

Aus der Klinik für Innere Medizin
SP Kardiologie
der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. B. Maisch

Komplikationen bei Endomyokardbiopsien.
Eine Untersuchung von
ca. 17800 Gewebeentnahmen
von 1989 bis 1997

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von
Martin Reuter
aus Saarlouis

Marburg an der Lahn 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am 09.09.2004

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan und Referent: Prof. Dr. Maisch

Korreferent: Prof. Dr. Vogt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Geschichte der Endomyokardbiopsie.....	6
1.2. Einsatz der Endomyokardbiopsie.....	6
1.3. Die Endomyokardbiopsie als wichtiges diagnostisches Werkzeug für die Diagnostik der Herzmuskelerkrankungen.....	8
1.3.1. Definition und Klassifikation der Kardiomyopathien.....	8
1.3.2. Indikationen zur Endomyokardbiopsie.....	10
1.4. Ziel dieser Arbeit.....	12
2. Methodik	13
2.1. Datenbestand.....	13
2.2. Datenerfassung.....	14
2.3. Erfassen von Komplikationen.....	16
2.4. Statistische Auswertung.....	17
2.5. Komplikationen und Komplikationsraten aus der Fachliteratur.....	17
2.6. Beschreibung der Instrumente und Technik.....	17
2.6.1. Instrumente und Technik der Herzkatheteruntersuchung.....	17
2.6.1.1. Linksventrikuläre Endomyokardbiopsie.....	18
2.6.1.2. Rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie.....	19
3. Ergebnisse	19
3.1. Vorstellung der Patienten.....	19
3.1.1. Fallzahlen bei links- und rechtsventrikulären Endomyokardbiopsien.....	19
3.1.2. Alterstruktur und Geschlechtsverteilung.....	21
3.1.3. Verteilung nach Körperoberfläche und <i>body mass index</i> (BMI).....	22
3.1.4. Ejektionsfraktion und enddiastolischer Volumenindex (LVEDVI).....	23
3.1.5. Linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Drücke.....	25
3.1.6. Herzfrequenz.....	26
3.1.7. Indikationen der Endomyokardbiopsie.....	26
3.1.7.1. Verdacht auf eine entzündliche Herzkrankheit.....	28
3.1.7.2. Weitere Abklärung nach erfolgter Herzkatheteruntersuchung....	30

3.1.7.3. Andere spezielle Fragestellungen.....	30
3.1.7.4. Wahl des rechten Ventrikels nach Fragestellung.....	30
3.2. Komplikationen.....	32
3.1.1. Gesamtkomplikationen und Komplikationsraten.....	32
3.1.2. Perforationen der Herzwand.....	35
3.1.3. Perikardtamponade.....	35
3.1.4. Neurologische Komplikationen.....	37
3.1.5. Störungen der Erregungsbildung und Erregungsleitung.....	39
3.1.6. Vasovagale Störungen.....	41
3.1.7. Sonstige Komplikationen.....	41
3.1.8. Materialbedingte Komplikationen.....	42
3.2. Risikofaktoren für eine Komplikation bei Endomyokardbiopsie.....	43
4. Diskussion.....	44
4.1. Komplikationen bei Endomyokardbiopsie.....	44
4.1.1. Schwere Komplikationen.....	45
4.1.2. Einfluss von individuellen Faktoren auf das Komplikationsrisiko.....	46
4.2. Vergleich der Komplikationen mit Ergebnissen aus der Literatur.....	47
4.2.1. Myokardperforationen, Perikardtamponaden und Interventionen.....	47
4.2.1.1. Perforationsrisiko.....	47
4.2.1.2. Linksventrikuläre Endomyokardbiopsie.....	48
4.2.1.3. Rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie.....	49
4.2.1.4. Erkennen einer Perforation.....	52
4.2.1.5. Tödliche Komplikationen aufgrund Perforation.....	52
4.2.1.6. Komplikationen aufgrund wiederholter Biopsien.....	52
4.2.1.7. Komplikationsraten bei unterschiedlichem Patientengut: Herztransplantierte gegenüber Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie.....	53
4.2.1.8. Myokardperforation als pathogenetischer Faktor bei Pericarditis constrictiva.....	54
4.2.2. Linksventrikuläre oder rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie.....	54
4.2.3. Neurologische Komplikationen.....	56
4.2.4. Störungen der Erregungsbildung und Erregungsleitung.....	59

4.2.5. Vasovagale Störungen.....	60
4.2.6. Materialbedingte Komplikationen.....	61
4.2.7. Weitere Komplikationen.....	61
4.2.7.1. Komplikationen aufgrund des Zugangswegs.....	62
4.2.7.2. Sehnenfadenruptur.....	62
4.2.7.3. Pseudoaneurysma.....	63
4.2.7.4. Fistelung.....	63
4.2.7.5. Perforation von herznahen Gefäßen.....	64
4.2.7.6. Paradoxe Embolien.....	64
4.2.7.7. Dislokation einer Schrittmacher-Elektrode.....	64
5. Nachtrag.....	66
5.2. Datenerhebung.....	66
5.3. Folgerungen für die Aufklärung.....	66
6. Zusammenfassung.....	68
7. Literaturverzeichnis.....	69
8. Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	83
9. Danksagung.....	84
10. Anhang.....	85

1. Einleitung

1.1. Geschichte der Endomyokardbiopsie

Mit der Einführung der Endomyokardbiopsie (EMB) 1962 durch Sakakibara und Konno (1962), die zum ersten Mal eine Biopsie in vivo mittels eines Bioptoms aus dem rechten Ventrikel über die linke V. basilaris und dem linken Ventrikel über die linke A. axillaris einführten, wurde der Grundstein für die histologische Diagnostik und spezifische Therapie von Herzmuskelerkrankungen gelegt. Frühere Versuche, Gewebeproben aus Myokard zur weiteren Untersuchung zu erhalten, waren bis dahin der perkutanen Nadelbiopsie nach Sutton und Sutton (1960) vorbehalten. Doch dieses Verfahren lieferte nur zu 24 % verwertbares Material und enthielt kein Endokardgewebe. Das von Konno entwickelte Instrument (Bioptom) war zunächst auf seine Sicherheit an Hunden getestet worden, bevor die ersten fünf Patienten im Alter zwischen 13 und 37 Jahren komplikationslos biopsiert wurden.

1.2 Einsatz der Endomyokardbiopsie

Weltweit gesehen erfährt die Endomyokardbiopsie den größten Einsatz in der Diagnostik von Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantationen.

An der Klinik für Innere Medizin der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Professor Dr. med. B. Maisch) werden seit 1989 durchschnittlich jedes Jahr bei ca. 300 Patienten Endomyokardbiopsien entnommen. Die Hauptindikation einer Endomyokardbiopsie liegt hier in der Erforschung der „idiopathischen“ dilatativen Kardiomyopathie und deren Differentialdiagnostik:

Das Krankheitsbild der entzündlichen Herzmuskelerkrankungen ist schon seit über 350 Jahren bekannt. Schon Senac, der Leibarzt des französischen Königs Louis XV, beschrieb 1772 seine Schwierigkeiten mit der Erkennung und Therapie dieser Erkrankung:

„Wir haben die Gründe und Folgen des entzündlichen Prozesses und Abszesses am Herzen untersucht. Aber was sind die Früchte unserer Untersuchungen? Die entzündliche Herzmuskelerkrankung ist schwierig zu diagnostizieren, und wenn wir

sie diagnostiziert haben, können wir sie dann besser behandeln?“ (Editio rarissima 1976)

Historisch haben sich drei Standards für die klinische Diagnose der inflammatorischen Herzmuskelerkrankung etabliert: Kardiale Symptome, klinische Überwachung und typische Veränderungen im Elektrokardiogramm (Levine 1979 et Giesecke 1987). Diese Kriterien sind zwar zur Diagnostik im Falle einer epidemisch auftretenden, viral verursachten Myokarditis heranzuziehen, jedoch für sporadische Fälle von akuten oder chronischen entzündlichen Herzmuskelerkrankungen wenig spezifisch und für therapeutische Entscheidungen nicht ausreichend. Es besteht die Möglichkeit eines kardialen Substanzdefekts, der Entwicklung einer viralen Kardiomyopathie und zunehmenden Herzinsuffizienz (Maisch 2003).

Der diagnostische Nutzen der Endomyokardbiopsie hat in den letzten Jahrzehnten durch die Einführung von neuen Techniken auf molekularbiologischen, immunologischen und virologischen Gebieten und der damit verbundenen Verbesserung der diagnostischen und differentialdiagnostischen Möglichkeiten der entzündlichen Herzmuskelerkrankungen stark zugenommen. Insbesondere durch die immunhistologischen, immunhistochemischen Untersuchungen zum Nachweis einer Entzündung und die molekularbiologischen Methoden zum Nachweis von viraler RNA und DNA im Myokard mittels Polymerasen-Ketten-Reaktion (PCR) und in-situ-Hybridisierung, konnte die Diagnostik der Kardiomyopathie verbessert werden, ihre Ätiologie aufklärt und damit die Voraussetzung für eine pathogenetischen Therapie geschaffen werden (Maisch et al. 1995 et 1996, Hufnagel et al. 1998).

Mit unterschiedlicher Häufigkeit konnte aus Gewebeproben von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie virales Genom nachgewiesen werden (Pankuweit et al. 2000, Grumbach et al. 1999). Viele Autoren konzentrierten sich ausschließlich auf den Nachweis enteroviraler RNA (Kandolf et al. 1987, Chapman et al. 1990, Jin et al. 1990, Schwaiger et al. 1993, Deguchi et al. 2001). Im japanischen Krankengut konnte das Hepatitis C-Virus (Matsumori et al. 1995) sowie Parvovirus B19 (Schowengerdt et al. 1997) und gelegentlich das Influenzavirus nachgewiesen werden. Auch DNA-Virusgenom von Zytomegalie-, Adeno- und Epstein Barr-Viren fanden sich in der Endomyokardbiopsie bei Patienten mit dilatativer oder entzündlicher

Herzmuskelerkrankung (Maisch et al. 1993, Schönian et al. 1993 et 1995, Martin et al. 1994, Hufnagel et al. 1997, Pankuweit et al. 1998, Pauschinger et al. 1999). Am häufigsten konnten die kardiotropen Viren Parvovirus B19, Enterovirus, Adenovirus, Zytomegalie-Virus (CMV) und weniger häufig Epstein-Barr-Virus (EBV) und Influenza-Virus in der Endomyokardbiopsie nachgewiesen werden (Pankuweit et al. 2003, Maisch 2003).

Bisher erstreckte sich die lehrbuchmäßige Behandlung der Myokarditis und der inflammatorischen dilatativen Kardiomyopathie auf die Behandlung der Symptome, in Form von körperlicher Schonung und der medikamentösen Therapie mit ACE-Hemmern, Beta-Blockern, Digitalisglykosiden, Diuretika und Aldosteronantagonisten. Das Wissen über die Ätiologie der Erkrankung durch diese neuen Methoden der Untersuchung von Endomyokardbiopsien eröffnet die Möglichkeit einer spezifischen Therapie (antivirale, immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapie, Maisch et al. 1996) und wird zur Zeit in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit antiviraler, Immunglobulin- und immunsuppressiver Behandlung (ESETCID) untersucht (Maisch et al. 1995 et 2002, Hufnagel et al. 2000).

1.3. Die Endomyokardbiopsie als wichtiges diagnostisches Werkzeug für die Diagnostik der Herzmuskelerkrankungen

1.3.1 Definition und Klassifikation der Kardiomyopathien (CM)

Lange Zeit wurde bei der Definition und Klassifikation der Kardiomyopathien zwischen einer Herzmuskelerkrankung unbekannter Ursache und spezifischer Herzmuskelerkrankungen (mit bekannter Ursache, z.B. einer Myokarditis) unterschieden (Olsen et al. 1982). Dieser Ansatz wurde inzwischen verlassen. Aktuell wird die inflammatorische Kardiomyopathie (DCMi) in der Klassifikation der Kardiomyopathien nach WHO/ISCF International Society and Federation of Cardiology Task Force Task Force als spezifische Kardiomyopathie wie die rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (RVCM), valvuläre, hypertensive, ischämische Kardiomyopathie per definitionem zu den Kardiomyopathien gezählt (Richardson et al. 1996). Diese löste die vorherige Definition der sogenannten idiopathischen oder

primären Formen der Kardiomyopathien, unterteilt in dilatative Kardiomyopathie (DCM), hypertrophe, restriktive, rechtsventrikuläre und sekundäre Formen, wie z.B. aufgrund Herzklappenerkrankung, Speichererkrankungen, Entzündungen, Systemerkrankungen ab. Eine immunhistochemische Definition erfolgte durch die Task Force der World Heart Federation 1999 (Maisch et al. 1999) mit Beschreibung der chronischen Myokarditis als eine histologisch definierte unabhängige Form für eine dilatative Kardiomyopathie. Die Anwesenheit von chronisch entzündlichen Zellen (z.B. Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen) aufgrund der Histologie und/oder Immunhistochemie in Kombination mit kardiomyopathischen Veränderungen (kardialer Dysfunktion) wird als chronische Myokarditis oder dilatative Kardiomyopathie mit Entzündung (*dilated cardiomyopathy with inflammation*; DCMi) definiert. Sowohl idiopathische, autoimmune als auch infektiöse Formen der inflammatorischen Kardiomyopathie werden beschrieben.

In der WHO-Klassifikation von 1995 (Richardson et al. 1996) erfolgt die Einteilung der Kardiomyopathien hinsichtlich Ihrer Pathophysiologie: Kardiomyopathien sind Herzmuskelerkrankungen in Verbindung mit kardialer Dysfunktion und werden eingeteilt in dilatative, hypertrophische, restriktive, arrhythmogen-rechtsventrikuläre und unklassifizierte Kardiomyopathien (z.B. Fibroelastose). Als spezifische Kardiomyopathie wird zur Beschreibung einer Herzmuskelerkrankung benutzt, die mit einer spezifischen kardialen oder systemischen Störung verbunden ist: Ischämisch, valvulär, inflammatorisch, metabolisch, generalisiert bzw. systemisch (z.B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Sarkoidose), muskeldystroph (z.B. Duchenne), neuromuskulär (z.B. Friedreich'sche Ataxie), peripartal sowie toxische Reaktionen (z.B. Alkohol, Katecholamine, Anthracycline).

Unter den hämodynamisch klassifizierten Kardiomyopathien nimmt die dilatative Kardiomyopathie eine übergeordnete Stellung ein. Sie ist häufig eine Ausschlussdiagnose, denn sie beschreibt alle Herzmuskelerkrankungen, die nicht durch eine koronare Herzerkrankung, Erkrankungen des Perikards, arterielle oder pulmonale Hypertonie, angeborene beziehungsweise erworbene Herzfehler bedingt sind.

1.3.2 Indikationen zur Endomyokardbiopsie

Der Schwerpunkt des Einsatzes der Endomyokardbiopsie liegt in Marburg in der Diagnostik entzündlicher Herzmuskelerkrankung. Hierbei sollten zur Indikationsstellung folgende Symptome herangezogen werden:

- allgemeine körperliche Abgeschlagenheit, Müdigkeit
- Ruhetachykardie
- Präkardiales Oppressionsgefühl
- Palpitationen
- Dyspnoe
- Ödeme

Diese Symptome sind allein betrachtet völlig unspezifisch, jedoch in Verbindung mit der spezifischen Diagnostik hinweisend (Classen et al. 1994, Pauschinger 1998).

Der Einsatz der Endomyokardbiopsie zur Diagnostik einer Herzerkrankung erfolgt am Ende einer Stufendiagnostik (nach Classen et al. 1994), angefangen von Untersuchungen die möglichst wenig belastend (bzw. invasiv) für den Patienten sind, zu Untersuchungen höherer Belastung (bzw. Invasivität):

- Labor
 - Entzündungsparameter
 - Serologie
- EKG und Belastungs-EKG:
 - Erregungsausbreitungsstörungen
 - Überleitungsstörungen
 - Zeichen der Linksherzhypertrophie
- Langzeit-EKG
 - Rhythmusstörungen (insb. Kammertachykardien)
- Echokardiographie:
 - Dilatierte Herzhöhlen
 - Global oder segmental kardiale Dysfunktion (Hypokinesien)
 - Reduzierte Auswurfraction (EF)
 - Perikarderguß
 - (relative) Klappeninsuffizienz
- Röntgen:
 - Linksdilatation oder globale Dilatation des Herzens

- Lungenstauung
- Myokardszintigraphie:
 - Zur differentialdiagnostischen Abklärung
- Herzkatheteruntersuchung:
 - Erhöhter enddiastolischer Ventrikeldruck
 - Reduziertes Herzminutenvolumen
- Koronarangiographie:
 - Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung
- Lävokardiographie:
 - Reduzierte Auswurffrac­tion (EF)
 - Erhöhter enddiastolischer Volumenindex
 - Regionale Kontraktionsstörung

Ausschließlich das Gesamtbild des Patienten aus Anamnese, Klinik und Diagnostik sollte die Indikation zur invasiven Diagnostik stellen. Nach Ausschluss häufiger kardialer Erkrankungen in der invasiven Diagnostik (Herzkatheteruntersuchung), wie z.B. der koronaren Herzkrankheit oder Herzklappenerkrankungen, ist zur Klärung der rechts- oder linksventrikulären Funktionsstörung eine Endomyokardbiopsie indiziert. Insbesondere im Gesamtbild einer progressiven Verschlechterung einer Herzinsuffizienz unbekannter Genese, sowie bei unklaren Rhythmusstörungen wäre die Indikation zur Biopsie zu stellen.

Auch bei bestimmten Fragestellungen sollte zur Differentialdiagnostik eine Myokardbiopsie durchgeführt werden, um die Myokardbeteiligung z.B. im Rahmen einer Systemerkrankung abzuklären, um zur Sicherung der Diagnose beizutragen und falls sich hieraus eine Änderung der Therapie ergäbe, u.a.:

- Sekundäre Beteiligung bei Systemerkrankungen: z.B. Sarkoidose, Amyloidose, Hämochromatose, rheumatisch
- Neoplasie: z.B. Myxom, Rhabdomyom, Sarkom, Filia
- Kardioneuropathien: z.B. progressive Muskeldystrophie
- Toxische Kardiomyopathie: z.B. Zytostatika (Anthracycline)

nach Veinot 2002

1.4. Ziel dieser Arbeit

Wie alle invasiven diagnostischen Maßnahmen ist auch die Endomyokardbiopsie mit Risiken behaftet. Nach Herztransplantation hat sich die rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie zur Überprüfung möglicher Abstoßungsreaktionen als unverzichtbar erwiesen. Die linksventrikuläre Endomyokardbiopsie wurde von einigen Institutionen wegen der vermeintlich höheren Risiken seltener durchgeführt. So wurde fälschlich ein höheres Risiko für eine Thromb- oder Luftembolie in den großen Kreislauf oder eine myokardiale Infarzierung vermutet (Mills et al. 1985, Anderson et al. 1984). Die Häufigkeit von Komplikationen bei linksventrikulären Endomyokardbiopsien wurde bisher in keiner großen Studie bearbeitet. Trotz einer nunmehr vierzigjährigen Geschichte der Endomyokardbiopsie und der damit verbundenen Erfahrung, lassen sich Komplikationen und Indikationen nicht ohne weiteres auf jede Patientengruppe übertragen:

1. Im Gegensatz zu vielen anderen Zentren, insbesondere Transplantationszentren, werden am Herzzentrum Marburg bevorzugt Biopsien aus dem linken und nicht aus dem rechten Ventrikel entnommen.
2. In den sporadischen Angaben anderer Zentren zu den Komplikationen beziehen sich die Angaben über Komplikationsraten meist auf Patienten nach Herztransplantation.
3. Angaben über eventuelle Risikofaktoren, die eine Komplikation bei einer Endomyokardbiopsie begünstigen könnten, konnten bisher nicht gemacht werden. Bisher sind keine Studien dokumentiert, die eine Auswahl und Dokumentation der Risikofaktoren einbezogen.

In der vorliegenden Arbeit werden Indikationen, die Art und Häufigkeit der Komplikationen aller durchgeführten Endomyokardbiopsien an der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie der Universitätsklinik Marburg von 1989 bis 1995 retrospektiv und ab 1995 bis einschließlich 1997 prospektiv erfasst.

Ferner sollte im Zuge des steigenden Aufklärungsbewußtseins der Patienten und der Bestrebungen zur Qualitätssicherung von diagnostischen Maßnahmen auf dem medizinischen Sektor in der Bundesrepublik Deutschland eine standortspezifische

Risiko-, Kosten- und Nutzenabwägung erarbeitet werden. Hieraus ergeben sich folgende Fragen:

1. Welche Komplikationen treten bei der Endomyokardbiopsieentnahme auf?
2. Welche Komplikationen traten in welcher Häufigkeit am untersuchten Zentrum auf im Vergleich zu Literaturangaben anderer Zentren?
3. Konnten Faktoren für das Auftreten von Komplikationen gefunden werden, die eine Abschätzung des Risikos vor dem Eingriff erlaubt?

2. Methodik

Um Indikationen und Komplikationen zu erfassen wurde eine Datenbank aller Biopsiefälle aus den Krankenhausakten und den Herzkatheterberichten in standardisierter Form angelegt.

Außerdem wurde das Schrifttum auf Mitteilungen zu Komplikationen und eventueller Risikofaktoren überprüft und mit denen in dieser Studie gewonnenen Daten verglichen und diskutiert.

2.1. Datenbestand

Um fundierte Aussagen über die Komplikationen zu erhalten, wurden alle Untersuchungsgänge (Herzkatheteruntersuchungen mit anschließenden Endomyokardbiopsieentnahmen) aus dem Zeitraum vom 01.01.1989 bis 31.12.1994 retrospektiv und vom 01.01.1995 bis 31.12.1997 prospektiv in einer Datenbank zusammengefasst.

Es wurden folgende Unterlagen zur Erfassung der Endomyokardbiopsien und Komplikationen herangezogen:

1. Über die Biopsiekartei des kardiologisch-immunologischen Labors wurden 2538 Fälle identifiziert, bei denen im Zeitraum vom 01.01.1989 bis 31.12.1997 Endomyokardbiopsieentnahmen vorgenommen wurden.
2. Es konnten alle 2538 Herzkatheterakten und Herzkatheterprotokolle dieser Patienten bearbeitet werden. Mittels der Untersuchungsaufzeichnungen aus dem Herzkatheterprotokoll und dessen Befund wurde jeder Untersuchungsgang

bezüglich auf die eventuell aufgetretenen Komplikationen überprüft. Aus diesen Aufzeichnungen wurden patientenspezifische Daten (Variablen) entnommen, die zur Klärung der Frage nach bestehender Risikofaktoren der Endomyokardbiopsie beitragen könnten.

3. Zusätzlich wurden die komplette Krankenakte mit Entlassungsbriefen, sowie die Echokardiographieakte bei allen Patienten nach Endomyokardbiopsie mit Komplikationen oder unklaren Angaben bezüglich Komplikationen in der Herzkatheterakte oder des Befundes herangezogen.
4. Mit der Einführung einer computergestützten Datenbank des Herzkatheterlabors ab 01.01.1995 wurden die Daten prospektiv erfaßt und hinsichtlich aufgetretener Komplikationen abgefragt.

2.2. Datenerfassung

Aus der Dokumentation wurden für jeden Patienten folgende Parameter erfaßt:

- Biopsiedatum
- Biopsienummer
- Lebensalter
- Körpergewicht
- Körpergröße
- Körperoberfläche
- Körpermassenindex (BMI)
- Herzfrequenz vor Untersuchungsbeginn (HF)
- Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (EF)
- Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex (LEDVI)
- Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LEDP)
- Linksventrikulärer endsystolischer Druck (LESP)
- Art der Biopsie (Links- oder rechtsventrikuläre Biopsie)
- Komplikationen während und nach Untersuchung
- Verdachtsdiagnose zur Indikation Endomyokardbiopsie

Die hämodynamischen und zum Teil klinischen Daten der Patienten stammen aus der Auswertung der Linksherzkatheteruntersuchung, die unmittelbar vor der Endomyokardbiopsieentnahme durchgeführt wurden. Diese wurden vom Untersucher in das Herzkatheterprotokoll und in den Herzkatheterbefund übertragen, ab dem 01.01.1995 zusätzlich auch in die computergestützte Datenbank des Herzkatheterlabors (CARDAS®).

Bei Patienten mit Komplikationen wurden zusätzliche Parameter erhoben:

- Art der Komplikation
- Beginn und Dauer der Komplikation
- Therapie der Komplikation
- Weitere Diagnostik
- Intensivüberwachung
- Dauer der Intensivüberwachung
- Dauer des Krankenhausaufenthalts
- Mögliche Ursache der Komplikation

Echokardiographischer Vorbefund:

- Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD in mm)
- Nachweis eines Perikardergusses (Einteilung nach Horowitz in Classen, Diehl, Kochsiek 1994)
- Nachweis oder Ausschluß intrakavitären Thromben

Die gewonnenen Daten wurden in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft® Excel V5.0) auf einem Personal Computer eingegeben und bearbeitet, statistisch mit dem Statistikprogramm SPSS© für Windows V11.0 ausgewertet und graphisch mit Microsoft® Excel dargestellt.

Zum Vergleich der Risikofaktoren (z.B. rechts-/linksventrikuläre EMB, Geschlecht), als möglicher Risikofaktor für eine Komplikation, wurden quantitative Variablen unter Angabe von Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum ausgewertet, zusätzlich beim Vergleich mit und ohne Komplikation für die quantitativen Variablen t-Tests für unabhängige Messungen durchgeführt und qualitative Variablen mittels Exaktem Test nach Fisher getestet. Die Beratung und Unterstützung führte Herr Dr. H. Prinz vom Koordinierungszentrum für klinische Studien, Klinikum der Philipps-Universität Marburg, durch.

2.3. Erfassen von Komplikationen

Ab 1989 wurden bei allen Untersuchungsgängen die aufgetretenen Komplikationen über einen Zeitraum ab Einbringen des Bioptoms in das Gefäß bis 48 Stunden nach der invasiven Untersuchung erfaßt.

Eine Komplikation ist definiert als ein „Ereignis oder Umstand, wodurch der gewohnte Ablauf einer Erkrankung, eines ärztlichen Eingriffs oder natürlichen Vorgangs ... ungünstig beeinflusst werden kann“ (Pschyrembel 1998). Jedes dokumentierte „Ereignis“ wurde dahingehend überprüft, ob ein Zusammenhang mit der Endomyokardbiopsie bestehen könnte.

Von vornherein ausgeschlossen waren solche Komplikationen, die mit der Einführung und Entfernung der Schleusen im Zusammenhang standen (Blutungen, Hypotension), da diese Komplikationen der Herzkatheteruntersuchung angerechnet und die Biopsien stets unmittelbar nach einer Koronarangiographie, das heißt im Rahmen einer konventionellen Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie durchgeführt wurden.

Es wurden diejenigen Komplikationen in die Statistik aufgenommen, die durch die Manipulation des Bioptoms am Herzen in Beziehung standen (z.B. Rhythmusstörungen, Perikarderguss) oder einen möglichen Zusammenhang aufgrund von Symptomen während oder nach der Biopsieentnahme darstellten (z.B. Schmerzen, neurologische Störungen, Hypotension). Die daraufhin eingeleiteten Untersuchungen in Form von Elektrokardiographie (EKG), Echo- und Dopplerechokardiographie (UKG) oder Computertomographie (CT) konnten zur Ursachendiagnostik beitragen und die festgestellten Komplikationen in verschiedene Gruppen in bezug auf ihre Art untergliedert werden. Diese Gruppen teilen sich ein in

1. Perforation der Herzwand
2. Neurologische Störungen
3. Erregungsbildungs- und Leitungsstörungen
4. Vasovagale Reaktionen
5. Nicht-neurologische Embolisierungen und unpezifische Symptome
6. Technische Komplikationen

2.4. Statistische Auswertung

Alle gewonnenen hämodynamischen und klinischen Daten wurden statistisch ausgewertet. Eine Beratung zur Auswertung erfolgte durch das Institut für medizinische Biometrie der Philipps-Universität Marburg (Leiter: Prof. Dr. rer. nat. H. Schäfer).

Zur Darstellung und Auswertung der Fälle erfolgte eine Berechnung und Beurteilung der verfügbaren Daten mit folgenden statistischen Funktionen:

- Mittelwert (arithmetisches Mittel)
- Standardabweichung
- Median
- Maximum
- Minimum
- Häufigkeitsverteilungen der Werte zur graphischen Darstellung
- Mittelwert- und Medianvergleiche
- Kreuztabellen bzw. Chi-Quadrat-Test und Exaktem Test nach Fisher hinsichtlich der Patienten mit gegenüber Patienten ohne Komplikation

2.5. Komplikationen und Komplikationsraten aus der Fachliteratur

Zum Vergleich der gewonnenen Daten in unsere Studie wurde über das Internet im Suchprogramm für medizinische Fachliteratur Medline® anhand von aufgefundenen Auszügen (abstracts) die zugehörigen Publikationen und deren weitere Verweisungen auf Literaturangaben exploriert.

2.6. Beschreibung der Instrumente und Technik

Im Herzkatheterlabor des Klinikums Marburg werden seit 1989 mit unveränderter Technik und Verbrauchsmaterialien im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung Endomyokardbiopsien nach folgendem Verfahren durchgeführt:

2.6.1. Instrumente und Technik der Herzkatheteruntersuchung

In der Mehrzahl der Patienten wurden die Gefäße der rechten Leiste als Zugangsweg für die Herzkatheteruntersuchung und die anschließende Endomyokardbiopsie gewählt. In weniger als 0,5 Prozent der Fälle musste aufgrund von lokalen

Schwierigkeiten an der rechten Leiste die rechte A. brachialis für die Herzkatheteruntersuchung und die linksventrikuläre Biopsie herangezogen werden. Nach Desinfektion und Lokalanästhesie (Lidocain, Ultracain® 1%) der Punktionsstelle werden eine 7F Schleuse (Nykomed) in die V. femoralis dextra und eine 7F oder 8F Schleuse in die A. femoralis dextra nach Seldinger eingeführt. Es erfolgt eine Heparinisierung mit 3000-4000 IE Liquemin® i.v. Der weitere Untersuchungsablauf gliedert sich in 3 Abschnitte: Zuerst erfolgt die Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Messung der O₂-Sättigung in der Pulmonalarterie (PA) und dem rechtem Vorhof (RA); anschließend erfolgt die Bestimmung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP), des Pulmonalarteriendrucks (PAP), des Drucks im rechten Vorhof (PAP), des zentralen Venendrucks und mit dem Thermodilutionsverfahren des Herzzeitvolumens (HZV). Im zweiten Abschnitt wird ein 7F Pigtail-Katheter in den linken Ventrikel vorgeschoben und der linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Druck (LVEDP, LVESP) mit Rückzug registriert; anschließend die Ventrikulographie in 30° RAO 0° c/c (cranio-caudal) mit 35 ml Kontrastmittel und die Darstellung der linken und rechten A. coronaria.

2.6.1.1 Linksventrikuläre Endomyokardbiopsie

Als letzter Untersuchungsgang werden linksventrikuläre Biopsien entnommen. Unter Durchleuchtungskontrolle wird über den Führungsdraht ein 7F oder 8F (French) Führungskatheter mit 95cm Länge in den linken Ventrikel plaziert. Mittels eines 7F oder 8F Bioptoms (Kuhn Medical Devices Germany) erfolgt die Entnahme der Endomyokardbiopsien an der freien Wand – meist inferior. Zwischen den einzelnen Gewebeproben wurde darauf geachtet, daß ein ständiger Blutfluß aus der Schleuse stattfindet, um eine mögliche Luftembolie beim Wiedereinführen des Bioptoms in eine luftgefüllte Schleuse zu verhindern.

Vier der insgesamt 14 Untersucher im Zentrum Innere Medizin Abteilung Kardiologie des Klinikums Marburg benutzten einen 8F Führungskatheter mit einem 7F Bioptom. Diese Größendifferenz zwischen Führungsdraht und Bioptom führt zu einem leichtgängigerem Arbeiten im System, jedoch erhöht sich auch die lokale Komplikationsrate an der etwas größeren Punktionsstelle mit z.B. der Ausbildung

eines Aneurysma oder einer arterio-venöse Fistel (AV-Fistel), die jedoch in dieser Arbeit nicht als Komplikation der Endomyokardbiopsie dokumentiert wurden. Von jedem Patienten wurden zwischen 5-9 (im Mittel 7) Biopsien entnommen. Die Anzahl der Biopsien pro Patient stieg zwischen den Jahren 1989 bis 1998 durch die Einführung neuer Techniken zur Untersuchung einer Endomyokardbiopsie an. Empfehlenswert ist die Entnahme von mindestens 5 Biopsien für eine histologische Untersuchung, um den „sampling error“ zu reduzieren (Chow et al. 1984). Nach dem Ziehen der Schleusen, Kompression der Punktionsstelle und Anlage eines Druckverbands für 24 Stunden ist die Untersuchung beendet. Der Patient erhält anschließend eine Echokardiographie- und Langzeit-EKG-Untersuchung zur Kontrolle und wird bis zum nächsten Tag auf einer kardiologischen Station - zunächst einstündig, später in längeren Intervallen - hämodynamisch überwacht.

4.6.1.2 Rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie

Bei 77 Patienten mit rechtsventrikulären Biopsieentnahmen wurde ausschließlich die rechte V. femoralis als Zugangsweg zum rechten Ventrikel gewählt. Hierbei wurde dieselbe Methodik mit Technik und Instrumenten wie bei der linksventrikulären Endomyokardbiopsie benutzt. Die Entnahme der Biopsien erfolgte am interventrikulärem Septum.

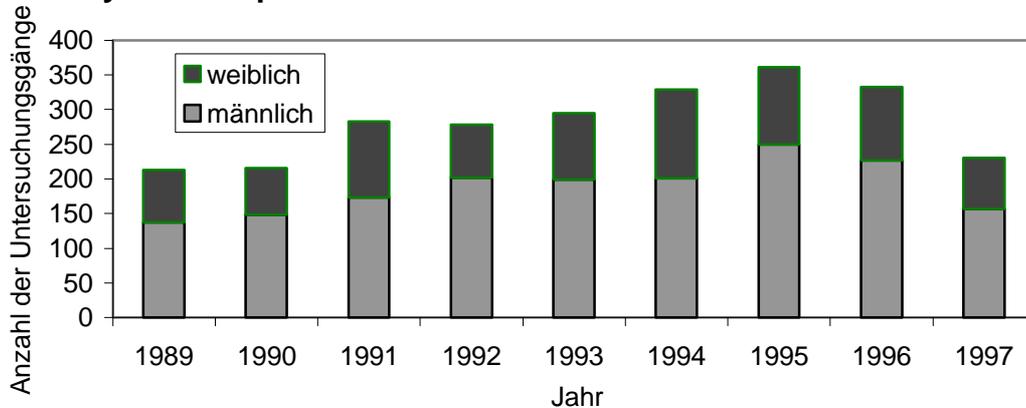
3. Ergebnisse

3.1. Vorstellung der Patienten

3.1.1. Gesamtfallzahlen bei links- und rechtsventrikulären Endomyokardbiopsien

Im Erhebungszeitraum vom 01.01.1989 bis 31.12.97 wurden im kardiologischen Zentrum an der Philipps-Universität Marburg bei 2435 Patienten aus dem linkem Ventrikel, bei 53 Patienten aus dem rechten Ventrikel und bei 25 aus beiden Ventrikeln während eines Untersuchungsgangs (d.h. Endomyokardbiopsieentnahmen nach Herzkatheteruntersuchung). Durchschnittlich wurden somit durchschnittlich 317 Endomyokardbiopsieentnahmen pro Jahr und 2538 Sitzungen im Gesamtzeitraum durchgeführt (Abbildung 1).

Abb. 1: Anzahl der Herzkatheteruntersuchungen mit Endomyokardbiopsien



Bevorzugt wurde in 2460 Fällen (97 %) der linke Ventrikel biopsiert, und in 78 Fällen (3 %) wurden die Biopsien aus dem rechten Ventrikel entnommen. 2460 linksventrikuläre Endomyokardbiopsien (Untersuchungsgänge mit EMB) wurden an 1857 Patienten durchgeführt.

Beim größten Teil (89,4 %) der Patienten erfolgte eine einmalige Entnahme mehrerer (im Durchschnitt 7) Biopsien aus dem linken Ventrikel. Zur Beobachtung des Verlaufs der Erkrankung wurden manche Patienten innerhalb des Erhebungszeitraums zu einem späteren Zeitpunkt erneut linksventrikulär biopsiert. So wurden

- 200 Patienten (8,1 %) 2 Mal,
- 46 Patienten (1,9 %) 3 Mal,
- 12 Patienten (0,5 %) 4 Mal,
- ein Patient 5 Mal und 2 Patienten 6 Mal (zusammen 0,1 %),

aus dem linken Ventrikel biopsiert.

Von den 78 Fällen mit rechtsventrikulärer Biopsieentnahme wurden 6 Patienten (8,33 % von 72 Patienten) erneut biopsiert. Kein Patient wurde mehr als 2 Mal rechtsventrikulär biopsiert.

Die nachfolgenden Beschreibungen stellen die biopsierten Patienten in bezug auf Eigenschaften bzw. erhobenen Parameter vor und sind ergänzend tabellarisch in der deskriptiven Statistik im Anhang wiedergegeben:

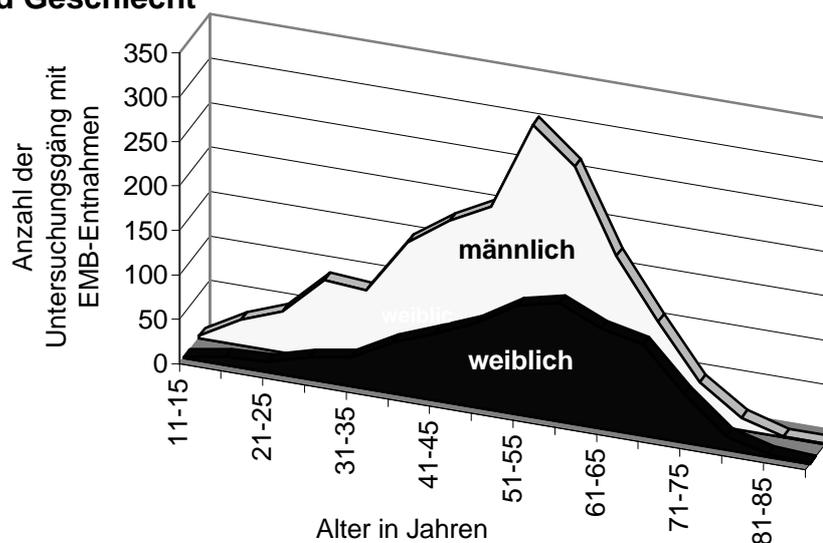
3.1.2. Altersstruktur und Geschlechtsverteilung

Das mittlere Alter lag bei 51,15 Jahren (SD \pm 13,13; Median 53 Jahre), aufgeschlüsselt in Männer und Frauen bei 49,71 Jahren (SD \pm 12,95; Median 51 Jahre) bzw. 54,04 Jahren (SD \pm 13,02; Median 55 Jahre). Der jüngste Patient war 14 der älteste 86 Jahre.

Die Gliederung der biopsierten Patienten nach Alter und Geschlecht ist der Tabelle 1 zu entnehmen. Nahezu die Hälfte (44,2 %) der Patienten sind zum Zeitpunkt der Biopsie zwischen 46 und 60 Jahre alt.

Alter gruppiert	Geschlecht				Gesamt	
	männlich		weiblich			
14-30 J.	167	9,9 %	45	5,3 %	212	8,3 %
31-45 J.	414	24,4 %	164	19,4 %	578	22,8 %
46-60 J.	773	45,6 %	349	41,4 %	1122	44,2 %
61-86 J.	340	20,1 %	286	33,9 %	626	24,7 %
Gesamt	1694	100 %	844	100 %	2538	100 %

Abb. 2: Verteilung der Endomyokardbiopsieentnahmen nach Alter und Geschlecht



Die graphische Darstellung (Abbildung 2) verdeutlicht noch einmal die beschriebenen Altersprofile: Unabhängig vom Geschlecht liegt der Altersgipfel in der Patientenuntergruppe zwischen 51-65 Jahren.

3.1.3. Verteilung nach Körperoberfläche (KO) und *body mass index* (BMI)

Die Körperoberfläche ist in Kenntnis des Körpergewichts (in Kilogramm) und der Körpergröße (in Meter) mit Hilfe der Formel ($KO = ([kg]^{0,425} * [m]^{0,725}) / 139,315$) zu berechnen.

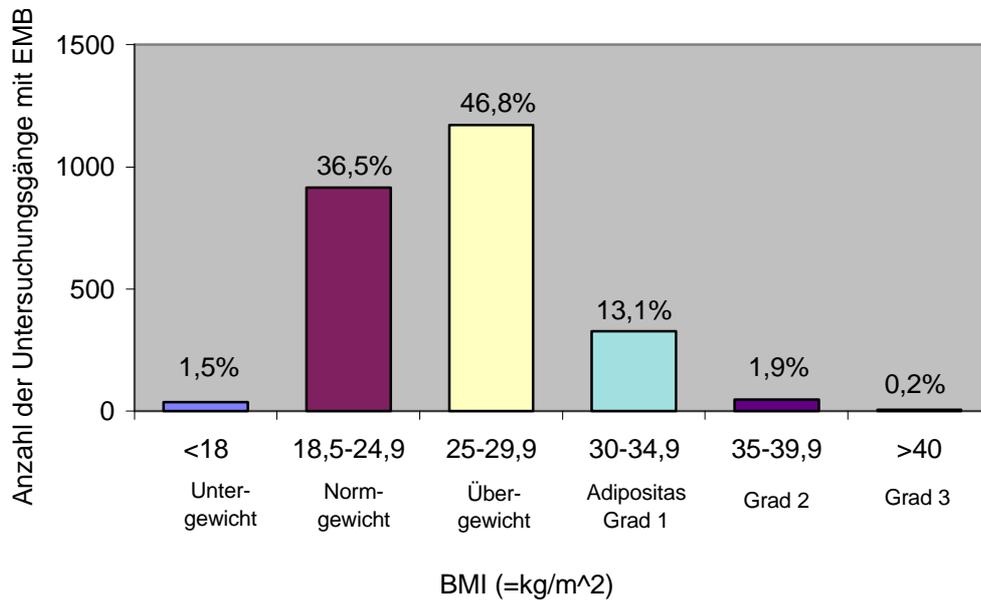
Bei den untersuchten Patienten lagen die Extreme für die Körperoberfläche zwischen 1,31 bis 2,78 bei einem Mittelwert von 1,91 (SD $\pm 0,21$) und demselben Wert für den Median. In der Aufteilung nach Geschlechtern betrug die mittlere Körperoberfläche: 2,01 (SD $\pm 0,17$) bei Männern und 1,73 (SD $\pm 0,15$) bei Frauen.

Eine besseren Parameter als die Körperoberfläche stellt der Körpermassenindex (*body mass index* =BMI) dar, weshalb an dieser Stelle keine graphische Darstellung der Körperoberfläche erfolgt. Durch den BMI kann indirekt der Anteil der Fettmasse am Körpergewicht abgeschätzt werden.

Das in Abbildung 3 gezeigte Diagramm ist nach dem BMI in verschiedene Schweregrade von Untergewicht über Normgewicht bis Adipositas (Grad 1-3) unterteilt. Es stellte sich heraus, daß 46,8 % der Patienten Übergewicht aufwiesen, 36,5 % waren normalgewichtig. Untergewichtig bzw. eine Adipositas Grad 1-3 wurde bei 1,5 % bzw. 15,2 % der Patienten festgestellt.

Die Prävalenz für Erwachsene in den Wohlstandsländern für Übergewichtigkeit bzw. Adipositas beträgt altersabhängig zunehmend bei Frauen 20-45 % und 40-65% bei Männern (Herold et al 1998). Der Mittelwert in der statistischen Auswertung betrug BMI 26,3 kg/m² (SD $\pm 3,8$, Median 26,0) mit einem Minimum von BMI 9,25 und Maximum von BMI 47,7 kg/m². Bei 34 Patienten (1,34 % von 2538 Patienten) wurden keine Angaben zu Körpergewicht oder Körpergröße gemacht, so dass diese nicht in der Statistik erscheinen.

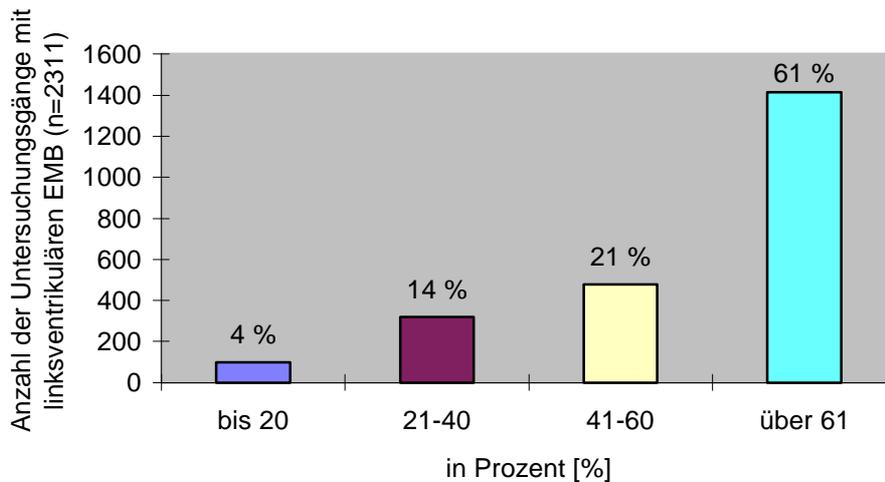
Abb. 3: Verteilung nach BMI (body mass index, n=2504)



3.1.4. Verteilung nach Ejektionsfraktion und linksventrikulärem enddiastolischem Volumenindex der linksventrikulär biopsierten Patienten

Die Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) erfolgte in der Ventrikulographie mittels computergestützter Planimetrie. Die Ejektionsfraktion stellt einen guten Parameter für die Kontraktilität des Herzens und einen entscheidenden prognostischen Faktor für die Mortalität dar.

Abb. 4: Verteilung nach Ejektionsfraktion



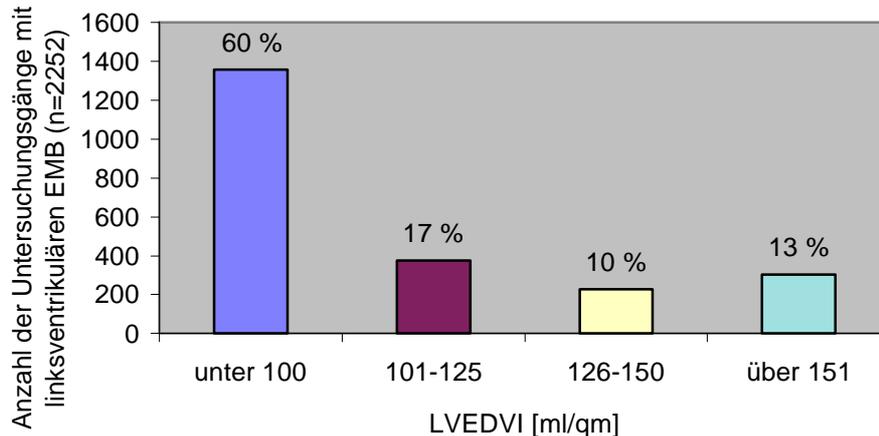
In Abbildung 4 ist eine Aufteilung der linksventrikulär biopsierten Patienten in bezug auf ihre Ejektionsfraktion zu ersehen. Die Einteilung erfolgte in 4 Gruppen: 61 % der Fälle weisen eine normale Ejektionsfraktion, aber segmentale Kontraktionsstörung auf. Bei 21 % bzw. 14 % der Fälle fand sich eine leichte bis mittlere Einschränkung der Ejektionsfraktion. Bei 92 Fällen (4 %) war die Ejektionsfraktion mit unter 20 % schwer eingeschränkt.

Der Median für die Ejektionsfraktion betrug 68 %, der Mittelwert 62,24 % (SD $\pm 20,34$) bzw. 60,00 % (SD $\pm 20,71$) bei Männern und 66,74 % (SD $\pm 18,82$) bei Frauen.

Ähnlich wie die Ejektionsfraktion wird auch der linksventrikuläre enddiastolische Volumenindex (LVEDVI) durch die Bestimmung der Ventrikelfüllung (in ml) in der Diastole bezogen auf die Körperoberfläche (in Quadratmetern) zur kardialen Funktionsbestimmung herangezogen. Bei den 2252 biopsierten Patienten (Abbildung 5) hatten 60 % der Patienten einen normalen linksventrikulären EDVI (unter 100 ml/m²), 17 % und 10 % einen leicht- oder mittelgradig erhöhten und 13 % (293 Patienten) einen hochgradig erhöhten LVEDVI (über 151 ml/m²). Das mittlere Volumen bezogen auf die Körperoberfläche lag bei 102,35 ml/m² (SD $\pm 45,38$), der etwas niedrigere Median lag bei 92 ml/m². Männer besaßen im Durchschnitt mit 106,51 ml/m² (SD $\pm 47,36$) höhere Werte als Frauen mit 93,98 (SD $\pm 39,86$).

Die etwas geringere Fallzahl bei der Errechnung der Ejektionsfraktion (fehlende Angaben bei 6,1 % der Fälle) und des LVEDVI (fehlende Angaben bei 8,5 %) beruhte auf mangelhafte Dokumentation.

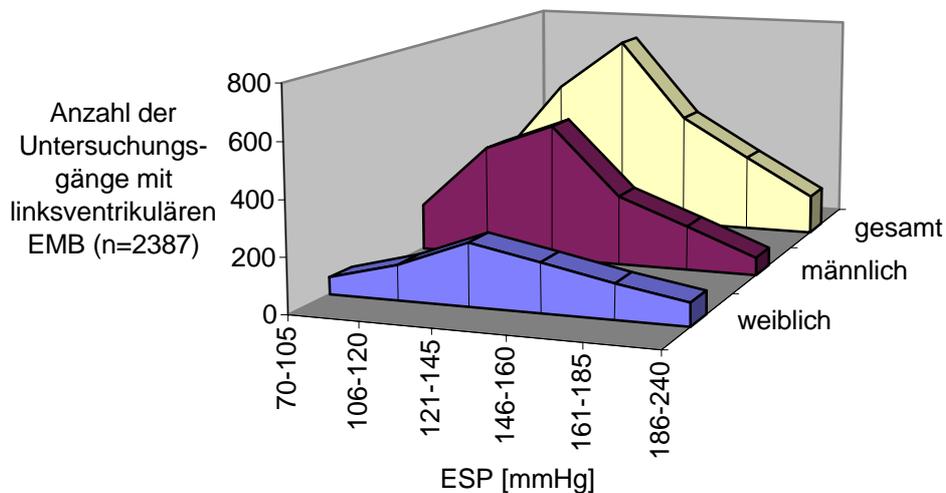
Abb. 5: Verteilung nach linksventrikulärem enddiastolischem Volumenindex (LVEDVI)



3.1.5. Verteilung nach linksventrikulären endsystolischen (LVESP) und enddiastolischen Druck (LVEDP) der linksventrikulär biopsierten Patienten

Untersucht man die bei den Untersuchungen gemessenen endsystolischen Druck (LVESP) im linken Ventrikel, so betragen die Mittelwerte 139,63 mmHg (SD $\pm 27,23$) bei den männlichen Patienten und 136,07 (SD $\pm 25,7$) bzw. 146,43 mmHg (SD $\pm 28,76$) bei den weiblichen Patienten. Der Anteil der Patienten lag bei 30,91 % in einem endsystolischen Druckbereich von 121-145 mmHg, der gleichfalls normotensiven Patienten mit systolischen Drucken bis 120 mmHg bei 32,38%. Hypertensive Blutdruckwerte von 146 bis 160 mmHg fanden sich bei 18,35 %. Erheblich überhöhte Blutdruckwerte von 161-185 bzw. über 185 mmHg wurden während der Herzkatheteruntersuchung bei 12,15 % bzw. 6,20 % der Fälle beobachtet.

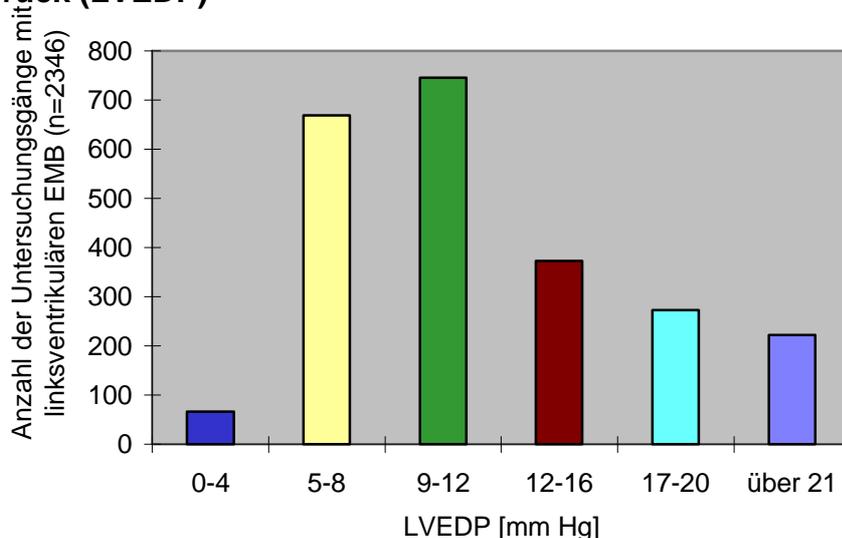
Abb. 6: Verteilung nach linksventrikulärem endsystolischem Druck (LVESP)



Trennt man die männlichen von den weiblichen Patienten (Abbildung 6), so verläuft die Kurve der männlichen Patienten annähernd parallel zur Gesamtkurve. Die Verteilung bei den weiblichen Fällen hat zwar ihren Gipfel auch bei Druckwerten zwischen 146-160 mm Hg, doch finden sich vergleichsweise mehr Frauen mit höheren systolischen Blutdruckwerten.

Die Verteilung der linksventrikulären enddiastolischen Drucke beträgt der Mittelwert für alle Patienten 12,55 mm Hg (SD $\pm 7,45$) und ist bei den Männern mit 13,07 mm Hg (SD $\pm 7,52$) und Frauen mit 11,51 mm Hg (SD 7,19) vergleichbar. Die Verteilung

Abb. 7: Verteilung nach linksventrikulären enddiastolischem Druck (LVEDP)



des LVEDP in Abbildung 7 ist ohne nennenswerte Auffälligkeiten zu entnehmen.

3.1.6. Herzfrequenz bei der Untersuchung

Die mittlere Herzfrequenz zu Beginn der Untersuchung der rechts- oder linksventrikulär biopsierten Patienten betrug 80,16 Schlägen pro Minute (SD $\pm 16,58$; bei Männern 79,86 (SD $\pm 19,86$; Median 78) und 80,76 (SD $\pm 15,37$; Median 80) bei Frauen.

3.1.7. Indikation einer Endomyokardbiopsie

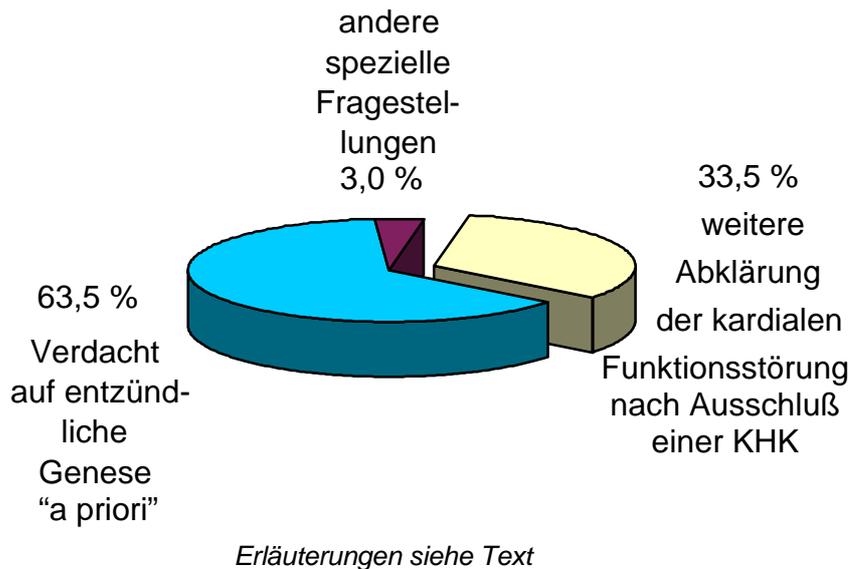
Die häufigste Indikation zur Endomyokardbiopsie war der Verdacht auf eine entzündlichen Genese der Herzkrankheit, die aus Anamnese, Klinik und Diagnostik des Patienten gestellt wurde und nach Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung erfolgte. Außerdem besteht eine Indikation bei systemischen Erkrankungen, z.B. Speichererkrankungen, neurologische und rheumatologische Erkrankungen, die zu einer Mitbeteiligung des Herzens führen können.

Indikationen für eine Biopsie lassen sich daher in drei größere Gruppen einteilen (Abbildung 8). Die erste Gruppe beinhaltet Patienten mit Verdacht auf eine entzündliche Herzmuskelerkrankung von Anfang an oder mit Verdacht auf eine dilatative Kardiomyopathie. Die zweite Gruppe betrifft diejenigen Patienten, deren Symptome vielfältig waren, bei denen auch eine KHK vermutet, aber ausgeschlossen wurde. Wegen ihrer kardialen Funktionsstörung war deshalb eine Endomyokardbiopsie indiziert. Die dritte Gruppe umfaßt andere nicht-entzündliche Endomyokarderkrankungen. Diese Indikation war, wie in der ersten Gruppe, bereits vor der invasiven Diagnostik (Herzkatheteruntersuchung) festgelegt.

Hauptindikation zur linksventrikulären Endomyokardbiopsie ist mit 63,5 % die Abklärung einer entzündlichen Genese der Herzerkrankung. 33,5 % der Biopsien erfolgten zur weiteren Abklärung einer Herzkrankheit, die nicht durch die Herzkatheteruntersuchung, Koronarangiographie oder Lävokardiographie diagnostiziert werden konnte. Ein kleiner Anteil mit 3,0 % der Endomyokardbiopsien erfolgte aus anderen speziellen Fragestellungen heraus.

Die Verteilung der Verdachtsdiagnosen bzw. verschiedener Kliniken, die eine Indikation zur linksventrikulären Endomyokardbiopsie darstellten, sind in der nachfolgenden Tabelle 2 mit ihrer Häufigkeit zu entnehmen.

Abb. 8: Indikationen zur linksventrikulären Endomyokardbiopsie (n=2460)



3.1.7.1. Verdacht auf eine entzündliche Herzkrankheit

Die Diagnose dilatative Kardiomyopathie, der häufigste Typ einer primären Kardiomyopathie, wurde z.B. aufgrund verminderter Ejektionsfraktion, erhöhtem enddiastolischen Volumenindex oder globaler oder segmentaler Hypokinesien der Ventrikelwand gestellt. Ihre Abklärung zur sekundären dilatativen Kardiomyopathie wurde in 674 Fällen (27,4 %) durch die Endomyokardbiopsie vorgenommen.

Der direkte Verdacht einer bestehenden Myokarditis nach Anamnese, Klinik und nicht-invasiver Diagnostik führte in 423 Fällen (17,2 %) zur Gewebeentnahme aus dem linken Ventrikel. Die in diesem Sinne gleiche Fragestellung tauchte bei der Perimyokarditis auf. Diese Verdachtsdiagnose impliziert den vorherigen Nachweis eines Perikardergusses und führte nach Abklärung der nicht-invasiven

differentialdiagnostischen Möglichkeiten in 182 Fällen (7,4 %) zur Endomyokardbiopsie.

Mit einem Anteil von 11,2 % (275 Fälle) werden die Kontrolluntersuchungen aufgeführt (nach vorherigen EMB mit histologisch gesicherter Myokarditis).

Tabelle 2: Verteilung der Indikationen zur linksventrikulären EMB (Anzahl der Untersuchungsgänge mit EMB=2460)		
Gruppe	Verdachtsdiagnose	Fallzahl
Verdacht auf eine entzündliche Genese der Kardiomyopathie 63,5 %	Dilatative Kardiomyopathie, zum Ausschluss	674
	Myokarditis	
	Myokarditis	423
	Zustand nach Myokarditis / Kontrollbiopsie	275
	Perimyokarditis (Vorliegen eines Perikardergusses)	182
	Borreliose	7
Abklärung nach Herzkatheteruntersuchung	unklaren Herzbeschwerden, bei Ausschluss KHK	483
	Rhythmusstörungen	144

untersuchung 33,5 %	unklare Myokardhypertrophie	112
	HNOCM	26
	HOCM	24
	KHK (geringgradig, aber deutlich eingeschränkte EF)	20
	RCM (Endocarditis fibroplastica Löffler)	13
	ARVCM (syn. RVHCM)	1
	andere spezielle Fragestellung 3,0 %	Mikroangiopathie
	Sarkoidose (Morbus Boeck)	11
	Herztumor	9
	Vaskulitis (nicht näher definiert)	9
	Lupus erythematodes	6
	Amyloidose	5
	Myxödemherz	4
	<i>chronic fatigue syndrom</i>	3
	Kardiomyopathie bei Friedreich Ataxie	3
	Karzinoid	3
	rheumatische Herzkrankheit	3
	Churg-Strauß-Syndrom (Vaskulitis)	2
	Hämochromatose	2
	Kollagenose (nicht näher definiert)	1
	Myasthenia gravis	1
	Systemische Sklerodermie	1

3.1.7.2. Weitere Abklärung nach erfolgter Herzkatheteruntersuchung

Unklare Herzbeschwerden, ein weiteres häufiges Krankheitsbild, die nach der Herzkatheteruntersuchung, Lävokardiographie und Koronarangiographie keine vermuteten koronaren Gefäßkrankheiten oder Vitien als Ursache aufwiesen oder für die Beschwerdesymptomatik des Patienten keine ausreichende Erklärung lieferten, wurden zur weiteren Abklärung mit dem differentialdiagnostischen Erwägung einer Herzmuskelerkrankung zur Endomyokardbiopsie vorgestellt. Diese Situation betraf 483 Endomyokardbiopsien bzw. 19,6 %.

Weitere Gründe zur Indikation waren isolierte, neu aufgetretene Rhythmusstörungen (insbesondere Tachykardien, ferner AV-Blöcke) und unklare Myokardhypertrophien. Zu letzteren wurden aber nicht die weiteren primären Kardiomyopathien (hypertroph obstruktive Kardiomyopathie, HOCM; hypertroph nicht obstruktive Kardiomyopathie, HNOCM; restriktive Kardiomyopathie, RCM und rechtsventrikuläre hypertrophe Kardiomyopathie, RVHCM gezählt, die eine eigenständige Gruppe mit insgesamt 64 Fällen bildeten und mit einem Anteil von 2,6% selten als Verdachtsdiagnose gestellt wurden.

3.1.7.3. Andere spezielle Fragestellungen

Spezielle Fragestellungen, die mittels Endomyokardbiopsie zur Aufklärung beitragen sollten, führten mit einem Anteil von 3,1 % zum Einsatz der Myokardbiopsie.

Typische Fragestellungen sind hierbei z.B. die Abklärung einer kardialen Beteiligung bei Sarkoidose, Hämochromatose, Amyloidose oder Kollagenosen, aber auch die Diagnostik einer Neoplasie oder Mikroangiopathie.

3.1.7.4. Wahl des rechten Ventrikels nach Fragestellung

Mit einer Fallzahl von 78 durchgeführten Untersuchungen mit rechtsventrikulären Biopsieentnahmen, was einem Anteil von 3,07 % der insgesamt 2538 durchgeführten Endomyokardbiopsien entspricht, wurde der rechte Ventrikel nur selten für einen diagnostischen Eingriff genutzt. So erfolgte die Biopsie aus dem rechten Herzkammer aus bestimmten Fragestellungen heraus oder wenn technische oder anatomisch bzw. pathologische Probleme, z.B. Nachweis eines Thrombus in Vorhof oder Ventrikel, bei der Biopsie am linken Herzen auftraten.

In der Tabelle 3 sind die verschiedenen Fragestellungen aufgeführt, bei denen eine rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie vorgenommen wurde.

Tabelle 3: Verteilung der Indikationen zur rechtsventrikulären EMB (Anzahl der Untersuchungsgänge mit rechtsventrikulären EMB=78)		
Gruppe	Verdachtsdiagnose	Fallzahl
Verdacht auf eine	DCM, zum Ausschluss Myokarditis	14

entzündliche Genese der Kardiomyopathie 62,8 %	Myokarditis	19
	Zustand nach Myokarditis / Kontrollbiopsie	10
	Perimyokarditis (Vorliegen eines Perikardergusses)	5
	Borreliose	1
Abklärung nach Herzkatheteruntersuchung 18,0 %	unklaren Herzbeschwerden, bei Ausschluß KHK	4
	Rhythmusstörungen	6
	unklare Myokardhypertrophie	1
	HNOCM	1
	ARVCM (synonym RVHCM)	2
andere spezielle Fragestellung 19,2 %	Sarkoidose (Morbus Boeck)	1
	Amyloidose	2
	Herztumor	7
	Vaskulitis	1
	Karzinoid	4

In Tabelle 3 gut zu erkennende spezielle Fragestellungen - bei rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsie mit einem Anteil von 19,2 % gegenüber ihrem Anteil bei linksventrikulärer Endomyokardbiopsie von 3,1 % - beinhalteten z.B. den Verdacht auf einen Tumor im rechten Ventrikel, einer Amyloidose, ARCM oder einem Karzinoid.

3.2. Komplikationen

3.2.1. Gesamtkomplikationen und Komplikationsraten

Die Anzahl der erfaßten Komplikationen bei 2538 biopsierten Patienten im Zeitraum 1989-1997 beträgt 43. Die entspricht einer Gesamtkomplikationsrate von 1,69 %. Da im Durchschnitt ca. 5-9 (im Mittel 7) einzelne Biopsieentnahmen pro Untersuchungsgang (d.h. an einem Patienten im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung) durchgeführt wurden (Gesamtzahl ca. 17750), ergibt sich eine Komplikationsrate von ca. 0,24 % bezogen auf die einzelne Biopsieentnahme. Ein Unterschied der Komplikationsrate pro biopsierten Patienten zwischen linksventrikulärer (LV) und rechtsventrikulärer (RV) Biopsie ist auffällig: 1,54 %

(bzw. 0,22 % pro einzelner Biopsie) bei der Linksherzbiopsie gegenüber 6,49 % (bzw. 0,91 %) bei der Rechtsherzbiopsie.

Wie Tabelle 4 zu entnehmen ist, war unabhängig von der Wahl des Ventrikels die Perforation die häufigste Komplikation bei der Endomyokardbiopsie mit einer Komplikationsrate von 0,57 % (linksventrikuläre EMB) bzw. 2,56 % (rechtsventrikuläre EMB). Gleich anschließend folgten die ernstesten Rhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern) bzw. schweren Rhythmusstörungen (z.B. Kammerflimmern) mit 0,41 % bzw. 2,56 % und embolische Ereignisse mit 0,37 % bzw. 1,30 %, die in den großen Kreislauf bei linksventrikulärer und in den kleinen Kreislauf bei rechtsventrikulärer Biopsie stattfanden.

Tabelle 4: Komplikationen bei Endomyokardbiopsien bezogen auf den biopsierten Patienten und pro einzelner Biopsieentnahme					
	Gesamt	linksventrikulär		rechtsventrikulär	
Untersuchungsgänge (Herzkatheteruntersuchung mit anschließender EMB)	2538	2460		78	
Biopsieentnahmen	ca. 17750	ca. 17200		ca. 550	
		Komplikationen			
		pro Unter- suchungs- gang	pro Biopsie ca.	Pro Unter- suchungs- gang	pro Biopsie ca.
Anzahl der Komplikationen	43	38 (1,54 %)	0,22 %	5 (6,41 %)	0,91 %
1. Perforationen des Myokards		14 (0,57 %)	0,08 %	2 (2,56 %)	0,36 %
davon abpunktiert		7 (0,28 %)	0,04 %	2 (2,56 %)	0,36 %
2. Neurologische Symptome		7 (0,28 %)	0,04 %	0	
3. Rhythmusstörungen		10 (0,41 %)	0,06 %	2 (2,56 %)	0,36 %
davon					
atrial		4 (0,16 %)	0,02 %	2 (2,56 %)	0,36 %
ventrikulär		6 (0,24 %)	0,03 %	0	
davon schwere (D.h. Kardioversion/Defibrill. erforderlich)		4 (0,16 %)	0,02 %	0	
4. Vasovagale Reaktionen		4 (0,16 %)	0,01 %	0	
5. Nicht-neurologische Embolien sowie unspezifische Beschwerden (siehe Text)		3 (0,12 %)	0,02 %	1 (1,28 %)	0,18 %

Eine Betrachtung der Komplikationen und Komplikationsrate bei rechts- und linksventrikulärer Endomyokardbiopsie im Verlauf des Untersuchungszeitraums ist in Abbildung 9 und 10 wiedergegeben. Nach relativ ausgewogenem Verlauf bildet die Linie für die Komplikationsrate (zwischen 0,02 % bis 1,52 % pro Untersuchungsgang) in den ersten 7 Jahren von 1989 bis 1995. Danach erfolgt ein steiler Anstieg der Komplikationsrate auf 2,40 % und 5,65 % in 1996 und 1997. Dieser Anstieg führt auch zu einer Erhöhung der Komplikationsrate für den Gesamtzeitraum auf 1,69 %. Bei der rechtsventrikulären Endomyokardbiopsie sind stärkere Schwankungen hinsichtlich der Komplikationen pro Untersuchung bei geringer Fallzahl auffällig.

Abb. 9: Komplikationen und -Raten bei linksventrikulärer EMB (insgesamt 2460 Untersuchungsgänge)

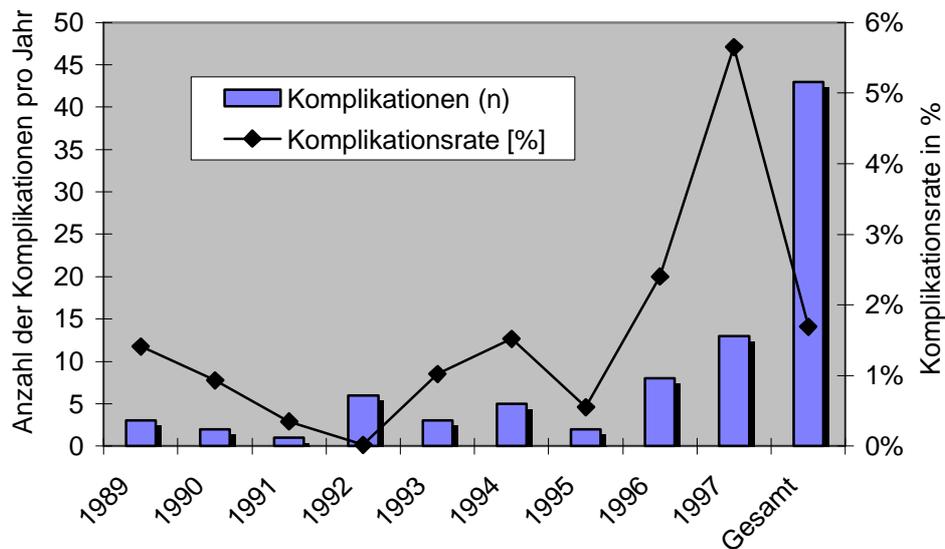
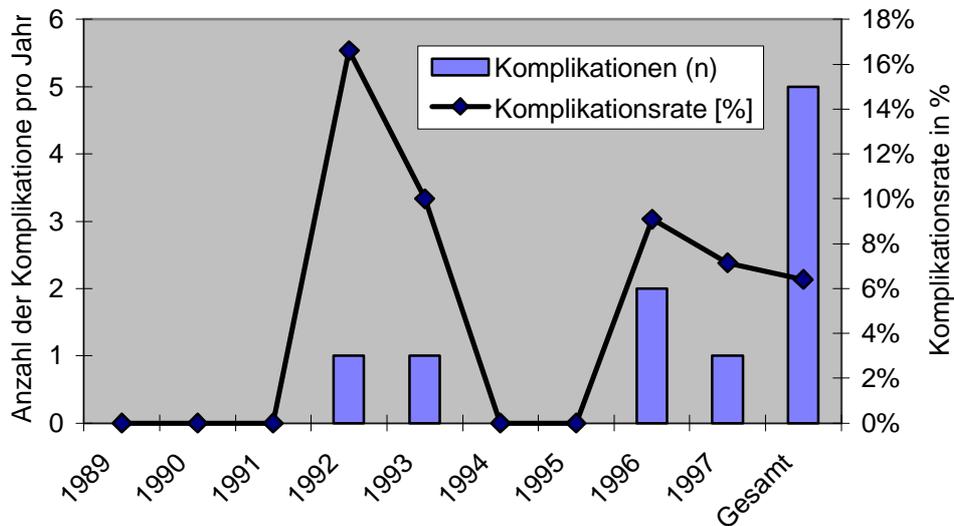


Abb. 10: Komplikationen und -Rate bei rechtsventrikulärer EMB (insgesamt 78 Untersuchungsgänge)



3.2.2. Perforationen der Herzwand

Bei der Untersuchung der Perforationsrate, das heißt die Anzahl der Myokardperforationen mit Ausbildung eines Hämoperikards pro Patient bzw. Untersuchungsgang, unter den 2460 linksventrikulären und 78 rechtsventrikulären Endomyokardbiopsiefällen wurde eine Komplikationsrate von 0,57 % (bzw. 0,08 % pro einzelner Biopsie) für den linken Ventrikel und 2,60 % (bzw. 0,36 % pro einzelner Biopsie) für den rechten Ventrikel beobachtet. Eine unbeabsichtigte Perforation während der Ein- oder Ausführung des Bioptoms z.B. der Vorhöfe oder der großen Gefäße wurde nicht festgestellt. Verdächtig für eine Perforation des Ventrikels waren Leitsymptome des Patienten, wie Schmerzen, Dyspnoe, Hypotonie, Tachykardie und Rhythmusstörungen nach Endomyokardbiopsie, aufgrund derer eine sofortige echokardiographische Kontrolluntersuchung eingeleitet wurde. Spätfolgen oder Todesfälle nach einer Perforation ohne Herzbeutel tamponade wurden nicht beobachtet.

3.2.3. Perikardtampnade

Durch eine Perforation und fehlendem spontanen oder nur langsamen Verschlusses der Perforationsstelle kann es zur Ausbildung eines Hämoperikards mit der Möglichkeit einer Tamponade kommen. Eine Perikardtampnade aufgrund einer Perforation vermag innerhalb kürzester Zeit durch die Behinderung der diastolischen

Ventrikelfüllung eine Einflußstauung und damit einen kardiogenen Schock erzeugen. Tachykardie, Blutdruckabfall, Rhythmusstörungen, ST-Streckenveränderungen weisen darauf hin.

Die akute Behandlung besteht in einer rechtzeitigen Entlastungspunktion (Perikardiozentese) des Herzbeutels und Perikarddrainage mittels Pigtail-Katheter. Führen auch diese Maßnahmen aufgrund ständigen Nachblutens in den Herzbeutel nicht zum Erfolg muss in seltenen Fällen die Perforationsstelle übernäht werden. Die Häufigkeit einer Perikardtampnade und des damit verbundenen Procedere lag zwischen 0,28 % (bzw. 0,04 % pro einzelner Biopsie) bei den linksventrikulär biopsierten Patienten und 2,56 % (bzw. 0,36 % pro einzelner Biopsie) bei den rechtsventrikulär biopsierten Patienten. Somit ist die Perforationsrate pro Patient mit nachfolgender Tamponade bei rechtsventrikulärer Biopsie deutlich höher als bei der linksventrikulären Endomyokardbiopsie. Beachten muß man aber hierbei, daß die Fallzahl der rechtsventrikulären Endomyokardbiopsie im Gegensatz zur linksventrikulären mit 78 gegenüber 2460 (bzw. ca. 550 gegenüber ca.17200 einzelnen Biopsieentnahmen) wesentlich geringer war.

Bei 7 Patienten (siehe Tabelle 5) - exakt der Hälfte, die eine Perforation durch die Linksherzbiopsie erlitten hatten, mußte über eine Perikardpunktion das Herz entlastet werden. Nur ein Patient (0,04 %) mußte zusätzlich herzchirurgisch versorgt werden. Unter den zwei Patienten nach rechtsventrikulärer Biopsie befindet sich eine äußerst seltene Komplikation eines Hämato-pneumoperikards. Es wurde nicht nur durch die Perforation des rechten Ventrikels ein Hämoperikard induziert, sondern auch zusätzlich eine Perforation von Epikard und Pleura mediastinalis, so daß Luft in den Herzbeutel gelangte. Es folgte die sofortige Perikardpunktion subxiphoidal und Drainage mit einem Pigtail-Katheter. Zwei Wochen später konnte bei der echokardiographischen Untersuchung weder Blut noch Luft im Herzbeutel nachgewiesen werden. Keine Perforation führte zu einem Todesfall.

Tabelle 5: Anzahl der Perforationen bei EMB und deren Behandlung				
Art	Alter	Ge- schlecht	Komplikation	Behandlung
RV	70	w	Hämatopneumoperikard	Punktion, Drainage
RV	73	m	Perikardtamponade	Punktion
LV	45	w	Perikardtamponade	Punktion, Drainage
LV	50	w	Perikardtamponade	Punktion
LV	51	w	Perikardtamponade	Punktion einen Tag später
LV	52	w	Perikardtamponade	Punktion
LV	55	w	Perikardtamponade	Punktion
LV	55	w	Perikarderguß hämodynamisch unwirksam	Intensivüberwachung
LV	61	w	Perikarderguß hämodyn. unwirksam	Intensivüberwachung
LV	65	w	Perikardtamponade	Punktion
LV	67	w	Perikarderguss hämodynamisch unwirksam	Intensivüberwachung
LV	35	m	Perikarderguss hämodynamisch unwirksam	Intensivüberwachung
LV	38	m	kleiner Perikarderguß, retrosternaler Schmerz bei tiefer Inspiration	Intensivüberwachung
LV	44	m	Schmerzen, kleiner Perikarderguß	Intensivüberwachung
LV	62	m	Perikarderguß hämodynamisch unwirksam	Intensivüberwachung
LV	71	m	Perikardtamponade	Punktion, Operation
<i>Erläuterungen: Art: RV=rechtsventrikuläre, LV=linksventrikuläre Endomyokardbiopsie Alter: Lebensalter in Jahren Geschlecht: m=männlich, w=weiblich Behandlung: Intervention nach Komplikation</i>				

3.2.4. Neurologische Komplikationen

Neurologische Störungen bei der linksventrikulären Endomyokardbiopsie (siehe Tabelle 6) wurden mit einer Häufigkeit von 0,28 % der biopsierten Patienten (0,04 % pro einzelner Biopsie) gefunden. Die Ursachen ließen sich nicht immer klären, waren auch im nachhinein nicht regelhaft auf einen intrakavitären Thrombus oder eine

Luftembolie zurückzuführen. Insbesondere zur Risikoreduktion eines embolischen Ereignisses in den großen Kreislauf wurde vor jeder Endomyokardbiopsie im Echokardiogramm sowie im Lävokardiogramm ein intrakavitärer Thrombus ausgeschlossen.

Ein Beispiel für eine solche differentialdiagnostische Problematik stellte ein 37-jähriger Patient mit dilatativer Kardiomyopathie dar, der nach Herzkatheteruntersuchung mit mehreren linksventrikulären Biopsien eine Hirndrucksymptomatik (mit Kopfschmerzen, Aphasie und Meningismus) entwickelte. Zunächst wurde ein embolisches Ereignis bzw. differentialdiagnostisch eine Blutung in Erwägung gezogen. Die sofortige computertomographische Untersuchung schloss eine Blutung aus. Überraschend wurde die Diagnose eines Hydrocephalus aresorptivus gestellt. Es ist deshalb anzunehmen, dass die Hyperosmolarität des Kontrastmittels während der Angiographie der Auslöser für die neurologische Symptomatik gewesen ist. Somit schied dieser Fall aus der Gruppe der Komplikationen bei Endomyokardbiopsie aus und wurde den Folgeerscheinungen nach Kontrastmittelgabe zugeordnet.

Sehstörungen waren das häufigste neurologische Problem (in 0,16 % der Fälle), unter denen die Patienten litten. Ein Patient klagte kurzzeitig über Flimmern vor beiden Augen unmittelbar nach Biopsie, ein weiterer über verschwommenes Sehen in Verbindung mit Desorientierung. Ein Patient litt an kurzer partieller Gesichtsfeldeinschränkung des rechten Auges, die bis zum Verlassen des Herzkatheterlabors anhielt. Die am längsten andauernde Sehstörung nach Biopsieentnahme bot ein 17-jähriger Patient mit dilatativer Kardiomyopathie, bei dem die Störung eine halbe Stunde nach Myokardbiopsie begann und sich zwei Stunden später unter Heparinabgabe zurückbildete.

Reversible Sprech- und Sprachstörungen fanden sich unter anderem bei einem Patienten mit einer sensorischen und motorischen Aphasie von 2 Stunden Dauer, die zirka eine Stunde nach der Untersuchung begann und sich spontan zurückbildete.

Außerdem wurden Bewusstseinsausfälle und mnestiche Funktionsstörungen erfasst: Neben der schon im Verbund mit einer Sehstörung angesprochene Desorientierung eines Patienten, trat in einem weiteren Fall eine kurzzeitige Somnolenz mit nachfolgender retrograder Amnesie und Verlust des Kurzzeitgedächtnisses für ca. 2

Stunden auf. Ein 71-jähriger Patient bot reversible wechselnde neurologische Störungen zwischen Somnolenz, Agitation und Desorientierung. Diese reversiblen neurologischen Störungen lassen sich wegen der vorausgegangenen Kontrastmittelgabe bei der Herzkatheteruntersuchung eher einem kontrastmittelbedingten passageren Hirnödem zuordnen. Sie wurden, weil nicht sicher zuzuordnen, dennoch als Komplikation im Rahmen der Endomyokardbiopsieentnahme beschrieben und in die Statistik aufgenommen.

Tabelle 6: Neurologische Störungen bei Endomyokardbiopsie						
Art	Alter	Ge- schlecht	Throm- bus	Störung	Dauer	voll revers.
LV	17	m	-	Sehstörungen 0,5 h nach EMB unter Heparin verschwunden	2 h	+
LV	42	m	-	Somnolenz, nachfolgend retrograde Amnesie u. Verlust des Kurzzeitgedächtnisses	2 h	+
LV	58	m	-	sens./motor. Aphasie 1 h nach Endomyokardbiopsie	2 h	+
LV	59	m	-	Flimmern vor beiden Augen unmittelbar n. EMB	0,2 h	+
LV	33	w	-	partielle Gesichtsfeldeinschränkung nach US	0,5 h	+
LV	39	w	-	Desorientierung und verschwommenes Sehen	0,2 h	+
LV	71	w	-	Zwischen Somnolenz, Agitation und Desorientierung	3 h	+
<i>Erläuterungen:</i>		Thrombus „-“:		Kein Nachweis eines intrakavitären Thrombus im Echokardiogramm und Lävokardiogramm vor Biopsieentnahme		
		Voll revers. „+“:		Neurologische Symptomatik war vollständig reversibel		
Sonst siehe auch Tab. 5 sowie Text						

3.2.5. Störungen der Erregungsbildung und Erregungsleitung

Die häufig zu beobachtenden Rhythmusstörungen beim Einbringen des Biopoms in den Ventrikel und während der Entnahme von Herzgewebe beinhalten sowohl supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) als auch kurze Phasen (5-10

Kammeraktionen) von ventrikulärer Tachykardie (VT), die für den Patienten längerfristig keine Einschränkung der Befindlichkeit bedeuten.

„Ernste“ Störungen des Erregungsbildung und -Leitungssystems unter den 2460 Patienten, die linksventrikulär biopsiert wurden, gab es in 10 Fällen (0,4 % bzw. 0,06% pro einzelner Biopsie):

Ein Fall von selbstlimitierendem Vorhofflimmern und 2 Fälle von AV-Block Grad II und III, die mit Atropin i.v. vollständig reversibel waren. Eine weitere Gruppe von Rhythmusstörungen musste durch elektrische Stimulation beseitigt werden. Außerdem wurde ein Fall von intermittierenden Kammertachykardie durch einen Faustschlag terminiert und nachfolgend medikamentös mit Xylocain® (Lidocain) und Cordarex® (Amiodaron) weiterbehandelt.

Unter den „schweren“ Rhythmusstörungen sind diejenigen zu betrachten, die durch Kardioversion bzw. Defibrillation terminiert werden mussten: Zwei Patienten bekamen unter Biopsieentnahme Kammertachykardien, die in ein Kammerflimmern degenerierten und durch externe Defibrillation beendet werden mussten und ein weiterer Patient wurde aufgrund Kammerflimmerns sofort defibrilliert. Bei einem Patienten konnte der kurze Zeit zuvor implantierte Kardioverter-Defibrillator (ICD) das Kammerflattern beseitigen, das bei ihm während der Gewebeentnahme aus dem linken Ventrikel auftrat.

Unter den 78 rechtsventrikulär biopsierten Patienten kam es zu insgesamt zwei (2,56 % bzw. 0,36 % pro einzelner Biopsie) ernsthaften Störungen der Erregungsbildung und -Ausbreitung. Ein Patient bildete intermittierende AV-Blöcke Grad II und III nach der Biopsieentnahme und wurde mit Atropin suffizient behandelt, der zweite Patient entwickelte eine supraventrikuläre Tachykardie (SVT), die mit Isoptin® (Verapamil) und Novodigal® (Digoxin) behoben werden konnte (Tabelle 7).

Tabelle 7: Patienten mit Rhythmusstörungen während oder nach Biopsie				
Art	Alter	Ge- schlecht	Störung	Behandlung
RV	20	m	AV-Block II° u. III°	1 Amp. Atropin
RV	22	m	SVT	1 Amp. Isoptin®, 2 Amp. Novodigal®
LV	50	m	Vorhofflimmern	selbstlimitierend
LV	52	m	Kammerflimmern	Defibrillation
LV	54	m	AV-II°	Atropin
LV	56	m	Vorhofflimmern	Überwachung
LV	58	m	Kammerflimmern	Defibrillation
LV	65	m	AV-Block III°	Atropin
LV	36	w	Kammerflattern	Defibrillation durch den ICD des Patienten
LV	56	w	Kammerflimmern	Defibrillation
LV	64	w	VT (V.a. Perforation)	Überwachung
LV	71	w	VT	präkordialer Faustschlag, 1 Amp. Xylocain®, 2 Amp. Cordarex®

Erläuterungen: siehe Tabelle 5 sowie Text

3.2.6. Vasovagale Störungen

Unter vasovagalen Störungen ist eine Reaktion zu verstehen, die reflektorisch nach Reizung des N. vagus einen daraus resultierenden Blutdruckabfall, Bradykardie, evtl. Asystolie und andere Störungen in den Innervationsgebieten des 10. Hirnnervens verursacht. Die Anzahl der erwähnten vasovagalen Reaktionen während linksventrikulärer Gewebeentnahme im Beobachtungszeitraum umfaßt vier Fälle (0,16% bzw. 0,02 % pro einzelner Biopsie), wobei davon ein Fall auch in die Gruppe der Rhythmusstörungen eingeordnet werden könnte, da sich bei diesem Patienten in der Zeit seines Krankenhausaufenthaltes eine ausgeprägte ventrikuläre Ektopieaktivität mit intermittierender Kammertachykardie im Langzeit-EKG zeigte. Von den drei weiteren Patienten, die eine vasovagale Reaktion zeigten, wurden zwei Patienten medikamentös mit Atropin bzw. Plasmagabe behandelt (Tabelle 8).

3.2.7. Sonstige Komplikationen

Unter den sonstigen Störungen bei der linksventrikulären Endomyokardbiopsie-Entnahme pro Patient (0,12 %) gehören ein Fall von diskreter Luftnot, der zum

Abbruch der Untersuchung führte und bis zum Ende der Untersuchung anhielt. Die zur Abklärung des Symptoms erfolgten Untersuchungen konnten eine Perforation mit Hämoperikard ausschließen. Eine kontrastmittelbedingte Lungenstauung wurde als Ursache angenommen.

Bei einer 59-jährigen Patientin kamen es nach Endomyokardbiopsie zu krampfartigen abdominalen Schmerzen. Wegen des Verdachts auf eine Embolie der Mesenterialgefäße wurde die Patientin heparinisiert. Die Symptomatik bildete sich innerhalb von 6 Stunden vollständig zurück. Der Verdacht konnte nicht bestätigt werden.

Eine komplexe Symptomatik aus retrosternalen Schmerzen, Schwindel, Visusbeeinträchtigung und einer ST-Hebung im EKG bot ein Patient im Alter von 60 Jahren. Es wurden multiple Embolien angenommen. Auch diese Beschwerden waren komplett reversibel.

Die einzige Komplikation bei rechtsventrikulärer Biopsie, die den „sonstigen Störungen“ zugeordnet werden mußte, betraf einen 24-jährigen Patienten, der mit Husten und Parästhesien im linken Arm über 20 Minuten symptomatisch wurde. Als Ursache wurde hier an eine Embolie (von Luft oder einem Thrombus) in die Lunge in Erwägung gezogen, konnte aber in den Folgeuntersuchungen nicht bestätigt werden (Tabelle 8).

3.2.8. Materialbedingte Komplikationen

Innerhalb der Marburger Studie traten bei zwei Patienten (0,08 % der Patienten) während der linksventrikulären Endomyokardbiopsie Brüche des Bioptomzugdrahtes auf. Die Branchen des Bioptoms schlossen sich nicht, so dass das Bioptom über den Führungskatheter geborgen werden musste.

Dies verursachte in beiden Fällen keinerlei Beeinträchtigung des Patienten. Aus diesem Grund wurden die materialbedingten (technischen) Komplikationen nicht in eine Gruppe der Komplikationen bei der Endomyokardbiopsie eingereiht.

Tabelle 8: Vasovagale und sonstige Störungen bei Endomyokardbiopsie						
Art	Alter	Ge- schlecht	Störung	Therapie	reversibel	
LV	45	M	Vasovagale Reaktion	Überwachung	ja	
LV	55	M	Vasovagale Reaktion	Überwachung	ja	
LV	57	M	Vasovagale Reaktion	Atropingabe	ja	
LV	65	W	Hypotension	Plasma-Gabe	ja	
LV	35	M	diskrete Luftnot (Ø Perforation)	keine	ja	
LV	59	W	krampfartige Schmerzen im Abdomen über 6 Stunden (V.a. Mesenterialinfarkt)	Heparin-Gabe	ja	
LV	60	M	komplexe Symptomatik aus retrosternalen Schmerzen Visusbeeinträchtigung, Vertigo und ST-Hebung im EKG	Überwachung	ja	
RV	24	M	20 Minuten Husten und Kribbeln im linken Arm (V.a. Lungenembolie)	Überwachung	ja	

Erläuterungen: siehe Tabelle 5 sowie Text

3.3. Risikofaktoren für eine Komplikation bei Endomyokardbiopsie

In dieser Promotionsarbeit wurde versucht, außer der Darstellung stattgehabter Komplikationen, Risikofaktoren für das Auftreten der gravierenden Komplikationen, nämlich insbesondere die Perforation des Herzens und embolische Ereignisse, bei Endomyokardbiopsien zu finden. Deshalb wurden spezifische Parameter (Variablen siehe Seite 13-14) von jedem Patienten erfaßt und mit ihnen ein Vergleich zwischen zwei Patientengruppen gezogen, nämlich Patienten ohne Komplikation und Patienten mit Komplikation bzw. nach weiterer Unterteilung in Komplikationsgruppen 1-5 (siehe Einteilung Seite 15-16).

Die Überprüfung auf mögliche Risikofaktoren für die beschriebenen Komplikationen wurden statistisch für alle Endomyokardbiopsien sowie isoliert für links- und rechtsventrikuläre Biopsien ausgewertet.

Aufgrund der Fragestellung und angesichts der im statistischen Sinn geringen Komplikationsrate wurde die Auswertung der quantitativen und qualitativ erfassten Variablen grundsätzlich deskriptiv vorgenommen. Zusätzlich zur deskriptiven Auswertung der Variablen erfolgte ein Vergleich der Gruppen ohne oder mit

Komplikation sowie einer bestimmten Komplikation (Gruppe) mittels t-Test (für quantitative Variablen), die auch ohne Korrektur für multiples Testen alle nicht signifikant waren, sowie mittels Exaktem Test nach Fisher (für qualitative Variablen). Hierbei ergab sich als einziger, eventuell bemerkenswerter Unterschied, die unterschiedliche Komplikationsrate beim „Rechts-/Links-Vergleich“ - wie schon beschrieben: Komplikationsrate bei Untersuchungsgängen mit linksventrikulärer EMB 1,54 % gegenüber 6,41 % bei rechtsventrikulärer EMB pro Untersuchungsgang.

Die ausführliche statistische Auswertung ist tabellarisch im Anhang zusammengefasst.

4. Diskussion

In dieser Untersuchung wurden die Komplikationen im Zusammenhang mit der Endomyokardbiopsie innerhalb einer kardiologischen Klinik über einen Zeitraum von 10 Jahren dokumentiert. Bisher sind frühere Angaben zu Komplikationen bei der Endomyokardbiopsie überwiegend an Eingriffen am rechten Ventrikel beschrieben, insbesondere an Patienten nach Herztransplantation. Diese Untersuchung umfasste folgende neue Aspekte:

1. Es ist die bisher größte Studie über Komplikationen bei linksventrikulärer Biopsie bei mehr als 2400 Patienten mit fast 17800 einzelnen Biopsieentnahmen.
2. Ausschließlich eine einzelne Biopsietechnik wurde während des gesamten Zeitraums angewandt.
3. Die einzelnen Komplikationen wurden prospektiv während oder sofort nach dem Eingriff dokumentiert.
4. Es wurden potentielle Komplikationsraten pro Patient und pro Biopsie errechnet.

4.1. Komplikationen

Die seit 1989 an der Universitätsklinik für Innere Medizin - Kardiologie in Marburg durchgeführte Endomyokardbiopsien wiesen mit 1,69 % pro Patient (bzw. ca. 0,24 % pro einzelner Biopsieentnahme) eine außerordentlich geringe Rate an Komplikationen auf. Im Vergleich zu anderen invasiven Maßnahmen wie z.B. die diagnostische ERCP mit der häufigsten Komplikation der Pankreatitis mit ca. 0,5 % (Blutungen oder

Perforationen sind sehr selten) oder der therapeutischen Koloskopie (Polypektomie, Mukosektomie) mit einer Blutungsrate 1,7-2 % bzw. Perforationsrate mit 0,30 % (Letalität: 0,05 %), ist sie wenig komplikationsträchtig und damit ein geeignetes Routinediagnostikum (Lembcke 1999, Frühmorgen 1996). Entscheidend ist, dass es keine Todesfälle im gesamten Beobachtungszeitraum gab.

Knapp über die Hälfte (52,63 %) der Komplikationen bei Endomyokardbiopsie in Marburg nehmen schwere Komplikationen ein, wie z.B. die Perforation mit Perikardtamponade, embolische Ereignisse und schwere Rhythmusstörungen. Unter den schweren Rhythmusstörungen, die mittels Defibrillation therapiert werden mussten, traten nach deren Terminierung keine Folgekomplikationen auf. Auch die Symptomatik nach vermeintlichen embolischen Ereignissen besserte sich in allen Fällen innerhalb von 24 Stunden nach Biopsie, ohne Residuen zu hinterlassen.

Eine Studie über die Komplikationsrate von (ausschließlich) neurologischen Komplikationen bei Herzkatheteruntersuchung ergab eine Komplikationsrate unter 0,1 % (10 neuro-ophthalmologische Ereignisse bei 30000 Herzkatheteruntersuchungen, Kosmorsky et al. 1988). In unserer Untersuchung zeigte sich eine Komplikationsrate für neurologische Ereignisse von 0,28% der linksventrikulär biopsierten Patienten (bzw. 0,04% pro Biopsie). Eine Differenzierung zwischen dem Auftreten einer Komplikation bei Herzkatheteruntersuchung gegenüber bei Endomyokardbiopsie war nicht mit absoluter Gewissheit möglich. Trotz der erhöhten Komplikationsrate wurde in dieser Studie eine vollständige Rückbildung der neurologischen Ausfälle beobachtet - bei Kosmorsky nur zu 40 %!

4.1.1 Schwere Komplikationen

Es wurden keine Todesfälle nach Endomyokardbiopsie beobachtet. Nur ein Patient musste nach Perikardtamponade zusätzlich herzchirurgisch versorgt werden. Trotz der geringen Fallzahl ist die deutlich höhere Komplikationsrate bei rechtsventrikulärer gegenüber linksventrikulärer Biopsie auffällig. Insbesondere die Anzahl von Perforationen bei rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsie war mit 2,56 % gegenüber 0,57 % erhöht und der einzige bemerkenswerte Unterschied in der statistischen Auswertung. Als mögliche Ursachen sind zu nennen:

- Erfahrung der Untersucher bei rechtsventrikulärer Biopsieentnahme geringer aufgrund des selteneren Einsatzes in Marburg.

- Rechter Ventrikel bietet ein von vornherein erhöhtes Risiko der Perforation bei geringerer Wanddicke im Vergleich zum linken Ventrikel.
- Erhöhtes Risiko bedingt durch die im Rahmen der Grunderkrankung bestehenden spezifischen Fragestellung (z.B. histologischer Aufbau der Ventrikelwand bei arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie (ARCM)).
- Perikardiale Verwachsungen und größerer Herzbeutel bereits vor Herztransplantation machen eine etwaige Perforation weniger folgenreich.
- Die rechtsventrikuläre Biopsieentnahme mit dem Caves-Schulz Biopptom nach Transplantation trifft ausgehend von der V. jugularis das Septum sicherer.
- Stattgehabte Komplikationen könnten aufgrund geringer Fallzahl tatsächliche Komplikationsrate verfälschen.

4.1.2. Einfluss von individuellen Faktoren auf das Komplikationsrisiko

In dieser Untersuchung Studie konnten wir keine determinierenden individuellen Risikofaktoren für das Auftreten einer Komplikation bei Endomyokardbiopsie finden. Das Lebensalter, der Body-Maß-Index (BMI) sind nicht mit einer höheren Inzidenz einer Komplikation vergesellschaftet. Weder ein vermutetes erhöhtes Risiko für eine Thrombembolie bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion aufgrund von Anlagerungen thrombogenen Materials am Endokard noch ein vermutetes erhöhtes Risiko einer Perforation bei Patienten mit höherer Kontraktilität des linken Ventrikels konnte beobachtet werden.

Auch eine Erweiterung der Fallzahl der durchgeführten Endomyokardbiopsien dürfte somit keinen Einfluss auf die möglichen, in dieser Studie untersuchten, Risikofaktoren besitzen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass andere, nicht in dieser Studie erfassten Parameter von qualitativer wie quantitativer Art, eine Komplikation begünstigen. Die konstanten Parameter wie z.B. Geschlecht, Lebensalter, Körperoberfläche und Körpermassenindex (BMI) des Patienten als auch variable Parameter wie z.B. Ejektionsfraktion, Herzfrequenz und linksventrikulärer endsystolischer Druck, könnten durch andere, derzeit nicht erkannte, Faktoren in ihrer Aussagekraft beeinträchtigt werden.

Vorstellbar ist zum Beispiel, dass Gerinnungsstörungen (z.B. Faktor V-Mangel, eine zu hohe Heparinisierung) während der Untersuchung begünstigend für ein Hämoperikard wirken.

4.2. Vergleich der Komplikationen mit Ergebnissen aus der Literatur

Die im Ergebnisteil dargestellten Komplikationen bei der Endomyokardbiopsieentnahme in dieser Studie wurden mit den Mitteilungen in der Literatur verglichen. Anzumerken ist, dass sich die tabellarische und dokumentarische Darstellung der Komplikationen und Komplikationsraten bei Endomyokardbiopsie aus der Literatur schwierig gestaltete, da unterschiedliche oder fehlende Angaben und Gewichtungen der Komplikationen einen Vergleich mit den eigenen Ergebnissen oft nicht zuließen.

Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, konnten nur solche Studien herangezogen werden, bei denen eindeutige Angaben über bestimmte Komplikationen und deren Häufigkeit bei allen biopsierten Patienten zu erhalten waren.

4.2.1. Myokardperforationen, Perikardtamponaden und Interventionen

4.2.1.1. Perforationsrisiko

Einen der ersten Berichte über das Perforationsrisiko bei Endomyokardbiopsien nach deren Einführung 1962 veröffentlichte Brooksby (et al. 1977). Er dokumentierte in seiner Studie eine Komplikationsrate von 5 % bei rechtsventrikulärer und 0,6 % bei linksventrikulärer Myokardbiopsie: Während bei den beiden Rechtsherzbiopsien keine weiteren Maßnahmen anfielen, entwickelte sich unter Linksherzbiopsie eine akute Tamponade, die eine Perikardiozentese erforderlich machte. In den weiteren Jahren wurden in verschiedenen Studien mit sehr unterschiedlichen Fallzahlen Komplikationsraten zwischen 0 bis 10 % (letztere Angabe bei einer Fallzahl von 30 unter linksventrikulärer Endomyokardbiopsie) publiziert. Die bisher größte Studie mit 706 Kardiomyopathie- und 958 herztransplantierten Patienten veröffentlichte Starling (et al. 1991) und beschrieb dort eine Komplikationsrate für Perforationen von 0,36 % bei rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsie. Die in den nachfolgenden Tabellen zusammengefassten Fallzahlen und ihre Prozentwerte sind dennoch nicht direkt miteinander vergleichbar, aufgrund der stark differierende Anzahl an einzelnen Biopsieentnahmen pro Untersuchungsgang.

4.2.1.2. Linksventrikuläre Endomyokardbiopsie

Eine Übersicht der Studien zum Perforationsrisiko bei linksventrikulären Endomyokardbiopsien findet sich in Tabelle 9:

Einer der ersten Berichte nach deren Einführung 1962 durch Sakakibara und Konno, die damals von einer „ganz sicheren“ Methode zur Histologiegewinnung sprachen, eine Veröffentlichung von Shirey et al. 1972: In diesem Bericht ist eine Komplikationsrate für eine Perikardtampnade mit 3,15 % (8 Fälle unter 254) angegeben. Leider fehlt in dieser Veröffentlichung eine Angabe der Perforationsrate (bzw. Ergußbildung) ohne Einschränkung des Herzens (Tamponade). Es wurden insgesamt 254 Gewebeproben von 198 Patienten gewonnen. Verwertbares Material wurde bei 192 der 198 Patienten erhalten. Bei 39 Patienten wurden 50 weitere Gewebeentnahmen durchgeführt (1,28 Biopsien pro Patient).

Brooksby et al. 1977 fanden in ihrer Studie eine Komplikationsrate von 5 % (2 von 40 Fällen) bei rechtsventrikulärer und 0,6 % (1 von 154 Fällen) bei linksventrikulärer Myokardbiopsie. Die mittlere Anzahl entnommener Biopsien pro Patient betrug am linken Ventrikel 5,57, am rechten Ventrikel 3,75. Während bei den beiden Rechtsherzbiopsien keine weiteren Maßnahmen anfielen, entwickelte sich unter Linksherzbiopsie eine akute Herzbeutelampnade, die eine Perikardiozentese (0,6 %) erforderlich machte.

In den weiteren Jahren wurden in verschiedenen Studien mit sehr unterschiedlichen Fallzahlen Komplikationsraten zwischen 0 bis 10 % beobachtet. Letztere Angabe fand sich bei Anderson et al. 1984. Sie berichten von 3 linksherzbiopsierten Patienten mit Perforation mit Ergußbildung (10 % von 30), davon 1 Fall von tamponierendem Perikarderguss (3,33 %), der zweimal erfolgreich abpunktiert werden konnte, letztlich jedoch chirurgisch saniert werden mußte. Die Operation, in der unter anderem eine kleine Fistel an der linksventrikulären Wand vernäht werden mußte, gestaltete sich aufgrund des stark dilatierten Herzens des Patienten äußerst schwierig. Der Patient verstarb postoperativ an instabilen Kreislaufverhältnissen und Rhythmusstörungen. Dieser Fall stellt die einzige tödliche Komplikation nach einer linksventrikulären Endomyokardbiopsie dar, der bisher in der Literatur beschrieben wurde. Es ist aber gut möglich, dass biopsierende Zentren ihre Komplikationsrate nicht veröffentlicht haben.

Maisch et al. 1988 veröffentlichten ihre Ergebnisse der Endomyokardbiopsie mit Komplikationsraten: Perikardergüsse wurden in 4 Fällen gefunden; 3 Fälle (1,52 % von 198) nach einer Rechtsherz- und 1 Fall (0,10 % von 1052) nach Linksherzbiopsie. Nur das letztgenannte Hämoperikard musste abpunktiert werden. Die mittlere Anzahl der Biopsien pro Patient betrug 5.

Tabelle 9: Perforationsraten bei linksventrikulärer Endomyokardbiopsie aus Literaturangaben (Angaben pro Patient bzw. Untersuchungsgang)

	Perforationen		Tamponade, Perikardpunktion erforderlich		davon tödlich	Biopsien/Patient
Shirey et al. 1972	k.A.		8/254	3,15 %	0/254	1,28
Brooksby et al. 1977	1/154	0,65 %	1/154	0,65 %	0/154	5,57
Mason 1978	0/70	0 %	0/70	0 %	0/70	2,3
Anderson et al. 1984	3/30	10 %	1/30	3,33 %	1/30	2,1
Maisch et al. 1988	1/1052	0,10 %	1/1052	0,10 %	0/1052	5
Marburg 1989-97	14/2460	0,57 %	7/2460	0,28 %	0/2460	7

4.2.1.3. Rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie

Für Komplikationen bei rechtsventrikulärer Biopsie findet sich in der Literatur wesentlich mehr Datenmaterial als bei linksventrikulärer Endomyokardbiopsie (Tabelle 10):

Caves (et al. 1973), Nippoldt (et al. 1982) und Bhat (et al. 1993) ermittelten bei 17, 100 bzw. 96 Patienten nach Herztransplantation keine Perforation bei 67, 114 bzw. 1565 Untersuchungen mit Endomyokardbiopsie.

Mason (1978) gibt in einem Bericht mit rechtsventrikulären Endomyokardbiopsien 4 Fälle (0,31 % von 1300) von Perikardtamponaden nach Perforation an. Davon bedurfte es bei 2 Patienten einer Perikardiozentese, bei 3 Patienten zusätzlich einer Perikarddrainage über mehrere Stunden und bei 1 Patienten keinerlei weiterer Therapie. Die Tamponade kündigte sich in allen Fällen durch Bradykardie und nachfolgender Hypotension an.

Nur am Rande erwähnt Mason aufgrund der niedrigen Fallzahl in Untersuchung bei linksventrikulärer Endomyokardbiopsie von keiner Komplikation in 70 Fällen.

Eine große Studie mit 550 Patienten nach Herztransplantation und insgesamt 6176 Endomyokardbiopsien veröffentlichten Aravot et al. 1988. Mit einer einzigen Perforation, die auch zur Tamponade führte und weiter versorgt werden mußte, betrug die Perforations- und Punktionsrate 0,02 %.

Interessante Ergebnisse konnten Starling et al. 1991 in einer vergleichenden Studie der Komplikationsraten zwischen herztransplantierten Patienten (HTx) und sogenannten nicht-herztransplantierten Patienten (überwiegend Kardiomyopathie-Patienten) herausfinden. Die Perforationsrate der Kardiomyopathie-Patienten lag mit 0,85 % (6 von 706 Fällen) deutlich höher als die der Patienten nach Herztransplantation, die keine Perforation (von 958 Fällen) verbuchten. Die Gesamtkomplikationsrate betrug somit 0,36 % (6 von 1664 Fällen).

Dies könnte daran liegen, dass nach Herztransplantation häufig kleine Perikardergüsse vorliegen, der Herzbeutel durch das alte Herz „ausgewalzt“ und vergrößert ist, so dass ein Perikarderguss nicht „auffällt“. Außerdem dürfte die Biopsieentnahme über die Jugularvene seltener die freie Wand des rechten Ventrikels betreffen als bei Biopsien, die von femoral ausgeführt werden.

Denselben Vergleich zwischen herztransplantierten Patienten und nicht-herztransplantierten Patienten zog Anastasiou-Nana (et al. 1988) und Craven (et al. 1990), wobei ähnliche Ergebnisse wie auch bei Starling (s.o.) gefunden wurden, nämlich daß ein erhöhtes Risiko für eine Perforation bei rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsie von nicht-herztransplantierten Patienten bestehe. So betrug die Perforationsrate bei den Patienten nach Herztransplantation (704 Untersuchungsgänge an 39 Patienten) von Anastasio-Nana 0 % gegenüber 0,82 % bei nicht-transplantierten Patienten (2 von 243 Fällen). Davon erlitt einer der beiden Patienten (0,41 %) eine Perikardtampnade.

In der Studie von Craven sind nur die tödlich verlaufenen Komplikationen nach Perforation beschrieben, die sich auf 3 von 236 Fällen (1,27 %) der nicht-transplantierten und 0 von 2136 Fällen bei herztransplantierten Patienten belaufen. Weitere Todesfälle infolge rechtsventrikulären Endomyokardbiopsie beschreibt Deckers (et al. 1992) in ihrer Studie: Bei einer Perforationsrate von 0,55 % bei Rechtsherzbiopsie bildeten 3 Patienten in 546 Fällen einen Hämoperikard aus, wobei

zwei Patienten mit tamponierendem Perikarderguß trotz schnell eingeleiteter Therapie (Perikardiozentese) im kardiogenen Schock verstarben (0,36 %). Bei dem dritten Patienten stabilisierte sich sein Zustand innerhalb von 2 Stunden, ohne das weitere therapeutische Schritte notwendig waren.

Eine neuere Untersuchung in Japan (Uchida et al. 1995) ergab bei Routineuntersuchungen an 183 herztransplantierten Patienten in 2894 Untersuchungsgängen eine Perforationsrate von 0,20 % (6 Fällen). Hierbei kam es zu keinen „ernsthafteren“ Komplikationen.

Tabelle 10: Perforationsraten bei rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsie aus Literaturangaben (Angaben pro Patient bzw. Untersuchungsgang)						
	Perforationen		Perikardpunktion erforderlich		davon tödlich	Biopsien/Patient
Caves et al. 1973	0/67	0 %	0/67	0 %	0/67	1
Brooksby et al. 1977	2/40	5,00 %	2/40	5,00 %	0/40	3,75
Mason et al. 1978	4/1300	0,31 %	3/1300	0,23 %	0/1300	3,23
Nippoldt et al. 1982	0/114	0 %	0/114	0 %	0/114	4
Anderson et al. 1984	0/104	0 %	0/104	0 %	0/104	2,1
Aravot et al. 1988	1/6176	0,02 %	1/6176	0,02 %	0/6176	11,23
Maisch et al. 1988	3/198	1,52 %	0/198	0 %	0/198	5
Anastasiou-Nana et al. 1989	2/947	0,21 %	1/947	0,11	0/947	3,78
Craven et al. 1990	k. Angabe		k. Angabe		3/2372	k.Angabe
Starling et al.1991	6/1664	0,36 %	6/1664	0,36 %	0/1664	5,9
Deckers et al.1992	3/546	0,55 %	3/546	0,55 %	2/546	6
Bhat et al.1993	0/1565	0 %	0/1565	0 %	0/1565	k. Angabe
Uchida et al. 1995	6/2894	0,21 %	0/2894	0 %	0/2894	k. Angabe
Marburg 1989-97	2/78	2,56 %	2/78	2,56 %	0/78	7

4.2.1.4. Erkennen einer Perforation

Jedliches akute oder verzögerte Schmerzerlebnis im Thoraxbereich nach Endomyokardbiopsie bedingt die Frage einer perikardialen Irritation, so Anderson (et al. 1984). Demnach sollte jegliches Schmerzereignis, das im Rahmen einer Endomyokardbiopsie auftritt, protokolliert und mit geeigneten diagnostischen Verfahren (z.B. Echokardiographie) zum Ausschluss einer Perforation mit Ergussbildung abgeklärt werden.

Da eine Perforation nicht in jedem Fall Schmerzen oder eine Herzbeutelamponade verursacht, ist es möglich, dass eine größere Rate an Perforationen als der hier angegebenen vorlag. Um eine möglichst exakte Komplikationsrate für Perforationsereignisse zu erfassen, sollten alle biopsierten Patienten – wie in dieser Studie - einer echokardiographischen Kontrolluntersuchung unterzogen werden. Hierbei soll ein möglicher Zusammenhang zwischen einem Schmerzereignis und dem Auftreten eines Hämoperikards geklärt werden.

Vermutlich neigen Ventrikelperforationen häufig zu spontanem Verschluss und stellen somit – trotz „Dunkelziffer“ – kein Risiko (bzw. Komplikation) für den Patienten dar. Auch wenn eine höhere Rate an Hämoperikards vorliegen sollte als in dieser Studie angeführt, so ist die eigentliche Gefahr die Ausbildung einer Perikardtamponade nach Perforation. Kleinere nicht behandlungsbedürftige Ergüsse bereiten durch die zumeist schnelle Resorption innerhalb von 1-7 Tagen keine Probleme.

4.2.1.5. Tödliche Komplikationen aufgrund Perforation

Die Häufigkeit in den Studienergebnissen durch Herzbeutelamponade eine tödliche Komplikation bei Endomyokardbiopsie zu erleiden beträgt bei rechtsventrikulärer EMB bis 1,27 %. Für die linksventrikuläre Biopsie konnte keine (0 %) tödliche Komplikation aus Literaturangaben gezeigt werden. Am Herzzentrum Marburg lag sie im Erhebungszeitraum von 1989 bis 1997 und auch im weiteren Verlauf sowohl bei rechts- als auch linksventrikulärer Endomyokardbiopsie bei 0 %.

4.2.1.6. Komplikationen aufgrund wiederholter Biopsien

Eine Häufung von Komplikationen bei Patienten, die wiederholt linksventrikulär biopsiert wurden, konnten wir innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht

beobachten. Bei keinem mehrfach (bis zu 6 Mal) biopsierten Patienten trat eine Komplikation auf. Andere Studienergebnisse mit rechtsventrikulärer Myokardbiopsie stellten ebenso fest, dass keine Korrelation zwischen der Inzidenz einer Komplikation und der Anzahl der Biopsien pro Patient besteht (Aravot et al. 1988) bzw. dass wiederholte Biopsien das Risiko für eine Komplikation erhöhen (Cooper et al. 1982) - siehe auch 4.2.7. betreffend weitere Komplikationen.

Eher stellt sich die Frage, ob bei wiederholt biopsierten Patienten (z.B. zur Verlaufskontrolle nach Herztransplantation) nicht aufgrund Narbenbildung weitere Untersuchungen des Biopsats häufiger Zeichen von Narbengewebe aufweisen, so dass keine erfolgreiche Biopsiegewinnung erfolgen kann. Hier zeigte eine Untersuchung, dass durch Änderung des Zugangswegs zum rechten Ventrikel – in diesem Fall von transjugulär zu transfemorale - im dritten Verlaufsjahr nach Transplantation anstelle einer 53 %-igen (im ersten Jahr noch 80 %-ige) eine 83 %-ige Erfolgsquote (erfolgreiche Gewebegewinnung) erzielt werden konnte (Matthai et al. 1992).

4.2.1.7. Komplikationsraten bei unterschiedlichen Patientenpopulationen: Herztransplantierte (HTX) Patienten gegenüber Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM)

Anhand der Übersicht der Komplikationsraten verschiedener Zentren ist auch der Unterschied zwischen den zwei häufigsten Patientengruppen, die sich einer Endomyokardbiopsien unterziehen, aufgeführt: 1. Herztransplantierte und 2. sogenannte nicht-herztransplantierte Patienten (non-HTX), d.h. überwiegend Patienten mit Kardiomyopathie entzündlicher oder nicht-entzündlicher Genese zum Ausschluss einer Inflammation.

Speziell zur Klärung der Fragestellung, ob bei diesen beiden Patientengruppen ein Unterschied ihrer Komplikationsraten vorliegt, wurden jeweils Studien von Anastasio-Nana et al. 1989, Craven et al. 1990 und Starling et al. 1991 durchgeführt. Dabei hatte die Gruppe der nicht-herztransplantierten Patienten in beiden Studien eine höhere Komplikationsrate für Perforationen nach rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsie gegenüber den herztransplantierten Patientengruppe. In der Studie von Craven stellte sich ein statistisch signifikant ($p < 0.001$) erhöhtes Risiko für eine Ventrikelperforation mit Herzbeutelamponade heraus mit 3 Fällen von 236 (1,27

%) für nicht-transplantierte Patienten gegenüber keinem Fall bei herztransplantierten Patienten (0 Fälle von 2136)

Craven interpretiert dieses Ergebnis dahingehend, daß die bei herztransplantierten Patienten bestehenden dichten Adhäsionen zwischen den Perikardblättern und dem Herzen die Gefahr der Perforation und Herzbeuteltamponade reduziere.

Die abweichende Sicherheit der Endomyokardbiopsie unter diesen zwei verschiedenen Patientenpopulationen wurde für das rechtsventrikuläre Biopsieverfahren untersucht und erlaubt nur Rückschlüsse zur linksventrikulären Methode. Am Herzzentrum Marburg, wo keine Kontrollbiopsien nach Herztransplantation, sondern überwiegend zur Differentialdiagnostik der Kardiomyopathie und Verlaufskontrolle bei Myokarditis zum Einsatz kommen, fällt die Komplikationsrate der Perforation bei linksventrikulärer Endomyokardbiopsie vergleichsweise gering aus (0,57 % bzw. 0,28 %).

4.2.1.8 Stattgehabtes Perforationsereignis als pathogenetischer Faktor bei Pericarditis constrictiva?

Mögliche Spätschäden, wie die konstriktive Perikarditis, die sich zunehmend bei herzoperierten Patienten findet und erst nach vielen Jahren auftreten kann, wurden bisher – soweit überschaubar - in der Literatur nicht beschrieben und in dieser Studie aufgrund der fehlenden Verlaufsbeobachtung nicht berücksichtigt. Pathogenetisch vermutet wird eine entzündliche Reaktion nach Kontakt von Blut(-Bestandteilen) am Perikard.

4.2.2. Linksventrikuläre oder rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie?

Die Frage des Zugangsweges bzw. die Wahl des Ventrikels bei der Gewebegewinnung von (Endo-) Myokard ist umstritten. Von diagnostischer Seite (Histologie) wird zwar berichtet, dass es bei seltenen Krankheitsfällen zu einer isolierten Beteiligung des linken Ventrikels komme (Unverferth et al. 1983), so dass in dieser Situation die Linksherzbiopsie eine größere Aussagekraft besitze (Anderson et al. 1984), doch in den meisten angloamerikanischen Zentren mit Erfahrung in der Biopsieentnahme wird postuliert, dass meist eine ähnliche diagnostische Aussage erzielt werden könnte, ganz gleich ob nun im linken oder im rechten Ventrikel am Septum biopsiert werde (Dec et al. 1985, Weiland et al. 1984, Fowles et al. 1982).

Dies beruht darauf, dass bei der rechtsventrikulären Biopsie das interventrikuläre Septum biopsiert wird, das ontogenetisch zum linken Ventrikel gehört. Eine durch die Wahl des Zugangsweges speziell bei rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsie bedingte Komplikation stellt der Zugang über die V. jugularis interna dar. In der Studie mit einer Anzahl von 550 herztransplantierten Patienten erfassten Aravot und Fitzgerald (1988) 4 drainagepflichtige Pneumothoraces und 4 vorübergehende Nervenparesen (1 N. laryngeus recurrens- und eine partielle Plexus brachialis-Parese sowie 2 Horner-Syndrome) (Aravot et al. 1988).

Aus technischer Sicht scheinen anfangs linksventrikuläre Endomyokardbiopsien mit größeren Schwierigkeiten verbunden gewesen zu sein, insbesondere das erfolgreiche Einbringen des Biopsoms bereitete den Untersuchern Probleme. Große Furcht habe vor schweren Komplikationen wie der systemischen Embolisation bestanden (Brooksby et al. 1977). Diese Vorstellungen konnten Brooksby (et al.) in einer der ersten Vergleiche der Vor- und Nachteile zwischen rechts- und linksventrikulärer Endomyokardbiopsie widerlegen. Sie führen aus, dass in Ihrer Studie mit 154 nicht-herztransplantierten Patienten (non-HTX), die rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie mit einer höheren Komplikationsrate und einer signifikant höheren Misserfolgsquote (erfolglose Gewebeentnahme) assoziiert wäre. Außerdem stellten sie fest, dass bei Patienten, wenn beidseitig biopsiert wurde (bei 30 Patienten), in Gewebeproben, die aus dem linken Herzen entnommen wurden, häufiger morphologische Abnormitäten als bei Proben aus dem rechten Ventrikel zu finden waren.

Nach Durchsicht von Berichten über die Komplikationsrate von linksventrikulären oder rechtsventrikulären Endomyokardbiopsien bedauern Fowles und Mason (1982), dass es keine großen systematischen Vergleiche zwischen beiden Verfahren gäbe. Sie sähen keine größeren Unterschiede bezüglich der Gesamtrisikorate, vermuten aber, dass das Risiko einer schweren Komplikation, wie z.B. Thrombembolie, systemischer Luftembolie, Schlaganfall, Herzinfarkt, Arrhythmien oder Tod, mit der linksventrikulären Biopsietechnik erhöht sein müsste.

Als Hauptargument gegen den Einsatz am linken Ventrikel wurden aber die eventuell gravierenderen Komplikationen genannt. So könnte es durch Luft oder Ablösung eines Thrombus an den Gefäßwänden bzw. im Vorhof oder Ventrikel zu schwer

verlaufenden Embolien in den großen Kreislauf kommen, insbesondere in das Herz und das Gehirn (Mason 1982).

Auch Mills et al. (1985) schlossen sich dieser These an. Sie argumentieren, dass aufgrund der möglichen Gefahr einen Thrombus zu lösen, vor jeder linksventrikulären Untersuchung bzw. Biopsieentnahme eine sorgfältige echokardiographische Voruntersuchung durchgeführt, um einen Thrombus auszuschließen und bei positiven Befund von einer linksventrikulären EMB „sowieso“ Abstand genommen werden müsste. Außerdem wäre das Biopsieergebnis (d.h. eine erfolgreiche Gewebegewinnung) linksventrikulär schlechter als rechtsventrikulär, da über den Zugang über A. brachialis oder A. femoralis Bioptome kleineren Durchmessers als für die transjuguläre Biopsie des rechten Ventrikels notwendig wären. Daher fände die linksventrikuläre Endomyokardbiopsie im Raum Nordamerika keine Akzeptanz, insbesondere wenn eine sichere, jedoch nicht gänzlich risikoarme, Untersuchungsmethode nach Studien (MacKay et al. 1978, Mason 1982, Nippoldt et al. 1982, Fowles et al. 1982) mit einer Komplikationsrate zwischen 1-4 % für die rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie zur Verfügung stünde.

Ein weiterer Fürsprecher der rechtsventrikulären Endomyokardbiopsie findet sich in Anderson (et al. 1984), der die Gefahr der Perforation bei linksventrikulärer Biopsie höher erachtet und vermutet, dass möglicherweise die größere Druckerzeugung im linken Ventrikel ausschlaggebend für eine höhere Perforationsrate sein könnte, ungeachtet der dickeren Wand des linksventrikulären Myokards.

4.2.3. Neurologische Komplikationen

Eine Endomyokardbiopsieentnahme steht in der im Marburger Universitätsklinik für Innere Medizin - Kardiologie am Ende der vollständigen invasiven Herzdiagnostik. Vor den Gewebentnahmen im Ventrikel werden bei der Herzkatheteruntersuchung Druckmessungen im großen und kleinen Kreislauf, Ventrikulographie und Koronarangiographie durchgeführt. Bei jeder Teiluntersuchung ist eine Manipulation von Gefäßen und Herzwänden nicht zu vermeiden. Außerdem sind neurologische Komplikationen durch den Einsatz von Kontrastmittel bekannt. Die eigentliche neurologische Komplikation im Sinne einer Embolisation bei der linksventrikuläre Endomyokardbiopsie ist daher oft nicht als konkreter Auslöser zu eruieren, da die in

dieser Studie beobachteten neurologischen Störungen nicht häufiger sein dürften als bei einer Herzkatheterisierung ohne Myokardbiopsie, aber mit Kontrastmittelgabe.

Die Komplikationsrate bei Herzkatheteruntersuchung ohne Endomyokardbiopsie in einer Neun-Jahres-Studie bei Gwost et al. 1982 betrug für neurologische Störungen die länger als 24 Stunden nach der Untersuchung anhielten 0,23 % (4 Komplikationen bei 1771 Patienten). Eine Untersuchung isolierter visueller Störungen während Herzkatheteruntersuchung mit Angiographie dokumentierte Vik-Mo et al. 1986. Er berichtet von 20 Patienten von 2006 Untersuchten (1,00 %), die eine visuelle Beeinträchtigung nach bzw. während der Untersuchung beobachteten. 15 Patienten beschrieben ein verschleiertes/verschwommenes Sehen und 5 Patienten eine komplette Erblindung, die sich innerhalb von 15 Minuten bis 24 Stunden vollständig zurückbildete. Zusätzlich bildete sich bei 13 Patienten eine mentale Störung (Desorientierung, Verwirrung, Verleugnung der Erblindung) und bei 2 Patienten eine visuelle Agnosie aus.

In einer retrospektiven Untersuchung von Dawson (et al. 1977) wurden 10 Patienten (1,0 %) mit neurologischen Komplikationen bei Herzkatheteruntersuchung aufgeführt, die sich unter der Gesamtzahl von über 1000 Herzkatheteruntersuchungen befanden. Es überwogen fokale Störungen im vertebro-basilären Territorium, wie z.B. Hemiparesen, isolierte Nervenparesen, Hemiplegien, visuelle Agnosien, Aphasien und Ataxien.

Die Ursachen dieser neurologischen Komplikationen bei einer Herzkatheteruntersuchung ohne EMB wurden eingehend diskutiert: Hypotensive Phasen während der Untersuchung (Horwitz et al. 1974), das Vorliegen einer hypertensiven Gefäßkrankheit (Silverman et al. 1961, Wishart 1971), Migräne in der Vorgeschichte (Prendes 1978) können indirekt eine neurologische Symptomatik während oder nach der Untersuchung verursachen. Im weiteren ist die Wirkung von Kontrastmitteln, unabhängig davon, ob hochosmolare oder niedrigosmolare eingesetzt werden, zu beachten, die den teilweisen oder vorübergehenden Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke bewirken könnten (Horwitz, Prendes, Studdard et al. 1981). Auch ein direkter neurotoxischer Effekt muß bei Kontrastmittel in Erwägung gezogen werden (Studdard).

Außer den Zwischenfällen durch Kontrastmittel können andere Ursachen für eine neurologische Symptomatik auftreten. Hier sind die mechanischen Ursachen zu nennen, die durch die Manipulation des Katheters an Herz und Gefäßen entstehen:

- Ablösung einer atheromatösen Plaque mit zerebraler Embolisierung.
- Embolisation von thrombotischem Material am Katheter selbst (Vik-Mo et al. 1986).
- Neuauftreten einer Thrombose (Hansen et al. 1979).
- Zerebraler Gefäßspasmus (Wishart, Prendes, Fischer-Williams et al. 1970).

Hierzu im Vergleich die Komplikationsrate von 0,65 % nach linksventrikulären Endomyokardbiopsien (Brooksby et al. 1977): Ein Patient (von 154) entwickelte eine leichte Monoplegie nach linksventrikulärer Endomyokardbiopsie, die innerhalb von ein paar Stunden wieder verschwand. Ab diesem Vorfall wurde jeder Patienten routinemäßig heparinisiert, und es traten keine weiteren embolische Episoden im folgenden Studienverlauf auf.

In der Studie von Anderson et al. 1984 wurden keine neurologischen Komplikationen beobachtet. Maisch et al. 1988 berichten von 1 Patienten (0,10 % von 1052), der eine Amaurosis fugax nach linksventrikulärer EMB entwickelte (Tabelle 12).

Hinsichtlich der endomyokardialen Biopsieentnahme ergeben sich weitere mögliche Ursachen für neurologische Komplikationen, wie versprengtes Biopsiematerial in der Blutstrombahn und Luftembolien aus dem Führungskatheter beim unachtsamen Wechsel von Pigtail-Katheter mit Biopptom. Die bei uns beobachteten seltenen neurologischen Störungen bestanden überwiegend in Amnesie, Aphasie, optischem Ausfall, Desorientierung und Verwirrtheit, die alle vollständig reversibel waren.

	Tabelle 12: Neurologische Komplikationen (Embolisationen) bei Endomyokardbiopsie aus Literaturangaben (Angaben pro Patient bzw. Untersuchungsgang)		
	nach linksventrikulären EMB		
	Ereignisse pro Patient		Biopsien/Patient
Brooksby et al. 1977	1/154	0,65 %	5,75
Maisch et al. 1988	1/1052	0,10 %	5
Anderson et al. 1991	0/30	0 %	2,1
Marburg 1989-97	7/2460	0,28 %	7

4.2.4. Störungen der Erregungsbildung und Erregungsleitung

Die verschiedenen Angaben aus der Literatur in Bezug auf Rhythmusstörungen bei Endomyokardbiopsie wurden hinsichtlich ihrer Schwere, d.h. im engeren Sinn nach dem Maßstab der Einteilung der Rhythmusstörungen im eigenen Ergebnisteil, beurteilt, um einen Vergleich der Komplikationsrate verschiedener Zentren und den eigenen Daten zu ermöglichen (Tabelle 13). Hierbei wurden „ernste“ Komplikationen wie Vorhofflimmern, AV-Block Grad 2-3 und Tachykardie (ohne Notwendigkeit der Kardioversion) und „schwere“ Rhythmusstörungen wie Tachykardie, Kammerflattern und -Flimmern mit Indikation zur Kardioversion bzw. Defibrillation unterschieden. Bei Brooksby et al. 1977 findet sich unter den „schweren“ Rhythmusstörungen jeweils ein Fall (2,50 % von 40) bei rechtsventrikulären und ein Fall (0,65 % von 154) bei linksventrikulären Biopsien, die beide erfolgreich mit Kardioversion oder Defibrillation behandelt werden konnten. Häufig wurden ventrikuläre Extrasystolen (VES) bei der Berührung des Biopstoms mit dem Endomyokard verursacht, die von Brooksby als „leichte“ Rhythmusstörungen bzw. Komplikation deklariert wurden. Ein früherer Bericht von Shirey et al. 1972 beschreibt einen einzigen Fall (0,39 %) ventrikulärer Tachykardie in der Komplikationsgruppe der Rhythmusstörungen unter 254 linksventrikulären Biopsien an 198 Patienten. Eine ähnlich hohe Komplikationsrate für Rhythmusstörungen gibt mit 2,63 % Nippoldt et al. 1982 an: Insgesamt 3 Patienten bildeten unter Endomyokardbiopsie eine ventrikuläre Tachykardie (VT) aus, die in einem Fall spontan verschwand, einmal medikamentös und einmal durch DC Kardioversion behoben werden konnten. Eine Komplikationsrate der „ernsten“ Rhythmusstörungen bei Endomyokardbiopsien beschreibt Starling et al. 1991. In 0,6 % der biopsierten Patienten kam es in 4 Fällen (0,24 %) zu einer ventrikulären Tachykardie, in 3 Fällen (0,18 %) zu Kammerflattern, in einem Fall (0,06 %) zu Kammerflimmern, sowie jeweils in einem Fall (je 0,06 %) zu einem AV-Block und zu einem Rechtsschenkelblock. Bei Deckers et al. 1992 waren supraventrikuläre Tachykardien die am häufigsten beobachtete Arrhythmieform, die aber nur in 4 Fällen (0,73 %) behandlungsbedürftig wurde. Ein Patient (0,18 %) wies eine ventrikuläre Tachykardie auf und an 4 Patienten (0,92 %) wurden Überleitungsstörungen beobachtet: 3 Patienten (0,73 %) litten an einem Schenkelblock oder totalen Herzblock, wobei 2 von 3 Patienten mit einem totalen Herzblock einen präexistenten Rechtsschenkelblock aufwiesen.

Tabelle 13: Rhythmusstörungen bei Endomyokardbiopsie aus Literaturangaben (Angaben pro Patient bzw. Untersuchungsgang)						
	rechtsventrikulär			linksventrikulär		
	Ereignisse/		Biopsien/	Ereignisse/		Biopsien/
	Patient		Patient	Patient		Patient
Shirey 1972				1/254	0,39 %	1,28
Brooksby et al 1977	1/40	2,50 %	3,75	1/154	0,65 %	5,57
Nippoldt et al. 1982	3/114	2,63 %	4			
Starling et al. 1991	10/1664	0,60 %	5,9			
Deckers et al. 1992	9/546	1,65 %	6			
Bhat et al. 1993	0/1565	0 %	k. Ang.			
Marburg 1989-97	2/78	2,56 %	7	10/2460	0,41 %	7

4.2.5. Vasovagale Störungen

Anderson et al. 1984 vermuteten ursächlich einen vaso-inhibitorischen (Vagus-) Reflex bei einem beobachteten Fall (3,33 % von 30 Fällen) einer isolierten Hypotension nach Linksherzbiopsie und 2 Fälle (1,92 % von 104) dieser Komplikation bei rechtsventrikulärer Biopsie.

Bei Nippoldt et al. 1982 tauchte ein einziger Fall (0,88 %) von Hypotension unter den 114 rechtsventrikulär vorgenommenen Untersuchungen auf, der medikamentös mit Atropin und Volumengabe behandelt wurde (Tabelle 13).

In der Studie von Starling et al. 1991 wurden in der Gruppe der herztransplantierten Patienten keine, bei den Patienten mit Kardiomyopathie 7 vasovagale Reaktionen beobachtet. In beiden Gruppen wurde der transjuguläre Zugangsweg zur rechtsventrikulären EMB gewählt.

Auffällig ist in unserer Untersuchung, dass ausschließlich bei linksventrikulärer Biopsieentnahme (mit 0,12 % der Fälle) vasovagale Reaktionen beobachtet werden mussten. Hier könnte zum einen die deutlich niedrigere Fallzahl an rechtsventrikulären Biopsien als auch die nähere Lage sympathischer Fasern an der A. femoralis gegenüber der Vene ursächlich sein.

Tabelle 13: Vasovagale Reaktion als Komplikation bei Endomyokardbiopsie aus Literaturangaben (Angaben pro Patient bzw. Untersuchungsgang)						
	rechtsventrikulär			linksventrikulär		
	Ereignisse/ Patient	Biopsien/ Patient		Ereignisse/ Patient	Biopsien/ Patient	
Anderson et al. 1991	1/30	3,33 %	2,1	2/104	1,92 %	2,1
Nippoldt et al. 1982	1/114	0,88 %	4			
Starling et al. 1991	7/1664	0,42 %	5,9			
Marburg 1989-97	0/78	0 %	7	4	0,16 %	7

4.2.6. Materialbedingte Komplikationen

In unsere Studie trat während der Endomyokardbiopsie kein dokumentierter Fall mit fehlerhaften Instrumenten auf, die zu einer Beeinträchtigung des Patienten geführt haben.

Angaben in der Literatur über fehlerhafte Instrumente sind spärlich. Eine Ausnahme bildet die Untersuchung Aravot et al. 1988. Hier kam es 11 Mal (0,18 % pro Patient) während der Untersuchungen zu einem gebrochenem Bioptom bei rechtsventrikulärer Biopsieentnahme, wobei in 2 Fällen eine weitere Exploration des Halses erforderlich war.

Es ist anzunehmen, dass andere Untersucher materialbedingte Komplikationen nicht dokumentierten, weil keine Symptome am Patienten bzw. Folgen für den Patienten verursacht wurden.

4.2.7. Weitere Komplikationen

Bisher unerwähnte, nicht in unserer Untersuchung aufgetretene Komplikationen sind der nachfolgenden Tabelle 14 zu entnehmen. Es handelt sich hierbei überwiegend um Einzelfälle und größere Studien mit wiederholt rechtsventrikulär biopsierten Patienten zur Kontrolle nach Herztransplantation:

4.2.7.1. Komplikationen aufgrund des Zugangswegs über die V. jugularis interna

Eine durch die Wahl des Zugangswegs speziell bei rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsie bedingte Komplikation stellt der Zugang über die V. jugularis interna dar. Bei 550 biopsierten Patienten mit Zustand nach Herztransplantation erfassten Aravot und Fitzgerald (1988) 4 drainagepflichtige Pneumothoraces und 4 vorübergehende Nervenpareesen (eine N. laryngeus recurrens- und eine partielle Plexus brachialis-Parese sowie zwei Horner-Syndrome).

Andere Autoren berichten über ähnliche Komplikationen bei der Wahl der inneren Jugularvene als Zugangsweg: Anderson et al. 1984 berichten von einem Fall (0,96 % von 104) mit vorübergehendem Thoraxschmerz, der mit einem Pneumothorax assoziiert war. Starling et al. 1991 zählten 4 Pneumothoraces (0,24 % von 1661 Fällen), Nippoldt et al. 1982 einen Fall mit partialem Pneumothorax (0,88 % von 114) und bei Anastasiou-Nana et al. 1989 wurden unter 947 Untersuchungen 1 Pneumothorax (0,11 %) und 2 Fälle (0,21 %) mit vorübergehender Heiserkeit aufgrund einer Rekurrensparese induziert.

4.2.7.2. Sehnenfadenruptur

Eine seltene Komplikation der Endomyokardbiopsie besteht in der traumatischen Ruptur von Sehnenfäden (Chordae tendineae) der Segelklappen.

In einem Bericht von Braverman et al. 1990 wird bei 4 von 81 (4,94 %) herztransplantierten Patienten unter echokardiographisch-geführter rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsie von Sehnenfädenabrisse der Trikuspidalklappen berichtet ohne klinisch signifikante Konsequenz für die Patienten. Ein rupturierter Sehnenfaden (Chorda tendinea), verursacht durch eine linksventrikuläre Biopsie, führte bei einem Patienten (0,10 % von 1052) bei den

Untersuchungen von Maisch et al. 1988 zu einer Mitralklappeninsuffizienz Grad 2-3 und machte einen Mitralklappenersatz notwendig.

4.2.7.3. Pseudoaneurysma

Eine außergewöhnliche Komplikation ist ein durch eine rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie induziertes Pseudoaneurysma, das in einem Fallbericht von Rodrigues et al. 1995 abgehandelt wird.

Üblicherweise entsteht ein Pseudoaneurysma nach Herzinfarkt im linken Ventrikel, seltener nach Endokarditis, Thoraxtrauma und herzchirurgischen Eingriffen auch im rechten Ventrikel.

Im vorliegenden Fall kam es nach Perforation und anschließender Perikardiozentese nicht zu einem spontanen Verschluss der Perforationsstelle. Echokardiographisch konnte ein mit dem rechten Ventrikel verbundene Höhle von 7,0 x 4,0 cm nachgewiesen werden. Auf weiteres operatives Vorgehen konnte verzichtet werden, da in den Ultraschallkontrollen sowohl stabile Bedingungen des Aneurysmas als auch eine langsame Rückbildung beobachtet werden konnte.

4.2.7.4. Fistelung

Die durch rechtsventrikuläre Biopsie induzierte Fistelung stellt eine weitere seltene Komplikation bei Endomyokardbiopsie dar. So wurden in der Literatur neuauftretende (nach rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsie) Fistelbildungen bei herztransplantierten Patienten von einer Koronararterie sowohl zum rechten Ventrikel (Fitchett et al. 1988, Henzlova et al. 1989, Sandhu et al. 1989, Sutsch et al. 1990) als auch zu einer Herzvene beschrieben (Yeoh et al. 1991).

Sandhu et al 1989 wiesen in 7,95 % (14 von 176 Patienten) der wiederholt biopsierten Patienten eine koronar-arterielle rechtsventrikuläre Fistelneubildung auf.

Eine Angabe wie häufig Kontrolluntersuchungen bei diesen Patienten durchgeführt wurden fehlt. Zwischen 3-5 Gewebeproben wurden pro Untersuchung rechtsventrikulär entnommen.

Henzlovas Bericht erwähnt insgesamt 4 Fälle von Fistelbildung zwischen Koronararterie und rechtem Ventrikel nach rechtsventrikulärer Biopsie. So stellte sich bei 5,4 % der 74 herztransplantierten Patienten im Rahmen ihrer Kontrollbiopsien in der Koronarangiographie eine Fistelneubildung heraus. Im Durchschnitt wurden in

dieser Studie allen Patienten ca. 20 Mal Gewebeproben aus dem rechten Ventrikel entnommen. Eine Korrelation zwischen Fistelbildung und der Anzahl der Biopsien konnte hierbei nicht gefunden werden. Auch eine daraus resultierende signifikante Beeinträchtigung der Patienten bzw. deren Herzen mussten weder Sandhu noch Henzlova (et al 1989) feststellen.

4.2.7.5. Perforation von herznahen Gefäßen

Außer der Perforation der Herzwand, der potentiell gefährlichsten Komplikation bei Endomyokardbiopsie, kann es auch zur Perforation von Gefäßen während des Untersuchungsgangs kommen. In zwei Einzelfällen beschreiben Aravot et al. 1988 eine tödlich verlaufende Blutung eines Patienten nach Perforation der V. cava superior und Anastasiou-Nana et al. 1989 eine weniger schwer verlaufende Perforation derselben Vene mit Ausbildung eines Hämorthorax.

4.2.7.6. Paradoxe Embolien

Zentralnervöse Störungen wurden meist ausschließlich bei Katheterisierung des linken Herzens und der Aorta beobachtet (Adams et al. 1973, Dawson et al. 1977, 1977, Gwost et al. 1982, Vik-Mo et al. 1986, Kosmorsky et al. 1988). Zwei Fälle von zerebraler Ischämie nach rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsie beschreiben Adair et al. 1991. Im ersten Fall bestand eine Stunde nach Endomyokardbiopsie bei einem Patienten eine brachiofaszial betonte Halbseitensymptomatik und Dysarthrie von 18 Stunden im Sinne einer transienten ischämischen Attacke (TIA). Ein anderer Patient bekam kurz vor Ende der Prozedur Kopfschmerzen und visuelle Störungen in Form einer linken oberen Quadrantenanopsie. Diese Symptome bildeten sich innerhalb von 12 Tagen vollständig zurück.

Beide Patienten waren zur Kontrolluntersuchung ungefähr ein Jahr nach Herztransplantation biopsiert worden. Es wurde spekuliert, ob als Gründe für diese ungewöhnliche Embolisation eine Shuntverbindung die Ursache gewesen sein könnte. Während bei einem Patienten eine Trikuspidalklappeninsuffizienz und ein offenes Foramen ovale diagnostiziert werden konnte, fand sich beim zweiten Patienten keine Shuntverbindung zwischen dem kleinen und großen Kreislauf. Letztlich war bei beiden Patienten die Herkunft des embolischen Materials unklar.

4.2.7.7. Dislokation einer Schrittmacherelektrode

Ein einziger Bericht über eine Dislokation einer Schrittmachersonde verursacht durch die Manipulation mit dem Biopptom beschreibt Baraldi-Junkins (et al. 1993) bei rechtsventrikulärer Biopsie eines herztransplantierten Patienten. Eine lebensbedrohliche Situation bestand für den Patienten nicht, jedoch hätte in einem solchen Fall die Biopsieentnahme am anderen (linken) Ventrikel bevorzugt werden sollen, um diese potentielle Komplikation zu vermeiden.

Tabelle 14: Weitere Komplikationen bei Endomyokardbiopsie aus Literaturangaben (Angaben pro Patient bzw. Untersuchungsgang)			
Komplikation	Literaturangabe	Komplikationen/ Patient	Biopsien/ Patient
• Pneumothorax	Anderson et al. 1984	1/104 (0,96%)	2,1
	Starling et al. 1991 ^Y	4/1661(0,24%)	5,9
	Nippoldt et al. 1982	1/114 (0,88%)	4
	Anastasiou-Nana et al. 1989 ^X	1/947 (0,11%)	3,8
• Nervenparese - Rekurrensparese	Anastasiou-Nana et al. 1989 ^X	2/947 (0,21)	3,8
• Sehnenfadenruptur	Braverman et al. 1990 ^X	4/81 (4,94%)	17,8
	Maisch et al. 1988	1/1052 (0,10%)	
• Pseudoaneurysma, rechtsventrikulär	Rodrigues et al. 1995 ^X	Fallbericht	1
• Fistelbildung	Fitchett et al. 1988 ^X	Fallbericht	keine Angabe wegen fehlender Daten
	Sutsch et al. 1990 ^X	Fallbericht	
	Sandhu et al. 1989 ^X		
	Henzlova et al. 1989 ^X		
• Perforation herznahe Gefäße	Aravot et al. 1988 ^X	1/6176 (0,02%)	11,23
	Anastasiou-Nana et al. 1989 ^X	1/947 (0,11%)	3,8
• Paradoxe Embolien	Adair et al. 1991 ^X	2 Fallberichte	k.A.
• Dislokation einer Schrittmacher- elektrode	Baraldi-Junkins et al. 1993 ^X	1/114 (0,04%)	18,5
<i>Erläuterungen: ^X Studie mit herztransplantierten Patienten ^Y vgl. herztransplantiertes mit Kardiomyopathie-Patienten Komplikationen nur bei letztgenannter Patientengruppe</i>			

5. Nachtrag

5.1. Datenerhebung

Die Erhebung von Komplikationsraten anhand der hier aufgeführten Studie und des Schrifttums haben Grenzen und Schwächen. Es ist anzunehmen, daß die Komplikationsraten allgemein gesehen zu niedrig angesetzt wurden z.B. aufgrund fehlender Systematik beim Erfassen der Komplikationen. Insbesondere die gefürchtetste Komplikation, die Perforation, ist in vielen Studien nicht routinemäßig echokardiographisch kontrolliert worden. Dies ist bei dieser Erhebung nicht der Fall, da die Patienten vor und nach Biopsieentnahme einer echokardiographischen Untersuchung unterzogen wurden.

Mit dem Aufkommen der Endomyokardbiopsie 1962 und ihrem weiteren Verlauf in den folgenden zwanzig Jahren kommt es überwiegend zu Mitteilungen betreffend Einführung neuer Techniken und Abwägen der Methode hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft. Nach der Anerkennung der Endomyokardbiopsie als nützliches diagnostisches Hilfsmittel ist das Augenmerk - dank der stetig fortschreitenden Entwicklung im Bereich der Immunhistologie, in-situ-Hybridisierung und PCR – auf die diagnostischen Möglichkeiten und deren Therapieansätze gerichtet worden. Komplikationen sind in allen Abschnitten nur spärlich bzw. am Rande erwähnt.

Ferner werden Kliniken mit einer hohen Komplikationsrate aus verständlichen Gründen zurückhaltend mit der Veröffentlichung ihrer Erfahrungen bzw. Ergebnissen sein.

5.2. Folgerungen für den Patienten

Der Arzt ist verpflichtet, den Patienten über die mit einer geplanten Untersuchung verbundene Gefährdung aufzuklären. Der Patient sollte dabei über die Art und Bedeutung der Komplikationen und über die Komplikationshäufigkeit aufgeklärt werden. Diese gilt nicht nur allgemein, sondern auch personen- und krankenhausesbezogen (Vogel und Vogel 1980). Gefährdeten Patienten ist der Stellenwert der Untersuchung z.B. im Hinblick auf einen geplanten invasiven Eingriff zu erklären. Tritt als Folge einer Untersuchung ein Schaden auf, kann der Patient versuchen, den Arzt haftbar zu machen. Ein Schadenersatzanspruch wird wegen der

Schwierigkeiten beim Kunstfehlernachweis oft mit einer Verletzung der ärztlichen Aufklärungspflicht begründet. Die Beweislast liegt beim Arzt. Daher sollte über das Aufklärungsgespräch eine Niederschrift angefertigt werden, die vom Patienten gegenzuzeichnen ist. Ein Aufklärungsbogen mit den zu erwartenden Komplikationen für den Eingriff Endomyokardbiopsie sollte folgende, wie in der Tabelle 15 aufgeführte, Risiken anführen:

Tabelle 15: Komplikationen der Endomyokardbiopsie

1. Kardiale Komplikationen	Herzbeuteltamponade AV-Fistel Sehnenfadenruptur Pseudoaneurysma
2. Erregungsbildungs- und Leitungsstörungen	Tachykardien Extrasystolen Kammerflimmern
3. Neurologische Symptome	Konvulsionen Amaurosis fugax Transiente ischämische Attacken (TIA) Embolien (Apoplex)
4. Andere embolische Ereignisse	Herzinfarkt Lungenembolie Mesenterialinfarkt Paradoxe Embolien
5. Vasovagale Reaktionen	Hypotonie Übelkeit Erbrechen
6. Sonstige Komplikationen	Pneumothorax Nervenparese (z.B. Rekurrensparese) Perforation von herznahen Gefäßen Materialfehler (z.B. Drahtbruch)

6. Zusammenfassung

Die Untersuchungen zur Indikation und Komplikation bei der links- und rechtsventrikulären Endomyokardbiopsie zeigen, dass die Biopsieentnahme unter Röntgendurchleuchtung eine sichere Technik ist. Die Hauptindikation für die Endomyokardbiopsie liegt am kardiologischen Zentrum in Marburg in der Diagnostik der inflammatorischen Kardiomyopathie, deren Verlaufskontrolle und Differentialdiagnostik. Während des Beobachtungszeitraums von 1989-1997 bei 2538 Untersuchungsgängen (mit überwiegend linksventrikulär EMB), entsprechend ca. 17800 Biopsien, traten keine Todesfälle auf. Pro einzelner Biopsie wurden ca. 0,05% Perikardhämorrhagien mit nachfolgender Entlastungspunktion, ca. 0,04% kleine, nicht punktionsbedürftige Ergüsse, ca. 0,04% (isoliert bei linksventrikulärer EMB) neurologische Störungen, ca. 0,07% ernste Rhythmusstörungen und ca. 0,02% vasovagale Störungen (isoliert bei linksventrikulärer EMB) und 0,02% nicht-neurologische Embolien bzw. unspezifische Beschwerdekompexe beobachtet, die im weiteren Verlauf vollständig reversibel waren. Ein einziger Patient musste nach Hämoperikard operativ versorgt werden. Für den Patienten maßgeblich ist eine Komplikationsrate von ca. 1,5% bei der linksventrikulären Endomyokardbiopsie pro Untersuchungsgang mit ca. 7 Biopsieentnahmen in Marburg anzusetzen. Beachtenswert in dieser Studie ist der Unterschied in der Komplikationsrate zwischen rechts- und linksventrikulärer Biopsieentnahme mit ca. 0,91 zu 0,22% pro einzelner Biopsieentnahme. Ob die Erfahrung der Untersucher oder die deutlich geringere Fallzahl bei rechtsventrikulärer EMB ursächlich ist, kann nicht beantwortet werden. Hinsichtlich möglicher Faktoren, die eine Komplikation bei EMB begünstigen könnten, zeigte sich statistisch mittels t-Test und Exakter Test nach Fisher kein Hinweis auf einen Risikofaktor. Im Vergleich zu anderen Studien ist die Komplikationsrate bei EMB in Marburg ähnlich niedrig. Ergänzend wurden Komplikationen erwähnt, die in dieser Studie nicht auftraten. Insbesondere dürfte dies speziell an den alternativen Zugangswegen und der Bevorzugung des rechten statt des linken Ventrikels liegen. Die Endomyokardbiopsie ist - gewissenhaft eingesetzt - somit ein komplikationsarmes Diagnostikum, das in Zusammenhang mit der ständig fortschreitenden Entwicklung

von neuen Untersuchungsmethoden eine in Zukunft spezifische Therapie der inflammatorischen Kardiomyopathie ermöglichen wird.

7. Literaturverzeichnis

Adair JC, Call GK, O'Connell JB:

Cerebral ischemia: a complication of right ventricular endomyocardial biopsy.
Catheter Cardiovasc Diagn 1991; 23: 32-33

Adams DF, Fraser DB, Abrams HL:

The complications of coronary arteriography.
Circulation 1973; 48: 609-617

Anastasio-Nana Maria I, O'Connell JB, Nanas JN, Sorensen SG, Anderson JL:

Relative efficiency and risk of endomyocardial biopsy: comparisons in heart transplant and non-transplant patients.
Catheter Cardiovasc Diag 1989; 18: 7-11

Anderson JL, Marshall HW, Allison SB:

The femoral venous approach to endomyocardial biopsy: comparison with internal jugular and transarterial approaches.
Am J Cardiol 1984; 53: 883-837

Aravot D, Melissa Fitzgerald, Khaghani A, Tadgkarimi S, Martin Marina, Yacoub M:

Complications of endomyocardial biopsy of the transplanted human heart – a review of 6,200 biopsies in 550 patients.
J Am Coll Cardiol 1988; 11: 174A

Aretz H:

Diagnosis of myocarditis by endomyocardial biopsy.
Medical clinics of North America 1986; 70: 1215-1226

Baraldi-Junkins C, Levin HR, Kasper EK, Rayburn BK, Herskowitz A, Baughman KL:

Complications of endomyocardial biopsy in heart transplant patients.

J Heart Lung Transplant 1993; 12(5): 63-67

Bhat G, Burwig Susan, Walsh R:

Morbidity of endomyocardial biopsy in cardiac transplant recipients.

Am Heart J 1993; 125: 1180-1181

Braverman AC, Coplen Sharon E, Mudge GH, Lee RT:

Ruptured chordae tendineae of the tricuspid valve as a complication of endomyocardial biopsy in heart transplant patients.

Am J Cardiol 1990; July 1: 111-113

Brooksby IAB, Jenkins BS, Davies MJ, Swanton RH, Coltart DJ, Webb-Peploe MM:

Left ventricular endomyocardial biopsy I: description and evaluation of the technique.

Catheter Cardiovasc Diagn 1977; 3: 115-121

Caves PK, Stinson EB, Billingham Margaret, Shumway NE:

Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients.

Ann Thorac Surg 1973; 16(4): 325-337

Chapman NM, Tracy S, Gauntt CJ, Fortmüller U:

Molecular detection and identification of enteroviruses using enzymatic amplification and nucleic acid hybridization.

J Klin Microbiol 1990; 28: 843-850

Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM:

Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis.

J Am Coll Cardiol 1989; 14: 915-920

Classen M, Diehl V, Kochsiek K:

Innere Medizin. Lehrbuch, 3. Auflage

Urban & Schwarzenberg 1994: 1168-74 sowie 1182, Abb. 21.9-17

Cooper DKC, Fraser RC, Rose AG, Ayzenberg O, Oldfield GS, Hassoulas J, Novitzky D, Uys CJ, Barnard CN:
Technique, complications, and clinical value of endomyocardial biopsy in patients with heterotopic heart transplant.
Thorax 1982; 37:727-731

Craven Catherine M, Allred T, Garry SL, Pickrell J, Buys Sandra S:
Three cases of fatal cardiac tamponade following ventricular endocardial biopsy.
Arch Pathol Lab Med 1990; 114: 836-839

Dawson DM, Fischer EG:
Neurologic complications of cardiac catheterization.
Neurol 1977; 27: 496-497

Dec GW, Palacios IF, Fallom JT:
Endomyocardial biopsy and the diagnosis of myocarditis.
New Engl J Med (letter) 1985; 313-352

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

Deguchi H, Fujioka S, Terasaki F, Ukimura A, Hirasawa M, Kintaka T, Kitaura Y, Kondo K, Sasaki S, Isomura T, Suma H:
Enterovirus RNA replication in cases of dilated cardiomyopathy: light microscopic in situ hybridization and virological analyses of myocardial specimens obtained at partial left ventriculectomy.
J Card Surg 2001; 16(1): 64-71

Fischer-Williams M, Gottschalk PG, Browell J.N.: Transient cortical blindness. An unusual complication of coronary angiography.

Neurol 1970; 20: 353-355

Fitchett DH, Forbes C, Guerraty AJ:

Repeated endomyocardial biopsy causing coronary arterial right ventricular fistula after cardiac transplantation.

Am J Cardiol 1988; 62: 829-831

Fowles RE, Mason JW:

Endomyocardial biopsy.

Ann Int Med 1982; 97: 885-894

Frühmorgen P:

Kolorektale Polypen und Polyposen.

In: E.G. Hahn, J.F. Riemann (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie, 3. Auflage

Thieme, Stuttgart 1996; 966-978

Giesecke J:

The long-term prognosis in acute myocarditis.

Eur Heart J 1987; 8 (suppl J): 251-253

Grumbach IM, Heim A, Pring-Akerblom P, Vonhof S, Hein WJ, Müller G, Figulla HR:

Adenoviruses and enteroviruses as pathogens in myocarditis and dilated cardiomyopathy.

Acta Cardiol 1999; 54(2): 83-88

Gwost J, Stoebe T, Chesler E, Weir EK:

Analysis of complications of cardiac catheterization over nine years.

Catheter Cardivasc Diagn 1982; 8: 13-21

Hansen PE, Stenberg S:

Possible increased tendency to thrombosis after cerebral angiography.

Acta Neurol Scand 1979; 59: 148-154

Henzlova Milena J, Nath Hrudaya, Bucy RP, Bourge RC, Kirklin JK, Rogers WJ:

Coronary artery to right ventricle fistula in heart transplant recipients: a complication of endomyocardial biopsy.

J Am Coll Cardiol 1989; 14: 258-261

Herold G und Mitarbeiter:

Innere Medizin – eine vorlesungsorientierte Darstellung.

Hrsg. G. Herold, Köln 1998; S. 564

Horwitz NH, Werner L:

Temporary cortical blindness following angiography.

J Neurosurg 1974; 40: 583-586

Hufnagel G, Pankuweit S, Maisch B:

Therapie der dilatativen Kardiomyopathie mit und ohne Entzündung.

Med Klin 1998; 93(4): 240-251

Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schönian U, Maisch B:

The European Study and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID).

First epidemiological results.

Herz 2000; 25: 279-285

Hufnagel G, Busse C, Ische B, Maisch B:

Detection of adenoviral DNA in endomyocardial biopsies of adult patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy.

Eur Heart J 1997; 18: 515

Jin O, Sole MJ, Butany JW, Chia WK, McLaughlin PR, Liu P, Liew CC:
Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis
and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction.
Circulation 1990; 82: 8-16

Kandolf R, Ameis D, Kirschner P, Canu A, Hofschneider PH: In situ detection of
enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: an approach to
the diagnosis of viral heart disease.
Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 6272-6276

Kosmorsky G, Hanson MR, Tomsak RL:
Neuro-ophthalmologic complications of cardiac catheterization.
Neurology 1988; 38: 483-485

Kunkel B, Schneider M, Kober G, Bussmann W-D, Hopf R, Kaltenbach M:
Die Morphologie der Myokardbiopsie und ihre klinische Bedeutung.
Zeitschrift für Kardiologie 1982; 71: 787-794

Lembcke B, Wehrmann T (Hrsg.):
Die gastroenterologische Endoskopie. – Eine Einführung –
Einhorn-Press Verlag 1999; 219-220

Levine HD:
Virus myocarditis: a critique of the literature from clinical, electrocardiographic and
pathological stand-points.
Am J Med Sci 1979; 2277: 132-134

Lins M, Alexander H, Muurling, Herrmann G, Maisch B, Simon R:
Endomyokardbiopsie – hilfreich in der Differentialdiagnostik zwischen Myokarditis
und dilatativer Kardiomyopathie.
Zeitschrift für Kardiologie 1997; 86: 292-297

MacKay EH, Littler WA, Sleight P:

Critical assessment of diagnostic value of endomyocardial biopsy: Assessment of cardiac biopsy.

British Heart J 1978; 40: 69-78

Maisch B, Bauer E, Hufnagel G, Pfeifer U, Rohkamm R:

The use of endomyocardial biopsy in heart failure.

Europ Heart J 1988; 9 (supplement H): 59-71

Maisch B, Schönian U, Crombach M, Wendl I, Bethge C, Herzum M, Klein HH:

Cytomegalievirus associated inflammatory heart muscle disease.

Scand J Infect Dis 1993; 88 (suppl): 135-148

Maisch B, Herzum M, Hufnagel G, Bethge C, Schönian U:

Immunosuppressive treatment for myocarditis and dilated cardiomyopathy.

Eur Heart J 1995; 16 (suppl O): 153-61

Maisch B, Hufnagel G, Schönian U, Hengstenberg C for the ESETCID investigators:

The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease.

Eur Heart J 1995; 16 (suppl O): 173-175

Maisch B, Herzum M, Hufnagel G, Schönian U: Immunosuppressive and immunomodulatory treatment for myocarditis.

Curr Opin Cardiol 1996; 11(3): 310-324

Maisch B, Bültman, Factor S et al.:

World Heart Federation consensus conferences' definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy.

Heartbeat 1999; 4: 3-4

Maisch B, Ristic AD, Hufnagel G, Funck R, Alter P, Tontsch D, Pankuweit S:
Dilated cardiomyopathies as a cause of congestive heart failure.
Herz 2002; 27: 113-134

Maisch B, Ristic AD, Portig I, Pankuweit S:
Human viral cardiomyopathy.
Front Biosci 2003; 8: 39-67

Martin AB, Webber S, Fricker FJ, Jaffe R, Demmler G, Kearney D, Zhang YH,
Bodurtha J, Gelb B, Ni J:
Acute myocarditis: rapid diagnosis by PCR in children.
Circulation 1994; 90: 330-339

Matthai WH Jr, Herrmann HC, Kussmaul WG :
Failure of endocardial biopsy from internal jugular vein due to endocardial scar: a new
indication for the femoral venous approach.
Cathet Cardiovasc Diagn 1992; 27(4): 289-290

Matsumori A, Matoba Y, Sasayama S:
Dilated cardiomyopathy associated with Hepatitis C virus infection.
Circulation 1995; 92: 2519-2525

Mason JW:
Indications for endomyocardial biopsy: techniques and applications.
Fenoglio, JJ Jr, ed., CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1982

Mills AS, Andrea Hastillo, Thompson JA, Hess ML:
Expectations and limitations of endomyocardial biopsy.
Can J Cardiol. 1985; 1(6): 358-362

Nippoldt TB, Edwards WD, Holmes DR, Reeder GS, Hartzler GO, Smith HC:
Right ventricular endomyocardial biopsy. Clinicopathologic correlates in 100
consecutive patients.

Mayo Clinic Proc 1982; 57: 407-418

Olsen EGJ (Chairman), Oakley CM (Rapporteur), Pisa Z (Secretary), Brandenburg
RO, Chazov E, Cherian G, Falase AO, Goodwin JF, Grosogeat Y, Kawai C, Loogen
F, Judez VM, Orinius E:

Report of the WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of
cardiomyopathies.

British Heart J 1980; 44: 672-673

Pankuweit Sabine, Hufnagel G, Eckhardt H, Herrmann H, Uttecht S, Maisch B:
Kardiotrope DNA-Viren und Bakterien in der Pathogenese der dilatativen
Kardiomyopathie mit und ohne Entzündung.

Med Klin 1998; 93: 223-228

Pankuweit Sabine, Portig I, Eckhardt H, Crombach M, Hufnagel G, Maisch B:
Prevalence of viral genome in endomyocardial biopsies from patients with
inflammatory heart muscle disease.

Herz 2000; 25: 221-226

Pankuweit Sabine, Moll R, Baandrup U, Portig Irene, Hufnagel G, Maisch B:
Prevalence of the Parvovirus B19 Genome in Endomyocardial Biopsy Specimens.

Hum Path 2003; 34 (5): 497-503

Pauschinger M, Bowels NE, Fuentes-Garcia FJ Pham V, Kuehl 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

Pauschinger M, Kühl U, Schultheiss H-P:

Entzündliche Herzmuskelerkrankungen. Auch latente Infektionen können entdeckt werden.

Dt. Ärzteblatt 1998; 95: 1659-1660

Prendes JL:

Transient cortical blindness following vertebral angiography.

Headache 1978; 18: 222-224

Pschyrembel:

Klinisches Wörterbuch: mit 250 Tabellen / bearbeitet von der Wörterbuch-Red. des Verl. unter der Leitung von Helmut Hildebrandt. 258. Auflage

De Gruyter, Berlin 1998

Richardson P (Chairman), McKeena W (Rapporteur), Bristow M, Maisch B, Mautner B, O`Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J (Consultant), 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

Riede U-N, Schaefer H-E:

Allgemeine und spezielle Pathologie. Lehrbuch, 4. Auflage

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1995: 506-513

Rodrigues AC, de Vylder Ann, Wellens F, Bartunek J, de Bruyne B:

Pseudoaneurysm as a complication of endomyocardial biopsy after heart transplantation.

Chest 1995; 107: 566-567

Sakakibara S, Konno S:

Endomyocardial biopsy.

Japan Heart J 1962; 3: 537-543

Sandhu JS, Uretsky BF, Zerbe TR, Goldsmith AS, Reddy PS, Kormos RL, Griffith BP, Hardesty RL:

Coronary artery fistula in the heart transplant patient. A potential complication of endomyocardial biopsy.

Circulation 1989; 79: 350-356

Schönian U, Crombach M, Maisch B:

Assessment of cytomegalovirus DNA and protein expression in patients with myocarditis.

Clin Immunol Immunopathol 1993; 68: 229-33

Schönian U, Crombach M, Maser S, Maisch B :

Cytomegalievirus-associated heart muscle disease.

Eur Heart J 1995; 16 (suppl O): 46-49

Schowengerdt KO, Ni J, Denfield SW, Gajarski RJ, Bowles NE, Rosenthal G, Kearney DL, Price JK, Rogers BB, Schauer GM, Chinnock RE, Towbin JA:
Association of parvovirus B19 genome in children with myocarditis and cardiac allograft rejection: diagnosis using the polymerase chain reaction.

Circulation 1997; 96: 3549-3554

Schwaiger A, Umlauf F, Weyrer K, Larcher C, Lyons J, Mühlberger V, Dietze O, Grünewald K:

Detection of enteroviral ribonucleic acid in myocardial biopsies from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy by polymerase chain reaction.

Am Heart J 1993; 126(2): 406-410

Senac IB:

Traité de la structure du cœur, de son action et de ses maladies, 1772

Editio rarissima 1976

Shirey EK, Hawk WA, Mukerji D, Effler DB:

Percutaneous myocardial biopsy of the left ventricle. Experience in 198 patients.

Circulation 1972; 46: 112-122

Silverman SM, Bergman PS, Bender MB:

The dynamics of transient cerebral blindness. Report of nine episodes following vertebral angiography.

Arch Neuro 1961; 4: 111-126

Starling RC, VanFossen DB, Hammer DF, Unverferth DV:

Morbidity of endomyocardial biopsy in cardiomyopathy.

Am J Cardiol 1991; 68: 133-136

Strauer BE, Kandolf R, Mall G, Maisch B, Mertens T, Schwartzkopff B, Schultheiß H-P:

Myocarditis – cardiomyopathy. Consensus report of the German Association for Internal Medicine, presented at the 100th annual meeting, Wiesbaden, 13th April 1994

Acta Cardiologica 1996; Vol. LI, 4: 347-371

Studdard WE, Davis DO, Young SW:

Cortical blindness following vertebral angiography.

J Neurosurg 1981; 54: 240-244

Sutsch G, Heywood T, Turina J, Buchi M, Schneider J, Gallino A, Turina M:

Coronary artery-right ventricular fistula in a heart transplant patient.

J Heart Lung Transplant 1990; 9(1): 32-35

Sutton DC, Sutton GC:

Needle biopsy of the human ventricular myocardium: review of 54 consecutive cases.

Am Heart J 1969; 60: 364-370

Uchida N, Mukai S, Wada S, Mitsui N, Matsuura Y, Hirai S, Baudet E:
[Complications of endocardial biopsy in heart transplant patients] (*in japanisch*)
Kyobu Geka (Abstract) 1995; 48 (7): 557-559

Unverferth DV, Fetters JK, Uretsky B:
Right versus left heart biopsies – different information.
Circulation 1984; 70 (suppl. II): II-402

Veinot JP:
Diagnostic endomyocardial biopsy pathology – general biopsy considerations, and its
use for myokarditis and cardiomyopathy: a review.
et
Diagnostic endomyocardial biopsy pathology: secondary myocardial diseases and
other clinical indications – a review.
Can J Cardiol 2002; 18: 55-65 et 287-296

Vik-Mo H, Todnem K, Følling Magne, Rosland G:
Transient visual disturbance during cardiac catheterization with angiography.
Catheter Cardiovasc Diagn 1986; 12: 1-4

Weiland DS, Donaldson RF, Isner JM:
How well does the endomyocardial biopsy represent the state of the heart?
Circulation 1984, 70 (suppl. II): II-401

Wishart DL:
Complications in vertebral angiography as compared to non-vertebral cerebral
angiography in 447 studies.
Am J Roentgen 1971; 113: 527-537

Yeoh JK, Anderson ST, Federman J, Esmore D:
Coronary artery to middle cardiac vein fistula following endomyocardial biopsy in a
heart transplant patient.
Catheter Cardiovasc Diagn 1991; 24: 108-110

9. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen und Herren in Marburg:

Arnold,	Klenk,
Aumüller,	Koolman,
Barth,	Krieg,
Basler,	Lang,
Baum,	Lennartz,
Christiansen,	Maisch,
Daut,	Oertel,
Engel,	Remschmidt,
Fuhrmann,	Röhm,
Geus,	Schachtschabel,
Gotzen,	Schäfer,
Gressner,	Schulz,
Griss,	Seifart,
Habermehl,	Steiniger,
Happle,	Stinner,
Herzum,	Thomas,
Hesse,	Weihe,
Kälble,	Werner,
Kern,	Westermann

und in München:

Abeck,
Engst,
Jeßberger,
Köhn,
Rakoski,
Ring,
Wechsler.

meinen Eltern,
Herrn Dr. G. Hufnagel,
Frau Dr. S. Pankuweit,
Herrn Dr. H. Prinz und
dem Direktor der Klinik Herrn Prof. Dr. B. Maisch
in tiefer Dankbarkeit

12. Anhang

Deskriptive Statistik

Erläuterungen:

LJ	Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme
Sex	Geschlecht des Patienten
kg	Gewicht
cm	Körpergröße
KO	Körperoberfläche
BMI	Body-Mass-Index
HF	Herzfrequenz (Schläge/Minute)
EDVI	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
EF	Ejektionsfraktion (linker Ventrikel)
EDP	Linksventrikulärer enddiastolischer und
ESP	-systolischer Druck
L/R	1=linksventrikuläre, 2=rechtsventrikuläre Biopsieentnahmen

K	Komplikation:
0	keine
1	Perforationsereignis
2	Neurologisches Ereignis
3	Rhythmusstörung
4	Vasovagal Reaktion
5	Sonstige

D	Verdachtsdiagnose (vor Biopsieentnahme):		
0	keine Diagnose	18	Vaskulitis
1	Myokarditis	19	hypertrophe Form einer CM bei Friedreich´scher Ataxie
2	KHK (gering, aber deutl. eingeschränkte EF)	20	Myxödemherz
3	Perikarditis	21	Sklerodermie
4	DCM	23	Mikroangiopathie
5	Hypertrophieabklärung	24	restriktive CM
6	Rhythmusstörungen	25	Borreliose
7	HOCM	27	Eosinophiles Syndrom
8	HNOCM	28	Churg-Strauß-Syndrom
9	Tumor	29	RVHCM
10	Karzinoid	30	Hämochromatose
12	Amyloidose	31	rheumatisches Fieber
13	Sarkoidose	32	Z. n. Myokarditis / Kontrollbiopsie
14	unklare Herzbeschwerden, bei Ausschluß KHK	33	Myasthenia gravis
15	Lupus erythematodes	35	Kollagenose
17	Perimyokarditis	36	„chronic-fatigue-syndrom“ (Virusinfekt)

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
LJ	253 8	14	86	51,14	13,138
KG	250 4	32	165	78,61	14,667
CM	250 4	144	210	172,66	9,350
HF	249	33	172	80,16	16,188

	7				
EDVI	232 4	10	539	102,54	45,493
EF	237 3	6	98	62,15	20,357
EDP	239 8	2	89	12,60	7,667
ESP	244 0	70	240	139,47	27,221
KO	253 5	1,31	2,78	1,9149	,20791
BMI	250 4	9	48	26,26	3,818
Gültige Werte (Listenweise)	220 4				

Häufigkeitstabelle

SEX					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	m	1694	66,7	66,7	66,7
	w	844	33,3	33,3	100,0
	Gesamt	2538	100,0	100,0	

L / R					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1	2460	96,9	96,9	96,9
	2	78	3,1	3,1	100,0
	Gesamt	2538	100,0	100,0	

K					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	2495	98,3	98,3	98,3
	1	16	,6	,6	98,9
	2	7	,3	,3	99,2
	3	12	,5	,5	99,7
	4	4	,2	,2	99,8
	5	4	,2	,2	100,0
	Gesamt	2538	100,0	100,0	

D						
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
Gültig	0	1	,0	,0	,0	
	1	442	17,4	17,4	17,5	
	2	20	,8	,8	18,2	
	4	688	27,1	27,1	45,4	
	5	113	4,5	4,5	49,8	
	6	150	5,9	5,9	55,7	
	7	24	,9	,9	56,7	
	8	27	1,1	1,1	57,7	
	9	16	,6	,6	58,4	
	10	8	,3	,3	58,7	
	12	7	,3	,3	58,9	
	13	12	,5	,5	59,4	
	14	484	19,1	19,1	78,5	
	15	6	,2	,2	78,7	
	16	1	,0	,0	78,8	
	17	187	7,4	7,4	86,1	
	18	10	,4	,4	86,5	
	19	3	,1	,1	86,6	
	20	4	,2	,2	86,8	
	21	1	,0	,0	86,8	
	23	13	,5	,5	87,4	
	24	3	,1	,1	87,5	
	25	8	,3	,3	87,8	
	27	10	,4	,4	88,2	
	28	2	,1	,1	88,3	
	29	3	,1	,1	88,4	
	30	2	,1	,1	88,5	
	31	3	,1	,1	88,6	
	32	285	11,2	11,2	99,8	
	33	1	,0	,0	99,8	
	35	1	,0	,0	99,9	
	36	3	,1	,1	100,0	
		Gesamt	2538	100,0	100,0	

Mittelwerte

Verarbeitete Fälle						
	Fälle					
	Eingeschlossen		Ausgeschlossen		Insgesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
LJ * K	2538	100,0%	0	,0%	2538	100,0%
HF * K	2497	98,4%	41	1,6%	2538	100,0%
EDVI * K	2324	91,6%	214	8,4%	2538	100,0%
EF * K	2373	93,5%	165	6,5%	2538	100,0%
EDP * K	2398	94,5%	140	5,5%	2538	100,0%
ESP * K	2440	96,1%	98	3,9%	2538	100,0%
KO * K	2535	99,9%	3	,1%	2538	100,0%
BMI * K	2504	98,7%	34	1,3%	2538	100,0%

Bericht									
K		LJ	HF	EDVI	EF	EDP	ESP	KO	BMI
0	Mittelwert	51,13	80,16	102,41	62,22	12,63	139,42	1,9161	26,27
	N	2495	2454	2285	2333	2358	2398	2492	2461
	Standardabweichung	13,114	16,172	45,333	20,347	7,686	27,116	,20819	3,818
	Median	53,00	79,00	92,00	68,00	10,00	140,00	1,9198	26,03
	Minimum	14	33	10	6	2	70	1,31	9
	Maximum	86	172	539	98	89	240	2,78	48
1	Mittelwert	55,88	80,50	93,92	62,14	10,54	151,67	1,7518	24,45
	N	16	16	13	14	13	15	16	16
	Standardabweichung	11,781	15,513	58,143	21,919	3,620	28,888	,16495	3,607
	Median	55,00	78,00	70,00	70,50	10,00	160,00	1,7133	24,19
	Minimum	35	60	46	12	5	100	1,51	20
	Maximum	73	117	271	85	18	200	2,04	30
2	Mittelwert	45,57	78,29	103,86	62,29	10,00	136,43	1,8699	26,85

	N	7	7	7	7	7	7	7	7
	Standardabweichung	18,31 1	16,85 9	41,82 7	10,71 9	5,38 5	31,18 7	,1848 9	2,85 7
	Median	42,00	77,00	101,0 0	64,00	8,00	140,0 0	1,909 2	27,1 7
	Minimum	17	56	56	51	5	100	1,57	23
	Maximum	71	105	179	83	18	190	2,13	30
3	Mittelwert	50,33	83,00	122,0 8	49,83	12,8 3	137,9 2	1,931 4	27,1 7
	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	Standardabweichung	16,22 8	21,58 7	56,13 4	24,75 3	9,74 1	38,16 6	,1778 4	3,27 5
	Median	55,00	85,50	112,0 0	47,50	8,50	125,0 0	1,973 9	27,4 9
	Minimum	20	55	57	21	5	95	1,67	20
	Maximum	71	115	270	88	35	220	2,28	33
4	Mittelwert	55,50	76,50	126,6 7	61,33	13,2 5	145,0 0	1,938 7	27,4 6
	N	4	4	3	3	4	4	4	4
	Standardabweichung	8,226	18,94 7	92,10 0	6,028	5,85 2	47,95 8	,0413 6	3,07 5
	Median	56,00	75,50	75,00	62,00	13,5 0	155,0 0	1,943 9	27,3 6
	Minimum	45	55	72	55	6	80	1,89	24
	Maximum	65	100	233	67	20	190	1,98	31
5	Mittelwert	44,50	79,50	124,7 5	54,75	8,25	126,7 5	1,812 3	21,2 6
	N	4	4	4	4	4	4	4	4
	Standardabweichung	17,89 8	17,07 8	23,90 8	23,81 0	1,50 0	20,71 0	,1963 2	4,70 5
	Median	47,00	82,00	136,0 0	61,50	8,00	128,5 0	1,834 0	20,0 4
	Minimum	24	58	89	21	7	100	1,59	17
	Maximum	60	96	138	75	10	150	1,99	28
Insgesamt	Mittelwert	51,14	80,16	102,5 4	62,15	12,6 0	139,4 7	1,914 9	26,2 6
	N	2538	2497	2324	2373	2398	2440	2535	2504
	Standardabweichung	13,13 8	16,18 8	45,49 3	20,35 7	7,66 7	27,22 1	,2079 1	3,81 8
	Median	53,00	79,00	92,00	68,00	10,0 0	140,0 0	1,918 6	26,0 3
	Minimum	14	33	10	6	2	70	1,31	9
	Maximum	86	172	539	98	89	240	2,78	48

Mittelwerte

Verarbeitete Fälle						
	Fälle					
	Eingeschlossen		Ausgeschlossen		Insgesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
LJ * D	2538	100,0%	0	,0%	2538	100,0%
HF * D	2497	98,4%	41	1,6%	2538	100,0%
EDVI * D	2324	91,6%	214	8,4%	2538	100,0%
EF * D	2373	93,5%	165	6,5%	2538	100,0%
EDP * D	2398	94,5%	140	5,5%	2538	100,0%
ESP * D	2440	96,1%	98	3,9%	2538	100,0%
KO * D	2535	99,9%	3	,1%	2538	100,0%
BMI * D	2504	98,7%	34	1,3%	2538	100,0%

Bericht									
D		LJ	HF	EDVI	EF	EDP	ESP	KO	BMI
0	Mittelwert	56,00	90,00					2,1476	26,01
	N	1	1					1	1
	Standardabweichung	,	,					,	,
	Median	56,00	90,00					2,1476	26,01
	Minimum	56	90					2,15	26
	Maximum	56	90					2,15	26
1	Mittelwert	47,18	81,84	102,82	62,24	11,97	135,63	1,9066	25,81
	N	442	437	408	414	415	423	442	439
	Standardabweichung	14,353	17,039	44,792	20,178	7,090	26,883	,20794	3,765
	Median	48,00	80,00	90,50	68,00	10,00	135,00	1,9163	25,70
	Minimum	14	47	28	6	2	80	1,32	9
	Maximum	86	172	294	91	75	240	2,48	41
2	Mittelwert	61,40	78,37	72,11	75,05	12,00	158,26	1,8909	26,65
	N	20	19	19	19	18	19	20	20

	Standardabweichung	11,45 9	10,87 9	22,73 5	10,73 1	4,325	20,40 9	,1803 4	3,95 5
	Median	64,00	80,00	68,00	76,00	11,00	164,0 0	1,904 4	25,5 9
	Minimum	28	51	41	51	5	125	1,54	22
	Maximum	76	92	134	87	20	195	2,32	38
4	Mittelwert	51,92	83,66	128,1 8	46,28	15,05	134,5 6	1,942 6	26,7 2
	N	688	677	643	658	663	666	687	682
	Standardabweichung	12,16 3	16,77 3	51,99 7	19,36 0	8,399	25,51 9	,2062 6	3,94 7
	Median	54,00	83,00	120,0 0	45,00	13,00	130,0 0	1,944 0	26,5 8
	Minimum	15	33	20	9	3	70	1,40	17
	Maximum	79	160	539	92	75	225	2,78	48
5	Mittelwert	56,90	74,33	81,50	74,08	12,03	159,2 3	1,924 5	27,5 6
	N	113	110	104	106	105	108	111	111
	Standardabweichung	8,820	12,11 8	29,65 5	13,31 2	4,216	27,28 4	,2075 6	3,80 9
	Median	57,00	72,00	76,00	78,00	12,00	160,0 0	1,923 9	27,7 8
	Minimum	25	44	35	25	5	90	1,31	15
	Maximum	75	118	208	93	28	220	2,35	37
6	Mittelwert	53,97	79,07	90,65	71,86	11,63	149,7 1	1,888 7	25,6 2
	N	150	150	145	145	138	147	150	149
	Standardabweichung	13,25 5	17,67 2	34,36 3	14,86 0	9,974	25,41 4	,2025 7	3,79 5
	Median	56,00	77,00	84,00	74,00	10,00	150,0 0	1,897 4	25,3 1
	Minimum	19	40	28	20	3	100	1,47	16
	Maximum	85	126	257	93	85	200	2,54	35
7	Mittelwert	53,13	82,00	73,48	79,95	14,48	154,3 9	1,905 9	27,1 1
	N	24	23	21	22	23	23	24	24
	Standardabweichung	12,52 9	16,76 0	23,98 5	8,655	8,436	36,37 0	,2177 2	4,39 9
	Median	56,00	79,00	70,00	80,00	12,00	151,0 0	1,943 5	26,6 8
	Minimum	32	58	36	59	5	100	1,46	18
	Maximum	77	136	122	98	45	238	2,45	38
8	Mittelwert	47,70	75,85	81,40	75,04	11,56	136,1 9	1,887 5	24,9 6

	N	27	27	25	25	25	26	27	27
	Standardabweichung	15,66 9	15,72 3	27,87 8	14,93 5	5,694	24,76 9	,1631 2	3,56 8
	Median	52,00	72,00	76,00	80,00	10,00	130,0 0	1,888 5	24,5 4
	Minimum	18	42	31	30	5	100	1,61	18
	Maximum	72	119	169	91	30	190	2,24	32
9	Mittelwert	53,31	78,93	86,25	61,25	11,77	149,5 4	1,800 7	24,2 6
	N	16	15	12	12	13	13	16	16
	Standardabweichung	14,30 5	12,84 2	16,04 0	18,82 5	4,729	37,10 7	,2024 9	3,73 5
	Median	57,50	80,00	84,50	53,00	11,00	150,0 0	1,838 4	23,9 2
	Minimum	27	58	63	38	5	99	1,47	17
	Maximum	69	110	120	87	20	205	2,12	30
10	Mittelwert	52,62	75,38	72,83	74,00	10,50	166,2 5	1,727 0	22,2 2
	N	8	8	6	6	8	8	8	8
	Standardabweichung	16,01 7	23,78 4	13,79 0	12,29 6	2,268	23,71 7	,2621 5	2,34 3
	Median	58,00	70,50	67,50	71,00	12,00	170,0 0	1,659 9	21,6 4
	Minimum	33	52	61	62	6	135	1,45	21
	Maximum	70	120	90	89	12	190	2,09	28
12	Mittelwert	56,71	78,00	70,67	60,17	16,83	132,5 0	1,734 8	22,3 3
	N	7	7	6	6	6	6	7	7
	Standardabweichung	12,72 4	17,04 9	40,63 8	8,796	11,07 1	41,80 3	,1371 1	2,99 1
	Median	56,00	76,00	59,00	57,50	11,50	120,0 0	1,725 8	23,5 7
	Minimum	45	55	35	48	10	95	1,58	17
	Maximum	79	105	150	71	38	200	1,90	25
13	Mittelwert	47,75	77,33	116,8 2	60,08	13,92	130,1 7	1,867 7	25,3 0
	N	12	12	11	12	12	12	12	12
	Standardabweichung	9,057	8,370	32,72 9	20,65 1	5,915	22,36 8	,1698 5	3,47 5
	Median	49,50	76,50	117,0 0	67,00	13,00	127,5 0	1,816 0	25,1 8
	Minimum	25	65	65	19	6	105	1,62	20
	Maximum	58	90	164	85	25	190	2,11	31

14	Mittelwert	55,02	76,07	86,97	73,24	11,36	145,4 9	1,893 9	26,3 5
	N	484	479	427	444	463	474	484	467
	Standardabweichung	10,76 7	14,71 9	31,44 4	11,98 5	7,268	26,21 3	,1988 9	3,41 2
	Median	55,00	75,00	82,00	75,00	10,00	140,0 0	1,895 0	26,2 6
	Minimum	19	40	10	16	2	80	1,41	15
	Maximum	81	145	250	94	89	220	2,52	46
15	Mittelwert	49,67	91,17	102,8 0	62,80	8,83	131,0 0	1,750 9	25,4 8
	N	6	6	5	5	6	6	6	6
	Standardabweichung	9,993	12,59 2	37,31 2	11,56 3	3,710	17,43 6	,2701 0	7,22 2
	Median	48,00	95,00	94,00	68,00	8,50	122,5 0	1,763 7	25,5 2
	Minimum	40	70	57	48	4	115	1,36	16
	Maximum	64	102	141	74	14	156	2,04	37
16	Mittelwert	47,00	100,0 0	60,00	78,00	11,00	120,0 0	1,803 6	25,1 6
	N	1	1	1	1	1	1	1	1
	Standardabweichung	,	,	,	,	,	,	,	,
	Median	47,00	100,0 0	60,00	78,00	11,00	120,0 0	1,803 6	25,1 6
	Minimum	47	100	60	78	11	120	1,80	25
	Maximum	47	100	60	78	11	120	1,80	25
17	Mittelwert	49,33	81,70	85,50	72,92	10,94	139,4 4	1,909 6	26,3 0
	N	187	184	171	172	175	178	187	184
	Standardabweichung	14,63 8	16,26 9	33,67 5	13,92 4	5,177	25,61 4	,2270 4	4,09 2
	Median	50,00	80,00	78,00	75,00	10,00	136,5 0	1,867 2	25,9 1
	Minimum	16	42	23	20	3	80	1,47	17
	Maximum	81	125	247	92	30	207	2,53	40
18	Mittelwert	52,00	78,30	80,00	74,63	9,90	146,0 0	1,909 5	26,1 6
	N	10	10	8	8	10	10	10	10
	Standardabweichung	13,40 8	8,782	38,83 3	11,88 0	6,822	29,98 1	,2362 5	4,39 7
	Median	48,00	80,00	75,50	75,50	7,00	142,5 0	1,945 8	26,7 1
	Minimum	36	63	43	56	4	110	1,43	20
	Maximum	73	89	160	92	25	210	2,15	33

19	Mittelwert	45,00	77,33	112,3 3	53,00	17,33	107,0 0	1,784 6	26,4 7
	N	3	3	3	3	3	3	3	2
	Standardabweichung	20,66 4	17,95 4	68,03 9	31,43 2	9,292	3,000	,1718 9	2,56 5
	Median	51,00	84,00	115,0 0	67,00	20,00	107,0 0	1,842 6	26,4 7
	Minimum	22	57	43	17	7	104	1,59	25
	Maximum	62	91	179	75	25	110	1,92	28
20	Mittelwert	62,00	75,50	50,67	76,00	9,50	157,0 0	1,948 5	25,3 7
	N	4	4	3	3	4	4	4	4
	Standardabweichung	8,042	7,141	13,50 3	2,000	2,082	24,95 3	,0620 3	2,10 3
	Median	63,50	78,00	51,00	76,00	9,50	154,0 0	1,935 6	25,4 8
	Minimum	51	65	37	74	7	130	1,89	23
	Maximum	70	81	64	78	12	190	2,03	28
21	Mittelwert	70,00			30,00			1,620 7	23,4 4
	N	1			1			1	1
	Standardabweichung	,			,			,	,
	Median	70,00			30,00			1,620 7	23,4 4
	Minimum	70			30			1,62	23
	Maximum	70			30			1,62	23
23	Mittelwert	59,54	66,23	74,92	77,38	12,85	175,0 8	1,880 3	27,2 1
	N	13	13	13	13	13	13	13	13
	Standardabweichung	15,12 0	13,44 8	18,46 4	9,143	5,595	37,19 2	,2321 2	4,00 6
	Median	56,00	62,00	74,00	79,00	11,00	185,0 0	1,921 7	27,9 4
	Minimum	30	52	32	58	5	116	1,41	20
	Maximum	80	106	102	90	22	220	2,19	32
24	Mittelwert	52,67	91,00	105,0 0	54,50	22,00	150,0 0	1,878 7	25,5 6
	N	3	1	1	2	2	1	3	3
	Standardabweichung	14,57 2	,	,	23,33 5	1,414	,	,2809 5	3,55 0
	Median	51,00	91,00	105,0 0	54,50	22,00	150,0 0	1,904 3	25,1 0
	Minimum	39	91	105	38	21	150	1,59	22
	Maximum	68	91	105	71	23	150	2,15	29

25	Mittelwert	49,88	75,75	80,38	76,38	8,00	134,5 7	2,023 2	26,3 9
	N	8	8	8	8	7	7	8	8
	Standardabweichung	13,66 4	11,62 2	21,85 0	8,991	2,309	25,81 3	,1868 1	2,82 6
	Median	54,00	78,00	82,50	78,50	9,00	140,0 0	2,038 0	26,2 6
	Minimum	18	58	40	62	5	100	1,79	23
	Maximum	61	90	107	86	10	170	2,37	30
27	Mittelwert	58,10	81,44	109,4 0	60,20	22,70	152,0 0	1,796 8	22,8 7
	N	10	9	10	10	10	10	10	10
	Standardabweichung	8,647	20,98 9	51,30 8	23,77 1	12,08 4	40,22 2	,1528 5	1,83 4
	Median	61,50	80,00	94,00	65,00	24,00	157,5 0	1,808 8	22,7 2
	Minimum	42	54	48	20	5	100	1,58	20
	Maximum	68	113	195	87	45	200	2,09	25
28	Mittelwert	41,50	120,5 0	163,0 0	10,00	32,50	110,0 0	1,780 0	23,5 8
	N	2	2	1	1	2	2	2	2
	Standardabweichung	19,09 2	10,60 7	,	,	3,536	14,14 2	,3627 7	3,32 0
	Median	41,50	120,5 0	163,0 0	10,00	32,50	110,0 0	1,780 0	23,5 8
	Minimum	28	113	163	10	30	100	1,52	21
	Maximum	55	128	163	10	35	120	2,04	26
29	Mittelwert	40,00	61,33	85,00	72,00	12,00	116,6 7	1,975 1	21,5 7
	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	Standardabweichung	9,539	4,726	18,52 0	7,810	4,359	2,887	,1264 8	2,58 7
	Median	35,00	63,00	78,00	76,00	10,00	115,0 0	1,929 7	22,8 4
	Minimum	34	56	71	63	9	115	1,88	19
	Maximum	51	65	106	77	17	120	2,12	23
30	Mittelwert	32,50	65,50	98,00	67,00	15,00	110,0 0	2,074 3	23,5 9
	N	2	2	1	1	2	2	2	2
	Standardabweichung	16,26 3	6,364	,	,	7,071	14,14 2	,1440 9	3,84 2
	Median	32,50	65,50	98,00	67,00	15,00	110,0 0	2,074 3	23,5 9
	Minimum	21	61	98	67	10	100	1,97	21

	Maximum	44	70	98	67	20	120	2,18	26
31	Mittelwert	37,33	75,00	75,50	66,50	19,00	115,00	2,0232	25,48
	N	3	3	2	2	2	2	3	3
	Standardabweichung	2,309	6,557	23,335	23,335	1,414	7,071	,06953	4,055
	Median	36,00	76,00	75,50	66,50	19,00	115,00	2,0398	23,74
	Minimum	36	68	59	50	18	110	1,95	23
	Maximum	40	81	92	83	20	120	2,08	30
32	Mittelwert	45,20	79,36	102,60	60,32	11,05	129,63	1,9397	26,17
	N	285	278	262	266	265	268	285	284
	Standardabweichung	13,070	14,342	44,406	18,771	7,127	23,322	,21159	3,725
	Median	45,00	79,00	92,50	66,00	10,00	125,00	1,9544	25,76
	Minimum	16	40	37	8	2	80	1,37	16
	Maximum	79	135	307	95	73	205	2,48	38
33	Mittelwert	50,00	90,00	77,00	78,00	8,00	130,00	1,6400	18,04
	N	1	1	1	1	1	1	1	1
	Standardabweichung	,	,	,	,	,	,	,	,
	Median	50,00	90,00	77,00	78,00	8,00	130,00	1,6400	18,04
	Minimum	50	90	77	78	8	130	1,64	18
	Maximum	50	90	77	78	8	130	1,64	18
35	Mittelwert	63,00	92,00	80,00	81,00	12,00	125,00	2,0671	26,85
	N	1	1	1	1	1	1	1	1
	Standardabweichung	,	,	,	,	,	,	,	,
	Median	63,00	92,00	80,00	81,00	12,00	125,00	2,0671	26,85
	Minimum	63	92	80	81	12	125	2,07	27
	Maximum	63	92	80	81	12	125	2,07	27
36	Mittelwert	48,00	64,67	69,33	77,67	12,00	127,67	1,9194	25,06
	N	3	3	3	3	2	3	3	3
	Standardabweichung	8,660	6,429	19,858	6,429	4,243	19,399	,05881	1,142
	Median	53,00	62,00	61,00	75,00	12,00	118,00	1,9360	24,93
	Minimum	38	60	55	73	9	115	1,85	24

	Maximum	53	72	92	85	15	150	1,97	26
Insgesamt	Mittelwert	51,14	80,16	102,54	62,15	12,60	139,47	1,9149	26,26
	N	2538	2497	2324	2373	2398	2440	2535	2504
	Standardabweichung	13,138	16,188	45,493	20,357	7,667	27,221	,20791	3,818
	Median	53,00	79,00	92,00	68,00	10,00	140,00	1,9186	26,03
	Minimum	14	33	10	6	2	70	1,31	9
	Maximum	86	172	539	98	89	240	2,78	48

Kreuztabellen

D * K Kreuztabelle							
Anzahl							
		K					Gesamt
		0	1	2	3	4	
D	0	1					1
	1	437	1	2	2		442
	2	19		1			20
	4	677	3	2	4	2	688
	5	112			1		113
	6	148	1			1	150
	7	24					24
	8	26	1				27
	9	16					16
	10	7	1				8
	12	7					7
	13	11	1				12
	14	474	5	1	3	1	484
	15	6					6
	16	1					1
	17	186	1				187
	18	10					10
	19	3					3
	20	3				1	4
	21	1					1
	23	13					13
	24	3					3
	25	8					8
	27	10					10

28	2						2
29	3						3
30	2						2
31	3						3
32	277	2	1	2	2	1	285
33	1						1
35	1						1
36	3						3
Gesamt	249	16	7	12	4	4	2538
t	5						

Kreuztabellen

L / R * K Kreuztabelle								
Anzahl								
		K						Gesamt
		0	1	2	3	4	5	
L / R	1	242	14	7	10	4	3	2460
	2	73	2		2		1	78
Gesamt		249	16	7	12	4	4	2538
t		5						

K_JN * L / R Kreuztabelle					
			L / R		Gesamt
			1	2	
K_J N	,00	Anzahl	2422	73	2495
		% von L / R	98,5%	93,6%	98,3%
	2,00	Anzahl	38	5	43
		% von L / R	1,5%	6,4%	1,7%
Gesamt		Anzahl	2460	78	2538
		% von L / R	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	10,746(b)	1	,001		
Kontinuitätskorrektur(a)	8,023	1	,005		

Likelihood-Quotient	6,469	1	,011		
Exakter Test nach Fisher				,009	,009
Zusammenhang linear-mit-linear	10,742	1	,001		
Anzahl der gültigen Fälle	2538				
a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					
b 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,32.					

Häufigkeiten

Anmerkungen		
Ausgabe erstellt	25-JUN-2003 14:08:32	
Kommentare		
Eingabe	Daten	
	Filter	<keine>
	Gewichtung	<keine>
	Aufgeteilte Datei	<keine>
	Anzahl der Zeilen in der Arbeitsdatei	2538
Behandlung fehlender Werte	Definition von fehlenden Werten	Benutzerdefinierte fehlende Werte werden als fehlend behandelt.
	Verwendete Fälle	Statistik basiert auf allen Fällen mit gültigen Daten.
Syntax	FREQUENCIES VARIABLES=sex v15 k d k_jn /ORDER= ANALYSIS .	
Verwendete Ressourcen	Verstrichene Zeit	
Ressourcen	Zugelassene Werte	149796
	Verstrichene Zeit	0:00:00,21

Statistiken						
		SEX	L / R	K	D	K_J N
N	Gültig	2538	2538	2538	2538	2538
	Fehlend	0	0	0	0	0

Häufigkeitstabelle

SEX					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	m	1694	66,7	66,7	66,7
	w	844	33,3	33,3	100,0

	Gesamt	2538	100,0	100,0	
--	---------------	------	-------	-------	--

L / R					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1	2460	96,9	96,9	96,9
	2	78	3,1	3,1	100,0
	Gesamt	2538	100,0	100,0	

K					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	2495	98,3	98,3	98,3
	1	16	,6	,6	98,9
	2	7	,3	,3	99,2
	3	12	,5	,5	99,7
	4	4	,2	,2	99,8
	5	4	,2	,2	100,0
	Gesamt	2538	100,0	100,0	

D					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	1	,0	,0	,0
	1	442	17,4	17,4	17,5
	2	20	,8	,8	18,2
	4	688	27,1	27,1	45,4
	5	113	4,5	4,5	49,8
	6	150	5,9	5,9	55,7
	7	24	,9	,9	56,7
	8	27	1,1	1,1	57,7
	9	16	,6	,6	58,4
	10	8	,3	,3	58,7
	12	7	,3	,3	58,9
	13	12	,5	,5	59,4
	14	484	19,1	19,1	78,5
	15	6	,2	,2	78,7
	16	1	,0	,0	78,8
	17	187	7,4	7,4	86,1

18	10	,4	,4	86,5
19	3	,1	,1	86,6
20	4	,2	,2	86,8
21	1	,0	,0	86,8
23	13	,5	,5	87,4
24	3	,1	,1	87,5
25	8	,3	,3	87,8
27	10	,4	,4	88,2
28	2	,1	,1	88,3
29	3	,1	,1	88,4
30	2	,1	,1	88,5
31	3	,1	,1	88,6
32	285	11,2	11,2	99,8
33	1	,0	,0	99,8
35	1	,0	,0	99,9
36	3	,1	,1	100,0
Gesamt	2538	100,0	100,0	

T-Test

Gruppenstatistiken					
	K_J N	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
LJ	,00	249 5	51,13	13,114	,263
	2,00	43	51,56	14,624	2,230
HF	,00	245 4	80,16	16,172	,326
	2,00	43	80,37	17,300	2,638
EDV I	,00	228 5	102,41	45,333	,948
	2,00	39	110,05	54,164	8,673
EF	,00	233 3	62,22	20,347	,421
	2,00	40	57,68	20,686	3,271
EDP	,00	235 8	12,63	7,686	,158
	2,00	40	11,18	6,373	1,008
ESP	,00	239 8	139,42	27,116	,554
	2,00	42	142,19	32,950	5,084

BMI	,00	246 1	26,27	3,818	,077
	2,00	43	25,58	3,803	,580

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
LJ	Varianzen sind gleich	,866	,352	-,210	2536	,834	-,42	2,021	-4,387	3,539
	Varianzen sind nicht gleich			-,189	43,172	,851	-,42	2,246	-4,952	4,104
HF	Varianzen sind gleich	1,577	,209	-,087	2495	,931	-,22	2,491	-5,100	4,668
	Varianzen sind nicht gleich			-,081	43,296	,936	-,22	2,658	-5,576	5,144
EDV I	Varianzen sind gleich	1,111	,292	1,040	2322	,299	-7,64	7,346	-22,045	6,767
	Varianzen sind nicht gleich			-,876	38,914	,387	-7,64	8,725	-25,288	10,010
EF	Varianzen sind gleich	,048	,827	1,401	2371	,161	4,55	3,246	-1,817	10,912
	Varianzen sind nicht gleich			1,379	40,304	,175	4,55	3,298	-2,116	11,211
EDP	Varianzen sind gleich	,377	,539	1,187	2396	,235	1,45	1,222	-,946	3,848
	Varianzen sind nicht gleich			1,423	40,948	,162	1,45	1,020	-,609	3,511
ESP	Varianzen sind gleich	5,203	,023	-,653	2438	,514	-2,77	4,237	-11,075	5,543
	Varianzen sind nicht gleich			-,541	41,978	,591	-2,77	5,114	-13,087	7,555
BMI	Varianzen sind gleich	,456	,500	1,179	2502	,239	,69	,587	-,459	1,844

	Varianzen sind nicht gleich			1,18 3	43,49 2	,243	,69	,585	-,487	1,872
--	--	--	--	-----------	------------	------	-----	------	-------	-------