



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Cardiac bone marrow cell injection for chronic ischemic heart disease

Beeres, S.L.M.A.

Citation

Beeres, S. L. M. A. (2007, October 17). *Cardiac bone marrow cell injection for chronic ischemic heart disease*. Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12421>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12421>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Summary, Conclusions and Future Perspectives

Summary

The general introduction (**Chapter 1**) of this thesis provided an overview of the basic principles of cardiac cell therapy. At first, the different cell types that have been tested in pre-clinical studies and the specific mechanisms through which these cell types may contribute to functional improvement were discussed. Thereafter, the different routes of cell delivery were reviewed, along with the results of the currently available clinical studies investigating the safety, feasibility and efficacy of cardiac cell therapy for patients with ischemic heart disease.

Until now, the majority of clinical studies were performed in patients with an acute myocardial infarction. However, autologous bone marrow cell injection may also serve as a novel treatment modality for patients with chronic ischemic heart disease since pre-clinical studies provided evidence that bone marrow cell injection may improve tissue vascularization through promotion of angiogenesis. Therefore, the aim of this thesis was to evaluate the safety, feasibility and potential efficacy of autologous bone marrow mononuclear cell injection in patients with chronic ischemic heart disease.

In **Chapter 2**, the electrophysiological characteristics of human adult bone marrow mesenchymal stem cells (which are a component of the mononuclear cell fraction) were evaluated with the use of an in vitro model of conduction block. Especially, we investigated whether mesenchymal stem cells could repair an experimentally induced conduction block in cardiomyocyte cultures. For this purpose, neonatal rat cardiomyocytes were seeded on multi-electrode arrays. After creation of a conduction block, 2 asynchronously beating fields of cardiomyocytes were present. Application of mesenchymal stem cells in a channel-crossing pattern restored synchronization between the 2 fields in 5 of 8 cultures within 24 hours. When skeletal myoblasts, fibroblasts or no additional cells were seeded between the cardiomyocyte fields, resynchronization was not observed. Intracellular electrogram recordings indicated that impulse transmission across mesenchymal stem cells within 48 hours of cell application was characterized by slow conduction, reduced depolarization rates, and low amplitude electrical activity decaying with distance. Immunostaining revealed that Connexin-43 was present along regions of mesenchymal stem cell-to-cardiomyocyte contact, but not along regions of cardiomyocyte-to-myoblast or cardiomyocyte-to-fibroblast contact. The presence of functional gap junctions between cardiomyocytes and mesenchymal stem cells was demonstrated with a fluorescent dye transfer assay. In summary, this study indicated that human adult bone marrow mesenchymal stem cells are able to repair a conduction block in cardiomyocyte cultures probably through connexin-mediated coupling.

In **Chapter 3**, we described the results of the first 15 intramyocardial bone marrow cell injection procedures performed at the Leiden University Medical Center. In 15 patients (12 male, 67 ± 7 years) with drug-refractory angina and myocardial ischemia on Tc-99m tetrofosmin single photon emission computed tomography (SPECT), bone marrow-derived mononuclear cells were injected with the NOGA system (Biosense-Webster, Waterloo, Belgium). Autologous bone marrow-derived mononuclear cell transplantation was feasible and safe. Laboratory measures did not reveal procedural-induced infarction and echocardiography showed no pericardial effusion. Arrhythmias were not observed during hospitalization, nor on repetitive Holter monitoring at 3 and 6 months follow-up. Moreover, this novel treatment modality appeared to contribute to relief of anginal symptoms since the Canadian Cardiovascular Society (CCS) score improved from 3.6 ± 0.5 to 2.5 ± 0.6 at 3 months and 2.5 ± 0.7 at 6 months (both $P < 0.01$ vs. baseline). In addition, gated Tc-99m tetrofosmin SPECT revealed an increased left ventricular ejection fraction (from $50 \pm 13\%$ to $58 \pm 15\%$ at 3 months; $P < 0.01$) and the proportion of myocardial segments with normal stress-perfusion increased from 61% at baseline to 81% at 3 months follow-up ($P < 0.01$). In conclusion, this study provided the first indication that autologous bone marrow cell transplantation in patients with chronic ischemia is safe and feasible.

In the subsequent 2 chapters the safety profile of bone marrow cell therapy was further explored. **Chapter 4** described the electrophysiological effects of intramyocardial bone marrow cell injection in patients with chronic myocardial ischemia. This was of particular interest since recent in vitro model studies suggested that focal application of bone marrow cells may generate an arrhythmogenic substrate. In 20 patients (19 male, 65 ± 11 years) receiving bone marrow cell transplantation for chronic ischemia, the area for cell injection (ischemic region on stress-rest Tc-99m tetrofosmin SPECT) was mapped in detail to evaluate local bipolar electrogram duration, amplitude and fragmentation. Immediately thereafter, the mononuclear cells were injected in this area with the NOGA system. Repeat electroanatomical mapping at 3 months revealed that bone marrow cell injection did not prolong electrogram duration (15.9 ± 4.6 ms vs. 15.6 ± 4.0 ms; $P = \text{NS}$), decrease electrogram amplitude (3.8 ± 1.5 mV vs. 3.8 ± 1.5 mV; $P = \text{NS}$), or increase electrogram fragmentation (2.0 ± 0.5 vs. 1.9 ± 0.4 ; $P = \text{NS}$). Holter registration at 3 and 6 months demonstrated no increased incidence of sustained ventricular arrhythmias. In addition, the number of ventricular premature beats remained unchanged ($10 \pm 24 \times 10^2 / 24\text{h}$ vs. $8 \pm 23 \times 10^2 / 24\text{h}$ at 3 months ($P = \text{NS}$) and $12 \pm 30 \times 10^2 / 24\text{hr}$ at 6 months ($P = \text{NS}$)). In conclusion, intramyocardial bone marrow cell injection did not increase the incidence of ventricular arrhythmias and did not alter the electrophysiological properties of the injected myocardium.

In **Chapter 5**, another safety issue was investigated in more detail. Since 2 recent studies suggested that bone marrow cell transplantation after myocardial infarction may aggravate coronary atherosclerosis, we sought to evaluate whether intramyocardial bone marrow cell transplantation in patients with chronic myocardial ischemia was associated with progression of coronary atherosclerosis. In 30 patients (26 male, 64 ± 10 years) receiving intramyocardial bone marrow cell injection for chronic ischemia and drug-refractory angina, coronary angiography was performed just prior to cell injection and at 4 months follow-up. Coronary angiography revealed that bone marrow cell transplantation did not decrease minimal luminal diameter (1.81 ± 0.80 mm vs. 1.79 ± 0.82 mm at 4 months; $P=NS$) or mean luminal diameter (2.48 ± 0.85 mm vs. 2.46 ± 0.86 mm at 4 months; $P=NS$). Similarly, the percentage of diameter stenosis ($32 \pm 19\%$ vs. $32 \pm 20\%$; $P=NS$) and the atheromatosis severity score (4.78 ± 2.40 vs. 4.80 ± 2.40 ; $P=NS$) remained unchanged. Moreover, there was no clinical evidence of progression of atherosclerosis in the 12 months following bone marrow cell injection: there were no deaths and none of the patients experienced a myocardial infarction or underwent a coronary revascularization procedure. Thus, intramyocardial bone marrow cell transplantation in patients with chronic myocardial ischemia was not associated with progression of coronary atherosclerosis.

In the following chapters, the intermediate-term efficacy of bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia was investigated. In **Chapter 6**, we evaluated whether autologous bone marrow-derived mononuclear cell injection into the ischemic myocardium of 20 patients (16 male, 63 ± 10 years) with severe angina pectoris could safely reduce anginal symptoms, improve myocardial perfusion and increase left ventricular systolic function. For this purpose, anginal symptoms (CCS class), quality-of-life (Seattle angina questionnaire), exercise capacity (bicycle exercise test), myocardial perfusion (Tc-99m tetrofosmin single photon emission computed tomography) and left ventricular systolic function (magnetic resonance imaging (MRI)) were evaluated. Mean CCS class improved from 3.5 ± 0.5 to 2.4 ± 0.6 at 3 months ($P < 0.01$) and 2.4 ± 0.6 at 6 months ($P < 0.01$). Quality-of-life increased from $52 \pm 10\%$ to $71 \pm 10\%$ at 3 months ($P < 0.01$) and $73 \pm 15\%$ at 6 months ($P < 0.01$). Exercise capacity increased from $79 \pm 31\%$ to $84 \pm 29\%$ at 3 months ($P < 0.05$). The number of segments with stress-induced ischemia reduced from 5.1 ± 3.2 to 2.3 ± 2.6 at 3 months ($P < 0.01$). MRI revealed an increased left ventricular ejection fraction ($51 \pm 11\%$ vs. $54 \pm 10\%$ at 3 months; $P < 0.01$), a reduced end-systolic volume (97 ± 50 ml vs. 88 ± 42 ml at 3 months; $P < 0.01$) and an improved wall motion score index (0.36 ± 0.32 vs. 0.24 ± 0.28 at 3 months; $P < 0.01$). In conclusion, autologous bone marrow cell injection in patients with ischemia seemed to reduce anginal symptoms, improve myocardial perfusion and increase left ventricular systolic function.

In **Chapter 7**, the effect of intramyocardial bone marrow cell injection on left ventricular diastolic function was assessed. In 24 patients (19 male, 65 ± 9 years) with refractory

angina (CCS class III-IV) $84.6 \pm 28.7 \times 10^6$ bone marrow-derived mononuclear cells were injected intramyocardially (NOGA system) in regions with ischemia on stress-rest Tc-99m tetrofosmin SPECT. Diastolic function was evaluated at baseline and at 3 months using MRI and tissue Doppler imaging (TDI). MRI revealed an increased early (E) peak filling rate (374 ± 121 ml/s vs. 412 ± 102 ml/s at 3 months; $P=0.04$), whereas atrial (A) peak filling rate remained unchanged (340 ± 81 ml/s vs. 334 ± 93 ml/s; $P=NS$). The E/A peak flow ratio increased from 1.09 ± 0.33 to 1.23 ± 0.47 at 3 months ($P=0.02$). TDI demonstrated a significant improvement in early diastolic velocity (E') from 4.4 ± 1.7 cm/s to 4.8 ± 1.6 cm/s at 3 months ($P=0.03$), whereas late diastolic velocity (A') remained unchanged (6.0 ± 1.6 cm/s vs. 6.0 ± 1.7 cm/s; $P=NS$). Consequently, the E'/A' ratio increased from 0.74 ± 0.19 to 0.84 ± 0.28 at 3 months ($P=0.02$). In conclusion, intramyocardial bone marrow cell injection in patients with chronic myocardial ischemia improved MRI and TDI-derived parameters of diastolic function.

The aim of **Chapter 8** was to provide more insight in the mechanism of benefit from bone marrow cell injections. In 25 patients (21 male, 64 ± 10 years) receiving bone marrow cell injection for drug-refractory angina and stress-inducible ischemia, gated Tc-99m tetrofosmin SPECT and F18-fluorodeoxyglucose (FDG) SPECT were performed at baseline and at 3 months to assess left ventricular systolic function, myocardial perfusion (stress and rest, 17-segment model) and the extent of scar tissue. Left ventricular ejection fraction improved from $48 \pm 14\%$ to $54 \pm 17\%$ ($P < 0.01$) and segmental regional wall thickening increased from $34 \pm 12\%$ to $39 \pm 17\%$ at 3 months ($P=0.01$). Myocardial perfusion improved in 53% of the injected segments, but also in 13% of the non-injected segments ($P < 0.01$). Therefore, differentiation of bone marrow cells in endothelial and vascular smooth muscle cells could not solely explain the observed effects. Conceptually, the promotion of angiogenesis could have been caused by the production of angiogenic cytokines and upregulation of endogenous cytokine expression. F18-FDG SPECT revealed that the percentage of myocardial segments with some extent of scar tissue remained unchanged (13% vs. 12% at 3 months; $P=NS$), indicating that that procedural-induced necrosis or embolization of ischemic myocardium could not have contributed to relief of angina. In addition, regeneration of new cardiomyocytes did not result in resolution of scar tissue or an increase in viable myocardial tissue.

In **Chapter 9** the safety and potential efficacy of bone marrow cell therapy was evaluated at long-term follow-up. In 25 patients (21 male, 64 ± 10 years) with refractory angina and stress-inducible ischemia, $84 \pm 29 \times 10^6$ bone marrow-derived mononuclear cells were injected intramyocardially in regions with ischemia on Tc-99m tetrofosmin gated SPECT. Bone marrow cell injection was performed without peri-procedural complications. At 7 months, 1 patient died from intracranial haemorrhage. The CCS class improved from 3.4 ± 0.5 to 2.3 ± 0.6 at 3 months, 2.4 ± 0.6 at 6 months and 2.7 ± 0.8 at 12 months ($P < 0.01$).



Quality-of-life increased from $53\pm 10\%$ to $71\pm 11\%$ at 3 months, $72\pm 14\%$ at 6 months, and $68\pm 14\%$ at 12 months ($P<0.01$). The number of segments with ischemia per patient decreased from 4.7 ± 3.3 to 2.1 ± 2.6 at 3 months and 1.6 ± 2.5 at 12 months ($P<0.01$). Left ventricular ejection fraction increased from $47\pm 13\%$ to $53\pm 17\%$ at 3 months and $51\pm 17\%$ at 12 months ($P<0.01$). Similarly, regional wall motion improved from 5.9 ± 1.7 mm to 6.6 ± 2.2 mm at 3 months and 6.4 ± 2.0 mm at 12 months ($P=0.01$). In summary, autologous bone marrow cell injection in patients with ischemia resulted in a sustained beneficial effect on anginal symptoms, myocardial perfusion and left ventricular function.

202

In contrast to the previous chapters (in which bone marrow cells were injected in patients with drug-refractory angina and stress-inducible ischemia), **Chapter 10** evaluates the safety, feasibility and potential efficacy of bone marrow cell transplantation in 15 patients (14 male, 63 ± 9 yrs) with chronic myocardial infarction and severe left ventricular dysfunction. With the use of the NOGA system, $94\pm 14\times 10^6$ bone marrow-derived mononuclear cells were injected in the infarction border zone. Bone marrow cell injection was performed without peri-procedural complications in all patients. Although 1 patient died from worsening heart failure at 2.5 months, the mean New York Heart Association class improved from 3.5 ± 0.5 to 2.7 ± 0.8 at 3 months ($P<0.01$), and 2.9 ± 0.8 at 6 months ($P<0.01$ vs. baseline). Left ventricular ejection fraction increased from $23\pm 8\%$ to $27\pm 9\%$ at 3 months ($P=0.02$) and regional wall thickening improved from $12.8\pm 5.9\%$ to $15.3\pm 7.2\%$ at 3 months ($P=0.02$). Regional wall thickening in particular improved in injected myocardial segments ($6.6\pm 6.3\%$ vs. $11.7\pm 7.0\%$ at 3 months; $P<0.01$), whereas no significant improvement was observed in non-injected segments ($16.5\pm 8.9\%$ vs. $19.1\pm 9.1\%$ at 3 months; $P=NS$). The results of this study demonstrated that autologous bone marrow cell injection in patients with chronic myocardial infarction and severe left ventricular dysfunction was safe, feasible and appeared to be associated with a reduction in heart failure symptoms and an improved left ventricular function.

Finally, the role of non-invasive imaging techniques in cardiac cell therapy was discussed in **Chapter 11**. Both pre-clinical and clinical studies have used non-invasive imaging techniques for in vivo tracking of therapeutic cells and assessment of the efficacy of cardiac cell therapy. In the first part of this chapter, a summary of the most promising imaging techniques for cell tracking was provided. Among these are direct labeling of cells with super-paramagnetic agents or radionuclides, and the use of reporter genes for imaging of the transplanted cells. The second part of this chapter provided a summary of the currently available clinical studies investigating a bone marrow cell therapy-related effect on left ventricular function, myocardial perfusion, scar tissue, and myocardial viability.



Conclusions

- Human adult bone marrow mesenchymal stem cells are able to repair an experimental conduction block in cardiomyocyte cultures, probably through connexin-mediated coupling. Impulse transmission across human mesenchymal stem cells within 48 hours of cell application is characterized by slow conduction, reduced depolarization rates, and low amplitude electrical activity decaying with distance.
- Intramyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with drug-refractory angina and stress-inducible ischemia is feasible and safe. In particular, the electrophysiological properties of the injected myocardium remain unchanged and aggravation of coronary atherosclerosis is not observed.
- Autologous bone marrow cell injection in patients with drug-refractory angina and stress-inducible ischemia seems to be associated with a beneficial effect on anginal symptoms, myocardial perfusion and left ventricular (systolic and diastolic) function. The beneficial effects of cardiac cell therapy appear to be sustained over a longer period of follow-up.
- At present, the precise cellular mechanism by which bone marrow cell injection contributes to relief of anginal symptoms and functional improvement is not fully understood. However, the observation that the improvements in myocardial perfusion are not solely restricted to the injected myocardial segments supports the hypothesis that promotion of angiogenesis could be caused by the production of angiogenic cytokines and upregulation of endogenous cytokine expression. Since the extent of scar tissue remained unchanged, procedural-induced necrosis or embolization of ischemic myocardium could not have contributed to the relief of angina.
- In patients with chronic myocardial infarction and a severely depressed left ventricular ejection fraction, autologous bone marrow cell injection in the infarction border zone is safe and appears to improve left ventricular systolic function.
- Cell tracking with the use of non-invasive imaging techniques can provide more insight in the mechanism of benefit of cardiac cell therapy. In addition, the use of state-of-the-art non-invasive imaging techniques is crucial for the evaluation of the effect of cell therapy on left ventricular function, myocardial perfusion, infarct size and myocardial viability.



Future Perspectives

Fundamental Issues to be Addressed in Future Studies

Cardiac cell therapy is a promising therapeutic modality for patients with chronic ischemic heart disease. However, a number of open questions with regard to basic mechanisms and definition of an optimal therapeutic approach continue to exist, which stimulate additional research. In particular, upcoming studies should further elucidate the precise cellular mechanisms by which the therapeutic cells improve myocardial perfusion and enhance cardiac performance. In addition, it is warranted that future studies provide more insight in procedural issues, such as the most advantageous cell population, the most optimal cell dosage, the most suitable delivery route and the precise biodistribution of the cells after delivery. Furthermore, it remains to be investigated whether repeated cell delivery, co-administration of growth factors, pharmacological stimulation and/or genetic modification of the transplanted cells can enhance the therapeutic effect.

204

In the light of these open issues, a number of cell labeling and imaging techniques which allow for the in vivo visualization of the therapeutic cells are currently being developed. Since these imaging techniques can provide integrated information related to the entire process of cell distribution, cell survival, cell differentiation and functional outcome, these techniques hold great potential to further refine cardiac cell therapy in the future.

Potential Directions for Clinical Studies in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease

The encouraging results of the current pilot studies in patients with chronic ischemic heart disease justify the performance of additional clinical studies. Although safety remains a key concern while we proceed, future studies should especially aim to confirm the presumed beneficial effect of bone marrow cell therapy on myocardial perfusion and contractile performance. Therefore, it is warranted to no longer perform studies including small numbers of patients, but rather to conduct carefully designed randomized, placebo-controlled studies using state-of-the-art non-invasive imaging techniques to evaluate changes in left ventricular function, myocardial perfusion, infarct size and myocardial viability. Moreover, in the era of evidence-based medicine, effects on surrogate end-points will not suffice to establish bone marrow cell therapy as a valid therapeutic modality for patients with chronic ischemic heart disease. Therefore, large outcome trials will need to evaluate whether bone marrow cell therapy can reduce cardiovascular morbidity and mortality.

Novel Applications for Cardiac Bone Marrow Cell Therapy

Until now, pre-clinical and clinical studies have in particularly focused on cardiac cell therapy as a novel treatment modality for ischemic heart disease. Based on the findings from a few experimental studies, however, it can be speculated that cell therapy may also be beneficial for patients with an idiopathic dilated cardiomyopathy. Indeed, a recent pilot



study (Narang et al., *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2350-2351) suggested that intracoronary bone marrow cell infusion in patients with an idiopathic dilated cardiomyopathy is safe and may improve left ventricular function. Accordingly, it may be considered to perform additional studies exploring the benefit of cell transplantation in patients with non-ischemic heart disease.

Another emerging indication of cardiac cell therapy arises from a number of elegant experimental studies reporting that bone marrow cells may be used to generate cardiac pacemaker cells (Potapova et al. *Cir Res* 2004;94:952-959) or repair conduction disorders (Pijnappels et al. *Cardiovasc Res* 2006;72:282-291). These studies may provide a stimulus for exploring the benefits of cardiac cell therapy for patients with complete heart block or sinus node dysfunction.



Samenvatting, Conclusies en Toekomstperspectieven



Samenvatting

In de algemene introductie (**Hoofdstuk 1**) van dit proefschrift werd een overzicht gegeven van enkele fundamentele aspecten van cardiale celtherapie. De verschillende celtypen die getest zijn in experimentele studies werden besproken, evenals de verschillende werkingsmechanismen en de diverse toedieningmethoden. Hiernaast werd een overzicht gegeven van de eerste klinische studies die de veiligheid, de haalbaarheid en de effectiviteit van celtherapie bij patiënten met ischemische hartziekten onderzochten.

208

Tot nu toe werd de meerderheid van de klinische studies uitgevoerd bij patiënten met een acuut myocardinfarct. Echter, het injecteren van lichaamseigen beenmergcellen in de hartspier zou mogelijk ook kunnen dienen als een nieuwe therapievorm voor patiënten met chronische ischemische hartziekten. Experimenteel onderzoek toonde namelijk aan dat het injecteren van beenmergcellen de myocardiale perfusie kan verbeteren. Het doel van dit proefschrift was om de veiligheid, de haalbaarheid en de potentiële effectiviteit van lichaamseigen beenmergcelinfectie te onderzoeken bij patiënten met chronische ischemische hartziekten.

In **Hoofdstuk 2**, werden de electrofysiologische eigenschappen van humane, volwassen, mesenchymale beenmergcellen (die een onderdeel vormen van de mononucleaire-celfractie) bestudeerd met behulp van een in vitro model. In het bijzonder werd nagegaan of mesenchymale stamcellen een onderbreking van de elektrische geleiding in een rattencardiomyocyten kweek konden herstellen. De cardiomyocyten werden aangebracht op multi-electroden arrays, waarna een onderbreking van de elektrische geleiding werd gecreëerd. Vervolgens werden de mesenchymale stamcellen toegediend op de plek van het geleidingsblok. In 5/8 kweken trad binnen 24 uur herstel van de elektrische geleiding op. Indien skeletspiercellen of fibroblasten werden aangebracht trad geen geleidingsherstel op. Ook spontaan herstel van de elektrische geleiding werd niet waargenomen. Intracellulaire electrogram registratie toonde aan dat impuls geleiding door de mesenchymale stamcellen binnen 48 uur na cel applicatie gekarakteriseerd werd door trage geleiding, een verminderde depolarisatie snelheid en een verminderde amplitude. Bovendien nam de electrogram amplitude af indien de breedte van het geleidingsblok toenam. Verder onderzoek naar de electrofysiologische eigenschappen van mesenchymale stamcellen werd verricht middels een Connexine-43 immunokleuring. Terwijl Connexine-43 wel werd aangetroffen op de scheidingsvlakken van mesenchymale stamcellen en cardiomyocyten, werd dit eiwit niet teruggevonden op de scheidingsvlakken tussen cardiomyocyten en myoblasten of tussen cardiomyocyten en fibroblasten. De aanwezigheid van functionele gap junctions tussen cardiomyocyten en mesenchymale stamcellen werd bevestigd door middel van een kleurstof transfer studie. Samenvattend kon naar aanleiding van de resultaten van deze studie worden gesteld dat humane, volwassen, mesenchymale beenmergcellen een onderbreking van



de elektrische geleiding in een cardiomyocyten kweek konden herstellen, mogelijk op basis van connexine-gemedieerde koppeling.

In **Hoofdstuk 3** werden de resultaten beschreven van de eerste 15 intramyocardiale beenmergcelinjectieprocedures die in het Leids Universitair Medisch Centrum werden uitgevoerd. Bij 15 patiënten (12 mannen, 67 ± 7 jaar) met onbehandelbare angina pectoris en myocardische mie op Tc-99m tetrofosmin single photon emission computed tomography (SPECT), werden lichaamseigen mononucleaire beenmergcellen in de hartspier geïnjecteerd met behulp van het NOGA system (Biosense-Webster, Waterloo, Belgium). Beenmergcelinjectie bleek haalbaar en veilig. Laboratorium onderzoek toonde geen schade van het myocard en bij echocardiografie werd geen pericardeffusie gezien. Hartritmestoornissen werden noch tijdens ziekenhuisopname, noch tijdens Holterregistraties na 3 en 6 maanden waargenomen. Bovendien leek deze nieuwe therapievorm een reductie van angineuze klachten te initiëren: de Canadian Cardiovascular Society (CCS) score verbeterde van 3.6 ± 0.5 naar 2.5 ± 0.6 na 3 maanden en 2.5 ± 0.7 na 6 maanden (beide $P < 0.01$). Hiernaast toonde gated SPECT een stijging van de linkerventri kelejectiefraction (van $50 \pm 13\%$ naar $58 \pm 15\%$ na 3 maanden; $P < 0.01$) en een toename van het aantal normaal geperfundeerde myocardiale segmenten bij inspanning (van 61% naar 81% na 3 maanden; $P < 0.01$). Samengevat geeft de huidige studie een eerste indicatie dat lichaamseigen beenmergcelinjectie bij patiënten met chronische ischemie veilig en haalbaar is.

In de volgende 2 hoofdstukken werd het veiligheidsprofiel van cardiale beenmergceltherapie nader onderzocht. Daar in vitro studies suggereerden dat focale beenmergcelinjectie een aritmogeen substraat zou kunnen genereren, werden in **Hoofdstuk 4** de elektrofysiologische effecten van intramyocardiale beenmergcelinjectie bij patiënten met chronische ischemie bestudeerd. Bij 20 patiënten met chronische ischemie (19 mannen, 65 ± 11 jaar) die een beenmergceltransplantatie ondergingen, werden de elektrofysiologische eigenschappen van het gebied waarin de cellen geïnjecteerd zouden worden (het ischemische gebied op Tc-99m tetrofosmin SPECT) in kaart gebracht. Zowel de lokale bipolaire electrogram duur als de amplitude en fragmentatie werden geregistreerd. Direct hierop volgend werden de cellen in ditzelfde gebied geïnjecteerd met behulp van het NOGA systeem. Na 3 maanden werd opnieuw electroanatomische mapping verricht. Deze toonde dat de electrogram duur (15.9 ± 4.6 ms vs. 15.6 ± 4.0 ms; $P = NS$), de electrogram amplitude (3.8 ± 1.5 mV vs. 3.8 ± 1.5 mV; $P = NS$), en de mate van electrogram fragmentatie (2.0 ± 0.5 vs. 1.9 ± 0.4 ; $P = NS$) onveranderd waren. Ook Holterregistraties na 3 en 6 maanden toonde geen toename van de incidentie van sustained ventriculaire aritmieën. Bovendien bleek het aantal premature ventriculaire slagen onveranderd te zijn ($10 \pm 24 \times 10^2 / 24h$ vs. $8 \pm 23 \times 10^2 / 24h$ na 3 maanden ($P = NS$) en $12 \pm 30 \times 10^2 / 24h$ na 6 maanden ($P = NS$)). Samengevat, intramyocardiale beenmergcelinjectie brengt geen toename

van ventriculaire ritmestoornissen of een verandering van de electrofysiologische eigenschappen van het geïnjecteerde myocard teweeg.

Daar recente studies suggereerden dat beenmergceltransplantatie kort na een myocardinfarct de voortgang van coronaire atheroslerose zou kunnen versnellen, werd in **Hoofdstuk 5** het effect van intramyocardiale beenmergcelinjectie op de voortgang van coronaire atheroslerose in patiënten met chronische myocardiale ischemie beschreven. Bij 30 patiënten (26 mannen, 64 ± 10 jaar) die een beenmergceltransplantatie ondergingen in verband met onbehandelbare angina pectoris en chronische ischemie, werd coronair angiografie verricht voorafgaand aan de injectieprocedure. Herhaalde coronair angiografie na 4 maanden toonde dat beenmergcelinjectie niet geassocieerd was met een afname van de minimale luminale diameter (1.81 ± 0.80 mm vs. 1.79 ± 0.82 mm; $P=NS$) of van de gemiddelde luminale diameter (2.48 ± 0.85 mm vs. 2.46 ± 0.86 mm; $P=NS$). Bovendien bleef het percentage diameter stenose onveranderd ($32 \pm 19\%$ vs. $32 \pm 20\%$; $P=NS$). In de 12 maanden volgend op de beenmergcelinjecties trad bij geen van de patiënten klinische verslechtering op: alle patiënten waren nog in leven en geen van de patiënten had een myocardinfarct doorgemaakt en/of een coronaire revascularisatieprocedure ondergaan. Samengevat werden er geen aanwijzingen voor een versnelde voortgang van coronaire atheroslerose waargenomen.

In **hoofdstuk 6** tot 8 werd de effectiviteit van beenmergcelinjectie op de middellange termijn bestudeerd. Hoofdstuk 6 richtte zich op de vraag of het injecteren van lichaamseigen beenmergcellen in het ischemische myocard op een veilige manier kan leiden tot een reductie van angineuze klachten, een verbetering van de myocardiale perfusie en een toename van de systolische linkerventrikelfunctie. Onderzoek bij 20 patiënten (16 mannen, 63 ± 10 jaar) toonde een verbetering van de CCS klasse van 3.5 ± 0.5 naar 2.4 ± 0.6 na 3 maanden ($P < 0.01$) en 2.4 ± 0.6 na 6 maanden ($P < 0.01$). De kwaliteit van leven (Seattle Angina vragenlijst) verbeterde van $52 \pm 10\%$ naar $71 \pm 10\%$ na 3 maanden ($P < 0.01$) en $73 \pm 15\%$ na 6 maanden ($P < 0.01$). De fysische validiteit, getest middels een fietsproef, steeg van $79 \pm 31\%$ naar $84 \pm 29\%$ na 3 maanden ($P < 0.05$). Magnetische resonantie imaging (MRI) toonde een toename in linkerventrieklejectiefractie ($51 \pm 11\%$ vs. $54 \pm 10\%$ na 3 maanden; $P < 0.01$), een reductie van het linkerventrikel eind-systolisch volume (97 ± 50 ml vs. 88 ± 42 ml na 3 maanden; $P < 0.01$) en een verbeterde wall motion score index (0.36 ± 0.32 vs. 0.24 ± 0.28 na 3 maanden; $P < 0.01$). Het aantal ischemische segmenten op Tc-99m tetrofosmin SPECT daalde van 5.1 ± 3.2 naar 2.3 ± 2.6 na 3 maanden ($P < 0.01$). Samenvattend lijkt lichaamseigen beenmergcelinjectie geassocieerd te zijn met een afname van angineuze klachten, een verbeterde myocardiale perfusie en een toegenomen linkerventrikelfunctie.

In **Hoofdstuk 7** werden MRI en tissue Doppler imaging (TDI) gebruikt voor de evaluatie van het effect van intramyocardiale beenmergcelinjectie op de diastolische



linkerventrikelfunctie. Bij 24 patiënten (19 mannen; 65 ± 9 jaar) met onbehandelbare angina pectoris (CCS klasse III-IV) werden $84.6 \pm 28.7 \times 10^6$ mononucleaire beenmergcellen geïnjecteerd in het ischemische gebied op Tc-99m tetrofosmin SPECT. De diastolische functie werd, voorafgaand aan en 3 maanden na celinjectie, bestudeerd. MRI toonde een toename van de early (E) peak filling rate (374 ± 121 ml/s vs. 412 ± 102 ml/s na 3 maanden; $P=0.04$), terwijl de atrial (A) peak filling rate onveranderd bleef (340 ± 81 ml/s vs. 334 ± 93 ml/s; $P=NS$). Na 3 maanden was de E/A peak flow ratio gestegen van 1.09 ± 0.33 naar 1.23 ± 0.47 ($P=0.02$). TDI toonde een significante toename van de early diastolic velocity (E') van 4.4 ± 1.7 cm/s naar 4.8 ± 1.6 cm/s na 3 maanden ($P=0.03$), terwijl geen verandering optrad in de late diastolic velocity (A') (6.0 ± 1.6 cm/s vs. 6.0 ± 1.7 cm/s; $P=NS$). Na 3 maanden was de E'/A' ratio gestegen van 0.74 ± 0.19 naar 0.84 ± 0.28 ($P=0.02$). Samengevat, intramyocardiale beenmergcelinjectie bij patiënten met chronische myocardiale ischemie had een gunstig effect op de diastolische linkerventrikelfunctie.

In **Hoofdstuk 8** werd gebruik gemaakt van nucleaire beeldvormende technieken om meer inzicht te verkrijgen in het mechanisme waardoor beenmergcellen de hartfunctie verbeteren. Bij 25 patiënten (21 mannen, 64 ± 10 jaar) die een beenmergcelinjectie-procedure ondergingen in verband met onbehandelbare angina pectoris en myocardische ischemie werden zowel Tc-99m tetrofosmin gated SPECT als F18-fluorodeoxyglucose (FDG) SPECT verricht voorafgaand aan en 3 maanden na de injectieprocedure. De linkerventrikelejectiefractie verbeterde van $48 \pm 14\%$ naar $54 \pm 17\%$ ($P < 0.01$) en de regionale wandverdickning steeg van $34 \pm 12\%$ naar $39 \pm 17\%$ ($P=0.01$). De myocardiale perfusie verbeterde in 53% van de geïnjecteerde segmenten, maar ook in 13% van de niet-geïnjecteerde segmenten ($P < 0.01$). Dientengevolge kan 1 op 1 differentiatie van beenmergcellen in endotheelcellen of vasculaire gladde spiercellen niet alleen de gunstige effecten verklaren. Het bevorderen van angiogenese zou mogelijk het gevolg kunnen zijn van de productie van angiogene cytokines en/of een toename van de endogene cytokine expressie. F18-FDG SPECT toonde dat het percentage myocardiale segmenten met enige mate van littekenweefsel onveranderd was gebleven na 3 maanden (13% vs. 12% ; $P=NS$). Dientengevolge kan proceduregeïnduceerde necrose of embolisatie van ischemisch myocard niet hebben bijgedragen aan de afname van angineuze klachten. Tevens bleek regeneratie van nieuwe cardiomyocyten niet te resulteren in een reductie van littekenweefsel of een toename van vitaal myocardweefsel.

In **Hoofdstuk 9** werden de lange termijn effecten van beenmergceltherapie geëvalueerd. Bij 25 patiënten (21 mannen, 64 ± 10 jaar) met onbehandelbare angina pectoris en bewezen myocardische ischemie werden $84 \pm 29 \times 10^6$ beenmergcellen geïnjecteerd in het, op Tc-99m tetrofosmin gated SPECT, ischemische gebied. Tijdens en na de injectieprocedures deden zich geen complicaties voor. Eén patiënt overleed na 7 maanden als gevolg van een intracranieële bloeding. De CCS klasse verbeterde van 3.4 ± 0.5 naar 2.3 ± 0.6 na 3



maanden, 2.4 ± 0.6 na 6 maanden en 2.7 ± 0.8 na 12 maanden ($P < 0.01$). De kwaliteit van leven verbeterde van $53 \pm 10\%$ naar $71 \pm 11\%$, $72 \pm 14\%$ en $68 \pm 14\%$ na respectievelijk 3, 6 en 12 maanden ($P < 0.01$). Het aantal ischemische segmenten daalde van 4.7 ± 3.3 naar 2.1 ± 2.6 na 3 maanden en 1.6 ± 2.5 na 12 maanden ($P < 0.01$). De linkerventrieklejectiefractie steeg van $47 \pm 13\%$ naar $53 \pm 17\%$ en $51 \pm 17\%$ na respectievelijk 3 en 12 maanden ($P < 0.01$). De regionale wandbewegelijkheid verbeterde van 5.9 ± 1.7 mm naar 6.6 ± 2.2 mm na 3 maanden en 6.4 ± 2.0 mm na 12 maanden ($P = 0.01$). Samengevat, de gunstige effecten van cardiale beenmergceltherapie bleken behouden na 12 maanden follow-up.

212

In tegenstelling tot in hoofdstuk 3-9, waarin patiënten werden onderzocht met angineuze klachten en myocardischemie, richtte het onderzoek beschreven in **Hoofdstuk 10** zich op patiënten met een chronisch myocardinfarct en een sterk verminderde linkerventrikelfunctie. Met behulp van het NOGA systeem werden bij 15 patiënten (14 mannen, 63 ± 9 jaar) $94 \pm 14 \times 10^6$ beenmergcellen geïnjecteerd in de rand van het infarct gebied. Tijdens en na de injectieprocedure deden zich geen complicaties voor. Hoewel 1 patiënt na 2,5 maand overleed aan hartfalen, verbeterde de gemiddelde New York Heart Association class van 3.5 ± 0.5 naar 2.7 ± 0.8 en 2.9 ± 0.8 na respectievelijk 3 en 6 maanden (beide $P < 0.01$). Na 3 maanden was de linkerventrieklejectiefractie gestegen van $23 \pm 8\%$ naar $27 \pm 9\%$ ($P = 0.02$) en was de regionale wandverdikking verbeterd van $12.8 \pm 5.9\%$ naar $15.3 \pm 7.2\%$ ($P = 0.02$). De regionale wandverdikking verbeterde voornamelijk in geïnjecteerde segmenten ($6.6 \pm 6.3\%$ vs. $11.7 \pm 7.0\%$ na 3 maanden; $P < 0.01$), terwijl er in de niet-geïnjecteerde segmenten geen significante verbetering optrad ($16.5 \pm 8.9\%$ vs. $19.1 \pm 9.1\%$ na 3 maanden; $P = NS$). Samengevat illustreert deze studie dat lichaamseigen beenmergcelinjectie bij patiënten met een chronisch myocardinfarct en een sterk verminderde linkerventrikelfunctie veilig en haalbaar is. Bovendien lijkt er een gunstig effect te zijn op de klachten van hartfalen en de linkerventrieklejectiefractie.

Tot slot werd in **Hoofdstuk 11** een overzicht gegeven van de rol van niet-invasieve beeldvormende technieken in cardiale celtherapie. Zowel experimentele als klinische studies hebben beeldvormende technieken gebruikt om stamcellen in vivo te kunnen vervolgen en het effect van cardiale celtherapie te bestuderen. In het eerste deel van dit hoofdstuk werden de meest belovende beeldvormende technieken voor het vervolgen van de cellen in vivo besproken, waaronder directe labeling van de cellen met superparamagnetische agentia of radionucliden en het gebruik van reporter genen. In het tweede deel van dit hoofdstuk werden de huidige klinische studies aangehaald die het effect van celtherapie op de linkerventrikelfunctie, myocardperfusie, infarctgrootte en myocardiale vitaliteit bestudeerden met behulp van beeldvormende technieken.

Conclusies

- Humane, volwassen, mesenchymale beenmergcellen kunnen een onderbreking van de elektrische geleiding in een cardiomyocyten kweek herstellen, mogelijk door Connexine-gemedieerde koppeling. Impuls geleiding door de mesenchymale stamcellen binnen 48 uur na cel applicatie wordt gekarakteriseerd door trage geleiding, een verminderde depolarisatie snelheid en een verminderde amplitude. De electrogram amplitude lijkt af te nemen indien de breedte van het geleidingsblok toeneemt.
- Intramyocardiale injectie van lichaamseigen beenmergcellen bij patiënten met onbehandelbare angina pectoris en myocardischemie is veilig en haalbaar. Electrofysiologische veranderingen in het geïnjecteerde myocard, noch versnelde voortgang van coronaire atheroslerose treden op na intramyocardiale beenmergcelinjectie.
- Lichaamseigen beenmergcelinjectie bij patiënten met onbehandelbare angina pectoris en myocardischemie lijkt een gunstig effect te hebben op de angineuze klachten, de myocardiale perfusie en de (systolische en diastolische) linkerventrikelfunctie, welk behouden blijft na 12 maanden follow-up.
- Het precieze cellulaire mechanisme van beenmergcelinjectie leidend tot klachten vermindering en functionele verbetering is tot op heden niet volledig begrepen. De huidige observatie dat de verbeteringen in myocardiale perfusie niet alleen beperkt blijven tot geïnjecteerde segmenten ondersteunt dat het bevorderen van angiogenese het gevolg zou kunnen zijn van productie van angiogene cytokines en/of een toename van endogene cytokine expressie. Daar de omvang van het littekenweefsel onveranderd blijft, kan gesteld worden dat proceduregeïnduceerde necrose noch embolisatie van ischemisch myocard bijdragen aan de afname van angineuze klachten na intramyocardiale beenmergcelinjectie.
- Bij patiënten met een chronisch myocardinfarct en een sterk verminderde linkerventrieklefractie is het injecteren van lichaamseigen beenmergcellen in de rand van het infarct gebied veilig op de korte- en middellange termijn. Bovendien lijkt deze nieuwe therapievorm de linkerventrikelfunctie te kunnen verbeteren.
- Met behulp van niet-invasieve beeldvormende technieken kunnen getransplanteerde cellen gevolgd worden waardoor meer inzicht wordt verkregen in het werkingsmechanisme van cardiale celtherapie. Hiernaast is het essentieel "state-of-the-art" beeldvormende technieken te gebruiken voor het evalueren van het effect

van celtherapie op de linkerventrikelfunctie, de myocardperfusie, de uitgebreidheid van littekenweefsel en de myocardiale vitaliteit.

Toekomstperspectieven

Fundamentele Vragen voor Toekomstig Onderzoek

Cardiale celtherapie is een veelbelovende, nieuwe, therapievorm voor patiënten met chronische ischemische hartziekten. Er resteren echter tal van onbeantwoorde vragen met betrekking tot het werkingsmechanisme en het optimaliseren van deze therapievorm, welke aanvullend onderzoek noodzakelijk maken. Toekomstig onderzoek zal zich in het bijzonder moeten richten op het ophelderen van het mechanisme waardoor beenmergceltherapie de myocardiale functie en perfusie doet verbeteren. Hiernaast is het wenselijk dat procedurele vragen als welk cel type is het meest optimaal, wat is de optimale cel dosis, wat is de meest gunstige toedieningweg en wat is de precieze biodistributie van de cellen na transplantatie worden beantwoord. Tot slot dient verder onderzoek te inventariseren of herhaalde cel toediening, medetoediening van groeifactoren, farmacologische stimulatie en/of genetische modificatie van de getransplanteerde cellen het therapeutische effect kan vergroten.

In dit kader worden thans een aantal cel-labeling en beeldvormende technieken ontwikkeld die het in vivo vervolgen van de cellen mogelijk maakt. Aangezien deze technieken mogelijkwerwijs geïntegreerde informatie kunnen verschaffen over het hele proces van cel verdeling, cel overleving, cel differentiatie en de functionele uitkomst, hebben deze technieken een grote potentie om cardiale celtherapie in de toekomst verder te verfijnen.

Potentieel Vervolgonderzoek bij Patiënten met Chronische Ischemische Hartziekten

Gezien de hoopgevende resultaten van de huidige studies lijkt het uitvoeren van verder onderzoek bij patiënten gerechtvaardigd. Hoewel veiligheid een belangrijk aspect blijft in vervolgstudies, zou toekomstig onderzoek zich in het bijzonder moeten richten op het bepalen van het effect van celtherapie op de myocardiale perfusie en functie. Om deze reden is het van essentieel belang om over te stappen van studies met geringe aantallen patiënten naar zorgvuldig ontworpen gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies die gebruik maken van moderne beeldvormende technieken om het effect op de linkerventrikelfunctie, de myocardperfusie, de uitgebreidheid van littekenweefsel en de myocardiale vitaliteit te bepalen. Bovendien zal, in het tijdperk van evidence-based medicine, het onvoldoende zijn om louter te kijken naar surrogaat eindpunten, maar zal ook onderzoek gedaan moeten worden naar het vermogen van beenmergcelinjectie om de cardiale morbiditeit en mortaliteit te reduceren.

Nieuwe Toepassingen voor Cardiale Beenmergceltherapie

Tot op heden hebben experimentele en klinische studies zich vooral gericht op cardiale celtherapie als een nieuwe therapievorm voor patiënten met ischemische hartziekten. Enkele experimentele studies suggereerden echter dat beenmergceltherapie ook zou kunnen fungeren als een nieuwe therapievorm voor patiënten met een idiopathische gedilateerde cardiomyopathie. Een recente studie (Narang et al., *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2350-2351) beschreef inderdaad dat intracoronaire beenmergcelinfusie bij patiënten met een idiopathische gedilateerde cardiomyopathie veilig is en de linkerventrikelfunctie zou kunnen verbeteren. Dientengevolge lijkt verder onderzoek naar de effectiviteit van beenmergceltherapie bij patiënten met niet-ischemische hartziekten gerechtvaardigd.

Een andere in opkomst zijnde indicatie betreft het genereren van cardiale pacemaker cellen uit beenmergcellen, zoals reeds beschreven werd in experimentele studies (Potapova et al. *Cir Res* 2004;94:952-959). Hiernaast is gerapporteerd dat beenmergcellen gebruikt kunnen worden om een experimenteel geleidingsblok te herstellen (Pijnappels et al., *Cardiovasc Res* 2006;72:282-291). Deze studies stimuleren verder onderzoek naar het gebruik van cardiale celtherapie voor patiënten met een totaal atrioventriculair geleidingsblok of sinusknopdysfunctie.



List of Publications

List of Publications

Early administration of abciximab in patients with acute myocardial infarction improves angiographic and clinical outcome after primary angioplasty

S.L.M.A. Beeres, P.V. Oemrawsingh, H.M. Warda, R. Bechan, D.E. Atsma, J.W. Jukema, E.E. van der Wall, M.J. Schalij

Catheterization and Cardiovascular Intervention 2005;65:478-483

Human adult bone marrow mesenchymal stem cells repair experimental conduction block in rat cardiomyocyte cultures

218

S.L.M.A. Beeres, D.E. Atsma, A. van der Laarse, D.A. Pijnappels, J. van Tuyn, W.E. Fibbe, A.A.F. de Vries, D.L. Ypey, E.E. van der Wall, M.J. Schalij

Journal of the American College of Cardiology 2005;46:1943-1952

Intramyocardiale injectie van autologe stamcellen bij een 74-jarige man met onbehandelbare angina pectoris en bewezen myocardischemie

S.L.M.A. Beeres, J.J. Bax, M.P.M. Stokkel, W.E. Fibbe, E.E. van der Wall, M.J. Schalij, D.E. Atsma

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2006;150:1523-1527

Usefulness of intramyocardial injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in patients with severe angina pectoris and stress-induced myocardial ischemia

S.L.M.A. Beeres, J.J. Bax, T.A.M. Kaandorp, K. Zeppenfeld, H.J. Lamb, P. Dibbets-Schneider, M.P.M. Stokkel, W.E. Fibbe, A. de Roos, E.E. van der Wall, M.J. Schalij, D.E. Atsma

American Journal of Cardiology 2006;97:1326-1331

Effect of intramyocardial injection of autologous bone marrow-derived mononuclear Cells on perfusion, function, and viability in patients with drug-refractory chronic ischemia

S.L.M.A. Beeres, J.J. Bax, P. Dibbets-Schneider, M.P.M. Stokkel, K. Zeppenfeld, W.E. Fibbe, E.E. van der Wall, M.J. Schalij, D.E. Atsma

Journal of Nuclear Medicine 2006;47:574-580

Sustained Effect of autologous bone marrow mononuclear cell injection in patients with refractory angina pectoris and chronic myocardial ischemia: 12-month follow-up results

S.L.M.A. Beeres, J.J. Bax, P. Dibbets-Schneider, M.P.M. Stokkel, W.E. Fibbe, E.E. van der Wall, M.J. Schalij, D.E. Atsma

American Heart Journal 2006;152:684.e11-684.e16

Feasibility of trans-endocardial cell transplantation in chronic ischemia

S.L.M.A. Beeres, J.J. Bax, K. Zeppenfeld, P. Dibbets-Schneider, M.P.M. Stokkel, W.E. Fibbe, E.E. van der Wall, M.J. Schalij, D.E. Atsma

Heart 2007;93:113-114



Electrophysiological and arrhythmogenic effects of intramyocardial bone marrow cell injection in patients with chronic ischemic heart disease

S.L.M.A. Beeres, K. Zeppenfeld, J.J. Bax, P. Dibbets-Schneider, M.P.M. Stokkel, W.E. Fibbe, E.E. van der Wall, D.E. Atsma, M.J. Schalij

Heart Rhythm 2007;4:257-265

Role of imaging in cardiac stem cell therapy

S.L.M.A. Beeres, F.M. Bengel, J. Bartunek, D.E. Atsma, J.M. Hill, M. Vanderheyden, M. Penicka, M.J. Schalij, W. Wijns, J.J. Bax

Journal of the American College of Cardiology 2007;49:1137-1148

Intramyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with chronic myocardial infarction and severe left ventricular dysfunction

S.L.M.A. Beeres, J.J. Bax, P. Dibbets-Schneider, M.P.M. Stokkel, W.E. Fibbe, E.E. van der Wall, M.J. Schalij, D.E. Atsma

American Journal of Cardiology 2007 in press

Effect of intramyocardial bone marrow cell injection on diastolic function in patients with chronic myocardial ischemia

S.L.M.A. Beeres, H.J. Lamb, S.D. Roes, E.R. Holman, T.A.M. Kaandorp, W.E. Fibbe, A. de Roos, E.E. van der Wall, M.J. Schalij, J.J. Bax, D.E. Atsma

Journal of Magnetic Resonance Imaging 2007 in press

Intramyocardial bone marrow cell transplantation and the progression of coronary atherosclerosis in patients with chronic myocardial ischemia

S.L.M.A. Beeres, J.J. Bax, S.D. Roes, H.J. Lamb, W.E. Fibbe, A. de Roos, E.E. van der Wall, M.J. Schalij, D.E. Atsma

Acute Cardiac Care 2007 in press

Cell therapy for ischemic heart disease

S.L.M.A. Beeres, D.E. Atsma, J. van Ramshorst, M.J. Schalij, J.J. Bax

Submitted

The effect of intramyocardial bone marrow cell injection on left ventricular dyssynchrony and global strain

J. van Ramshorst, D.E. Atsma, S.L.M.A. Beeres, S.A. Mollema, N. Ajmone Marsan, E.R. Holman, E.E. van der Wall, M.J. Schalij, J.J. Bax

Submitted





Acknowledgements

222

Acknowledgements

Het onderzoek, dat in dit proefschrift is beschreven, werd uitgevoerd op de afdeling Cardiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Graag wil ik iedereen bedanken die een bijdrage heeft geleverd aan het tot stand komen van dit proefschrift.

Allereerst gaat mijn dank uit naar alle patiënten die bereid waren deel te nemen aan de studies. Daarnaast wil ik de medewerkers van de afdeling Cardiologie bedanken voor de goede sfeer en de steun die ik heb ondervonden. Mijn specifieke dank gaat uit naar de medewerkers van het secretariaat voor hun hulp bij de diverse klusjes en naar het cathkamer personeel voor de bijstand en gezelligheid tijdens de injectieprocedures. De samenwerking met Cindy, Minka en de analisten van het stamcellab heb ik als erg aangenaam ervaren. Petra, Dirk en Stijntje ben ik veel dank verschuldigd voor hun hulp bij het vervaardigen van de vele scans.

Het grootste deel van mijn promotietijd heb ik doorgebracht in “de tuin”. Ik werd hier omringd door tal van fantastische collega’s die wil ik bedanken voor alle vrolijkheid en goede adviezen. Claudia, aanvankelijk samen trainende collega’s, snel veranderd in vriendinnen. Ik ben blij dat jij mijn paranimf wil zijn! Joanne, mijn congres en promotie maatje, het was erg fijn de afgelopen jaren van alles met elkaar te kunnen bespreken. Maureen, dank voor al je gezelligheid, zowel tijdens het keuze co-schap als gedurende de promotietijd. Laurens en Sjoerd, jullie (soms kritische) humor was onmisbaar. Jan, dank voor al je hulp. Ik ben blij dat jij “de honneurs” hebt overgenomen.

Inmiddels hebben mijn werkzaamheden zich verplaatst naar het Rijnland ziekenhuis. Alle stafleden en assistenten van de afdelingen Interne Geneeskunde en Cardiologie wil ik bedanken voor de leerzame en gezellige momenten.

Ook buiten het ziekenhuis zorgden velen voor het in stand houden van een goed promotiemoreel. Kikkert vrienden en vriendinnen, ik hoop dat er nog veel mooie zeilweken en weekenden in Friesland mogen volgen. Frank, lief broertje, wij lijken in veel aspecten op elkaar: samen zeilen, samen skiën: to be continued! Ik vind het geweldig dat ook jij binnen kort zal promoveren: je hebt me bijna ingehaald! Lieve Pap en Mam, het is lastig jullie op de juiste wijze te bedanken in enkele regels. Dank voor jullie onvoorwaardelijke steun en liefde. Ik ben troost op jullie! Lieve Paul, zonder jouw liefde en waardevolle adviezen had ik dit proefschrift nooit kunnen voltooien! And now, up to the horizon...



Curriculum Vitae

Curriculum Vitae

De auteur van dit proefschrift is geboren op 30 september 1979 in Leidschendam. In 1997 behaalde zij het Europees Baccalaureaat aan "de Europese School Brussel I", te Brussel, België, waarna zij startte met de studie Geneeskunde aan de Universiteit Leiden. Tijdens de doctoraalfase was zij werkzaam als student-assistent bij de vakgroep Anatomie en Embryologie (prof. dr. G.J. Maat en prof. dr. H.K. Feirabend). Nadat in 2002 het doctoraal examen "cum laude" werd afgelegd, behaalde zij in januari 2004 "cum laude" het artsexamen. Tijdens deze jaren deed zij onder leiding van dr. P.V. Oemrawsingh wetenschappelijk onderzoek aan de afdeling Cardiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum naar de waarde van vroegtijdige abciximab toediening voorafgaand aan percutane coronaire interventie bij patiënten met een acuut myocard infarct.

Op 1 februari 2004 begon zij aan haar promotieonderzoek aan dezelfde afdeling. Onder begeleiding van prof. dr. M.J. Schalij, prof. dr. J.J. Bax en dr. D.E. Atsma deed zij klinisch wetenschappelijk onderzoek naar de veiligheid, toepasbaarheid en effectiviteit van cardiale beenmergcelinjectie bij patiënten met chronische ischemische hartziekten. De resultaten van dit onderzoek staan beschreven in dit proefschrift. Per 1 februari 2007 werd begonnen met het klinische deel van de opleiding tot cardioloog in het kader waarvan zij werkzaam is op de afdelingen Interne Geneeskunde en Cardiologie van het Rijnland ziekenhuis te Leiderdorp (opleiders dr. F.H.M. Cluitmans resp. dr. C.J.H.J. Kirchhof) en de afdeling Cardiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (opleider prof. dr. E.E. van der Wall).