

**Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin**

## **DISSERTATION**

**Thema:**

**Komplikationen bei der Entnahme von rechtsventrikulären  
endomyokardialen Biopsien  
bei Patienten mit ätiologisch ungeklärter ventrikulärer Dysfunktion**

**zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med. )**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

**von  
Alexander Nicko  
aus Spremberg**

**Gutachter/in:**

1. **Prof. Dr. med. M. Pauschinger**
2. **Prof. Dr. med. C. Tschöpe**
3. **Prof. Dr. med. W. Scheidt**

**Datum der Promotion:** 30.11.2012

**Diese Arbeit ist meinen Eltern  
Silvia und Andreas Nicko gewidmet,  
die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht  
und mich stets in jeglicher Hinsicht dabei unterstützt haben.**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1. Pathophysiologie der Herzmuskelerkrankungen.....	2
1.1.1. Myokarditis .....	2
1.1.2. Dilatative Kardiomyopathie als Folge einer Myokarditis .....	4
1.2. Klassifikation der Kardiomyopathien.....	6
1.2.1. Die bisher verwandte Klassifikation der Kardiomyopathien .....	6
1.2.2. Die aktuelle Klassifikation der Myokarditiden.....	6
1.2.2.1. Die Klassifikation der American Heart Association von 2006 .....	6
1.2.2.2. Die Klassifikation der European Society of Cardiology von 2008.....	7
1.3. Nichtinvasive diagnostische Möglichkeiten.....	8
1.3.1. Elektrokardiogramm (EKG).....	8
1.3.2. Laboruntersuchungen.....	8
1.3.3. Echokardiographie (ECG) .....	8
1.3.4. Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR).....	9
1.4. Die endomyokardiale Biopsie .....	12
1.4.1. Historischer Überblick.....	12
1.4.2. Ergebnisse früherer Studien.....	13
1.4.3. Diagnostischer Stellenwert der endomyokardialen Biopsie .....	14
1.5. Diagnostik der Myokarditis und Nachweis der viralen Persistenz.....	15
1.5.1. Histologie.....	15
1.5.2. Immunhistologie .....	15
1.5.3. Molekularbiologie.....	15
1.6. Therapeutische Ansätze .....	16
1.6.1. Immunmodulation .....	16
1.6.2. Immunsuppression .....	16
1.6.3. Immunadsorption.....	17
1.7. Indikationsstellung zur endomyokardialen Biopsieentnahme .....	18
1.7.1. Szenarien mit eindeutig empfohlener Biopsieindikation.....	18
1.7.2. Szenarien mit kontrovers diskutierter Biopsieindikation .....	18
1.7.2.1. Empfehlung aufgrund klarer Vorteile bei fehlenden klinischen Studien.....	18
1.7.2.2. Empfehlung aufgrund fundierter klinischer Erfahrungen .....	19
1.7.2.3. Szenario mit möglicher, aber nicht generell empfohlener Indikation .....	19
1.7.3. Szenario ohne Biopsieempfehlung .....	19
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>20</b>
2.1. Einschlusskriterien und Methodik.....	20
2.1.1. Retrospektiver Studienteil .....	20
2.1.2. Prospektiver Studienteil.....	21
2.2. Charakterisierung der Patienten.....	22
2.2.1. Linksventrikuläre Funktion der untersuchten Patienten .....	22
2.2.2. Retrospektiver Studienteil .....	22
2.2.3. Prospektiver Studienteil.....	22
2.3. Biopom und Technik der Biopsieentnahme.....	24
2.4. Definition der Haupt- und Nebenkomplikationen.....	27
2.4.1. Definition der betrachteten Hauptkomplikationen .....	27

2.4.2. Definition der erfassten Nebenkomplikationen .....	27
2.5. Biopsieentnahme und Detektion der Komplikationen.....	28
2.5.1. Anforderungen an das ärztliche Personal.....	28
2.5.2. Retrospektiver Studienteil .....	28
2.5.3. Prospektiver Studienteil.....	28
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>29</b>
3.1. Komplikationen während oder nach Biopsie .....	29
3.1.1. Komplikationen des retrospektiven Studienteils .....	29
3.1.1.1. Perforation des Herzmuskels .....	29
3.1.1.2. Temporäre Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen .....	29
3.1.1.3. Persistierende Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen .....	30
3.1.2. Komplikationen des prospektiven Studienteils.....	31
3.1.2.1. Perforation des Herzmuskels .....	31
3.1.2.2. Höhergradige Reizleitungsstörungen .....	31
3.1.2.3. Herzrhythmusstörungen.....	32
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>35</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>40</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>42</b>
<b>EIGENE PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>47</b>
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>48</b>
<b>WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN.....</b>	<b>49</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>50</b>
<b>SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG.....</b>	<b>51</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
ARVCM	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
CD	Cluster of Differentiation
CK-MB	Creatin-Kinase (Myokardtyp)
CMR	Kardiale Magnetresonanz
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DCMi	Inflammatorische dilatative Kardiomyopathie
ECG	Echokardiographie
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology
FS	Fractional Shortening
Gd-DTPA	Gadopentetat-Dimeglumin
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HSM	Herzschritmacher
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
ISFC	International Society and Federation of Cardiology
KHK	Koronare Herzkrankheit
LSB	Linksschenkelblock
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDS	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
NCCM	Noncompaction Kardiomyopathie
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
n-PCR	Nested-Polymerase Kettenreaktion
NYHA	New York Heart Association
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PTFE	Polytetraflourethylen
RCM	Restriktive Kardiomyopathie

RT	Reverse Transkriptase
TNF	Tumornekrosefaktor
WHF	World Heart Federation
WHO	World Health Organization

# 1. Einleitung

Patienten mit progredienter Limitation der kardialen Belastbarkeit aufgrund einer entzündlichen, autoimmunen oder genetischen Schädigung des myokardialen Zellverbandes stellen noch immer eine große Herausforderung für die Diagnostik dar.

Bei Vorliegen unspezifischer Beschwerden wie beispielsweise einer Angina pectoris-Symptomatik, EKG-Endstreckenveränderungen, Herzrhythmusstörungen, Dyspnoe, Fieber und/oder unklaren Kontraktilitätsstörungen des Myokards wird zunächst im Rahmen der nichtinvasiven kardialen Stufendiagnostik die häufigste Ursache, das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, ausgeschlossen. Die Entnahme endomyokardialer rechtsventrikulärer Biopsien hat einen relevanten Stellenwert in der Stufendiagnostik bei Patienten mit ätiologisch ungeklärter ventrikulärer Dysfunktion.

Eine pathogenetische Klärung und eine sich daraus ableitende Abschätzung der Prognose einer bislang ungeklärten eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion ist nur mittels histologischer, immunhistologischer und molekularpathologischer Aufarbeitung der entnommenen Myokardbiopsien möglich [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Konkret geht es hierbei um die Frage nach lymphozytären Infiltraten, Nekrosen und dem Vorliegen von Speicherkrankheiten, was auch hinsichtlich der gewählten Therapie von Bedeutung ist. Eine genauere Differenzierung von in der histologischen Untersuchung gefundenen Entzündungszellen ermöglichen immunhistologische Untersuchungen mit verschiedenen Antikörpern [7]. Für einen kausalen Therapieansatz ist eine Differenzierung zwischen Persistenz eines meist viralen Pathogens einerseits und einer autoimmunologischen Schädigung des Myokards andererseits von eminenter Bedeutung. Hierfür kommen moderne molekularpathologische Techniken wie die nested-PCR (n-PCR) und die nested-RT-PCR (RT, reverse Transkriptase) zum Einsatz. Das Komplikationsrisiko bei der Entnahme endomyokardialer Biopsien ist bisher noch nicht eindeutig sowohl retro- als auch prospektiv an einem großen Patientenkollektiv evaluiert worden und wird aufgrund sehr ungleicher Patientenzahlen verschiedener Studien sehr unterschiedlich bewertet.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an einem großen Patientenkollektiv sowohl retrospektiv als auch prospektiv das Risiko prozedural vermittelter Komplikationen bei der Entnahme von rechtsventrikulären endomyokardialen Biopsien exakt zu erfassen.



## **1.1. Pathophysiologie der Herzmuskelerkrankungen**

### **1.1.1. Myokarditis**

Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, welche entweder einen akuten oder chronisch progredienten Verlauf nehmen kann. Prospektive Autopsiestudien an jungen Erwachsenen, die am plötzlichen Herztod verstarben, gehen von einer Prävalenz der Erkrankung von 8,6-12% aus [8, 9].

Demgegenüber ist aber auch ein inapparenter Verlauf mit einer restitutio ad integrum innerhalb weniger Wochen möglich, wenn es dem Immunsystem des Körpers gelingt, das infektiöse Agens, z. B. einen Virus, vollständig zu eliminieren.

Als Auslöser der myokardialen Entzündungsreaktion mit nachfolgender Schädigung des myokardialen Zellverbandes sind sowohl metabolische, toxische oder autoimmunologische Prozesse, wie beispielsweise Kollagenosen, als auch bakterielle oder virale Infektionen allgemein anerkannt.

Neben den Schädigungen toxischer oder metabolischer Art, beispielsweise durch Alkohol- oder Anabolikaabusus bzw. eine Schilddrüsendysfunktion oder durch Speichererkrankungen mit Einlagerung schädigender Stoffwechselzwischenprodukte, sind im europäischen Raum virale Infektionen die häufigste Ursache von Myokarditiden. Viren mit bekanntem Kardiotropismus sind Entero- und Adenoviren. Aktuell werden mit zunehmender Häufigkeit auch Parvovirus B19, humanes Herpesvirus Typ 6, Hepatitis C Virus sowie das Epstein-Barr-Virus als wahrscheinliche Auslöser nachgewiesen. Zu den bakteriellen Erregern zählen vor allem Borrelien und Mykobakterien.

Insbesondere die sichere Diagnostik der Myokarditis anhand anamnestischer Daten und der klinischen Symptomatik ist aufgrund des vielfältigen Erscheinungsbildes und einem in vielen Fällen asymptomatischen Verlauf nahezu unmöglich. Neben Patientengruppen mit asymptomatischem oder uncharakteristischem Verlauf (Fieber, Müdigkeit und Abgeschlagenheit) lassen sich bei Betroffenen klinisch vier mögliche Symptomkomplexe finden:

1. Eine akut einsetzende infarktartige Symptomatik mit starken thorakalen Schmerzen, typischen Endstreckenveränderungen im EKG und oftmals auch einem Anstieg der bei ischämischen kardialen Schädigungen typischen Enzyme wie z.B. Troponin T und CK-MB.

2. Symptome einer akuten Herzinsuffizienz bei Patienten nach Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung bzw. eines relevanten Klappenvitiums als Ursache der linksventrikulären Dysfunktion.
3. Verläufe mit rezidivierend auftretenden kardialen Dekompensationen bei seit längerem bekannter inflammatorischer Kardiomyopathie.
4. Fälle von plötzlichem Herztod infolge maligner ventrikulärer Herzrhythmusstörungen bei undiagnostizierter Myokarditis [7].

Eine definitive differenzierte Diagnosestellung hinsichtlich der Genese einer solchen Herzmuskelerkrankung ist nach Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung bzw. eines hämodynamisch relevanten Klappenvitiums als Ursache der linksventrikulären Dysfunktion derzeit ausschließlich durch die standardisierte Entnahme und Aufarbeitung endomyokardialer Biopsien möglich.

### **1.1.2. Dilatative Kardiomyopathie als Folge einer Myokarditis**

Im Ergebnis mehrerer tierexperimenteller wie auch klinischer Studien zeigte sich ein enger kausaler Zusammenhang zwischen einer dilatativen Kardiomyopathie und einer vorausgegangenen Myokarditis [10, 11, 12]. Im Anschluss an eine möglicherweise nicht diagnostizierte akute oder chronische Myokarditis kann sich das klinische Bild einer dilatativen Kardiomyopathie mit progredienter Verschlechterung der kardialen Funktion entwickeln [13, 14, 15, 16]. Meist besteht dabei ein phasenhafter Verlauf, bei welchem es zunächst zu einer viralen oder bakteriellen Infektion kommt. In einer zweiten Phase treiben sowohl humorale als auch zelluläre Komponenten des Immunsystems die Elimination viraler Proteine im Sinne einer Zerstörung virusinfizierter Zellen voran. Dabei kommt es bei einigen Patienten zur Ausbildung einer Autoimmunität gegen körpereigenes myokardiales Zellmaterial durch molekulare Mimikry und infolge der Aktivität regulatorischer T-Zellen. In einer dritten Phase lässt sich bei den betroffenen Patienten eine manifeste DCM nachweisen. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl genetische als auch chronisch-entzündliche Faktoren für die Entwicklung einer DCM in Folge einer stattgehabten Myokarditis von ursächlicher Bedeutung sind. Die Mechanismen der durch die meisten viralen Erreger induzierten myokardialen Schädigung sind derzeit noch weitgehend ungeklärt. Lediglich für Coxsackieviren, die einen primären Kardiotropismus aufweisen, liegen umfangreiche Daten zur immunologischen Reaktion bei Befall der Herzmuskelzellen vor.

Nach Invasion des Coxsackie-Virus mittels über den Coxackievirus-Adenovirus-Rezeptor vermittelter Endozytose erfolgt zunächst die intrazelluläre Replikation viraler Proteine durch die Replikationsmechanismen der befallenen Zelle. Nach Expression dieser auf der Zelloberfläche im Zuge der HLA-Klasse-1 Antigenpräsentation erfolgt eine gegen die viralen Epitope gerichtete Aktivierung sowohl des zellulären als auch des humoralen Immunsystems mit dem Ziel der Viruselimination. Dabei kommt es zur Invasion von T-Lymphozyten, Makrophagen und natürlichen Killerzellen in befallene myokardiale Areale mit nachfolgender HLA-Klasse-2 Antigenpräsentation durch die Phagozyten.

Die Schädigung der myokardialen Integrität im Rahmen einer viralen Infektion erfolgt in der Folge auf zweierlei Art und Weise. Zum einen kommt es im Rahmen der vermehrten Synthese viraler Proteine zu einer Abnahme der Synthese physiologischer myokardialer Proteine und zu einer direkten Schädigung des Zytoskelettes durch die Freisetzung virusspezifischer Proteasen. Weiterhin ist die direkt zellzerstörende Wirkung des

Immunsystems des Wirtes auf infizierte myokardiale Zellen nach der Replikation viralen Genoms und der resultierenden Expression viraler Antigene auf der myokardialen Zelloberfläche von unmittelbarer Bedeutung für die Pathogenese der virusinduzierten dilatativen Kardiomyopathie. Der Versuch des Immunsystems, den Erreger aus dem myokardialen Zellverband zu eliminieren, führt nach der Myozytolyse infizierter Zellen zur Freisetzung kryptischer kardialer Antigene, welche eine direkte Schädigung unbefallener Myokardzellen im Sinne einer Autoimmunreaktion durch molekulare Mimikry bedingen können. Antikörper, welche primär gegen virale Proteine gerichtet sind, können so nicht infizierte Myokardzellen durch Kreuzreaktivität mit den von infizierten Zellen gebildeten kryptischen myokardialen Antigenen schädigen (z.B. Beta-Rezeptor-Autoantikörper). Diese überschießende Reaktion des Immunsystems zieht eine chronische myokardiale Inflammation mit progredienter Schädigung des Myokards nach sich, welche auch nach vollständiger Elimination viraler Zellen persistent sein kann. Ein möglicher genetischer Hintergrund der durch diese Kreuzreaktion hervorgerufenen Schädigung ist derzeit nicht vollständig geklärt. Neben der inadäquaten zellulären Immunantwort ist die Freisetzung direkt zellschädigender Zytokine wie  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-}\beta$  und  $\text{IL-6}$  mit nachfolgend erhöhter Synthese matrixdegradierender Enzyme (Matrixmetalloproteinasen) ein entscheidender Faktor für die fortschreitende Destruktion des myokardialen Zellverbandes [17].

Hinsichtlich der Persistenz von viralem Genom war die Entdeckung, dass myokardiale Strukturen, wie beispielsweise Dystrophin, durch Virusproteine wie die enterovirale Proteinase 2A direkt gespalten werden können, was über eine progrediente Schädigung des Zytoskelettes zu einer nachfolgenden Dilatation und Kontraktilitätsstörung des Myokards führt, von wesentlicher Bedeutung [18]. Bisher war unklar, weshalb es bei einem Teil der Patienten zu einem Ausheilen der Myokarditis mit Eliminierung des Virus aus dem Myokard kommt, während bei einem anderen Teil eine konsekutive myokardiale Schädigung mit viraler Persistenz resultiert. Denkbar ist auch hier eine genetische Disposition. Weitere neue molekularbiologische Untersuchungen könnten in Zukunft mögliche Zusammenhänge aufdecken.

## **1.2. Klassifikation der Kardiomyopathien**

Gemeinsamkeit aller Kardiomyopathien ist eine deutliche Verschlechterung der Kontraktilität des Herzmuskels in unterschiedlicher Ausprägung. Oftmals mündet die Erkrankung in eine hochgradige Herzinsuffizienz mit Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod. Ursächlich für diese Symptome sind die durch die Erkrankung hervorgerufenen Größenveränderungen der Herzhöhlen, wie auch deutliche Veränderungen der Wanddicke des Myokards und die damit verbundene Einschränkung der kardialen Pumpfunktion, welche sich klinisch in einem erhöhten enddiastolischen Füllungsvolumen der Ventrikel bei verminderter Auswurfraction manifestiert.

### **1.2.1. Die bisher verwandte Klassifikation der Kardiomyopathien**

Kardiomyopathien wurden noch 1980 von der WHO aufgrund morphologischer und echokardiographischer Grundlagen als „Erkrankung des Herzmuskels mit unklarer Genese“ definiert [19]. Diese Einteilung wurde in der Folge mehrfach erweitert und präzisiert [20, 21, 22]. Aufgrund der ausschließlichen Beurteilung nach morphologischen und histologischen Kriterien war diese „Dallas-Klassifikation“ in zunehmendem Maße umstritten. Die neuen immunhistologischen und molekularbiologischen Techniken ermöglichen eine wesentlich konkretere Differenzierung der Krankheitsbilder und deren Entitäten, so dass es sich zwingend erforderlich machte, das Krankheitsbild neu zu klassifizieren.

### **1.2.2. Die aktuelle Klassifikation der Myokarditiden**

#### **1.2.2.1. Die Klassifikation der American Heart Association von 2006**

Die AHA unterscheidet in ihrer Klassifikation aus dem Jahr 2006 zwischen primären und sekundären Kardiomyopathien [23]. Primäre Kardiomyopathien sind gemäß diesem Ansatz in genetische, gemischte und erworbene Erkrankungen einteilbar. Es wurde postuliert, dass Glykogenspeichererkrankungen, Ionenkanalerkrankungen wie beispielsweise das Long-QT-Syndrom und mitochondriale Myopathien genetisch bedingt und damit als primäre Kardiomyopathien zu klassifizieren seien. Demgegenüber geht die AHA davon aus, dass infiltrative Erkrankungen wie der Morbus Fabry, die Amyloidose und die Sarkoidose aufgrund des Schädigungsmechanismus als sekundäre Kardiomyopathien imponieren. Problematisch an dieser Einteilung ist die mangelnde

Korrelation mit dem hämodynamischen und funktionellen Phänotyp aufgrund der ausschließlichen genotypabhängigen Einteilung. So können beispielsweise die Ionenkanalerkrankungen phänotypisch weder der DCM noch der HCM zugeordnet werden. Nach Meinung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie ist eine Unterscheidung zwischen primären und sekundären Kardiomyopathien weniger zielführend als eine Einteilung unter morphologischen und funktionellen Gesichtspunkten. Aus diesem Grund erfolgte im Jahr 2008 eine erneute Überarbeitung der Klassifikation durch die ESC.

#### **1.2.2.2. Die Klassifikation der European Society of Cardiology von 2008**

Grundlage dieser aktuellen Empfehlung ist die Klassifikation der Kardiomyopathien aus dem Jahr 1995. Die Einteilung aufgrund der morphologischen und funktionellen Phänotypen wurde beibehalten. Kardiomyopathien werden nunmehr von der ESC als myokardiale Erkrankungen definiert, die ohne Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, einer arteriellen oder pulmonalen Hypertonie, einer angeborenen Herzerkrankung oder eines Klappenvitiums, welches die bestehende Schädigung des Myokards hinreichend erklären würde, zu einer progredienten Schädigung mit strukturellen oder funktionellen Veränderung des Herzmuskels führen [24]. Jeder Phänotyp wurde in eine familiäre/genetische und in eine nichtfamiliäre Form eingeordnet. Ergibt sich anamnestisch kein Hinweis auf eine familiäre Häufung, sollte nach Ansicht der ESC zunächst die Suche nach entzündlichen, eosinophilen bzw. viralen Erkrankungen erfolgen. Bei bekanntem Gendefekt ist somit eine klare Abgrenzung zu Kardiomyopathien ohne genetischen Hintergrund möglich. Im Wesentlichen stützt sich die Diagnose in erster Linie auf das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung. Im Unterschied zur von der AHA vorgeschlagenen Klassifikation ist die genetische Diagnostik nachrangig.

### **1.3. Nichtinvasive diagnostische Möglichkeiten**

Aufgrund der in vielen Fällen unspezifischen Symptomatik spielen mehrere apparative und invasive Verfahren in der Diagnostik der Myokarditis eine Rolle. Im Einzelnen handelt es sich dabei um folgende Untersuchungen:

#### **1.3.1. Elektrokardiogramm (EKG)**

Häufig treten unspezifische Veränderungen der Erregungsbildung und Erregungsleitung als Indikatoren einer möglichen entzündlichen Herzmuskelerkrankung oder DCM auf. Das Erscheinungsbild umfasst nahezu alle denkbaren Arten tachycarder und bradycarder Herzrhythmusstörungen und kann auch das Bild eines akuten Myokardinfarktes bieten. Im EKG lässt sich, obgleich es in der klinischen Praxis häufig angewandt wird, auch bei unauffälligem Befund eine Myokarditis nicht ausschließen.

#### **1.3.2. Laboruntersuchungen**

Auch Laboruntersuchungen mit oder ohne Nachweis eines Anstieges der Kreatinkinase (CK-MB) oder des Troponins im Serum lassen aufgrund des vielfältigen Erscheinungsbildes der Erkrankung keinen eindeutigen Rückschluss auf das Vorliegen einer myokardialen Entzündung zu und sind daher zur alleinigen Diagnostik nicht geeignet. Ein direkter Nachweis viralen Materials im Serum ist aufgrund der hohen Durchseuchungsrate mit kardiotropen Viren wie Entero- oder Adenoviren nicht von ausreichender Aussagekraft bezüglich des kardialen Befalles. Auch der Nachweis eines erhöhten Immunglobulintiters lässt keine hinreichenden Schlüsse auf eine kardiale Beteiligung zu.

#### **1.3.3. Echokardiographie (ECG)**

Die Echokardiographie als nichtinvasives bildgebendes Verfahren ermöglicht, Aussagen über das Vorliegen eines Perikardergusses zu treffen und dilatative Veränderungen der Herzhöhlen frühzeitig zu erkennen. Ebenso können Aussagen bezüglich der ventrikulären Pumpfunktion getroffen und damit Hinweise auf eine progrediente Herzmuskelschädigung gewonnen werden, eine sichere Detektion einer akuten oder chronischen Entzündung und Evaluation von deren Genese ist jedoch ebenfalls nicht möglich.

#### **1.3.4. Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)**

Von zunehmender Bedeutung für die Diagnostik ist in diesem Zusammenhang die Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) als sicheres nichtinvasives Verfahren mit stetig besser werdender Auflösung. Insgesamt gibt es aber noch immer nur eine kleine Anzahl von Studien, meist aus einzelnen Zentren, mit geringen Fallzahlen und variablen Einschlusskriterien. Es konnte gezeigt werden, dass es bei klinisch symptomatischen Patienten innerhalb von 2 Wochen nach Erstmanifestation zu einer ausgedehnten Anreicherung von Kontrastmittel in geschädigtem Myokard kommt [25, 26]. Auch morphologische und funktionelle Parameter lassen sich mit der CMR sehr gut beurteilen. Eine Beurteilung der Myokardstruktur ist ebenso möglich wie die Detektion von zellulären und interstitiellen Ödemen oder Fibrosierungen. Regelmäßig können mittels CMR bei Vorliegen einer DCM regionale Wandbewegungsstörungen, Diameteränderungen der Ventrikel und/oder der Vorhöfe sowie eine Zunahme des enddiastolischen Füllungsvolumens gefunden werden. Ebenso ist eine Objektivierung der kardialen Funktionsstörung mithilfe der Beurteilung der Verkürzungsfraktion der Kardiomyozyten möglich [27]. T2-gewichtete Aufnahmen sind hilfreich, um ödematöse Veränderungen oder Perikardergüsse, welche zwar unspezifisch sind, aber die Verdachtsdiagnose einer Myokarditis erhärten, zu detektieren. Die Unterscheidung von epikardialem Fettgewebe, das in T2-gewichteten Aufnahmen ebenfalls signalgebend ist, erfolgt anhand der typischen Verteilung des Fettgewebes entlang der Koronargefäße und anhand morphologischer Kriterien, wie beispielsweise flottierender Strukturen (Fibrin, Thromben) innerhalb der signalgebenden Region. Dennoch kann die Bildqualität und dementsprechend die Aussagekraft bezüglich entzündlich bedingter ödematöser Veränderungen insbesondere durch Bewegungsartefakte oder Herzrhythmusstörungen starken Beeinträchtigungen unterliegen. Inflammationsbedingte Vasodilatation mit resultierender Hyperämie und ein entzündungsinduzierter Flüssigkeitsaustritt aufgrund des „capillary leak“ führen zu einer deutlichen Anreicherung von Gadolinium in der frühen Phase nach Injektion (early gadolinium enhancement) in diesen Bereichen, was ebenfalls auf das Vorliegen einer akuten Erkrankung im Sinne einer Myokarditis schließen lässt. Nekrosen führen zunächst aufgrund der irreversiblen Schädigung der Zellmembran zum Einstrom von Flüssigkeit, respektive Gadolinium, und sind daher als solche ebenfalls detektierbar. Die Anreicherung des Kontrastmittels auch im Extrazellulärraum derart geschädigter Regionen im weiteren Verlauf (late gadolinium enhancement) ist bedingt durch fibrotische Umbauvorgänge des Myokards, welche



allerdings auch im Rahmen von myokardialen Schädigungen anderer Genese, beispielsweise in der Folge von Myokardinfarkten, stattfinden und je nach Größe der ischämischen Region teilweise deutlicher als im Falle einer Myokarditis zu erkennen sind. Folglich ist die schwankende Sensitivität des Verfahrens in Bezug auf die unterschiedlichen Myokarditisformen bei mitunter zu kleinen (und daher nicht visualisierbaren) nekrotisch geschädigten Arealen als problematisch anzusehen [28]. Weitere Befunde der MRT-Diagnostik sind beispielsweise eine Dickenzunahme des Myokards bei hypertropher Kardiomyopathie. In diesen Fällen sind vor allem die Herzspitze und die Vorderwand des rechten Ventrikels besser zu beurteilen als in der Echokardiographie [29, 30]. Im Falle einer HCM lassen sich ebenfalls Myokardfibrosierungen anhand eines „late gadolinium enhancement“ nachweisen [31, 32]. Auch die Abgrenzung der HCM zu anderen kardialen Erkrankungen gelingt mittels CMR. So konnte gezeigt werden, dass nach Applikation von Gd-DTPA eine Anreicherung vor allem intramyokardial und subepikardial stattfindet, im Gegensatz zur Amyloidose, bei welcher eine subendokardiale Hyperintensität nachweisbar ist. In nativen T1 und T2 gewichteten Aufnahmen zeigt sich im Falle einer Amyloidose eine insgesamt niedrigere Signalintensität als in gesundem oder hypertroph verändertem Myokard [33, 34]. T1 Aufnahmen und Cine-Sequenzen ermöglichen eine sichere Beurteilung des rechten Ventrikels hinsichtlich dessen Funktion und Morphologie und tragen wesentlich zur Abklärung arrhythmogener kardialer Erkrankungen unklarer Genese bei, deren Fokus v.a. rechtsventrikulär zu suchen ist. Typischerweise finden sich Fettgewebsinfiltrationen, Wanddickenveränderungen, Dyskinesien und eine Dilatation des Ventrikels [35, 36]. Differentialdiagnostische Überlegungen hinsichtlich entzündlicher oder systemischer Erkrankungen lassen sich durch o.g. Verfahren erhärten oder entkräften [37, 38].

Die CMR ist somit eine geeignete nichtinvasive Methode zur Diagnostik akuter entzündlicher Prozesse im Sinne einer Myokarditis ohne die Möglichkeit der Isolation eines Agens. Eine sichere Abgrenzung chronischer Verlaufsformen von Schädigungen des Zellverbandes durch anderweitige Ursachen gelingt jedoch bisher noch nicht bzw. nicht mit einer ausreichenden Sensitivität. Vielmehr ist in diesem Fall lediglich eine Aussage hinsichtlich der bestehenden Funktionseinschränkung des myokardialen Zellverbandes möglich.

Sämtliche Verfahren sind durchaus geeignet, den Verdacht auf eine Schädigung des myokardialen Zellverbandes zu erhärten, führen aber in letzter Konsequenz nicht zu einer eindeutigen Diagnose hinsichtlich der Genese der Erkrankung. Dementsprechend ist bei alleiniger Anwendung eine kausale Therapie nicht möglich.

## **1.4. Die endomyokardiale Biopsie**

### **1.4.1. Historischer Überblick**

Erste Versuche Herzmuskelgewebe zu entnehmen und zu untersuchen unternahm man in den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts. Es handelte sich dabei um einen Eingriff, bei dem via Thorakotomie Teile des Herzhohles für experimentelle Zwecke entnommen wurden [39]. Kurze Zeit später entwickelte man die percutane Nadel-Stanzbiopsie, bei welcher Proben aus dem Bereich des linken Ventrikels gewonnen wurden [40]. Die Invasivität des Eingriffes brachte eine hohe Komplikationsrate mit sich, welche mit insgesamt 8% angegeben wird. Konkret entwickelten allein 6% der Patienten infolge der Untersuchung eine Perikardtamponade, die Hälfte von ihnen mussten zur Entlastung thorakotomiert und perikardial punktiert werden. Einer der 198 biopsierten Patienten reagierte auf die Punktion mit Kammerflimmern [41]. Aufgrund der erheblichen Invasivität in Verbindung mit den fehlenden immunhistologischen und molekularbiologischen Methoden zur differenzierten Diagnostik war zu diesem Zeitpunkt an eine routinemäßige Diagnostik von Erkrankungen des Herzmuskelgewebes nicht zu denken. Im Jahr 1962 wurde erstmals ein Biopptom vorgestellt, welches die Probenentnahme aus dem rechten oder linken Ventrikel über einen peripheren transvenösen oder transarteriellen Zugang nach operativer Freilegung des betreffenden Gefäßes ermöglichte [42]. Ab 1972 wurden erstmals Biopsate via percutanem Zugang über die Vena jugularis gewonnen [43]. Damit gelang eine weitere Senkung der Komplikationen vor allem aufgrund der deutlich herabgesetzten Invasivität des Zuganges. In den folgenden Jahren wurde vor allem die Modifikation der verwandten Biopptome vorangetrieben, um die Invasivität und damit die Komplikationsrate der Methode weiter zu senken. Insbesondere betrafen die Modifikationen die Flexibilität des Kathetermaterials und die Optimierung der Entnahmewerkzeuge.

#### **1.4.2. Ergebnisse früherer Studien**

Es gibt nur wenige Studien, die sich mit dem Auftreten potentieller Komplikationen während oder nach der Entnahme von Myokardbiopsien beschäftigen.

Eine 1992 veröffentlichte prospektive Studie beschrieb bei einer Anzahl von 546 Biopsieprozeduren innerhalb von 7 Jahren eine Gesamtkomplikationsrate von 6%. Unter anderem fanden sich bei 1,1% der Eingriffe Arrhythmien im Sinne von supraventrikulären oder ventrikulären Tachykardien, bei 1% kam es zu Störungen der Erregungsleitung wie Bradykardie, Rechtsschenkelblock und AV-Blockierungen, wobei ein temporärer Herzschrittmacher in keinem der beobachteten Fälle nötig war. Drei der biopsierten Patienten (0,5%) entwickelten einen sicher biopsieassoziierten Perikarderguss, Zwei von ihnen verstarben in der Folge [44]. 1999 fand man im Zuge einer prospektiven Untersuchung eine Gesamtkomplikationsrate von 8% bei 323 Prozeduren im Rahmen der DCM-Diagnostik. Wiederum waren die Hauptkomplikationen höhergradige Blockierungen der Erregungsleitung mit Anlage eines passageren externen Herzschrittmachers (0,6%) und die Perforation des Ventrikels mit Entwicklung eines interventionsbedürftigen Perikardergusses (0,3%) [45]. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2002 zeichnete mit einer sicheren Perforationsrate von 0,27% im Rahmen einer Subgruppenanalyse von 1481 Biopsieprozeduren aus dem rechten Ventrikel ein ähnliches Bild was diese Komplikation angeht [46]. Aufgrund der nicht unerheblichen Anzahl von teilweise lebensbedrohlichen Komplikationen, die in diesen wenigen Studien publiziert wurde, war man bisher bei der Indikationsstellung auch aufgrund mangelnder therapeutischer Konsequenz zurückhaltend.

### **1.4.3. Diagnostischer Stellenwert der endomyokardialen Biopsie**

Nach Ausschluss anderer Ursachen einer progredienten ventrikulären Dysfunktion, wie der Koronaren Herzkrankheit, der hypertensiven Herzkrankheit oder eines hämodynamisch relevanten Vitiums bzw. einer anderen Grunderkrankung, wie beispielsweise einer Speichererkrankung, eines Lymphoms mit myokardialer Beteiligung oder einer metabolischen Erkrankung, ist die Entnahme und Aufarbeitung endomyokardialer Biopsien ein wertvolles diagnostisches Werkzeug für die Beurteilung, Differenzierung und Klärung der Ätiologie dieser Funktionsstörung [47, 48]. Anamnestische Daten und nichtinvasive Diagnostik sind nicht geeignet, um eine virale Persistenz oder chronische Inflammation zu diagnostizieren oder auszuschließen. Vor allem seit der Einführung der neuen immunhistologischen und molekularbiologischen Techniken kommt der Biopsie, welche die gezielte Diagnosestellung einer inflammatorischen Kardiomyopathie und damit sowohl eine Prognoseabschätzung als auch pathogenetisch abgeleitete kausale Therapiestrategien ermöglicht, steigende Bedeutung zu. In verschiedenen Studien konnte bereits die Wirksamkeit einer antiviralen bzw. immunsuppressiven Therapie gezeigt werden [49, 50, 51, 52].

Neben der Frage nach der Genese der Erkrankung ist die Auswertung der entnommenen Proben vor allem von prognostischer Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf. So konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit biopsisch gesicherter viraler Persistenz von Enterovirus, Adenovirus, Parvovirus B19 oder Humanem Herpes Virus 6 im Gegensatz zu Patienten mit spontaner Viruselimination häufiger ein progredienter Verlauf mit zunehmender Verschlechterung der linksventrikulären Funktion zu verzeichnen ist [53, 54]. Ebenso haben Patienten mit immunhistologisch gesicherter chronischer Inflammation eine deutlich schlechtere Prognose als Patienten ohne chronische Entzündungszeichen [55].

## **1.5. Diagnostik der Myokarditis und Nachweis der viralen Persistenz**

### **1.5.1. Histologie**

Die alleinige Bewertung einer möglicherweise vorliegenden akuten Myokarditis anhand der histologischen Dallas-Kriterien ist vor allem aufgrund der geringen Sensitivität bei hoher Interobservervariabilität und der Möglichkeit des „sampling errors“ aufgrund der mitunter nur fokal nachweisbaren Myokarditisherde unzureichend. Weiterhin lässt sich mit der alleinigen histologischen Auswertung keine Aussage über das Vorliegen eines aktiven immunologischen Geschehens im Sinne einer vorliegenden Autoimmunität treffen. Durch verschiedene Färbetechniken wie der Hämatoxylin-Eosin-Färbung, der Trichromfärbung und weiterer Spezialfärbungen ist vor allem die Frage nach dem Vorliegen lymphozytärer Infiltrate oder von Nekrosen zu beantworten.

### **1.5.2. Immunhistologie**

Immunhistologische Methoden der Aufarbeitung mittels monoklonaler Antikörper gegen Oberflächenantigene, wie beispielsweise anti-CD3 (T-Lymphozyten), anti-CD4 (T-Helferzellen), anti-CD8 (T-Supressorzellen) und anti-CD68 (Makrophagen), erlauben eine genauere Identifikation, Charakterisierung und Quantifizierung der infiltrierenden Entzündungszellen. Das Spektrum der mit dieser Technik zu detektierenden Zelltypen reicht von Lymphozyten, B-Zellen, NK-Zellen, Makrophagen bis zu Endothelzellen und Fibroblasten. Vor allem das Vorliegen eines chronisch-entzündlichen Geschehens kann hierdurch verifiziert werden. Auch eine verstärkte Expression von Zelladhäsionsmolekülen und HLA Klasse-I und -II Antigenen ist durch immunhistologische Methoden erfassbar.

### **1.5.3. Molekularbiologie**

Sensitive und spezifische molekularbiologische Methoden wie die In-situ-Hybridisierung, die Slot-Blot-Technik und die nested-PCR bzw. nested-RT-PCR ermöglichen die direkte Detektion viralen Genoms in den Biopsaten. Insbesondere im Hinblick auf eine antivirale oder immunsuppressive Therapie ist ein entsprechender Nachweis von Bedeutung, da sich das mögliche therapeutische Vorgehen in beiden Fällen fundamental unterscheidet.

## **1.6. Therapeutische Ansätze**

Entsprechend der unterschiedlichen pathogenetischen Faktoren der Myokarditis existieren derzeit mehrere therapeutische Konzepte. Ausreichend große klinische, randomisierte, doppelblinde Studien, die deren zweifelsfreie Wirksamkeit belegen sollen, werden derzeit durchgeführt. Problematisch war vor allem der mitunter fließende Übergang der einzelnen Stadien der Erkrankung mit in Abhängigkeit einer bestehenden viralen Persistenz teils gegensätzlichen Outcomes verschiedener Therapieansätze. Patienten mit immunhistologisch gesicherter chronischer myokardialer Inflammation (DCMi) profitieren von einer immunsuppressiven Therapie, während bei Patienten mit molekularbiologisch gesicherter viraler Persistenz eine Immunmodulation mit Interferon- $\beta$  Erfolge zeigt [49, 50, 51, 52]. Bei dieser Patientensubgruppe ist ein immunsuppressives Vorgehen streng kontraindiziert.

### **1.6.1. Immunmodulation**

Die immunmodulatorische Therapie mit  $\beta$ -Interferon oder mittleren bis hohen Dosen von Immunglobulinen wie beispielsweise Pentaglobin verfolgen das Ziel einer Viruselimination bei bioptisch gesicherter viraler Beteiligung. In der multizentrischen, prospektiven, randomisierten europäischen BICC-Studie (Betaferon<sup>®</sup> In Patients with Chronic Viral Cardiomyopathy) konnte die Wirksamkeit von  $\beta$ -Interferon hinsichtlich der Viruselimination und der Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik bei dieser Patientensubgruppe gezeigt werden.

### **1.6.2. Immunsuppression**

Ziel der immunsuppressiven Therapie bei gesicherter Abwesenheit viraler DNA und immunhistologisch gesicherter autoimmuner Komponente einer bestehenden Myokarditis ist die Eindämmung der myokardialen Inflammation und der resultierenden fortschreitenden Schädigung des Zellverbandes. In diesem Zusammenhang kommen beispielsweise Corticosteroide zum Einsatz. Bei Patienten mit möglicher viraler Persistenz ist diese Therapie, deren Wirksamkeit bereits in kleineren Studien bestätigt wurde, kontraindiziert [49, 50]. Aus dieser Tatsache erschließt sich wiederum die Notwendigkeit der Entnahme endomyokardialer Biopsate zur Bestimmung der Pathogenese einer vorliegenden myokardialen Erkrankung.

### **1.6.3. Immunadsorption**

Im Zuge der Immunadsorption, deren Wirksamkeit ebenfalls bereits in einer Studie gezeigt werden konnte [56], kommt der Eliminierung zirkulierender Antikörper wie dem  $\beta$ -Rezeptor Antikörper die entscheidende Bedeutung zu, um die Progression im Sinne der Entwicklung einer DCM zu verhindern.



## **1.7. Indikationsstellung zur endomyokardialen Biopsieentnahme**

Experten der American Heart Association, des American College of Cardiology und der European Society of Cardiology einigten sich auf ein Positionspapier, in welchem anhand 14 klinischer Szenarien, basierend auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen, Empfehlungen zur Indikationsstellung einer Biopsieentnahme gegeben wurden [57].

### **1.7.1. Szenarien mit eindeutig empfohlener Biopsieindikation**

Aufgrund einer begrenzten Anzahl randomisierter, kontrollierter klinischer Studien wird die Entnahme von Myokardbiopsien zur Klärung der Genese nach Expertenmeinung klar empfohlen bei:

- neu aufgetretenem Herzversagen (<2 Wochen), welches mit einem normalgroßen oder dilatierten linken Ventrikel einhergeht (Empfehlungsgrad I; Evidenzklasse B),
- neu aufgetretenem Herzversagen (>2 Wochen bis 3 Monate), mit dilatiertem linken Ventrikel und neu aufgetretenen ventrikulären Arrhythmien, zweit- oder drittgradigem AV-Block sowie fehlendem Ansprechen auf konservative Therapien (Empfehlungsgrad I; Evidenzklasse B).

### **1.7.2. Szenarien mit kontrovers diskutierter Biopsieindikation**

#### **1.7.2.1. Empfehlung aufgrund klarer Vorteile bei fehlenden klinischen Studien**

Nach Auffassung der meisten Experten sollten Myokardbiopsien aufgrund der für das Outcome der Patienten deutlich überwiegenden Vorteile trotz Ermangelung einer ausreichenden Anzahl randomisierter, kontrollierter klinischer Studien erfolgen bei:

- Herzversagen unklarer Genese seit mehr als 3 Monaten mit dilatiertem linken Ventrikel und neu aufgetretenen ventrikulären Arrhythmien, AV-Blockierungen vom Typ Mobitz II oder AV-Blockierungen 3. Grades sowie fehlendem Ansprechen auf konservative Therapien (Empfehlungsgrad IIa; Evidenzklasse C),
- Herzversagen unklarer Genese in mit DCM und in Verbindung mit einer allergischen Reaktion und bestehender Eosinophilie (Empfehlungsgrad IIa; Evidenzklasse C),

- Herzversagen unklarer Genese bei vermuteter kardiotoxischer Reaktion auf eine Anthrazyklintherapie (Empfehlungsgrad IIa; Evidenzklasse C),
- Herzversagen aufgrund einer unklaren restriktiven Kardiomyopathie (Empfehlungsgrad IIa; Evidenzklasse C),
- Verdacht auf kardiale Tumoren mit Ausnahme typischer Myxome (Empfehlungsgrad IIa; Evidenzklasse C),
- Herzversagen unklarer Genese bei Kindern (Empfehlungsgrad IIa; Evidenzklasse C).

#### **1.7.2.2. Empfehlung aufgrund fundierter klinischer Erfahrungen**

Eine Biopsieentnahme wird aufgrund klinischer Beobachtungen und einzelner Fallstudien von Experten ebenfalls empfohlen bei:

- neu aufgetretenem Herzversagen (vor mehr als 3 Monaten) mit dilatiertem linken Ventrikel, jedoch ohne neu aufgetretenen ventrikulären Arrhythmien oder zweit- oder drittgradigem AV-Block, welches auf konservative Therapien innerhalb von 1-2 Wochen anspricht (Empfehlungsgrad IIb; Evidenzklasse C),
- Herzversagen in Verbindung mit einer ungeklärten HCM (Empfehlungsgrad IIb; Evidenzklasse C),
- vermuteter rechtsventrikulärer arrhythmogener Kardiomyopathie/Dysplasie (Empfehlungsgrad IIb; Evidenzklasse C),
- ventrikulären Arrhythmien unklarer Genese (Empfehlungsgrad IIb; Evidenzklasse C).

#### **1.7.2.3. Szenario mit möglicher, aber nicht generell empfohlener Indikation**

- Neu aufgetretenes Herzversagen (>2 Wochen bis 3 Monate) mit dilatiertem linken Ventrikel, jedoch ohne neu aufgetretene ventrikuläre Arrhythmien oder zweit- bzw. drittgradigem AV-Block, welches auf konservative Therapien innerhalb von 1-2 Wochen anspricht (Empfehlungsgrad IIb; Evidenzklasse B).

#### **1.7.3. Szenario ohne Biopsieempfehlung**

Keine Empfehlung zur Biopsieentnahme besteht für:

- Vorhofflimmern unklarer Genese (Empfehlungsgrad III; Evidenzklasse C).

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Einschlusskriterien und Methodik**

#### **2.1.1. Retrospektiver Studienteil**

Im retrospektiven Studienteil wurde eine Gruppe von 1919 erwachsenen Patienten untersucht, bei welchen zwischen Januar 1995 und Januar 2004 endomyokardiale Biopsien entnommen wurden. Die Biopsieentnahme erfolgte zur Klärung der Ätiologie einer linksventrikulären Dysfunktion oder zur Beurteilung des Verlaufes nach immunsuppressiver bzw. immunmodulatorischer Therapie. Eine weitere Biopsieindikation war z.B. der Verdacht auf eine kardiale Mitbeteiligung im Zuge einer vorliegenden Speichererkrankung. So konnte anhand der histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Befunde der Myokardbiopsie eine differenzierte Diagnose gestellt werden. Durch das ärztliche Personal erfolgte eine umfassende Anamnese. Vor der Biopsieentnahme wurde bei allen Patienten ein Ruhe-EKG mit der Frage nach Hinweisen für bestehende Herzrhythmusstörungen oder myokardiale Ischämiezeichen aufgezeichnet. Es erfolgte weiterhin eine Ultraschalldiagnostik zur Beurteilung der systolischen und diastolischen linksventrikulären Pumpfunktion sowie zur Beurteilung möglicher regionaler Wandbewegungsstörungen oder Klappenvitien. Die gezielte Suche nach einem hämodynamisch nicht relevanten Perikarderguss erfolgte im retrospektiven Studienteil nicht regelhaft, sondern nur in begründeten Verdachtsfällen. Bei allen Patienten wurden Laboruntersuchungen beispielsweise zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion oder der Frage nach der Aktivität antinukleärer Antikörper eingeleitet. Patienten mit bekannter KHK oder mit mehr als zwei Risikofaktoren für die Entwicklung einer Arteriosklerose wurden entsprechend den Guidelines zur invasiven Diagnostik zur weiteren Abklärung einer Koronarangiographie unterzogen. Bei Vorliegen einer KHK, einer Erkrankung der Herzklappen, einer arteriellen Hypertonie, eines Drogenabusus oder einer endokrinologischen Erkrankung wie beispielsweise Diabetes mellitus, Phäochromozytom, oder einer Schilddrüsenerkrankung, welche ursächlich in Zusammenhang mit der linksventrikulären Dysfunktion stehen könnte, wurden keine Biopsien entnommen. Bei allen anderen Patienten mit unklarer linksventrikulärer Dysfunktion und klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) erfolgte eine weitere invasive Diagnostik mithilfe endomyokardialer Biopsien, sofern der INR unter 1,5 lag bzw. sofern die partielle Thromboplastinzeit nicht verlängert war und somit das

Risiko postinterventioneller Blutungen minimal war. Des Weiteren wurden bei Patienten mit bioptisch nachgewiesener Persistenz viralen Genoms im Myokard wie auch bei Patienten mit bioptisch gesicherter chronisch myokardialer Inflammation Folgebiopsien zur Beurteilung des klinischen Verlaufes und der Wirksamkeit einer immunmodulatorischen Therapie mit Interferon- $\beta$  bzw. einer immunsuppressiven Therapie mit Prednison und Azathioprin entnommen. Ebenso erfolgte die Indikationsstellung und Entnahme rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsien bei neu aufgetretenen ventrikulären Arrhythmien unklarer Genese, Verdacht auf neoplastische Veränderungen des Herzmuskelgewebes sowie zum Ausschluss von Systemerkrankungen mit möglicher kardialer Beteiligung. Dazu gehören z.B. Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose, Sklerodermie, Systemischer Lupus Erythematodes, Dermatomyositis, Polymyositis, Rheumatoide Arthritis und die Wegnersche Granulomatose.

Zur Detektion potentieller Komplikationen innerhalb des retrospektiven Studienteils wurden zunächst die Patienten, welche sich sowohl einer Biopsieentnahme unterzogen als auch perikardpunktiert oder mit einem Herzschrittmacher versorgt wurden, herausgefiltert, indem ein Abgleich der jeweiligen Patientenlisten des entsprechenden Zeitraumes erfolgte. Im Anschluss wurden die zugehörigen Herzkatheterprotokolle, Krankenakten und Arztbriefe nach Anhaltspunkten für eine biopsieassoziierte Komplikation durchsucht.

### **2.1.2. Prospektiver Studienteil**

Um die Ergebnisse des retrospektiven Studienteils zu verifizieren, wurden im Zeitraum von April 2004 bis Januar 2006 nochmals 496 Patienten in einen prospektiven Studienteil eingeschlossen. Die Kriterien für den Einschluss in die Studie entsprachen denen des retrospektiven Studienteils.

Im prospektiven Studienteil wurde durch das ärztliche Personal bei jedem biopsierten Patienten zusätzlich ein Evaluationsbogen zur Erfassung von Biopsiekomplikationen ausgefüllt und in der Folge ausgewertet. Im Einzelnen wurden auf diesem der EKG-Befund vor und nach Biopsie, der Echokardiographiebefund vor und nach Biopsie sowie Komplikationen im Bereich des Gefäßzuganges jeweils ggf. mit Intervention verzeichnet. Im Falle einer stattgehabten Komplikation wurde die entsprechende Krankenakte gesichtet und insbesondere das entsprechende Herzkatheterprotokoll ausgewertet.

## **2.2. Charakterisierung der Patienten**

### **2.2.1. Linksventrikuläre Funktion der untersuchten Patienten**

Die Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion erfolgte echokardiographisch und mit Hilfe der linksventrikulären Angiographie. Bei Patienten, deren LVEF kleiner oder gleich 50% war, bestand eine globale Funktionsstörung, während bei einer LV-Ejektionsfraktion von mehr als 50% eine regionale Wandbewegungsstörung ursächlich für die bestehende Symptomatik war. Standardmäßig erfolgte zusätzlich die Detektion hämodynamisch nicht relevanter Perikardergüsse mittels Echokardiographie und ggf. eine Beurteilung hinsichtlich einer möglichen Progredienz nach Biopsieentnahme.

### **2.2.2. Retrospektiver Studienteil**

Bei erstmaliger Aufnahme in die Kardiologie waren von 1919 in den retrospektiven Studienteil eingeschlossenen Patienten 1230 Männer, 689 Frauen mit einem mittleren Alter von  $48,8 \pm 13,9$  Jahren. Alle Patienten hatten eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion. Bei 911 Patienten (47%) war von einer globalen ventrikulären Funktionsstörung auszugehen, da die LVEF bei diesen Patienten  $\leq 50\%$  betrug. 1008 Patienten (53%) hatten eher regionale Wandbewegungsstörungen mit einer LVEF  $> 50\%$ . Die mittlere LVEF betrug bei diesem Patientenkollektiv  $49,8\% \pm 18,8\%$ . Die echokardiographisch bestimmten Dimensionen des linken Ventrikels waren wie folgt: mittlerer LVEDD  $58,0\text{mm} \pm 10,4\text{mm}$ , mittlerer LVESD  $41,9\text{mm} \pm 13,4\text{mm}$  bei einer mittleren FS von  $29,2\% \pm 11,6\%$ . 356 Patienten hatten einen vorbestehenden kompletten Linksschenkelblock. Von 1919 Patienten wurden 1456 einmalig biopsiert, während zur Verlaufsbeurteilung 340 Patienten zweifach und 123 Patienten dreifach biopsiert wurden. (Tabelle 1)

### **2.2.3. Prospektiver Studienteil**

Der prospektive Studienteil schloss insgesamt 496 Patienten ein, 337 Männer und 159 Frauen. Einige der Patienten waren bereits während des retrospektiven Studienteils biopsiert worden. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten betrug  $50,7 \pm 13,4$  Jahre. Bei 245 Patienten bestand eine LVEF  $\leq 50\%$ , so dass auch hier von einer globalen Kontraktilitätsstörung auszugehen ist. Eine LVEF  $> 50\%$  und somit eine eher regional betonte Wandbewegungsstörung bestand bei 251 Patienten, woraus sich eine mittlere LVEF von  $48,8\% \pm 19,7\%$  errechnen ließ. Hinsichtlich der Dimensionen des

linken Ventrikels konnten im Mittel folgende Werte bestimmt werden: LVEDD 57,6mm ± 10,2mm und LVESD 42,3mm ± 13,6mm. Wiederum wurden analog zum retrospektiven Studienteil mehrere Patienten zur Evaluation des Verlaufes Folgebiopsien unterzogen, konkret wurden 450 Patienten einfach und 45 Patienten zweifach und ein Patient dreifach biopsiert, um den Verlauf dokumentieren zu können. (Tabelle 1)

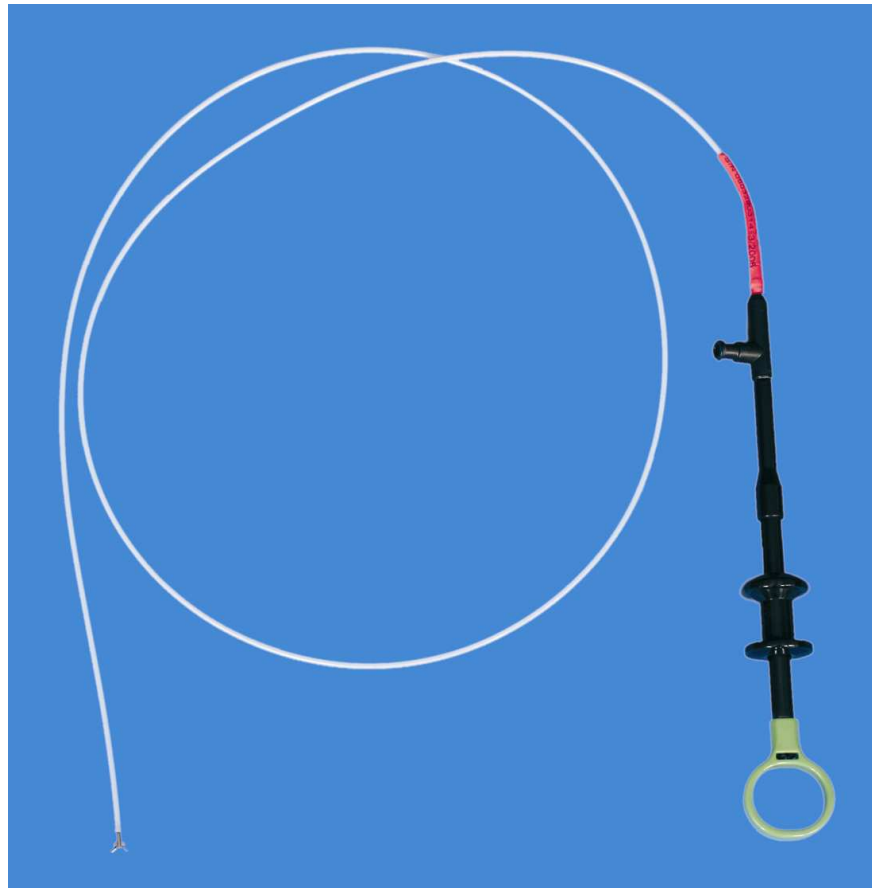
**Tabelle 1. Demographische und hämodynamische Charakterisierung der untersuchten 2415 Patienten**

	<b>Retrospektiv</b>	<b>Prospektiv</b>
<b><u>Biopsieprozeduren</u></b>		
Gesamtzahl	2505	543
Patientenanzahl	1919	496
Patienten mit einmaliger Biopsie	1456	450
Patienten mit zweimaliger Biopsie	340	45
Patienten mit dreimaliger Biopsie	123	1
Anzahl der im Mittel bei einer Biopsie entnommenen Biopsate	8,2 ± 0,8	10,1 ± 0,6
Anzahl der bei allen Biopsien entnommenen Biopsate	20541	5484
<b><u>Demographische Daten der Patienten</u></b>		
Mittleres Alter bei Biopsieentnahme	48,8 ± 13,9	50,7 ± 13,4
Geschlecht, weiblich/männlich	689 / 1230	159 / 337
<b><u>Hämodynamische Parameter</u></b>		
Mittlere LVEF, %	49,8 ± 18,8	48,8 ± 19,7
Mittlerer LVEDP, mmHg	10,7 ± 6,6	12,3 ± 9,7
Mittlerer RVEDP, mmHg	5,0 ± 3,9	5,3 ± 4,0
Mittlerer LVEDD, mm	58,0 ± 10,4	57,6 ± 10,2
Mittlerer LVESD, mm	41,9 ± 13,4	42,3 ± 13,6
Patienten mit einer LVEF ≤ 50%	911 (47%)	245 (49%)
Patienten mit einer LVEF > 50%	1008 (53%)	251 (51%)

### **2.3. Biopptom und Technik der Biopsieentnahme**

Die Entnahme der Biopsate erfolgte aus dem interventrikulären Septum des rechten Ventrikels auf mittlerer Höhe. Gründe hierfür sind sowohl die Zugangsmöglichkeit über das Niederdrucksystem der großen venösen Gefäße via Vena femoralis als auch die relativ große Septumdicke und der somit an dieser Entnahmestelle resultierenden geringeren Gefahr einer Perforation der freien Ventrikelwand. Allein durch die Wahl dieses Entnahmeortes lässt sich das Risiko für eine der Hauptkomplikationen, die Perforation der freien Ventrikelwand mit nachfolgender Ausbildung einer Perikardtamponade, welches vor allem im apexnahen, dünneren Teil des interventrikulären Septums besteht, minimieren. Nachteil der ausschließlichen Entnahme aus diesem begrenzt großen Areal ist die Vergrößerung der Gefahr des „sampling errors“ mit der Möglichkeit der Gewinnung mehrerer im Hinblick auf virale Persistenz oder Entzündung falsch negativer Proben [58]. Durch die Entnahme einer hinreichenden Anzahl von Einzelbiopsien lässt sich dieses Problem jedoch minimieren. In allen Fällen kam eine Weiterentwicklung des Cordis Biopptoms mit der Bezeichnung B-18110 der Firma Medizintechnik Meiners, 40789 Monheim zum Einsatz. Es wird seit 1985 in der klinischen Praxis verwendet und zeichnet sich im Gegensatz zum ursprünglichen Cordis Biopptom durch eine deutlich größere Flexibilität aufgrund des verwendeten PTFE-Teflon Katheters sowie durch kleinere Entnahmezangen aus. (Abbildung 1 und 2)

Die korrekte Position des Biopptoms wurde durch ausschließliche Entnahme unter biplaner Durchleuchtungskontrolle sichergestellt. (Abbildung 3)

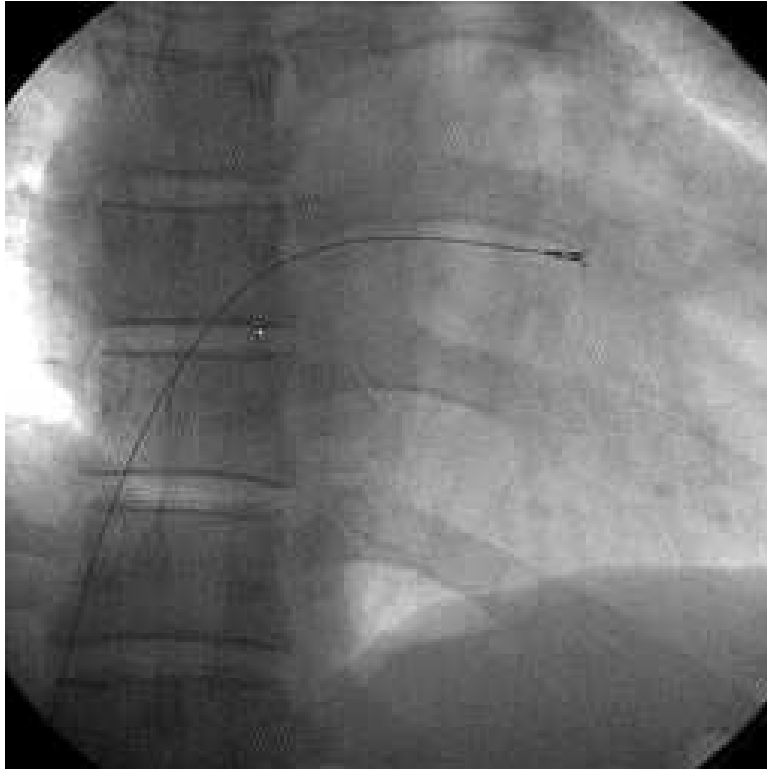


**Abbildung 1: Das Biotom B-18110; angefertigt durch die Fotoabteilung des CBF, Charité Berlin**



**Abbildung 2: Kopf des Biotoms mit Entnahmezangen; angefertigt durch die Fotoabteilung des CBF, Charité Berlin**





**Abbildung 3: Kopf des Bioptrons unter Durchleuchtungskontrolle; angefertigt durch PD. Dr. Witzendichler, Herzkatheterlabor 1 Med. Klinik II, Kardiologie und Pulmologie des CBF, Charité Berlin**

## **2.4. Definition der Haupt- und Nebenkomplikationen**

### **2.4.1. Definition der betrachteten Hauptkomplikationen**

Als Hauptkomplikationen wurden wie auch schon in verschiedenen Studien zuvor biopsieassoziierte Todesfälle, die Notwendigkeit von Reanimationsmaßnahmen, eine thoraxchirurgische Intervention nach Biopsieentnahme, beispielsweise aufgrund der Entwicklung eines Hämato- oder Pneumothorax, hämodynamisch wirksame Perikardergüsse sowie höhergradige Erregungsleitungsstörungen, beispielsweise AV-Blockierungen 3. Grades, definiert, sofern diese die Anlage eines permanenten Herzschrittmachers erforderlich machten.

### **2.4.2. Definition der erfassten Nebenkomplikationen**

Die in der vorliegenden Arbeit betrachteten Nebenkomplikationen umfassten sowohl hämodynamisch nicht wirksame Perikardergüsse ohne Notwendigkeit einer Perikardpunktion als auch Störungen des Reizleitungssystems. Im Einzelnen waren dies neu aufgetretene temporäre (<24 Stunden) oder permanente Rechtsschenkelblockierungen, temporäre AV-Blockierungen 2. und 3. Grades, welche durch Therapie mit Atropin oder Anlage eines temporären Schrittmachers therapiert werden konnten. Weiterhin wurden ventrikuläre Tachykardien und neu aufgetretenes Vorhofflimmern, welches nach weniger als 12 Stunden sistierte oder erfolgreich kardiovertiert werden konnte, den Nebenkomplikationen zugeordnet. Im prospektiven Teil wurden zusätzlich neu aufgetretene rechtsschenkelblockartige Deformierungen der Kammerkomplexe während oder nach der Biopsie sowie durch den Zugangsweg bedingte mögliche Komplikationen wie die versehentliche Punktion der Arteria femoralis und Gefäßdissektionen erfasst.

## **2.5. Biopsieentnahme und Detektion der Komplikationen**

### **2.5.1. Anforderungen an das ärztliche Personal**

Die Biopsieentnahme erfolgte ausschließlich durch vier Operateure mit großer Erfahrung in der Entnahme rechtsventrikulärer Biopsien. Alle hatten umfassende Erfahrung auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie und jährlich mindestens 800 Eingriffe durchgeführt. Jeder der beteiligten Ärzte war von erfahrenen Klinikern, die jährlich mindestens 100 Biopsieprozeduren durchführten, angeleitet worden und musste zuvor selbstständig mindestens 50 Biopsieprozeduren unter Supervision eines dieser Kollegen durchgeführt haben.

### **2.5.2. Retrospektiver Studienteil**

Es wurden insgesamt 2505 Biopsieprozeduren durchgeführt, bei welchen im Mittel  $8,2 \pm 0,8$  Proben gewonnen wurden. Die Gesamtzahl der entnommenen Biopsate belief sich auf 20541.

Retrospektiv erfolgte vor der Biopsie eine 2D und M-Mode Ultraschalluntersuchung zum Ausschluss eines vor Biopsiebeginn bestehenden Perikardergusses nicht bei allen Patienten. In diesem Studienteil wurden lediglich alle Patienten, die nach der Biopsie Beschwerden wie retrosternalen Schmerz oder Dyspnoe angaben, echokardiographisch untersucht, um einen neu aufgetretenen Perikarderguss oder eine Perikardtampnade frühzeitig zu erkennen. Vor und nach Gewinnung der Biopsate erfolgte die Bestimmung des rechtsventrikulären Druckes, um einen sich entwickelnden Perikarderguss frühzeitig detektieren und therapieren zu können.

### **2.5.3. Prospektiver Studienteil**

Bei 543 Biopsieentnahmen mit im Mittel  $10,1 \pm 0,6$  gewonnenen Proben betrug die Gesamtzahl der Biopsate 5484.

Im prospektiven Teil der Studie erfolgte standardmäßig periinterventionell die Mitschrift der EKG-Monitorableitung und die prä- und postinterventionelle Ableitung eines Ruhe-EKG's, um mögliche, schon präprozedural bestehende Erregungsleitungsstörungen diagnostizieren zu können. Zur Detektion sich entwickelnder Perikardergüsse erfolgte prä- und postinterventionell eine transthorakale 2D und M-Mode Ultraschalluntersuchung ebenso wie die Bestimmung des rechtsventrikulären Druckes sowohl vor als auch nach Entnahme der Proben.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Komplikationen während oder nach Biopsie**

Sowohl im retrospektiven als auch im prospektiven Teil der Studie kam es zu keinem Todesfall, Pneumo- oder Hämatothorax. Ebenso wurde in keinem der Fälle ein notfallmäßiger thoraxchirurgischer Eingriff notwendig.

#### **3.1.1. Komplikationen des retrospektiven Studienteils**

Im retrospektiven Teil ließen sich lediglich bei sechs Patienten folgende Komplikationen verifizieren: Perikardtamponade, temporäre und persistierende Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen. In keinem Fall kam es zu biopsieassoziierten Todesfällen. Ebenso konnten keine Fälle von Hämatothorax, Pneumothorax oder Fälle von zwingender kardiochirurgischer Intervention detektiert werden.

##### **3.1.1.1. Perforation des Herzmuskels**

Zwei Patienten entwickelten nach Biopsieentnahme eine Perikardtamponade (0,08% der Biopsieprozeduren und 0,01% der Einzelbiopsieentnahmen), welche eine umgehende Perikardpunktion erforderlich machte. Initiale Symptome waren thorakale Schmerzen, Dyspnoe und Bradykardie. Des Weiteren kam es zum Abfall des systolischen Blutdruckes und zum Anstieg des rechtsventrikulären Druckes. Einer dieser Patienten entwickelte im weiteren Verlauf eine hämodynamisch relevante Bradykardie mit beginnendem kardiogenen Schock aufgrund der kardialen Perforation mit dadurch bedingter Perikardtamponade und musste temporär für 7 Minuten mit einem externen Schrittmacher versorgt werden. Beim zweiten Patienten bestand als Grunderkrankung ein Angiosarkom mit diffuser pleuraler, perikardialer, epikardialer und myokardialer Metastasierung. Bis auf eine umgehende komplikationslose Perikardpunktion ergaben sich für beide Patienten im Verlauf keine Folgen. In beiden Fällen handelte es sich um Patienten mit normalen linksventrikulären enddiastolischen Durchmessern von  $\leq 56$  mm. (Tabelle 2,3 und 5)

##### **3.1.1.2. Temporäre Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen**

Insgesamt kam es in fünf Fällen der retrospektiv betrachteten Patientengruppe zu einem biopsieinduzierten AV-Block 3. Grades (0,2% der Biopsieprozeduren und 0,02% der Einzelbiopsieentnahmen), wobei in drei Fällen bereits vor Biopsie ein kompletter

Linksschenkelblock bestand. (Tabelle 5) Einer der drei Patienten entwickelte das Blockbild schon bei Kontakt des Bioptoms mit dem proximalen interventrikulären Septum, während in zwei weiteren Fällen die Überleitungsstörung direkt nach Entnahme der Proben auftrat. Obgleich dieser Fall nicht direkt mit der Biopsieentnahme in Zusammenhang stand, wurde er als Komplikation erfasst. Ein anderer Patient entwickelte einen kompletten AV-Block während der Einführung des Bioptoms in die Vena femoralis, was am ehesten als vasovagale Reaktion interpretiert werden kann, da das Bioptom zu diesem Zeitpunkt in keinerlei Kontakt zum Reizleitungssystem stand. Alle Patienten mit diesen Komplikationen im Bereich des Reizleitungssystems wurden umgehend mit einem temporären Schrittmacher versorgt (0,2% der Biopsieprozeduren und 0,02% aller Einzelbiopsieentnahmen). Die Stimulationszeit reichte dabei von 7 bis 31 Minuten, es ergab sich eine mittlere Stimulationszeit von  $18,0 \pm 8,8$  Minuten.

Zusammenfassend ließ sich im retrospektiven Studienteil ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung eines AV-Blockes 3. Grades bei Patienten mit einem vorbestehenden Linksschenkelblock gegenüber Patienten, bei denen vor Biopsie keine derartige Überleitungsstörung bestand, feststellen. (Tabelle 4) Die Gesamtkomplikationsrate lag im retrospektiven Studienteil bezogen auf 2505 Prozeduren bei 0,24% und bezogen auf 20541 Probenentnahmen bei 0,03%. Fast alle Komplikationen traten bei Patienten mit gering oder mittelgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion auf, was aber letztendlich nicht signifikant war.

### **3.1.1.3. Persistierende Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen**

Lediglich bei einem der fünf Patienten kam es postinterventionell zu einer Persistenz des AV-Blockes mit Indikation zur Implantation eines permanenten Herzschrittmachers. In diesem Fall handelte es sich um eine Patientin mit vorbestehendem Linksschenkelblock. Die aufgearbeiteten Biopsate der Patientin zeigten eine erhebliche subendokardiale Fibrose mit degenerativer Atrophie bei konsekutiver Hypertrophie von Herzmuskelzellen im Rahmen einer Sklerodermie. Im Falle dieser Patientin war der linke Ventrikel mit einem LVEDD von  $\leq 56$  mm nicht vergrößert. (Tabelle 2,3 und 5)

### **3.1.2. Komplikationen des prospektiven Studienteils**

Ebenso wie im retrospektiven Studienteil kam es auch während des prospektiven Studienzeitraumes in keinem Fall zum Auftreten von Komplikationen mit Todesfolge. Keiner der biopsierten Patienten entwickelte eine Perikardtamponade mit hämodynamischer Wirksamkeit, welche durch eine Perikardpunktion entlastet werden musste. Ebenso kam es in keiner Biopsieprozedur zu einem iatrogenen Pneumothorax, Hämatothorax oder der Notwendigkeit der Implantation eines permanenten Herzschrittmachers.

#### **3.1.2.1. Perforation des Herzmuskels**

Im Rahmen einer Subgruppenanalyse konnte nach 4 von 543 Biopsieprozeduren (0,74% der Biopsieprozeduren und 0,07% der Einzelbiopsieentnahmen) ein hämodynamisch nicht relevanter Perikarderguss nachgewiesen werden. In einem der vier Fälle handelte es sich um die Vergrößerung eines schon zuvor bestehenden Perikardergusses. Bei drei weiteren Patienten wurde in einer postinterventionellen Ultraschalluntersuchung ein zuvor nicht bekannter minimaler Perikarderguss nachgewiesen. (Tabelle 2 und 5)

#### **3.1.2.2. Höhergradige Reizleitungsstörungen**

Die Hauptkomplikationen lagen ähnlich denen des retrospektiven Teils der Studie vor allem im Bereich der Erregungsleitung. Am häufigsten wurden passagere Rechtsschenkelblöcke und AV-Blockierungen gesehen, welche weniger als 24 Stunden persistent waren und sich anschließend ohne weitere Therapie limitierten. Einen temporären Rechtsschenkelblock entwickelten sechs Patienten. Eine Persistenz für mehr als 24 Stunden mit anschließender Konversion in einen normalen Sinusrhythmus trat lediglich bei zwei Patienten auf. Des Weiteren kam es in zwei Fällen zur periprozeduralen Ausbildung eines AV-Blockes 2. Grades Typ Mobitz mit 2:1 Überleitung und in zwei weiteren Fällen zur Ausbildung eines AV-Blockes 3. Grades von weniger als 10 Minuten Dauer. Alle derartigen Komplikationen waren nach Applikation von 0,5 - 1,0 mg Atropin ohne externe Stimulation innerhalb von maximal 10 Minuten nach Auftreten vollständig regredient. Acht Fälle von AV-Blockierungen 3. Grades, von weniger als 24 Stunden Dauer, mit der Notwendigkeit einer medikamentösen Intervention mit 0,5 - 1,0 mg Atropin sowie temporärer externer Stimulation wurden im prospektiven Studienteil gesehen. Die erforderliche

Stimulationszeit bis zur Konversion in einen stabilen Sinusrhythmus ohne Persistenz der AV-Blockierung lag zwischen 22 Sekunden und 4 Stunden und lag damit im Mittel bei  $66,3 \pm 8,8$  Minuten. Keiner der Patienten benötigte eine dauerhafte Schrittmacherversorgung.

Alle acht Patienten, bei denen als Komplikation ein AV-Block 3. Grades mit Persistenz länger als 10 Minuten auftrat, hatten bereits vor Untersuchungsbeginn einen LSB und es ließ sich zeigen, dass Patienten mit vorbestehendem LSB ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung eines temporären AV-Blockes gegenüber Patienten mit unbeeinträchtigter Reizleitung haben. (Tabelle 4)

In einer Subgruppenanalyse ließ sich weiterhin eine erhöhte Inzidenz von Reizleitungsstörungen bei Patienten mit normalen bzw. mäßig vergrößerten linksventrikulären Dimensionen ( $LVEDD \leq 65\text{mm}$ ) nachweisen.

### 3.1.2.3. Herzrhythmusstörungen

Während des gesamten prospektiven Studienverlaufes traten keinerlei Fälle komplexer ventrikulärer Arrhythmien mit  $\geq 10$  Kammerkomplexen auf. Fünf Episoden von Vorhofflimmern, welches bis zu 12 Stunden anhielt, und ein Fall mit Persistenz von mehr als 12 Stunden konnten detektiert werden. Der Patient mit anhaltendem Vorhofflimmern wurde im Anschluß erfolgreich kardiovertiert und hatte bei Entlassung einen stabilen Sinusrhythmus.

Klinische Folgeuntersuchungen der betreffenden Patienten zeigten keinerlei Spätkomplikationen der stattgehabten Biopsieentnahmen. (Tabelle 5)

**Tabelle 2. Hauptkomplikationen der 3048 untersuchten Biopsieprozeduren**

<u>Hauptkomplikationen aller eingeschlossenen Biopsieprozeduren</u>	<u>Retrospektiv absolut / prozentual</u>	<u>Prospektiv absolut / prozentual</u>
Punktionspflichtige Perikardtamponade	2 / 0,08	0 / 0
AV-Block mit Implantation eines permanenten Schrittmachers	1 / 0,04	0 / 0
Indikation zur kardiochirurgischen Intervention	0 / 0	0 / 0
Herz-, Kreislaufstillstand mit Reanimationspflichtigkeit	0 / 0	0 / 0
Hämatothorax / Pneumothorax	0 / 0	0 / 0
Tod infolge Biopsieentnahme	0 / 0	0 / 0

**Tabelle 3. Komplikationen des retrospektiven Studienteils bei differenzierter Betrachtung in Abhängigkeit der hämodynamischen und morphologischen Parameter**

	Perikard- punktion	Keine Perikard- punktion	p <sup>1</sup>	Temporäre Schrittmacher- anlage	Kein temporärer Schrittmacher	p <sup>1</sup>
LVEF ≤ 30%	0	467	ns <sup>2</sup>	1	466	ns <sup>2</sup>
LVEF > 30%	2	2.036		4	2.034	
LVEDD ≤ 65mm	2	1.909	ns <sup>2</sup>	4	1.907	ns <sup>2</sup>
LVEDD > 65mm	0	594		1	593	

Anmerkungen. Die Komplikationen (Perikarderguss und temporäre Schrittmacheranlage) wurden in 2 Untergruppen der 2505 EMBs Prozeduren analysiert. Eingeschlossen wurden 1.919 Patienten mit oder ohne signifikanter Störung der linksventrikulären Pumpfunktion (LVEF ≤ 30% vs. > 30%) bzw. mit oder ohne deutlicher Vergrößerung des linken Ventrikels über normale Maße hinaus zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme (LVEDD > 65mm vs. ≤ 65mm).

<sup>1</sup> Signifikanz getestet mittels exaktem Fisher-Test

<sup>2</sup> nicht signifikant

**Tabelle 4. Indikation zur Schrittmacheranlage infolge der Biopsieentnahme in Abhängigkeit eines vorbestehenden Linksschenkelblockes**

Retrospektiv (n= 2505)				Prospektiv (n= 543)		
	Temp. HSM	Kein temp. HSM	p <sup>1</sup>	Temp. HSM	Kein temp. HSM	p <sup>1</sup>
LSB vorbestehend	3	353	0,02	8	75	<0,01
Kein LSB vorbestehend	2	2147		0	460	

Anmerkungen. <sup>1</sup> Signifikanz getestet mittels exaktem Fisher-Test



**Tabelle 5. Nebenkomplikationen der 3048 untersuchten Biopsieprozeduren**

<u>Nebenkomplikationen aller eingeschlossenen Biopsieprozeduren</u>	<u>Retrospektiv absolut / prozentual</u>	<u>Prospektiv absolut / prozentual</u>
<b>Hämodynamisch nicht wirksame Perikardergüsse gesamt</b>	nicht erfasst	4 / 0,74
Davon postinterventionell neu aufgetreten	nicht erfasst	3 / 0,55
Davon vorbestehend, postinterventionell zunehmend	nicht erfasst	1 / 0,18
<b>Reizleitungsstörungen</b>	5 / 0,20	20 / 3,7
Rechtsschenkelblockierung >24 Stunden anhaltend	nicht erfasst	2 / 0,37
Temporäre Rechtsschenkelblockierung <24 Stunden	nicht erfasst	6 / 1,10
Periprozeduraler AV Block II Typ Mobitz mit 2:1 Überleitung und Persistenz < 10 Minuten sowie Regredienz nach Atropinapplikation	nicht erfasst	2 / 0,37
Periprozeduraler AV-Block III mit Persistenz < 10 Minuten und Regredienz nach Atropinapplikation	nicht erfasst	2 / 0,37
Temporärer AV-Block III mit Persistenz < 24 Stunden und temporärer externer Stimulation	5 / 0,20	8 / 1,47
<b>Sonstige Herzrhythmusstörungen</b>	nicht erfasst	6 / 1,10
Nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie ≥ 10 Kammerkomplexe	nicht erfasst	0 / 0
Vorhofflimmern < 12 Stunden persistierend	nicht erfasst	5 / 0,92
Persistierendes Vorhofflimmern mit postinterventioneller Konversion in Sinusrhythmus mittels elektrischer Kardioversion	nicht erfasst	1 / 0,18

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 3048 endomyokardiale Biopsieprozeduren hinsichtlich unterschiedlicher Komplikationen untersucht. Insgesamt wurden 1919 Patienten in den retrospektiven und 496 Patienten in den prospektiven Studienteil eingeschlossen. (Tabelle 1)

Es handelte sich um ein unselektiertes Patientenkollektiv und keine der Prozeduren wurde aufgrund einer herztransplantationsassoziierten Indikation durchgeführt. Die Entnahme der Biopsate erfolgte ausschließlich mit einem modifizierten Cordis Bioptom, als Zugangsweg wurde in allen Fällen die Vena femoralis gewählt.

Das perioperative Risiko für eine der Hauptkomplikationen, als welche im Rahmen dieser Erhebung biopsieassoziierte Todesfälle, die Notwendigkeit von Reanimationsmaßnahmen, eine thoraxchirurgische Intervention nach Biopsieentnahme, beispielsweise aufgrund der Entwicklung eines Hämato- oder Pneumothorax, hämodynamisch wirksame Perikardergüsse sowie höhergradige Erregungsleitungsstörungen, beispielsweise AV-Blockierungen 3. Grades, sofern diese die Anlage eines permanenten Herzschrittmachers erforderlich machten, angesehen wurden, war in dieser Studie sehr gering und lag im retrospektiven Teil bei 0,12% und im prospektiven Teil bei 0%. Konkret ließen sich im retrospektiven Studienteil zwei Fälle einer Perikardtampnade verifizieren, welche eine sofortige chirurgische Intervention erforderlich machte (0,08%). In einem weiteren Fall kam es zur Ausbildung eines kompletten AV-Blockes mit postoperativer Persistenz und nachfolgender Notwendigkeit einer Herzschrittmacherimplantation (0,04%).

Verglichen mit den Ergebnissen zweier prospektiver monozentrischer Studien aus der Vergangenheit ist die Inzidenz für das Auftreten bestimmter Hauptkomplikationen deutlich geringer. (Tabelle 6)

Deckers et al. publizierten als Ergebnis einer prospektiven Studie, welche 546 Biopsien bei einem Kollektiv von 464 Patienten zwischen 1982 und 1989 umfasste, eine Hauptkomplikationsrate von 0,4% bezogen auf die Anzahl der Biopsieentnahmen. Dabei handelte es sich um zwei Todesfälle infolge einer Perikardtampnade, welche trotz umgehender Notfallthorakotomie auftraten [44]. Die Ursachen für die deutlich höhere Inzidenz von Komplikationen wie Tod nach Perikardtampnade, der Notwendigkeit umgehender kardiochirurgischer Versorgung und kardiopulmonaler Reanimation bei dieser Studie im Vergleich zur vorliegenden Arbeit liegen

möglicherweise in der Schwere der kardialen Grunderkrankungen des eingeschlossenen Patientenkollektives und daraus folgend der höheren Vulnerabilität gegenüber hämodynamischen Komplikationen begründet. Darauf deuten die in der von Deckers et al. vorgelegten Studie im Vergleich zu dieser Studie geringeren LVEFs bei höheren intraventrikulären Füllungsdrücken hin. Die vorliegende Arbeit schloss in erheblichem Umfang auch Patienten mit global normaler bis leichtgradig verminderter LVEF und beginnender Symptomatik ein. Dies erfolgte entweder im Rahmen von Studien oder bei klinischem Verdacht auf eine Myokarditis. Viele dieser Patienten werden derzeit aufgrund der Empfehlungen der Fachgesellschaften sowie aufgrund bisher fehlender Daten zum Risiko von endomyokardialen Biopsieentnahmen nicht regelhaft einer invasiven Diagnostik inklusive Entnahme von endomyokardialen Biopsien zugeführt. Hierzu sollten in der Folge weitere kritische Studien Gegenstand der Forschung sein. Hinsichtlich des Risikos einer myokardialen Perforation ohne hämodynamische Relevanz zeichneten die vorliegende Arbeit wie auch die Studie von Deckers et al. ein ähnliches Bild.

Aus der Klinik dieser Autoren stammt eine ebenfalls prospektive Studie von Felker et al., welche 323 Prozeduren im Zeitraum von Januar 1996 bis September 1998 einschloss. Die Autoren fanden eine Inzidenz von 0,31% für das Auftreten eines hämodynamisch relevanten Perikardergusses mit nachfolgender thoraxchirurgischer Intervention [45].

Auch Frustraci et al. berichteten über eine ähnlich hohe chirurgische Interventionsrate von 0,27% in einer 1481 Biopsieprozeduren umfassenden Subgruppenanalyse mit der Frage nach dem Auftreten von Perforationen der freien rechtsventrikulären Wand, welche sie im Rahmen der Studie durchgeführt hatten [46]. (Tabelle 6)

Gründe für die insgesamt deutlich geringere Komplikationsrate in der vorliegenden Studie könnten folgende sein: Als Zugangsweg wurde ausschließlich die Vena femoralis gewählt. In keinem der Fälle erfolgte der Zugang über die Vena jugularis interna, was ein deutlich geringeres Risiko für einen iatrogenen Pneumo- oder Hämatothorax mit sich bringt. Weiterhin wurden die endomyokardialen Biopsate nur aus dem rechtsventrikulären Septum entnommen, was das Risiko einer Perforation der freien Ventrikelwand mit nachfolgender Ausbildung eines Perikardergusses minimiert. Zur Gewinnung der Proben wurde jeweils ein modifiziertes Cordis Biotom verwendet, welches sich durch eine höhere Flexibilität und kleinere Entnahmezangen auszeichnet. Somit konnte das prozedurbedingte Trauma minimiert werden.

Ein weiterer Faktor für das Vorliegen vergleichsweise niedriger Komplikationsraten in dieser Single-Center Studie ist die große Erfahrung der Operateure. Während des Beobachtungszeitraumes wurden alle Prozeduren von insgesamt nur vier kardioinvasiv erfahrenen Ärzten durchgeführt. Alle verfügten über große, mindestens 5-jährige Erfahrung auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie mit jährlich nicht weniger als 800 Eingriffen. Jeder dieser Operateure wurde seinerseits von erfahrenen Klinikern ausgebildet, welche mit jeweils ca. 100 endomyokardialen Biopsieprozeduren pro Jahr über ein hohes Maß an Erfahrung bei der Probenentnahme verfügten. Die selbstständige Entnahme von Biopsien war ausschließlich Ärzten vorbehalten, die mindestens 50 Prozeduren unter Supervision eines dieser erfahrenen Kollegen durchgeführt hatten.

Der Vergleich zwischen retrospektivem und prospektivem Studienteil zeigt eine deutlich höhere Rate von 5,5% vs. 0,20% an Komplikationen im prospektiven Teil, welche im Studiendesign nicht als Hauptkomplikationen definiert worden sind. Dieser Umstand ist augenscheinlich darauf zurückzuführen, dass im prospektiven Studienteil ein detaillierter Komplikationsbogen verwendet wurde, mit welchem gezielt auch nach kleineren Komplikationen gesucht wurde. Für jeden biopsierten Patienten wurde ein solcher Bogen ausgefüllt und ausgewertet. Ein ähnlicher Komplikationsbogen wurde auch in den Studien von Deckers et al. und Felker et al. verwendet, um Komplikationen zu dokumentieren. Weiterhin erfolgte im prospektiven Studienteil bei jedem Patienten, unabhängig von subjektiven Beschwerden oder hämodynamischen Parametern, vor und nach Biopsie die Anfertigung eines Echokardiogrammes, um auch kleine, nicht hämodynamisch relevante Perikardergüsse detektieren zu können und Aussagen über die Konfiguration und Leistungsfähigkeit des jeweiligen Herzmuskels treffen zu können. Trotz dieser detaillierten Dokumentation aller relevanten Komplikationen im prospektiven Studienteil konnte kein Fall mit schwerwiegenden Spätkomplikationen für den Patienten dokumentiert werden.

Die Anzahl weniger gravierender Komplikationen, wie Herzrhythmusstörungen im Sinne temporärer ventrikulärer Tachykardien oder temporären Vorhofflimmerns, war im Vergleich mit den vergangenen Studien ähnlich hoch: 1,1% in dieser Studie vs. 1,1% in der Studie von Deckers et al. [44] und 1,5% in der Studie von Felker et al. [45]. Ebenso fanden sich in der vorliegenden Studie im Vergleich mit vorausgegangenen Erhebungen mit 0,7% (vs. 0,4% bei Frustraci et al. [46] und 0,5% bei Deckers et al. [44]) ähnliche Raten hämodynamisch nicht relevanter Perikardergüsse. Reizleitungsstörungen wie

Rechtsschenkelblock, temporär auftretende AV-Blockierungen Typ Mobitz oder temporäre komplette AV-Blockierungen, die medikamentös behandelt wurden oder die Anlage eines temporären Schrittmachers erforderlich machten, waren im Rahmen der vorliegenden Studie mit 3,7% deutlich häufiger als in den bisherigen Studien zu diesem Thema. So publizierten Deckers et al. eine Rate von 1,0% [44] und Felker et al. eine Rate von 0,6% [45] für derartige Komplikationen. Eine mögliche Erklärung für die erhöhte Inzidenz von Störungen des Reizleitungssystems im prospektiven Teil der vorliegenden Studie könnte einerseits im Zugangsweg über die rechte Vena femoralis und andererseits in den nur leichtgradig eingeschränkten EFs und den damit verbundenen nahezu normalen Dimensionen der Herzhöhlen liegen. Eine exakte Positionierung der Entnahmezangen im Bereich der apikalen Region des interventrikulären Septums scheint bei diesem Zugangsweg und bei kleinen Dimensionen insbesondere des rechten Ventrikels erschwert zu sein. Aufgrund der intensiveren Manipulationen im Zuge der Positionierung sind vermehrte Irritationen des rechtsseitigen Reizleitungssystems im Bereich des basalen interventrikulären Septums mit nachfolgender Induktion von Leitungsstörungen denkbar. Um diese Beobachtung zu verifizieren erfolgte eine Subgruppenanalyse des Patientenkollektives in Bezug auf den LVEDD. Patienten mit mäßig vergrößertem LVEDD ( $\text{LVEDD} \leq 65\text{mm}$ ) scheinen gegenüber Patienten mit bestehender deutlicher Dilatation des Ventrikelsystems ( $\text{LVEDD} > 65\text{mm}$ ) ein erhöhtes Risiko für die Induktion von Reizleitungsstörungen mit der Notwendigkeit einer temporären Schrittmacheranlage zu haben. Bei 0,21% der im retrospektiven Studienteil biopsierten Patienten mit einem  $\text{LVEDD} \leq 65\text{mm}$  und 1,7% der im prospektiven Teil Biopsierten mit diesen Diametern fanden sich derartige Komplikationen. Patienten mit deutlicher Dilatation des Ventrikelsystems ( $\text{LVEDD} > 65\text{mm}$ ) entwickelten demgegenüber retrospektiv nur in 0,17% bzw. prospektiv in 0,78% der Fälle derartige Rhythmusstörungen. Eine Signifikanz konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Zur Evaluation der Relevanz eines vorbestehenden Linksschenkelblockes als Risikofaktor für die Entwicklung höhergradiger Reizleitungsstörungen während der Biopsieentnahme erfolgte ebenfalls eine Subgruppenanalyse mit dem Ziel, ein diesbezüglich möglicherweise erhöhtes perioperatives Risiko zu verifizieren. Im Ergebnis dieser Untersuchung stellte sich heraus, dass das Risiko für die Entwicklung eines temporären kompletten AV-Blockes mit der Notwendigkeit einer externen Schrittmacherstimulation bei Patienten mit vorbestehendem Linksschenkelblock signifikant erhöht ist. Retrospektiv fanden wir bei

diesen Patienten ein 0,84%iges und prospektiv ein 9,64%iges Risiko für die Entwicklung eines kompletten AV-Blockes. Offenbar genügt schon die mechanische Irritation des rechten Tawaraschenkels, um bei Patienten mit vorbestehender Schädigung des linksseitigen Reizleitungssystems eine komplette Blockierung des AV-Knotens herbeizuführen.

**Tabelle 6. Ergebnisse vorangegangener Untersuchungen zum Auftreten von Komplikationen bei der Entnahme endomyokardialer Biopsien aus dem rechten Ventrikel**

	Deckers et al.	Felker et al.	Frustaci et al.
Patientenzahl	464	1278	
Biopsieprozeduren	546	323	1481
Gesamtkomplikationsrate (%)	6	8	
Hauptkomplikationen (%)		0,31	0,27
Todesfälle nach Perikardtamponade (%)	0,4		
Sichere Myokardperforation (%)	0,5 <sup>1</sup>	0,31 <sup>2</sup>	0,27 <sup>2</sup>
Nebenkomplikationen			
Perikarderguss (%) hämodynamisch nicht relevant	0,5		0,4
Herzrhythmusstörungen (%) (supraventrikuläre; ventrikuläre Tachykardie)	1,1	1,5	
Reizleitungsstörungen (%) (Rechtsschenkelblock, Bradykardie, AV-Block Typ II und III)	1,0	0,6	
Arterielle Punktion (%)	2,2		
Vasovagale Reaktion (%)	0,4		
Prolongierte Blutung (%)	0,2		

Anmerkungen.

<sup>1</sup> 3 gesicherte Myokardperforationen mit nachfolgend 2 Todesfällen

<sup>2</sup> Myokardperforationen mit Interventionsnotwendigkeit

## 5. Zusammenfassung

Zur Evaluation des bisher in nur wenigen Studien untersuchten Komplikationsrisikos bei der Entnahme rechtsventrikulärer endomyokardialer Biopsien wurden in der vorliegenden Arbeit insgesamt 3048 Biopsieprozeduren betrachtet.

Es wurden hierfür 1919 Patienten mit symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion unterschiedlichen Stadiums innerhalb eines retrospektiven und 496 Patienten innerhalb eines prospektiven Studienteils betrachtet. Patienten mit KHK, Herzklappenerkrankungen, Drogenabusus, arterieller Hypertonie sowie einer endokrinologischen Genese wurden nicht biopsiert. Alle Biopsate wurden von erfahrenen interventionellen Kardiologen unter biplaner Durchleuchtungskontrolle aus dem interventrikulären Septum des rechten Ventrikels gewonnen. Hierfür wurde ein weiterentwickeltes Cordis Biotom der Firma Medizintechnik Meiners verwendet. Nach Komplikationen wie biopsieassoziierten Todesfällen, Reanimationen, thoraxchirurgischen Interventionen, Perikardergüssen und höhergradigen Erregungsleitungsstörungen wurde ebenso gefahndet wie nach temporären Erregungsleitungsstörungen oder zugangsbedingten Komplikationen. Prospektiv wurden auch hämodynamisch nicht relevante Perikardergüsse als Komplikation erfasst. Weder im retrospektiven noch im prospektiven Teil der Studie kam es zu einem biopsieassoziierten Todesfall oder der Notwendigkeit eines thoraxchirurgischen Eingriffes nach Pneumo- bzw. Hämatothorax. Retrospektiv entwickelten zwei Patienten eine Perikardtampnade mit Punktionsnotwendigkeit, in fünf Fällen kam es zur Ausbildung eines AV-Blockes 3. Grades. In einem dieser Fälle war postinterventionell die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers indiziert. Innerhalb des prospektiven Studienteils konnte kein hämodynamisch relevanter Perikarderguss verifiziert werden, im Rahmen einer Subgruppenanalyse wurden nach vier von 543 Biopsieentnahmen hämodynamisch nicht relevante Perikardergüsse detektiert. 20 Fälle von Störungen der Erregungsleitung wurden gesehen. Im Einzelnen handelte es sich dabei um acht Fälle temporärer AV-Blockierungen 3. Grades welche weniger als 24 Stunden persistierten, zwei Fälle temporärer AV-Blockierungen 3. Grades mit Persistenz von weniger als 10 Minuten ohne Notwendigkeit einer externen Stimulation sowie zwei AV-Blockierungen 2. Grades Typ Mobitz. Patienten mit vorbestehendem Linksschenkelblock haben in diesem Zusammenhang ein deutlich erhöhtes Risiko, periinterventionell einen kompletten AV-Block mit der Notwendigkeit einer externen

Schrittmacheranlage zu entwickeln. Das Risiko dieses Patientenkollektivs ist gegenüber Patienten ohne eine derartige Reizleitungsstörung signifikant erhöht (retrospektiv 0,84%, prospektiv 9,64%). Patienten mit einer Dilatation des linken Ventrikels haben demgegenüber kein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Erregungsleitungsstörungen, welche eine temporäre oder permanente Schrittmacheranlage erfordern. Darüber hinaus traten sechs Fälle temporärer Rechtsschenkelblockierung von weniger als 24 Stunden Dauer und zwei derartige Fälle mit Spontankonversion nach mehr als 24 Stunden auf. Bei fünf Biopsieprozeduren wurde ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern von weniger als 12 Stunden Dauer diagnostiziert, ein Patient entwickelte ein Vorhofflimmern mit Persistenz von mehr als 12 Stunden Dauer und nachfolgender Konversion in einen stabilen Sinusrhythmus mittels Kardioversion.

Die Entnahme endomyokardialer Biopsien aus dem rechtsventrikulären Septum unter biplaner Durchleuchtungskontrolle stellt somit eine sichere diagnostische Möglichkeit zur Evaluation einer unklaren linksventrikulären Dysfunktion dar. Aufgrund des geringsten Risikos für zugangsassoziierte Komplikationen ist die Vena femoralis der geeignetste Zugangsweg. Durchgeführt von in der invasiven kardialen Diagnostik mittels Endomyokardbiopsie erfahrenen Kardiologen ist die Inzidenz für schwerwiegende Komplikationen wie hämodynamisch relevante Perikardergüsse, höhergradige Erregungsleitungsstörungen mit der Notwendigkeit einer externen Stimulation oder Tod außerordentlich gering (retrospektiv 0,12%, prospektiv 0,0%). Somit stellt die Entnahme rechtsventrikulärer endomyokardialer Biopsien ein sicheres Verfahren zur Klärung der Genese einer linksventrikulären kardialen Dysfunktion dar.



## Literaturverzeichnis

1. Kuhn H, Lawrenz T, Beer G: Indikation der Herzmuskelbiopsie bei Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie. *Med Klin (Munich)* 2005;100:553-561.
2. Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, Schwimmbeck PL, Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP: Enteroviral RNA-replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation* 1999;99:889-895.
3. Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, Pham V, Kühl U, Schwimmbeck PL, Schultheiss HP, Towbin JA: Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;99:1348-1354.
4. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP: High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887-893.
5. Kühl U, Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP: Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1996;75:295-300.
6. Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP, Kühl U: Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:2124-2131.
7. Mangin M, Mahrholdt H, Sechtem U: Diagnostik der Myokarditis: Darstellung und Bewertung der verfügbaren Methoden. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:1228-1234.
8. Fabre A, Sheppard MN: Sudden adult death syndrome and other non ischaemic causes of sudden cardiac death: a UK experience. *Heart* 2006;92:316-320.
9. Doolan A, Langlois N, Semsarian C: Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust* 2004;180:110-112.
10. Abelmann WH: Virus and the heart. *Circulation* 1971;44:950-956.
11. Abelmann WH: Myocarditis and dilated cardiomyopathy. *West J Med* 1989;150:458-459.
12. MacArthur CG, Tarin D, Goodwin JF, Hallidie-Smith KA: The relationship of myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1984;5:1023-1035.

13. Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, Mills J, Lee DC, Johnson RA: Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985;312:885-890.
14. Martino TA, Liu P, Sole MJ: Viral infection and the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 1994;74:182-188.
15. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, Di Sciascio G: The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001;85:499-504.
16. Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, Ballard DJ, Fuster V, Gersh BJ: The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. A population based study. *Ann Intern Med* 1992;117:117-123.
17. Pauschinger M, Kallwellis-Opara A: *Frontiers in Viral Diagnostics*. Ernst Schering Res Found Workshop 2006;(55):39-54.
18. Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, Knowlton KU: Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med* 1999;5:320-326.
19. Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *BR Heart J* 1980;44:672-673.
20. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-842.
21. Maisch B, Bültman, Factor S, H-J Gröne, Hufnagel G, Kawamura K, Kühl U, Olsen EJ, Pankuweit S, Virmani R, Invited Consultants: McKenna W, Richardson PJ, Thiene G, Schultheiß HP, Sekiguchi M, Bayes de Luna A, Goodwin JF, Richardson PJ: World Heart Federation consensus conferences's definition of Inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy. *Heartbeat* 1999;4:3-4.
22. Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G, Pankuweit S: Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. *Herz* 2000;25:200-209.
23. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and

- Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention: Contemporary definitions and classification of cardiomyopathies: an American Heart Association scientific statement from the council on Clinical Cardiology, Heart failure And Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-1816.
24. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A: Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-276.
25. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R: Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998;97:1802-1809.
26. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U: Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-1258.
27. MacGowan GA, Shapiro EP, Azhari H, Siu CO, Hees PS, Hutchins GM, Weiss JL, Rademakers FE: Noninvasive measurement of shortening in the fiber and cross-fiber directions in the normal human left ventricle and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:535-541.
28. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC white paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475-1487.
29. Soler R, Rodríguez E, Rodríguez JA, Pérez ML, Penas M: Magnetic resonance imaging of apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Imaging* 1997;12:221-225.
30. Pons-Lladó G, Carreras F, Borrás X, Palmer J, Llauger J, Bayés de Luna A: Comparison of morphologic assessment of hypertrophic cardiomyopathy by magnetic resonance versus echocardiographic imaging. *Am J Cardiol* 1997;79:1651-1656.

31. Bogaert J, Goldstein M, Tannouri F, Golzarian J, Dymarkowski S: Late myocardial enhancement in hypertrophic cardiomyopathy with contrast-enhanced MR imaging. *Am J Roentgenol* 2003;180:981-985.
32. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ: The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *JAM Coll Cardiol* 2004;43:2260-2264.
33. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Hawkins PN, Pennell DJ: Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;111:186-193.
34. Fattori R, Rocchi G, Celletti F, Bertaccini P, Rapezzi C, Gavelli G: Contribution of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of cardiac amyloidosis and symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1998;136:824-830.
35. White RD, Trohman RG, Flamm SD, VanDyke CW, Optican RJ, Sterba R, Obuchowski NA, Carlson MD, Tchou PJ: Right ventricular arrhythmia in the absence of arrhythmogenic dysplasia: MR imaging of myocardial abnormalities. *Radiology* 1998;207:743-751.
36. Globits S, Kreiner G, Frank H, Heinz G, Klaar U, Frey B, Gössinger H: Significance of morphological abnormalities detected by MRI in patients undergoing successful ablation of right ventricular outflow tract tachycardia. *Circulation* 1997;96:2633-2640.
37. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, Martinez C, Bomma C, Nasir K, Rosen B, Lima JA, Calkins H, Bluemke DA: Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:98-103.
38. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U: Cardiovascular magnetic resonance assesement of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-1258.
39. Burdette WJ: Cardiac biopsy. *Surg Forum* 1951;94:217-222.
40. Sutton DC, Sutton GC, Kent G: Needle biopsy of the human ventricular Myocardium. *Q Bull Northwest Univ Med Sch* 1956;30:213-214.
41. Shirey EK, Hawk WA, Mukerji D, Effler DB: Percutaneous myocardial biopsy of the left ventricle, experience in 198 patients. *Circulation* 1972;46:112-122.
42. Sakakibara S, Konno S: Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J* 1962;3:537-543.
43. Caves PK, Stinson EB, Graham AF, Billingham ME, Grehl TM, Shumway

- NE: Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *JAMA* 1973;225:288-291.
44. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL: Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:43-47.
  45. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK: The spectrum of dilated cardiomyopathy: the John Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:270-283.
  46. Frustaci A, Pieroni M, Chimenti C: The role of endomyocardial biopsy in the diagnosis of cardiomyopathies. *Ital Heart J* 2002;3:348-353.
  47. Ardehali H, Qasim A, Cappola T, Howard D, Hruban R, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK: Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2004;147:919-923.
  48. Ardehali H, Kasper EK, Baughman KL: Diagnostic approach to the patient with cardiomyopathy: Whom to biopsy. *Am Heart J* 2005;149:7-12.
  49. Kühl U, Schultheiss HP: Treatment of chronic myocarditis with corticosteroids. *Eur Heart J* 1995;16:168-172.
  50. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, Zembala M, Polonski L, Rozek MM, Wodniecki J: Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001;104:39-45.
  51. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A: Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003;107:857-863.
  52. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP: Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107:2793-2798.
  53. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, Olsen EG, Bowles NE, Cunningham L, Freeke CA, Archard LC: Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated

- cardiomyopathy. *Circulation* 1994;89:2582-2589.
54. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss H-P: Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction, *Circulation*. 2005;112:1965-1970.
55. Kanzaki Y, Terasaki F, Okabe M, Hayashi T, Toko H, Shimomura H, Fujioka S, Kitaura Y, Kawamura K, Horii Y, Isomura T, Suma H: Myocardial inflammatory cell infiltrates in cases of dilated cardiomyopathy as a determinant of outcome following partial left ventriculectomy. *Jpn Circ J* 2001;65:797-802.
56. Felix SB, Staudt A, Dörffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, Döcke WD, Morgera S, Neumayer HH, Wernecke KD, Wallukat G, Stangl K, Baumann G: Hemodynamic effects of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1590-1598.
57. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R; American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1914-1931.
58. Cunningham KS, Veinot JP, Butany J: An approach to endomyocardial biopsy Interpretation. *J Clin Pathol* 2006;59:121-129.

## **Eigene Publikationen**

Holzmann M, Nicko A, Kühl U, Noutsias M, Poller W, Hoffmann W, Morguet A, Witzensbichler B, Tschöpe C, Schultheiss HP, Pauschinger M: Complication Rate of Right Ventricular Endomyocardial Biopsy via the Femoral Approach. A Retrospective and Prospective Study Analyzing 3048 Diagnostic Procedures Over an 11-Year Period. *Circulation* 2008;118:1722-1728.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

## **Wissenschaftliche Arbeiten**

Holzmann M, Nicko A, Kühl U, Noutsias M, Poller W, Hoffmann W, Morguet A, Witzenbichler B, Tschöpe C, Schultheiss HP, Pauschinger M: Complication Rate of Right Ventricular Endomyocardial Biopsy via the Femoral Approach. A Retrospective and Prospective Study Analyzing 3048 Diagnostic Procedures Over an 11-Year Period. *Circulation* 2008;118:1722-1728.

DGIM 2005: 111. Internistenkongreß der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden: Retrospektive Analyse des Komplikationsrisikos rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsien

M. Holzmann, A. Nicko, H.-P. Schultheiss, M. Pauschinger

DGK 2007: 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim: Retro- und prospektive Analyse des Komplikationsrisikos rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsien

M. Holzmann, A. Nicko, U. Kühl, M. Noutsias, W. Poller, R. Gaub, W. Hoffmann, A. J. Morguet, B. Witzenbichler, C. Tschöpe, H. P. Schultheiss, M. Pauschinger (Berlin, Greifswald)

DGIM 2007. 113. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden

Retro- und prospektive Analyse des Komplikationsrisikos rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsien

M. Holzmann, A. Nicko, U. Kühl, M. Noutsias, W. Poller, R. Gaub, W. Hoffmann, A. J. Morguet, B. Witzenbichler, C. Tschöpe, H. P. Schultheiss, M. Pauschinger (Berlin, Greifswald)



## **Danksagung**

Allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich meinen Dank ausdrücken. Herrn Prof. Dr. Pauschinger für die Überlassung des interessanten Themas, die zahlreichen hilfreichen Hinweise und die konstruktive Kritik im Zuge der Durchführung, Korrektur und Fertigstellung, Herrn Dr. Matthias Holzmann für die engagierte Betreuung und die anregenden Diskussionen bei der Bearbeitung des Themas, Herrn Dr. Uwe Kühl für die Möglichkeit, für den retrospektiven Studienteil auf bereits erhobenes Datenmaterial zurückgreifen zu können, Herrn Prof. Dr. Schultheiss für die Gelegenheit, an seiner Klinik promovieren zu dürfen.

Nicht zuletzt danke ich auch Frau Gisela Brettschneider für die Korrektur der Rechtschreibung und des Ausdrucks sowie Anita Schwarz, Juliane Beschow, Cindy Lichel und Steffen Seppel, die mich im privaten Umfeld bei der Durchführung der Arbeit unterstützt haben oder mir mit Rat und Tat bei der Bewältigung der Hard- und Softwarehürden zur Seite standen.

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich, Alexander Nicko, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Komplikationen bei der Entnahme von rechtsventrikulären endomyokardialen Biopsien bei Patienten mit ätiologisch ungeklärter ventrikulärer Dysfunktion“ selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst habe. Weiterhin erkläre ich, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt zu haben.

Spremberg, den 30.11. 2012

Alexander Nicko