

Journal für
Kardiologie

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Gentherapie bei kardiovaskulären
Erkrankungen**

Stegmann TJ, Hoppert T

*Journal für Kardiologie 2000; 7
(7-8), 292-295*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH

Verlag für Medizin und Wirtschaft

A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Gentherapie bei kardiovaskulären Erkrankungen*

Th. J. Stegmann, Th. Hoppert

Ziele der aktuellen Behandlungsmethoden der koronaren Herzkrankheit sind eine Minimierung des Infarktrisikos und eine Reduktion der Symptome; dies wird erreicht durch Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfes, durch Prävention einer weiteren Progression der Erkrankung und durch eine Verbesserung der koronaren Durchblutung sowohl medikamentös als auch mechanisch durch PTCA und Bypasschirurgie. Die Gentherapie der koronaren Herzkrankheit, insbesondere die Gentherapie mit Verwendung sogenannter angiogenetisch wirksamer Wachstumsfaktoren, hat sich in jüngster Zeit zu einer neuen potentiellen Behandlungsmethode bei kardiovaskulären Erkrankungen entwickelt. Nach umfangreichen experimentellen Untersuchungen zur Wirksamkeit angiogener Wachstumsfaktoren wurden in jüngster Zeit die ersten klinischen Studien durchgeführt, die diese neue Behandlungsmethode bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und bei koronarer Herzkrankheit (KHK) anwandten. Die Polypeptide Fibroblast Growth Factor (FGF) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) scheinen einen besonders starken Effekt hinsichtlich der Induktion einer Neoangiogenese in hypoxischen oder ischämischen Geweben zu haben. Die erste klinische Studie bei Patienten mit KHK setzte FGF-1 als zusätzliche Maßnahme im Rahmen der Bypasschirurgie ein; in dieser Studie konnte eine um das dreifache erhöhte kapilläre Dichte im Bereich der intramyokardialen Applikation des Wachstumsfaktors nachgewiesen werden. Die Induktion der Neoangiogenese durch humane angiogenetische Wachstumsfaktoren stellt – neben medikamentöser Therapie, PTCA und Bypasschirurgie – eine neue Therapiemodalität für die koronare Herzkrankheit dar, insbesondere bei solchen pathologischen Befunden, bei denen herkömmliche Therapieverfahren nicht oder nicht ausreichend wirksam sind.

Currently available approaches for treating human coronary heart disease aim to relieve symptoms and the risk of myocardial infarction either by reducing myocardial oxygen demand, preventing further disease progression, restoring coronary blood flow pharmacologically or mechanically, or bypassing the stenotic lesions and obstructed coronary artery segments. Gene therapy, especially using angiogenic growth factors, has emerged recently as a potential new treatment for cardiovascular disease. Following extensive experimental research on angiogenic growth factors, the first clinical studies on patients with coronary heart disease and peripheral vascular lesions have been performed. The polypeptides fibroblast growth factor (FGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) appear to be particularly effective in initiating neovascularisation (neo-angiogenesis) in hypoxic or ischaemic tissues. The first clinical study on patients with coronary heart disease treated by local intramyocardial injection of FGF-1 showed a 3-fold increase of capillary density mediated by the growth factor. Angiogenic therapy of the human myocardium introduces a new modality of treatment for coronary heart disease in terms of regulation of blood vessel growth. Beyond drug therapy, angioplasty and bypass surgery, this new approach may evolve into a fourth principle of treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. **J Kardiol 2000; 7: 292–295.**

Als Standardverfahren zur Behandlung der therapieresistenten, medikamentös nicht beherrschbaren, koronaren Herzkrankheit sind die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) einschließlich ihrer Modifikationen (Laser, Stent etc.) sowie die koronare Bypasschirurgie (CABG) weltweit etabliert. Eine signifikante Anzahl der Patienten mit koronarer Herzkrankheit weist jedoch ein Muster der Koronarsklerose auf, das auch die Gefäßperipherie in den Krankheitsprozess der Koronarsklerose involviert; gerade diese peripheren Läsionen sind weder einer PTCA noch einer operativen Koronarrevaskularisierung gut zugänglich.

Während die Bedeutung der Blutgefäßbildung und -entwicklung – d. h. Angiogenese – im Rahmen des Tumorgeschehens gut bekannt und erforscht ist [1–4], hat erst in jüngster Zeit die Anwendung des Prinzips der Neoangiogenese zur Behandlung von Hypoxien und Ischämien wissenschaftliche Beachtung und Interesse gefunden. Basierend auf neueren experimentellen Forschungen [5–11] und den ersten, jüngst durchgeführten klinischen Anwendungen des Prinzips der Induktion der Neoangiogenese bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und bei koronarer Herzkrankheit [12–18], ist die klinische Forschung und Evaluierung des Prinzips der Neoangiogenese heute aktuell in den Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses gerückt.

Angiogenetische Wachstumsfaktoren

In ausgereiften Blutgefäßen im erwachsenen Organismus befinden sich die Endothelzellen in einem ruhenden, nicht-proliferativen Status; erst spezielle Situationen, wie z. B. Entzündung, Trauma, Hypoxie oder Ischämie, sind in der Lage, den Prozeß der Angiogenese zu stimulieren.

Diese Bildung neuer Gefäße kann als eine Summe verschiedener, aufeinanderfolgender Schritte verstanden werden: Auflösung der Matrix der Basalmembran; Wanderung, Proliferation und erneute Verbindung von Endothelzellen; Formation eines neuen, dreidimensionalen „Gefäß-Schlauches“ mit Herstellung von Verbindungen zum bereits bestehenden Gefäß-Verbund. Für eine Neoangiogenese von Gefäßen, die größer als Kapillaren sind, müssen zusätzlich Myozyten der glatten Gefäßwandmuskulatur einwachsen und eine feste Verbindung zur Matrix der neuen Gefäßwand eingehen. Modifikationen und Veränderungen dieser verschiedenen Stadien der Angiogenese können auftreten, und sind essentiell verbunden mit der Wirkung von (angiogenetischen) Wachstumsfaktoren und ihren Rezeptoren auf der Endothelzellmembran [2, 19, 20].

Von der großen Zahl der im Organismus vorkommenden Wachstumsfaktoren und Cytokinen, die in der Lage sind, die verschiedenen Prozesse der Angiogenese zu beeinflussen, sind insbesondere die Wachstumsfaktoren FGF (Fibroblast Growth Factor) und VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) in der Vergangenheit umfangreich untersucht worden; sie sind bekannt als potente, mitogen wirksame Faktoren der Endothelzellen (Tabelle 1) [2, 6–9, 21, 22]. FGF und VEGF sind Heparin-bindende Glykoproteine, die jeweils eine Gruppe von Subtypen beinhalten: 16 bis 18 kDa Einketten-Peptide für FGF, 34 bis 46 kDa Glykoproteine für VEGF [2, 4, 11, 21, 23]. Rezeptoren mit höchster Affinität zu diesen Wachstumsfaktoren befinden sich auf der Oberfläche der Endothelzellmembranen [1, 2, 4, 11, 21]. Vielfach experimentell belegt ist weiter die Tatsache, daß es zu einer raschen Abnahme der FGF-/VEGF-Rezeptoren durch ein Besetzen eben dieser Rezeptoren kommt; dieser Vorgang wiederum ist dann Vorausset-

*Nach einem Vortrag, gehalten auf dem Kongreß „Kardiologie 2000“ der Universität Innsbruck, am 17. März 2000

Aus der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Klinikum Fulda, Deutschland

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas J. Stegmann, Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Klinikum Fulda, Pacelliallee 4, D-36043 Fulda, e-mail: heart.stegmann@klinikum-fulda.de

zung für die Initiierung der DNS-Synthese der Wachstumsfaktoren [2, 11]. Die lokale und/oder systemische Applikation von rekombinanten FGF- oder VEGF-Proteinen verstärkt die Entwicklung von Kollateralgefäßen – und verbessert die arterielle Perfusion in experimentellen Modellen einer peripheren oder myokardialen Ischämie [5, 8, 9, 23, 24].

Die Tatsache, daß FGF Heparin und heparinähnliche Komponenten der extrazellulären Matrix bindet, ermöglicht eine Verbindung der Wachstumsfaktoren mit den entsprechenden Rezeptoren der Oberfläche von Endothelzellen und glatten Muskelzellen. FGF-1 (FGF- α , sauer) wie auch FGF-2 (FGF- β , basisch) sind in der Lage – neben ihren mitogenen Eigenschaften – auch die Produktion verschiedener Proteasen in der Endothelzelle zu stimulieren, einschließlich z. B. Plasminogen-Activator und Kollagenase, die die extrazelluläre Matrix auflösen können [2, 4, 10, 22]. Neben ihrer Bedeutung für die embryonale Entwicklung des Gefäßsystems werden die Wachstumsfaktoren FGF und VEGF, sowie auch ihre Rezeptoren, von den Endothelzellen der Kapillaren als Antwort auf pathologische Bedingungen im Gewebe exprimiert. Auch die Bildung von Rezeptoren für FGF und VEGF variiert in Abhängigkeit vom Gefäßbett: Im normalen Myokard findet keine oder nur eine geringe Bildung dieser Rezeptoren statt. Allerdings ist nachgewiesen, daß insbesondere ein Abfall des pO_2 in der Lage ist, die Bildung sowohl von FGF und VEGF als auch ihrer Rezeptoren zu initiieren; darüber hinaus kommt es unter den Bedingungen der Hypoxie zu einer Proliferation von Endothelzellen [4, 6, 10, 19].

Therapeutische Neoangiogenese

Nach anti-angiogenetischer Therapie, speziell im Zusammenhang mit modernen Versuchen der Tumorbehandlung, und neben dem Bereich prognostischer Marker bei Tumorpatienten ist das angiogenetische Therapieprinzip die neueste Form eines Transfers der Angiogenese-Forschung in die Klinik. Die erste Angiogenese-Therapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit bestand in der Applikation von VEGF durch Gentransfer (Plasmid-DNS) bei Patienten mit kritischer Unterschenkel-Ischämie [12, 13, 15]. Dabei wurde die Plasmid-DNS, die den Wachstumsfaktor VEGF kodierte, direkt in den Muskel der ischämischen Extremitäten injiziert. Als Effekte dieser Maßnahme konnten folgende Beobachtungen gemacht werden: erhöhte Serumwerte für VEGF, verbesserte Hämodynamik, angiographischer Nachweis einer verbesserten Kollateralisierung, verminderte Ruheschmerzen, verbesserte Heilung von ischämischen Ulzerationen und der

Nachweis von proliferierenden Endothelzellen in Gewebentnahmen [15]. Trotz einer grundsätzlich geringeren Transfektionsrate bei Gentherapie ohne Anwesenheit eines viralen Vektors scheint der direkte intramuskuläre Gentransfer von Plasmid-DNS das Wachstum von Kollateralgefäßen effektiv zu stimulieren. Als möglicher Nachteil dieser Methodik, auch im Zusammenhang mit der Wirkung des VEGF, fanden sich bei einzelnen Patienten nicht nur Ödeme in der betroffenen Extremität, sondern auch auf der Gegenseite – möglicherweise Ergebnis des erhöhten VEGF-Serumspiegels in der gesamten Zirkulation; die Neubildung von Kollateralgefäßen jedoch war begrenzt auf die ischämische und behandelte Extremität, und war in keinem anderen Organ nachweisbar [15]. Dies reflektiert einerseits die kurze Halbwertszeit von VEGF in der Zirkulation, andererseits auch die erhöhte Aktivität der für VEGF spezifischen Rezeptoren der Endothelzellen des ischämischen Gewebes [25].

Die weltweit erste therapeutische Anwendung der Induktion der Neoangiogenese bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurde von unserer Arbeitsgruppe 1998 berichtet [14, 26, 27]. Nach Produktion und umfangreicher Testung des rekombinanten humanen Fibroblast Growth Factor-1 (FGF-1, auch acidic Fibroblast Growth Factor) führten wir eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie durch, die 40 Patienten mit koronarer Herzkrankheit einschloß, die sich einer operativen Koronarrevaskularisierung unterziehen mußten. Bei 20 Patienten mit koronarer 3-Gefäßerkrankung, die operativ mittels IMA-Bypass und venösen Grafts versorgt wurden, wurde FGF-1 in Kombination mit Heparin und Fibrin-Kleber intramyokardial appliziert im Bereich der linksventrikulären Vorderwand, in enger Nachbarschaft zur IMA-LAD-Anastomose, während der offenen Herzoperation. Als Kontrolle dienten 20 Patienten, bei denen Hitze-deaktivierter FGF-1 in identischer Weise während der Operation injiziert wurde. Mittels intraarterieller DSA des IMA-Bypasses zwölf Wochen nach angiogenetischer Therapie konnte eine koronare Neovaskularisierung im Applikationsbereich nachgewiesen werden, wobei neugebildete Gefäße periphere Seitenaststenosen oder -verschlüsse der LAD mittels eines neuen kapillären Netzes überbrückten (Abbildung 1). Bei identischem Ausgangsbefund konnte eine solche Neovaskularisierung bei den Kontroll-Patienten nicht nachgewiesen werden. Mittels computergestützter Grauwertanalyse konnte das Ausmaß der Neoangiogenese in der Therapiegruppe auf das Dreifache im Vergleich zu den Kontroll-Patienten bestimmt werden [14, 18] (Abbildung 2).

Tabelle 1: Angiogenetische Wachstumsfaktoren und ihr Vorkommen im menschlichen Organismus

Wachstumsfaktor	Endothelzellrezeptor	Vorkommen im Gewebe
FGF-1 (α FGF)	FGFR-1, 2, 3, 4	Gehirn, Herz, Niere, Retina etc.
FGF-2 (β FGF)	FGFR-1, 2	Gehirn, Herz, Niere, Retina, Plazenta, Hoden etc.
FGF-4	FGFR-1, 2	Embryonales Gewebe
VEGF-A	VEGFR-1 (alt-1) (fms) VEGFR-2 kdr/flb-1	Hypophyse, Monozyten, Herz, Lunge etc.
VEGF-B	unbekannt	Herz, Skelettmuskel, Pankreas etc.
VEGF-C	flt-4 (VEGFR-3/-2)	Herz, Plazenta, Ovar etc.

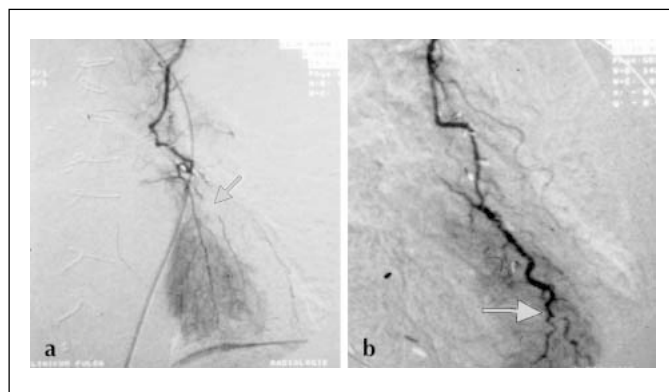


Abbildung 1: FGF-1 induzierte Neoangiogenese: 1a) Neovaskularisation eines verschlossenen Diagonalastes, 1b) Neovaskularisation eines peripheren LAD-Verschlusses

In einer zweiten klinischen Studie (Fulda, St. 121/98), die 20 Patienten einschloß, wurde FGF-1 als alleinige Therapie eingesetzt; sämtliche dieser Patienten hatten eine schwere diffuse koronare Herzkrankheit, waren in der Regel mehrfach bypassoperiert und/oder mittels PTCA behandelt, und wiesen klinisch eine stabile Angina pectoris auf. Präoperativ wurde bei allen Patienten das ischämische Myokardareal identifiziert, in das dann nach Mini-thorakotomie FGF-1 in einer Dosis von 0,01 mg/kg Körpergewicht intramyokardial injiziert wurde. Die Ergebnisse dieser zweiten Fuldaer Studie erbrachten zusammenfassend folgende Befunde [27, 28]: Bei 19 Patienten konnte szintigraphisch eine verbesserte Perfusion des behandelten Myokardareales nachgewiesen werden, 1 Patient entwickelte postoperativ einen konservativ beherrschbaren Perikarderguß; alle Patienten zeigten 12 Wochen nach FGF-1-Applikation eine verbesserte Leistungsfähigkeit im Belastungs-Test; bei allen Patienten konnte die Dosis der antianginösen Therapie reduziert werden; angiographisch zeigte sich in der Grauwertanalyse eine Zunahme der Gefäßdicke postoperativ um den Faktor 3 im Vergleich zu präoperativ. Ähnliche Phase-1-Studien wurden in jüngster Zeit auch unter Anwendung von FGF-2 (basic) und mittels Applikation von Adenovirus-vermitteltem Gentransfer für VEGF bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit durchgeführt [29, 30]. In einer weiteren Studie bei 8 Patienten [16] wurden während der Bypassoperation Heparin-Alginat-Microspheres epikardial implantiert, die mit 1 oder 10 µg FGF-2 beschichtet waren; bei 3 Patienten konnte eine eindeutige Verbesserung der myokardialen Perfusion im nicht operativ revaskularisierten Myokard nachgewiesen werden, 7 Patienten zeigten echokardiographisch eine verbesserte linksventrikuläre Pumpfunktion [16].

Schlußfolgerungen

Die Induktion einer Neo-Vaskularisierung durch angiogenetische Wachstumsfaktoren bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zeigt heute vielversprechende Ansätze; insbesondere bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder koronarer Herzkrankheit, die konventionellen Therapiemethoden nicht (mehr) zugänglich sind, kann diese neue Technik eine neue Therapieoption sein. Die weltweite wissenschaftliche Forschung richtet sich im Hinblick auf die Induktion einer Neo-

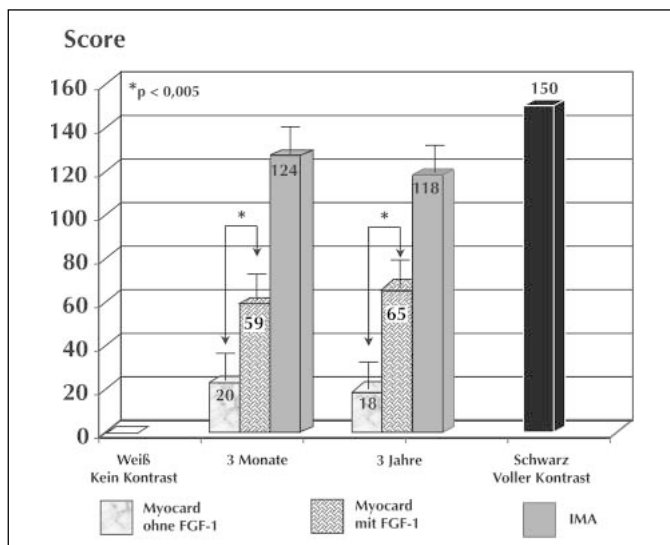


Abbildung 2: Digitale Grauwert-Analyse: Vergleich der 3-Monats- und 3-Jahresergebnisse nach FGF-1-Therapie. FGF = Fibroblast Growth Factor 1, IMA = A. thoracica interna

angiogenese z. Z. insbesondere auf die Erprobung der angiogenetischen Wachstumsfaktoren FGF-1, FGF-2 und VEGF; bis heute haben die Arbeitsgruppen von Isner [13, 15], Simons [16, 30], Rosengart [29] und Stegmann [14, 26–28] über erste klinische Ergebnisse nach angiogenetischer Therapie berichtet: VEGF als Therapeutikum bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und koronarer Herzkrankheit, FGF bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Welcher Wachstumsfaktor unter dem Aspekt der besten angiogenetischen Effektivität Vorteile bietet wird, ist z. Z. noch offen.

Aus der Sicht unserer Arbeitsgruppe können wir folgendes schlußfolgern: Der angiogenetische Effekt nach intramyokardialer Applikation von FGF-1 ist streng lokalisiert; der angiogenetische Effekt ist dauerhaft nachweisbar, auch über Jahre (Abbildung 3); es besteht kein Hinweis auf onkogene oder andere Nebenwirkungen nach Applikation von humanem FGF-1; es kommt zu einer lokalen Verbesserung der myokardialen Perfusion – und darüber hinaus zu einer funktionellen Verbesserung des Myokards; es besteht aus unserer Sicht keine zwingende Notwendigkeit für einen intramyokardialen Gentransfer oder Adenovirus-vermittelten Gentransfer in die Myokardzelle, da der Wirkstoff selbst, der angiogenetisch wirksame Wachstumsfaktor, direkt intramyokardial appliziert werden kann.

Als mögliche Indikationen für die Anwendung des Prinzips der Induktion einer Neoangiogenese durch humane angiogenetische Wachstumsfaktoren (Tabelle 2) sehen wir a) die zusätzliche Behandlung mit Wachstumsfaktoren im Rahmen der Bypassoperation, oder b) die singuläre Therapie bei diffuser Koronarsklerose, die einer Behandlung mittels interventioneller Techniken oder Bypasschirurgie nicht zugänglich ist.

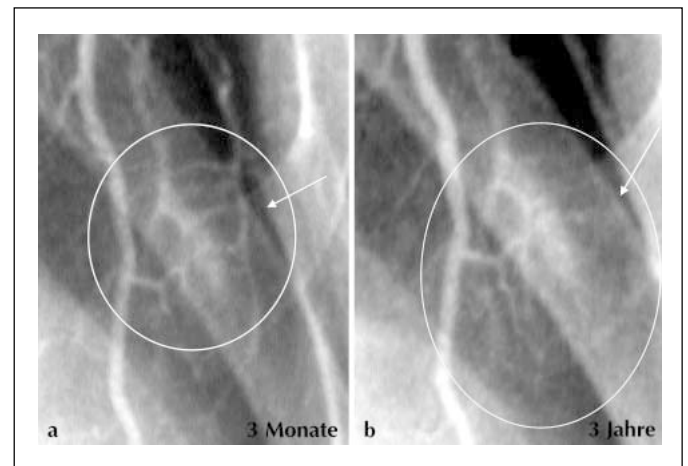


Abbildung 3: Angiographischer Befund 3 Monate (a) und 3 Jahre (b) nach FGF-1-Therapie. Konstante Neoangiogenese im Langzeitverlauf

Tabelle 2: Potentielle Indikationen zur Anwendung humaner angiogenetischer Wachstumsfaktoren

Induktion der Neoangiogenese

- Grundsätzlich neue Therapieform zusätzlich zu:
 - medikamentöser Therapie
 - interventionellen Verfahren, PTCA, Stent
 - koronarer Bypasschirurgie
- Mögliche Indikationen:
 - Zusätzliche Maßnahme i.R. der chirurgischen Koronarrevaskularisierung (speziell in Fällen mit zusätzlichen peripheren Stenosen)
 - Diffuse Koronarsklerose ohne Option für PTCA oder Bypasschirurgie

Literatur:

1. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235: 442–7.
2. Burgess WH, Maciag T. The heparin-binding (fibroblast) growth factor family of proteins. *Ann Rev Biochem* 1989; 58: 575–606.
3. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182–6.
4. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992; 267: 10931–4.
5. Banai S, Jaklitsch M, Casscells W et al. Effects of acidic fibroblast growth factor on normal and ischemic myocardium. *Circ Res* 1991; 69: 76–85.
6. Yangisawa-Miwa A, Uchida Y, Nakamura F et al. Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor. *Science* 1992; 257: 1401–2.
7. Battler A, Scheinowitz M, Bor A et al. Intracoronary injection of basic fibroblast growth factor enhances angiogenesis in infarcted swine myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 2001–6.
8. Banai S, Shweiki D, Pinson A et al. Up-regulation of vascular endothelial growth factor expression induced myocardial ischemia: implications for coronary angiogenesis. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1176–9.
9. Pearlman J, Hibberd M, Chuang M et al. Magnetic resonance mapping demonstrates benefits of VEGF-induced myocardial angiogenesis. *Nature Med* 1995; 1: 1085–9.
10. Sellke F, Li J, Stamler A et al. Angiogenesis induced by acidic fibroblast growth factor as an alternative method of revascularisation for chronic myocardial ischemia. *Surgery* 1996; 120: 182–8.
11. Mack C, Magovern C, Budenbender K et al. Salvage angiogenesis induced by adenovirus-mediated gene transfer of vascular endothelial growth factor protects against ischemic vascular occlusion. *J Vasc Surg* 1998; 27: 699–709.
12. Isner JM, Walsh K, Symes J et al. Arterial gene therapy for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral vascular disease. *Circulation* 1995; 91: 2687–92.
13. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF₁₆₅ in patient with ischaemic limb. *Lancet* 1996; 348: 370–4.
14. Schumacher B, Pecher P, v. Specht BU, Stegmann TH. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: first clinical results of a new treatment of coronary heart disease. *Circulation* 1998; 97: 645–50.
15. Baumgartner I, Pieczek A, Manor O et al. Constitutive expression of phVEGF₁₆₅ after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 1998; 97: 1114–23.
16. Sellke FW, Laham RJ, Edelman ER et al. Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor: technique and early results. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1540–4.
17. Schumacher B, Pecher P, v. Specht BU, Stegmann TH. The stimulation of neoangiogenesis in the ischemic heart by the human growth factor FGF. *J Cardiovasc Surg* 1998; 39: 445–53.
18. Schumacher B, Pecher P, v. Specht BU, Stegmann TH. The stimulation of neoangiogenesis in the ischemic human heart by the growth factor FGF: first clinical results. *J Cardiovasc Surg* 1998; 39: 783–9.
19. Ware JA, Simons M. Angiogenesis in ischemic heart disease. *Nature Med* 1997; 3: 158–64.
20. Rekhter MD, Simari RD, Work CW et al. Gene transfer into normal and atherosclerotic human blood vessels. *Circ Res* 1998; 82: 1243–52.
21. Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1757–63.
22. Nabel EG, Yang ZY, Plautz G et al. Recombinant fibroblast growth factor-1 promotes intimal hyperplasia and angiogenesis in arteries in vivo. *Nature* 1993; 362: 844–6.
23. Thomas KA. Vascular endothelial growth factor, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chem* 1996; 271: 603–6.
24. Waltenberger J, Mayr U, Pentz S, Hombach V. Functional upregulation of the vascular endothelial growth factor receptor KDR by hypoxia. *Circulation* 1996; 94: 1647–54.
25. Folkman J. Therapeutic angiogenesis in ischemic limbs (Editorial). *Circulation* 1998; 97: 1108–10.
26. Stegmann Th J, Hoppert TH. Combined local angiogenesis and surgical revascularization for coronary artery disease. *Curr Intervent Cardiol Reports* 1999; 1: 172–8.
27. Stegmann Th J. New approaches to coronary heart disease. Induction of neovascularization by growth factors. *BioDrugs* 1999; 11: 301–8.
28. Stegmann Th J. Intramyocardial injection of acidic fibroblast growth factor: adjunct to bypass surgery and monotherapy for coronary heart disease. In: Karnowski R, Epstein SE, Leon MB (eds.) *Handbook of Myocardial Revascularization and Angiogenesis*. M. Dunitz Ltd., London, 2000; 201–14.
29. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, Sanborn TA, Parikh M, Bergman GW, Hachamovitch R, Szula M, Kligfield PD, Obin PM, Halm RT, Devereux RB, Post MR, Hackett NR, Foster T, Grasso TM, Lesser ML, Isom OW, Crystal RG. Angiogenesis gene therapy. *Circulation* 1999; 100: 468–74.
30. Laham RJ, Sellke FW, Edelman ER, Pearlman JD, Ware JA, Brown DL, Gold JP, Simons M. Local perivascular delivery of basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery. *Circulation* 1999; 100: 1865–71.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 10 Ausgaben) zum
Preis von € 60,- (Stand 1.1.2005)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pacherneegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

