

1 INHALTSVERZEICHNIS

2 Einleitung	7
3 Stand der Forschung.....	9
3.1 Das Schwein als Myokardischämiemodell.....	9
3.1.1 Anatomie des Schweineherzens	10
3.1.2 Vergleich Koronarsystem Schwein/Mensch	10
3.2 Definition des Myokardinfarktes	12
3.3 Epidemiologie und Pathophysiologie des Myokardinfarktes	12
3.4 Infarktprävention bei bestehender Koronarstenose	13
3.5 Derzeitige Therapie des Myokardinfarktes	13
3.6 Zelltherapie nach Myokardinfarkt	14
3.6.1 Skelettmuskelzellen	15
3.6.2 Endotheliale Progenitorzellen	16
3.6.3 Fettgewebszellen	17
3.6.4 Nabelschnurzellen	17
3.6.5 Knochenmarkzellen	18
3.6.6 Weitere Zellen.....	27
3.7 Verbleib der applizierten Zellen	28
3.8 Markierung von Zellen vor Injektion in infarzierte Herzen	29
3.8.1 Zellmarkierung mittels bestimmter Genlinien	30
3.8.2 Nachweis des Y-Chromosomes	30
3.8.3 Zellmarkierung durch fluoreszierende Farbstoffe	31
3.8.4 Lichtmikroskopisch nachweisbare Färbemethoden	31
3.8.5 Radioaktive Markierungsverfahren	32
3.8.6 Eisenmarkierung zum Nachweis im MRT	33
3.9 Fragestellungen und Ziele der vorliegenden Arbeit	34
4 Material und Methoden:	35
4.1 Rahmenbedingungen der Untersuchungen	35
4.2 Ablauf der Untersuchungen	35
4.2.1 Funktionelle Untersuchungen zur Auswirkung der MNC auf die LV Funktion (Projektteil A)	35
4.2.2 Histologie und Zellverbleib bei Infarkten ohne und mit Reperfusion (Projektteil B)	37
4.2.3 Gruppierung der Tiere	39
4.3 Anästhesie	39
4.4 Infarktinduktion	40
4.4.1 Irreversible Gefäßokklusion durch Coil Embolisation	40
4.4.2 Reversible Gefäßokklusion durch Ligatur	42
4.5 Knochenmarkgewinnung	42
4.6 Isolation mononukleärer Zellen	42
4.7 Markierung mononukleärer Zellen	43
4.7.1 Hoechst Dye Markierung	43
4.7.2 Goldmarkierung	44
4.7.3 Radioaktive Markierung mit ¹¹¹ Indium	44
4.7.4 Vitalitätskontrolle der zu applizierenden Zellen	45
4.8 Wachstumskontrollen der injizierten mononukleären Zellen	45
4.9 In vitro Teststudien der ¹¹¹ Indium markierten Zellen	45
4.10 Zellinjektion	46
4.10.1 Intramyokardiale Zellinjektion	46
4.10.2 Intrakoronare Zellinjektion.....	48
4.11 Funktionelle Analyse der Knochenmarkzelltherapie	48

4.12	Messung des intraarteriellen Druckes	50
4.13	⁸ F-FDG-PET Analyse zur kardialen Vitalitätsdiagnostik	50
4.14	Szintigraphische Verfolgung ¹¹¹ In markierter Knochenmarkzellen.....	51
4.15	Euthanasie der Tiere	51
4.16	Histologische Aufarbeitung des Schweineherzens	52
4.16.1	Fixation der Proben	52
4.16.2	Gefrierschnitterstellung	53
4.16.3	Färben der Proben.....	54
4.17	Histologische Analyse der Spenderzellen	55
4.18	Statistische Analyse	56
5	Ergebnisse	57
5.1	Tierkollektive	57
5.2	Untersuchungen zur Pumpfunktion	58
5.2.1	Wachstumsparameter zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten ..	58
5.2.2	Systolischer und diastolischer Aortendruck.....	60
5.2.3	Funktionveränderung durch Infarktinduktion	60
5.2.1	Einfluss der Zelltherapie auf die LV-Funktion nach Myokardinfarkt.....	62
5.2.2	Analyse der regionalen LV Funktion	67
5.2.3	Infarktgrößenbestimmung mittels Positronenemissionstomographie (PET)	69
5.2.4	Wachstumskontrollen der injizierten mononukleären Zellen	70
5.3	Untersuchungen zur histologischen Darstellung der Zellen.....	70
5.3.1	Histologische Darstellung der injizierten markierten Zellen	70
5.3.2	Histologische numerische Auswertung der injizierten markierten Zellen..	72
5.4	Untersuchung zum Zellverbleib	73
5.4.1	Szintigraphie der Tiere	73
6	Diskussion	77
6.1	Das Schweineherz als Infarktmodell und die Wahl der LAD als Infarktgefäß ..	78
6.2	Technik der Infarktinduktion	79
6.3	Wahl des Zeitpunktes der Zelltransplantation.....	80
6.4	Wahl der verwendeten Zellen	81
6.5	Färbemethoden.....	82
6.6	Funktionelle Auswirkung der applizierten Zellen	83
6.7	Zellmigration und Ausdifferenzierung der transplantierten Zellen	86
6.8	Applikationseffizienz und Verbleib von mononukleären und mesenchymalen Knochenmarkzellen nach Myokardinfarkt	87
6.9	Auswirkung der applizierten Zellen.....	90
6.10	Zusammenfassung und Beurteilung	92
6.11	Summary and conclusion	94
7	Literatur.....	97
8	Anhänge	115
8.1	Abkürzungsverzeichnis	115
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	117
8.3	Tabellenverzeichnis	119