

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

**Einfluss der intravenösen Beta-Blocker Therapie auf die
Konzentration von endothelialen Progenitorzellen bei
Patienten mit akutem Myokardinfarkt**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Minh Tam Le
Aus Lam Dong, Vietnam

promoviert am 13. März 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin oder Gutachter: Professor Dr. med. F. Er
2. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessorin Dr. med. S. A. Eming

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgender Person erhalten: Herrn Professor Dr. med. F. Er.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) Universität zu Köln gelesen habe, und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Gütersloh, den 10.09.2019



.....

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden von mir selbst in der Klinik für Kardiologie der Universitätsklinik Köln zusammengetragen, in die Software SPSS zur Datenverarbeitung eingepflegt und entsprechend der Fragestellung selbstständig ausgewertet.

Die in dieser Arbeit angegebenen Experimente sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Professor Dr. med. F. Er und Herrn Dr. med. A. M. Nia von mir selbst ausgeführt worden.

Die systematische Auswertung der Daten habe ich in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. med. F. Er, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. N. Gassanov und Herrn Dr. med. A. M. Nia durchgeführt.

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. F. Er gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas sowie für seine hervorragende wissenschaftliche Betreuung und seine hilfreiche Unterstützung bei der Durchsicht des Manuskripts, für seine motivierenden Kommentare und hilfreichen Ideen sowie seine ständige Bereitschaft, mir beratend zur Seite zu stehen.

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus und Herrn Universitätsprofessor Dr. med. E. Erdmann danke ich für die Möglichkeit, die Dissertation in dem Labor der Klinik III für Innere Medizin der Universität zu Köln erstellen zu können.

Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. C. Scheid gilt mein Dank für die Möglichkeit, die vorgelegten Experimente im Stammzelllabor der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Köln durchführen zu können.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, meiner Schwester, meiner liebevollen Ehefrau Yen Ngoc für die motivierende Unterstützung und stetige Ermutigung während der Erstellung dieser Arbeit.

In Dankbarkeit meinen Eltern
Minh Tien Le und Thi Phuong Thao Do
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	9
1.1 Myokardinfarkt	10
1.1.1 Definition und Epidemiologie	10
1.1.2 Klinische Symptome	10
1.1.3 Diagnostik des akuten Myokardinfarktes	10
1.1.4 Therapie des akuten Myokardinfarktes	11
1.1.5 Komplikationen des akuten Mokyardinfarktes	11
1.2 Endotheliale Progenitorzellen	12
1.2.1 Definition und Eigenschaften	12
1.2.2 Funktionen der endothelialen Progenitorzellen.....	14
1.2.4 Einflussfaktoren der endothelialen Progenitorzellen	15
1.3 Beta-Adrenozeptoren	17
1.3.1 Verteilung von Beta-Rezeptoren	17
1.3.2 Funktion von Beta-Rezeptoren.....	17
1.3.3 β -Adrenozeptorantagonisten	18
1.4 Fragestellung	19
2 Material und Methoden	20
2.1 Materialien	20
2.1.1 Antikörper	20
2.1.2 Verbrauchspuffer und lösungen	21
2.1.3 Geräte und Software.....	21
2.2 Methoden	22
2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien der BEAT-AMI Studie	22
2.2.1.1 Einschlusskriterien	22
2.2.2.2 Ausschlusskriterien	22
2.2.2 Patientenpopulation	23
2.2.3 Intravenöse Beta-Blocker-Therapie	24
2.2.4 EPC-Messung mittels des fluorescence-activated cell sortings (FACS).....	24
2.3 Statistische Auswertung	29

3 Ergebnisse	30
3.1 Demographische Daten	30
3.2 Herzfrequenz und Zahl der EPCs.....	32
3.2.1 Zahl der EPCs bei Patienten mit einer Herzfrequenz in der 25. Perzentile	32
3.2.2 Zahl der EPCs bei Patienten mit einer Herzfrequenz in der 50. Perzentile	33
3.2.3 Zahl der EPCs bei Patienten mit einer Herzfrequenz in der 75. Perzentile	34
3.2.4 Einfluss der Esmololgabe auf die EPC-Konzentration bei Patienten mit einer Herzfrequenz unter der 25. Perzentile	34
3.2.5 Einfluss der Esmololgabe auf die EPC-Konzentration bei Patienten mit einer Herzfrequenz unter der 50. Perzentile	35
3.2.6 Einfluss der Esmololgabe auf die EPC-Konzentration bei Patienten mit einer Herzfrequenz unter der 75. Perzentile	36
4 Diskussion	38
5 Zusammenfassung	40
6 Literaturverzeichnis	41
7 Anhang.....	52
7.1 Abbildungsverzeichnis.....	52
7.2 Tabellenverzeichnis.....	53
8 Lebenslauf.....	534

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ANG II	Angiotensin II
ANOVA	Analysis of Variance
ApoE	Apolipoprotein E
bzw.	beziehungsweise
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CFU	Colony Forming Unit
CD	Cluster of Differentiation
EPC	Endotheliale Progenitorzelle
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
et al.	et alii
FACS	Fluorescence-Activated Cell Sorting
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
HDL	High-Density-Lipoprotein
KHK	koronare Herzerkrankung
LDL	Low-Density-Lipoprotein
n	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
p	Probability
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
VEGFR	Vascular Endothelial Grow Factor Receptor
vs.	versus
VSMC	Vascular Smooth Muscle Cell
SD	Standard Deviation
SDF	Stromal-Derived Factor
STEMI	ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

1 Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gelten als eine der führenden Todesursachen in Deutschland. Maßgeblich sind die chronisch ischämische Herzkrankheit, der akute Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz daran beteiligt (Statistisches Bundesamt 2017).

Durch die Entwicklung der perkutanen Infarkttherapie ist die Mortalität und Morbidität des akuten Myokardinfarktes in den letzten 40 Jahren zurückgegangen (Arslan et al. 2018, Ibanez et al. 2018, Nunez-Gil et al. 2019). Vor der Zeit der perkutanen Interventionen war die Behandlung des Myokardinfarktes auf die medikamentöse Behandlung, z.B. der Fibrinolyse beschränkt (Dixon et al. 1980, Hjalmarson et al. 1981).

Flächendeckend ist in nahezu allen Gebieten Deutschlands derzeit die akute Behandlung von Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt strukturiert organisiert und optimiert (Flesch et al. 2008). Die akute medikamentöse Behandlung beinhaltet die Blutverdünnung mittels Heparin und Acetylsalicylsäure und ggf. Adenosinrezeptor-Antagonisten (Ibanez et al. 2018). In der Akutphase ist der Stellenwert der intravenösen Beta-Blocker Gabe nicht vollständig geklärt (Dahl Aarvik et al. 2019).

Der akute Myokardinfarkt führt zur Bildung von endothelialen Progenitorzellen, die eine prognostische Bedeutung zu haben scheinen. Ob sich die Bildung dieser Progenitorzellen durch äußere Reize verändern lässt, insbesondere durch eine intravenöse Beta-Blockerbehandlung, ist bisher nicht untersucht und Gegenstand dieser Arbeit.

1.1 Myokardinfarkt

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Bei einem Myokardinfarkt werden zwei Manifestationsformen unterschieden: der akute Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebungen (NSTEMI) und der akute Myokardinfarkt mit persistierenden ST-Strecken-Hebungen (STEMI)(Ibanez et al. 2018). Den genannten Krankheitsbildern liegen atherosklerotisch bedingte Koronarplaquebildung und -ruptur zugrunde, die zu einem Missverhältnis zwischen Koronarperfusion und -bedarf führen (Luo et al. 2019).

Der Myokardinfarkt betrifft Männer häufiger als Frauen. Ca. 70% aller Infarktpatienten stellen sich lebend in einer Notaufnahme vor, innerhalb der ersten 4 Wochen nach dem Infarkt ereignis sterben ca. 50% aller Infarktpatienten. Nach der Krankenhausentlassung sterben etwa 5–10% aller Infarktpatienten innerhalb von 2 Jahren an plötzlichem Herztod (Pelliccia et al. 2019).

1.1.2 Klinische Symptome

Die Symptome des akuten Myokardinfarktes umfassen die akut einsetzenden retrosternalen Schmerzen mit Ausstrahlung in den linken Arm bzw. den Hals oder das Epigastrium, Luftnot und Angst (Ibanez et al. 2018). Häufig treten auch vegetative Beschwerden wie Schweißausbruch, Übelkeit, Tachykardie sowie Todesangst auf. Bei Patienten mit Diabetes mellitus können solche Leitsymptome aufgrund der Polyneuropathie abgeschwächt sein oder komplett fehlen. Bei Frauen sind gelegentlich keine spezifischen Infarktbeschwerden, sondern lediglich vegetative Beschwerden zu finden.

1.1.3 Diagnostik des akuten Myokardinfarktes

Bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt ist das EKG mit ST-Streckenhebungen in mindestens 2 konkordanten Ableitungen wegweisend. Ist das EKG bei typischen Beschwerden unspezifisch verändert, wird das Troponin für die Diagnose des akuten Myokardinfarktes herangezogen (Prejean et al. 2018). Die Echokardiographie kann bei grenzwertigen Troponinveränderungen hilfreich sein.

1.1.4 Therapie des akuten Myokardinfarktes

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit ST-Hebungen ist der sofortige Transport in eine Klinik mit Herzkatheterlabor und die perkutane Intervention die Behandlung der Wahl. Steht diese Möglichkeit nicht innerhalb von 120 Minuten zur Verfügung, wird eine Fibrinolysebehandlung durchgeführt (Ibanez et al. 2018). Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ohne ST-Hebungen wird die perkutane Intervention in Abhängigkeit des individuellen Risikos durchgeführt. Die postinterventionelle orale medikamentöse Behandlung beinhaltet die Thrombozytenaggregationshemmung, HMG-CoA-Reduktase-Hemmung, Beta-Blocker und ggf. ACE-Hemmer und Aldosteronantagonisten.

1.1.5 Komplikationen des akuten Myokardinfarktes

Innerhalb der ersten 48 Stunden können lebensbedrohliche Frühkomplikationen wie plötzlicher Herztod, Herzrhythmusstörungen, Pumpversagen mit akuter Links- oder Rechtsherzinsuffizienz entstehen. Ein Papillarmuskelabriss mit akuter Mitralklappeninsuffizienz gehört ebenfalls zu den gefürchteten Komplikationen, sowie auch der Ventrikelseptumdefekt (Prejean et al. 2018, Nunez-Gil et al. 2019, Pelliccia et al. 2019).

Deshalb werden Patienten mit akutem Myokardinfarkt auch nach erfolgreicher perkutaner Intervention über 24-72 Stunden überwacht.

1.2 Endotheliale Progenitorzellen

1.2.1 Definition und Eigenschaften

Endotheliale Progenitorzellen sind mit Angioblasten verwandte multipotente Zellen, die während der Embryogenese die Angiogenese stimulieren (Asahara et al. 1997).

Endotheliale Progenitorzellen spielen möglicherweise eine wichtige Rolle bei der pathologischen Angiogenese, da sie im Rahmen der Retinopathie und des Tumorwachstums gehäuft nachgewiesen sind. Im peripheren Kreislauf wandern sie in den Bereich, in dem es einer Angiogenese bedarf (Asahara et al. 1997). Es ist davon auszugehen, dass endotheliale Progenitorzellen wesentliche Komponenten für die vaskuläre Regeneration sind.

Endotheliale Progenitorzellen präsentieren spezifische Oberflächenantigene von Leukozyten, wie CD 45, sowie von hämatopoetischen Stammzellen, wie CD 133, CD34 und CD 117 sowie von Endothelzellen wie VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor-2) bzw. KDR (kinase insert domain receptor) (Gehling et al. 2000, Peichev et al. 2000).

Bis heute ist eine exakte Definition der endothelialen Progenitorzellen noch ausstehend.

Die freigesetzten endothelialen Progenitorzellen durchwandern eine Entwicklungskaskade. Die Freisetzung der endothelialen Progenitorzellen wird durch verschiedene Cytokine, Wachstumsfaktoren und Hormone im Knochenmark stimuliert (Asahara et al. 1997). Bei ischämischem Gewebe werden unterschiedliche Signalmoleküle wie SCF (stem cell factor) oder VEGF (vascular endothelial growth factor) ausgeschüttet (Kalka et al. 2000, Kalka et al. 2000, Muller-Ehmsen et al. 2005, Muller-Ehmsen et al. 2006), die die Wucherung im Knochenmark und die Migration der endothelialen Progenitorzellen in den peripheren Kreislauf begünstigen (Heissig et al. 2002). Im Rahmen des Auswanderns in den peripheren Kreislauf werden die endothelialen Moleküle (vascular endothelial (VE)-cadherin, von Willebrand factor, endotheliale Stickoxidsynthase, CD146, platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) und E-Selektin) exprimiert (Asahara et al. 1997, Kaushal et al. 2001, Quirici et al. 2001, Hristov et al. 2003).

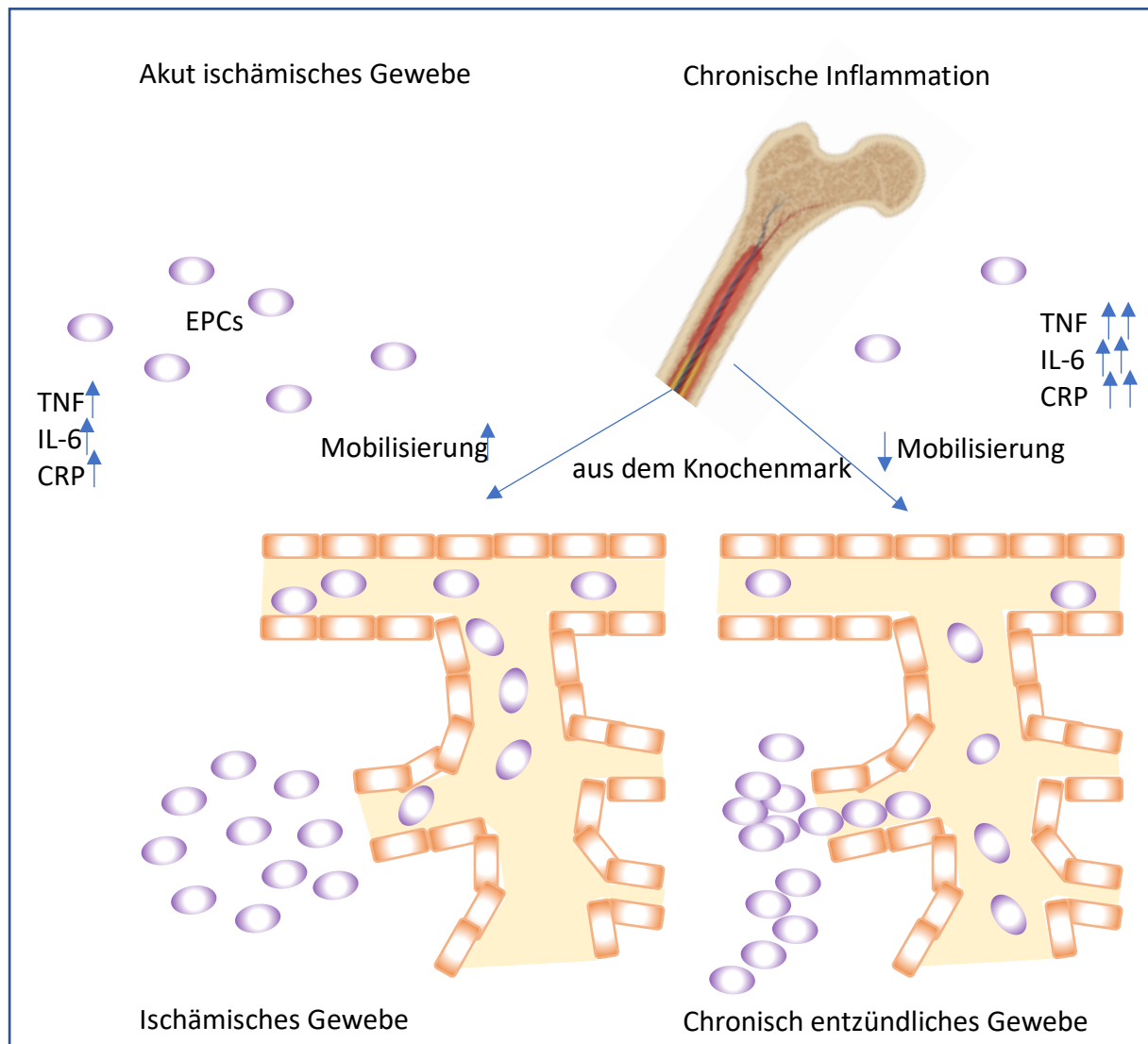


Abbildung 1. Mobilisierung endothelialer Progenitorzellen bei akut ischämischem Geschehen und chronischer Entzündung (Muller-Ehmsen et al. 2008).

1.2.2 Funktion endothelialer Progenitorzellen

Endotheliale Progenitorzellen sind fähig zu proliferieren und zu Endothelzellen zu differenzieren (Gehling et al. 2000, Gonsky et al. 2001). Darüber hinaus spielen die endothelialen Progenitorzellen eine wichtige Rolle bei der endogenen Gefäßregeneration (Walter et al. 2002). Im Rahmen des akuten Myokardinfarktes mit Durchblutungsminderung im dazugehörigen Herzmuskelversorgungsbereich ist die Anzahl der endothelialen Progenitorzellen deutlich angestiegen (Kalka et al. 2000, Kawamoto et al. 2001). Die gesteigerte Mobilisierung wandernder Progenitorzellen nach myokardialer Ischämie wurde entsprechend nachgewiesen (Shintani et al. 2001, Wojakowski et al. 2004, Muller-Ehmsen et al. 2005).

Vermutlich wirkt sich die Injektion von endothelialen Progenitorzellen als Therapieansatz bei nicht-traumatischer Gefäßschädigung, z.B. durch eine koronare Herzerkrankung, positiv aus und verhindert die Verschlechterung der Atherosklerose (Walter et al. 2002, Kong et al. 2004, Nowak et al. 2004). Diese Untersuchungen wurden mit Hilfe der intravenösen Injektion von endothelialen Progenitorzellen bei Mäusen sowie bei Menschen durchgeführt (Kalka et al. 2000, Wollert et al. 2004, Higashi et al. 2004, Assmus et al. 2002). Die Ergebnisse bei der Ratte mit kardialer Ischämie zeigten eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion (Kawamoto et al. 2001). Derselbe Effekt konnte bei Menschen nachgewiesen werden (Wollert et al. 2004, Assmus et al. 2006).

Die Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit profitieren vermutlich auch von der Gabe von endothelialen Progenitorzellen (Higashi et al. 2004). Die klinischen Beschwerden und die Gefäßdurchblutung scheinen sich darunter verbessern.

Trotz vielversprechender positiver Akuteffekte, ist eine Langzeitwirkung der Gabe von endothelialen Progenitorzellen unklar.

1.2.3 Einflussfaktoren endothelialer Progenitorzellen

Die Anzahl endothelialer Progenitorzellen wird durch verschiedene Faktoren reguliert. Im gesunden Organismus sowie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit korreliert die Menge an endothelialen Progenitorzellen mit sportlicher Aktivität, aber auch mit zunehmendem Alter (Peichev et al. 2000). Gefäßtraumata, wie eine Bypassoperation, kardiale Ischämie bei akutem Myokardinfarkt, Medikamente wie Statine und ACE-Hemmer, Wachstumsfaktoren wie VEGF und G(M)-CSF erhöhen die Anzahl endothelialer Progenitorzellen (Peichev et al. 2000, Vasa et al. 2001, Kalka et al. 2000, Min et al. 2004).

Eine Reduktion der Menge der endothelialen Progenitorzellen ist mit kardiovaskulären Risikofaktoren, wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 2, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und arterielle Hypertonie assoziiert (Vasa et al. 2001, Chen et al. 2004, Ghani et al. 2005, Baumhake et al. 2006).

Patienten mit einer hohen Konzentration an endothelialen Progenitorzellen weisen im Vergleich zu Patienten mit einer niedrigen Konzentration der endothelialen Progenitorzellen ein deutlich reduziertes Risiko kardiovaskulärer Mortalität, des Erleiden eines erstmaligen kardiovaskulären Ereignisses, wie z.B. eines Schlaganfalls oder eines Myokardinfarktes, einer erforderlichen Revaskularisation oder Hospitalisierung auf (Werner et al. 2005, Werner and Nickenig 2006) (Abbildung 2).

In diesem Zusammenhang ist die Steigerung der EPC-Menge möglicherweise ein neues vielversprechendes Therapieziel für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (Dimmeler and Zeiher 2004, Laufs et al. 2005).

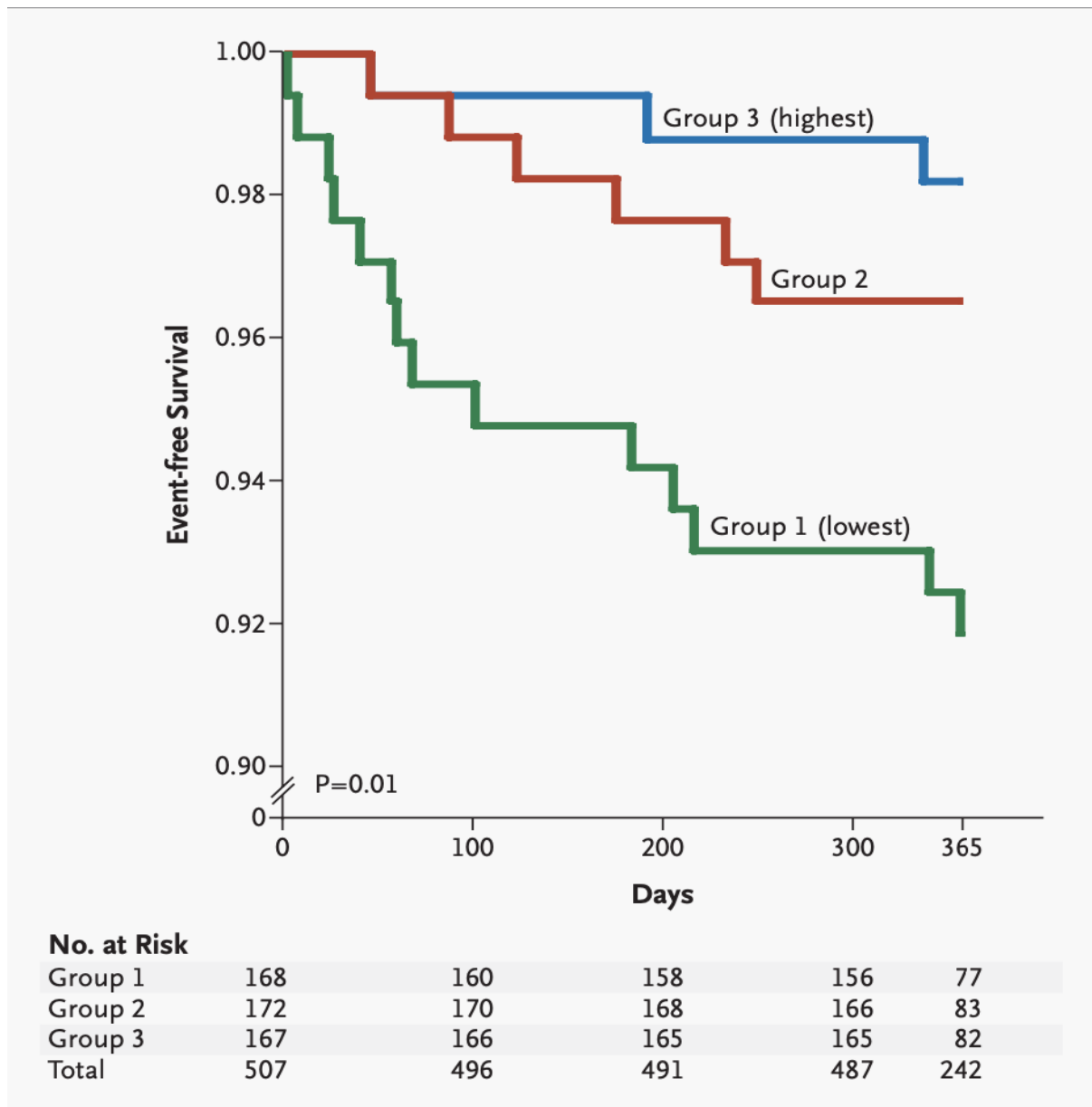


Abbildung 2. Assoziation zwischen der EPC-Konzentration und dem Überleben ohne kardiovaskuläre Ereignisse (Werner et al. 2005). Patienten in der Gruppe 1 haben die niedrigste EPC-Konzentration und die Patientengruppe 3 hat die höchste EPC-Konzentration.

1.3 Beta-Adrenozeptoren

Unter β -Adrenozeptoren werden phylogenetisch verwandte G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) subsummiert, die durch Katecholamine aktiviert werden. Aufgrund der pharmakologischen und molekularbiologischen Eigenschaften werden die β -Adrenozeptoren in drei Subtypen untergliedert: β 1-, β 2- und β 3-Rezeptoren. Das Vorhandensein eines „ β 4-Adrenozeptors“ ist noch umstritten.

1.3.1 Verteilung von Beta-Rezeptoren

β -Adrenozeptoren werden in hoher Dichte im Herzen, in der glatten Muskulatur und im Fettgewebe nachgewiesen.

Durch eine Aktivierung von β 1- und β 2-Adrenozeptoren kann in Myokardgewebe eine Zunahme der Inotropie und Chronotropie erreicht werden. Im Nierengewebe führen die aktivierten β 1-Adrenozeptoren zu einer Ausschüttung von Renin.

In der glatten Muskulatur der Bronchien, des Uterus und der Gefäße sind β 2-Adrenozeptoren vorherrschend, deren Aktivierung dort zur Relaxation und damit zu einer Ausdehnung der Organe führt.

In plurivakuolärem Fettgewebe wird die Lipolyse und Thermogenese von den β 3-Adrenozeptoren begünstigt.

Unter dem β 4-Adrenozeptor, der im Herzen pharmakologisch nachgewiesen ist, wird zurzeit als ein Affinitätszustand des β 1-Adrenozeptors verstanden (Guimaraes and Moura 2001).

1.3.2 Funktion von Beta-Rezeptoren

Mittels einer Kopplung der gebundenen G-Proteine vom Gs/Gi/o-Typ begünstigen die aktivierten β -Adrenozeptoren die nachgeschaltete Signaltransduktion. Die β -Adrenozeptoren wirken über Gs, welches die Adenylcyclase aktiviert und somit die cAMP-Konzentration im Zytosol steigert und über diese Konzentrationserhöhung die Proteinkinase A stimuliert. Eine Signalübertragung über Gi/o-Proteine konnte für β 2- und β 3-Adrenozeptoren nachgewiesen werden.

Die β 1-Adrenozeptoren spielen eine wichtige Rolle im Bereich des Sinusknotens und der Arbeitsmuskulatur des Herzens, deren positiv inotrope, positiv lusitrope, und positiv bathmotrope Auswirkung durch den Sympathikus gezeigt werden.

Auf dem gleichen Weg stimulieren β_1 - bzw. β_2 -Rezeptoren in den glatten Muskelzellen der Bronchien und der Arterien der Skelettmuskulatur die Aktivierung der Proteinkinase A, wodurch die Myosin-Leichte-Ketten-Phosphatase durch Phosphorylierung aktiv werden, so dass eine Ausdehnung erreicht werden kann.

1.3.3 Beta-Adrenozeptorantagonisten

β -Adrenozeptorantagonisten inhibieren die durch Adrenalin erreichten Effekte. Bei Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Angina Pectoris und zur Migräne-Prophylaxe werden sie als Betablocker therapeutisch eingesetzt.

Mit der Blockade der β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren durch β -Blocker und das reflektorische Absinken der Herzfrequenz kann die Wirkung von Katecholaminen auf die Koronardurchblutung und somit der Sauerstoff-Verbrauch des Herzmuskels wesentlich reduziert werden (Hirche 1966) (Miyashiro and Feigl 1993).

Entsprechend den aktuellen ESC (European Society of Cardiology)-Leitlinien wird die Gabe von oralen β -Blockern bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt empfohlen (Ibanez et al. 2018). Die β -Blockade senkt nicht nur die Größe des Infarktareals, sondern verhindert auch maligne Herzrhythmusstörungen (Pizarro et al. 2014).

1.4 Fragestellung

Endothelialen Progenitorzellen wird ein Einfluss auf die Prognose bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zugeschrieben. So scheint sich eine hohe Anzahl von endothelialen Progenitorzellen positiv auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität auszuwirken (Werner et al. 2005, Werner and Nickenig et al. 2006, Dimmeler and Zeiher et al. 2004, Laufs et al. 2005). Diese Beobachtung gilt auch für Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Beta-Blocker gelten als protektiv bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Allerdings ist bisher nicht geklärt, ob die intravenöse Behandlung mit einem Beta-Blocker in der Akutphase, über eine Herzfrequenzsenkung und Veränderung der Sympathikusaktivität, Vorteile bringt. Die vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel, eine eventuelle Verbindung zwischen der Beta-Blocker Behandlung und der Konzentration von endothelialen Progenitorzellen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit ST-Hebungen aufzudecken. Insbesondere galt es, folgende Fragen zu klären:

1. Ist die Ausschüttung von endothelialen Progenitorzellen herzfrequenzabhängig?
2. Gibt es eine Assoziation zwischen der Beta-Blocker induzierten Herzfrequenzsenkung und der Ausschüttung von endothelialen Progenitorzellen?
3. Gibt es herzfrequenzunabhängige Effekte einer Beta-Blocker-Infusion auf die Ausschüttung von endothelialen Progenitorzellen?
4. Gibt es eine Assoziation zwischen der Herzfrequenz bzw. Beta-Blocker-Therapie und der Infarktgröße, gemessen anhand der Troponin T Konzentration?

2 Material und Methoden

2.1 Materialien

Die Materialien wie Antikörper, Geräte und Software, die in dieser Arbeit für die Durchflusszytometrie-Analyse sowie die Auswertung angewendet wurden, basieren auf der klinischen Arbeit von Werner und seinen Mitarbeitern (Werner et al. 2005)

2.1.1 Antikörper

Monoklonaler Mäuse Anti-Human-CD45 Antikörper (FITC)	Klon 2D1	Becton Dickinson Biosciences, Vereinigte Staaten
Monoklonaler Mäuse Anti-Human CD45 Antikörper (PE)	Klon HI30	Becton Dickinson Biosciences Pharmingen, Vereinigte Staaten
Monoklonaler Mäuse Anti-Human CD34 Antikörper (FITC)	Klon 8G12	Becton Dickinson Biosciences, Vereinigte Staaten
Monoklonaler Mäuse Anti-Human CD34-Antikörper (PE)	Klon 8G12	Becton Dickinson Biosciences, Vereinigte Staaten
Monoklonaler Mäuse Anti-Human IgG1, κ (FITC) Isotypkontrolle	Klon MOPC-21	Becton Dickinson Biosciences Pharmingen, Vereinigte Staaten
Monoklonaler Mäuse Anti-Human IgG1, κ (PE) Isotypkontrolle	Klon X40	Becton Dickinson Biosciences, Vereinigte Staaten
Simultest CD4/CD8, Mäuse	CD4 FITC, Klon SK3; CD8 PE, Klon SK1	Becton Dickinson Biosciences, Vereinigte Staaten
Monoklonaler Mäuse Anti-Human IgG2a, κ (PE) Isotypkontrolle		eBioscience, San Diego, Vereinigte Staaten
Monoklonaler Mäuse Anti-Human Flk-1(VEGF-R2) Antikörper (PE)	Klon Avas12a1	eBioscience, San Diego, Vereinigte Staaten
Monoklonaler Mäuse Anti-Human CD133 Antikörper (PE)	Klon AC133	Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Deutschland
Monoklonaler Mäuse Anti-Human CD117(c-kit) Antikörper	Klon YB5.B8	eBioscience, San Diego, Vereinigte Staaten

FITC : Fluorescein Isothiocyanat

PE: R-Phycoerythrin

2.1.2 Verbrauchspuffer und -lösungen

Becton Dickinson FACS™ Lyselösung	Kategorie-Nr.349202	Becton Dickinson Biosciences, Vereinigte Staaten
Phosphatgepufferte Salzlösung (Dulbecco)	Kategorie-Nr. H31-002	PAA Laboratories GmbH, Pasching, Österreich
Becton Dickinson Cell Fix™ 10x-Konzentrat	Kategorie-Nr.340181	Becton Dickinson Biosciences, Vereinigte Staaten
Becton Dickinson FACSFlow™, Becton Dickinson FACSFlow Hülle Flüssigkeit	Kategorie-Nr.342003	Becton Dickinson Biosciences, Vereinigte Staaten
Becton Dickinson FACS Spüllösung	Kategorie-Nr.340346	Becton Dickinson Biosciences, Vereinigte Staaten
Becton Dickinson FACS Reinigungslösung	Kategorie-Nr. 340345	Becton Dickinson Biosciences, Vereinigte Staaten
Becton Dickinson Falcon 5ml Polystyrene Rundboden-Röhrchen		Becton Dickinson Biosciences, Vereinigte Staaten

2.1.3 Geräte und Software

Becton Dickinson FACSCalibur™ Flow Zytometer	Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland (Becton Dickinson Biosciences, Vereinigte Staaten)
Cell Quest 3.3 (Auswertungsprogramm)	Becton Dickinson Immunzytometrie-System für Mac App 3.1.3
FACS Comp 4.2	Becton Dickinson Immunzytometrie-System für Mac App 3.1.3
Megafuge 3.0 R, Heraeus Instruments, S/N 229583 (Zentrifuge)	Kendro Laboratory Products GmbH, Deutschland
Vortex Genie 2, Modell-Nr.: G-560E	Scientific Industries, Bohemia, Vereinigte Staaten

2.2 Methoden

Diese Arbeit basiert auf der klinischen BEAT-AMI-Studie (Er et al. 2016), die als prospektiv-randomisierte Studie an der medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums Köln durchgeführt wurde (Er et al. 2015, Er et al. 2016).

2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien der BEAT-AMI Studie

2.2.1.1 Einschlusskriterien

- Akuter ST-Hebungs-Infarkt (< 6 Stunden)
- Erfolgreiche Rekanalisierung des Infarktgefäßes
- Killip-Klassifikation I, II
- Schriftliche Einverständniserklärung
- Herzfrequenz ≥ 60 /min
- Patientenalter > 18 Jahre
- Mittlerer arterieller Blutdruck ≥ 65 mmHg
- Systolischer Blutdruck > 90 mmHg
- Vor PCI Medikation mit ADP-Antagonist, Aspirin und gewichtsadaptiert Heparin
- $SO_2 > 90$ % (peripher)

2.2.2.2 Ausschlusskriterien

- Mittlerer arterieller Blutdruck < 65 mmHg
- Frustrane Rekanalisierung des betroffenen Herzkranzgefäßes (TIMI < III)
- Kardiogener Schock
- Killip-Klassifikation III, IV
- Symptomatischer atrioventrikulärer Block II°, III°
- Katecholaminpflichtige Patienten
- Herzfrequenz < 60/min
- Schwere periphere Durchblutungsstörungen (Fontaine \geq IIb)
- Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatinin > 2 mg/100 ml)
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Schwere Azidose (pH < 7,2)
- Höhergradige sinuatriale Blockierungen (SA-Block II°, III°)
- Bekannte Kontraindikationen/Unverträglichkeiten gegenüber Brevibloc®
- Teilnahme an anderen interventionellen Prüfungen oder Studien

- Personen, die in einem Abhängigkeits-/Arbeitsverhältnis zum Sponsor oder einem der Prüfer stehen
- Unterbringung in einer Anstalt aufgrund gerichtlicher oder behördlicher Anordnung
- Probanden, bei denen eine zeitnahe und wahrscheinliche Nachverfolgung nicht zu gewährleisten ist (z. B. große Entfernungen von Heimatort und Studienort)
- Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht sicher ausgeschlossen werden kann (keine Wechseljahre, keine Sterilisation, Pearl-Index > 1)
- Patienten, die keine leitliniengerechte Standardtherapie des AMI bekommen haben (z. B. keine initiale Aufsättigung mit Clopidogrel oder keine Heparin-Gabe)
- Patienten, bei denen sich entweder anamnestisch herausstellt, dass der Infarkt doch mehr als 6 Stunden zurückliegt, oder bei denen das erste Labor darauf hinweist. Hierzu wird in erster Linie eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) von > 280 U/l herangezogen, sofern sich diese Erhöhung nicht durch andere Koerkrankungen des Patienten erklären lassen.
- Patienten mit höhergradigen AV-Blockierungen
- Anamnestisch Allergie gegen β -Rezeptor-Antagonisten

2.2.2 Patientenpopulation

Die Patienten, die eine erfolgreiche perkutane koronare Intervention in einer prädefinierten Zeitspanne von 6 Stunden zwischen Symptomeintritt und PCI erhalten, wurden randomisiert in 2 Gruppen eingeteilt (Er et al. 2016).

Gruppe 1: Placebo-kontrollierte Gruppe. Diese Gruppe erhielt die optimale leitliniengerechte Behandlung nach akutem Myokardinfarkt und zusätzlich als Placebo eine handelsübliche isotone 0,9%-ige Natriumchloridlösung.

Gruppe 2: Esmolol-Gruppe. Diese Gruppe erhielt die optimale leitliniengerechte Behandlung nach akutem Myokardinfarkt und zusätzlich intravenös den selektiven Beta1-Rezeptorenblocker Esmolol für 24 Stunden.

Bei beiden Patientengruppen wurden die Vollblutproben für die weitere Verarbeitung nach den gleichen Arbeitsprotokollen gewonnen. Die Blutabnahmen erfolgten 24 Stunden nach der Herzkatheteruntersuchung und wurden als „Stunde 24“ markiert. Zusätzlich wurde eine komplette Labordiagnostik mit kardialen Enzymen ausgeführt.

2.2.3 Intravenöse Beta-Blocker-Therapie

Jeder randomisierte Patient erhielt bereits eine leitliniengerechte medikamentöse Behandlung. Zusätzlich erhielt die Esmolol-Gruppe für 24 Stunden Esmolol.

Die Prüfmedikation wurde gewichtsadaptiert intravenös verabreicht. Die Titration wurde über 20 Minuten sukzessive eingeschlichen und über 24 Stunden beibehalten, sobald die gewünschte Ziel-Herzfrequenz erreicht war. Die maximale Erhaltungsdosis war 200 µg/kg KG/min.

Initial wurde eine Dauerinfusion von 50 µg/kg KG/min etabliert. Im Verlauf erfolgte die Bolusgabe von 500 µg/kg KG/min. Wenn die gewünschte Herzfrequenzsenkung unter 60/min 4 Minuten nach Bolusgabe nicht eingetreten war, erfolgte ein weiterer Bolus mit der Einleitungsdosis von 500 µg/kg KG/min, gefolgt von einer Steigerung der Erhaltungsdosis auf 100 µg/kg KG/min. Die maximale Erhaltungsdosis von 200 µg/kg KG/min wurde zu keinem Zeitpunkt überschritten. Die Gabe der Prüfmedikation wurde unter strenger Beobachtung des Blutdrucks, der klinischen Symptomatik und möglicher EKG-Veränderungen ausgeführt. Alle Patienten wurden mittels Langzeit-Vitalparameter-Monitoring über 24 Stunden telemetrisch überwacht.

Der Zielparameter war eine intensive Frequenzkontrolle mit Reduktion der Herzfrequenz, möglichst bis 60/min bei Persistenz eines mittleren Blutdrucks von über 65 mmHg. Im Falle eines persistierenden AV-Blocks, symptomatischer Bradykardie oder Blutdruckabfalls wurde die Medikationsgabe sofort abgesetzt.

2.2.4 Messung der endothelialen Progenitorzellen mittels des fluorescence-activated cell sortings (FACS)

Zur Identifikation und Quantifizierung der im peripheren Blut zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen der endothelialen Progenitorzellen wurde eine Durchflusszytometrie (Fluorescence-activated cell sorting, FACS) eingesetzt.

Die Immunfluoreszenzfärbungen wurden mit den Fluoreszenz-konjugierten Antikörpern (CD34-Ak, CD133-Ak, KDR-Ak) ausgeführt, welche spezifisch an die Subtypen der endothelialen Progenitorzellen binden, um die endothelialen Progenitorzellen zu markieren. Nach Färbung wurden die Fluoreszenz-markierten Zellen in unterschiedliche Reagenzgefäße sortiert.

Das Messprinzip der Durchflusszytometrie-Analyse begründet sich auf der Emission von optischen Signalen durch die mit den genannten fluoreszenz-konjugierten Antikörpern markierten endothelialen Progenitorzellen, wenn sie in hohem Tempo an einem Laserstrahl

vorbeifließen. Die Untersuchungsprobe tritt durch einen fokussierten Hüllstrom in den Mikrokanal einer hochpräzisen Küvette ein, so dass jede Zelle hintereinander durch den Messbereich eines Laserstrahls geführt wird. Anschließend erfolgt eine Auswertung des dabei entstehenden Fluoreszenzsignals mittels eines Detektors. Als Ergebnis wird die Anzahl der endothelialen Progenitorzellen angegeben.

Der Aufbau des Durchflusszytometers ist in Abbildung 3 dargestellt.

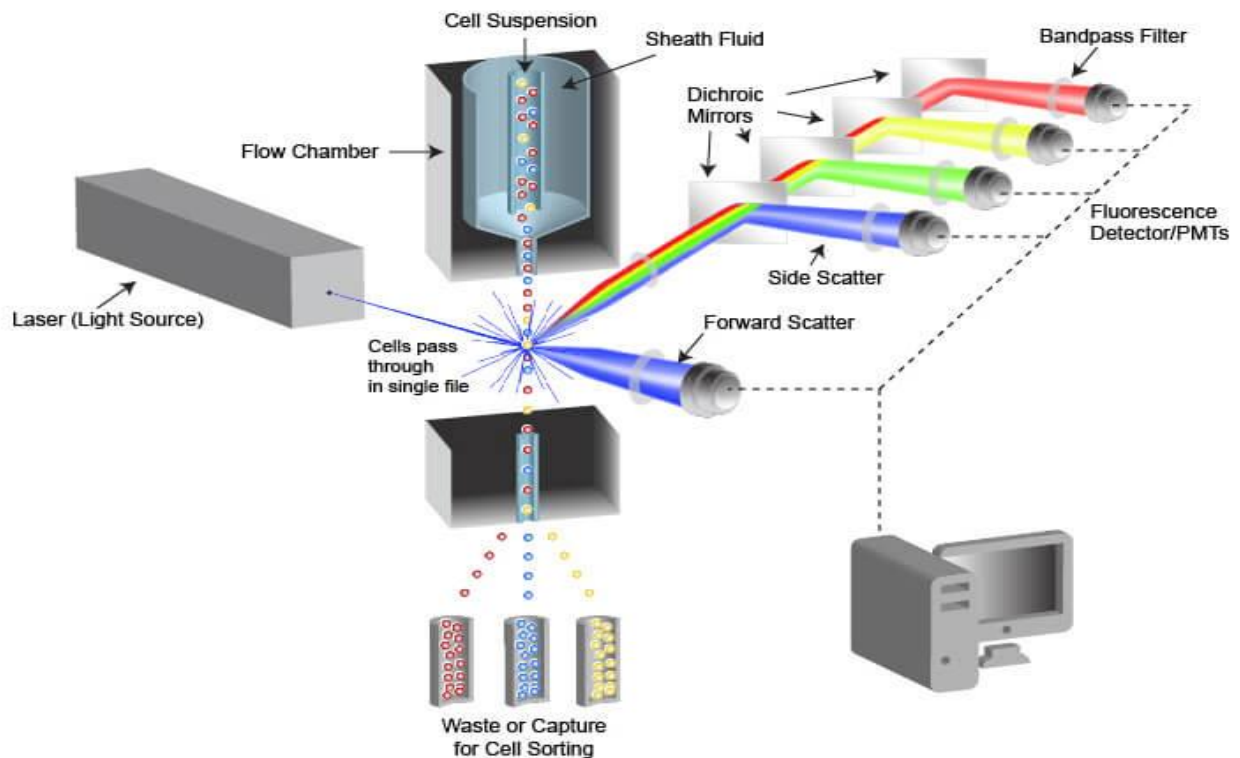


Abbildung 3. Schematische Darstellung eines Durchflusszytometrie-Systems und dessen wesentlicher Komponenten (Quelle: Cell Singling Technology, Inc 2019)

Die Durchflusszytometrie ist in der Lage, bis zu 1000 Zellen pro Sekunde zu erfassen. Die gesammelten Daten werden graphisch dargestellt. In jeder Grafik werden die Zellen, die an 2 spezifische Fluoreszenz-konjugierte Antikörper gebunden sind, gezeichnet. Zur weiteren Analyse wird ein Teil der Zellmenge mittels des Gating-Verfahrens nach der ISHAGE-Leitlinie angewendet. Unter Sequenzen eines Gates kann eine genaue Zellzahl ermittelt werden. Darüber hinaus werden die gesammelten Daten mittels des Auswertungsprogramms Cell Quest 3.3 (Becton Dickinson Immunzytometrie System) gemessen und manuell ausgewertet.

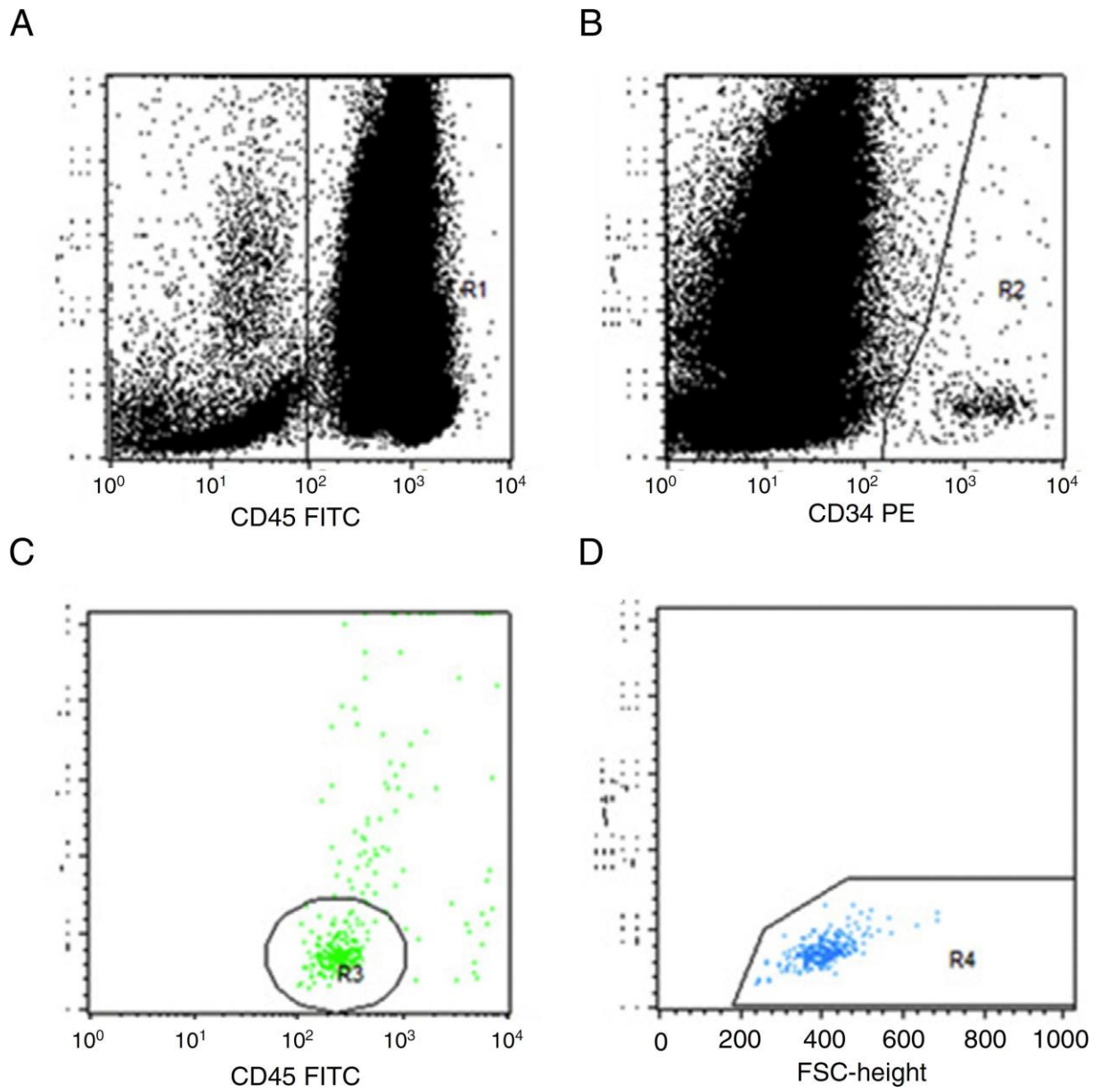


Abbildung 4. Quantitative Messung mittels FACS von CD34-positiven Zellen nach den ISHAGE-Leitlinien (Lemos et al. 2018).

Nach der klinischen Arbeit von Werner und seinen Mitarbeitern (Werner et al. 2005) wurde das folgende Protokoll bezüglich der Bearbeitung von Blutproben, die zur Durchflusszytometrie-Analyse angewendet wurde, aufgebaut.

Probe-Nr.	Antikörper-Menge (in μl)
1	CD45 FITC (10 μl)/ IgG1 PE (10 μl)
2	CD45 FITC (10 μl)/ CD34 PE (10 μl)
3	IgG1 FITC (10 μl)/ CD45 PE (10 μl)
4	CD34 FITC (10 μl)/ CD45 PE (10 μl)
5	CD4 FITC (10 μl)/ CD8 PE (10 μl)
6	CD34 FITC (10 μl)/ Mäuse IgG 2a PE (5 μl)
7	CD34 FITC (10 μl)/ VEGF-R2 (KDR) PE (5 μl)
8	CD34 FITC (10 μl)/ IgG1 PE (10 μl)
9	CD34 FITC (10 μl)/ CD133 PE (10 μl)
10	CD34 FITC (10 μl)/ CD117(c-kit) PE (10 μl)

Tabelle 1: Die angewendeten Fluoreszenz-konjugierten Antikörper in jeder Untersuchungsprobe nach der klinischen Arbeit von Werner und seinen Mitarbeitern (Werner et al. 2005)

Durch das spezifische Emissionsmaximum des Farbstoffs können die markierten endothelialen Progenitorzellen bestimmt und gezählt werden. Aufgrund der auf 2 Fluoreszenzfarben (FITC und PE) eingeschränkten Messkapazität des Durchflusszytometers, der für diese Arbeit angewendet wurde, konnten nur 2 spezifischen Oberflächenantigene der endothelialen Progenitorzellen in jeder Untersuchungsprobe quantitativ bewertet werden.

Die Fluoreszenz-konjugierten Antikörper wurden nach dem folgenden Schema den entsprechenden Proben eingegeben:

Schritt 1: 24 Stunden nach der erfolgreichen perkutanen koronaren Intervention wurde eine venöse Blutprobe von 9,5 ml (EDTA-Röhrchen) abgenommen, die zur Gewinnung der endothelialen Progenitorzellen angewendet wurde. Die Bearbeitung der Blutprobe erfolgte unter sterilen Bedingungen und innerhalb von 4 Stunden nach der Entnahme. Die Anzahl der Subtypen der endothelialen Progenitorzellen wurde im Rahmen der Durchflusszytomtrie anhand der unterschiedlichen Oberflächenantigen quantitativ analysiert.

Schritt 2: Nach dem bereits festgelegten Protokoll wurde jeweils 1 ml des venösen EDTA-Vollblutes in 10 Untersuchungsproben à 100µl verteilt und mit den entsprechenden Fluoreszenz-konjugierten Antikörpern (FITC und PE) für 15 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert.

Schritt 3: Zur osmotischen Erythrozyten-Lyse wurden 2 ml Lyse-Lösung (Becton Dickinson FACS Lyselösung) ergänzt und die Probe wurde für 10 Minuten im Dunkeln inkubiert. Anschließend erfolgte die Zentrifugierung mit 1200 Umdrehungen pro Minute für weitere 5 Minuten, sodass schließlich ein Zellpellet am Boden der Reagenzgläser entstand.

Schritt 4: Der Überstand wurde entfernt. Dann wurde das Zellpellet mit 2 ml phosphatgepufferter Salzlösung hinzugefügt, um das endgültige Auswaschen der Lyselösung und der Zelltrümmer zu erreichen, und für weitere 5 Minuten zentrifugiert. Nach dem Abschütteln wurde das dabei entstandene Zellpellet mit 450 µl Phosphate Buffered Saline Lösung erneut suspendiert.

Die quantitative Bewertung der endothelialen Progenitorzellen wurde doppelt durchgeführt, um die Messung zu kontrollieren. Danach wurde der Mittelwert als Endergebnis angenommen. Bei der zweiten Durchführung wurden die Farbstoffe von CD34 und CD45 miteinander (Probe 1-4) gewechselt. Insgesamt wurden ca. 100.000 Leukozyten bestimmt, die als Zellzahl pro 10^6 Leukozyten bezeichnet wurde.

Die unspezifischen Antigene, an die alle Antikörper gebunden sind, können bei der Durchflusszytometrie durch die Vortäuschung der spezifischen Bindungsstelle zu falschen Messergebnissen führen. Daher wurde die Zahl der unspezifischen Bindungsstellen mittels einer Isotypkontrolle bestimmt und vom Ergebnis der spezifischen Kontaktfläche subtrahiert, um die relevante Messfehler zu vermeiden. In dieser Arbeit wurden anti-humane Antikörper wie IgG1 und IgG 2a für die Isotypen-Kontrolle eingesetzt.

Bei der Kontrolle der Vitalität der Untersuchungsprobe (Probe 5) spielen die CD4- und CD8-positive T-Lymphozyten eine entscheidende Rolle. Wenn die CD4/CD8-positiven Zellen nicht nachgewiesen werden könnten, würde es eine fehlerhafte Entnahme bzw. Bearbeitung der Blutprobe bedeuten. Zu den typischen Oberflächenantigenen der CD 34-positiven Progenitorzellen werden KDR, CD133 und CD117 gezählt.

Bei diesem Messverfahren wurden ausschließlich die CD34-positiven Zellen mit minimalem Zerteilungsgrad und dementsprechendem Maß bestimmt und in der Analyse mitgerechnet, sodass suffiziente Daten für eine exakte Auswertung der Subgruppen erfasst werden konnten, obwohl die CD34-positiven Zellen im peripheren Blut nur einen geringen Anteil der Leukozyten (ca. 0,02%) zählen. Hierbei handelt es sich um eine bedeutsame Einstellung, da

sonst die Kapazität des Messprogramms durch die Auswertung einer ausgeprägten Menge der mononuklearen Zellen überlastet werden würde. Dadurch wurden die für die Subtypenauswertung ungeeigneten CD34-negativen Zellen vor der Analyse eliminiert. Dies führt zu einer längeren Messdauer von ca. 5 Minuten und einer erforderlichen Analyse einer größeren Zellmenge.

2.3 Statistische Auswertung

Die Datenanalyse und die statistische Bewertung wurden mittels der Statistikprogramme Microsoft® Excel (Microsoft Cooperation) und SPSS® (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Alle Tests erfolgten doppelseitig. Bei der Überschreitungswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,05 (Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$) wird ein Ergebnis als signifikant bewertet. Der p -Wert ist das kleinste Signifikanzniveau, bei dem die Nullhypothese verworfen werden kann. Je kleiner der p -Wert ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass der Unterschied der Behandlungsgruppen nicht zufällig bedingt ist.

Zur Bestimmung von unabhängigen Risikofaktoren, die wahrscheinlich zur Erhöhung der endothelialen Progenitorzellen führen können, wurde die lineare Regressionsanalyse (ANOVA) angewendet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mithilfe der Grafiken.

Bei kontinuierlichen Größen wurden der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

In die BEAT-AMI-Studie wurden 100 Patienten eingeschlossen. Davon waren 77 Männer und 23 Frauen. Bei 12 Patienten war eine stenosierende koronare Herzerkrankung als Vorerkrankung bekannt, davon erhielten 7 Patienten bereits eine perkutane Koronarintervention (PCI). Die vollständige Auflistung der demographischen Daten der Patienten findet sich in Tabelle 2.

Demographische Daten	n = 100
Alter (Jahre)	59,7 ± 11,8
Frauen, n (%)	23 (23)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	26,4 ± 4,0
Bekannte KHK (%)	12 (12)
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (%)	7 (7)
Perkutane Koronarintervention in der Vorgeschichte (%)	7 (7)
Arterielle Hypertonie (%)	54 (54)
Raucher (%)	52 (52)
Dyslipidämie (%)	29 (29)
Diabetes mellitus (%)	12 (12)
eGFR (ml/min)	90,7 ± 23,6
Systolischer Blutdruck bei Aufnahme (mmHg)	137,8 ± 21,6
Herzfrequenz bei Aufnahme (pro Minute)	79,4 ± 14,6

Tabelle 2. Demographische Daten des Patientenkollektivs (Mittelwert mit Standardabweichung; absolute und prozentuale Häufigkeit).

Einen oralen Betablocker nahmen 11 Patienten ein. Die vollständige kardiovaskuläre Medikation ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

Medikation	n = 100
β-Blocker (%)	11 (11)
ACE-Hemmer (%)	9 (9)
AT-II-Inhibitor (%)	12 (12)
Aspirin (%)	9 (9)
ADP-Rezeptor-Inhibitor (%)	2 (2)
Calciumkanal-Blocker (%)	8 (8)
Thiaziddiuretikum (%)	13 (13)
Schleifendiuretikum (%)	1 (1)
Statin (%)	7 (14)

Tabelle 3. Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten mit akutem Myokardinfarkt (absolute und prozentuale Häufigkeiten).

Der Mittelwert der Herzfrequenz betrug bei allen Patienten mit Myokardinfarkt bei Aufnahme $79,31 \pm 14,54$ Schläge pro Minute (Tabelle 2).

Im Laufe der ersten 24 Stunden nahm die durchschnittliche Herzfrequenz im Mittel um ca. 9 Schläge pro Minute ab (Tabelle 4).

Durchschnittliche Herzfrequenz (/min)		n = 100
bei Aufnahme	Mittelwert	79,3
	Median	76,5
	Standardabweichung	14,5
in der Stunde 24	Mittelwert	70,36
	Median	69
	Standardabweichung	10,61

Tabelle 4. Durchschnittliche Herzfrequenz bei Aufnahme sowie in der Stunde 24 (Mittelwert mit Standardabweichung und Medianwert)

3.2 Herzfrequenz und Zahl der EPCs

Die mediane Herzfrequenz nach 24 Stunden betrug bei den Patienten 69 pro Minute. Die entsprechende Aufteilung in Perzentile ist in Tabelle 5 wiedergegeben. Die Herzfrequenz des untersuchten Patientenkollektivs (24 Stunden nach der Intervention) wurde in drei Perzentile, sprich 25., 50. sowie 75. Perzentile (jeweils $Q_{0,25}$ unteres Quartil, $Q_{0,5}$ mittleres Quartil und $Q_{0,75}$ oberes Quartil), gruppiert.

	Herzfrequenz Schläge pro Minute
Perzentile 25	63,25
Perzentile 50	69
Perzentile 75	76

Tabelle 5. Perzentile Verteilung der Herzfrequenz nach 24 Stunden bei allen Patienten.

3.2.1 Zahl der EPCs bei Patienten mit einer Herzfrequenz in der 25. Perzentile

	Herzfrequenz $\geq 63,25/\text{min}$ (N=74)		Herzfrequenz $< 63,25/\text{min}$ (N=25)		P
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
CD34	173,38	54,42	275,8	62,34	<0,001
KDR	28,53	17,21	74,48	40,26	<0,001
CD117	50,95	27,36	68,46	27,13	0,007
CD133	39,58	24,28	56,22	32,68	0,008
Troponin	4,28	4,77	2,32	2,01	0,05

Tabelle 6. Verteilung der EPC und maximale Troponin T Konzentration bei Patienten mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz nach 24 Stunden in der 25. Perzentile. Troponin steht für Troponin T in mg/dl. CD34, KDR, CD117, CD133 werden als absolute Konzentrationen pro 10^6 Leukozyten dargestellt. (SD Standardabweichung)

Alle gemessenen EPC-Zellreihen zeigten einen signifikanten Zusammenhang zu der durchschnittlichen Herzfrequenz nach 24 Stunden. Herzfrequenzen unter 63,25 Schlägen pro Minute waren mit höheren Konzentrationen an CD34, KDR, CD117 und CD133 assoziiert. Dieser Zusammenhang war statistisch hochsignifikant (Tabelle 6). Eine niedrigere Herzfrequenz war wiederum mit geringerer Troponin T Konzentration assoziiert (Tabelle 6).

3.2.2 Zahl der EPCs bei Patienten mit einer Herzfrequenz in der 50. Perzentile

	Herzfrequenz $\geq 69/\text{min}$ (N=54)		Herzfrequenz $< 69/\text{min}$ (N=45)		P
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
CD34	163,43	57,7	242,22	63,37	<0,001
KDR	24,72	15,49	58,65	36,62	<0,001
CD117	48,55	27,16	63,55	27,56	0,008
CD133	37,7	24,49	51,08	29,25	0,008
Troponin	5,04	5,21	2,26	2,11	0,001

Tabelle 7. Verteilung der EPC und der maximalen Troponin T Konzentration bei Patienten mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz nach 24 Stunden in der 50. Perzentile. Troponin steht für Troponin T in mg/dl. CD34, KDR, CD117, CD133 werden als absolute Konzentrationen pro 10^6 Leukozyten dargestellt. (SD Standardabweichung)

Bei Patienten mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz unter 69 Schlägen pro Minute waren die Konzentrationen aller gemessenen EPC-Zellreihen signifikant höher als bei Patienten mit einer Herzfrequenz von 69 oder höher (Tabelle 7). Die Troponin T Konzentration war signifikant niedriger bei Patienten mit einer Herzfrequenz $<69/\text{Minute}$ als bei Patienten mit einer Herzfrequenz von 69 oder höher ($p=0,001$).

3.2.3 Zahl der EPCs bei Patienten mit einer Herzfrequenz in der 75. Perzentile

Bei Patienten mit einer Herzfrequenz unter 76/min war die Konzentration von CD34-, KDR-, CD117- und CD133-positiven Progenitorzellen signifikant höher als bei Patienten mit einer Herzfrequenz von 76 oder höher (Tabelle 8).

	Herzfrequenz \geq 76/min (N=30)		Herzfrequenz $<$ 76/min (N=69)		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	P
CD34	145,67	61,57	222,54	63,25	<0,001
KDR	20,42	16,8	48,71	33,27	<0,001
CD117	88,27	46,77	167,71	59,21	<0,001
CD133	74,4	44,82	140,85	56,78	<0,001
Troponin	6,41	6,12	2,66	2,61	<0,001

Tabelle 8. Verteilung der EPC und der maximalen Troponin T Konzentration bei Patienten mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz nach 24 Stunden in der 75. Perzentile. Troponin steht für Troponin T in mg/dl. CD34, KDR, CD117, CD133 werden als absolute Konzentrationen pro 10^6 Leukozyten dargestellt. (SD Standardabweichung)

3.2.4 Einfluss der Esmololgabe auf die EPC-Konzentration bei Patienten mit einer Herzfrequenz unter der 25. Perzentile

25 Patienten hatten eine durchschnittliche Herzfrequenz unter der 25. Perzentile von 63,25 Schlägen pro Minute, 8 in der Plazebo-Gruppe und 17 in der Esmolol-Gruppe. Wie die Abbildung 5 zeigt, hatte die Esmololgabe bei gleicher Herzfrequenz keinen statistisch signifikant additiven Effekt auf die EPC Konzentration.

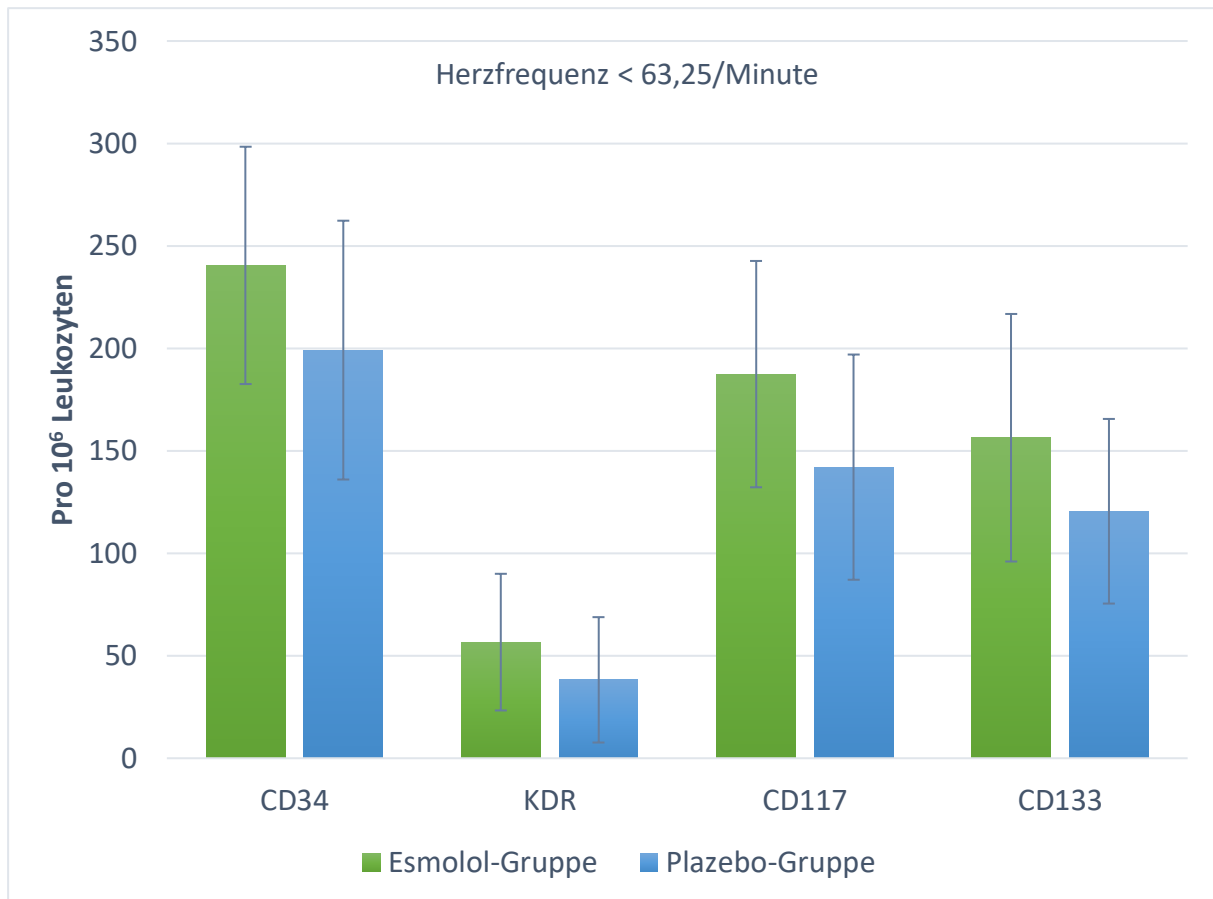


Abbildung 5. Verteilung der EPCs bei allen Patienten mit einer Herzfrequenz unter 63,25 pro Minute in der Plazebo-Gruppe vs. Esmolol-Gruppe.

Die zusätzliche Behandlung mit Esmolol führte bei gleicher Herzfrequenz zu einer signifikanten Reduktion der Troponin-Konzentration mit $1,62 \pm 1,6$ mg/dl (Esmolol-Gruppe) versus $3,92 \pm 2,05$ mg/dl (Plazebo-Gruppe; $p=0,02$).

3.2.5 Einfluss der Esmololgabe auf die EPC-Konzentration bei Patienten mit einer Herzfrequenz unter der 50. Perzentile

Die mediane Herzfrequenz nach 24 Stunden betrug bei allen Patienten 69/min. Bei 45 Patienten lag die Herzfrequenz unter dieser 50. Perzentile. 28 waren in der Esmolol-Gruppe und 17 in der Plazebo-Gruppe. Hinsichtlich der EPC Konzentration zeigten sich bei dieser Herzfrequenz keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Abbildung 6).

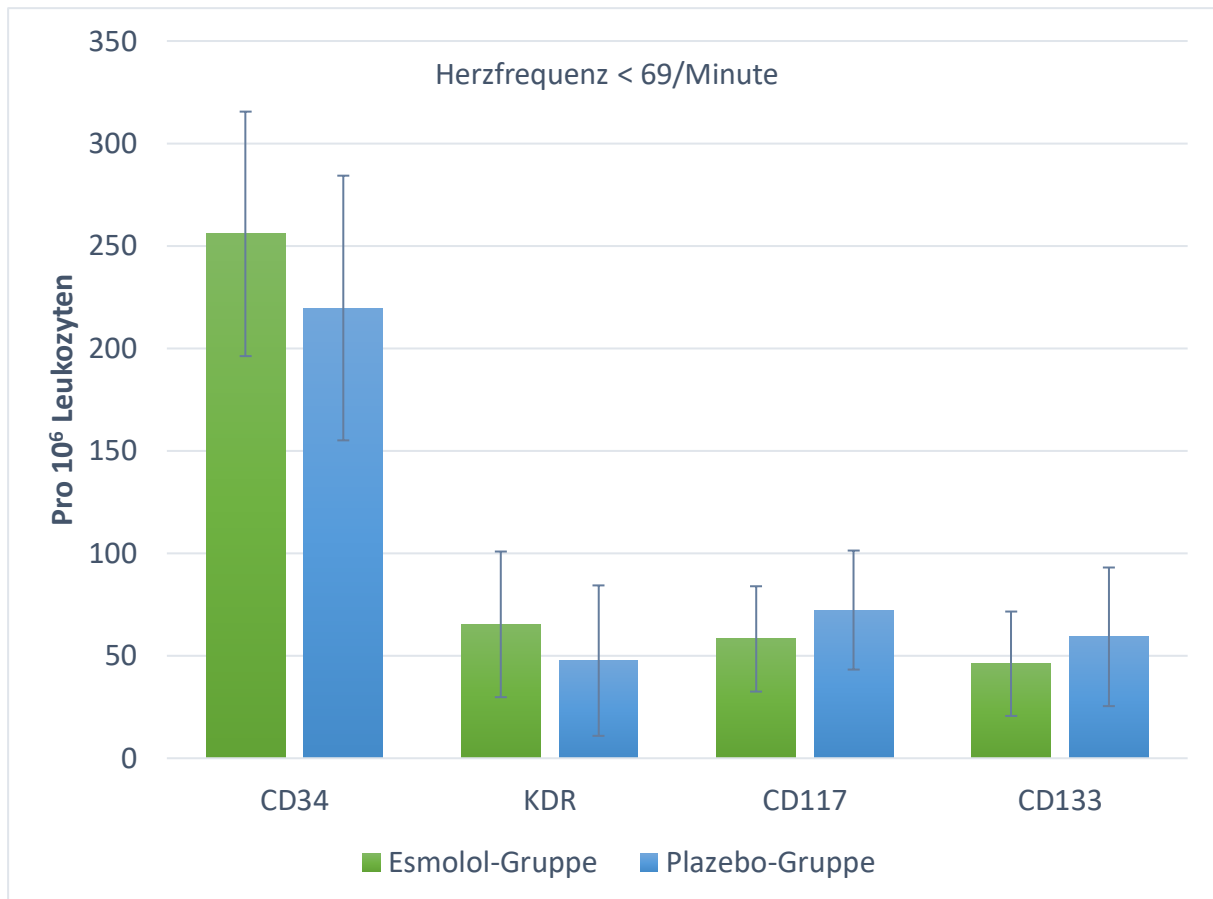


Abbildung 6. Verteilung der EPCs bei allen Patienten mit einer Herzfrequenz unter 69 pro Minute in der Placebo-Gruppe vs. Esmolol-Gruppe.

Die maximale Troponinausschüttung lag in der Esmolol-Gruppe mit $1,66 \pm 1,79$ mg/dl signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe mit $3,24 \pm 2,28$ ($p=0,021$).

3.2.6 Einfluss der Esmololgabe auf die EPC-Konzentration bei Patienten mit einer Herzfrequenz unter der 75. Perzentile

Bei 69 Patienten lag die Herzfrequenz unter 76 pro Minute und damit unterhalb der 75. Perzentile der Verteilung. 39 Patienten waren in der Esmolol-Gruppe und 30 in der Placebo-Gruppe. Die CD34 Konzentration pro 10^6 Leukozyten lag in der Esmolol-Gruppe mit $240,51 \pm 57,9$ signifikant höher als in der Placebo-Gruppe mit $199,17 \pm 63,15$ ($p=0,007$; Abbildung 7). GleichermäÙen signifikant unterschiedlich waren die Konzentrationen pro 10^6 Leukozyten von KDR positiven Zellen mit $56,66 \pm 33,35$ (Esmolol-Gruppe) gegenüber $38,26 \pm 30,59$ (Placebo-Gruppe; $p=0,02$), von CD117 positiven Zellen mit $187,45 \pm 55,22$ (Esmolol-Gruppe) gegenüber

142,06 ± 54,95 (Placebo-Gruppe; p=0,001) und von CD133 positiven Zellen mit 156,41 ± 60,40 (Esmolol-Gruppe) gegenüber 120,53 ± 45,05 (Placebo-Gruppe; p=0,01; Abbildung 7).

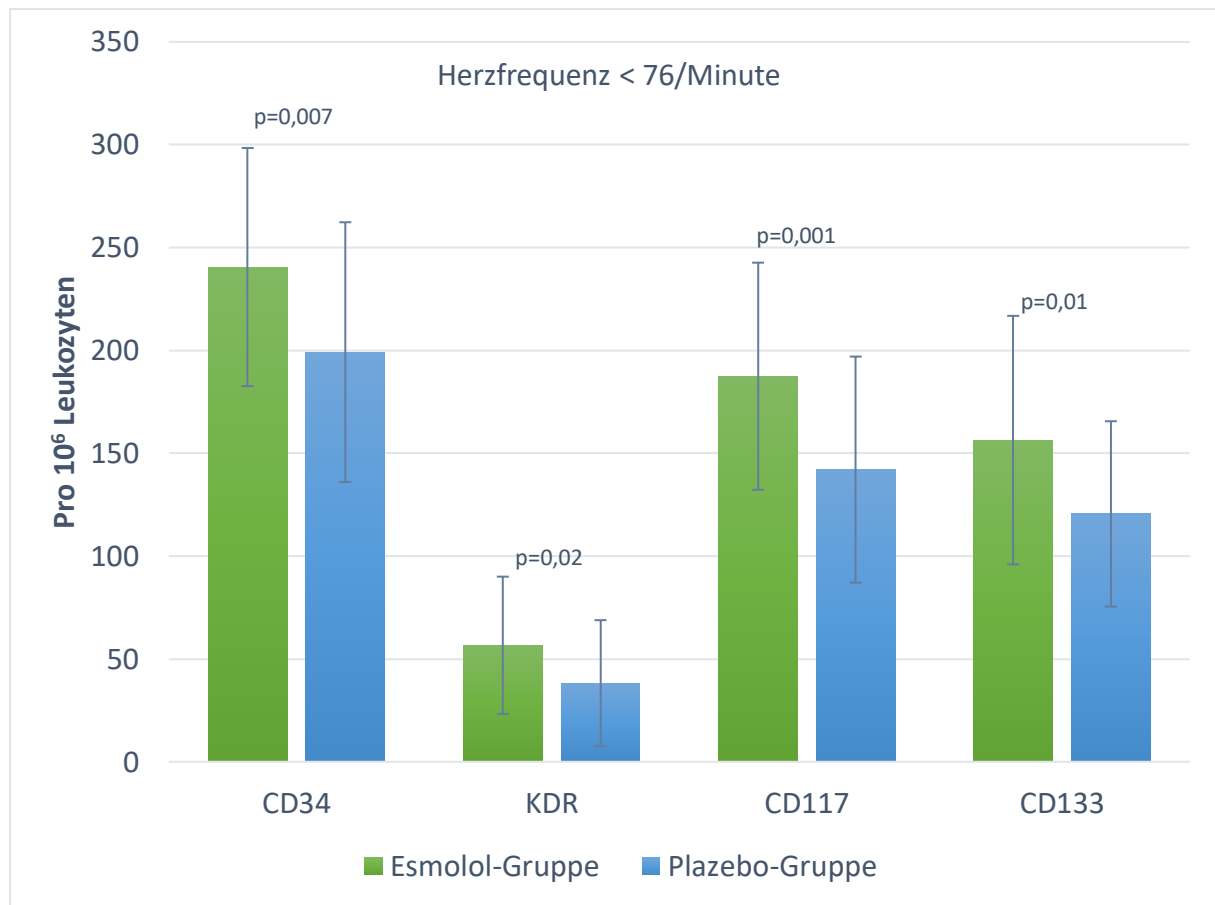


Abbildung 7. Verteilung der EPCs bei allen Patienten mit einer Herzfrequenz unter 76 pro Minute in der Placebo-Gruppe vs. Esmolol-Gruppe.

Die maximalen Troponin T Konzentrationen waren in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich: 1,93 ± 2,13 mg/dl (Esmolol-Gruppe) versus 3,59 ± 2,89 mg/dl (Placebo-Gruppe; p=0,006).

4 Diskussion

Der akute Myokardinfarkt ist nach wie vor mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Die Ruptur eines Koronarplaques mit konsekutiver Gerinnungsreaktion führt maßgeblich zum Gefäßverschluss und myokardialen Minderperfusion (Davi and Patrono 2007). Die rasche perkutane Wiederherstellung des koronaren Blutflusses stellt die wesentliche Behandlung dar und verhindert die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, erhält die Pumpfunktion und reduziert die Mortalität (Neumann et al. 2019). Herzinfarktnetzwerke sind in meisten Städten und Gemeinden in Deutschland etabliert und sorgen für eine zeitnahe Versorgung von Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt. Die akute medikamentöse Behandlung beinhaltet hauptsächlich die Gerinnungshemmung mit Heparinen und Thrombozytenaggregationshemmern (Hermanides et al. 2018). Nach der erfolgreichen perkutanen Intervention wird regelhaft der schicksalhafte Verlauf abgewartet. Eine gesteigerte Herzfrequenz in dieser Phase wird als Ausdruck des Infarktgeschehens als bedarfsgerecht interpretiert.

Hohe Konzentrationen von endothelialen Progenitorzellen sind im Gegensatz zu niedrigen Konzentrationen zum Zeitpunkt eines akuten Myokardinfarktes mit einer besseren Prognose assoziiert (Werner et al. 2005, Bakogiannis et al. 2012). Daneben zeigt sich, dass niedrigere Herzfrequenzen im Vergleich zu hohen bei einem akuten Myokardinfarkt ebenfalls günstiger für die Prognose des Patienten ist (Graham et al. 2004, Kasama et al. 2011, Ostrowski et al. 2013).

In der vorliegenden Arbeit wurde überprüft, ob eine Assoziation zwischen der Herzfrequenz und der EPC Konzentration bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu identifizieren ist. Bei allen drei gewählten Herzfrequenzgrenzen (25., 50. und 75. Perzentile) zeigten sich signifikant höhere EPC-Konzentrationen, wenn die Herzfrequenz unterhalb der gewählten Perzentile lag im Vergleich zur höheren Herzfrequenz. Niedrigere Herzfrequenzen waren demnach mit höheren EPC-Konzentrationen verbunden. Diese Beobachtung deckt sich mit den bisherigen Erkenntnissen, dass schwerwiegendere Herzinfarkte in der Akutphase mit erhöhten Herzfrequenzen assoziiert ist (Hjalmarson et al. 1990, Indolfi and Ross et al. 1993). Umgekehrt erscheint es pathophysiologisch erklärbar, dass weniger gravierende Herzinfarkte mit niedrigeren Herzfrequenzen einhergehen und damit vermutlich mit einer besseren Prognose assoziiert sind. Zur Abschätzung der Infarktgröße wurde in der vorliegenden Arbeit die maximale Troponin-T Konzentration als Surrogatparameter bestimmt. In der 50. und 75. Perzentile war tatsächlich auch die geschätzte Infarktgröße kleiner, wenn die Herzfrequenz niedriger und die EPC-Konzentration höher war. Im niedrigsten Quartil war die Infarktgröße

insgesamt geringer ausgeprägt, so dass auch der Unterschied in der Troponin T Ausprägung innerhalb der Gruppen knapp die statistische Signifikanz verfehlte.

Um zu überprüfen, ob die demonstrierten Effekte allein auf die unterschiedliche Herzfrequenz zurückzuführen waren oder ob die Beta-Blocker-Medikation einen additiven Effekt vorwies, wurden die jeweiligen Gruppen mit der niedrigeren Herzfrequenz untersucht. So zeigt sich in der Gruppe mit einer Herzfrequenz unter der 75. Perzentile, dass die Beta-Blockade mit einer höheren EPC-Konzentration verbunden war als bei Patienten mit gleicher Herzfrequenz und ohne Beta-Blockade.

Da höhere EPC-Konzentrationen nach akutem Myokardinfarkt mit einer günstigeren Prognose assoziiert sind, lässt sich daraus die Hypothese ableiten, dass eine Beta-Blocker induzierte Kontrolle der Sympathikusaktivität über eine größere Ausschüttung von Progenitorzellen möglicherweise Vorteile für den Patienten bringt und das nicht nur über eine Herzfrequenzsenkung. Möglicherweise spielt dabei die Antagonisierung des β_3 -Rezeptors eine wichtige Rolle (Vafaei et al. 2017).

Endotheliale Progenitorzellen werden mit der kardialen Regenerationsfähigkeit nach akutem Myokardinfarkt in Verbindung gebracht (Werner et al. 2005, Bakogiannis et al. 2012). Ob es sich dabei um Surrogatparameter handelt oder ob sie tatsächlich aktiv an der Rehabilitation beteiligt sind, ist bisher nicht vollständig geklärt. Hohe EPC-Konzentrationen werden als prognostisch günstig angesehen (Reynolds et al. 2014).

Die Stärken der vorliegenden Investigator-initiierten Studie liegen in der prospektiv randomisiert und verblindet durchgeführten Untersuchung mit klinischem und experimentellem Teil (Er et al. 2015, Er et al. 2016). Eine Limitierung der vorliegenden Untersuchungen liegt darin, dass die Beobachtungen zur Hypothesengenerierung dienen und keine kausalen Zusammenhänge klären können. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um die pathophysiologischen Abläufe zu klären.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden konsekutiv 100 Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und verblindet in 2 Gruppen eingeteilt. Während die Plazebo-Gruppe die Standardtherapie erhielt, wurde den Patienten in der Verum-Gruppe über 24 Stunden herzfrequenzgesteuert Esmolol infundiert. Es galt herauszufinden, ob die Produktion bzw. Ausschüttung von endothelialen Progenitorzellen in den Gruppen unterschiedlich ist und ob eine Assoziation zur Herzfrequenz bzw. Beta-Blocker Behandlung identifiziert werden kann.

Die Auswertung der Daten zeigte, dass mit steigender Herzfrequenz die Zahl der endothelialen Progenitorzellen abnahm. Umgekehrt war bei Patienten mit niedrigerer Herzfrequenz von einer möglichen besseren Prognose auszugehen, da die Zahl der EPCs höher war. Es konnte eine herzfrequenzunabhängige Wirkung der intravenösen Beta-Blocker-Gabe beobachtet werden, da die Zahl der EPCs bei Patienten mit gleicher Herzfrequenz unter der Beta-Blocker-Medikation höher war als in der Vergleichsgruppe. Entsprechend niedrigere Troponinwerte als Surrogatmarker für die Infarktgröße waren in der Verum-Gruppe unabhängig der Herzfrequenz festzustellen.

Weitere Untersuchungen sind notwendig, um kausale Zusammenhänge offenzulegen.

6 Literaturverzeichnis

1. Adams, V., K. Lenk, A. Linke, D. Lenz, S. Erbs, M. Sandri, A. Tarnok, S. Gielen, F. Emmrich, G. Schuler and R. Hambrecht (2004). "Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **24**(4): 684-690.
2. Arslan, F., L. Bongartz, J. M. Ten Berg, J. W. Jukema, Y. Appelman, A. H. Liem, R. J. de Winter, A. W. J. van 't Hof and P. Damman (2018). "2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: comments from the Dutch ACS working group." *Neth Heart J* **26**(9): 417-421.
3. Asahara, T., T. Murohara, A. Sullivan, M. Silver, R. van der Zee, T. Li, B. Witzenbichler, G. Schatteman and J. M. Isner (1997). "Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis." *Science* **275**(5302): 964-967.
4. Asahara, T., T. Takahashi, H. Masuda, C. Kalka, D. Chen, H. Iwaguro, Y. Inai, M. Silver and J. M. Isner (1999). "VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells." *EMBO J* **18**(14): 3964-3972.
5. Asai, K., R. K. Kudej, Y. T. Shen, G. P. Yang, G. Takagi, A. B. Kudej, Y. J. Geng, N. Sato, J. B. Nazareno, D. E. Vatner, F. Natividad, S. P. Bishop and S. F. Vatner (2000). "Peripheral vascular endothelial dysfunction and apoptosis in old monkeys." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20**(6): 1493-1499.
6. Assmus, B., J. Honold, V. Schachinger, M. B. Britten, U. Fischer-Rasokat, R. Lehmann, C. Teupe, K. Pistorius, H. Martin, N. D. Abolmaali, T. Tonn, S. Dimmeler and A. M. Zeiher (2006). "Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction." *N Engl J Med* **355**(12): 1222-1232.
7. Assmus, B., V. Schachinger, C. Teupe, M. Britten, R. Lehmann, N. Dobert, F. Grunwald, A. Aicher, C. Urbich, H. Martin, D. Hoelzer, S. Dimmeler and A. M. Zeiher (2002). "Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI)." *Circulation* **106**(24): 3009-3017.
8. Bakogiannis, C., D. Tousoulis, E. Androulakis, A. Briasoulis, N. Papageorgiou, G. Vogiatzi, A. M. Kampoli, M. Charakida, G. Siasos, G. Latsios, C. Antoniadis and C. Stefanadis (2012). "Circulating endothelial progenitor cells as biomarkers for prediction of cardiovascular outcomes." *Curr Med Chem* **19**(16): 2597-2604.

9. Baumhakel, M., N. Werner, M. Bohm and G. Nickenig (2006). "Circulating endothelial progenitor cells correlate with erectile function in patients with coronary heart disease." Eur Heart J **27**(18): 2184-2188.
10. Ceradini, D. J., A. R. Kulkarni, M. J. Callaghan, O. M. Tepper, N. Bastidas, M. E. Kleinman, J. M. Capla, R. D. Galiano, J. P. Levine and G. C. Gurtner (2004). "Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1." Nat Med **10**(8): 858-864.
11. Chabot, B., D. A. Stephenson, V. M. Chapman, P. Besmer and A. Bernstein (1988). "The proto-oncogene c-kit encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse W locus." Nature **335**(6185): 88-89.
12. Chen, J. Z., F. R. Zhang, Q. M. Tao, X. X. Wang, J. H. Zhu and J. H. Zhu (2004). "Number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood in patients with hypercholesterolaemia." Clin Sci (Lond) **107**(3): 273-280.
13. Dahl Aarvik, M., I. Sandven, T. B. Dondo, C. P. Gale, V. Ruddox, J. Munkhaugen, D. Atar and J. E. Otterstad (2019). "Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis." Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother **5**(1): 12-20.
14. Davi, G. and C. Patrono (2007). "Platelet activation and atherothrombosis." N Engl J Med **357**(24): 2482-2494.
15. Dignat-George, F. and J. Sampol (2000). "Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept." Eur J Haematol **65**(4): 215-220.
16. Dimmeler, S., A. Aicher, M. Vasa, C. Mildner-Rihm, K. Adler, M. Tiemann, H. Rutten, S. Fichtlscherer, H. Martin and A. M. Zeiher (2001). "HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway." J Clin Invest **108**(3): 391-397.
17. Dimmeler, S. and A. M. Zeiher (2004). "Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis?" J Mol Med (Berl) **82**(10): 671-677.
18. Dixon, R. A., I. R. Edwards and J. Pilcher (1980). "Diazepam in immediate post-myocardial infarct period. A double blind trial." Br Heart J **43**(5): 535-540.
19. Er, F., K. M. Dahlem, A. M. Nia, E. Erdmann, J. Waltenberger, M. Hellmich, K. Kuhr, M. T. Le, T. Herrfurth, Z. Taghiyev, E. Biesenbach, D. Yuksel, A. Eran-Ergoknil, M. Vanezi, E. Caglayan and N. Gassanov (2016). "Randomized Control of Sympathetic Drive With Continuous Intravenous Esmolol in Patients With Acute ST-Segment

- Elevation Myocardial Infarction: The BETA-Blocker Therapy in Acute Myocardial Infarction (BEAT-AMI) Trial." *JACC Cardiovasc Interv* **9**(3): 231-240.
20. Er, F., E. Erdmann, A. M. Nia, K. M. Dahlem, E. Biesenbach, T. Herrfurth, Z. Taghiyev, M. T. Le, M. Hellmich, K. Kuhr, E. Caglayan and N. Gassanov (2015). "Esmolol for tight heart rate control in patients with STEMI: Design and rationale of the beta-blocker in acute myocardial infarction (BEAT-AMI) trial." *Int J Cardiol* **190**: 351-352.
21. Flesch, M., J. Hagemester, H. J. Berger, A. Schiefer, S. Schynkowski, M. Klein, S. Sahebajami, S. vom Dahl, W. Fehske, R. Mies, M. von Eiff, H. Pfaff, P. Frommolt and H. W. Hoepf (2008). "Implementation of guidelines for the treatment of acute ST-elevation myocardial infarction: the Cologne Infarction Model Registry." *Circ Cardiovasc Interv* **1**(2): 95-102.
22. Gehling, U. M., S. Ergun, U. Schumacher, C. Wagener, K. Pantel, M. Otte, G. Schuch, P. Schafhausen, T. Mende, N. Kilic, K. Kluge, B. Schafer, D. K. Hossfeld and W. Fiedler (2000). "In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells." *Blood* **95**(10): 3106-3112.
23. Ghani, U., A. Shuaib, A. Salam, A. Nasir, U. Shuaib, T. Jeerakathil, F. Sher, F. O'Rourke, A. M. Nasser, B. Schwindt and K. Todd (2005). "Endothelial progenitor cells during cerebrovascular disease." *Stroke* **36**(1): 151-153.
24. Graham, L. N., P. A. Smith, R. J. Huggett, J. B. Stoker, A. F. Mackintosh and D. A. Mary (2004). "Sympathetic drive in anterior and inferior uncomplicated acute myocardial infarction." *Circulation* **109**(19): 2285-2289.
25. Guimaraes, S. and D. Moura (2001). "Vascular adrenoceptors: an update." *Pharmacol Rev* **53**(2): 319-356.
26. Gunsilius, E., H. C. Duba, A. L. Petzer, C. M. Kahler and G. A. Gastl (2001). "Contribution of endothelial cells of hematopoietic origin to blood vessel formation." *Circ Res* **88**(1): E1.
27. Harraz, M., C. Jiao, H. D. Hanlon, R. S. Hartley and G. C. Schatteman (2001). "CD34-blood-derived human endothelial cell progenitors." *Stem Cells* **19**(4): 304-312.
28. Heeschen, C., A. Aicher, R. Lehmann, S. Fichtlscherer, M. Vasa, C. Urbich, C. Mildner-Rihm, H. Martin, A. M. Zeiher and S. Dimmeler (2003). "Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization." *Blood* **102**(4): 1340-1346.

29. Heiss, C., S. Keymel, U. Niesler, J. Ziemann, M. Kelm and C. Kalka (2005). "Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction." J Am Coll Cardiol **45**(9): 1441-1448.
30. Heissig, B., K. Hattori, S. Dias, M. Friedrich, B. Ferris, N. R. Hackett, R. G. Crystal, P. Besmer, D. Lyden, M. A. Moore, Z. Werb and S. Rafii (2002). "Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand." Cell **109**(5): 625-637.
31. Hermanides, R. S., S. Kilic and A. W. J. van 't Hof (2018). "Optimal pharmacological therapy in ST-elevation myocardial infarction-a review : A review of antithrombotic therapies in STEMI." Neth Heart J **26**(6): 296-310.
32. Higashi, Y., M. Kimura, K. Hara, K. Noma, D. Jitsuiki, K. Nakagawa, T. Oshima, K. Chayama, T. Sueda, C. Goto, H. Matsubara, T. Murohara and M. Yoshizumi (2004). "Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with limb ischemia." Circulation **109**(10): 1215-1218.
33. Hill, J. M., G. Zalos, J. P. Halcox, W. H. Schenke, M. A. Waclawiw, A. A. Quyyumi and T. Finkel (2003). "Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk." N Engl J Med **348**(7): 593-600.
34. Hirche, H. (1966). "[The effect of isoproterenol, adrenalin, noradrenalin and adenosine on the circulation and O₂ consumption of heart muscle before and after blocking of beta-receptors]." Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere **288**(2): 163-185.
35. Hjalmarson, A., D. Elmfeldt, J. Herlitz, S. Holmberg, I. Malek, G. Nyberg, L. Ryden, K. Swedberg, A. Vedin, F. Waagstein, A. Waldenstrom, J. Waldenstrom, H. Wedel, L. Wilhelmssen and C. Wilhelmsson (1981). "Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial." Lancet **2**(8251): 823-827.
36. Hoetzer, G. L., O. J. MacEaney, H. M. Irmiger, R. Keith, G. P. Van Guilder, B. L. Stauffer and C. A. DeSouza (2007). "Gender differences in circulating endothelial progenitor cell colony-forming capacity and migratory activity in middle-aged adults." Am J Cardiol **99**(1): 46-48.
37. Hristov, M., W. Erl and P. C. Weber (2003). "Endothelial progenitor cells: isolation and characterization." Trends Cardiovasc Med **13**(5): 201-206.
38. Ibanez, B., S. James, S. Agewall, M. J. Antunes, C. Bucciarelli-Ducci, H. Bueno, A. L. P. Caforio, F. Crea, J. A. Goudevenos, S. Halvorsen, G. Hindricks, A. Kastrati, M. J. Lenzen, E. Prescott, M. Roffi, M. Valgimigli, C. Varenhorst, P. Vranckx, P. Widimsky

- and E. S. C. S. D. Group (2018). "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." *Eur Heart J* **39**(2): 119-177.
39. Kalka, C., H. Masuda, T. Takahashi, R. Gordon, O. Tepper, E. Gravereaux, A. Pieczek, H. Iwaguro, S. I. Hayashi, J. M. Isner and T. Asahara (2000). "Vascular endothelial growth factor(165) gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects." *Circ Res* **86**(12): 1198-1202.
40. Kalka, C., H. Masuda, T. Takahashi, W. M. Kalka-Moll, M. Silver, M. Kearney, T. Li, J. M. Isner and T. Asahara (2000). "Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization." *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**(7): 3422-3427.
41. Kalka, C., H. Tehrani, B. Laudenberg, P. R. Vale, J. M. Isner, T. Asahara and J. F. Symes (2000). "VEGF gene transfer mobilizes endothelial progenitor cells in patients with inoperable coronary disease." *Ann Thorac Surg* **70**(3): 829-834.
42. Kasama, S., T. Toyama, H. Sumino, H. Kumakura, Y. Takayama, K. Minami, S. Ichikawa, N. Matsumoto, Y. Sato and M. Kurabayashi (2011). "Prognostic value of cardiac sympathetic nerve activity evaluated by [123I]m-iodobenzylguanidine imaging in patients with ST-segment elevation myocardial infarction." *Heart* **97**(1): 20-26.
43. Kaushal, S., G. E. Amiel, K. J. Guleserian, O. M. Shapira, T. Perry, F. W. Sutherland, E. Rabkin, A. M. Moran, F. J. Schoen, A. Atala, S. Soker, J. Bischoff and J. E. Mayer, Jr. (2001). "Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo." *Nat Med* **7**(9): 1035-1040.
44. Kawamoto, A., H. C. Gwon, H. Iwaguro, J. I. Yamaguchi, S. Uchida, H. Masuda, M. Silver, H. Ma, M. Kearney, J. M. Isner and T. Asahara (2001). "Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia." *Circulation* **103**(5): 634-637.
45. Kong, D., L. G. Melo, M. Gnechchi, L. Zhang, G. Mostoslavsky, C. C. Liew, R. E. Pratt and V. J. Dzau (2004). "Cytokine-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells enhances repair of injured arteries." *Circulation* **110**(14): 2039-2046.
46. Laufs, U., A. Urhausen, N. Werner, J. Scharhag, A. Heitz, G. Kissner, M. Bohm, W. Kindermann and G. Nickenig (2005). "Running exercise of different duration and

- intensity: effect on endothelial progenitor cells in healthy subjects." Eur J Cardiovasc Prev Rehabil **12**(4): 407-414.
47. Laufs, U., N. Werner, A. Link, M. Endres, S. Wassmann, K. Jurgens, E. Miche, M. Bohm and G. Nickenig (2004). "Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis." Circulation **109**(2): 220-226.
48. Li, T. S., K. Hamano, M. Nishida, M. Hayashi, H. Ito, A. Mikamo and M. Matsuzaki (2003). "CD117+ stem cells play a key role in therapeutic angiogenesis induced by bone marrow cell implantation." Am J Physiol Heart Circ Physiol **285**(3): H931-937.
49. Luo, L., W. Q. Xu, R. X. Zhong, F. Chen, Y. L. Fu, P. Zhang and S. H. Xiao (2019). "Clinical efficacy and safety of percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction complicated with chronic renal insufficiency: A protocol of systematic review and meta-analysis." Medicine (Baltimore) **98**(24): e16005.
50. Meyer, G. P., K. C. Wollert, J. Lotz, J. Steffens, P. Lippolt, S. Fichtner, H. Hecker, A. Schaefer, L. Arseniev, B. Hertenstein, A. Ganser and H. Drexler (2006). "Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial." Circulation **113**(10): 1287-1294.
51. Min, T. Q., C. J. Zhu, W. X. Xiang, Z. J. Hui and S. Y. Peng (2004). "Improvement in endothelial progenitor cells from peripheral blood by ramipril therapy in patients with stable coronary artery disease." Cardiovasc Drugs Ther **18**(3): 203-209.
52. Miyashiro, J. K. and E. O. Feigl (1993). "Feedforward control of coronary blood flow via coronary beta-receptor stimulation." Circ Res **73**(2): 252-263.
53. Moore, M. A., K. Hattori, B. Heissig, J. H. Shieh, S. Dias, R. G. Crystal and S. Rafii (2001). "Mobilization of endothelial and hematopoietic stem and progenitor cells by adenovector-mediated elevation of serum levels of SDF-1, VEGF, and angiopoietin-1." Ann N Y Acad Sci **938**: 36-45; discussion 45-37.
54. Muller-Ehmsen, J., C. Scheid, F. Grundmann, I. Hirsch, G. Turan, P. Tossios, U. Mehlhorn and R. H. Schwinger (2005). "The mobilization of CD34 positive mononuclear cells after myocardial infarction is abolished by revascularization of the culprit vessel." Int J Cardiol **103**(1): 7-11.
55. Muller-Ehmsen, J., A. Schmidt, B. Krausgrill, R. H. Schwinger and W. Bloch (2006). "Role of erythropoietin for angiogenesis and vasculogenesis: from embryonic development through adulthood." Am J Physiol Heart Circ Physiol **290**(1): H331-340.

56. Neumann, F. J., M. Sousa-Uva, A. Ahlsson, F. Alfonso, A. P. Banning, U. Benedetto, R. A. Byrne, J. P. Collet, V. Falk, S. J. Head, P. Juni, A. Kastrati, A. Koller, S. D. Kristensen, J. Niebauer, D. J. Richter, P. M. Seferovic, D. Sibbing, G. G. Stefanini, S. Windecker, R. Yadav and M. O. Zembala (2019). "[2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]." G Ital Cardiol (Rome) **20**(7): 1-61.
57. Nowak, G., A. Karrar, C. Holmen, S. Nava, M. Uzunel, K. Hulthenby and S. Sumitran-Holgersson (2004). "Expression of vascular endothelial growth factor receptor-2 or Tie-2 on peripheral blood cells defines functionally competent cell populations capable of reendothelialization." Circulation **110**(24): 3699-3707.
58. Nunez-Gil, I. J., H. Riha and H. Ramakrishna (2019). "Review of the 2017 European Society of Cardiology's Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation and Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery." J Cardiothorac Vasc Anesth **33**(8): 2334-2343.
59. Op den Buijs, J., M. Musters, T. Verrips, J. A. Post, B. Braam and N. van Riel (2004). "Mathematical modeling of vascular endothelial layer maintenance: the role of endothelial cell division, progenitor cell homing, and telomere shortening." Am J Physiol Heart Circ Physiol **287**(6): H2651-2658.
60. Ostrowski, S. R., S. H. Pedersen, J. S. Jensen, R. Mogelvang and P. I. Johansson (2013). "Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines." Crit Care **17**(1): R32.
61. Peichev, M., A. J. Naiyer, D. Pereira, Z. Zhu, W. J. Lane, M. Williams, M. C. Oz, D. J. Hicklin, L. Witte, M. A. Moore and S. Rafii (2000). "Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors." Blood **95**(3): 952-958.
62. Pelliccia, F., V. Pasceri, G. Niccoli, G. Tanzilli, G. Speciale, C. Gaudio, F. Crea and P. G. Camici (2019). "Predictors of Long-Term Mortality in Patients with Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression Study." Am J Med.
63. Pizarro, G., L. Fernandez-Friera, V. Fuster, R. Fernandez-Jimenez, J. M. Garcia-Ruiz, A. Garcia-Alvarez, A. Mateos, M. V. Barreiro, N. Escalera, M. D. Rodriguez, A. de

- Miguel, I. Garcia-Lunar, J. J. Parra-Fuertes, J. Sanchez-Gonzalez, L. Pardillos, B. Nieto, A. Jimenez, R. Abejon, T. Bastante, V. Martinez de Vega, J. A. Cabrera, B. Lopez-Melgar, G. Guzman, J. Garcia-Prieto, J. G. Mirelis, J. L. Zamorano, A. Albarran, J. Goicolea, J. Escaned, S. Pocock, A. Iniguez, A. Fernandez-Ortiz, V. Sanchez-Brunete, C. Macaya and B. Ibanez (2014). "Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction)." J Am Coll Cardiol **63**(22): 2356-2362.
64. Powell, T. M., J. D. Paul, J. M. Hill, M. Thompson, M. Benjamin, M. Rodrigo, J. P. McCoy, E. J. Read, H. M. Khuu, S. F. Leitman, T. Finkel and R. O. Cannon, 3rd (2005). "Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes functional endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease." Arterioscler Thromb Vasc Biol **25**(2): 296-301.
65. Prejean, S. P., M. Din, E. Reyes and F. G. Hage (2018). "Guidelines in review: Comparison of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and the 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation." J Nucl Cardiol **25**(3): 769-776.
66. Quirici, N., D. Soligo, L. Caneva, F. Servida, P. Bossolasco and G. L. Delilieri (2001). "Differentiation and expansion of endothelial cells from human bone marrow CD133(+) cells." Br J Haematol **115**(1): 186-194.
67. Rafii, S. and D. Lyden (2003). "Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration." Nat Med **9**(6): 702-712.
68. Reynolds, J. A., A. C. Robertson, I. N. Bruce and M. Y. Alexander (2014). "Improving cardiovascular outcomes in rheumatic diseases: therapeutic potential of circulating endothelial progenitor cells." Pharmacol Ther **142**(2): 231-243.
69. Rivard, A., L. Berthou-Soulie, N. Principe, M. Kearney, C. Curry, D. Branellec, G. L. Semenza and J. M. Isner (2000). "Age-dependent defect in vascular endothelial growth factor expression is associated with reduced hypoxia-inducible factor 1 activity." J Biol Chem **275**(38): 29643-29647.
70. Ross, R. (1999). "Atherosclerosis--an inflammatory disease." N Engl J Med **340**(2): 115-126.
71. Schmeisser, A., C. D. Garlachs, H. Zhang, S. Eskafi, C. Graffy, J. Ludwig, R. H. Strasser and W. G. Daniel (2001). "Monocytes coexpress endothelial and macrophagocytic

- lineage markers and form cord-like structures in Matrigel under angiogenic conditions." *Cardiovasc Res* **49**(3): 671-680.
72. Schmidt-Lucke, C., L. Rossig, S. Fichtlscherer, M. Vasa, M. Britten, U. Kamper, S. Dimmeler and A. M. Zeiher (2005). "Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair." *Circulation* **111**(22): 2981-2987.
73. Schultz, A., L. Lavie, I. Hochberg, R. Beyar, T. Stone, K. Skorecki, P. Lavie, A. Roguin and A. P. Levy (1999). "Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: significance for the development of the coronary artery collateral circulation." *Circulation* **100**(5): 547-552.
74. Schwartz, S. M. and E. P. Benditt (1976). "Clustering of replicating cells in aortic endothelium." *Proc Natl Acad Sci U S A* **73**(2): 651-653.
75. Shintani, S., T. Murohara, H. Ikeda, T. Ueno, T. Honma, A. Katoh, K. Sasaki, T. Shimada, Y. Oike and T. Imaizumi (2001). "Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction." *Circulation* **103**(23): 2776-2779.
76. Steg, P., E. Lopez-de-Sa, F. Schiele, M. Hamon, T. Meinertz, J. Goicolea, K. Werdan, J. L. Lopez-Sendon and V. investigators (2013). "Safety of intravenous ivabradine in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study." *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2**(3): 270-279.
77. Steiner, S., A. Niessner, S. Ziegler, B. Richter, D. Seidinger, J. Pleiner, M. Penka, M. Wolzt, K. Huber, J. Wojta, E. Minar and C. W. Kopp (2005). "Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease." *Atherosclerosis* **181**(2): 305-310.
78. Strehlow, K., N. Werner, J. Berweiler, A. Link, U. Dirnagl, J. Priller, K. Laufs, L. Ghaeni, M. Milosevic, M. Bohm and G. Nickenig (2003). "Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation." *Circulation* **107**(24): 3059-3065.
79. Tepper, O. M., R. D. Galiano, J. M. Capla, C. Kalka, P. J. Gagne, G. R. Jacobowitz, J. P. Levine and G. C. Gurtner (2002). "Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures." *Circulation* **106**(22): 2781-2786.

80. Vafaei, R., S. M. Nassiri and V. Siavashi (2017). "beta3-Adrenergic Regulation of EPC Features Through Manipulation of the Bone Marrow MSC Niche." J Cell Biochem **118**(12): 4753-4761.
81. Vasa, M., S. Fichtlscherer, K. Adler, A. Aicher, H. Martin, A. M. Zeiher and S. Dimmeler (2001). "Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease." Circulation **103**(24): 2885-2890.
82. Vasa, M., S. Fichtlscherer, A. Aicher, K. Adler, C. Urbich, H. Martin, A. M. Zeiher and S. Dimmeler (2001). "Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease." Circ Res **89**(1): E1-7.
83. Walter, D. H., K. Rittig, F. H. Bahlmann, R. Kirchmair, M. Silver, T. Murayama, H. Nishimura, D. W. Losordo, T. Asahara and J. M. Isner (2002). "Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells." Circulation **105**(25): 3017-3024.
84. Werner, N., S. Junk, U. Laufs, A. Link, K. Walenta, M. Bohm and G. Nickenig (2003). "Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury." Circ Res **93**(2): e17-24.
85. Werner, N., S. Kosiol, T. Schiegl, P. Ahlers, K. Walenta, A. Link, M. Bohm and G. Nickenig (2005). "Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes." N Engl J Med **353**(10): 999-1007.
86. Werner, N. and G. Nickenig (2006). "Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy?" Arterioscler Thromb Vasc Biol **26**(2): 257-266.
87. Wojakowski, W., M. Tendera, A. Michalowska, M. Majka, M. Kucia, K. Maslankiewicz, R. Wyderka, A. Ochala and M. Z. Ratajczak (2004). "Mobilization of CD34/CXCR4+, CD34/CD117+, c-met+ stem cells, and mononuclear cells expressing early cardiac, muscle, and endothelial markers into peripheral blood in patients with acute myocardial infarction." Circulation **110**(20): 3213-3220.
88. Wollert, K. C., G. P. Meyer, J. Lotz, S. Ringes-Lichtenberg, P. Lippolt, C. Breidenbach, S. Fichtner, T. Korte, B. Hornig, D. Messinger, L. Arseniev, B. Hertenstein, A. Ganser and H. Drexler (2004). "Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial." Lancet **364**(9429): 141-148.

89. Yin, A. H., S. Miraglia, E. D. Zanjani, G. Almeida-Porada, M. Ogawa, A. G. Leary, J. Olweus, J. Kearney and D. W. Buck (1997). "AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells." Blood **90**(12): 5002-5012.
90. Custodis F., M. Baumhäkel, N. Schlimmer, F. List, C. Gensch, M. Böhm, U. Laufs. (2008). "Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice." Circulation **117**(18): 2377-87.
91. Hjalmarson A. (1990). "Heart rate and beta-adrenergic mechanisms in acute myocardial infarction". In: Heusch, G., Ross, J. (eds) Adrenergic Mechanisms in Myocardial Ischemia. Steinkopff, Heidelberg: 325-333.
92. Indolfi C., Ross J. Jr. (1993). "The role of heart rate in myocardial ischemia and infarction: implications of myocardial perfusion-contraction matching". Progress In Cardiovascular Diseases **36** (1): 61-74.
93. Guth B. D., Indolfi C., Heusch G., Seitelberger R., Ross J. Jr. (1990). "Mechanisms of benefit in the ischemic myocardium due to heart rate reduction". In: Heusch, G., Ross, J. (eds) Adrenergic Mechanisms in Myocardial Ischemia. Steinkopff, Heidelberg: 157-166.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Mobilisierung endothelialer Progenitorzellen bei akut ischämischem Geschehen und chronischer Entzündung (Muller-Ehmsen et al. 2008).	13
Abbildung 2. Assoziation von der EPC-Konzentration und dem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (Werner et al. 2005).....	15
Abbildung 3. Schematische Darstellung eines Durchflusszytometrie-Systems und dessen wesentlicher Komponenten (Quelle: Cell Sinagling Technology, Inc 2019)	25
Abbildung 4. Quantitative Messung mittels FACS von CD34-positiven Zellen nach den ISHAGE-Leitlinien (Lemos et al. 2018).....	26
Abbildung 5. Verteilung der EPCs bei allen Patienten mit einer Herzfrequenz unter 63,25 pro Minute in der Plazebo-Gruppe vs. Esmolol-Gruppe.	35
Abbildung 6. Verteilung der EPCs bei allen Patienten mit einer Herzfrequenz unter 69 pro Minute in der Plazebo-Gruppe vs. Esmolol-Gruppe.	36
Abbildung 7. Verteilung der EPCs bei allen Patienten mit einer Herzfrequenz unter 76 pro Minute in der Plazebo-Gruppe vs. Esmolol-Gruppe.	37

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Die angewendeten Fluoreszenz-konjugierten Antikörpern in jeder Untersuchungsprobe nach klinischer Arbeit von Werner und seinen Mitarbeitern (Werner et al. 2005).....	27
Tabelle 2. Demographische Daten des Patientenkollektivs (Mittelwert mit Standardabweichung; absolute und prozentuale Häufigkeit).....	30
Tabelle 3. Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten mit akutem Myokardinfarkt (absolute und prozentuale Häufigkeiten).....	31
Tabelle 4. Durchschnittliche Herzfrequenz bei Aufnahme sowie in der Stunde 24 (Mittelwert mit Standardabweichung und Medianwert)	31
Tabelle 5. Perzentile Verteilung der Herzfrequenz nach 24 Stunden bei allen Patienten.	32
Tabelle 6. Verteilung der EPC und der maximalen Troponin T Konzentration bei Patienten mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz nach 24 Stunden in der 25. Perzentile. Troponin steht für Troponin T in mg/dl. CD34, KDR, CD117, CD133 werden als absolute Konzentrationen pro 10^6 Leukozyten dargestellt. (SD Standardabweichung)..	32
Tabelle 7. Verteilung der EPC und der maximalen Troponin T Konzentration bei Patienten mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz nach 24 Stunden in der 50. Perzentile. Troponin steht für Troponin T in mg/dl. CD34, KDR, CD117, CD133 werden als absolute Konzentrationen pro 10^6 Leukozyten dargestellt. (SD Standardabweichung)..	33
Tabelle 8. Verteilung der EPC und der maximalen Troponin T Konzentration bei Patienten mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz nach 24 Stunden in der 75. Perzentile. Troponin steht für Troponin T in mg/dl. CD34, KDR, CD117, CD133 werden als absolute Konzentrationen pro 10^6 Leukozyten dargestellt. (SD Standardabweichung)..	34

8 Lebenslauf**Persönliche Daten**

Name: Minh Tam Le

Anschrift: Schlingbreite 61, 33332 Gütersloh

Geburtsdatum: 17.01.1988

Geburtsort: Lam Dong, Vietnam

Familienstand: verheiratet

Studium

2005 – 2007 Humanmedizin-Studium an der Universität von
Medizin und Pharmazie Ho Chi Minh Stadt, Vietnam

2009 –2015 Humanmedizin-Studium an der Universität zu Köln

Beruflicher Werdegang

4. Dezember 2015 Approbation als Arzt, Köln

Seit Januar 2016 Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin I –
Klinikum Gütersloh

Publikationen

Gassanov N, **Le MT**, Caglayan E, Hellmich M, Erdmann E, Er F. Novel ECG-based scoring tool for prediction of takotsubo syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2019 Feb;108(2):222.

Er F, Dahlem KM, Nia AM, Erdmann E, Waltenberger J, Hellmich M, Kuhr K, **Le MT**, Herrfurth T, Taghiyev Z, Biesenbach E, Yüksel D, Eran-Ergöknül A, Vanezi M, Caglayan E, Gassanov N. Randomized Control of Sympathetic Drive With Continuous Intravenous Esmolol in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The BEtA Blocker Therapy in Acute Myocardial Infarction (BEAT-AMI) Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Feb 8;9(3):231-240.

Er F, Erdmann E, Nia AM, Dahlem KM, Biesenbach E, Herrfurth T, Taghiyev Z, **Le MT**, Hellmich M, Kuhr K, Caglayan E, Gassanov N. Esmolol for tight heart rate control in patients with STEMI: Design and rationale of the beta-blocker in acute myocardial infarction (BEAT-AMI) trial. *Int J Cardiol*. 2015;190:351-2.

Le MT, Nia AM, Er F. [76-year-old woman with dyspnea and cardiac decompensation]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013 Nov;138(47):2413-4.

Gassanov N, Taghiyev Z, **Le MT**, Biesenbach E, Baldus S, Er F. [Vasopressin receptor antagonists in therapy of congestive heart failure]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013 Nov;138(45):2313-8.