 48, 61].

Zur besseren Lesbarkeit verwende ich im Folgenden nur die männliche Form „Patienten“, obwohl natürlich durchweg „Patientinnen und Patienten“ gemeint sind.

2.1 Das Chemokin Stromal cell-derived factor-1

Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1), auch CXCL12 genannt, ist ein Mitglied der Non ELR Subfamilie der CXC Chemokine [35, 43]. Humane SDF-1 Gene sind, anders als andere Mitglieder der Integrinfamilie, lokalisiert auf dem Chromosom 10q [35, 43]. SDF-1alpha wird durch 3 Exons kodiert, die cDNA von SDF-1alpha kodiert Proteine mit 89 Aminosäuren [43]. SDF-1alpha ist während der Evolution stark konserviert mit mehr als 95% Übereinstimmung der Sequenzen von Mensch, Katze und Maus [35, 43]. Die SDF-1 mRNA wird konstitutiv von einer Vielzahl an Geweben exprimiert, unter anderem von Herz, Gehirn, Leber und Niere und entfaltet seine Wirkung über zwei Rezeptoren: CXCR4 und CXCR7 [9, 35, 43, 44, 64]. CXCR7 bildet mit CXCR4 funktionelle Heterodimere und verstärkt auf diesem Wege die durch SDF-1 induzierte Sig-

nalkaskade [44]. Beide Rezeptoren werden zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gezählt [50, 64].

2.2 SDF-1 im Organismus

2.2.1 SDF-1 in der Embryonalentwicklung

Schon während der Embryonalzeit ist der SDF-1/CXCR4-Signalweg essentiell für die Entwicklung mit Kardiogenese, Hämatopoese und Vaskulogenese. So konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass Mäuse, denen CXCR4 fehlt, ebenso wie SDF-1-defiziente Mäuse multiple fatale, unter anderem hämatopoetische und kardiale Defekte aufweisen, die zu einer perinatalen Letalität führen [32, 64]. SDF-1 und CXCR4 werden komplementär während der embryonalen Organogenese gebildet und lenken primordiale Stammzellen an Orte der Vaskulogenese [10].

2.2.2 SDF-1 im zentralen Nervensystem

SDF-1 ist mit CXCR4 an der neuronalen Migration beteiligt. So finden sich bei ‚knockout‘-Mäusen ohne CXCR4 neben einer gestörten neuronalen Migration eine abnorme Formation der Brückenkerne [63]. Die Rolle von SDF-1 für das Gedächtnis konnte bei Patienten mit früher Alzheimererkrankung demonstriert werden – hier zeigen sich die Plasmaspiegel von SDF-1 erniedrigt und korrelieren mit Veränderungen der kognitiven Funktion [22]. Hypoxisch-ischämische Hirnverletzungen führen bei Mäusen zu einer Hochregulation von SDF-1 durch Astrozyten [30]. SDF-1 scheint nach einer hypoxisch-ischämischen Hirnläsion zum ‚Homing‘ von transplantierten CXCR4-positiven humanen Nabelschnurblutzellen (hUCB) in das ischämische Areal zu führen [36]. Umgekehrt kann die Anzahl an glialen hUCB-Zellen im verletzten Gebiet durch eine Inhibition von SDF-1 mit neutralisierenden Antikörpern signifikant reduziert werden [36].

2.2.3 SDF-1 bei Tumoren

Bei einer Mammakarzinom-Studie konnte gezeigt werden, dass Karzinom-assoziierte Fibroblasten eine zentrale Rolle bei der Förderung des Tumor-

wachstums spielen – durch ihre Fähigkeit, SDF-1 zu sezernieren [33]. Die hierdurch unterstützte Rekrutierung von endothelialen Progenitorzellen und die somit begünstigte Angiogenese werden begleitet von der direkten Stimulation des Tumorwachstums über den Rezeptor CXCR4, welcher von den Karzinomzellen exprimiert wird [33]. Aber auch bei der Metastasierung von Karzinomen ist der Signalweg relevant. So konnte gezeigt werden, dass die Expression von SDF-1alpha und CXCR4 mit der Lymphknotenmetastasierung des kolorektalen Karzinoms in Zusammenhang steht [59]. Durch die Blockade der SDF-1/CXCR4-Achse in tumorösem Gewebe wird das Tumorwachstum durch die Suppression der Tumor-Angiogenese in vivo reduziert [16].

2.2.4 SDF-1 und HIV

SDF-1 spielt eine wichtige Rolle bei der HIV-Infektion: Es ist der natürliche Ligand für CXCR4, welcher ein Korezeptor bei der Infektion von Makrophagen mit HIV-1 ist und einen Hauptrezeptor für Stämme des HIV-1, die während der Entwicklung von Immundefizienz und AIDS Demenz auftauchen, darstellt [64]. HIV-Infizierte haben eine höhere Rate an subklinischer Atherosklerose [13]. In diesen atherosklerotischen Plaques der HIV-Patienten wird Stromal cell-derived factor-1 hoch exprimiert [13, 52]. Umgekehrt ist die Plasma-Konzentration von SDF-1 niedriger bei Individuen, die homozygot für das mutierte Allel SDF-1-3'A sind, welches mit einer niedrigeren Atheroskleroseinzidenz bei HIV-Infizierten assoziiert ist [13].

2.2.5 SDF-1 in der Lunge

In der Lunge spielt SDF-1 bei der Entstehung der pulmonalen Hypertonie eine wichtige Rolle. Alveoläre Epithelzellen exprimieren SDF-1 [4]. Unter Hypoxie kommt es zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von SDF-1 [38], wobei erhöhte SDF-1-Spiegel mit einer vermehrten Anzahl an zirkulierenden Fibrozyten im peripheren Blut assoziiert sind [29]. Diese sind möglicherweise kausal an der Ausbildung der Lungenfibrose und somit der pulmonal-arteriellen Hypertonie beteiligt. Diese Vermutung wird durch Studien bestärkt, welche bei der Lungenfibrose eine erhöhte SDF-1 Expression sowohl in der Lunge, als auch im

Plasma von erkrankten Patienten zeigen [4, 29]. Ebenfalls diese Hypothese bestärkend, zeigt sich eine negative Korrelation zwischen dem Plasmaspiegel von SDF-1 und der Lungendiffusions-Kapazität [4]. Umgekehrt scheinen niedrige SDF-1 Spiegel eine pulmonale Hypertension zu reduzieren. So führte in einer Studie die Inhibition des SDF-1/CXCR4-Signalweges durch einen anti-SDF-1 Antikörper oder AMD3100, einem CXCR4-Hemmer, bei neonatalen Mäusen zu einer Verminderung der Hypoxie-induzierten pulmonalen Hypertension und deren Folgeerkrankungen [60]. Die Gabe von Statinen während einer Hypoxie scheint SDF-1 zu senken; nach einer Studie von Satoh et al. ist deren medikamentöse Therapie mit Statinen mit einer signifikanten Suppression von Stromal cell-derived factor-1 assoziiert [38]. Dies ist in Abbildung 1 dargestellt.

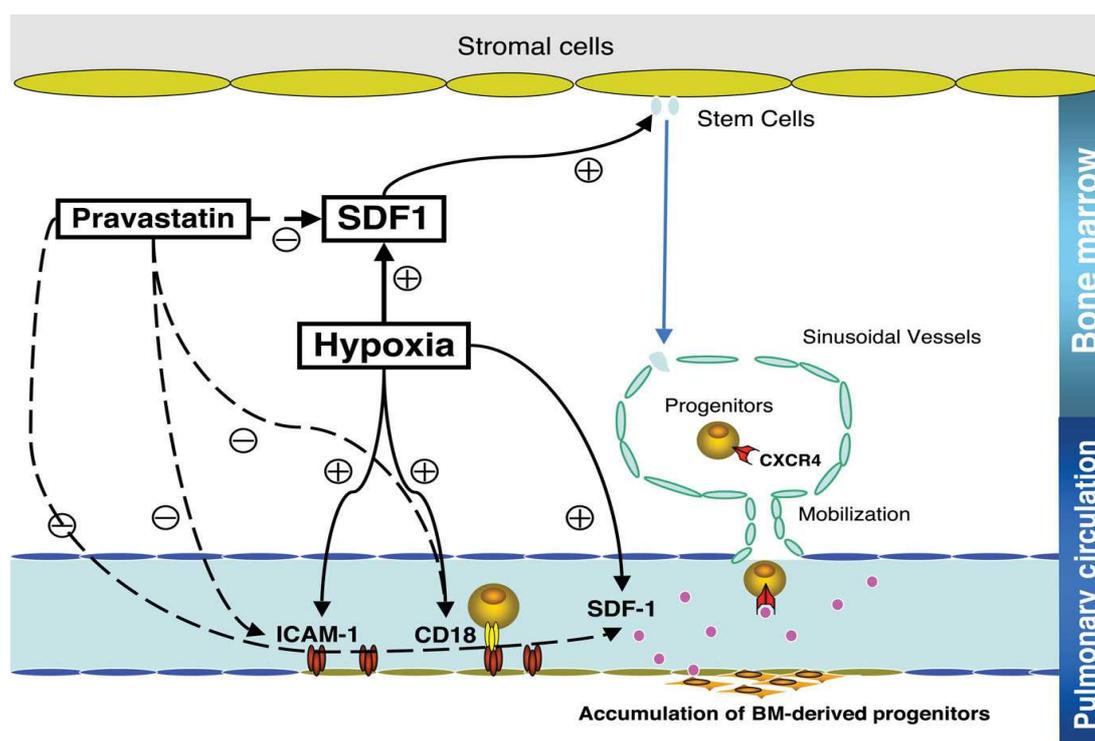


Abbildung 1 aus [38]: SDF-1 mediert die Mobilisierung und Chemotaxis von Progenitorzellen aus dem Knochenmark als Reaktion auf die Hypoxie. Während der Entwicklung des durch Hypoxie induzierten vaskulären Remodelings reduziert Pravastatin die Plasmaspiegel von SDF-1 und die Expression von ICAM-1, einem Zelladhäsionsmolekül, in der Lunge. Dies resultiert in einer reduzierten Anzahl an aus dem Knochenmark abstammender Progenitorzellen in der Adventitia und einer Verbesserung der pulmonal-arteriellen Hypertension [38].

Pravastatin führt dabei zu einer signifikanten Reduktion der Plasmaspiegel von SDF-1, was eine Erklärung für die unter einer Statintherapie reduzierte Mobilisierung und Anlagerung von Progenitorzellen in der Adventitia sein könnte; Pravastatin bewirkt in der Lunge ebenfalls eine verminderte Expression von ICAM-1. Die Interaktion zwischen ICAM-1 mit dessen Liganden ist wichtig für das „Homing“ von Zellen aus dem Knochenmark zum ischämischen Gewebe [11]. Die Rolle von endothelialen Progenitorzellen bei der Entwicklung der pulmonal-arteriellen Hypertonie ist aber noch nicht ausreichend geklärt. Bei der Studie von Satoh et al. müssen einige Limitierungen bedacht werden. Es ist möglich, dass das hypoxie-induzierte Modell der pulmonal-arteriellen Hypoxie in Mäusen nicht vollständig die humane primäre pulmonal-arterielle Hypertonie repräsentiert, da das Mausmodell deutlich hohe Plasmaspiegel an Cytokinen / Chemokinen [53] und so auch konsistent erhöhte SDF-1 Spiegel in Antwort auf die Hypoxie zeigt.

2.2.6 SDF-1 bei der Hämatopoese

Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) ist das potenteste Chemokin der Blutzellen, welches ein Mediator für das Progenitorzell-„Homing“ (Migration, Retention und Entwicklung) ebenso wie „Trafficking“ (Mobilisierung) und „Domiciliation“ an periphere Gewebe darstellt [3, 34]. Es spielt mit CXCR4 eine Schlüsselrolle bei der Steuerung von hämatopoetischen Stammzellen. So zeigten Studien, dass Zellen, welche CXCR4 exprimieren, zum Beispiel CD34-positive Zellen / EPCs, entlang eines SDF-1-Gradienten migrieren [31, 62]. Endogenes SDF-1 reguliert mit CXCR4 die primitive Hämatopoese durch Unterdrückung der Apoptose und Förderung des Zellzyklus mit einer Erhöhung der Proliferation und Differenzierung von immobilisierten CD34⁺ Zellen in Synergie mit Zytokinen [23, 24]. SDF-1 ist ein hoch effizientes, wie auch hoch potentes Lockmittel für mononukleäre Zellen in vivo [6]. Zusätzlich induziert Stromal cell-derived factor-1 die intrazelluläre Aktin-Polymerisation in Lymphozyten, ein Prozess, der zu den Voraussetzungen für die Zellmotilität gezählt wird [6].

2.2.7 Zusammengefasste Darstellung von SDF-1 im Organismus

Zusammengefasst lässt sich sagen: SDF-1 und sein Rezeptor CXCR4 sind an einer Vielzahl physiologischer wie auch pathophysiologischer Prozesse im Organismus von Bedeutung, wie in der folgenden Abbildung 2 dargestellt ist.

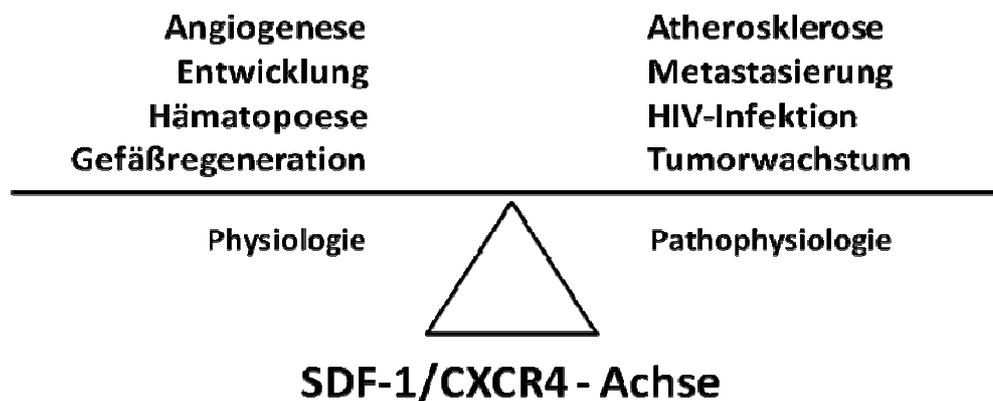


Abbildung 2 nach [47]: Die multiplen Funktionen des SDF-1-CXCR4-Signalweges im Organismus schematisch dargestellt.

2.3 SDF-1 und seine Rolle beim Myokardinfarkt

In der Pathophysiologie der ischämischen Herzerkrankung nimmt die Entwicklung und das Remodeling von atherosklerotischen Plaques eine zentrale Stellung ein [21]. Hauptsächlich in späten Stadien, aber auch in der frühen Phase der Atherosklerose kann es zur Ruptur der atherosklerotischen Plaques kommen und somit zur klinischen Manifestation eines akuten Koronarsyndroms [21]. Neben Inflammation-mediierenden Zellen wie den Monozyten spielen Thrombozyten hierbei eine wichtige Rolle [21]. Sie sind die ersten Zellen, welche mit der verletzten Gefäßwand interagieren und enthalten unter anderem Chemokine einschließlich Stromal cell-derived factor-1 [46]. In atherosklerotischen Plaques wird SDF-1 von aktivierten Thrombozyten sezerniert und hoch exprimiert in glatten Muskelzellen, endothelialen Zellen und Makrophagen [2, 28]. Die Thrombozyten-gebundene SDF-1-Expression korreliert mit dem Grad der Thrombozyten-Aktivierung und zeigt eine leichte, aber signifikante Assozia-

tion mit den Plasmaspiegeln von SDF-1 [45]. Durch die Freisetzung von SDF-1 mobilisieren adhärenzte Thrombozyten Progenitorzellen aus dem Knochenmark, welche so in vivo und in vitro zu arteriellen Thromben rekrutiert werden, und induzieren deren anschließende Differenzierung in einen endothelialen Phänotyp [28, 46, 47]. Kürzlich konnte in einer Studie von Stellos et al. gezeigt werden, dass die durch Thrombozytenaggregate induzierte Proliferation und Differenzierung von humanen CD34⁺ Progenitorzellen in Makrophagen und Schaumzellen durch SDF-1 auch in vitro erfolgt [49]. Schaumzellen sind lipidbeladene Makrophagen, welche für die frühe atherosklerotische Läsion charakteristisch sind. Bei Verletzungen der Gefäßintima spielt eine Zunahme von SDF-1 eine wichtige Rolle bei der Neointimaproliferation, wie am Mausmodell gezeigt werden konnte [41].

Ein Anstieg von SDF-1 ist auch bei Gewebischämien nachweisbar. Im ischämischen Gewebe wird die SDF-1-Genexpression durch HIF-1 (Hypoxie induzierbarer Faktor-1) induziert [10, 19], welcher ebenfalls die CXCR4-Expression reguliert [40]. Dies führt in vivo zu einer selektiven Expression von SDF-1 im ischämischen Gewebe umgekehrt proportional zur Sauerstoffkonzentration, was eine Steigerung der Adhäsion, der Migration und des „Homing“ von zirkulierenden CXCR4-positiven Progenitorzellen zum ischämischen Gewebe bewirkt [10].

Die wichtige Rolle von hämatopoetischen Stammzellen in Kombination mit der SDF-1/CXCR4-Achse bei der Angiogenese wurde in Studien demonstriert [62]. Durch die thrombozytäre Sekretion von SDF-1 wird die Adhäsion an Endothelwände und die Migration von Progenitorzellen, sowie die Differenzierung von CD34⁺ Zellen in endotheliale Progenitorzellen gefördert und die Angiogenese und vaskuläres Remodeling begünstigt [28, 48]. Ebenso wird die Revaskularisation von ischämischen Arealen über die zytokin-medierte Freisetzung von thrombozytärem SDF-1 durch die Rekrutierung von CXCR4-positiven Hämangiozyten induziert [17]. Die CXCR4-Signaltransduktion moduliert tiefgreifend die angiogenetische Aktivität und die „Homing“-Kapazität von kultivierten endothelialen Progenitorzellen (EPC), so dass eine Störung dieses Signalweges zu funktionellen Beeinträchtigungen der EPCs von Patienten mit ko-

ronarer Herzerkrankung führen kann [54]. Die Rolle von SDF-1 aus Thrombozyten ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

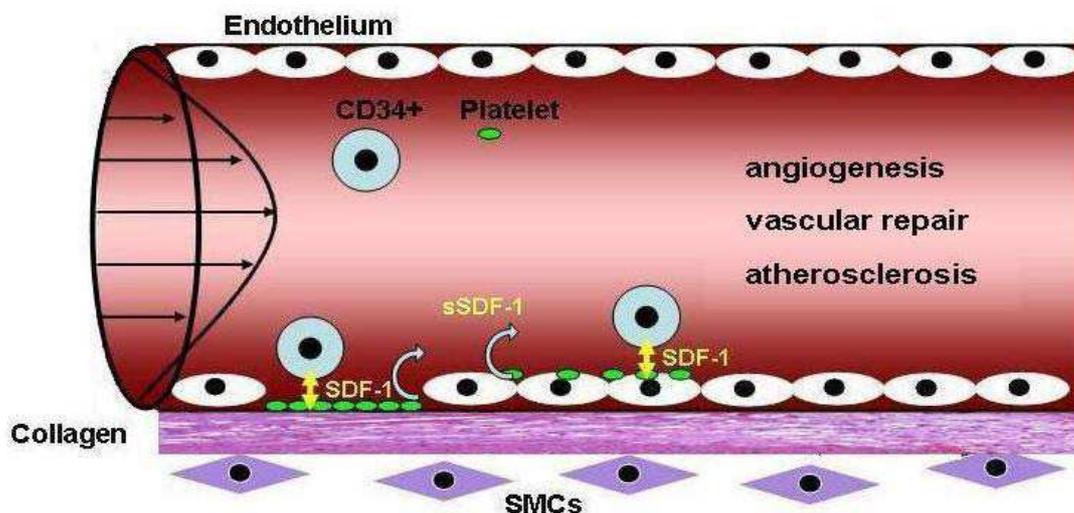


Abbildung 3 aus [47]: Thrombozytärer Stromal cell-derived factor-1 ist involviert in vasculäres Remodeling, Angiogenese, ebenso wie in Atherosklerose. SMC steht für smooth muscle cell / glatte Muskelzelle.

Es konnte gezeigt werden, dass SDF-1 in Kombination mit einer Transplantation von EPCs (endothelialen Progenitorzellen) die Vaskulogenese fördert und somit die Perfusion vom ischämischen Gewebe verbessert [42, 58]. Umgekehrt führt die Blockade von SDF-1 im ischämischen Gewebe oder von CXCR4 auf zirkulierenden Zellen zu einer Verhinderung der durch HIF-1 induzierten Progenitorzell-Rekrutierung [10]. Die direkte Injektion von SDF-1 in das ischämische Myokardgebiet nach Ligatur der linken Koronararterie bei Mäusen führte zu einem kleineren Infarktgebiet mit einer erhöhten Kapillargefäßdichte, so dass davon auszugehen ist, dass SDF-1 die Herzfunktion nach Myokardinfarkt durch Angiogenese verbessert [37].

Verschiedene Studien zeigen, dass bei Patienten mit Herzerkrankungen höhere Plasma-SDF-1-Spiegel vorhanden sind als bei Gesunden [12]. Ferner hat eine Vielzahl an experimentellen Studien gezeigt, dass die therapeutische Überexpression von SDF-1 im ischämischen Myokard sowohl kardioprotektisch

wirkt, als auch zu einer verbesserten myokardialen Funktion nach Myokardinfarkt in vivo führt [1, 61]. Veränderungen des Plasmaspiegels von SDF-1 sind bei Patienten mit großen Infarkten ausgeprägter vorhanden [55]. So sind die Plasmaspiegel von SDF-1alpha bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt signifikant erhöht [25]. Auch eine Studie von Stellos et al. bei Patienten, die mit einem akuten Koronarsyndrom stationär aufgenommen wurden, ergab eine signifikant erhöhte SDF-1 Expression bei stationärer Aufnahme im Vergleich mit Patienten mit stabiler Angina Pectoris, unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren und Medikation [45].

Die aktuelle Literatur weist jedoch auch kontroverse Ergebnisse zu den anfangs bereits beschriebenen Ergebnissen im Bezug zu Plasma SDF-1 und CAD auf. So zeigten sich bei einer Studie von Damas et al. mit einer kleinen Kohorte (30 Patienten mit stabiler, 30 mit instabiler Angina Pectoris versus 20 gesunde Probanden) die Plasmaspiegel von SDF-1alpha bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina Pectoris signifikant erniedrigt [14]. Tierexperimentell fanden sich erniedrigte SDF-1-Werte nach einem Myokardinfarkt. Ein Myokardinfarkt, welcher bei Mäusen durch eine koronare Ligatur ausgelöst wurde, induzierte die SDF-1-mRNA und Proteinexpression im Infarktgebiet sowie im Grenzgebiet und führte zu erniedrigten Serumspiegeln von SDF-1 [1].

2.4 Motivation und Zielsetzung

2.4.1 Motivation

Die Regulation von SDF-1 bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurde bis jetzt nur in wenigen, relativ kleinen klinischen Studien untersucht, welche sich anhand der klinischen Präsentation des akuten Myokardinfarktes (AMI; non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI; ST-elevation myocardial infarction, STEMI) und unterschiedlicher Zeitpunkte der Blutabnahme nach dem Einsetzen des Brustschmerzes unterscheiden. Aus diesen Studien ergaben sich kontroverse Ergebnisse [55, 56]. Die Effekte der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Einnahme von Statinen auf die Plasmaspiegel von SDF-1 bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurden bis jetzt nicht beschrieben.

2.4.2 Zielsetzung

Das Ziel der gegenwärtigen Studie war, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (CAD) mögliche Assoziationen zwischen den Plasmaspiegeln von SDF-1 und der klinischen Präsentation, dem Ausmaß der myokardialen Verletzung gemessen am Troponin I (Tn I), kardiovaskulären Risikofaktoren und der medikamentösen kardiovaskulären Therapie zu beurteilen.

3. Material und Methodik

3.1 Studienpopulation

Von der Medizinischen Klinik III der Universitätsklinik Tübingen wurde eine Gesamtzahl von 492 konsekutiven Patienten, die in die Klinik aufgrund symptomatischer koronarer Herzkrankheit eingewiesen wurden und darauffolgend eine koronare Intervention erhielten, für diese Studie rekrutiert.

Eine SAP wurde diagnostiziert bei typischer belastungsabhängiger Angina Pectoris und / oder einem pathologischen Belastungstest bei gleichzeitig negativen myokardialen Ischämie markern Troponin I (Tn I) und Creatinkinase (CK). 346 der 492 Patienten erfüllten diese Kriterien. Mit der Verdachtsdiagnose oder einer bekannten koronaren Herzerkrankung und den typischen Symptomen für eine stabile Angina Pectoris (SAP) erhielten sie entsprechend der Richtlinien des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) [39] eine Koronarangiographie in der Medizinischen Klinik.

Bei den anderen 146 Patienten der Gesamtgruppe wurde in der Notaufnahme ein akutes Koronarsyndrom (ACS) infolge eines Myokardinfarktes diagnostiziert [15, 51]. Die Patienten mit ACS wurden des Weiteren in folgende Subgruppen eingeteilt: NSTEMI (Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) und STEMI (ST-Elevation Myocardial Infarction). Die Diagnose STEMI erhielten 63 Patienten, bei 83 Patienten wurde ein NSTEMI festgestellt. Sie erhielten umgehend eine perkutane koronare Intervention (PCI).

Die Studie wurde von der zuständigen Ethik-Kommission anerkannt. Alle Patienten wurden sowohl mündlich als auch schriftlich über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten, die ihr Einverständnis verweigerten, die während der Herzkatheterisierung verstarben, sowie Patienten vor Erreichen der Volljährigkeit. Des Weiteren wurden Patienten, die zum Zeitpunkt des Eingriffes eine Infektion hatten oder dialysepflichtig waren, aus der Studie ausgeschlossen.

Eine lückenlose Aufnahme der Probanden in die Studie sowie die schnelle Verarbeitung der Proben innerhalb einer Stunde nach Entnahme erforderten eine 24-Stunden Rufbereitschaft.

3.2 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung erfolgte in der Medizinischen Klinik III der Universitätsklinik Tübingen durch den aufnehmenden / behandelnden Arzt. Hierzu wurden EKG sowie Laborwerte, insbesondere Troponin, Creatinkinase (CK) und CK-MB entsprechend der aktuellen Richtlinien [15, 51] hinzugezogen.

Anamnestisch wurden zum einen aktuelle Beschwerden, aber auch Vorerkrankungen, Medikation zum Aufnahmezeitpunkt, kardiovaskuläre Risikofaktoren wie auch die Familienanamnese ermittelt. Die Patienten wurden in die Diagnosegruppen stabile Angina Pectoris (SAP) und akutes Koronarsyndrom (ACS) eingeteilt. Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurden des Weiteren in die Gruppen STEMI und NSTEMI unterteilt.

3.3 Probengewinnung

Die Blutproben für ELISA und myokardiale Nekrosemarker wurden sowohl zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme als auch vor der Koronarintervention entnommen und unmittelbar analysiert.

Arteriell Blut wurde während des Herzkathetereingriffes noch vor Beginn der Koronarintervention nach Verabreichung von 2500 I.E. unfraktionierten Heparins aus einer Arteria femoralis entnommen. Es wurde anschließend in 5 ml CPDA (Citrat Phosphat Dextrose Adenine)-Röhrchen gefüllt und mittels ELISA nach Standardmethoden analysiert.

Die kardialen Marker wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus bestimmt.

3.4 Probenauswertung mit ELISA

Beim Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) wird anhand einer enzymatischen Farbreaktion die Konzentration von Antigenen bestimmt.

Der Plasmaspiegel von SDF-1 wurde bei 492 konsekutiven Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit ermittelt. Hierfür wurde ein kommerziell erhältlicher Enzym-gekoppelter ELISA-Kit gemäß der Herstellerrichtlinien (R & D Systems, Minneapolis, MN, USA) verwendet. Die EDTA-Plasma-proben wurden innerhalb von 30 Minuten nach Entnahme für 15 Minuten bei einer Beschleunigung von 10.000g zentrifugiert. Die Proben wurden entnommen und bis zur weiteren Analyse bei -20°C gelagert. Im hier verwendeten ELISA-Kit wurden die Chromogene Tetramethylbenzidin und Hydrogenperoxid mittels des Enzyms Meerrettichperoxidase umgesetzt. Deren auf diese Weise veränderte Farbintensität konnte innerhalb von 30 Minuten nach Beendigung des Assays unter Verwendung eines Photometers bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen werden. Die untere Nachweisgrenze des Assays lag bei 18 pg/ml. Der mittlere zentrierte Variationskoeffizient für lösliches SDF-1 betrug 3,2%. Folglich erlaubt dies eine relativ gute Reproduzierbarkeit der Messungen.

3.5 Statistische Analyse und Datendarstellung

Für die statistische Analyse und Datendarstellung wurden SPSS Version 15.0 für Windows (Chicago, Illinois, USA) und Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, Redmond, USA) verwendet.

Alle Daten sind als mittlere Standardabweichung (SD) dargestellt. Die Untersuchung auf Normalverteilung von stetigen Variablen erfolgte mit dem Kolmogorov Smirnow Test. Der Mann-Whitney-U-Test diente der Beurteilung signifikanter Unterschiede, wenn keine Normalverteilung vorlag. Bei kontinuierlichen Variablen mit Normalverteilung wurden Unterschiede zwischen Mittelwerten mit dem Independent Samples T-Test untersucht. Die Anova-Analyse mit nachfolgendem Scheffe post hoc-Test wurde angewandt, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu bewerten. Die Bewertung von Korrelationen erfolgte mit Hilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten. Kate-

goriale Variablen konnten anhand des Chi-Quadrat-Tests verglichen werden. Um die Auswirkung verschiedener Faktoren auf die Plasmaspiegel von SDF-1 zu beurteilen, wurden univariate Varianzanalysen (ANOVA, analysis of variance) verwendet.

Bei allen verwendeten Tests wurde immer eine zweiseitige Testung durchgeführt und alle P-Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant bewertet.

4. Ergebnisse

Bei einer Studienpopulation von insgesamt 492 konsekutiven Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurde die Plasmakonzentration von SDF-1 bestimmt. Anhand der Klinik konnte bei 346 Patienten eine stabile koronare Herzkrankheit (SAP) diagnostiziert werden, während 63 Patienten die Diagnose STEMI und 83 Patienten die Diagnose eines NSTEMI erhielten.

Tabelle 1 (Seite 22) zeigt die demographischen Daten der Studienpopulation.

4.1 Plasma SDF-1 und Klinik

Patienten mit STEMI (n=63) zeigten signifikant erniedrigte Plasmaspiegel von SDF-1 im Vergleich zu Patienten mit stabiler Angina Pectoris (SAP; n=346; P=0,001) oder mit NSTEMI (n=83; P=0,004). Hierbei betrug die Plasmakonzentration von SDF-1, gemessen in pg/ml bei SAP $2110 \pm 562,46$ versus $2127,33 \pm 467,02$ bei NSTEMI versus $1834,45 \pm 377,08$ bei STEMI (P<0,001; Abbildung 4).

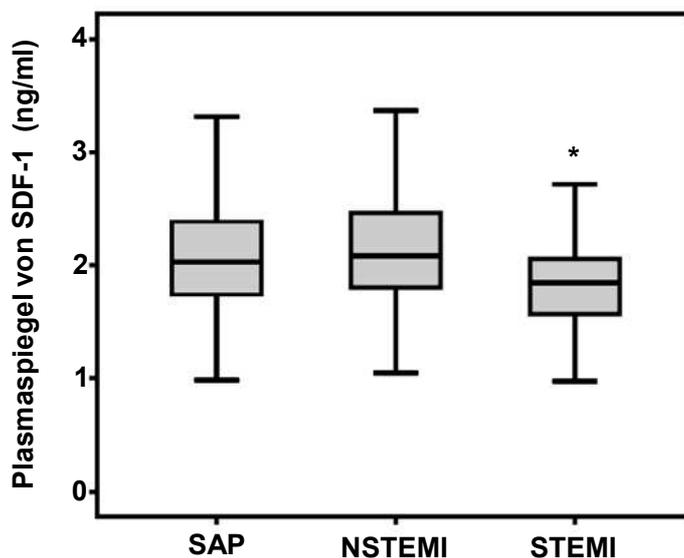


Abbildung 4: Die Plasmaspiegel von Stromal cell-derived factor-1 bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Bei Patienten mit STEMI zeigten sich die Plasmaspiegel von SDF-1 signifikant erniedrigt im Vergleich zu Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung (SAP) oder NSTEMI. *P<0,05 Scheffe post hoc.

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation

Charakteristika	Gesamt (n= 492)	SAP (n= 346)	STEMI (n= 63)	NSTEMI (n= 83)	P-Wert
<i>Mittleres Alter – Jahre (±SD)</i>	69,8±10,6	70,2±9,6	62,8±13,3	73,3±9,8	<0,001
<i>Geschlecht – Weiblich – n (%)</i>	134 (27,2)	84 (24,3)	11 (17,5)	39 (47)	<0,001
<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren – n (%)</i>					
Arterielle Hypertonie	375 (76,2)	270 (78)	33 (52,4)	72 (86,7)	<0,001
Hyperlipoproteinämie	312 (63,4)	240 (69,4)	27 (42,9)	45 (54,2)	<0,001
Diabetes mellitus	162 (32,9)	114 (32,9)	13 (20,6)	35 (42,2)	0,023
Positive Familienanamnese	101 (20,5)	79 (22,8)	10 (15,9)	12 (14,5)	0,139
Nikotinabusus	190 (38,6)	125 (36,1)	37 (58,7)	28 (33,7)	0,002
<i>LVEF – n (%)</i>					0,001
Normal (>55%)	247 (50,2)	195 (56,4)	19 (30,2)	33 (39,8)	
Leicht reduziert (45-55%)	89 (18,1)	55 (15,9)	14 (22,2)	20 (24,1)	
Mäßig (35-45%)	97 (19,7)	56 (16,2)	21 (33,3)	20 (24,1)	
Niedrig (<35%)	59 (12)	40 (11,5)	9 (14,3)	10 (12)	
<i>Medikation bei Aufnahme – n (%)</i>					
ACE Inhibitoren	209 (42,5)	166 (48)	16 (25,4)	27 (32,5)	0,001
Betablocker	299 (60,8)	234 (67,6)	23 (36,5)	42 (50,6)	<0,001
Statine	245 (49,8)	200 (57,8)	16 (25,4)	29 (34,9)	<0,001
Aspirin	320 (65)	252 (72,8)	22 (34,9)	46 (55,4)	<0,001
Clopidogrel	124 (25,2)	102 (29,5)	11 (17,5)	11 (13,3)	0,005

ACE steht für Angiotensin-Converting-Enzym, LVEF für Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis konnte eine umgekehrte Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln von SDF-1 und dem myokardialen Nekrosemarker Troponin I bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) beobachtet werden (n=63, r=-0,268, P=0,04; Abbildung 5).

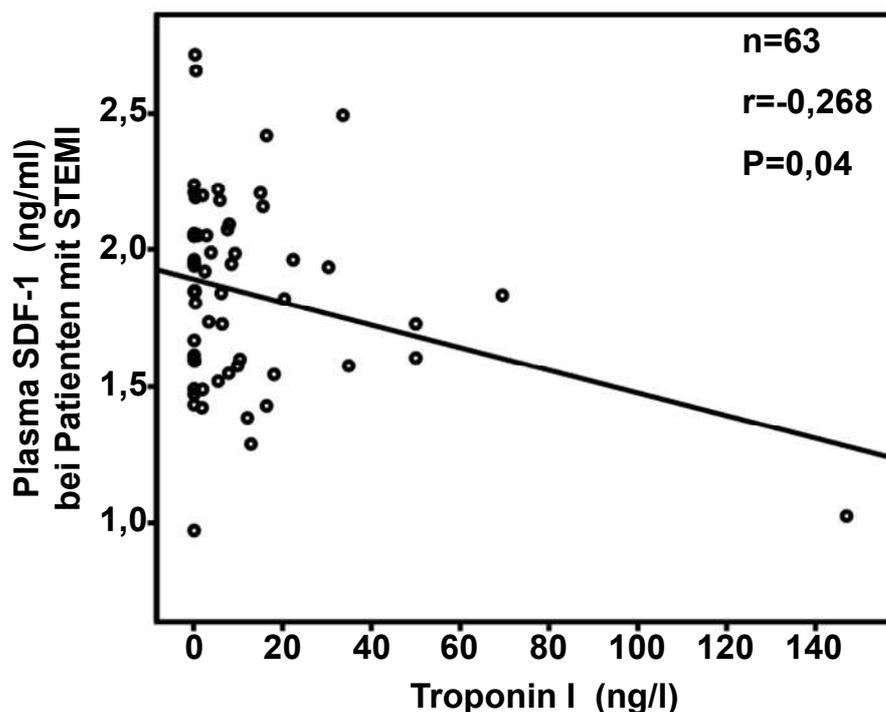


Abbildung 5: Die inverse Korrelation der Plasmaspiegel von SDF-1 mit Troponin I bei STEMI-Patienten zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme.

Gemäß einer nachfolgenden univariaten Varianzanalyse auf Kovarianzen für die Plasmaspiegel von SDF-1 und eventuelle Kofaktoren bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt, konnten Einflüsse auf die signifikant erniedrigten Plasma SDF-1 Spiegel durch kardiovaskuläre Risikofaktoren, Alter, linksventrikulären Funktion oder medikamentösen Therapie ausgeschlossen werden. Dies ist in der folgenden Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Univariate Varianzanalyse für Plasma SDF-1 bei Patienten mit STEMI versus Patienten mit SAP

	Faktor	F	P-Wert
Medikation bei Aufnahme	ACE Inhibitoren	0,03	0,872
	Betablocker	0,11	0,745
	Statine	0,26	0,612
	Aspirin	0,04	0,851
	Clopidogrel	1,06	0,305
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Arterielle Hypertension	0,41	0,523
	Hyperlipoproteinämie	1,82	0,178
	Diabetes mellitus	0,54	0,461
	Positive Familienanamnese	1,79	0,182
	Nikotinabusus	0,42	0,516
Andere Faktoren	Alter	0,6	0,985
	Geschlecht	0,62	0,432
	LV-Funktion	0,38	0,771
	Frühere Myokardinfarkte	0,004	0,949
Gruppe	STEMI vs. SAP	14,06	<0,001

4.2 Effekt von kardiovaskuläre Risikofaktoren auf Plasma SDF-1

Als nächstes wurde untersucht, ob die Plasmaspiegel von SDF-1 mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert sind. Bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris oder Patienten mit akutem Myokardinfarkt, unabhängig von der klinischen Präsentation der koronaren Herzerkrankung, zeigten sich keine Assoziationen zwischen dem Plasmaspiegel von SDF-1 und arterieller Hypertension, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämie, männlichem Geschlecht oder einer positiven Familienanamnese auf Myokardinfarkte.

4.3 Plasma SDF-1 bei kardiovaskulärer Therapie

Außerdem wurde der potentielle Einfluss einer medikamentösen, kardiovaskulären Therapie auf die Plasmaspiegel von SDF-1 untersucht. Alleinig die Patienten mit akutem Myokardinfarkt, welche bei stationärer Aufnahme vorbestehend eine Therapie mit Statinen erhielten, jedoch nicht bei anderen Medikamenten, zeigten signifikant erniedrigte Plasmawerte von Stromal cell-derived factor-1. Dies konnte bei Patienten, welche die Diagnose einer stabilen koronaren Herzerkrankung erhielten, unter einer Medikation mit Statinen nicht beobachtet werden. Hierbei wurden bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt folgende SDF-1-Plasmaspiegel in pg/ml ermittelt: Patienten mit Statineinnahme $1843,67 \pm 286,81$ versus $2003,89 \pm 435,86$ ohne Statintherapie ($P=0,015$; Abbildungen 6-7).

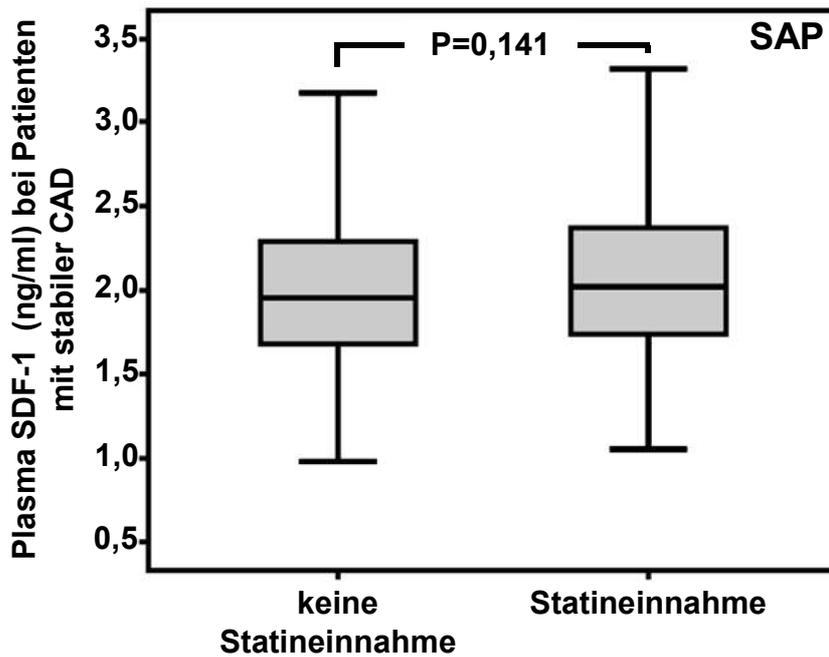


Abbildung 6: Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Plasmaspiegel von SDF-1 bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris bezüglich einer Statineinnahme versus ohne Statinmedikation.

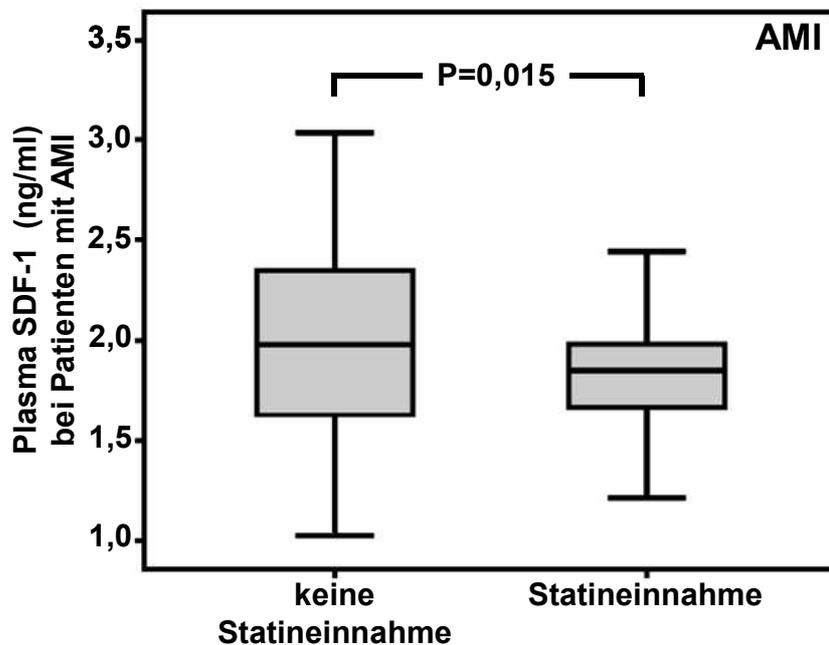


Abbildung 7: Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) zeigten Patienten unter Statineinnahme signifikant niedrigere Plasmaspiegel von SDF-1 im Vergleich mit AMI-Patienten ohne Statintherapie.

5. Diskussion

Viele Studien weisen darauf hin, dass Stromal cell-derived factor-1 das Hauptchemokin für die Initialisierung der Stamm- und Progenitorzellmobilisierung vom Knochenmark sowie für das „Homing“ zu ischämischen Geweben darstellt. Dass die myokardiale Regeneration mittels Stammzellmobilisierung beim Myokardinfarkt eintritt, ist bekannt, auch wenn die Mechanismen der Stammzellmobilisierung und der nachfolgenden „Domiciliation“ an infarziertes Gewebe nur wenig erforscht sind. Die Assoziation zwischen dem Plasmaspiegel von SDF-1 und dem akuten Myokardinfarkt wurde bis jetzt nicht adäquat am Menschen untersucht und die vorhandene Literatur bietet kontroverse Ergebnisse. Deshalb wurde in dieser Studie untersucht, inwieweit es einen Zusammenhang zwischen den Plasmawerten von SDF-1 mit der Klinik des akuten Myokardinfarktes, den kardiovaskulären Risikofaktoren und der Medikation gibt.

5.1 Plasma SDF-1 und klinische Präsentation bei CAD

In der vorliegenden Studie zeigte sich Plasma-SDF-1 erniedrigt bei Patienten mit STEMI, nicht jedoch bei NSTEMI-Patienten, verglichen mit Patienten mit stabiler Angina Pectoris (SAP), was einen Teil der früheren etwas kleineren Beobachtungsstudien bestätigt [27, 56].

Dies steht im Kontrast zu anderen Studien – so steigt nach einer Studie von Wang et al. der Plasmaspiegel von SDF-1 nach STEMI an [55]. Ziel bei dieser Studie war, das Vorkommen von zirkulierenden mesenchymalen Stammzellen und angiogenetischer Faktoren bei Patienten mit STEMI und anschließender koronarer Intervention zu untersuchen [55]. Hierfür wurde eine kleine Kohorte von 20 Patienten (17 Männer und 3 Frauen) mit der Diagnose eines ST-Hebungsinfarktes gewählt; zudem wurden venöse Blutproben an den Tagen 1, 3, 7, 14, 21 und 28 nach perkutaner koronarer Intervention entnommen [55]. Bei einer Studie nach Leone et al. [25] wurde bei 16 Patienten mit akutem Myokardinfarkt sowie 18 Patienten mit stabiler Angina Pectoris die Blutkonzentration von CD34⁺ Zellen sowie mobilisierende Zytokine einschließlich SDF-1 ge-

messen; die Blutentnahmen erfolgten an den Tagen 1, 3, 5 und 7 nach dem akuten Myokardinfarkt; die Werte von SDF-1 zeigten sich hier höher bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt [25]. Die Inkonsistenz der Ergebnisse zwischen den verschiedenen Studien könnte an den folgenden Faktoren liegen:

- 1) der klinischen Präsentation des akuten Myokardinfarktes (STEMI versus NSTEMI)
- 2) der Einteilung in die Diagnosegruppen (AMI versus Unterteilung in STEMI und NSTEMI)
- 3) dem Ausmaß der myokardialen Nekrose (dem Anstieg des Troponin I),
- 4) der Art der Blutentnahme (arteriell versus venös)
- 5) dem Zeitpunkt der Blutentnahme (in der akuten Phase des Myokardinfarktes versus einen Tag später) und Zentrifugation,
- 6) der Kohortengröße.

In die vorliegende Studie wurde eine relativ große Kohorte von Patienten mit koronarer Herzkrankheit, darunter Patienten mit STEMI wie auch NSTEMI, rekrutiert. Das Blut wurde in der akuten Phase des Myokardinfarktes innerhalb der ersten 4-6 Stunden nach Beginn der Brustschmerzen, noch vor Beginn der Koronarintervention entnommen, und das Ausmaß der myokardialen Nekrose anhand Tn I dokumentiert.

Da erhöhte Plasmaspiegel von Stromal cell-derived factor-1 zu einer erhöhten Chemotaxis und Migration von Progenitorzellen in vivo und in vitro führen, würde man erwarten, dass die berichtete Mobilisierung von Progenitorzellen durch erhöhte Spiegel an SDF-1 im peripheren Blut verursacht wird. Überraschender Weise fanden sich jedoch erniedrigte und nicht erhöhte Werte an Plasma SDF-1 bei Patienten mit STEMI, wohingegen eine gesteigerte Progenitorzellmobilisierung dokumentiert wurde [45]. In der vorliegenden Studie wurde außerdem eine inverse Korrelation zwischen dem Ausmaß der Nekrose bei dem Myokardinfarkt anhand Troponin I und den Plasmaspiegeln von SDF-1 beobachtet. Folgende Erklärungen sind möglich:

- 1) Die reduzierten Plasmaspiegel von SDF-1 könnten die erhöhte Bindung von SDF-1 an dessen Rezeptoren CXCR4 und CXCR7 an der Oberfläche der erhöhten Anzahl an Blutzellen in der Akutphase des Myokardinfarkts mit deren darauffolgenden Aktivierung reflektieren. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese wurde eine Korrelation zwischen dem erniedrigtem Plasmaspiegel von SDF-1 mit einer erhöhten Mobilisierung von Progenitorzellen im peripheren Blut und einer erhöhten Differenzierung in endotheliale Kolonien in der populationsbasierten Bruneck-Studie gefunden [57].
- 2) Zudem könnten die reduzierten Plasmaspiegel von SDF-1 eine Beteiligung von G-CSF an der Progenitorzellmobilisierung reflektieren. Bei Untersuchung der neointimalen Hyperplasie nach PCI zur Behandlung von STEMI zeigte sich bei einer Studie von Jorgensen et al. [18] bei Patienten mit STEMI ohne Behandlung mit G-CSF der Plasmawert von SDF-1 signifikant erhöht; diese SDF-1-Reaktion war komplett supprimiert während einer Behandlung mit G-CSF und führte zu einem Wiederanstieg von SDF-1 nach Beendigung der G-CSF-Therapie [18]. G-CSF bewirkt eine Stammzellmobilisierung und führt zu erniedrigten Werten von SDF-1. In der vorliegenden Studie fanden sich erniedrigte Plasmaspiegel von Stromal cell-derived factor-1 bei ST-Hebungsinfarkt, was schlussfolgernd eine gesteigerte Stammzellmobilisierung bedeuten könnte. Diese Hypothese wird durch eine Studie von Brehm et al. [7] mit einer kleinen Kohorte (23 Patienten mit der Diagnose STEMI, 24 mit koronarer Herzerkrankheit (CAD) versus 15 Kontrollprobanden) gestärkt; hier waren bei Patienten mit CAD die Spiegel von SDF-1 erhöht im Vergleich zu der Kontrollgruppe und zu STEMI Patienten; Patienten mit ST-Hebungsinfarkt zeigten eine erhöhte Mobilisierung von CD34⁺ Progenitorzellen sowie erhöhte Spiegel an G-CSF im Vergleich mit CAD-Patienten.
- 3) Die erniedrigten Werte von SDF-1 im Plasma und der erhöhte thrombozytäre und myokardiale Stromal cell-derived factor-1-Spiegel bei Patienten mit STEMI könnten einen peripheren Gradienten bilden,

welcher Progenitorzellen in Gebiete der vaskulären und myokardialen Verletzungen leitet [45].

5.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Plasma SDF-1

Der Effekt von kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Plasmaspiegel von SDF-1 bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris (SAP) oder akutem Myokardinfarkt (AMI) wurde nach meinem Wissen bis jetzt nicht beschrieben.

Bei der gegenwärtigen Studie konnten keine signifikanten Assoziationen zwischen Plasmawerten von Stromal cell-derived factor-1 und kardiovaskulären Risikofaktoren, welche an der Manifestation der koronaren Herzkrankheit maßgeblich beteiligt sind, festgestellt werden.

5.3 Plasma SDF-1 und kardiovaskuläre Therapie

Ebenso sind keine Studien über den Einfluss der medikamentösen Therapie auf die Plasma-SDF-1-Werte bei SAP-Patienten oder akuten Myokardinfarkt-Patienten bekannt.

In der vorliegenden Studie zeigten sich unter einer bei stationärer Aufnahme vorbestehenden Therapie mit Statinen interessanterweise die SDF-1 Plasmaspiegel bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt erniedrigt, bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris jedoch nicht signifikant verändert. Diese Ergebnisse bestätigen zunächst frühere experimentelle Studien, welche davon berichten, dass die medikamentöse Therapie mit Statinen während einer Hypoxie zur Reduktion von SDF-1-Plasmaspiegeln führt – ebenfalls wurde bei dieser Studie an Mäusen eine reduzierte Mobilisierung von Progenitorzellen dokumentiert [38]. Studien mit Einsatz von Statinen bei der kardiovaskulären Therapie am Menschen dokumentierten hingegen eine gesteigerte Progenitorzellmobilisierung. Nach einer Studie nach Kusuyama et al. über die Komedikation mit einem Statin bei der Atherosklerose zeigten sich endotheliale Progenitorzellen signifikant erhöht [20]. Dies wird bestätigt durch eine Studie von Leone et al., die zeigt, dass eine intensive medikamentöse kardiovaskuläre Therapie mit

Statinen im Anschluss an eine perkutane koronare Intervention aufgrund eines akuten Myokardinfarktes mit einer höheren Anzahl an endothelialen Progenitorzellen assoziiert ist [26]. Diese Beobachtungen legen nahe, dass die Regulation von SDF-1 bei der Maus möglicherweise anders als beim Menschen ist. Unter Berücksichtigung der Studie von Jorgensen et al. [18] komme ich zu folgenden Hypothesen:

- 1) Eine medikamentöse Therapie mit Statinen könnte über die Beeinflussung von G-CSF den SDF-1 Plasmaspiegel verändern. Es konnte gezeigt werden, dass G-CSF eine Progenitorzellmobilisierung induziert und zu erniedrigten SDF-1 Plasmaspiegeln führt [18]. Folglich könnte dies bedeuten, dass die medikamentöse kardiovaskuläre Therapie mit Statinen zu einer Erhöhung von G-CSF beiträgt. Dies könnte dann die bei der vorliegenden Studie erniedrigten SDF-1 Plasmaspiegel mit verursachen - und zusätzlich eine Progenitorzellmobilisierung fördern.
- 2) Zudem könnte eine vermehrte Bindung von SDF-1 an dessen Rezeptoren CXCR4 und CXCR7 während des akuten Myokardinfarktes an den erniedrigten SDF-1 Werten ebenfalls eine Rolle spielen.

5.4 Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur sind diese Ergebnisse am ehesten wie folgt zu deuten: Plasma-SDF-1 ist erniedrigt bei Patienten mit größeren Infarkten - somit höheren Troponinwerten - und STEMI. Dies könnte unter anderem durch die vermehrte Bindung von SDF-1 an dessen Rezeptoren CXCR4 und CXCR7 verursacht sein. Die vermehrte Bindung an diese Rezeptoren wird unter anderem durch die erhöhte Anzahl an Blutzellen während der Akutphase bedingt. Dies könnte dazu beitragen, einen Gradienten zu bilden, der die bereits beschriebene Mobilisierung von Progenitorzellen, deren Aktivierung und Leitung in Gebiete mit vaskulären und myokardialen Verletzungen fördert. Bei leichteren Infarkten mit niedrigerem Troponin I (Tn I) und ohne ST-

Streckenhebung findet dieser Effekt nicht statt. Ebenso nicht bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris. Eine vorbestehende Behandlung mit Statinen erniedrigt die peripheren SDF-1 Plasmaspiegel bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und mobilisiert Progenitorzellen, möglicherweise durch eine Erhöhung von G-CSF, welches an der Progenitorzellmobilisierung beteiligt sein und ebenfalls SDF-1 erniedrigen könnte. Zur Überprüfung dieser Hypothesen sind weitere Forschungen notwendig.

6. Zusammenfassung

Es ist bekannt, dass eine myokardiale Regeneration durch Stammzellmobilisierung beim Myokardinfarkt stattfindet. Die Rolle von Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) in diesem Prozess wurde bis jetzt noch nicht ausreichend bei Patienten mit koronarer Herzkrankung (CAD) untersucht.

In diese Studie wurden 492 konsekutive Patienten aufgenommen, die wegen symptomatischer koronarer Herzkrankheit in die Universitätsklinik Tübingen eingewiesen wurden und dort eine Koronarintervention (PCI) erhielten. Arteriell Blut wurde während des Herzkathetereingriffes noch vor Beginn der PCI entnommen und der Plasmaspiegel von Stromal cell-derived factor-1 mittels eines handelsüblich erhältlichen ELISA bestimmt.

Hierbei zeigten sich die Plasmaspiegel von SDF-1 bei Patienten mit STEMI signifikant erniedrigt im Vergleich mit Patienten, die eine stabile Angina Pectoris ($P=0,001$) oder einen NSTEMI ($P=0,004$) aufwiesen. Des Weiteren wurde eine inverse Korrelation zwischen dem SDF-1 Plasmaspiegel und dem myokardialen Nekrosemarker Troponin I bei STEMI Patienten beobachtet ($r=-0,268$, $P=0,04$). Unter einer zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme vorbestehenden Statintherapie, jedoch nicht bei anderer medikamentöser Therapie, zeigten lediglich Patienten mit akutem Myokardinfarkt signifikant erniedrigte Plasmaspiegel von SDF-1 ($P=0,015$), es fand sich keine signifikante medikamentöse Beeinflussung von SDF-1 Plasmaspiegeln bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris (SAP) ($P=0,141$).

Plasma SDF-1 wird bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt unterschiedlich reguliert, könnte durch Statine beeinflusst werden und bei Patienten mit STEMI eine vermehrte Progenitorzellmobilisierung verursachen.

7. Literaturverzeichnis

1. Abbott JD, Huang Y, Liu D, Hickey R, Krause DS, Giordano FJ (2004) Stromal cell-derived factor-1alpha plays a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in the absence of injury. *Circulation* 110:3300-3305
2. Abi-Younes S, Sauty A, Mach F, Sukhova GK, Libby P, Luster AD (2000) The stromal cell-derived factor-1 chemokine is a potent platelet agonist highly expressed in atherosclerotic plaques. *Circ Res* 86:131-138
3. Aiuti A, Webb IJ, Bleul C, Springer T, Gutierrez-Ramos JC (1997) The chemokine SDF-1 is a chemoattractant for human CD34+ hematopoietic progenitor cells and provides a new mechanism to explain the mobilization of CD34+ progenitors to peripheral blood. *J Exp Med* 185:111-120
4. Andersson-Sjoland A, de Alba CG, Nihlberg K, Becerril C, Ramirez R, Pardo A, Westergren-Thorsson G, Selman M (2008) Fibrocytes are a potential source of lung fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 40:2129-2140
5. Askari AT, Unzek S, Popovic ZB, Goldman CK, Forudi F, Kiedrowski M, Rovner A, Ellis SG, Thomas JD, DiCorleto PE, Topol EJ, Penn MS (2003) Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet* 362:697-703
6. Bleul CC, Fuhlbrigge RC, Casasnovas JM, Aiuti A, Springer TA (1996) A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1). *J Exp Med* 184:1101-1109
7. Brehm M, Ebner P, Picard F, Urbien R, Turan G, Strauer BE (2009) Enhanced mobilization of CD34(+) progenitor cells expressing cell adhesion molecules in patients with STEMI. *Clin Res Cardiol* 98:477-486
8. Bundesamt, Statistisches (2010) Pressemitteilung Nr.371; Herz-/Kreislaufkrankungen nach wie vor häufigste Todesursache; Todesursachen 2009 Deutschland; gefunden in: http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2010/10/PD10__371__232,templateId=renderPrint.psml; Stand: 10/2010.
9. Burns JM, Summers BC, Wang Y, Melikian A, Berahovich R, Miao Z, Penfold ME, Sunshine MJ, Littman DR, Kuo CJ, Wei K, McMaster BE, Wright K, Howard MC, Schall TJ (2006) A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development. *J Exp Med* 203:2201-2213
10. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME, Capla JM, Galiano RD, Levine JP, Gurtner GC (2004) Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med* 10:858-864
11. Chavakis E, Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, Kaiser R, El Makhfi N, Urbich C, Peters T, Scharffetter-Kochanek K, Zeiher AM, Chavakis T, Dimmeler S (2005) Role of beta2-integrins for homing and

- neovascularization capacity of endothelial progenitor cells. *J Exp Med* 201:63-72
12. Chu PY, Mariani J, Finch S, McMullen JR, Sadoshima J, Marshall T, Kaye DM Bone marrow-derived cells contribute to fibrosis in the chronically failing heart. *Am J Pathol* 176:1735-1742
 13. Coll B, Alonso-Villaverde C, Parra S, Montero M, Tous M, Joven J, Masana L (2005) The stromal derived factor-1 mutated allele (SDF1-3'A) is associated with a lower incidence of atherosclerosis in HIV-infected patients. *AIDS* 19:1877-1883
 14. Damas JK, Waehre T, Yndestad A, Ueland T, Muller F, Eiken HG, Holm AM, Halvorsen B, Froland SS, Gullestad L, Aukrust P (2002) Stromal cell-derived factor-1alpha in unstable angina: potential antiinflammatory and matrix-stabilizing effects. *Circulation* 106:36-42
 15. Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL, Char DM, Drew BJ, Hollander JE, Jaffe AS, Jesse RL, Newby LK, Ohman EM, Peterson ED, Pollack CV (2005) Practical implementation of the guidelines for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Acute Cardiac Care), Council on Cardiovascular Nursing, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in Collaboration With the Society of Chest Pain Centers. *Circulation* 111:2699-2710
 16. Guleng B, Tateishi K, Ohta M, Kanai F, Jazag A, Ijichi H, Tanaka Y, Washida M, Morikane K, Fukushima Y, Yamori T, Tsuruo T, Kawabe T, Miyagishi M, Taira K, Sata M, Omata M (2005) Blockade of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis attenuates in vivo tumor growth by inhibiting angiogenesis in a vascular endothelial growth factor-independent manner. *Cancer Res* 65:5864-5871
 17. Jin DK, Shido K, Kopp HG, Petit I, Shmelkov SV, Young LM, Hooper AT, Amano H, Avecilla ST, Heissig B, Hattori K, Zhang F, Hicklin DJ, Wu Y, Zhu Z, Dunn A, Salari H, Werb Z, Hackett NR, Crystal RG, Lyden D, Rafii S (2006) Cytokine-mediated deployment of SDF-1 induces revascularization through recruitment of CXCR4+ hemangiocytes. *Nat Med* 12:557-567
 18. Jorgensen E, Baldazzi F, Ripa RS, Friis T, Wang Y, Helqvist S, Kastrup J (2008) Instent neointimal hyperplasia after percutaneous intervention for ST-elevation myocardial infarction and treatment with granulocyte-colony stimulating factor. Results from the stem cells in myocardial infarction (STEMMI) trial. *Int J Cardiol*
 19. Karshovska E, Zerneck A, Sevilmis G, Millet A, Hristov M, Cohen CD, Schmid H, Krotz F, Sohn HY, Klauss V, Weber C, Schober A (2007) Expression of HIF-1alpha in injured arteries controls SDF-1alpha mediated neointima formation in apolipoprotein E deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2540-2547
 20. Kusuyama T, Omura T, Nishiya D, Enomoto S, Matsumoto R, Murata T, Takeuchi K, Yoshikawa J, Yoshiyama M (2006) The effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vascular progenitor cells. *J Pharmacol Sci* 101:344-349

21. Langer H, Gawaz M (2006) [The role of platelets for the pathophysiology of acute coronary syndromes]. *Hamostaseologie* 26:114-118
22. Laske C, Stellos K, Eschweiler GW, Leyhe T, Gawaz M (2008) Decreased CXCL12 (SDF-1) plasma levels in early Alzheimer's disease: a contribution to a deficient hematopoietic brain support? *J Alzheimers Dis* 15:83-95
23. Lataillade JJ, Clay D, Bourin P, Herodin F, Dupuy C, Jasmin C, Le Bousse-Kerdiles MC (2002) Stromal cell-derived factor 1 regulates primitive hematopoiesis by suppressing apoptosis and by promoting G(0)/G(1) transition in CD34(+) cells: evidence for an autocrine/paracrine mechanism. *Blood* 99:1117-1129
24. Lataillade JJ, Clay D, Dupuy C, Rigal S, Jasmin C, Bourin P, Le Bousse-Kerdiles MC (2000) Chemokine SDF-1 enhances circulating CD34(+) cell proliferation in synergy with cytokines: possible role in progenitor survival. *Blood* 95:756-768
25. Leone AM, Rutella S, Bonanno G, Contemi AM, de Ritis DG, Giannico MB, Rebuzzi AG, Leone G, Crea F (2006) Endogenous G-CSF and CD34+ cell mobilization after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 111:202-208
26. Leone AM, Rutella S, Giannico MB, Perfetti M, Zaccone V, Brugaletta S, Garramone B, Niccoli G, Porto I, Liuzzo G, Biasucci LM, Bellesi S, Galiuto L, Leone G, Rebuzzi AG, Crea F (2008) Effect of intensive vs standard statin therapy on endothelial progenitor cells and left ventricular function in patients with acute myocardial infarction: Statins for regeneration after acute myocardial infarction and PCI (STRAP) trial. *Int J Cardiol* 130:457-462
27. Massa M, Rosti V, Ferrario M, Campanelli R, Ramajoli I, Rosso R, De Ferrari GM, Ferlini M, Goffredo L, Bertoletti A, Klersy C, Pecci A, Moratti R, Tavazzi L (2005) Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Blood* 105:199-206
28. Massberg S, Konrad I, Schurzinger K, Lorenz M, Schneider S, Zohlnhoefer D, Hoppe K, Schiemann M, Kennerknecht E, Sauer S, Schulz C, Kerstan S, Rudelius M, Seidl S, Sorge F, Langer H, Peluso M, Goyal P, Vestweber D, Emambokus NR, Busch DH, Frampton J, Gawaz M (2006) Platelets secrete stromal cell-derived factor 1alpha and recruit bone marrow-derived progenitor cells to arterial thrombi in vivo. *J Exp Med* 203:1221-1233
29. Mehrad B, Burdick MD, Zisman DA, Keane MP, Belperio JA, Strieter RM (2007) Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease. *Biochem Biophys Res Commun* 353:104-108
30. Miller JT, Bartley JH, Wimborne HJ, Walker AL, Hess DC, Hill WD, Carroll JE (2005) The neuroblast and angioblast chemotactic factor SDF-1 (CXCL12) expression is briefly up regulated by reactive astrocytes in brain following neonatal hypoxic-ischemic injury. *BMC Neurosci* 6:63
31. Mohle R, Bautz F, Rafii S, Moore MA, Brugger W, Kanz L (1998) The chemokine receptor CXCR-4 is expressed on CD34+ hematopoietic

- progenitors and leukemic cells and mediates transendothelial migration induced by stromal cell-derived factor-1. *Blood* 91:4523-4530
32. Nagasawa T, Hirota S, Tachibana K, Takakura N, Nishikawa S, Kitamura Y, Yoshida N, Kikutani H, Kishimoto T (1996) Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1. *Nature* 382:635-638
 33. Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, Carey VJ, Richardson AL, Weinberg RA (2005) Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 121:335-348
 34. Peled A, Grabovsky V, Habler L, Sandbank J, Arenzana-Seisdedos F, Petit I, Ben-Hur H, Lapidot T, Alon R (1999) The chemokine SDF-1 stimulates integrin-mediated arrest of CD34(+) cells on vascular endothelium under shear flow. *J Clin Invest* 104:1199-1211
 35. Pillarisetti K, Gupta SK (2001) Cloning and relative expression analysis of rat stromal cell derived factor-1 (SDF-1) α : SDF-1 α mRNA is selectively induced in rat model of myocardial infarction. *Inflammation* 25:293-300
 36. Rosenkranz K, Kumbruch S, Lebermann K, Marschner K, Jensen A, Dermietzel R, Meier C The chemokine SDF-1/CXCL12 contributes to the 'homing' of umbilical cord blood cells to a hypoxic-ischemic lesion in the rat brain. *J Neurosci Res* 88:1223-1233
 37. Sasaki T, Fukazawa R, Ogawa S, Kanno S, Nitta T, Ochi M, Shimizu K (2007) Stromal cell-derived factor-1 α improves infarcted heart function through angiogenesis in mice. *Pediatr Int* 49:966-971
 38. Satoh K, Fukumoto Y, Nakano M, Sugimura K, Nawata J, Demachi J, Karibe A, Kagaya Y, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H (2009) Statin ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension associated with down-regulated stromal cell-derived factor-1. *Cardiovasc Res* 81:226-234
 39. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A, Jr., Russell RO, Jr., Ryan TJ, Smith SC, Jr. (1999) ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 99:2345-2357
 40. Schioppa T, Uranchimeg B, Saccani A, Biswas SK, Doni A, Rapisarda A, Bernasconi S, Saccani S, Nebuloni M, Vago L, Mantovani A, Melillo G, Sica A (2003) Regulation of the chemokine receptor CXCR4 by hypoxia. *J Exp Med* 198:1391-1402
 41. Schober A, Knarren S, Lietz M, Lin EA, Weber C (2003) Crucial role of stromal cell-derived factor-1 α in neointima formation after vascular injury in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 108:2491-2497

42. Schuh A, Liehn EA, Sasse A, Hristov M, Sobota R, Kelm M, Merx MW, Weber C (2008) Transplantation of endothelial progenitor cells improves neovascularization and left ventricular function after myocardial infarction in a rat model. *Basic Res Cardiol* 103:69-77
43. Shirozu M, Nakano T, Inazawa J, Tashiro K, Tada H, Shinohara T, Honjo T (1995) Structure and chromosomal localization of the human stromal cell-derived factor 1 (SDF1) gene. *Genomics* 28:495-500
44. Sierro F, Biben C, Martinez-Munoz L, Mellado M, Ransohoff RM, Li M, Woehl B, Leung H, Groom J, Batten M, Harvey RP, Martinez AC, Mackay CR, Mackay F (2007) Disrupted cardiac development but normal hematopoiesis in mice deficient in the second CXCL12/SDF-1 receptor, CXCR7. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:14759-14764
45. Stellos K, Bigalke B, Langer H, Geisler T, Schad A, Kogel A, Pfaff F, Stakos D, Seizer P, Muller I, Htun P, Lindemann S, Gawaz M (2009) Expression of stromal-cell-derived factor-1 on circulating platelets is increased in patients with acute coronary syndrome and correlates with the number of CD34+ progenitor cells. *Eur Heart J* 30:584-593
46. Stellos K, Gawaz M (2007) Platelet interaction with progenitor cells: potential implications for regenerative medicine. *Thromb Haemost* 98:922-929
47. Stellos K, Gawaz M (2007) Platelets and stromal cell-derived factor-1 in progenitor cell recruitment. *Semin Thromb Hemost* 33:159-164
48. Stellos K, Langer H, Daub K, Schoenberger T, Gauss A, Geisler T, Bigalke B, Mueller I, Schumm M, Schaefer I, Seizer P, Kraemer BF, Siegel-Axel D, May AE, Lindemann S, Gawaz M (2008) Platelet-derived stromal cell-derived factor-1 regulates adhesion and promotes differentiation of human CD34+ cells to endothelial progenitor cells. *Circulation* 117:206-215
49. Stellos K, Seizer P, Bigalke B, Daub K, Geisler T, Gawaz M Platelet aggregates-induced human CD34+ progenitor cell proliferation and differentiation to macrophages and foam cells is mediated by stromal cell derived factor 1 in vitro. *Semin Thromb Hemost* 36:139-145
50. Thelen M, Thelen S (2008) CXCR7, CXCR4 and CXCL12: an eccentric trio? *J Neuroimmunol* 198:9-13
51. Thygesen K, Alpert JS, White HD (2007) Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 28:2525-2538
52. Tiensiwakul P (2004) Stromal cell-derived factor (SDF) 1-3'A polymorphism may play a role in resistance to HIV-1 infection in seronegative high-risk Thais. *Intervirolgy* 47:87-92
53. Voelkel NF, Tuder RM (2000) Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: a model for what human disease? *J Clin Invest* 106:733-738
54. Walter DH, Haendeler J, Reinhold J, Rochwalsky U, Seeger F, Honold J, Hoffmann J, Urbich C, Lehmann R, Arenzana-Seisdesdos F, Aicher A, Heeschen C, Fichtlscherer S, Zeiher AM, Dimmeler S (2005) Impaired CXCR4 signaling contributes to the reduced neovascularization capacity of endothelial progenitor cells from patients with coronary artery disease. *Circ Res* 97:1142-1151

55. Wang Y, Johnsen HE, Mortensen S, Bindeslev L, Ripa RS, Haack-Sorensen M, Jorgensen E, Fang W, Kastrup J (2006) Changes in circulating mesenchymal stem cells, stem cell homing factor, and vascular growth factors in patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 92:768-774
56. Wojakowski W, Tendera M, Zebzda A, Michalowska A, Majka M, Kucia M, Maslankiewicz K, Wyderka R, Krol M, Ochala A, Kozakiewicz K, Ratajczak MZ (2006) Mobilization of CD34(+), CD117(+), CXCR4(+), c-met(+) stem cells is correlated with left ventricular ejection fraction and plasma NT-proBNP levels in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 27:283-289
57. Xiao Q, Kiechl S, Patel S, Oberhollenzer F, Weger S, Mayr A, Metzler B, Reindl M, Hu Y, Willeit J, Xu Q (2007) Endothelial progenitor cells, cardiovascular risk factors, cytokine levels and atherosclerosis--results from a large population-based study. *PLoS One* 2:e975
58. Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, Kawamoto A, Silver M, Murasawa S, Bosch-Marce M, Masuda H, Losordo DW, Isner JM, Asahara T (2003) Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation* 107:1322-1328
59. Yoshitake N, Fukui H, Yamagishi H, Sekikawa A, Fujii S, Tomita S, Ichikawa K, Imura J, Hiraishi H, Fujimori T (2008) Expression of SDF-1 alpha and nuclear CXCR4 predicts lymph node metastasis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 98:1682-1689
60. Young KC, Torres E, Hatzistergos KE, Hehre D, Suguihara C, Hare JM (2009) Inhibition of the SDF-1/CXCR4 axis attenuates neonatal hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circ Res* 104:1293-1301
61. Zaruba MM, Theiss HD, Vallaster M, Mehl U, Brunner S, David R, Fischer R, Krieg L, Hirsch E, Huber B, Nathan P, Israel L, Imhof A, Herbach N, Assmann G, Wanke R, Mueller-Hoecker J, Steinbeck G, Franz WM (2009) Synergy between CD26/DPP-IV inhibition and G-CSF improves cardiac function after acute myocardial infarction. *Cell Stem Cell* 4:313-323
62. Zheng H, Fu G, Dai T, Huang H (2007) Migration of endothelial progenitor cells mediated by stromal cell-derived factor-1alpha/CXCR4 via PI3K/Akt/eNOS signal transduction pathway. *J Cardiovasc Pharmacol* 50:274-280
63. Zhu Y, Matsumoto T, Mikami S, Nagasawa T, Murakami F (2009) SDF1/CXCR4 signalling regulates two distinct processes of precerebellar neuronal migration and its depletion leads to abnormal pontine nuclei formation. *Development* 136:1919-1928
64. Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR (1998) Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 393:595-599

8. Publikationen

Die Ergebnisse dieser Dissertation sind Inhalt folgender Publikation:

Originalartikel

Stellos K, **Ruf M**, Sopova K, Kiliyas A, Rahmann A, Stamatelopoulos K, Jorbenadze R, Geisler T, Gawaz M, Bigalke B. Plasma levels of stromal cell-derived factor-1 in patients with coronary artery disease: Effect of clinical presentation and cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2011 Dec; 219(2):913-6. Epub 2011 Sep 21

Andere Publikationen ohne Bezug zu dieser Dissertation

Stellos K, Rahmann A, Kiliyas A, **Ruf M**, Sopova K, Stamatelopoulos K, Jorbenadze R, Weretka S, Geisler T, Gawaz M, Weig HJ, Bigalke B. Expression of Platelet-Bound Stromal Cell-Derived Factor-1 in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Ischaemic Heart Disease. *J Thromb Haemost*. 2011 Nov 1. Doi:10.1111/j.1538-7836.2011.05457.x. [Epub ahead of print]

Stellos K, **Ruf M**, Rahmann A, Bigalke B, Htun P, Bischofs C, Kuhl M, Seizer P, Gawaz M. Diabetes and reduced left ventricular function influence plasma levels of the stem cell chemokine SDF-1 in patients with coronary heart disease: potential impact on stem cell mobilization. 74th Annual meeting of the German Cardiac Society, Mannheim, March 27-29, 2008. *Clin Res Cardiol* 2008; 97- Suppl 1 [P1139]

Stellos K, Rahmann A, **Ruf M**, Bigalke B, Htun P, Weretka S, Henning A, Weig HJ, Schreieck J, Gawaz M. Myocardial Regeneration in patients with persistent atrial Fibrillation: role of SDF-1, platelets and CD34⁺ stem cells. 74th Annual meeting of the German Cardiac Society, Mannheim, March 27-29, 2008. *Clin Res Cardiol* 2008; 97- Suppl 1 [P1521]

9. Danksagung

Als erstes bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. Meinrad Gawaz für die Bereitstellung meines Dissertationsthemas und die Ermöglichung dieser Dissertation in seiner Abteilung.

Meinem Betreuer, Dr. Konstantinos Stellos, der das Entstehen und Gelingen dieser Arbeit durch seine gute Erreichbarkeit zu jeder Tages- und Nachtzeit, zeitliches Engagement und wertvolle Anregungen förderte, gilt mein besonderer Dank.

Des Weiteren danke ich der gesamten Arbeitsgemeinschaft von Professor Dr. Meinrad Gawaz, im Besonderen Özlem Akcay und Tserenchimeg Ganbaatar für die ausführliche Einarbeitung in die Studie.

Ebenso bedanke ich mich beim Team des Herzkatheters der Medizinischen Klinik III für die gute Kooperation sowohl tags als auch nachts, ohne die diese Studie nicht durchführbar gewesen wäre.

Ein wichtiger Dank gilt allen Probanden für ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir durch das Zur-Verfügung-Stellen eines fahrbaren Untersatzes eine entscheidende Voraussetzung für diese Dissertation geschaffen hat. Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für die Unterstützung und Ermöglichung meines Medizinstudiums.

10. Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name	Madlen Eva Ruf
Geburtstag	23. März 1985
Geburtsort	Stuttgart
Familienstand	ledig

Schulbildung

09/1991 – 06/1995	Ludwig-Heyd-Schule, Markgröningen
08/1995 – 06/2004	Graf-Eberhard Gymnasium, Bad Urach
06/2004	Allgemeine Hochschulreife mit naturwissenschaftlichem Schwerpunkt

Hochschulbildung

10/2004 – 10/2010	Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls Universität Tübingen
09/2006	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Famulaturen:
03/2007	Innere Medizin, Albklinik Münsingen
04/2008	Chirurgie, Albklinik Münsingen
08/2008	Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum am Steinenberg Reutlingen
09/2008	Praxis für Chirurgie und Unfallchirurgie, Münsingen
03/2009	Allgemeinmedizinische Praxis, Münsingen
08/2009 – 07/2010	Praktisches Jahr am Marienhospital Stuttgart mit dem Wahlfach Anästhesiologie
21. Oktober 2010	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Publikationen

aufgeführt unter Kapitel 8 (Seite 40) „Publikationen“