

# Stammzellen in der Kardiologie: Mythos oder Realität?

Juan F. Iglesias<sup>a</sup>, Maxime Tapponnier<sup>a</sup>, Roger Hullin<sup>a</sup>, Eric Eeckhout<sup>a</sup>, Pierre Vogt<sup>a</sup>, Anthony Mathur<sup>b</sup>, Didier Locca<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Service de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

<sup>b</sup> Department of Cardiology, London Chest Hospital, London, UK

## Quintessenz

- Die regenerative Zelltherapie ist ein vielversprechender Fortschritt in der Behandlung von bisher als irreversibel geltenden kardiovaskulären Erkrankungen wie akutem Myokardinfarkt, chronischer Herzinsuffizienz, dilatativer Kardiomyopathie und auf konventionelle Therapie resistenter Angina pectoris.
- Die klinischen Studien haben aufzeigen können, dass bei einigen sonst nicht behandelbaren kardiovaskulären Erkrankungen die zelluläre Therapie ohne erhöhtes Risiko durchgeführt werden kann.
- Die therapeutische Wirkung ist derzeit zwar noch bescheiden, trotzdem sind die klinischen Studienresultate ermutigend, speziell bei den Patienten, bei denen hauptsächlich die Funktion des linken Ventrikels beeinträchtigt ist.
- Weitere grosse randomisierte Studien mit fundierten klinischen Evaluationskriterien sind nötig, um die regenerative Zelltherapie endgültig zur vollwertigen therapeutischen Alternative in der Kardiologie zu machen.

Die regenerative Therapie stellt einen vielversprechenden Fortschritt in der Behandlung von bisher als irreversibel geltenden kardiovaskulären Erkrankungen dar. Schädigungen des Herzmuskels führen zu Nekrose und Myokardfibrose, was Adaptationsmechanismen (Umbau und Dilatation) nach sich zieht und zu einem fortschreitenden Funktionsverlust des Herzens führt. Dieser Vorgang wurde lange Zeit als endgültig betrachtet, man dachte, dass sich die Zellen des menschlichen Herzens im post-mitotischen Stadium befinden und sich nicht mehr regenerieren können. Die Entdeckung von kardialen Stammzellen (SC) im Herzen, die sich in verschiedene kardiale Zelllinien differenzieren können [1], sowie die Fähigkeit der Knochenmarkstammzellen, sich zu Herzmuskelzellen zu entwickeln [2], haben dazu geführt, dass man das Herz heute als selbstregenerationsfähiges Organ wahrnimmt. Allerdings nimmt die jährliche Regenerationsrate der Kardiomyozyten mit zunehmendem Alter ab, und <50% der Herzmuskelzellen werden im Laufe eines normalen Menschenlebens erneuert [3]. Überdies ist das menschliche Herz, im Gegensatz zu gewissen Tierarten, die bis 20% geschädigtes Myokard regenerieren können [4], nicht in der Lage, einen massiven Zellverlust, der bis zu einer Milliarde Kardiomyozyten gehen kann, vollständig auszugleichen [5]. Mit keiner der heute verfügbaren Therapien kardiovaskulärer Erkrankungen lässt sich das Grundproblem des endgültigen Verlusts von Herzmuskelzellen ganz oder zumindest teilweise beheben. Neu werden deswegen

therapeutische Verfahren zur Stimulation des endogenen Regenerationsprozesses des menschlichen Herzens entwickelt. Im Verlauf des letzten Jahrzehnts gab es eine rasche Umsetzung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in klinische Studien zur Erforschung der Sicherheit und Wirksamkeit von SC bei kardiovaskulären Erkrankungen. In diesem Beitrag möchten wir den gegenwärtigen Wissensstand in der regenerativen Zelltherapie in der Kardiologie zusammenfassen.

## Regenerative Therapie

Regenerative Therapie umfasst die Gesamtheit der biomedizinischen Verfahren – Stimulation endogener Regenerationsmechanismen oder direkte Zufuhr von Zellen – zur Wiederherstellung oder Regeneration von menschlichen Herzzellen nach einer Myokardschädigung. SC besitzen verschiedene Vorteile einer idealen Ersatzzelle für die regenerative Therapie (Tab. 1 ↻), sie sind daher die Hauptquelle der in der Kardiologie verwendeten Zellen. Die zelluläre Therapie nützt die regenerativen Eigenschaften der SC zur Ausbesserung der Myokardschäden, Verbesserung der Herzfunktion und Senkung von Morbidität und Mortalität bei bestimmten Herzkrankungen.

## Stammzellen

### Definition

SC sind undifferenzierte Zellen, die sich von anderen Zellen des Organismus dadurch unterscheiden, dass sie sich nahezu unbegrenzt erneuern und in andere, spezia-

### Glossar

AMI	Akuter Myokardinfarkt
BMC	Mononukleäre Stammzellen aus dem Knochenmark ( <i>Bone Marrow-derived stem Cells</i> )
cEPC	Zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen
CHF	Chronische Herzinsuffizienz
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EPC	Endotheliale Vorläuferzellen ( <i>Endothelial Progenitor Cells</i> )
G-CSF	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
i.c.	intrakoronar
i.m.	intramyokardial
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i> )
SC	Stammzellen



Juan F. Iglesias

lisierte Zellen differenzieren können (Abb. 1 ☑). SC bilden Vorläuferzellen, aus denen sich die reifen, die spezifischen Funktionen der jeweiligen Gewebe und Organe wahrnehmenden Körperzellen entwickeln. In den ersten Stadien der embryonalen und während der fötalen Entwicklung vermehren sich die SC und bilden sämtliche –

differenzierten und undifferenzierten – Zellen des Organismus. Im Erwachsenenalter sind SC seltener, sie tragen dann zur natürlichen Gewebserneuerung und Heilung von Verletzungen bei.

**Tabelle 1**

Eigenschaften der idealen Zelle für die regenerative Therapie.

Regenerationsfähigkeit
Einfache Gewinnung
Einfache Aufbewahrung
Einfache Anwendung
Keine immunologischen Risiken
Kein Risiko der Entwicklung von Tumoren
Keine ethischen Bedenken
Günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis

**Differenzierungspotential**

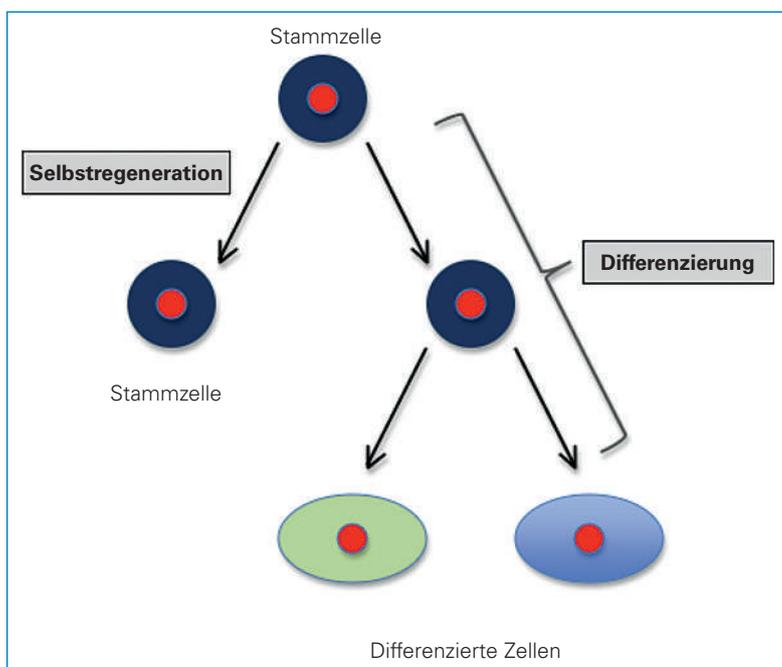
Nicht alle SC haben dasselbe Differenzierungspotential (Tab. 2 ☑). Neue Arbeiten haben gezeigt, dass sich die verschiedensten Zellen aus den SC entwickeln können (Plastizität) [6].

**Arten von Stammzellen**

Für die regenerative Therapie in der Kardiologie wurden verschiedene SC untersucht (Tab. 3 ☑). Embryonale SC sind pluripotent und fähig, sich in Zellen aller drei Keimblätter zu differenzieren und sämtliche Gewebe eines funktionsfähigen Organismus zu bilden. Zwar sind dies die SC mit dem grössten Regenerationspotential, sie sind aber wegen ethischer und technischer Probleme (immunologische und teratogene Risiken) in der klinischen Forschung nur beschränkt einsetzbar. Adulte induzierte pluripotente SC werden durch Reprogrammierung differenzierter somatischer Zellen in einen undifferenzierten pluripotenten Status gewonnen; sie stellen eine ermutigende Alternative dar, denn sie besitzen das gleiche Differenzierungspotential wie embryonale SC, allerdings bestehen Zweifel bezüglich des teratogenen Risikos. Autologe SC sind frei von immunologischen und teratogenen Risiken, sie besitzen aber ein beschränktes Differenzierungspotential. Hauptquelle für SC ist wegen der Vielfalt der dort vorliegenden Ursprungszellen und der einfachen Gewinnung das Knochenmark. Derzeit sind die BMC die in der klinischen Forschung zur regenerativen Herztherapie am besten untersuchten SC.

**Vorgehen bei der Anwendung**

Verschiedene Applikationswege für die SC bei der Zelltherapie sind in der Kardiologie untersucht worden (Abb. 2 ☑). Die i.v. Injektion wurde im Tiermodell intensiv untersucht, beim Menschen jedoch nur in wenigen Studien. Ein limitierender Faktor ist die Tatsache, dass nur rel. wenige SC den beschädigten Bereich erreichen und ein grosser Teil in der peripheren Mikrozirkulation verbleiben. Am häufigsten wird in klinischen Studien die intrakoronare Injektion (i.c.) verwendet, vor allem nach AMI. Bei diesem Applikationsweg ist eine direkte Migration der SC in die vaskularisierten Myokardbereiche möglich, womit eine für das Überleben dieser Zellen günstige Umgebung gewährleistet ist (homing). Allerdings müssen die SC das Gefässsystem verlassen und in die ischämischen Myokardbezirke migrieren, was ein potentielles Risiko einer Obstruktion der koronaren Mikrozirkulation mit sich bringt. Mittels transperikardialer (offen-chirurgisch oder mini-invasiv) oder transendokardialer (perkutan mit Hilfe eines Navigationssystems, NOGA®, welches ein elektromechanisches Mapping des Myokards ermöglicht) Injektion ins Myokard (i.m.) können die SC direkt ins Narbengewebe oder das hibernierende vitale Myokardgewebe eingebracht werden. Eine pharmakologische Mobilisierung der BMC im peripheren Blut mittels Injektionen von Zytokinen wie G-CSF, einem hämatopoetischen Wachstumsfaktor, ist wegen deren



**Abbildung 1**  
Grundlegende Eigenschaften von Stammzellen.

**Tabelle 2**

Differenzierungspotential von Stammzellen.

ZELLART	DIFFERENZIERUNGSPOTENTIAL	BEISPIELE
UNIPOTENT	Zelle, die nur einen Zelltyp hervorbringen kann	Geminale Stammzellen
MULTIPOTENT	Zellen, die nur Zellen eines bestimmten Gewebes hervorbringen können	Hämatopoetische Stammzellen
PLURIPOTENT	Aus Embryo oder künstlich durch Transformation adulter Zellen gewonnene Zellen, die praktisch jeden Zelltyp eines Organismus hervorbringen können	Embryonale Stammzellen
TOTIPOTENT	Nur zu Beginn der Embryogenese vorliegende Zellen, die sämtliche Zelltypen des Organismus hervorbringen können und die Entwicklung eines gesamten Individuums ermöglichen	Zygote

**Tabelle 3**

Im Rahmen der regenerativen Therapie kardialer Erkrankungen untersuchte Arten von Stammzellen.

Allogene Stammzellen	Autologe Stammzellen (adulte Stammzellen)
Embryonale Stammzellen	Induzierte pluripotente Stammzellen
Fötale Kardiomyozyten	Stammzellen aus Fettgewebe
Zellen aus Nabelschnurblut	Kardiale Stammzellen aus dem eigenen Gewebe (Kardiosphären)
	Stammzellen aus Epikard
	Skelettmyoblasten
	Mesenchymale Stammzellen (Muskel, Haut, Fettgewebe)
	Zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen
	Mononukleäre Stammzellen aus dem Knochenmark (BMC):
	– hämatopoetische Stammzellen
	– mesenchymale Stammzellen
	– endotheliale Vorläuferzellen

nichtinvasiven Charakters und ausgezeichneten Sicherheitsprofils eine weitere interessante Alternative, auch wenn der Nutzen dieser Methode weiterhin umstritten ist.

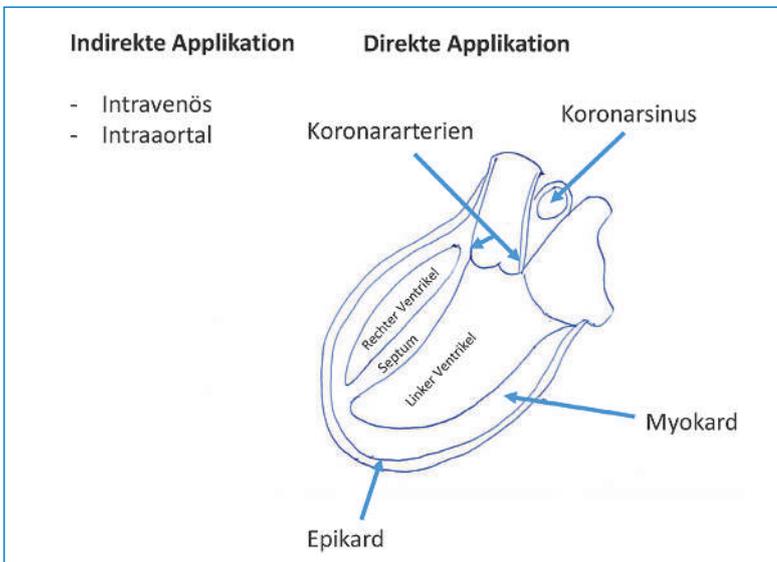
**Wirkungsmechanismus**

Der Wirkungsmechanismus der SC bei der Myokardregeneration ist nach wie vor Gegenstand der Diskussion. Die ursprüngliche Theorie einer direkten Transdifferenzierung der SC in Kardiomyozyten (Kardiomyogenese) und Blutgefässe (Neoangiogenese) wird zunehmend zugunsten anderer potentieller Wirkungsmechanismen in Frage gestellt (Abb. 3). Studien haben gezeigt, dass SC eine breite Palette von Zytokinen sezernieren können [7], das sind Proteine, die lokal auf benachbarte kardiale Zellen einwirken (parakrine Faktoren) und komplexe Zellprozesse regulieren können. Der gegenwärtige Wissensstand geht dahin, dass bei der Behandlung des AMI durch SC hauptsächlich parakrine Mechanismen für die Heilung des Myokards (Reduktion der ischämischen Läsionen und Reperfusion) verantwortlich sind, die zelluläre Transdifferenzierung (Myogenese und Angiogenese) hingegen für die positive Wirkung bei der Behandlung der Herzinsuffizienz die Hauptrolle spielt.

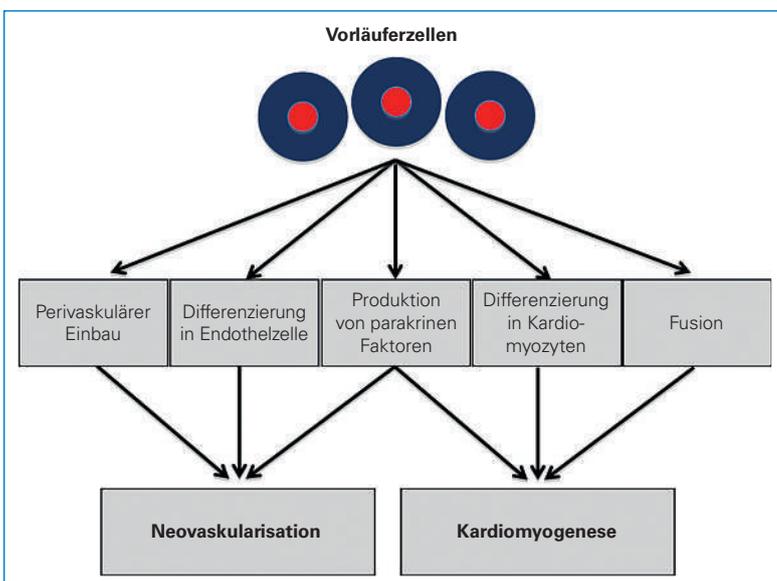
**Akuter Myokardinfarkt (AMI)**

Die Prognose von Patienten mit AMI hat sich in den letzten Jahren mit der Entwicklung der Reperfusionstherapie und besonders der primären Koronarangioplastie deutlich verbessert. Die Mortalität der Patienten, die nach einem AMI eine Dysfunktion des linken Ventrikels entwickeln, ist aber nach wie vor hoch (13% nach 1 Jahr), vor allem weil das menschliche Herz nicht in der Lage ist, das nekrotische Gebiet im Myokard ganz zu regenerieren [8]. Die Fähigkeit der BMC zur Transdifferenzierung in Kardiomyozyten sowie die im Tiermodell beobachtete Verbesserung der LVEF [2] öffneten den Weg für intensive klinische Forschung beim Menschen (Tab. 4, online). In den meisten klinischen Studien wurde die i.c. Applikation der BMC in die für den AMI verantwortliche Arterie nach erfolgreicher Angioplastie untersucht, mit teilweise widersprüchlichen Resultaten aufgrund von unterschiedlichen Methoden (Patientenauswahl, Protokoll betr. Isolation, Vorbereitung, Zeitdauer bis zur Injektion der SC), was die direkte Vergleichbarkeit der Studien erschwert.

Bisher hat noch keine Studie die vielversprechenden Erfolge der Tierversuche hinsichtlich Verbesserung der LVEF, Ausdehnung des AMI und Durchblutung des Myokards eindeutig beim Menschen reproduzieren können [18]. Die Metaanalysen bestätigen die Sicherheit der Anwendung sowie die Wirksamkeit der zellulären Therapie, sie zeigen eine signifikante, wenngleich bescheidene Verbesserung der LVEF (+3%) im Vergleich mit konventioneller Therapie [19]. In der grössten randomisierten Studie zeigt sich unter Injektion von BMC verglichen mit Placebo eine signifikante Verbesserung der globalen (+5%) und regionalen LVEF nach 4 Monaten sowie der MACE nach 12 Monaten, mit signifikant deutlicherem Effekt bei Patienten mit Funktionsstörung des linken



**Abbildung 2**  
Wege zur Verabreichung von Stammzellen.



**Abbildung 3**  
Potentielle Wirkungsmechanismen von Stammzellen.

Ventrikels (+7,5%) [12, 13]. In einer zweiten Studie liessen sich diese Erfolge jedoch trotz signifikanter Verminderung der Ausdehnung des AMI nicht bestätigen [11]. Einige Studien untersuchten verschiedene SC-Populationen bei AMI und fanden, verglichen mit Standardtherapie, bei Behandlung mit den verschiedenen Zellen keine signifikante Verbesserung von LVEF, Volumen des linken Ventrikels, Ausdehnung des AMI sowie MACE [15, 16]. Auch die Wirksamkeit einer Behandlung mit G-CSF wurde in verschiedenen Studien geprüft. Einige randomisierte Studien fanden, verglichen mit Standardtherapie, eine signifikante Verbesserung der LVEF [20], die Metaanalysen konnten jedoch diese günstigen Resultate nicht bestätigen [21], zeigen aber immerhin bei Patienten mit erheblicher Funktionsstörung des linken Ventrikels einen gewissen Nutzen, wenn die Injektion früh erfolgt [22]. Die Wirksamkeit einer Behandlung mit G-CSF, kombiniert mit anderen Zytokinen und/oder lokaler Zufuhr von SC, muss weiter untersucht werden. Die heute verfügbaren Daten lassen vermuten, dass sich die Behandlungsergebnisse bei frühzeitiger Injektion von BMC bereits während der Ischämie- und Reperfusionphase verbessern und den Resultaten der Tierversuche annähern liessen. Allerdings konnte bisher ausser der REPAIR-AMI-Studie [13, 14] keine randomisierte Studie diese Hypothese bestätigen, vermutlich wegen der Wirksamkeit der heutigen Reperfusionstherapie. Zwei kürzlich vorgestellte randomisierte Studien gehen in diese Richtung und zeigen keine signifikante Verbesserung der LVEF, der AMI-Ausdehnung und des Volumens des linken Ventrikels [17]. In der REGENERATE-AMI-Studie wird derzeit die Wirksamkeit einer BMC-Injektion innerhalb von zehn Stunden nach primärer Angioplastie untersucht. Damit sollte sich eine Antwort auf die Frage eines allfälligen Nutzens einer frühzeitigen SC-Injektion finden lassen.

### Chronische Herzinsuffizienz (schweren CHF)

Trotz der neuesten therapeutischen Fortschritte bleibt die Prognose der schweren CHF mit einer Mortalität, die bis 75% nach 5 Jahren gehen kann, ernst. Im Laufe der letzten Jahre ist die regenerative Therapie als therapeutische Möglichkeit zur Verbesserung der Symptome und Prognose von Patienten mit CHF ins Blickfeld gerückt. Klinische Studien haben Sicherheit und klinischen Nutzen der zellulären Therapie trotz bescheidener Verbesserung der LVEF bestätigt (Tab. 5, online [↔](#)). Die mittels NOGA® geführte transdermale Applikation der SC wurde in mehreren randomisierten Studien mit widersprüchlichen Resultaten untersucht [31, 32]. In der grössten Studie zeigte sich unter der Injektion von BMC keine signifikante Verminderung des Durchmessers des linken Ventrikels, im 6-Minuten-Gehtest, noch der Reversibilität der Durchblutungsdefizite am Myokard; dafür aber eine mit der Zahl der zugeführten SC korrelierende signifikante Verbesserung der LVEF (+1%) [32]. Dieser Befund spricht für die Bedeutung bestimmter Subtypen von SC für die Wirkung der zellulären Therapie. Mehrere Placebo-randomisierte Studien sind hierzu unterwegs. In der grössten randomisierten Studie zur

i.c. Anwendung von SC war die zelluläre Therapie mit einer signifikanten Verbesserung der LVEF, der Funktionskapazität und der 5-Jahres-Mortalität assoziiert [30]. Diese Ergebnisse wurden in einer ganz neuen Studie bestätigt; es wurden Patienten, die sich einer chirurgischen Revaskularisation unterziehen mussten, bei dieser Gelegenheit Herz-SC entnommen und später wieder injiziert, und bei diesen Patienten fand man verglichen mit der Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der globalen (+14% nach 12 Monaten) und regionalen LVEF, der Ausdehnung des AMI und der lebenden Myokardmasse [33]. Der Nutzen der zellulären Therapie bleibt auch nach zwei Jahren bestehen und geht mit einer signifikanten Verbesserung der Funktionskapazität einher [17]. Was die Behandlung mit G-CSF allein oder in Kombination mit Injektion von SC bei CHF betrifft, gibt es zwar kleine nichtrandomisierte Studien, die auf einen günstigen Effekt auf LVEF und klinische Symptomatik hinweisen [34], eine randomisierte Studie hingegen gibt es dazu keine. Von der REGENERATE-IHD-Studie erhoffen wir uns nun Antworten dazu. Grosse randomisierte Studien sind wesentlich, damit wir die richtigen SC, die beste Applikationsmethode sowie die geeignetsten Patienten auswählen können.

### Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Die DCM ist nach wie vor wichtigste Ursache einer CHF und weltweit häufigste Indikation für eine Herztransplantation. Sie stellt das gemeinsame Endergebnis der verschiedenen zu Myokardnekrose und -fibrose führenden kardiovaskulären Erkrankungen dar. Ihre Prognose ist mit einer 5-Jahres-Mortalität von 20% nach wie vor ungünstig. Mehrere klinische Studien haben Sicherheit und Nutzen der zellulären Therapie bei DCM nachgewiesen (Tab. 6, online [↔](#)). In der grössten publizierten Studie geht die i.c. Injektion von BMC mit einer Verbesserung der LVEF (+3%), der mikrovaskulären Funktion nach 3 Monaten sowie der Verminderung der NT-proBNP-Werte nach einem Jahr einher [35]. In einer neuen Studie zeigt sich bei i.c. Injektion von SC eine Verbesserung der LVEF, Funktionskapazität, NT-proBNP-Werte, Mortalität sowie Notwendigkeit einer Herztransplantation nach einem Jahr [36]. Kleinere Studien weisen auch auf einen günstigen Effekt einer Behandlung mit G-CSF hin. Die REGENERATE-DCM-Studie sollte eine Antwort auf diese Frage bringen. Für eine Beurteilung der Wirksamkeit der zellulären Therapie auf die Prognose der DCM sind noch grosse randomisierte Studien nötig.

### Refraktäre Angina pectoris

Die zelluläre Therapie weckt neue Hoffnungen bei der Behandlung von Patienten mit auf konventionelle Therapie resistenter Angina pectoris, bei denen eine koronare Revaskularisation nicht in Frage kommt (Tab. 7, online [↔](#)). Präklinische Studien haben gezeigt, dass BMC die Bildung neuer Gefässe im ischämischen Myokard stimulieren können [42]. Verglichen mit Placebo ist die i.m. Applikation von BMC mit einer signifikanten Verbes-

serung der globalen LVEF, Myokarddurchblutung, Häufigkeit anginöser Episoden, Funktionskapazität sowie Lebensqualität assoziiert [37–39, 41]. Widersprüchlich sind die Resultate der Studien allerdings, was eine eventuelle Verbesserung der Stadien der Angina anbelangt. In einer grossen randomisierten Studie ging die i.c. Behandlung mit BMC verglichen mit Placebo mit einer signifikanten Verringerung der Anfallshäufigkeit und Verbesserung der Myokarddurchblutung einher [40]. Trotz dieser ermutigenden Resultate braucht es weitere grossangelegte randomisierte Studien, um die Langzeiteffekte der zellulären Therapie beurteilen zu können.

### Heutige Grenzen und Zukunftsperspektiven

Die rasche Translation der Grundlagenforschung in die klinische Forschung beim Menschen liess Grenzen der zellulären Therapie sichtbar werden, in erster Linie aufgrund des Fehlens standardisierter Studienprotokolle. Typ, Anzahl, Protokolle zur Isolation und Präparation, Art und Weise der und Zeitspanne bis zur Verabreichung der SC sind immer noch Gegenstand der Diskussion in der Literatur. Es braucht ein besseres Verständnis über Wirkungsmechanismen, Einfluss der verwendeten Zytokine und Wechselwirkungen zwischen SC und dem umliegenden Myokard, um eine bessere Aufnahme im Körper und ein besseres Homing der SC zu erreichen, denn hier liegt derzeit eines der Haupthindernisse für bessere klinische Erfolge. Unerlässlich ist eine bessere Patientenauswahl, um weitere Studien gezielt auf Hochrisikopatienten (Dysfunktion des linken Ventrikels, ausgedehnter AMI) ausrichten zu können, wo offenbar ein grösserer klinischer Nutzen erwartet werden kann. Bestimmte Faktoren (Alter, Diabetes, CHI) haben anscheinend einen ungünstigen Einfluss auf die Wirkung der injizierten SC.

Die laufenden grossen randomisierten doppelblinden klinischen Studien sollten in naher Zukunft Klarheit zu den derzeitigen Problemen in der zellulären Therapie bringen.

### Schlussfolgerung

Die regenerative Therapie bedeutet einen vielversprechenden Fortschritt bei der Behandlung von als irreversibel geltenden kardiovaskulären Erkrankungen ohne andere therapeutische Möglichkeiten. Zwar ist der klinische Nutzen derzeit noch bescheiden und liegt weit unter den durch die Tierversuche geweckten Erwartungen, trotzdem sind die Studienresultate ermutigend, speziell bei Hochrisikopatienten. Translationale Forschung, die eine enge Partnerschaft zwischen Grundlagenforschung und klinischer Medizin schafft, ist dringend, um die gegenwärtigen Grenzen bei der zellulären Therapie zu überwinden und den Patientennutzen zu verbessern. Grossangelegte randomisierte Studien mit klinischen Auswertungskriterien und langdauerndem Follow-up sind nötig, damit die zelluläre Therapie zur vollwertigen Behandlungsalternative bei kardiovaskulären Erkrankungen werden kann.

---

#### Korrespondenz:

Dr. med. Juan F. Iglesias und Dr. med. Didier Locca  
Service de Cardiologie  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne  
[Juan-Fernando.Iglesias\[at\]chuv.ch](mailto:Juan-Fernando.Iglesias[at]chuv.ch)  
[Didier.Locca\[at\]chuv.ch](mailto:Didier.Locca[at]chuv.ch)

Die vollständige nummerierte Referenzliste sowie Tabellen 4 bis 7 finden sich unter: [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).