

(19)



REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(10) Nummer: **AT 408 314 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1635/99
(22) Anmeldetag: 24.09.1999
(42) Beginn der Patentdauer: 15.03.2001
(45) Ausgabetag: 25.10.2001

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/55**
A61K 31/75

(56) Entgegenhaltungen:
EP 0153858A2
FORTH, HENSCHLER, RUMMEL, STARKE; "ALLG.
U. SPEZ. PHARMAKOLOGIE U. TOXIKOLOGIE
RABINOWITZ, AM. J. THER., NOV.-DEZ. 1997
4(11-12)
WIMMER, JPN. HEART J., MAI 1999, 40(3)
MEYER J., ANESTH. ANALG., APRIL 1998, 86(4)
STERLING, LIVER TRANSPL. SURG., SEPT. 1998,
4(5)
IWATA, J. GASTROENTEROL. HEPATOL., JULI
1999, 14(7)

(73) Patentinhaber:
MEHRABI MOHAMMAD REZA DR.
A-1160 WIEN (AT).
(72) Erfinder:
MEHRABI MOHAMMAD REZA DR.
WIEN (AT).

(54) VERWENDUNG VON ALPROSTADIL (PROSTAGLANDIN E1) ZUR HERSTELLUNG EINES
ARZNEIMITTELS FÜR ANGIOGENESE

(57) Beschrieben wird die Verwendung von Alprostadil zur
Herstellung eines Arzneimittels für die Angiogenese.

AT 408 314 B

Die Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von Alprostadil zur Herstellung eines Arzneimittels für Angioneogenese.

Cardiomyopathie (CMP) ist eine Krankheit, die zur Vergrößerung des Herzmuskels und zu Herzmuskelschwäche führt. Auf Grund der Herzmuskelschwäche kommt es zu einer verminderten Pumpfunktion und Auswurfaktion des Herzens. Die Pathogenese der dilatativen Cardiomyopathie ist nach wie vor unbekannt. Die ischämische Cardiomyopathie kann auf Myokardinfarkt(e) zurückzuführen sein, da die abgestorbenen Herzmuskelareale durch Bindegewebe ersetzt werden. Dieser Herzmuskeleratz aus Bindegewebe kann jedoch keine kardialen Funktionen ausführen. In Folge kommt es zu einer Reduzierung der Herzmuskelfunktion und zur Wasseransammlung in der Lunge und in den unteren Extremitäten. Die Folgen sind starke Atemnot, Unbelastbarkeit und Müdigkeit.

Die Diagnose dieser Krankheit besteht auf Grund der Herzmuskelschwäche aus der typischen klinischen Symptomatik wie allgemeine Schwäche, körperliche Unbelastbarkeit, Atemnot unter Belastung und in Ruhe, rezidivierendem Lungenödem sowie Verschlechterung der Laborparameter mit pathologischem Anstieg der Nieren- und Leberparameter und einem gestörten Elektrolythaushalt. Echokardiographisch zeigt sich ein vergrößertes Herz mit reduziertem Auswurf sowie ein inhomogenes Kontraktionsmuster. Patienten mit dilatativer CMP haben anamnestisch keinen Myokardinfarkt und bei der Koronarangiographie wird keine (wirksame) Koronarsklerose festgestellt.

Alprostadil (PGE₁) ist ein Medikament, das ursprünglich wegen seines guten vasodilatatorischen Effekts bei der Behandlung von Neugeborenen mit (anatomischen) kardiopulmonalen Missbildungen Verwendung fand. Weiterer eingeschränkter Einsatz von Alprostadil (PGE₁) ist die chronisch-erektile Dysfunktion.

In der EP 0 153 858 A2 wird die Verwendung von Prostaglandinen (darunter auch Prostaglandin E₁) zur Behandlung von multiplen Organschäden, akuten respiratorischem Distress-Syndrom (ARDS; Schocklunge), Schocktrauma oder Sepsis beschrieben.

Forth et al. ("Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie", 7. Aufl. (1996), S.344, Spalte 1, 2. Absatz) geben ausschließlich den bekannten vasodilatatorischen Effekt von Prostaglandin E₁ wieder, in dem die hämodynamischen Parameter zu dieser bislang einzigen arzneimittelrechtlich zugelassenen Indikation beschrieben sind.

Rabinowitz et al. (Am.j.Ther. 4 (11/12) (1997), S.353-358) beschreiben die hämodynamische Wirkung von Prostaglandin E₁ auf Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit stabiler und instabiler Angina Pectoris, die einer Intervention mit PTCA (Herzkatheter mit Ballondilatation) oder Bypass-Operation unterzogen wurden oder einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten. Weiters wird eine Erhöhung der Hauttemperatur nach der Anwendung von Prostaglandin E₁ bei Patienten mit peripher arterieller Verschlusskrankheit festgestellt.

Wimmer et al. (Jpn Heart J. 40(3) (1999), S.321,334) berichten über die Expression neurohumoraler Mediatoren bei Prostaglandin E₁-Therapie im Vergleich zu Dobutamin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Diese Studie zeigt einen besseren hämodynamischen Effekt der Prostaglandin E₁ behandelten Gruppe verglichen mit der mit Dobutamin behandelten Gruppe. Weiters wurde die Nierenfunktion an Hand der Paraaminohippurat-Clearance sowie der Iothalamat-Clearance untersucht, wobei die Patienten der Prostaglandin-Gruppe bessere Nierenwerte zeigten.

Im Artikel von Meyer et al. (Anesth.Analg. 86(1998), S.753-358) wurde die hämodynamische Wirkung von Prostaglandin E₁ in inhalativer Form kombiniert mit NO-Gas bei Patienten mit multiplen Organversagen evaluiert, wobei sich eine Verbesserung dieser Parameter bei der angewendeten Therapieform zeigte.

Sterling et al. (Liv.Transp.Surg. 4(5) (1998), S.424-431) offenbaren die Behandlung von Patienten mit akutem Leberversagen, wobei es als unklar dargestellt wird, ob Prostaglandin E₁ irgendeine Wirkung aufweist, wenn diese Therapie innerhalb von 10 Tagen begonnen wird. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse zeigten, dass Prostaglandin E₁ keine Wirkung zeigte, wenn die Behandlung erst 10 Tage nach Einsetzen der klinischen Symptome begonnen wurde. Aus der Sicht der Autoren ist Prostaglandin E₁ demgemäß zur Behandlung von akutem Leberversagen (fulminant hepatic failure (FHF)) nicht geeignet.

Schließlich beschreiben Iwata et al. (J.Gast.Hepatol. 14(1999), S.634-641) Tierversuche, bei welchen Prostaglandin E₁ direkt in Lebervenen infundiert wurde. Dabei zeigte die Prostaglandin E₁ behandelte Gruppe serologisch mehr Leukozyten. Daraus wird geschlossen, dass hepatische

Perfusion mit Prostaglandin E1 Mikrozirkulationsschäden, die mit Ischämie und Reperfusion durch Inhibierung von Leukozyten-Endothelium- Wechselwirkungen bedingt sind, behandelt werden können.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, eine neue Verwendung von Alprostadil (Prostaglandin E1) zur Verfügung zu stellen, die nicht auf dessen vasodilatatorischer Wirkung beruht.

Diese Aufgabe wurde durch die Verwendung von Alprostadil zur Herstellung eines Arzneimittels für die Angioneogenese gelöst. Weitere spezielle Anwendungen der vorliegenden Erfindung sind in den Ansprüchen 2-12 beschrieben. Der erfindungsgemäß zur Verfügung gestellte Effekt von Alprostadil auf die Angioneogenese war in Anbetracht der bekannten Wirkungen von Prostaglandin E1 völlig überraschend. Es zeigte sich, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ebenso erfolgreich behandelt werden konnten wie Patienten mit fortgeschrittenen peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, diabetischer Angiopathie sowie systemischen Lungenerkrankungen und akuter oder chronischer Nieren- oder Leberinsuffizienz sowie Glomerulonephritis. Weiters konnten auch abgestorbene Herzareale, insbesondere nach einem Herzinfarkt, revitalisiert werden. Infolgedessen ist die erfindungsgemäße Verwendung auch bei Patienten mit cerebralem Infarkt (Hirninfarkt) möglich. Dies ist jedenfalls darauf zurückzuführen, dass andere funktionelle Prozesse als Vasodilatation für diesen Effekt verantwortlich sind, z.B. eine effizientere Sauerstoffversorgung der Myozyten durch eine vermehrte Blutzufuhr. Da diese von den vorhandenen Gefäßen und Kapillaren abhängig ist, würde eine Steigerung der Blutzufuhr nach Prostaglandin E1-Infusionstherapie eine Neovaskularisierung bei den behandelten Patienten voraussetzen. Dies konnte auch durch Ermittlung der Gefäßdichte im Rahmen der vorliegenden Erfindung eindrucksvoll demonstriert werden.

Aus den in den Beispielen näher ausgeführten Ergebnissen ist ersichtlich, dass überraschenderweise bei den Alprostadil behandelten Patienten Neovaskularisation und damit eine Verbesserung der Organdurchblutung vorhanden ist.

Im Unterschied zur gängigen Lehrmeinung führt die erfindungsgemäß angewendete Alprostadil-Therapie offensichtlich zu:

- a) Neuer Kapillarausbildung und Verbesserung der Organdurchblutung,
- b) Reduktion des pathologischen Fibrosegrades,
- c) Ausbildung von Tunnelkapillaren,
- d) Regression der Muskelhypertrophie bei chronischer Herzinsuffizienz,
- e) Neovaskularisation, die mit vermehrter VEGF-Produktion einhergeht, wobei wahrscheinlich auch andere Wachstumsfaktoren, wie TFGb, PDGF, FGF, daran beteiligt sind;
- f) Erhöhung des Herz-Index bei chronischer Herzinsuffizienz;
- g) Erhöhung der Auswurfaktion bei chronischer Herzinsuffizienz;
- h) Ausschwemmung von Lungenödemem bei chronischer Herzinsuffizienz;
- i) Senkung der erhöhten Drücke im kleinen Kreislauf (Lungenkreislauf) bei chronischer Herzinsuffizienz;
- j) Stabilisierung des Blutdrucks bei chronischer Herzinsuffizienz;
- k) Verbesserung der Atemnot und Rückgang des NYHA-Stadiums;
- m) Abbau der Muskelhypertrophie bei CMP und Hypertonie-bedingten Kardiomyopathie.

In der Zeichnung zeigen: Fig. 1 CD-34-positive Kapillaren im Subepicardium (Subepi), Myocardium (Myocard) und Subendocardium (Subendo) bei Alprostadil (PGE1)-behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe; Fig. 2 vWF-positive Kapillaren im Subepicardium (Subepi), Myocardium (Myocard) und Subendocardium (Subendo) bei Alprostadil (PGE1)-behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe; Fig. 3 MIB-1-positive Endothelzellen im Subepicardium (Subepi), Myocardium (Myocard) und Subendocardium (Subendo) bei Alprostadil (PGE1)-behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe; Fig. 4 VEGF-positive Kapillaren im Subepicardium (Subepi), Myocardium (Myocard) und Subendocardium (Subendo) bei Alprostadil (PGE1)-behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe; und die Fig. 5 den Fibrosegrad bei Alprostadil (PGE1)-behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele und der Zeichnungsfiguren, auf die sie jedoch nicht beschränkt sein soll, näher erläutert.

Beispiele:

1. Klinische Studie an Patienten mit CMP

5 Patienten mit CMP wurden für eine Herztransplantation (HTX) angemeldet und medikamentös mit ACE-Hemmern, β -Blocker Diuretika und Digitalis behandelt.

In einer vorangegangenen Studie erhielten mehrere Patienten mit Kardiomyopathie, darunter 9 Patienten mit dilatativer CMP vor einer HTX zusätzlich eine Alprostadil (PGE1)-Infusionstherapie.

Die Einschlusskriterien für die Alprostadil (PGE1)-Studie waren:

- 10 a. Patienten waren in ihrer täglichen Aktivität schwerwiegend eingeschränkt, obwohl sie eine maximale oralmedikamentöse Therapie mit ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzym-Antagonisten), Diuretika und Digitalis bekamen.
- b. Die Hämodynamik der Patienten zeigte einen niedrigen Herz-Index ($< 2,5 \text{ L/min/m}^2$) und einen höheren PCWP (pulmonary capillary wedge pressure) $> 20 \text{ mm HG}$.
- 15 c. CMP-Patienten, die einen erhöhten peripheren Gefäßwiderstand aufweisen.

Alprostadil (PGE1) gehört nicht zur Standardtherapie der Kardiomyopathie, wurde jedoch wegen seiner guten vasodilatatorischen Wirkung bei Patienten mit Kardiomyopathie und erhöhtem peripheren Gefäßwiderstand als adjuvante Therapie zur Entlastung des Herzens bis zur Durchführung einer Herztransplantation verwendet.

- 20 Die Infusionstherapie erfolgte unter laufender Messung der hämodynamischen Parameter. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der hämodynamischen Parameter im Vergleich zu den Ausgangswerten bei gleichzeitiger Verbesserung der klinischen Symptomatik. In dieser klinisch-experimentellen Studie wurde die Alprostadil (PGE1)-Infusionstherapie bei Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz im Sinne einer adjuvanten Therapie bis zur HTX verwendet. Interessanterweise wurde bei dieser Gruppe von Patienten eine deutliche Verbesserung des klinischen Zustands mit Steigerung der Auswurfraction und des Herzminutenvolumens verbunden mit einer Reduzierung des NYHA-Stadiums sowie der pathologischen Drücke im Lungenkreislauf diagnostiziert.

- 30 Die Alprostadil (PGE1)-Infusionen erfolgten über einen zentralen Rechtsherzkatheter (Hickman-Katheter) mit einer anfänglichen Dosis von $2,5 \text{ ng/kg/min}$, die dann bis zur maximal tolerierten Dosis (MTD) gesteigert wurde. MTD war die Dosis, bei der eine der folgenden Nebenwirkungen auftraten: Muskelschmerzen, Knochenschmerzen, Blutdruckabfall, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen oder andere Nebenwirkungen. Unter der MTD ($29 \pm 1 \text{ ng/kg/min}$) wurden die hämodynamischen Parameter dokumentiert. Die MTD wurde in den folgenden 12 Stunden halbiert und nach der Stabilisierung der Hämodynamik wurde die Therapie mit einer tragbaren Pumpe zu Hause fortgesetzt.

- 40 Um die Frage zu beantworten, ob nun die Alprostadil (PGE1)-Infusionstherapie mit Neovakularisation einhergeht, wurden nach der HTX die explantierten Herzen von Patienten mit vorangegangener Alprostadil (PGE1)-Infusionstherapie und von Patienten ohne Alprostadil (PGE1)-Therapie immunhistochemisch untersucht und die Kapillardichte verglichen.

Jedes explantierte Herz wurde in drei gleich große Stücke, nämlich in Spitze, mittleren und basalen Teil geteilt. Die Schnittführung erfolgte transmural durch den mittleren Teil des linken Ventrikels. Das Gewebe für immunohistochemische Analysen wurde sofort nach der Entnahme in Formaldehyd nach der üblichen Methode konserviert.

- 45 Die Kapillardichte wurde getrennt im Subepicardium, Myocardium und dem Subendocardium bestimmt. Die Bestimmung der Kapillardichte $1/\text{mm}^2$, wurde getrennt anhand von anti-CD34, von Willebrand-Faktor (vWf), vascular-endothelial-growth-factor (VEGF), anti-Ki 67 (MIB 1) und Sirius Rot, immunhistochemisch gefärbter Paraffinschnitte durchgeführt.

50 Ergebnisse

- Die hämodynamischen Parameter vor der Alprostadil (PGE1) Therapie waren deutlich schlechter in der Alprostadil (PGE1)-Gruppe als in der Kontrollgruppe bei einem vergleichbaren mittleren Alter ($52,33 \pm 11,89$ versus $49,88 \pm 20,42$ Jahre, $p = 0,76$). Die Patienten der Alprostadil (PGE1)-Therapie hatten einen bedeutend niedrigeren cardiac index (CI) ($1,64 \pm 0,29 \text{ L/min/m}^2$ gegenüber $2,39 \pm 0,26 \text{ L/min/m}^2$, $p < 0,0001$), und einen höheren pulmonary vascular resistenz
- 55

index (PVRI) ($605,11 \pm 149,80 \text{ dyn} \times \text{Sek} \times \text{cm}^{-5} \times \text{m}^{-2}$ gegenüber $372,75 \pm 84,63 \text{ dyn} \times \text{Sek} \times \text{cm}^{-5} \times \text{m}^{-2}$, $p = 0,0015$). Beide Gruppen hatten abgesehen von der Alprostadil (PGE1)-Therapie eine vergleichbare medikamentöse Behandlung.

Die Kapillardichte im Subepicardium, Myocardium und Subendocardium von transmuralen Schnitten wurde quantitativ bestimmt und verglichen. Patienten, die eine Alprostadil (PGE1)-Infusionen bekamen, hatten deutlich mehr Kapillaren ($p < 0,001$) pro mm^2 als die Kontrollgruppe. Die Kapillardichte im Subepicardium, Myocardium und Subendocardium von der Kontrollgruppe betrug $608,56 \pm 91,32 \text{ Kapillaren/mm}^2$ (sEpi), $542,44 \pm 197,20 \text{ Kapillaren/mm}^2$ (sEndo), und $452,22 \pm 101,99 \text{ Kapillaren/mm}^2$ (Myo) in den drei transmuralen-Arealen. Alprostadil (PGE1)-behandelte Patienten hatten im Vergleich dazu mit $1168,11 \pm 165,04 \text{ Kapillaren/mm}^2$ (sEpi), $1066,00 \pm 94,63 \text{ Kapillaren/mm}^2$ (sEndo), und $974,56 \pm 87,12 \text{ Kapillaren/mm}^2$ (Myocard), ungefähr 50% mehr Kapillaren als die Kontrollgruppe.

Untersuchung hinsichtlich spezifischer immunohistochemischer Kapillarmarker:

15

CD 34, endothelialer Zellmarker

CD 34 wird von allen Endothelzellen im normalen Gewebe exprimiert. CD 34 wird auch zum Nachweis von Endothel bzw. -zellen benutzt. Patienten nach einer Alprostadil (PGE1)-Therapie wiesen deutlich mehr anti-CD34 reaktives Endothel (Fig.1) auf als die Kontrollgruppe (Subepicardium: $599,22 \pm 107,17 \text{ mm}^2$ gegenüber $322,89 \pm 160,64 \text{ mm}^2$ -Zellen, $p < 0,001$; Myocardium: $482,11 \pm 79,86 \text{ mm}^2$ vs. $227,22 \pm 49,30 \text{ mm}^2$, $p < 0,0001$; Subendocardium: $482,11 \pm 79,86 \text{ mm}^2$ gegenüber $227,22 \pm 49,30 \text{ mm}^2$, $p < 0,0001$; Subendocardium: $551,67 \pm 107,74 \text{ mm}^2$ gegenüber $308,56 \pm 193,86 \text{ mm}^2$, $p < 0,01$).

25 Faktor VIII Related Antigen, Von Willebrand Faktor (vWf)

Als zweiter pan-Endothelzell-spezifischer Marker wurde Faktor VIII immunhistochemisch untersucht. Die Herzen von CMP-Patienten nach Alprostadil(PGE1)-Infusionstherapie zeigten bedeutend mehr anti-vWf reaktive Endothelien (Abb.2) verglichen mit der Kontrollgruppe (Subepicardium: $425,56 \pm 134,17 \text{ mm}^2$ gegenüber $192,22 \pm 77,88 \text{ mm}^2$ -Zellen, $p < 0,001$; Myocardium: $360,00 \pm 52,31 \text{ mm}^2$ gegenüber $159,89 \pm 61,00 \text{ mm}^2$ $p < 0,0001$; Subendocardium: $408,00 \pm 80,00 \text{ mm}^2$ gegenüber $163,89 \pm 47,52 \text{ mm}^2$, $p < 0,0001$).

30

MIB-1 (Proliferationsmarker)

MIB-1 (anti-Ki67), ist ein Antikörper, der nur mit Zellen reagiert, die nicht in der GO-Phase des Zellzyklus sind und wird üblicher Weise als Mitose- oder Proliferationsmarker eingesetzt. Er zeigt eine charakteristische Reaktion bei mitotischen Zellen.

Bei der Gruppe der Patienten mit Alprostadil(PGE1)-Infusionstherapie war die Anzahl der MIB-1 positiven Zellen (Fig.3) in allen Schichten des Herzmuskels deutlich höher verglichen mit der Kontrollgruppe: (Subepicardium: $20,22 \pm 4,87$ pro mm^2 gegenüber $8,11 \pm 2,67$ pro mm^2 , $p < 0,0001$; Myocardium: $15,44 \pm 4,64$ pro mm^2 gegenüber $5,78 \pm 2,11$ pro mm^2 , $p < 0,0001$; Subendocardium: $17,84 \pm 4,23$ pro mm^2 gegenüber $6,89 \pm 2,21$ pro mm^2).

40

Anti-VEGF-Immunreaktivität von Kapillaren

VEGF ist beschrieben als spezifischer Wachstumsfaktor für Endothelzellen. Alprostadil (PGE1)-behandelte Patienten zeigten bedeutend mehr VEGF-positive Kapillaren/ mm^2 als die Kontrollgruppe (Fig.4) in allen drei untersuchten Abschnittsebenen (Subepicardium: $101,2 \pm 5,5/\text{mm}^2$ gegenüber $38,1 \pm 7,2$ -VEGF-positive Zellen/ mm^2 , $p < 0,0001$; Myocardium $76,2 \pm 4,9/\text{mm}^2$ gegenüber $20,6 \pm 4,9/\text{mm}^2$, $p < 0,0001$; Subendocardium: $89,1 \pm 5,7/\text{mm}^2$ gegenüber $27,8 \pm 5,1/\text{mm}^2$, $p < 0,0001$).

50

Damit ist bewiesen, dass - im Unterschied zur gängigen Lehrmeinung - die Alprostadil (PGE1)-Therapie zu einer Neovaskularisation des Herzens bei Patienten mit CMP führt. Diese Eigenschaften sprechen für die Alprostadil (PGE1)-Therapie als Standardtherapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie.

55 Fibrose und Muskel-Masse (Sirius-Rot-Färbung)

Die Bestimmung des Fibrosegrads und des Herzmuskelanteils bei Alprostadil (PGE₁)-behandelten Patienten (Fig.5) gegenüber der Kontrollgruppe zeigte, dass die Alprostadil (PGE₁)-Infusionstherapie den Fibrosegrad bei Patienten mit dilatativer CMP deutlich verringert ($15,35 \pm 10,32\%$ gegenüber $6,89 \pm 3,59\%$, $p < 0,05$, bei einem vergleichbaren Herzmuskelanteil ($72,69 \pm 5,25\%$ gegenüber $68,75 \pm 6,23\%$).

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verwendung von Alprostadil zur Herstellung eines Arzneimittels für die Angioneogenese.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Angioneogenese im Rahmen der Behandlung chronischer Herzinsuffizienz und/oder Kardiomyopathie eingesetzt wird.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Angioneogenese im Rahmen einer Neovaskularisation eingesetzt wird.
4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Angioneogenese zur Senkung des Fibrosegrades verwendet wird.
5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Angioneogenese zur Regression der Hypertrophie verwendet wird.
6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Angioneogenese zur Revitalisierung abgestorbener Herzareale, insbesondere nach einem Herzinfarkt.
7. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Angioneogenese zur Behandlung von fortgeschrittenen peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten verwendet wird.
8. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Angioneogenese zur Behandlung von diabetischer Angiopathie verwendet wird.
9. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Angioneogenese zur Behandlung von systemischen Lungenerkrankungen, insbesondere Lungenfibrose, verwendet wird.
10. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Angioneogenese zur Behandlung von akuter oder chronischer Niereninsuffizienz sowie Glomerulonephritis verwendet wird.
11. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Angioneogenese zur Behandlung von akuter oder chronischer Leberinsuffizienz verwendet wird.
12. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Angioneogenese zur Behandlung von Hirninfarkt verwendet wird.

HIEZU 3 BLATT ZEICHNUNGEN

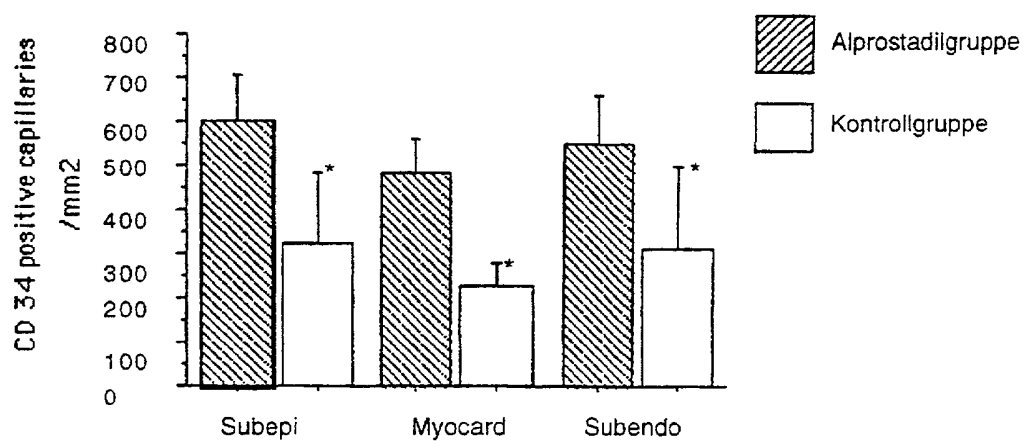


Fig.1

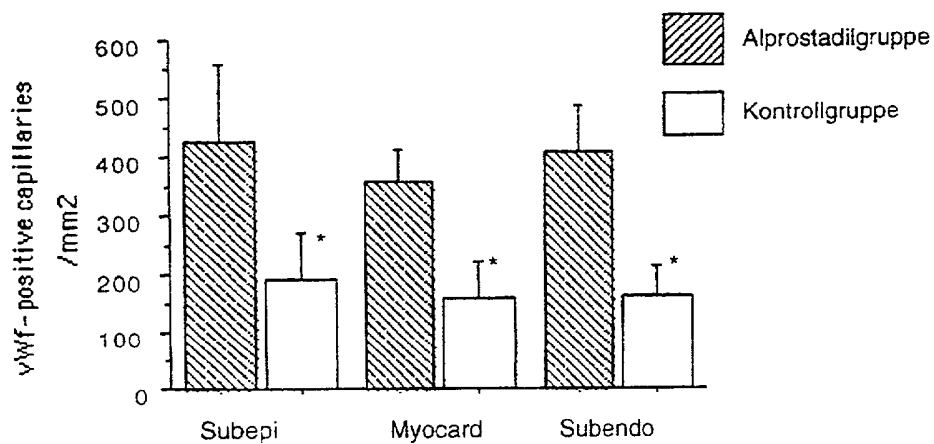


Fig.2

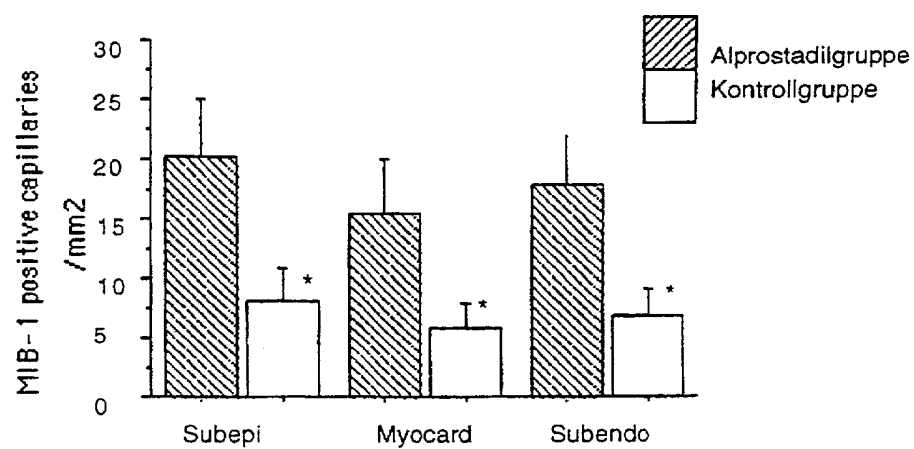


Fig.3

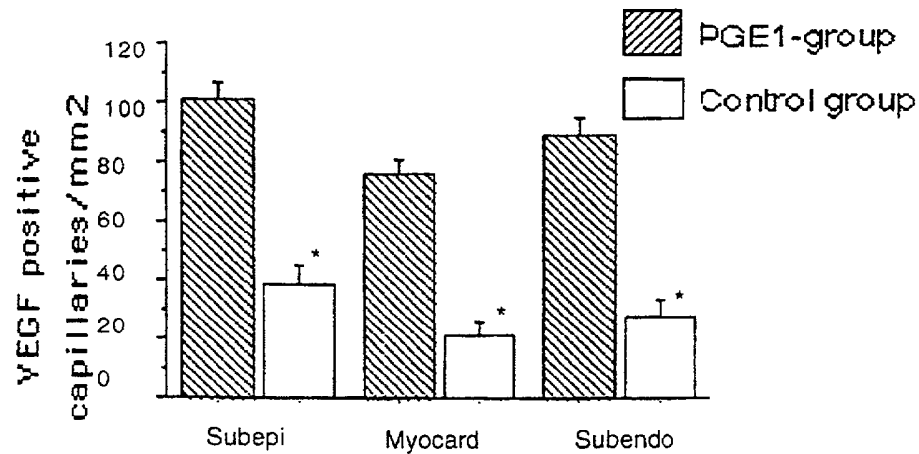


Fig.4

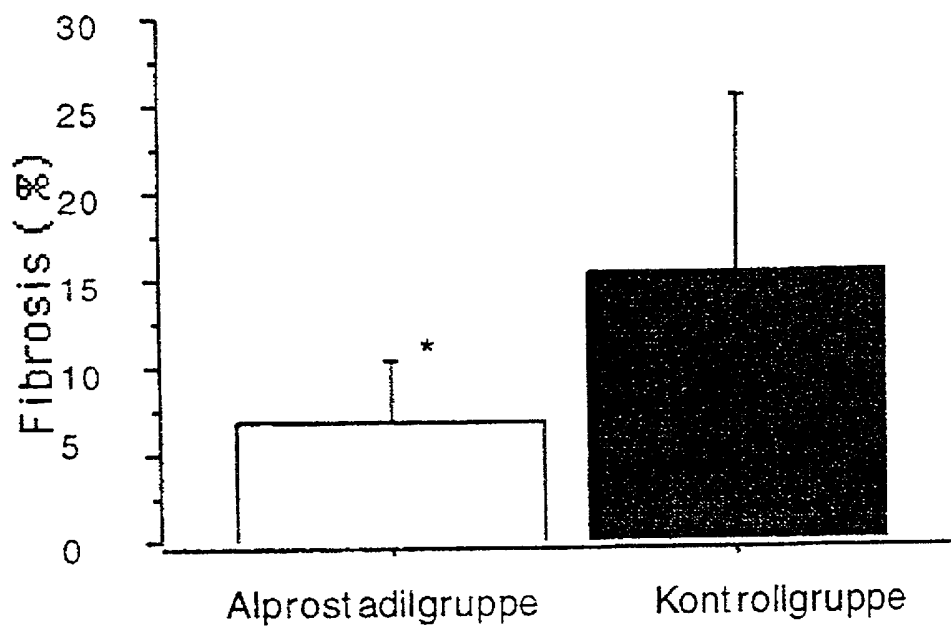


Fig. 5