

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Georg Ertl**



**Gezielte linksventrikuläre Endomyokardbiopsie
unter Einsatz eines 3D Mapping-Systems und
einer navigierten steuerbaren Schleuse**

—

Entwicklung und experimentelle Validierung der Methode

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Julia Auinger
aus Paderborn

Würzburg, im Februar 2013

Referent: Prof. Dr. med. Wolfram Voelker

Korreferent: Prof. Dr. med. Peter Kranke

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Januar 2014

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Myokarditis und Kardiomyopathie	1
1.1.1 Definition und Klassifikation	1
1.1.2 Pathogenese	3
1.1.3 Dilatative Kardiomyopathie mit intramyokardialer Entzündung	4
1.1.4 Epidemiologie	4
1.1.5 Ätiologie	5
1.1.6 Symptomatik	5
1.1.7 Diagnostik - Differentialdiagnostik	6
1.1.8 Therapie	10
1.2 Die Endomyokardbiopsie	13
1.2.1 Indikationsstellung	13
1.2.2 Fehlerquellen	14
1.2.3 Komplikationen	15
1.2.4 Bildgebungsmethodik	16
1.2.5 Bedeutung für Diagnostik und Therapie	16
2. Material und Methoden	17
2.1 Versuchsdesign	17
2.2 Zielsetzung	19
2.3 Konventionelle Endomyokardbiopsie: Kontrollversuch I	20
2.3.1 Konventionelle Technik der Endomyokardbiopsie in der Praxis	20
2.3.2 Versuchsdesign der Kontrollversuche	21
2.3.3 Materialien	22
2.3.4 Versuchsaufbau	26
2.3.5 Versuchsdurchführung	27
2.4 Erweiterte konventionelle Endomyokardbiopsie: Kontrollversuch II	30
2.4.1 Materialien	30

2.4.2	Versuchsaufbau.....	31
2.4.3	Versuchsdurchführung	31
2.5	Gezielte Endomyokardbiopsie: CARTO®-Versuch.....	32
2.5.1	Materialien.....	32
2.5.2	Versuchsaufbau.....	39
2.5.3	Versuchsdurchführung	42
2.6	Statistische Auswertung.....	48
3.	Ergebnisse	49
3.1	Auswertung der Präzisionsmessungen.....	49
3.1.1	Kontrollversuch I.....	49
3.1.2	Kontrollversuch II.....	55
3.1.3	CARTO®-Versuch.....	56
3.2	Statistische Auswertung der Präzisionsmessungen.....	58
3.2.1	Kontrollversuch I.....	58
3.2.2	Kontrollversuch II.....	60
3.2.3	CARTO®-Versuch.....	60
3.3	Graphische Darstellung der Erreichbarkeit der Wandareale.....	61
4.	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	68
4.1	Erreichbarkeit der Wandareale	68
4.2	Präzision der verschiedenen Biopsietechniken.....	70
5.	Diskussion	71
5.1	Verbesserung der Sensitivität der Endomyokardbiopsie.....	71
5.1.1	Einsatz der CMR-Bildgebung	71
5.1.2	Einsatz des Voltage-Mappings	72
5.1.3	Links-, rechts- und biventrikuläre Endomyokardbiopsie	73
5.1.4	Analyse der Führungskatheter.....	74
5.1.5	Einsatz einer steuerbaren Schleuse	74
5.1.6	Einsatz eines 3D Mapping-Systems.....	75
5.1.7	Einsatz der steuerbaren Schleuse und des Mapping-Systems ..	76

5.2	Einsatz der neuen Methodik im Herzkatheterlabor	77
5.3	Übertragbarkeit des Modellversuchs auf die Realität.....	78
5.4	Limitation des Modellversuchs	79
5.5	Ausblick	80
6.	Zusammenfassung.....	81
7.	Literaturverzeichnis	83

1. Einleitung

1.1 Myokarditis und Kardiomyopathie

Eine Myokarditis ist eine krankhafte Entzündung des Herzmuskels, die Patienten aller Altersgruppen betrifft und die potentiell lebensbedrohlich sein kann. Eine akute Myokarditis ist in den meisten Fällen selbstlimitierend, nur selten kommt es zu schweren Komplikationen wie komplexen Arrhythmien, akuter Herzinsuffizienz oder plötzlichem Herzversagen. Gefährlich ist der chronische Verlauf einer Myokarditis mit Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM), da sie häufig in einer terminalen Herzinsuffizienz mit schlechter Prognose mündet. Eine globale ischämische Organschädigung, Herzrhythmusstörungen und arterielle Thrombembolien mit Organinfarkten sind mögliche Komplikationen. Die dilatative Kardiomyopathie bildet, sogar noch vor der koronaren Herzerkrankung, die häufigste Indikation für eine Herztransplantation.

1.1.1 Definition und Klassifikation

Die Myokarditis wird definiert als entzündliche Herzmuskelerkrankung unterschiedlicher Genese, bei der neben den Myozyten auch das Interstitium und die Gefäße betroffen sein können. Die Definition erfolgt nach histologischen Kriterien (s.u.) und ist unabhängig vom klinischen Erscheinungsbild oder dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz.

Wenn zusätzlich zur histologischen Diagnose eine kardiale Dysfunktion mit Dilatation des linken Ventrikels > 55 mm (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEDD) und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion < 50 % vorliegen, wird die Erkrankung als dilatative Kardiomyopathie mit intramyokardialer Entzündung (DCMi, inflammatorische Kardiomyopathie) klassifiziert [1].

In den letzten Jahrzehnten wurden die Definition und Klassifikation der Kardiomyopathie stetig verändert. Zum ersten Mal entstand der Begriff der Kardiomyopathie im Jahre 1960 [2-4]. In den darauffolgenden Jahren entwickelten sich verschiedene Klassifikationen durch die WHO/ISFC (World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology) [5]. Erst seit der WHO/ISFC Task Force von 1995 beinhaltet der Begriff Kardiomyopathie die Definition der „kardialen Dysfunktion“ als Folge einer Erkrankung des Herzmuskels. Bis heute werden fünf Hauptformen nach ihrem Phänotyp unterschieden [6]:

- Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
- Hypertrophische Kardiomyopathie (HCM)
- Restriktive Kardiomyopathie (RCM)
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)
- Nichtklassifizierbare Kardiomyopathie (NKCM)

Innerhalb dieser morphologischen Hauptformen werden spezifische Kardiomyopathien nach ihrer zu Grunde liegenden Ätiologie klassifiziert [7, 8]:

- inflammatorisch (DCMi)
- ischämisch
- hypertensiv
- valvulär (bei Vitien)
- toxisch
- metabolisch (Erkrankungen des endokrinen Systems, Speicherkrankheiten, Mangelkrankungen, Systemerkrankungen, neuromuskuläre Erkrankungen und Muskeldystrophien)
- Schwangerschafts-Kardiomyopathie
- rhythmogen (Tachykardieinduzierte Kardiomyopathie)
- Stress-Kardiomyopathie

1.1.2 Pathogenese

Auch wenn die genaue Ätiologie und Pathogenese der dilatativen Kardiomyopathie trotz intensiver Forschung noch weitgehend unbekannt ist, häufen sich die Beweise, dass zumindest bei einem gewissen Prozentsatz die Genese entzündlich bedingt ist und ein Zusammenhang mit der Myokarditis besteht [9-11]. Mason prägte die Theorie der chronologischen Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie aus einer akuten Myokarditis in drei verschiedenen Phasen, basierend auf einem vereinfachenden Mausmodell. Diese sei weitgehend auch auf den Menschen übertragbar, allerdings kann es hier häufiger zu Überschneidungen zwischen den einzelnen Phasen kommen [10]. Die Schlussfolgerung daraus ist, dass jeder der drei Phasen eine eigene Pathogenese zugrunde liegt und sie somit eine speziell auf sie zugeschnittene, differenzierte Therapie erfordern.

Pathogenetisch kommt es dabei in Phase I zunächst zu einer direkten Schädigung der Myozyten. Es wird vermutet, dass in der Mehrheit der Fälle eine virale Infektion dafür ursächlich ist [10]. Eine effektive Immunreaktion kann die Erkrankung selbst limitieren und zu einer hohen Spontanheilungsrate führen [12], so dass sich in dieser Phase seltener eine Herzinsuffizienz entwickelt [10].

In Phase II kann durch Kreuzreaktivität zwischen kardialen Strukturproteinen und mikrobiellen Antigenen eine Autoimmunreaktion mit Infiltration des Herzmuskels mit autoreaktiven Entzündungszellen in Gang gesetzt werden [8, 10, 13-15]. Daraus kann sich eine stark entzündliche Nekrosenbildung mit konsekutivem Remodeling entwickeln [13], welche wiederum zu einer Minderfunktion der Myozyten führt.

In Phase III, dem eigentlichen Krankheitsbild der dilatativen Kardiomyopathie, kann es trotz Elimination der schädigenden Prozesse aus Phase I und II zur Progression der Krankheit mit zunehmender Herzinsuffizienz kommen [10].

1.1.3 Dilatative Kardiomyopathie mit intramyokardialer Entzündung

In verschiedenen Studien ist der Übergang einer Myokarditis in eine dilatative Kardiomyopathie in bis zu 21 % der Fälle beschrieben worden [16]. Dies allein erlaubt aber noch keine Aussage über die Häufigkeit einer inflammatorischen Ursache aller dilatativen Kardiomyopathien.

Durch neue molekularbiologische und immunhistologische Verfahren ist es möglich, die Ätiopathogenese der Kardiomyopathien besser zu differenzieren. In entsprechenden Studien konnten bei bis zu 50 % der Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie chronische Entzündungsprozesse nachgewiesen werden [17]. Andere Studien wiesen in rund 35 % aller Fälle von unklarer (dilatativer) Kardiomyopathie virale RNA nach [18-21]. Daher unterscheidet man heute zwischen einer dilatativen Kardiomyopathie idiopathischer Genese (DCM) und einer dilatativen Kardiomyopathie infolge einer intramyokardialen Entzündung (DCMi).

1.1.4 Epidemiologie

Die Häufigkeit des Auftretens von Myokarditiden kann nur geschätzt werden, da zum einen viele Fälle subklinisch verlaufen und zum anderen diverse Krankheitsbilder imitiert werden, wodurch es nicht selten zu Fehldiagnosen kommen kann. Selbst wenn der Verdacht auf Myokarditis besteht, ist eine definitive Diagnose aufgrund von immer noch unzureichenden diagnostischen Mitteln in vielen Fällen nicht möglich [22]. Aus diesen Gründen muss auf Autopsiestudien zurückgegriffen werden. Bei unselektionierten Autopsien von Patienten verschiedener Altersgruppen liegt die Prävalenz zwischen 1-10% [23-25]. Bei Autopsien von jungen, an plötzlichem Herztod verstorbenen Patienten zeigt sich eine deutlich höhere Prävalenz der Myokarditis von bis zu 21% [26]. Dieses lässt sich u.a. darauf zurückführen, dass in höheren Altersgruppen die Mortalität durch andere Erkrankungen stark zunimmt, so dass relativ gesehen weniger ältere Patienten daran sterben.

1.1.5 Ätiologie

Die Entzündungsreaktion kann durch eine Besiedelung des Herzmuskels mit kardiotropen Erregern, durch toxische, chemische und physikalische Einflüsse [27] oder durch Autoimmunprozesse erfolgen. Die häufigste Ursache der Myokarditis ist die virale Infektion mit Parvovirus B19 und humanem Herpes Virus 6 sowie seltener mit Enteroviren (Coxsackie Virus der Gruppen B1-B5, Coxsackie Virus der Gruppe A) [7, 22]. In bis zu einem Fünftel der Fälle kann es auch zu Mehrfachinfektionen kommen, wobei bisher keine Aussage über eine mögliche schlechtere Prognose gemacht werden kann [13]. Die früher als häufigste Erreger postulierten Adeno- und Enteroviren spielen neueren Studien zufolge eher eine kleinere Rolle [22].

Weniger häufig als die virale Genese ist eine Infektion mit Bakterien (insbesondere Staphylokokken, Streptokokken und Borrelien) sowie mit Pilzen, Protozoen und Parasiten. Ursachen für nicht infektiöse Myokarditiden sind u.a. rheumatische Erkrankungen, Bestrahlung des Mediastinums und toxische Nebenwirkungen u.a. von Medikamenten [8].

1.1.6 Symptomatik

Die Symptomatik einer Myokarditis kann sehr unterschiedlich verlaufen. Häufig sind subklinische oder milde Verläufe, die meist im Zusammenhang mit einem Infekt stehen und unspezifische Zeichen wie Müdigkeit, thorakale Missempfindung und Palpitationen mit sich bringen [28]. Daneben können aber auch spezifische Krankheitsbilder imitiert werden, wie z.B. das Akute Koronarsyndrom (ACS) [29]. Die Myokarditis kann ebenfalls klinisch auffällig werden durch Symptome einer (akuten) Herzinsuffizienz sowie durch Herzrhythmusstörungen, welche selten zum plötzlichen Herztod führen können [22, 30]. Sehr selten sind fulminante Verläufe einer Myokarditis.

1.1.7 Diagnostik - Differentialdiagnostik

Trotz des technischen Fortschritts steht der Myokarditisdiagnostik derzeit keine nichtinvasive Methode zur Verfügung, die eine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität bei gleichzeitiger großflächiger und kostengünstiger Einsatzmöglichkeit gewährleistet [31]. Die gebräuchlichen nichtinvasiven Methoden wie das Elektrokardiogramm (EKG), die Echokardiographie, kardiale Biomarker und die klinische Chemie sind zu wenig spezifisch, um sicher zwischen anderen Krankheitsbildern differenzieren zu können.

1.1.7.1 Elektrokardiogramm

Im Elektrokardiogramm (EKG) finden sich oftmals Hinweise auf eine Myokarditis, die zusammen mit der klinischen Präsentation diagnostisch richtungsweisend sein können. Am häufigsten sind unspezifische Zeichen wie T-Wellen Veränderungen [32] und Tachykardien, aber ebenso kann mittels ST-Endstreckenveränderungen, Blockbildern und tiefen Q-Zacken ein Myokardinfarkt simuliert werden [30, 33, 34]. Wenn elektrokardiographische Zeichen der akuten myokardialen Schädigung vorliegen, die keinem abgegrenzten Koronarversorgungsgebiet zugeordnet werden können, ist dem erfahrenen Untersucher oftmals die Diagnose einer Myokarditis möglich. Zum Ausschluss eines Akuten Koronarsyndroms wird dann in der Regel trotzdem eine Koronarangiographie durchgeführt.

1.1.7.2 Echokardiographie

In der Echokardiographie sich darstellende regionale Wandbewegungsstörungen, Wandverdickungen und Erweiterungen der Herzkammern sowie eine Verminderung der Ejektionsfraktion oder ein Perikarderguss können hinweisend auf eine Myokarditis sein [15], lassen aber eine eindeutige Diagnose nicht zu. Aus regionalen und globalen Wandbewegungsstörungen kann wiederum die Fehldiagnose Myokardinfarkt resultieren [35]. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Echokardiografie eher dem Ausschluss einer anderen

Ursache einer Herzinsuffizienz dient, als dem Beweis einer Myokarditis, da es kein spezifisches echokardiographisches Korrelat gibt [31].

1.1.7.3 Labordiagnostik

Die kardialen Biomarker wie Troponin T, Troponin I und Kreatininkinase CK/MB sind, abhängig vom Zeitabstand zwischen dem Beginn der Symptomatik und der Blutentnahme, unterschiedlich häufig bei Myokarditis erhöht [36]. Die Sensitivität der Methodik hängt zudem von der Höhe des Cut-off Wertes ab. Je niedriger dieser Wert für Troponin T angesetzt wird, desto höher ist die Sensitivität dieses Tests, desto niedriger aber auch gleichzeitig die Spezifität [37]. Insgesamt ist Troponin T/I häufiger erhöht als die Kreatininkinase CK/MB [36, 38, 39]. Die Entzündungsparameter C-reaktives Protein, die Leukozytenzahl und die Blutsenkungsgeschwindigkeit können, wie bei anderen entzündlichen Erkrankungen auch, erhöht sein und sind somit sehr wenig spezifisch. Nur wenig Verbesserung konnte durch den serologischen Virusnachweis geschaffen werden, da die Sensitivität und Spezifität dieser Methode sehr gering sind, wie Mahfoud et al. in einer Studie gezeigt haben (Sensitivität 9 %, Spezifität 77 %) [40]. Nachgewiesen werden hierbei IgM oder IgA Antikörper gegen Viren im Akutstadium oder eine IgG Serokonversion im Verlauf.

1.1.7.4 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR)

Durch Verbesserung der räumlichen und zeitlichen Auflösung der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (cardiac magnetic resonance imaging – CMR) hat diese Methode für die Myokarditisdiagnostik zunehmend an Bedeutung gewonnen. Zum ersten Mal steht hiermit eine nichtinvasive Diagnostikmethode zur Verfügung, die eine hohe Sensitivität aufweist [41-43]. Gleichzeitig besteht der Nachteil, dass sie kostenintensiv ist und nicht bei jedem Patienten durchgeführt werden kann. Wenn auch spezifische Zeichen in der CMR für die Ätiopathogenese einer Myokarditis richtungsweisend sind, kann auch mit dieser Methode keine definitive Aussage gemacht werden. Heute sind drei Bildgebungstechniken gebräuchlich:

1) Mit Hilfe des late gadolinium enhancement (LGE) kann in späten T₁-gewichteten Sequenzen nach intravenöser Kontrastmittelgabe der Untergang von Myozyten nachgewiesen werden [41, 44-46]. Ein Erklärungsansatz für den Bildkontrast ist das erhöhte Verteilungsvolumen von Gadolinium-DTPA durch die Myokardnekrose im akuten Stadium [42] und das entstehende Narbengewebe im chronischen Stadium der Myokarditis [47].

2) Die T₂-gewichtete CMR-Technik macht eine Ödembildung im Myokard sichtbar [48], welche bei einer Entzündungsreaktion entsteht [49], wobei die Pathophysiologie noch nicht vollständig verstanden ist [42].

3) Bei der kontrastverstärkten Gradienten-Echo-CMR-Technik [50] reichert sich das intravenös gegebene Kontrastmittel Gadolinium-DTPA im entzündetem und ischämischen Gewebe des Myokards aufgrund einer reaktiven Hyperämie und vermehrten Kapillarpermeabilität verstärkt an [42, 51]. Dies wird in den T₁-gewichteten Sequenzen als sogenanntes global (early) relative enhancement (gRE) sichtbar.

Friedrich et al. haben 2009 die seit 1998 veröffentlichten CMR Studien bei Myokarditis analysiert und auf dieser Basis Empfehlungen zum Einsatz der CMR verfasst [52]. Die Quintessenz aus den Studien ist, dass die Kombination aus mehreren Techniken dem Einsatz einer einzelnen Technik deutlich überlegen ist. Die „Lake Louise Criteria“ empfehlen die Anwendung aller drei Bildgebungstechniken, da die diagnostische Treffsicherheit bei 78 % liegt, wenn zwei oder mehr der Kriterien erfüllt sind [52]. Bei alleiniger Anwendung der LGE-Technik sinkt dieser Wert auf 68 %.

Der häufigste in der CMR sichtbare Manifestationsort ist die laterale Wand des linken Ventrikels, was mit den Befunden von Autopsiestudien übereinstimmt [41, 53]. Im Gegensatz zu ischämischen Läsionen ist hierbei nicht das Subendokard die häufigste Lokalisation [54] sondern das Subepikard.

1.1.7.5 Endomyokardbiopsie und Gewebeanalyse

Seit dem Task Force Report der WHO von 1995 soll die Myokarditis vorzugsweise nicht mehr rein klinisch diagnostiziert werden, sondern biopsisch und histologisch mittels Endomyokardbiopsie [49], dem einzigen definitiven Diagnoseverfahren in der Myokarditisdiagnostik [35, 55-58]. Die Gewebeproben werden histologisch auf lymphozytäre Infiltrate und Nekrosen zum Nachweis einer Entzündung untersucht. Weiterhin erfolgen immunhistologische Tests zur Differenzierung von T-Zellen und Makrophagen sowie molekular-genetische Tests zum Erregernachweis.

Dabei gründet die histologische Diagnostik auf den Dallas-Kriterien von 1986 [59, 60]. Anhand von morphologischen Kriterien unterscheidet die Pathologie eine akute Myokarditis mit nekrotisierten Myozyten von einer Borderline-Myokarditis ohne Nekrose und weiterhin zwischen einer abheilenden und abgeheilten Myokarditis [59]. Der Nutzen der Dallas-Kriterien ist aufgrund der Subjektivität der lichtmikroskopischen Beurteilung und Interpretation von Myokardveränderungen, resultierend in einer hohen Interobservervariabilität, beschränkt [61]. Durch die Entwicklung neuer Techniken wie der Immunhistologie und -histochemie zum Nachweis und zur Differenzierung von Entzündungszellen, konnte die Interobservervariabilität vermindert werden [62]. Im Jahr 2000 wurden die Dallas-Kriterien von einer Expertengruppe erweitert und verbessert, da Infiltrate seitdem quantitativ mit Hilfe der Immunhistochemie erfasst werden sollen [63]. Es müssen mindestens 14 Lymphozyten und Makrophagen pro mm^2 gezählt werden können, damit die Diagnose Myokarditis gestellt werden kann. Histologische Kriterien einer DCMi nach der WHO-Klassifikation von 2006 sind mehr als sieben CD3+ T-Lymphozyten pro mm^2 sowie die Expression von Zelladhäsionsmolekülen (V-CAM, I-CAM) und von aktivierten Makrophagen [64].

Der Einsatz von molekularbiologischen Methoden wie der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR), reversen Transkriptase PCR (rtPCR) und in-situ-Hybrid-

sierung zum Nachweis und zur Lokalisation von viraler DNA/RNA, ermöglicht eine ätiopathogenetisch orientierte Therapie der Myokarditis [55-57, 65-67].

1.1.8 Therapie

Die therapeutischen Möglichkeiten der Myokarditis und dilatativen Kardiomyopathie mit intramyokardialer Entzündung haben sich in den letzten Jahren vervielfältigt. Neben einer supportiven medikamentösen Basistherapie bei Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz oder eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ (LVEF) wird die Therapie heute zunehmend ätiologisch ausgerichtet.

1.1.8.1 Herzinsuffizienztherapie

Die Herzinsuffizienztherapie wird nach den aktuellen Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC) in erster Linie mit ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptor₁-Antagonisten durchgeführt, nach Stabilisierung des Patienten auch in Kombination mit Beta-Blockern (beide Klasse I Empfehlung, Evidenzlevel A). Weitere Therapeutika sind Aldosteron-Antagonisten, Diuretika, Digitalisglykoside und Hydralazin-Isosorbiddinitrat (H-ISDN) sowie Antiarrhythmika [68]. Zudem wird eine Sportkarenz von mehreren Monaten bis zur kompletten Ausheilung der Myokarditis empfohlen.

1.1.8.2 Ätiopathogenetisch orientierte Therapie

In der intensiv erforschten ätiopathogenetisch orientierten Therapie kommen nach erfolgter Endomyokardbiopsie mit anschließender Gewebsanalyse antivirale, immunmodulatorische und immunsuppressive Therapeutika zum Einsatz [66]. Die immunsuppressive und antivirale Therapie wird seit 1995 in einer doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie der European Study on the Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID) untersucht. Eingesetzte Therapeutika sind u.a. Prednisolon, Azathioprin und Interferon- α bei den verschiedenen Unterformen der Myo-

karditis [40, 69] (s. Abbildung 1). Die ESETCID-Studie ergab, dass bei Patienten mit klar definierter nichtviraler Autoimmunmyokarditis eine Immunsuppression der konventionellen Herzinsuffizienztherapie überlegen ist, indem durch Eradikation der entzündlichen Infiltrate eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion erreicht werden kann [70]. Ob dieser Effekt auch langfristig besteht, ist aber unklar. Zuvor zeigte der „Americal Myocarditis Treatment Trial“ keinen Unterschied zwischen Immunsuppression und Placebo bei der Therapie von allerdings ätiologisch undefinierter Myokarditis (Diagnose nur nach Dallas-Kriterien) [15]. Somit wurden hier auch viruspositive Myokarditiden mit Immunsuppressiva behandelt [1]. Auch weitere klinische Studien belegen, dass vor Beginn einer Therapie mit Immunsuppressiva die Präsenz von Viren durch eine korrekte Endomyokardbiopsie ausgeschlossen werden muss, damit sie effektiv sein kann [71, 72].

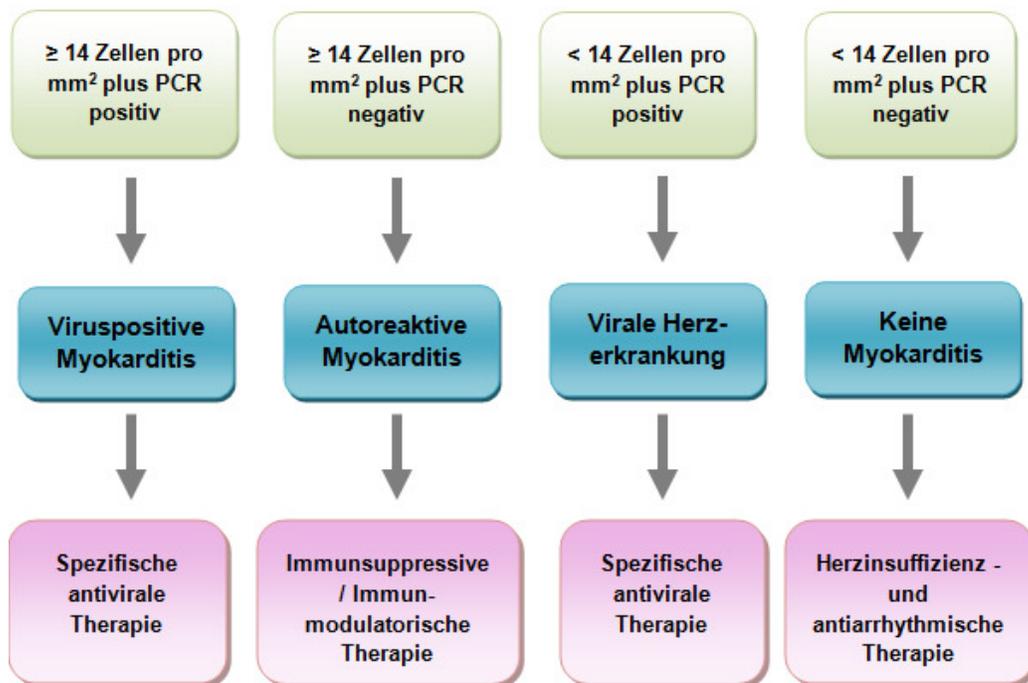


Abbildung 1:

Strategien der Myokarditistherapie nach Maisch et al. 2006 (Abbildung 3, Clinical pathway for the diagnosis and treatment of active and chronic myocarditis.). Die gezählten Zellen können lymphozytäre oder monozytäre Zellen sein.

Der Einsatz der antiviralen medikamentösen Therapie bleibt begrenzt, da diese mutmaßlich vor allem in früheren Stadien der Myokarditis effektiv wäre, sich die Patienten aber häufig erst im chronischen Stadium vorstellen [31]. Weitere Ansätze mit Interferon- β zur Therapie der chronischen Viruserkrankung des Herzens werden intensiv erforscht und haben in ersten klinischen Studien Erfolge bei der Elimination von persistierenden Entero- und Adenoviren mit konsekutiver Verbesserung der linksventrikulären Herzfunktion bewiesen [73].

Bei Sonderformen wie der Riesenzellmyokarditis und der kardialen Sarkoidose haben Studien gezeigt, dass eine aggressive Immunsuppression die Therapie der Wahl ist [74].

1.1.8.3 Apparative Therapie

Apparative Therapiemöglichkeiten wie die extrakorporalen Unterstützungssysteme ermöglichen im Fall einer akuten oder chronischen Dekompensation des Herzens bei fulminanter Myokarditis oder dilatativen Kardiomyopathie sowohl eine Herzersatztherapie, als auch eine Überbrückung bis zur Herztransplantation (bridge to transplantation) oder zur Erholung des Herzens (bridge to recovery). Zur Verfügung stehen Linksherzunterstützungssysteme (left ventricular assist device = LVAD), Biventrikuläre Unterstützungssysteme (biventricular assist device = BVAD), die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und die intraaortale Ballonpumpe (IABP). Maligne und/oder anhaltende Rhythmusstörungen können außerdem die Implantation von Herzschrittmachersystemen oder Defibrillatoren (ICD) erforderlich machen.

1.2 Die Endomyokardbiopsie

Seit der Einführung der Endomyokardbiopsie im Jahre 1962 durch Sakakibara & Konno [75] ist diese Methode in der Diagnostik von Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation und der Abklärung von toxischen Nebenwirkungen von Medikamenten am Herzen [5] unersetzbar geworden. In den letzten Jahrzehnten hat sie zunehmend auch für die Myokarditisdiagnostik und in der Abklärung von ätiologisch unklaren Kardiomyopathien an Bedeutung gewonnen [1, 76, 77]. Biopsien können sowohl transvenös vom rechten Ventrikel als auch transarteriell vom linken Ventrikel entnommen werden. Beide Methoden haben sich etabliert und werden bei entsprechender Indikation an zahlreichen Zentren regelmäßig durchgeführt [78, 79].

1.2.1 Indikationsstellung

2007 verfasste eine multidisziplinäre Expertengruppe Empfehlungen (als „scientific statement“) zum Einsatz der Endomyokardbiopsie in der Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen [80]. Darin wurden 14 verschiedene klinische Szenarien definiert, bei denen eine Endomyokardbiopsie relevant ist. Diese fassten Pankuweit et al. 2009 zu zwei klinischen Behandlungspfaden als Orientierungshilfe für Kliniker zusammen, welche im Folgenden wiedergegeben werden. Die Empfehlung zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf eine fulminante Myokarditis oder Riesenzellmyokarditis lautet:

- Klinik einer akuten oder akut dekompensierten Herzinsuffizienz nach Ausschluss anderer Ursachen
- Hinweise auf eine fulminante Myokarditis in der CMR (T1- und T2-Wichtung sowie late enhancement)
- Hinweise auf eine fulminante Myokarditis in der Echokardiographie (Dilatation des linken Ventrikels, Perikarderguss, globale Kontraktionsverschlechterung)
- Koronarangiographie zum Ausschluss der wichtigsten Differentialdiagnose Koronare Herzerkrankung (KHK)

Die Empfehlung bei Verdacht auf Myokarditis zur Indikationsstellung zur Endomyokardbiopsie lautet:

- Klinik mit thorakalen Schmerzen und Dyspnoe und/oder gravierende Herzrhythmusstörungen im EKG
- Hinweise auf eine Myokarditis in der Echokardiografie (global oder segmental gestörte Kontraktion und Relaxation, Perikarditis),
- Ausschluss einer KHK in der Koronarangiographie

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich die Indikation zur Endomyokardbiopsie immer dann bei Verdacht auf eine Myokarditis ergibt, wenn klinische oder diagnostische Hinweise auf eine Herzinsuffizienz vorliegen [22], damit eine optimale Therapie ermöglicht und eine weitere Progredienz der Erkrankung verhindert werden kann. Sobald der Verdacht auf lebensbedrohliche fulminante Myokarditis [12] oder eine Riesenzellmyokarditis besteht, die mit Immunsuppressiva behandelt werden muss [81], ist eine Endomyokardbiopsie unumgänglich.

1.2.2 Fehlerquellen

Neben der oben bereits beschriebenen Fehlerquelle der Interobservervariabilität bei der histologischen Untersuchung, besteht bei der Endomyokardbiopsie das Problem des „sampling error“. Dies bedeutet, dass bei der Biopsie nicht eine Gewebeprobe von einer entzündeten Stelle entnommen wird, sondern von einer gesunden, so dass in der histologischen Untersuchung keine korrekte Diagnose gestellt wird [22]. Ursache dafür ist die oftmals fokale Manifestation der Myokarditis [53]. Eine weitere Rolle spielt auch die konventionelle Bildgebung bei der Biopsie (s. 1.2.4 Bildgebungsmethodik). Diese Faktoren bewirken, dass die Sensitivität der Endomyokardbiopsie nur bei ca. 25-40 % liegt [24, 82, 83].

1.2.3 Komplikationen

Die Endomyokardbiopsie ist ein invasiver Eingriff, der in erfahrenen Zentren von erfahrenen Untersuchern durchgeführt werden sollte. Hier liegt die Letalität mit ca. 0,1 % nicht höher als die der Linksherzkatheteruntersuchung [48], in einigen großen Studien heute sogar bei 0 % [84, 85]. Trotzdem bringt die Untersuchung einige Risiken mit sich, sogenannte Major-Komplikationen und Minor-Komplikationen [78].

Zu den Major-Komplikationen zählen Perikardtamponade, Perikardperforation und Schlaganfall. Wenn die Endomyokardbiopsie von einem erfahrenen Untersucher ausgeführt wird, kann die Major-Komplikationsrate einer linksventrikulären Biopsie bei 0,64 % und die einer rechtsventrikulären bei 0,82 % liegen, wie Yilmaz et al. zeigten.

Zu den Minor-Komplikationen gehören u.a. Perikarderguss, transienter Brustschmerz und Herzrhythmusstörungen wie ventrikuläre Salven (>10 ventrikuläre Komplexe) und temporärer AV-Block III°. Diese Komplikationen sind in den meisten Fällen von selbst limitierend und müssen dann nur für eine kurze Zeit überwacht (Echokardiografie bei Perikarderguss) und therapiert werden (temporärer Schrittmacher bei AV-Block III°). Die Minor-Komplikationsrate für den linken Ventrikel lag in der Studie von Yilmaz et al. zwischen 0,64 – 2,89 % und für den rechten Ventrikel zwischen 2,24 – 5,10 %. Da hierin auch die deutlich häufigeren Minor-Komplikationen einer biventrikulären Endomyokardbiopsie enthalten sind, die keinem Ventrikel direkt zugeordnet werden dürfen, weisen diese Werte eine recht hohe Schwankungsbreite auf.

Insgesamt kann man sagen, dass der Nutzen einer Endomyokardbiopsie im Vergleich zu den Risiken gut abgewogen werden muss und die Durchführung von erfahrenen Untersuchern erfolgen sollte. Die linksventrikuläre Endomyokardbiopsie hat sich als mindestens eben so sicher erwiesen wie die rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie [84].

1.2.4 Bildgebungsmethodik

Die konventionelle Bildgebungsmethodik bei der Endomyokardbiopsie ist die Röntgendurchleuchtung mit dem C-Bogen im Herzkatheterlabor. Diese Methode ergibt nur ein zweidimensionales Überlagerungsbild des Herzens, welches zudem einen schlechten Weichteilkontrast bietet. Die Endomyokardbiopsie muss daher hauptsächlich nach Erfahrungswerten des Untersuchers erfolgen, was bedeutet, dass für eine zielgerichtete und sichere Biopsie viel Erfahrung und eine intensive Lernphase notwendig sind.

1.2.5 Bedeutung für Diagnostik und Therapie

Die Endomyokardbiopsie mit nachfolgender Gewebeuntersuchung bestimmt die Art der Therapie (antivirale, immunsuppressive, immunmodulatorische oder reine Herzinsuffizienz- und Rhythmustherapie) [5]. Dies bedeutet aber auch, dass gleichzeitig hohe Anforderungen an die Qualität der Biopsie und der nachfolgenden Untersuchung im Labor gestellt werden, da Fehler eine falsche Therapie zur Folge haben können [86].

Umso wichtiger ist die Präzisierung der Endomyokardbiopsie zur Verminderung des „sampling error“. Sie stellt eine herausfordernde Aufgabe dar, die entscheidende Auswirkungen auf die Diagnostik und Therapie hat.

2. Material und Methoden

2.1 Versuchsdesign

In dieser Arbeit soll die Methodik der Endomyokardbiopsie analysiert und verbessert werden, indem drei unterschiedliche Biopsietechniken hinsichtlich ihrer Präzision verglichen werden. Das Ziel ist eine sichere und zielgenaue Endomyokardbiopsie, welches durch Einbindung von neu entwickelten sowie von in anderen Bereichen bereits etablierten Techniken erreicht werden soll. Dafür sind hauptsächlich zwei Variablen relevant und somit von Interesse: Zum einen die zur Verfügung stehende invasiv-apparative Ausrüstung und zum anderen die Bildgebungsmodalität. Mit den drei Techniken sollen jeweils möglichst präzise Biopsien von acht vordefinierten Regionen am Modellherzen erfolgen.

Zunächst wird dafür im **Kontrollversuch I** der aktuelle Standard umfassend analysiert und verglichen, indem die Biopsie mittels konventionellen Führungskathetern unter konventioneller Bildgebung erfolgt. Im **Kontrollversuch II** wird dann untersucht, ob mittels einer neu entwickelten steuerbaren Schleuse unter konventioneller Bildgebung bessere Ergebnisse erzielt werden können. In einem dritten Schritt wird die Anwendbarkeit und Effizienz dieser Methodik unter Zuhilfenahme eines 3D Mapping-Systems, hier das CARTO[®] 3 System von Biosense Webster Inc. (Diamond Bar, California, USA), näher untersucht und mit den Ergebnissen der konventionellen Bildgebung verglichen (**CARTO[®]-Versuch**). Das Besondere ist, dass die neu entwickelte steuerbare Schleuse im 3D Mapping-System sichtbar gemacht werden soll, eine Technik, die bisher auf dem Markt so noch nicht zur Verfügung steht (siehe Abbildung 2).

Für die Versuche wurden mehrere Modelle und Geräte in Zusammenarbeit mit verschiedenen Firmen entworfen und konstruiert. Weiterhin werden bereits erfolgreich etablierte Methoden genutzt, wie das CARTO[®] 3 System, das in der kardialen Elektrophysiologie verwendet wird. Alle Interventionen erfolgen im Herzkatheterlabor unter realen Bedingungen durch einen kardiologischen Facharzt, der bereits vier Jahre Herzkathetererfahrung gesammelt sowie viel

mit dem CARTO® 3 System gearbeitet hat. Die technische Assistenz wird von Biosense Webster geleistet.

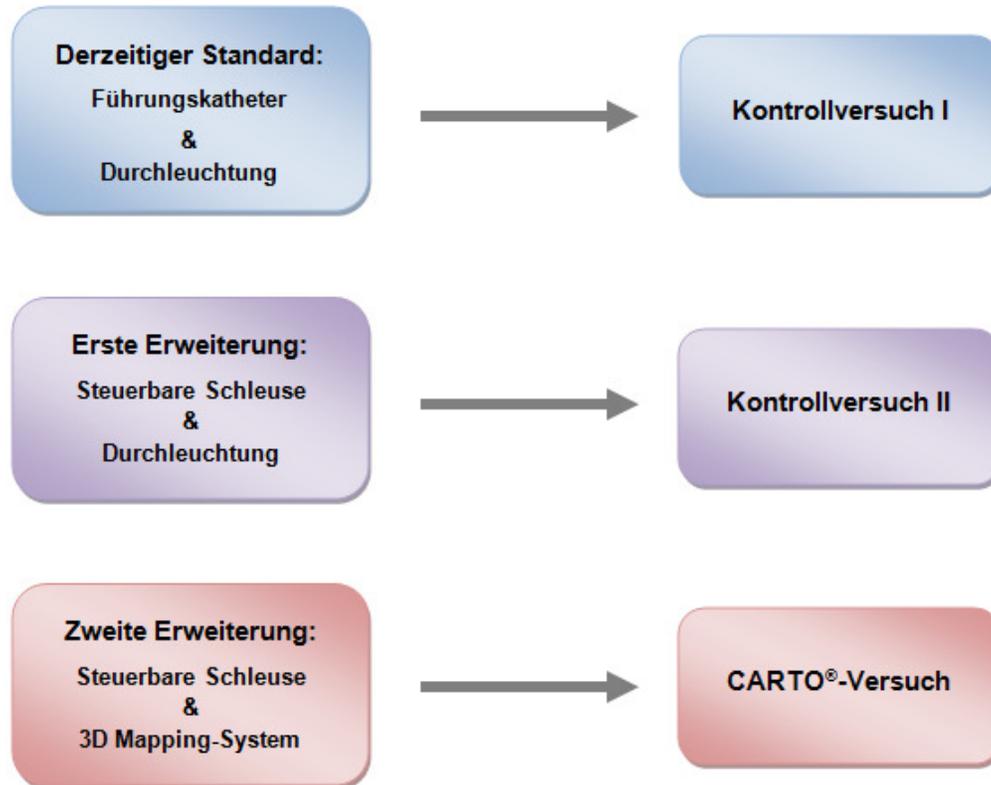


Abbildung 2:

Versuchsdesign mit dreiarmligem Versuchsaufbau. Dadurch wird eine differenzierte Analyse der Variablen der Endomyokardbiopsie ermöglicht. Der Vergleich soll außerdem mögliche Fehlerquellen weitgehend eliminieren, die durch die Reduzierung auf einen Modellversuch entstanden sind.

2.2 Zielsetzung

Durch diese umfassende Analyse des aktuellen Standards sowie der speziell für die Versuche entwickelten Techniken erhoffen wir uns neue Erkenntnisse, die zur Verbesserung der Präzision der Endomyokardbiopsie führen können.

In dieser Arbeit soll die Frage untersucht werden, welche der verschiedenen Methoden am besten für das zielsichere und korrekte Ansteuern eines vordefinierten Herzareals geeignet ist. Weiterhin soll die Frage beantwortet werden, welche Methodik insgesamt die größte Präzision bei der Durchführung wiederholter Endomyokardbiopsien aufweist.

Der Kontrollversuch II soll dabei zunächst untersuchen, ob der Einsatz einer steuerbaren Schleuse im Vergleich zu den konventionellen Führungskathetern die Genauigkeit der linksventrikulären Endomyokardbiopsie verbessern kann.

Der CARTO[®]-Versuch untersucht einen komplexen Neuanatz: Ist die Anwendung eines 3D Mapping-Systems (hier CARTO[®] 3 System) bei der Endomyokardbiopsie möglich (proof of principle) und kann eine steuerbare Schleuse für den linken Ventrikel entwickelt werden, deren Ortung im CARTO[®] 3 System problemlos erfolgen kann? Letztendlich soll dieser Versuch klären, ob der kombinierte Einsatz der CARTO[®] 3 Bildgebung mit einer navigierbaren steuerbaren Schleuse die Genauigkeit der linksventrikulären Endomyokardbiopsie weiter steigern kann.

2.3 Konventionelle Endomyokardbiopsie: Kontrollversuch I

2.3.1 Konventionelle Technik der Endomyokardbiopsie in der Praxis

Bei der linksventrikulären Endomyokardbiopsie (LV-EMB) wird über den arteriellen Femoralzugang nach einmaliger Bolusgabe eines Antikoagulanz ein Führungskatheter (z.B. Launcher[®] JR 4.0 7F, Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) eingeführt. Alternativ kann eine lange Schleuse mit gerader Spitze (Cordis Corporation, Bridgewater, New Jersey, USA) dafür verwendet werden, die allerdings deutlich weniger flexibel ist. Ein Führungsdraht (z.B. Standard J Führungsdraht) wird in beiden Fällen benötigt, um das Instrument retrograd durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel vorzuschieben.

Mit dem Führungskatheter können sowohl inferiore, posteriore, laterale als auch apikale Bereiche des linken Ventrikels erreicht werden. Die Biopsiezange wird über den Führungskatheter unter Röntgendurchleuchtung (biplanar: Winkel üblicherweise 30° RAO und 60° LAO) vorgeschoben, um eine möglichst gute Kontrolle und Platzierung zu erreichen.

Die Maulteile der Biopsiezange müssen vor einem Kontakt mit der Ventrikelwand geöffnet sein, damit die Perforationsgefahr minimiert wird. Wandkontakt wird nun durch leichten Druck auf den Führungskatheter und die Biopsiezange erzeugt und zeigt sich häufig durch eine Salve von ventrikulären Extrasystolen im EKG an. An der Stelle wird dann eine Biopsie genommen.

Die rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie (RV-EMB) erfolgt über einen venösen Femoralzugang analog zur Linksherzbiopsie. Auch hier kann ein JR4 Führungskatheter verwendet werden. Unter Röntgendurchleuchtung in 60° LAO wird die Spitze des Führungskatheters zur Wirbelsäule gedreht, um das Septum zu erreichen. Dann werden analog zur Linksherzbiopsie die Gewebeproben entnommen (Beide Vorgehen nach Yilmaz et al., 2010, beschrieben).

2.3.2 Versuchsdesign der Kontrollversuche

Um zwischen einer Präzisierung durch die Verwendung einer steuerbaren Schleuse auf der einen Seite und den Einsatz des CARTO® 3 Systems auf der anderen Seite unterscheiden zu können, wird der Kontrollversuch zweiarmig gestaltet. Im Versuch I erfolgt die Biopsie wie in der derzeit üblichen klinischen Praxis unter Durchleuchtung und mit Einsatz verschiedener Standard-Führungskatheter. Im Versuch II werden die Führungskatheter durch eine neuentwickelte steuerbare Schleuse (Vimecon GmbH, Herzogenrath, Deutschland) ersetzt, während die Durchleuchtung weiterhin zur Orientierung dient.

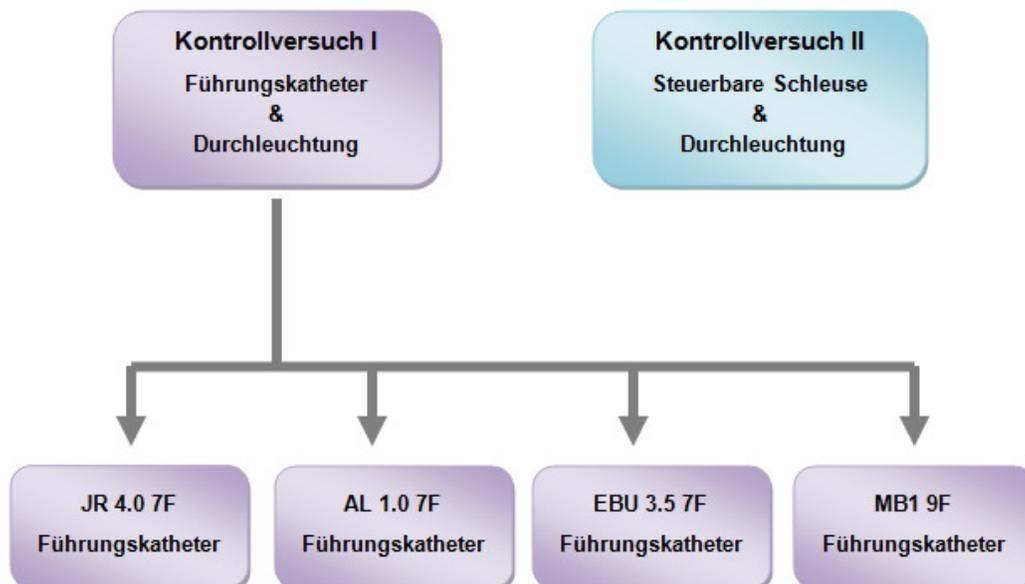


Abbildung 3:

Versuchsdesign der Kontrollversuche I und II. Im Kontrollversuch I wird zwischen den verschiedenen konventionellen Führungskathetern variiert, um eine Aussage darüber treffen zu können, welcher Katheter für welche Lokalisation am besten geeignet ist. Es kommen dabei sowohl 4,8 Fr als auch 5,4 Fr Biopsiezangen zum Einsatz. Im Kontrollversuch II wird der reine Nutzen der neu entwickelten steuerbaren Schleuse evaluiert, ohne die Bildgebung zu verändern.

2.3.3 Materialien

2.3.3.1 Cardiobiopsiezange

Für die Versuche werden Cardiobiopsiezangen (H. + H. Maslanka Chirurgische Instrumente GmbH, Tuttlingen, Deutschland) eingesetzt. Diese sind mit einem nicht formbaren flexiblen Schaft ausgestattet mit einer Länge von 120 cm. Die Maulteile der Biopsiezangen haben einen Durchmesser von 1,6 mm (4,8 Fr) bzw. von 1,8 mm (5,4 Fr). Das Öffnen und Schließen der Maulteile erfolgt am Griff über einen integrierten Seilzugmechanismus.

Seriennummer der 5,4 Fr Cardiobiopsiezange: EH1518.02-A

Seriennummer der 4,8 Fr Cardiobiopsiezange: EH0315.02-A

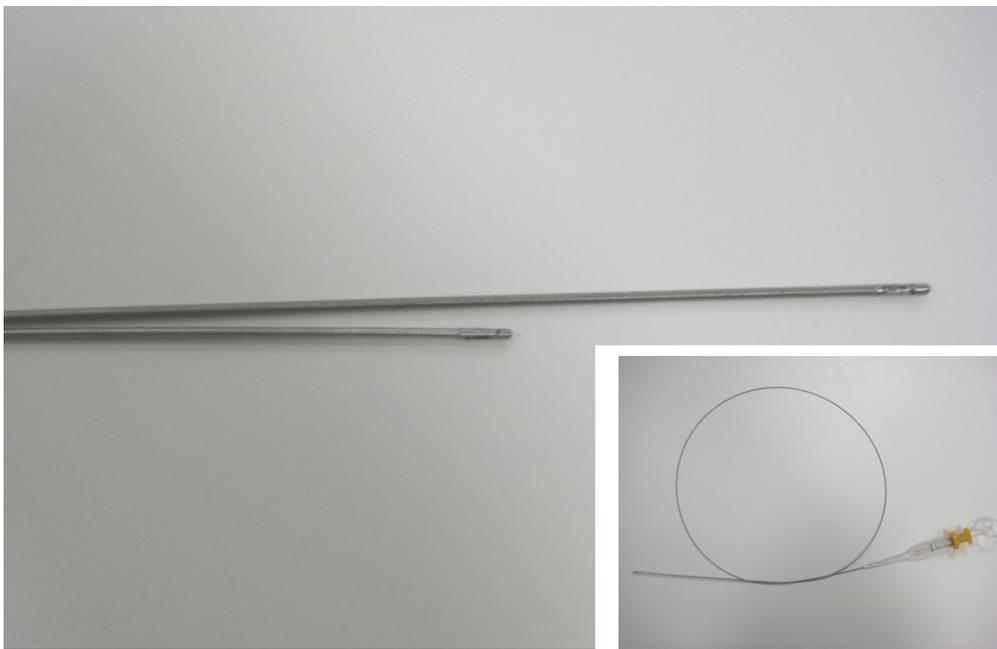


Abbildung 4:

Oben im großen Bild ist die Spitze der 5,4 Fr Cardiobiopsiezange von H. + H. Maslanka zu sehen, unten die der kleineren 4,8 Fr Cardiobiopsiezange.

Im Bildausschnitt rechts ist die 4,8 Fr Cardiobiopsiezange im Ganzen abgebildet.

2.3.3.2 Führungskatheter

Es werden gebräuchliche Führungskatheter mit verschiedenen Kurvenformen und -stärken getestet (Medtronic Inc. Launcher® 7F Guide Catheters und ZUMA® Guide Catheter). Zum Einsatz kommen der Launcher JR 4.0 7F Katheter mit einer rechtwinkligen Spitze, der Launcher EBU 3.5 7F Katheter mit einer gebogenen Spitze und der Launcher AL 1.0 7F Katheter mit einer gewellten Spitze sowie der steifere ZUMA MB1 9F Führungskatheter mit einer stark gewinkelten Spitze. Diese Führungskatheter dienen der Cardiobiopsiezange als Zugangsweg zum linken Ventrikel.

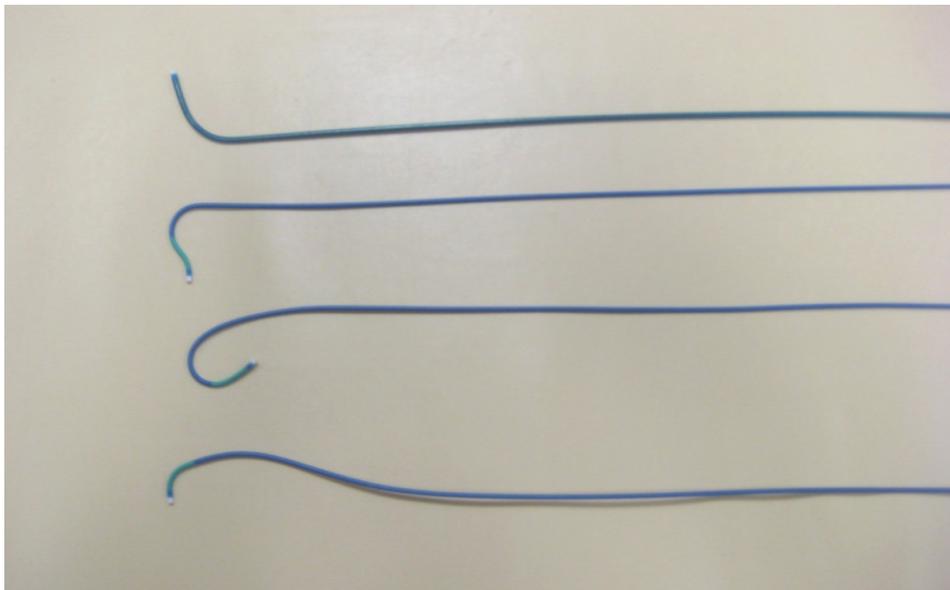


Abbildung 5:

Abbildung der verschiedenen Führungskatheter (Medtronic) mit jeweils unterschiedlich geformter Spitze und Schaft. Von unten nach oben: Launcher JR 4.0 7F, Launcher EBU 3.5 7F, Launcher AL 1.0 7F, ZUMA MB1 9F.

Katalognummer Launcher JR 4.0 7F Führungskatheter: LA7JR40

Katalognummer Launcher EBU 3.5 7F Führungskatheter: LA7EBU35

Katalognummer Launcher AL 1.0 7F Führungskatheter: LA7AL10

Katalognummer ZUMA MB1 Führungskatheter: ZM9MB1

2.3.3.3 Herzmodell

Als Versuchsmodell wird ein eigens konstruiertes Modell des linken Ventrikels verwendet (Materialise, Leuven, Belgien). Folgende Ansprüche waren die Konstruktionskriterien: Das Modell muss wasserfest sein, da ein Teil der Versuche im Wasserbad durchgeführt werden sollen und es darf nicht aus geschlossenem Material gefertigt sein, damit es das elektronische Feld des Mapping-Systems im CARTO®-Versuch nicht stört. Letztendlich muss die Wand so gefertigt sein, dass die Maulteile der Biopsiezange darin greifen können. Grundlage für das Modell sind Daten eines im Uniklinikum Würzburg aufgenommenen CMR Datensatzes, die in ein dreidimensionales Bildsystem umgewandelt wurden (Polydimensions GmbH, Bickenbach, Deutschland).

Das Modell besteht aus einem linken Ventrikel mit der dazugehörigen Aorta ascendens und einem Teil des Aortenbogens bis zum Abgang des Truncus brachiocephalicus. Die Öffnung der Aorta zeigt ca. 45° schräg nach oben, damit der Zugang zum Ventrikel auch erhalten bleibt, wenn das Modell für die Versuche in den Wassertank gestellt wird. Der Ventrikel ist auf einem Ständer befestigt, der mit drei Gummisaugnäpfen am Boden fixierbar ist. Der Abstand zwischen Ventrikel und Boden beträgt 10,5 cm, so dass das Herz sich im Magnetfeldbereich des Wassertanks befindet.

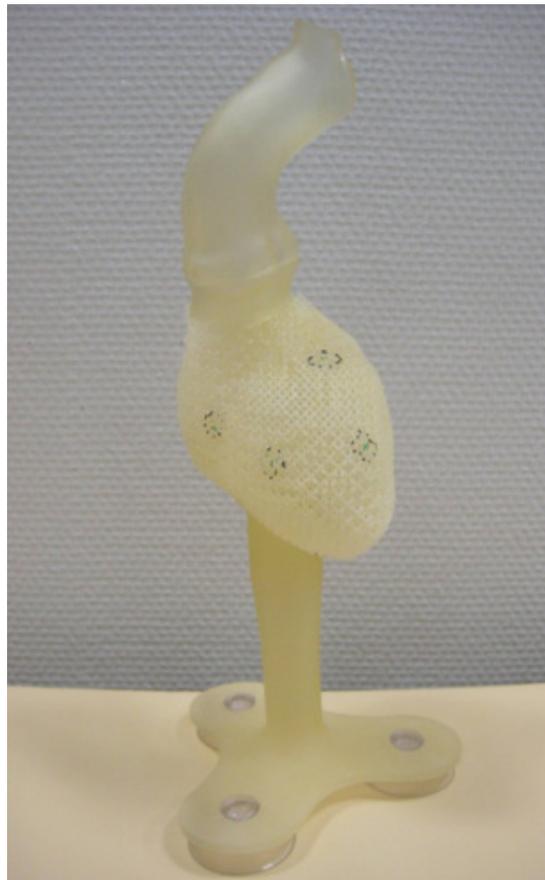


Abbildung 6:
Herzmodell des linken Ventrikels (Materialise)

Die Originalgröße wurde in allen Dimensionen um 20 % vergrößert, was eine leichtere Handhabung im Modellversuch ermöglichen soll. Das Modell ist aus dem Material FullCure 720 von Objet gefertigt, welches sich besonders durch Transparenz und Stabilität auszeichnet. Im Bereich vom Aortenbogen bis zum Bulbus aortae ist das Material durchgehend geschlossen. Der Ventrikel ist aus löchrigem Material konstruiert, bestehend aus hexagonal angeordneten Stäben in mehreren zueinander versetzt liegenden Schichten. Die Abstände der einzelnen Stäbe betragen 4 mm, so dass eine geöffnete Biopsiezange mit einer Maulspannweite von 5 mm das Loch nicht passieren kann. Das Schichtsystem verhindert zudem weitgehend ein Durchrutschen der geschlossenen Cardio-biopsiezange.



Abbildung 7:

Wandaufbau des Herzmodells. Die Stäbe sind hexagonal angeordnet, das Modell besteht aus mehreren Schichten. Die grüne Markierung stellt das Zentrum der zu biopsierenden Fläche dar, während die schwarze Umrandung deren Begrenzung ist. Die Anordnung der Stäbe bedingt die quadratische Form der markierten Fläche, ein Kreis ist daher nicht möglich.

2.3.4 Versuchsaufbau

Für die Kontrollversuche wird eine normale Herzlage bei einem liegenden Patienten simuliert und dafür das Herzmodell in eine waagerechte Position gebracht. Die Ausrichtung der Herzspitze erfolgt analog der anatomischen Lage im menschlichen Situs. Um die Versuchsbedingungen noch realistischer zu machen, wird zur Simulation eines Aortenbogens ein Beatmungsschlauch aus flexiblem Plastik an die Aorta ascendens des Herzmodells befestigt.



Abbildung 8:

Darstellung des Aortenbogens (aus einem Stück Beatmungsschlauch). Über das untere Ende (Leiste des Patienten) werden die Katheter oder, wie hier im Bild, die Schleuse eingeführt. Über den mit etwas Silikon eingesprühten Aortenbogen lassen sich die Instrumente reibungsarm vorschieben.

Das Vorschieben der Instrumente geschieht von der unteren Öffnung des Schlauches. Die Arbeit erfolgt am Kathetertisch unter realen Bedingungen (Durchleuchtung mit C-Bogen, Ausstattung der Untersucher mit Bleischürzen). Als Röntgenanlage wird die Allura Xper FD 10 v Philips eingesetzt (Royal Philips Electronics, Amsterdam, Niederlande).

2.3.5 Versuchsdurchführung

Es sollen die acht Lokalisationen im linken Ventrikel biopsiert werden, die zuvor mit wasserfestem Stift auf dem Ventrikel markiert wurden. Jede Stelle wird sechs Mal biopsiert, um einen aussagekräftigen Mittelwert zu erhalten. Über die Aorta wird zunächst ein Führungskatheter zum linken Ventrikel geführt. Der Assistent gibt dem Untersucher die jeweils zu biopsierende Lokalisation vor, die Auswahl erfolgt dabei zufällig (z.B. die lateral-apikale Zielfläche). Der Untersucher versucht daraufhin, den Führungskatheter korrekt für die Biopsie zu platzieren. Er darf sich dafür zuvor das 3 D Herzmodell anschauen und sich die markierten Zielflächen einprägen. Während der Punktion hat er aber nur Sicht auf die Bildschirme, nicht aber auf das Herzmodell oder die Katheterposition. Der Untersucher muss sich somit anhand des Summationsbildes aus mehreren Durchleuchtungsbildern in zwei Ebenen orientieren und daraus die Position des Katheters im dreidimensionalen Raum abschätzen.



Abbildung 9:

Aufbau des Kontrollversuchs auf dem Kathetertisch aus der Perspektive des Untersuchers. Während der Untersuchung hat dieser keine direkte Sicht auf das Herzmodell, sondern nur auf die Durchleuchtungsbilder am Bildschirm. Erst nach erfolgter Punktion und deren Dokumentation in zwei Ebenen, wird das Herz vom Assistenten aufgedeckt und vermessen.

Wenn sich der Führungskatheter an der richtigen Stelle befindet, wird eine Biopsiezange der Größe 4,8 Fr (bzw. 5,4 Fr) über ihn vorgeschoben. Vor der eigentlichen Endomyokardbiopsie erfolgt eine erneute Lagekontrolle in zwei Ebenen. Wenn die Biopsiezange gut positioniert ist, wird sie wie in der Realität durch einen Assistenten noch im Führungskatheter geöffnet und ein kleines Stück weiter vorgeschoben, bis ein Kontakt mit der Ventrikelwand spürbar ist. Dann wird die Biopsiezange mit den Maulteilen in den Streben des Modells verhakt. Zur Dokumentation wird von jeder Biopsie ein Bild in zwei Raumebenen aufgenommen.

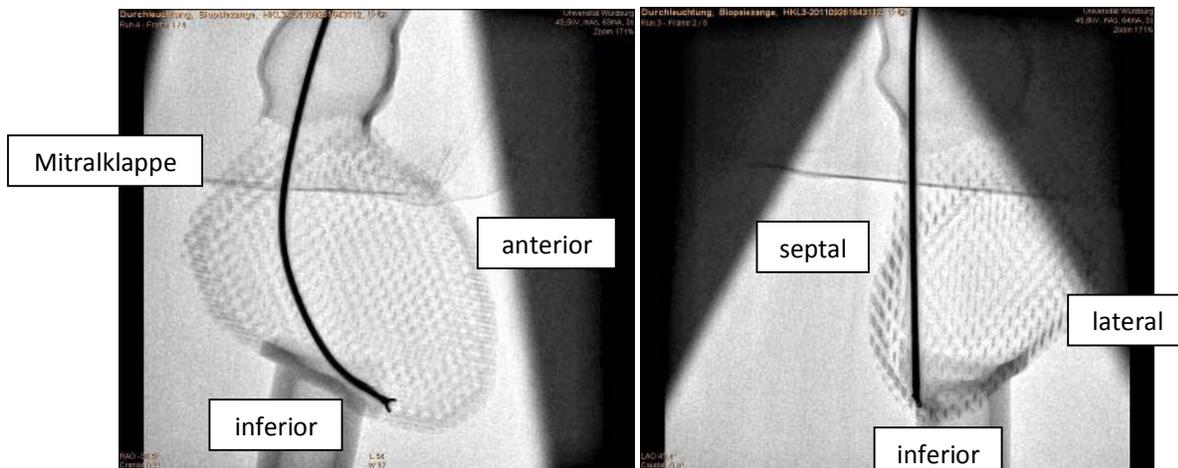


Abbildung 10 und 11:

Endomyokardbiopsie des inferior-apikalen Punktes in RAO 30,5° mit der 5,4 Fr Biopsiezange (linkes Foto). Deutlich ist zu erkennen, wie sich die Biopsiezange in den Streben der Herzwand verhakt. Dargestellt ist der Blick auf die septale Wand des linken Ventrikels. Die Mitralklappe ist nur zur Orientierung im Raum aufgezeigt, sie ist nicht strukturell im Modellherzen vorhanden.

Dokumentation der Endomyokardbiopsie des inferior-apikalen Punktes in LAO 45° (rechtes Foto). Dargestellt ist der Blick auf die anteriore Wand des linken Ventrikels.

Die Lagekontrolle erfolgt nach jeder Messung durch den Assistenten mit einer Schieblehre (Messung in Millimeter (mm), eine Nachkommastelle). Alle weiteren Berechnungen erfolgen mit den Originaldaten, für die Darstellung in den Tabellen werden die Daten der Übersichtlichkeit halber auf einen Millimeter gerundet.

Nach erfolgter Endomyokardbiopsie werden der Führungskatheter und die Biopsiezange an die Ausgangsposition im Aortenbulbus zurückgezogen und der Versuch von neuem gestartet.



Abbildung 12:

Messung der Distanz zwischen den Maulteilen der Biopsiezange nach simulierter Biopsie und der Mitte der Zielfläche. Schwarzer Pfeil: Mitte der Zielkreisfläche von ca. 1 cm² Größe, mit wasserfestem Stift gekennzeichnet. Weißer Pfeil: Position der Maulteile der Biopsiezange. Abmessung in mm, Genauigkeit eine Nachkommastelle.

2.4 Erweiterte konventionelle Endomyokardbiopsie: Kontrollversuch II

2.4.1 Materialien

2.4.1.1 Steuerbare Schleuse

Anstelle der Führungskatheter wird in diesem Versuch eine steuerbare Schleuse als Zugangsweg für die Biopsiezange eingesetzt. Steuerbare Schleusen werden bereits sehr viel für Eingriffe im rechten Herzen und bei transseptalen Punktionen zum linken Vorhof bei Vorhofablationen genutzt, so dass hier einige Produkte entwickelt wurden und zur Verfügung stehen.

In diesem Versuch wird nun der Einsatz einer steuerbaren Schleuse im linken Herzen getestet, um auch hier die Biopsiezange an eine gewünschte Position exakter steuern zu können. Zum Einsatz kommt aber keine konventionelle, sondern eine neu entwickelte unidirektional steuerbare Schleuse mit einem 8 F Innendurchmesser, die speziell für diese Versuche konstruiert wurde (Vimecon, Herzogenrath, Deutschland). Die Schleuse wurde bei der Entwicklung auch gleich für die CARTO®-Versuche aufgerüstet, wie in Abschnitt 2.5.1.1 beschrieben, so dass in beiden Versuchen das gleiche Instrument mit identischen Materialien und identischer Mechanik verwendet werden kann. Die Schleuse steht für diese Machbarkeitsstudie zunächst einmal als Prototyp zur Verfügung.



Abbildung 13:
Steuerbare Schleuse in Originalverpackung.



Abbildung 14:
Spitze der steuerbaren Schleuse ohne Elektroden (unidirektional steuerbar)

2.4.1.2 Weitere Materialien

Die weiteren Materialien sind identisch zu den zuvor verwendeten.

2.4.2 Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau ist identisch zu dem im Kontrollversuch I.

2.4.3 Versuchsdurchführung

Analog zu der Durchführung der Endomyokardbiopsien in Kontrollversuch I werden die markierten Stellen am Modellherzen biopsiert. Von der simulierten Leiste des Patienten wird zunächst die steuerbare Schleuse unter Röntgenkontrolle bis zum Aortenbulbus in das Herzmodell eingeführt. Dann wird die Biopsiezange durch die steuerbare Schleuse in den Ventrikel vorgeschoben und über die Schleuse an die, vom Assistenten zufällig ausgewählte und zuvor angesagte, Position gebracht. Die Endomyokardbiopsie erfolgt wie oben beschrieben. Wieder wird eine Dokumentation der Biopsie in zwei Ebenen mittels Durchleuchtungsbildern durchgeführt und der Punctionserfolg danach vom Assistenten mit der Schieblehre vermessen. Zum Ende einer jeden Punction wird die steuerbare Schleuse wieder in der Aortenbulbus zurück gezogen.

2.5 Gezielte Endomyokardbiopsie: CARTO[®]-Versuch

2.5.1 Materialien

2.5.1.1 Steuerbare und im CARTO[®] 3 System navigierbare Schleuse

Die Schleuse ist zusätzlich für den CARTO[®]-Versuch analog zu einem elektro-physiologischen Diagnostikkatheter mit vier Ringelektroden an der Spitze ausgestattet und kann mit vier Pins über einen Adapter an die CARTO[®]-Anlage angeschlossen werden. Dadurch soll zum ersten Mal ermöglicht werden, eine steuerbare Schleuse im CARTO[®] 3 System sichtbar zu machen und darüber Instrumente sehr gezielt an eine gewünschte Stelle im Herzen zu positionieren.



Abbildung 15:

Abgebildet ist die steuerbare Schleuse, die an die CARTO[®]-Anlage angeschlossen werden kann. Ausgehend von den vier Elektroden an der Spitze der Schleuse (s. Abbildung 16) laufen sehr feine Drähte zum Handgriff der Schleuse. Am Ende der roten Kabel befinden sich vier Pins, über die die Schleuse mit dem CARTO[®] 3 System verbunden wird. Der Handgriff mit Elektrodenanschlüssen ist im rechten Bild dargestellt. Auch diese Schleuse ist unidirektional steuerbar.



Abbildung 16:

Darstellung der Schleusenspitze. Es wurden vier Ringelektroden zum Pacing und Sensing mit jeweils 1,4 cm Abstand zueinander aufgetragen. Von den einzelnen Elektroden laufen in einer Isolierschicht sehr feine Drähte in Richtung Griff der Schleuse. Das Außenmaterial ist aus Pebax. Die Spitze der Schleuse ist zudem mit einem röntgendichten Marker ausgestattet.



Abbildung 17 und 18:

Abbildung oben: Die geöffnete Biopsiezange ist ca. 10 mm aus der Schleusenspitze herausgeschoben worden, wie es bei der Biopsie gemacht wird.

Abbildung unten: Maximaler Krümmungsgrad der steuerbaren Schleuse von etwa 90°. An der Spitze der Schleuse sieht man die Biopsiezange (geschlossen) ein kleines Stück hervorgucken.

2.5.1.2 3D Mapping-System CARTO®

Als alternative Bildgebung zur konventionellen Durchleuchtung wird im dritten Versuch ein 3D Mapping-System eingesetzt. Das CARTO® System (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, California, USA) ist ein dreidimensionales elektroanatomisches Mapping-System der neuesten Generation, das im Elektrophysiologischen Labor zur Diagnostik und Therapie von kardialen Arrhythmien zum Einsatz kommt. Es ermöglicht die Rekonstruktion eines präzisen dreidimensionalen Bildes des Herzens während der Intervention (online) sowie die Kombination dieses Bildes mit einer elektrischen Aktivitätsmessung des Herzgewebes. Dadurch kann die Verödung von elektrisch aktivem Herzmuskelgewebe (Ablation) u.a. bei Ventrikulären Tachykardien und Vorhofflimmern präzisiert und somit die Effizienz erhöht und die Komplikationsrate und Durchleuchtungszeit gesenkt werden [87].

2.5.1.2.1 Funktionsweise des CARTO® Systems

Das elektroanatomische Mapping mit dem CARTO® System basiert auf elektromagnetischen Prinzipien: Drei Magnetspulen erzeugen durch die ihnen anliegenden Wechselspannungen verschiedener Frequenzen (1 kHz, 2 kHz, 3 kHz) ein Magnetfeld in jede Richtung im Raum, so dass ein dreidimensionales Magnetfeld von sehr geringer Intensität (0,05 – 0,2 Gauss) entsteht. Innerhalb dieses Magnetfeldes kann die Lage eines speziellen Ablations- und Mappingkatheters (NAVISTAR®), in dessen Spitze ein Magnetsensor aus drei magnetischen Spulen eingebaut ist, geortet werden. Bewegungen der Katheterspitze im Magnetfeld verursachen eine Änderung im magnetischen Fluss des Magnetfelds, wodurch eine elektrische Induktionsspannung in den Spulen des Magnetsensors entsteht.

Diese kann vom Computer analysiert und zu einem visuellen Bild verarbeitet werden, welches auf einem Bildschirm am Arbeitsplatz graphisch dargestellt wird.

2.5.1.2.2 Elektroanatomisches Mapping

Ein Magnetfeldemitter („Locator Pad“), der unter dem Untersuchungstisch auf Höhe des Thorax des Patienten liegt, erzeugt kontinuierlich ein dreidimensionales Magnetfeld im Körper des Patienten. Während der Untersuchung wird kontinuierlich ein 12 Kanal-EKG abgeleitet. Die Punktion der Arterien/Venen in der Leiste erfolgt in Lokalanästhesie. Mittels Seldinger Technik werden 6-8 French Schleusen mit hämostatischem Ventil eingelegt, über die je nach Untersuchung teilweise erforderliche weitere Katheter unter Röntgenkontrolle eingeführt werden. Der NAVISTAR[®] (7 F) oder NAVISTAR[®] THERMOCOOL[®] (7,5 F) wird durch eine lange arterielle oder venöse Schleuse zum Herzen geführt. Als Referenz dient ein spezieller Referenzkatheter mit einem Magnet-sensor, der unbeweglich am Patientenrücken befestigt ist (REFSTAR[®]).

Bewegungen des NAVISTAR[®] führen zu Magnetfeldveränderungen, die durch den kleinen Magnetsensor in der Katheterspitze registriert werden können. Zur Positionsbestimmung im Raum wird der jeweilige Abstand der Katheterspitze zu den drei Spulen des Magnetfeldemitters gemessen. Daraus kann die aktuelle dreidimensionale Position der Katheterspitze, bezogen auf den unbeweglichen Referenzkatheter, über mathematische Algorithmen berechnet werden. Die Genauigkeit dieser Methode wurde in Studien ermittelt und liegt bei 1 mm [88].

Die so errechnete Position wird visuell als Bildpunkt wiedergegeben. Diese primär gefertigten Bildpunkte können dann zu einem dreidimensionalen Bild der untersuchten Herzkammer verarbeitet oder in ein vorab gefertigtes CT- oder CMR-Bild integriert werden (siehe CARTOMERGE[®]). Dieses dreidimensionale Bild kann auf dem Bildschirm aus allen Perspektiven begutachtet werden, da es in 6 Freiheitsgraden bewegbar ist (drei Translationsfreiheiten x, y, z und drei Rotationsfreiheiten). Die weitere Untersuchung kann nun weitgehend ohne Fluoreszenz durchgeführt werden, da Katheterbewegungen innerhalb des Maps präzise dargestellt werden und somit kontrolliert und sicher durchführbar sind.

2.5.1.2.3 Voltage-Map

Neben rein anatomischen lassen sich mittels CARTO[®] auch funktionelle Parameter im Herz ermitteln und örtlich aufgelöst darstellen. Eine Methode hierzu ist die Erstellung eines Voltage-Map, wobei elektrische Signale im Herzgewebe mit dem NAVISTAR[®] uni- oder bipolar gemessen und direkt farbkodiert dreidimensional wiedergegeben oder auf ein zuvor erstelltes anatomisches Map projiziert werden.

Die Messung erfolgt EKG-getriggert jeweils zum selben Zeitpunkt im Herzzyklus (meistens R-Zacken getriggert), so dass an verschiedenen Stellen aufgenommene Werte untereinander vergleichbar sind. Die Darstellung der lokalen Signalamplitude am Bildschirm erfolgt im Voltage-Map üblicherweise farblich kodiert, wobei die Grenzwerte für die Farbkodierung automatisch oder manuell festgelegt werden können. Rot entspricht dabei einer niedrigen und lila einer hohen Signalamplitude. Eine elektroanatomische Narbe wird, wie in früheren Studien, als Areal mit mindestens drei zusammenliegenden Punkten mit einer bipolaren Signalamplitude $<0,5$ mV bei einer Referenzsignalamplitude von $1,5$ mV definiert [89].

Die Farbskala zur Identifizierung von normalem und defektem Myokard reicht von rot ($<0,5$ mV = elektroanatomisches Narbengewebe) bis lila ($\geq 1,5$ mV = elektroanatomisch normales Gewebe). Die dazwischenliegenden Farben repräsentieren den Grenzbereich (Amplitude $>0,5$ mV und $<1,5$ mV) [90, 91]. Wichtig bei der Aufnahme des Voltage-Maps ist ein adäquater Katheterkontakt zum Endokard, da sich sonst falsch positive Narbengewebebereiche ergeben.

2.5.1.2.4 CARTO® 3 System

Das CARTO® 3 System ist eine Weiterentwicklung des CARTO® Systems. Mit dem sogenannten Fast Anatomical Mapping (FAM) können hochauflösende Bilder in Echtzeit erzeugt werden, das heißt, jede Katheterbewegung wird in kürzester Zeit in eine anatomische Darstellung umgerechnet. Der Untersucher tastet nun mit dem NAVISTAR® mit rotierenden Bewegungen das Endokard ab, währenddessen bereits das anatomische Map am Bildschirm erscheint. Auf diese Weise kann die für das Mapping benötigte Zeit deutlich reduziert werden.

Die Advanced Catheter Location (ACL) des CARTO® 3 Systems ermöglicht die Darstellung von bis zu fünf weiteren Kathetern innerhalb des anatomischen Bildes. Zusätzlich zum Magnetfeld wird dabei ein transthorakales niederenergetisches elektrisches Feld angelegt, das durch einen Spannungsgradienten zwischen zwei Elektroden am Körper des Patienten entsteht. Zur räumlichen Darstellung werden drei Elektrodenpaare benötigt, die in drei aufeinander stehenden Ebenen ausgerichtet sind. Die Lage einer Elektrode innerhalb dieses elektrischen Feldes kann durch den jeweiligen Spannungsgradienten an allen drei Achsen gemessen werden. Voraussetzung für die Darstellung beliebiger Diagnostikkatheter ist somit, dass die Katheter an eine Stromquelle angeschlossen sind. Diese Katheter können passiv sehr gut dargestellt werden, allerdings kann man mit ihnen aktiv keine eigenen Bildpunkte aufnehmen.

2.5.1.2.5 CARTOMERGE®

Mit dem CARTO® System und CARTO® 3 System ist es möglich, ein zuvor mit der Kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (CMR) oder der Computertomographie (CT) angefertigtes dreidimensionales Bild vom Herzen mit einem funktionellen Map (Voltage Map/Aktivitäts-Map) und/oder einem anatomischen Map zu fusionieren. Dadurch wird erreicht, dass detaillierte und präzise Informationen über die myokardialen Strukturen aus der CMR/CT auf das Echtzeitbild vom Herzen im Herzkatheterlabor übertragen und zusätzliche funktionelle

Informationen dreidimensional dargestellt werden können. Vergleichbare Kombinationen von dreidimensionaler Bildgebung und Intervention werden in der Radiologie bereits seit Jahren sehr erfolgreich eingesetzt. Computertomographisch gesteuerte Punktionen sind Routine und auch mit der Magnetresonanztomographie (MRT) können heute dank offener Geräte Punktionen durchgeführt werden [92]. Allerdings sind diese „online“ Interventionen, d.h. Interventionen während der Bilddarstellung, wegen der elektromagnetischen Felder im MRT sowohl material- als auch zeitaufwendig und stehen bisher in bestimmten Bereichen wie dem Herzkatheterlabor nur vereinzelt in speziellen Zentren für erste Anwendungen zur Verfügung [93].

Mit dem CARTOMERGE® Image Integration Modul können radiologische Bilder direkt im Elektrophysiologischen Labor/Herzkatheterlabor bearbeitet werden. Diese Daten werden mit den Daten aus dem Funktionsmap übereinander gelegt. Strukturen, die zuvor im CMR/CT auffällig geworden sind, können auf ihre funktionelle Integrität untersucht und dann diagnostisch und/oder therapeutisch angegangen werden.

Diese Methode wird insbesondere bei Vorhofflimmern bereits in verschiedenen Studien untersucht. Hierbei sollen vernarbte Strukturen im linken Vorhof, welche der Entstehungsort für Vorhofflimmern sein können, zunächst im CMR dargestellt und dann vor der Ablation mit dem elektroanatomischen Map fusioniert werden. Bezogen auf das klinische Outcome konnte diese Kombination in der Studie von Caponi et al. 2010 allerdings keinen Vorteil im Vergleich zur rein elektroanatomisch gesteuerten Ablation zeigen [94].

2.5.1.3 Weitere Materialien

Die weiteren verwendeten Materialien (Biopsiezange und Herzmodell) sind identisch mit den zuvor in den Kontrollversuchen eingesetzten.

2.5.2 Versuchsaufbau

Die Versuche werden im Herzkatheterlabor mit Einsatz des CARTO® 3 Systems durchgeführt. Zur Patientensimulation verwendeten wir einen 35 cm x 25 cm x 33 cm großen Wassertank aus Plexiglas, welcher von Biosense Webster bereits für mehrere Versuche mit dem CARTO® 3 System genutzt und uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde.



Abbildung 19:

Wassertank aus Plexiglas. An den beiden Längsseiten sind jeweils drei schwarze Patches angebracht, die den drei Klebepatches auf der Brust und dem Rücken des Menschen entsprechen.

Der Wassertank wird auf den Untersuchungstisch gestellt und das Locator Pad wird, anders als sonst üblich, nicht unter den Tisch, sondern an die linke Seite des Tanks positioniert. Da sich das Herzmodell ebenfalls in einer aufrechten Position befindet, ergibt sich so für den Untersucher keine veränderte Perspektive in der visuellen Darstellung des linken Ventrikels am Bildschirm. An den Längsseiten des Wassertanks befinden sich je drei Patches, die den

Patches auf Brust und Rücken des Menschen nachgebaut sind. Hier werden die Elektroden angeschlossen.

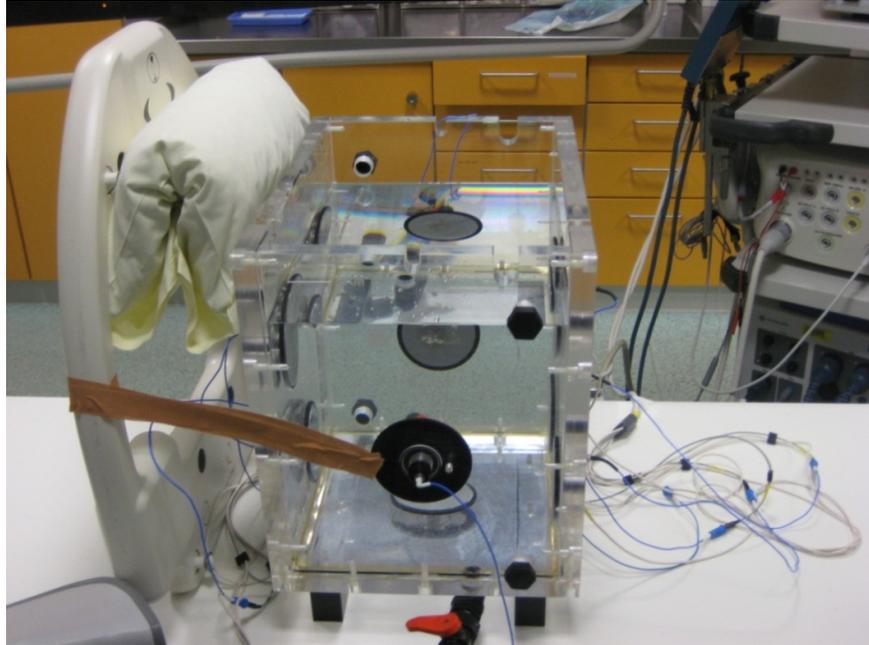


Abbildung 20:

Anschluss des CARTO[®]3 Systems: Über die an die Pads gelöteten Kabel wird das CARTO[®]3 System angeschlossen. Das Locator-Pad wird mit Tape sicher an der linken Seite des Wassertanks befestigt und simuliert so die Lage unter dem Herzmodell/dem Patienten.

Der Wassertank wird bis zur Markierungslinie mit Wasser gefüllt, um das innere Milieu des Patienten zu simulieren und ein magnetisches und elektrisches Feld im Inneren des Wassertanks aufzubauen. Eine bessere elektrische Leitfähigkeit wird durch Zugabe von etwas Kochsalz erreicht. Das Herzmodell wird in die Mitte des Wassertanks gestellt und mit den Saugnäpfen am Boden fixiert. Es wird so gedreht, dass die Spitze des linken Ventrikels analog der Lage im menschlichen Körper vom Untersucher weg zeigt und dem Untersucher somit das gewohnte Bild des Herzens präsentiert wird, was die Orientierung erleichtern soll.



Abbildung 21:

Position des Herzmodells im Wassertank. Wichtig ist, dass das Herzmodell im Mittelpunkt des elektromagnetischen Feldes steht und dass das Wasser bis über die oberen Patches eingefüllt wird. Das Modell kann einfach und sicher mit den Saugnäpfen am Boden des Wassertanks befestigt werden.

2.5.3 Versuchsdurchführung

Zunächst wird ein intrakardiales Mapping vom linken Ventrikel mit Hilfe eines konventionellen NAVISTAR® Katheters durchgeführt. Mehrere Punkte werden durch die Rotation entlang der inneren Herzwände vom NAVISTAR® erfasst, erkannt und als Bildpunkte am Bildschirm wiedergegeben. Die Punkte werden zu Flächen miteinander verbunden, so dass sich innerhalb kürzester Zeit die Kontur des linken Ventrikels dreidimensional darstellt.

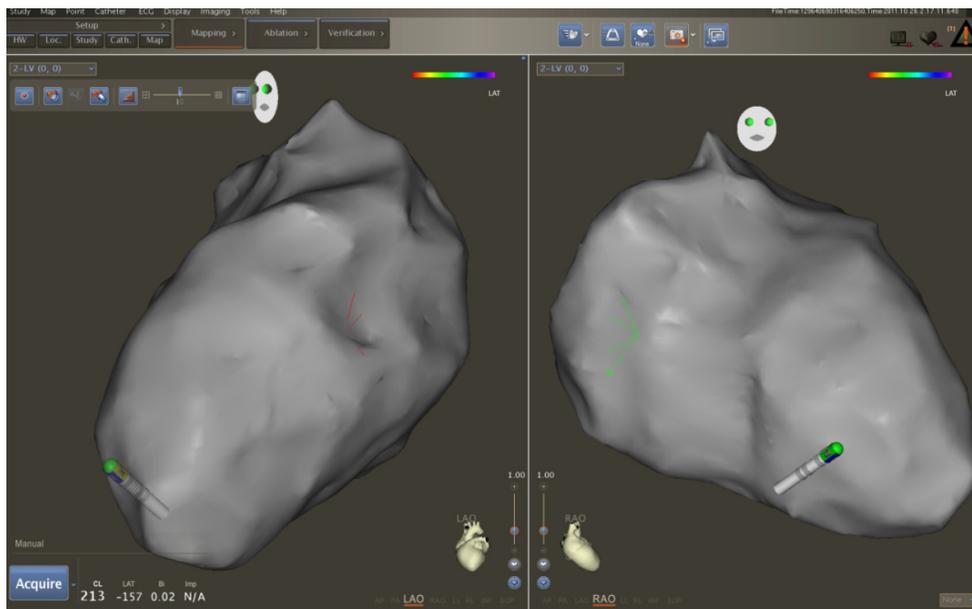


Abbildung 22:

Anatomisches Map des linken Ventrikels des Herzmodells. Grün dargestellt ist die Spitze des NAVISTAR®. Zur Orientierung im Raum dient das weiße Gesicht mit den grünen Augen im oberen Teil des Bildes, das kleine Herz unten in der Mitte des Bildes sowie die Beschriftung des Blickwinkels LAO (left anterior oblique) und RAO (right anterior oblique). Dadurch kann der Untersucher leicht erkennen, aus welcher Perspektive er auf den linken Ventrikel schaut.

Linkes Bild: Blick von schräg links auf den anterioren Teil der Lateralwand.

Rechtes Bild: Blick von schräg rechts auf das Ventrikelseptum.

Mit dem NAVISTAR® werden daraufhin acht Punkte farbig markiert, die im Versuch biopsiert werden sollen. Diese repräsentieren mögliche Myokarditislokalisationen im CMR bzw. Low-Voltage Regionen im Voltage-Map. Die Punkte sind identisch mit den Zielpunkten der Kontrollversuche und wurden zuvor mit

wasserfestem Stift von außen am Modell markiert. Der NAVISTAR[®] wird unter Blickkontrolle auf das Modell an jeden Punkt gebracht, danach erfolgt jeweils eine farbige Markierung im anatomischen Map. Die Farbmarkierungen am Bildschirm haben technisch bedingt einen Durchmesser von maximal 4 mm.

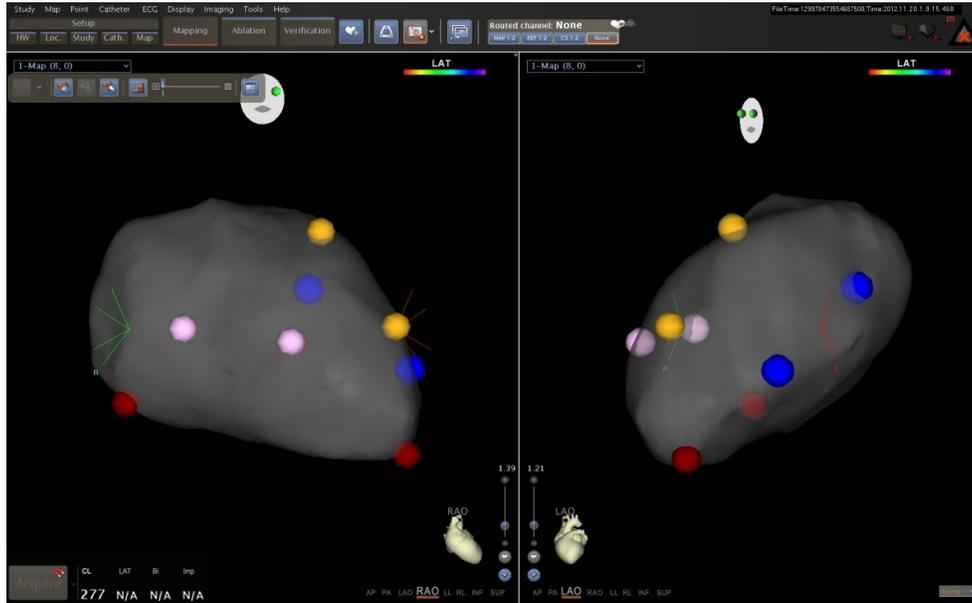


Abbildung 23:

Farbige Markierung der zu biopsierenden Stellen im linken Herzen, welche Myokarditislokalisationen im CMR simulieren sollen. Die septalen Punkte werden rosa, die anterioren gelb, die lateralen blau und die inferioren rot markiert.

Hierauf erfolgt eine Validierung des Systems. Dabei ist es das Ziel, dass jede im CARTO[®] berechnete Entfernung zwischen zwei Punkten mit den am realen Modell gemessenen Werten übereinstimmt. Dies soll gewährleisten, dass die Darstellung der Zielpunkte im CARTO[®] möglichst identisch zu den realen Markierungen am Modell ist. So soll vermieden werden, dass aufgrund einer inkorrekten Darstellung bereits bei der Ansteuerung der Punkte Messfehler entstehen können. Eine geringe Abweichung von bis zu 2 mm wird dabei toleriert.

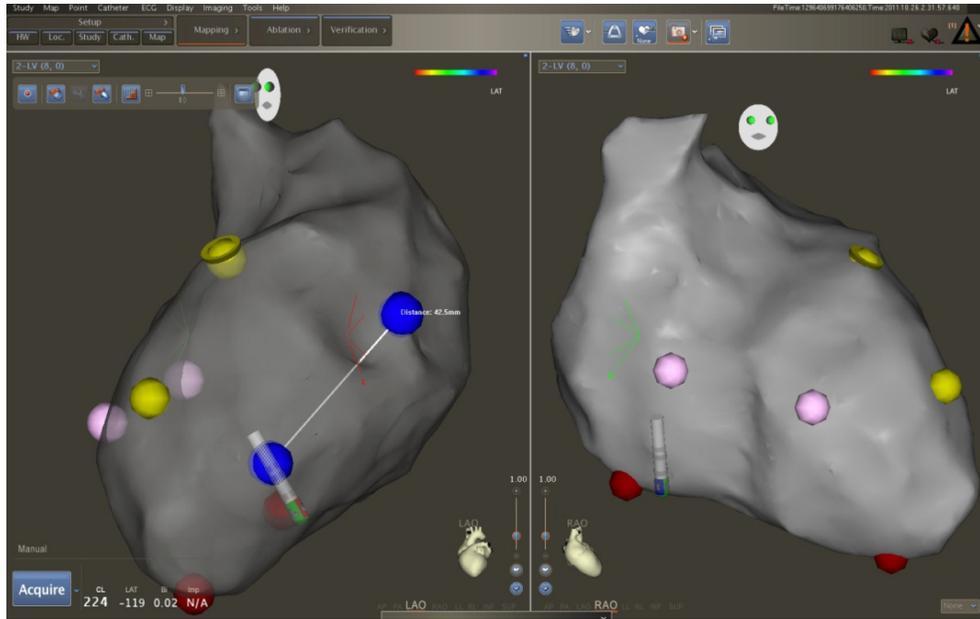


Abbildung 24:

Messung der Entfernung zwischen zwei blauen Punkten. Von Mitte zu Mitte jedes Punktes beträgt die Strecke gerundet 43 mm.

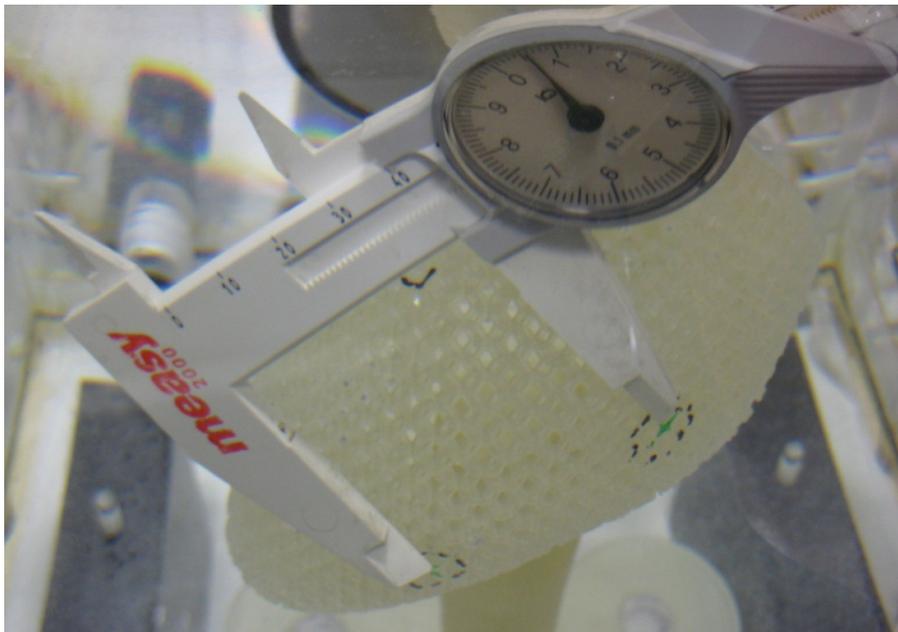


Abbildung 25:

Messung der Entfernung zwischen zwei grünen Markierungen. Die Strecke beträgt gerundet 41 mm.

Der NAVISTAR® kann nun aus dem Ventrikel und dem Wassertank gezogen werden, da er sich für die weitere Darstellung des Diagnostikkatheters nicht im Wasserbad (und somit dem Körper) befinden muss. Die Biopsiezange wird in die steuerbare Schleuse eingeführt und über die Aorta des Herzmodells in den linken Ventrikel vorgeschoben. Die Schleuse ist auf dem Bildschirm sichtbar, da sie an eine Stromquelle angeschlossen ist. Sie kann somit vom Untersucher genau im Raum lokalisiert und zu der gewünschten Position navigiert werden.

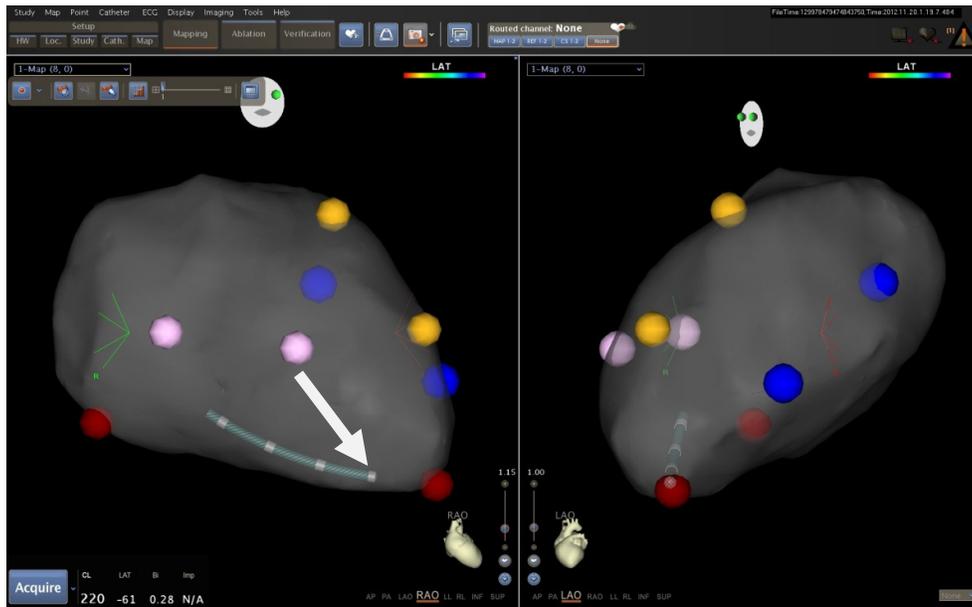


Abbildung 26:

Darstellung der steuerbaren Schleuse am Bildschirm während der Ansteuerung des inferior-apikalen Punktes. Der weiße Pfeil zeigt auf die Spitze der Schleuse. Die Schleuse ist zum Zeitpunkt des Fotos kaum gebogen. Die weißen Ringe stellen die Elektroden dar.

Im nächsten Schritt werden wie zuvor von jeder farblich markierten Stelle möglichst viele Biopsien entnommen. Der Interventionalist hat wieder die Aufgabe, das vom Assistenten jeweils angesagte Wandareal anzusteuern, wobei er nur Sicht auf den Bildschirm hat und nicht auf das Modell. Im Map wird zur Kontrolle parallel die Entfernung der Schleusenspitze zum Zielpunkt gemessen. Auf Kommando öffnet der Assistent das Maul der Biopsiezange, schiebt sie ca. 10 mm vor bis er Kontakt zur Ventrikelwand verspürt und verhakt sich in den Streben der Herzmodellwand.

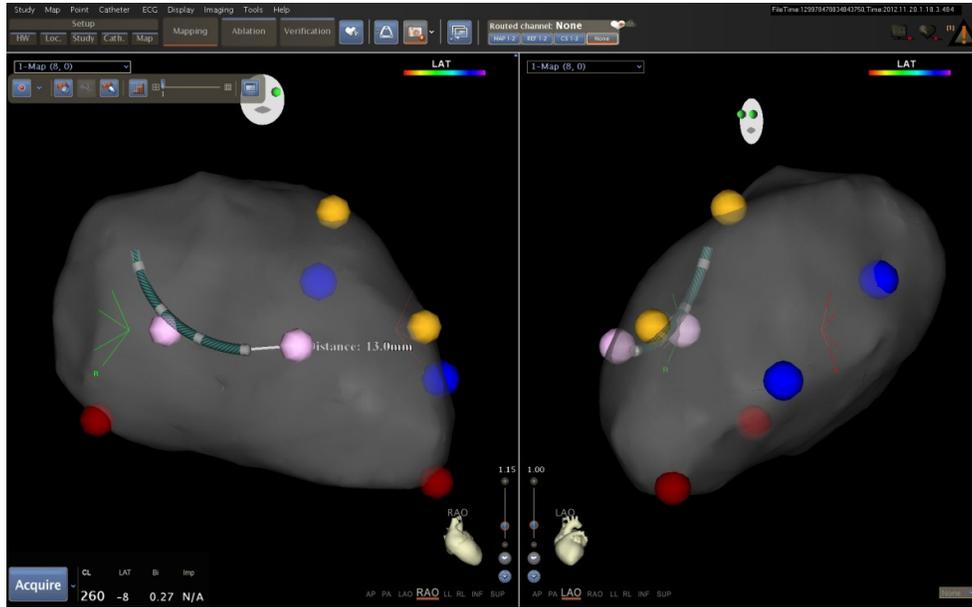


Abbildung 27:

Momentaufnahme mit dem NAVISTAR® bei der Biopsie des septal-apikalen Punktes. Dargestellt wird nur die Spitze der Schleuse, so dass für die Biopsiezange immer ein kleiner Abstand von min. 10 mm zum Zielpunkt gehalten werden sollte. Hier sind es 13 mm Distanz zum Punkt.

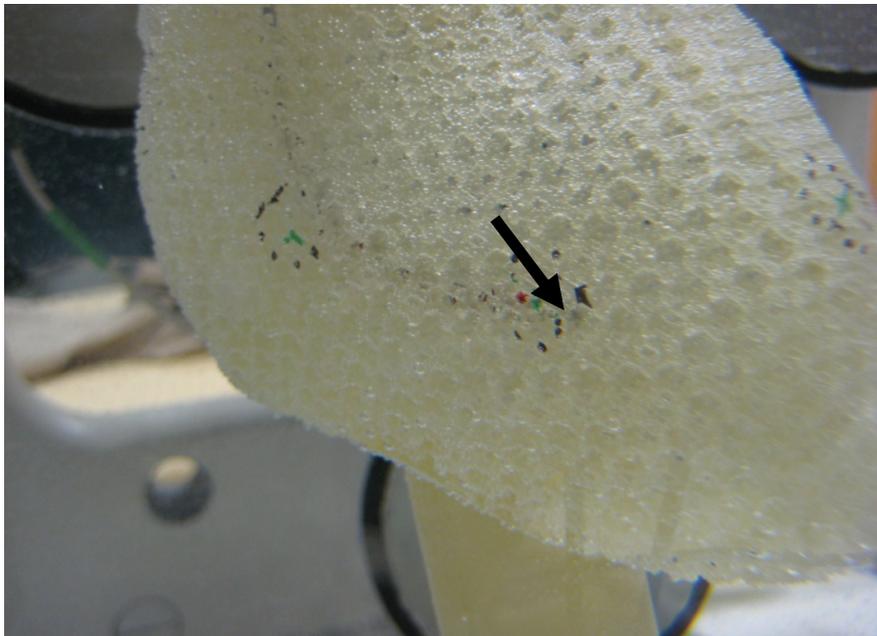


Abbildung 28:

Der schwarze Pfeil zeigt auf die Spitze der Biopsiezange, die sich am Rande des markierten Feldes befindet, so dass diese Biopsie als Treffer zählt. Die Fotografie ist bedingt durch Glas und Wasser etwas unscharf.

Anschließend wird mit der Schieblehre die Entfernung der Biopsiezangenspitze zur markierten Zielfläche analog zum Vorgehen in den Kontrollversuchen gemessen. Diese Werte dienen auch im CARTO[®]-Versuch der Erfolgskontrolle und werden in einer Tabelle notiert. Daraufhin wird die Schleuse mit der Biopsiezange an ihre Ausgangsposition am Aortenbogen gebracht und die nächste Punktion durchgeführt.

2.6 Statistische Auswertung

Es werden Treffer oder Nicht-Treffer bei der Präzisionsmessung unterschieden. Als Treffer werden die Biopsien definiert, die innerhalb des schwarz markierten Bereichs liegen (d.h. ca. 2 mm vom grün markierten Zentrum entfernt). Als Nicht-Treffer werden alle anderen Biopsien definiert, die außerhalb dieses schwarz markierten Bereichs liegen. Die Entfernung zum schwarz markierten Bereich wird in mm angegeben.

Alle Versuchsergebnisse werden in Tabellen in MicrosoftExcel[®] (Microsoft Inc. Redmond, USA) zusammengetragen. Anhand dieser kann eine statistische Auswertung erfolgen, um die Tendenzen der Nicht-Treffer zu erfassen. Dafür werden Mittelwert (M), Median (MD) und Standardabweichung (SD) aller Biopsien einer Lokalisation in einer Versuchsreihe berechnet. Die Treffer gehen mit ein und werden somit doppelt gewertet. Zur visuellen Verdeutlichung wird die Auswertung graphisch als Box-Plot mit der Software GraphPad Prism[®] dargestellt (GraphPad Software Inc. La Jolla, USA).

Auf die graphische Darstellung der anterioren Positionen wird verzichtet, da diese aus technischen Gründen mit keiner der Methoden reproduzierbar angesteuert werden konnten. Insgesamt muss bei der Deutung der Ergebnisse beachtet werden, dass im Kontrollversuch II und dem CARTO[®]-Versuch aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit des Prototyps der steuerbaren Schleuse zu wenig Versuche durchgeführt werden konnten. Aus diesem Grund wird von einer Berechnung einer statistischen Signifikanz abgesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Auswertung der Präzisionsmessungen

3.1.1 Kontrollversuch I

Im Kontrollversuch I wurden vier verschiedene Führungskatheter und zwei unterschiedlich große Biopsiezangen auf ihre Handhabung und somit auf die mit ihnen erreichte Punktionsgenauigkeit bei der Endomyokardbiopsie von verschiedenen Lokalisationen getestet. Als Bildgebung stand freischwenkbare Röntgendurchleuchtung zur Verfügung. Zur Positionierung wurden mindestens zwei Ebenen verwendet (meistens 30° RAO und 45° LAO).

Die Modelleigenschaften erwiesen sich als sehr gut geeignet für die Durchführung der Versuche, so dass die Untersuchung unter realistischen Bedingungen erfolgen konnte. Die mit dem Herzmodell erzeugten Bilder sind von sehr hoher Qualität, reale Durchleuchtungsbilder sind meist unschärfer.

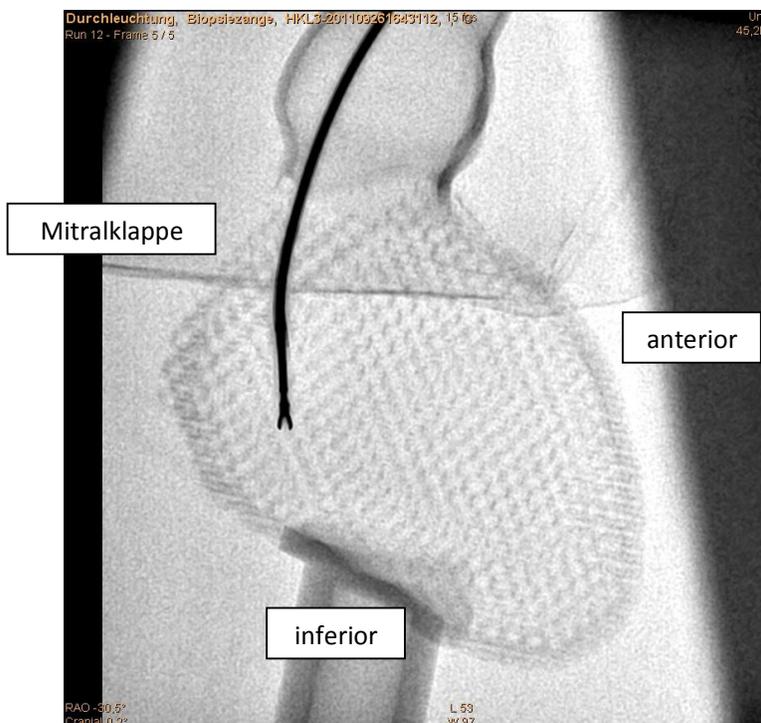


Abbildung 29: Durchleuchtungsbild des Modellherzens. Sichtbar sind der Führungskatheter und die Spitze der Biopsiezange mit geöffnetem Zangenmaul. Der Blick richtet sich hier auf die septale Wand.

Bei jedem Ansteuern eines Punktes wurde die Lage des Führungskatheters mit Röntgendurchleuchtung in mindestens zwei Ebenen überprüft, bevor die Biopsiezange vorgeschoben wurde. Das Vorschieben der Biopsiezange sowie die Biopsie selbst erfolgten ebenfalls unter Durchleuchtung. Das Verhaken in den Streben war sehr einfach und realistisch und wurde durch ein Bild in beiden Ebenen dokumentiert. Die Abmessung des Abstandes zwischen den Mantelteilen der Biopsiezange und dem Mittelpunkt der Zielfläche durch die zweite Person erwies sich durchgängig als sehr gut möglich mit einziger Ausnahme der inferior-basalen Lokalisation, da hier der Ständer des Herzmodells für die Position im Wassertank im CARTO®-Versuch befestigt ist.

3.1.1.1 Führungskatheter JR 4.0 7F

Dieser Führungskatheter wird in vielen Zentren standardmäßig zur Endomyokardbiopsie eingesetzt, weswegen wir ihn in unseren Versuchen sowohl mit der 4,8 Fr Biopsiezange als auch mit der 5,4 Fr Biopsiezange (H.+H. Maslanka) geprüft haben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

In Kombination mit der **5,4 Fr Biopsiezange** ließen sich mit dem JR 4.0 7F Führungskatheter (Medtronic) die inferior-apikale und inferior-basale Position relativ gut ansteuern. Problematisch hierbei ist nur, dass zwar der Führungskatheter alleine oftmals gut an die gewünschte Lokalisation gebracht werden konnte, dann aber durch das Vorschieben der relativ steifen Biopsiezange gestreckt wurde und wieder vom anvisierten Zielort abrutschte.

Die septal-apikale und septal-basale sowie die lateral-basale Position waren nur schlecht ansteuerbar. An die anterior-apikale und anterior-basale sowie die lateral-basale Position konnte der Führungskatheter aufgrund seiner Form nicht vorgeschoben werden. An diesen Lokalisationen wurde von einer Biopsie abgesehen, da auch in der Realität bei einer unkontrollierten Biopsie die Gefahr der Perforation der Herzwand mit konsekutiver Herzbeutelamponade (Major-Komplikation) zu groß ist.

Tabelle 1:

Endomyokardbiopsie mit einer **5,4 Fr Biopsiezange** unter Einsatz der Durchleuchtung und eines **JR 4.0 7F Führungskatheters**. Distanz von der Mitte der Maulteile der Biopsiezange bis zum Mittelpunkt (grün) der schwarz markierten Kreisfläche (in mm).

Lokalisation / Biopsie	anterior apikal	anterior basal	lateral apikal	lateral basal	septal apikal	septal basal	inferior apikal	inferior basal
1	—	—	31	—	30	16	16	9
2	—	—	38	—	38	12	0	10
3	—	—	32	—	45	22	8	0
4	—	—	28	—	31	31	9	9
5	—	—	44	—	37	26	9	7
6	—	—	20	—	30	16	8	14

Durch die Kombination der kleineren und flexibleren **4,8 Fr Biopsiezange** mit dem JR 4.0 7F Diagnostikkatheter konnte dieser besser gehandhabt und die Zielpunkte leichter angesteuert werden (Tabelle 2). Auch stellte sich die Spitze des Führungskatheters dank der dünneren Biopsiezange nicht mehr so stark auf, so dass man vom anvisierten Punkt seltener abrutschte. Damit konnte die septal-basale Position im Herzmodell besser erreicht werden. Bei der lateral-apikalen und septal-apikalen Position gab es auch hier deutliche Schwierigkeiten, die angestrebten Punkte exakt zu erreichen. Weiterhin war es weitgehend unmöglich, die anterior-apikale, die anterior-basale sowie die lateral-basale Lokalisation zu erreichen, so dass auch hier analog zur Realität auf eine Biopsie verzichtet wurde. Auch bei der lateral-apikalen und septal-apikalen Position gab es Schwierigkeiten, in die Nähe der anvisierten Ziele zu kommen.

Tabelle 2:

Endomyokardbiopsie mit einer **4,8 Fr Biopsiezange** unter Einsatz der Durchleuchtung und eines **JR 4.0 7F Führungskatheters**. Distanz von der Mitte der Maulteile der Biopsiezange bis zum Mittelpunkt (grün) der schwarz markierten Kreisfläche (in mm).

Lokalisation / Biopsie	anterior apikal	anterior basal	lateral apikal	lateral basal	septal apikal	septal basal	inferior apikal	inferior basal
1	—	—	29	—	31	5	8	7
2	—	—	28	—	24	6	4	7
3	—	—	38	—	30	5	3	18
4	—	—	33	—	37	8	7	10
5	—	—	27	—	40	6	7	13
6	—	—	30	—	37	12	0	14

3.1.1.2 Führungskatheter AL 1.0 7F

Hierbei wurde nur die 4,8 Fr Biopsiezange eingesetzt, nachdem sich diese im vorherigen Versuch in der Handhabung als deutlich überlegen gezeigt hatte. Mit dem AL 1.0 7F Führungskatheter (Medtronic) konnten die Seitenwände des Herzmodells deutlich besser, wenn auch immer noch nicht gut, erreicht werden. Ein eingeschränkter Bereich in der lateral-apikalen Herzwand war mit diesem Katheter zum ersten Mal realistisch ansteuerbar, der lateral-basale Bereich dagegen nicht. Die septal-basale Position konnte deutlich zielgenauer erreicht werden, die septal-apikale Position dagegen unpräziser. Für die inferioren und anterioren Positionen eignete sich dieser Katheter nicht, da hierbei sehr viel Druck aufgebaut werden müsste, um diese zu erreichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Bei der Biopsie der Seitenwände zeigte sich auch, dass die Orientierung im zweidimensionalen Bild der Durchleuchtung in zwei Ebenen bei der Seitenwand deutlich schwieriger war, da diese bauchiger und großflächiger als die übrigen Herzwände ist und man sich daher beim Anvisieren des Ziels häufiger verschätzte.

Tabelle 3:

Endomyokardbiopsie mit einer **4,8 Fr Biopsiezange** unter Einsatz der Durchleuchtung und eines **AL 1.0 7F Führungskatheters**. Distanz von der Mitte der Maulteile der Biopsiezange bis zum Mittelpunkt (grün) der schwarz markierten Kreisfläche (in mm).

Lokalisation / Biopsie	anterior apikal	anterior basal	lateral apikal	lateral basal	septal apikal	septal basal	inferior apikal	inferior basal
1	—	—	26	—	17	13	—	—
2	—	—	8	—	28	2	—	—
3	—	—	32	—	16	14	—	—
4	—	—	12	—	21	18	—	—
5	—	—	24	—	18	17	—	—
6	—	—	24	—	22	11	—	—

3.1.1.3 Führungskatheter EBU 3.5 7F

Auch der EBU 3.5 7F Führungskatheter (Medtronic) wurde mit der 4,8 Fr Biopsiezange getestet. Es zeigte sich, dass dieser Führungskatheter gut geeignet ist, um die anterioren Positionen zu erreichen. Allerdings verlor der Katheter bereits sehr früh an Stabilität, so dass auf die Biopsie des anterior-basalen Bereichs bereits nach dem zweiten Durchgang verzichtet werden musste. Die lateralen Bereiche des Herzens konnten subjektiv hiermit schon besser erreicht werden, wobei die Ergebnisse der Biopsie trotzdem immer noch ungenau waren. Auch bei der Biopsie der septalen Bereiche ergaben sich nach dem ersten Durchgang durch den Stabilitätsverlust des Führungskatheters vor allem bei der septal-basalen Position Probleme (Ergebnisse in Tabelle 4).

Insgesamt muss man aber sagen, dass das starke Aufstellen des Katheters, welches ein Erreichen der seitlichen Herzwände erst möglich machte, beim schlagenden Herzen sehr kritisch betrachtet werden muss, da es dadurch auch leichter zu einer Perforation der Herzwand käme.

Tabelle 4:

Endomyokardbiopsie mit einer **4,8 Fr Biopsiezange** unter Einsatz der Durchleuchtung und eines **EBU 3.5 7F Führungskatheters**. Distanz von der Mitte der Maulteile der Biopsiezange bis zum Mittelpunkt (grün) der schwarz markierten Kreisfläche (in mm).

Lokalisation / Biopsie	anterior apikal	anterior basal	lateral apikal	lateral basal	septal apikal	septal basal	inferior apikal	inferior basal
1	7	6	40	29	6	8	—	—
2	8	31	5	19	11	18	—	—
3	8	—	29	23	6	24	—	—
4	14	—	33	23	11	21	—	—
5	6	—	24	27	12	24	—	—
6	7	—	16	23	18	22	—	—

3.1.1.4 Führungskatheter MB1 9F (ZUMA)

Zur Überprüfung, ob ein dickerer steiferer Führungskatheter hilfreich wäre, wurde für eine Versuchsreihe ein MB1 9F Führungskatheter ZUMA (Medtronic) zusammen mit einer 5,4 Fr Biopsiezange ausprobiert.

Hiermit konnte einzig die septal-basale Position gut erreicht werden, die inferioren und lateralen Positionen dagegen sehr ungenau. Die anterioren Positionen zu erreichen, war hiermit ebenfalls nicht möglich. Aus diesem Grund wurde nach dem ersten Probedurchgang der Versuch abgebrochen und der Katheter nicht weiter analysiert (s. Tabelle 5).

Tabelle 5:

Endomyokardbiopsie mit einer **5,4 Fr Biopsiezange** unter Einsatz der Durchleuchtung und eines **MB1 9F Führungskatheters**. Distanz von der Mitte der Maulteile der Biopsiezange bis zum Mittelpunkt (grün) der schwarz markierten Kreisfläche (in mm).

Lokalisation / Biopsie	anterior apikal	anterior basal	lateral apikal	lateral basal	septal apikal	septal basal	inferior apikal	inferior basal
1	—	—	26	45	26	9	17	21
2	—	—	—	—	—	—	—	—
3	—	—	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—	—	—

3.1.2 Kontrollversuch II

Im Kontrollversuch II wurde der Prototyp einer steuerbaren Schleuse (Vimecon) mit einer 4,8 Fr Biopsiezange unter Durchleuchtung eingesetzt.

Das Handling der neu entwickelten steuerbaren Schleuse erwies sich teilweise als schwierig. Die Schleusenspitze erreichte zwar einen guten maximalen Krümmungsradius von ca. 90°, nur konnte sie daraus einige Male nicht wieder in ihre Ausgangsposition gebracht werden. Auch verkantete sich die steifere Schleuse im Kunststoffmaterial des Herzens und des simulierten Aortenbogens häufiger als die flexiblen, dünneren Diagnostikkatheter.

Mit der Schleuse konnten die inferior-apikale und inferior-basale sowie die lateral-apikale Position gut erreicht werden. Die septal-apikal und septal-basalen Positionen konnten nicht angesteuert werden. Da die Steuerung der Schleuse nach 12 Biopsien defekt war, konnten weitere Messungen nicht durchgeführt werden.

Tabelle 6:

Endomyokardbiopsie mit einer **4,8 Fr Biopsiezange** unter Einsatz der Durchleuchtung und einer **steuerbaren Schleuse**. Distanz von der Mitte der Maulteile der Biopsiezange bis zum Mittelpunkt (grün) der schwarz markierten Kreisfläche (in mm).

Lokalisation / Biopsie	anterior apikal	anterior basal	lateral apikal	lateral basal	septal apikal	septal basal	inferior apikal	inferior basal
1	—	—	7	20	—	—	6	6
2	—	—	20	13	—	—	6	16
3	—	—	3	19	—	—	9	0
4		—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—	—	—

3.1.3 CARTO®-Versuch

Die mit vier Elektroden markierte, speziell entwickelte Schleuse war sehr gut sichtbar im CARTO® 3 System. Anfängliche Probleme, wie eine nicht ausreichende Abdichtung der Elektroden, welche zu Kurzschlüssen im Stromkreislauf führte, konnten zufriedenstellend gelöst werden. Mit der steuerbaren Schleuse konnte die Biopsiezange nun unter online Navigation an die gewünschte Stelle gebracht werden. Dies ging sehr zügig durch die dreidimensionale Darstellung des Herzens. Anders als in den Kontrollversuchen musste nicht jede neue Positionierung der Schleuse durch Durchleuchtung in zwei Ebenen mittels Schwenken der Röntgenanlage kontrolliert werden.

Die Biopsiezange selbst sah man im CARTO® 3 System allerdings nicht (ggf. ist in der Realität eine kurze Kontrolle mittels Durchleuchtung sinnvoll), daher wurde im Modellversuch ein Sicherheitsabstand von mindestens 10 mm der Schleusenspitze zum Zielpunkt eingehalten und dann erst die Biopsiezange im geöffneten Zustand vorgeschoben. Diese Methode hat sehr gut funktioniert. Hier könnte zusätzlich auch eine Markierung am unteren Ende der Biopsiezange hilfreich sein, die angibt, wann sich die Biopsiezange an der Spitze der Schleuse befindet.

Im Herzmodell verhakten sich die Elektroden der steuerbaren Schleuse öfter beim Einführen im löchrigen Material der Herzwand, da sich die Elektroden im Prototypen noch etwas vom Schlauch abheben.

Ansonsten konnte die Schleuse gut an die gewünschten Positionen gesteuert werden. Vor allem die septalen und inferioren Regionen des Herzens konnten exakt angesteuert werden, ebenso wie der lateral-apikale Bereich. Wenn es eine Abweichung zum Zielpunkt gab, konnte der Interventionalist durch Orientierung am Monitor genau sagen, in welche Richtung die Schleuse vom Zielpunkt abweicht. Dieses stimmte mit der Realität (gemessen durch den Assistenten) sehr gut überein. Durch das Verschieben der Biopsiezange ergaben sich dann meist geringe Abweichungen zur Zielfläche, die im Mittel

aber nicht mehr als 5 mm betrafen. Einzig die anterioren und lateral-basalen Bereiche des Herzens waren wieder nicht gut zu erreichen, bzw. dafür wäre eine noch stabilere Steuerung der Schleuse notwendig gewesen. Auffällig ist, dass es nur zu geringen Schwankungen zwischen den Distanzen der Biopsien einer Lokalisation gekommen ist.

Es konnten insgesamt 15 Biopsien durchgeführt werden, bis die Mechanik der steuerbaren Schleuse defekt war.

Tabelle 7:

Endomyokardbiopsie mit einer **4,8 Fr Biopsiezange** unter Einsatz des **CARTO[®]3 Systems** und der **steuerbaren Schleuse**. Distanz von der Mitte der Maulteile der Biopsiezange bis zum Mittelpunkt (grün) der schwarz markierten Kreisfläche (in mm).

Lokalisation / Biopsie	anterior apikal	anterior basal	lateral apikal	lateral basal	septal apikal	septal basal	inferior apikal	inferior basal
1	5	—	1	12	0	0	9	1
2	—	—	7	—	5	2	8	0
3	—	—	—	—	4	—	7	2
4	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—	—	—

3.2 Statistische Auswertung der Präzisionsmessungen

3.2.1 Kontrollversuch I

3.2.1.1 Führungskatheter JR 4.0 7F

In diesem Versuch mit der 5,4 Fr Biopsiezange gibt es zwei Treffer und 28 Nicht-Treffer.

Tabelle 8:

Auswertung der Punktionsgenauigkeit (in mm) der Endomyokardbiopsie mit einer **5,4 Fr Biopsiezange** und einem **JR 4.0 7F Führungskatheter**. Es werden Mittelwert, Median und Standardabweichung der sechs Versuchsdurchgänge berechnet. Die Treffer sind rot markiert.

Lokalisation / Biopsie	anterior apikal	anterior basal	lateral apikal	lateral basal	septal apikal	septal basal	inferior apikal	inferior basal
1	–	–	31	–	30	16	16	9
2	–	–	38	–	38	12	0	10
3	–	–	32	–	45	22	8	0
4	–	–	28	–	31	31	9	9
5	–	–	44	–	37	26	9	7
6	–	–	20	–	30	16	8	14
Mittelwert	–	–	32	–	35	21	8	8
Median + SD	–	–	31 ± 8	–	34 ± 6	19 ± 7	8 ± 5	9 ± 5

In dem Versuch mit der 4,8 Fr Biopsiezange gibt es einen Treffer und 29 Nicht-Treffer.

Tabelle 9:

Auswertung der Punktionsgenauigkeit (in mm) der Endomyokardbiopsie mit einer **4,8 Fr Biopsiezange** und einem **JR 4.0 7F Führungskatheter**. Es werden Mittelwert, Median und Standardabweichung der sechs Versuchsdurchgänge berechnet. Der Treffer ist rot markiert.

Lokalisation / Biopsie	anterior apikal	anterior basal	lateral apikal	lateral basal	septal apikal	septal basal	inferior apikal	inferior basal
1	–	–	29,0	–	31	5	8	7
2	–	–	28	–	24	6	4	7
3	–	–	38	–	30	5	3	18
4	–	–	33	–	37	8	7	10
5	–	–	27	–	40	6	7	13
6	–	–	30	–	37	12	0	14
Mittelwert	–	–	31	–	33	7	5	11
Median + SD	–	–	30 ± 4	–	34 ± 6	6 ± 3	5 ± 3	12 ± 4

3.2.1.2 Führungskatheter AL 1.0 7F

Es gibt keinen Treffer und 18 Nicht-Treffer.

Tabelle 10:

Auswertung der Punktionsgenauigkeit (in mm) der Endomyokardbiopsie mit einer **4,8 Fr Biopsiezange** und einem **AL 1.0 7F Führungskatheter**. Es werden Mittelwert, Median und Standardabweichung der sechs Versuchsdurchgänge berechnet.

Lokalisation / Biopsie	anterior apikal	anterior basal	lateral apikal	lateral basal	septal apikal	septal basal	inferior apikal	inferior basal
1	—	—	26	—	17	13	—	—
2	—	—	8	—	18	2	—	—
3	—	—	32	—	16	14	—	—
4	—	—	12	—	21	18	—	—
5	—	—	24	—	18	17	—	—
6	—	—	24	—	22	11	—	—
Mittelwert	—	—	21	—	19	12	—	—
Median + SD	—	—	24 ± 9	—	18 ± 2	14 ± 6	—	—

3.2.1.3 Führungskatheter EBU 3.5 7F

Es gibt keinen Treffer und 32 Nicht-Treffer.

Tabelle 11:

Auswertung der Punktionsgenauigkeit (in mm) der Endomyokardbiopsie mit einer **4,8 Fr Biopsiezange** und einem **EBU 3.5 7F Führungskatheter**. Es werden Mittelwert, Median und Standardabweichung der sechs Versuchsdurchgänge berechnet.

Lokalisation / Biopsie	anterior apikal	anterior basal	lateral apikal	lateral basal	septal apikal	septal basal	inferior apikal	inferior basal
1	7	6	40	29	6	8	—	—
2	8	31	5	19	11	18	—	—
3	8	—	29	23	6	24	—	—
4	14	—	33	23	11	21	—	—
5	6	—	24	27	12	24	—	—
6	7	—	16	23	18	22	—	—
Mittelwert	8	19	25	24	11	19	—	—
Median + SD	8 ± 3	19 ± 18	27 ± 13	23 ± 4	11 ± 5	22 ± 6	—	—

3.2.2 Kontrollversuch II

Es gibt einen Treffer und 11 Nicht-Treffer.

Tabelle 12:

Auswertung der Punktionsgenauigkeit (in mm) der Endomyokardbiopsie mit einer **4,8 Fr Biopsiezange** und der **steuerbaren Schleuse**. Es werden Mittelwert, Median und Standardabweichung der sechs Versuchsdurchgänge berechnet. Der Treffer ist rot markiert.

Lokalisation / Biopsie	anterior apikal	anterior basal	lateral apikal	lateral basal	septal apikal	septal basal	inferior apikal	inferior basal
1	—	—	7	20	—	—	6	6
2	—	—	20	13	—	—	6	16
3	—	—	3	19	—	—	9	0
4	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—	—	—
Mittelwert	—	—	10	17	—	—	7	7
Median + SD	—	—	7 ± 9	19 ± 4	—	—	6 ± 2	6 ± 8

3.2.3 CARTO®-Versuch

Im CARTO®-Versuch gibt es drei Treffer und 12 Nicht-Treffer.

Tabelle 13:

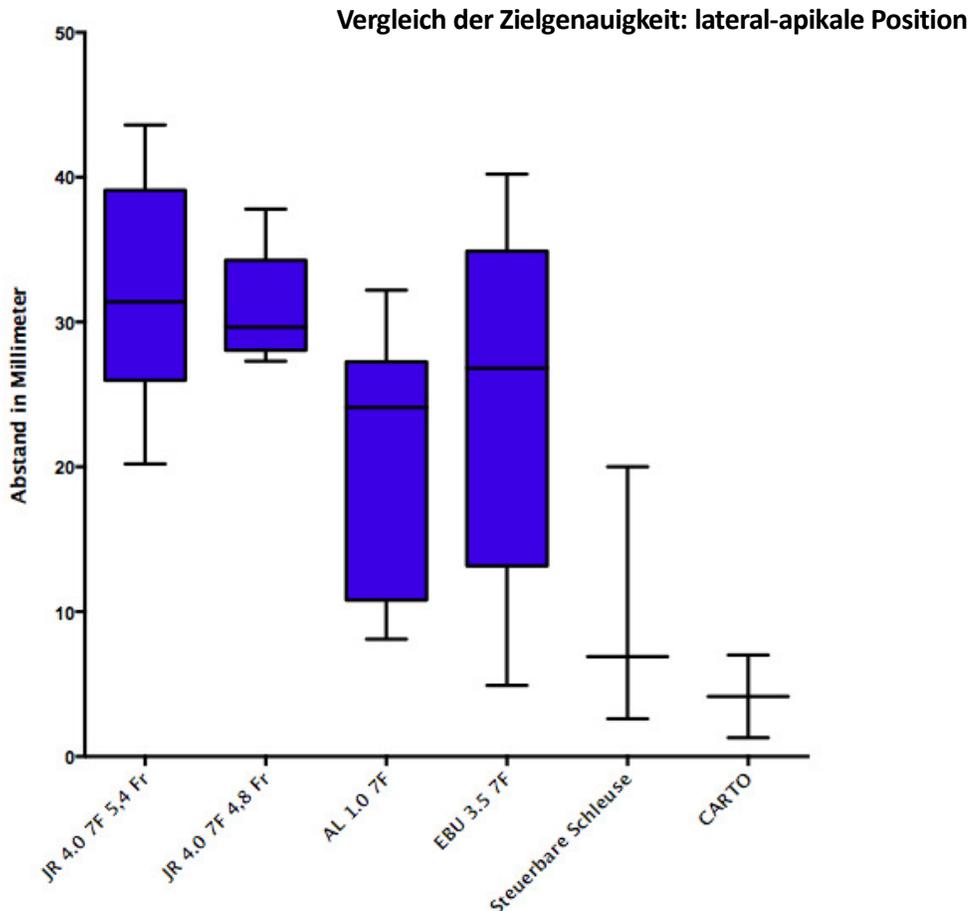
Auswertung der Punktionsgenauigkeit (in mm) der Endomyokardbiopsie mit einer **4,8 Fr Biopsiezange** und der **steuerbaren Schleuse** sowie dem **CARTO® 3 System**. Es werden Mittelwert, Median und Standardabweichung der sechs Versuchsdurchgänge berechnet. Die Treffer sind rot markiert.

Lokalisation / Biopsie	anterior apikal	anterior basal	lateral apikal	lateral basal	septal apikal	septal basal	inferior apikal	inferior basal
1	5	—	1	12	0	0	9	1
2	—	—	7	—	5	2	8	0
3	—	—	—	—	4	—	7	2
4	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—	—	—
Mittelwert	—	—	4	—	3	1	8	1
Median + SD	—	—	4 ± 4	—	4 ± 3	1 ± 1	8 ± 1	1 ± 1

3.3 Graphische Darstellung der Erreichbarkeit der Wandareale

Diagramm 1:

Box-Plot der lateral-apikalen Biopsien. Die Ergebnisse der Statistik der Führungskatheter beruhen jeweils auf sechs Messwerten, die der steuerbaren Schleuse auf drei Messwerten und die des CARTO[®]-Versuchs auf zwei Messwerten.



Mit dem JR 4.0 7F Führungskatheter kann die lateral apikale Position sowohl mit der 5,4 Fr Zange (Mittwert $M = 32$ mm, Median $MD = 31 \pm$ Standardabweichung 8 mm) als auch mit der 4,8 Fr Zange nicht genau erreicht werden, wobei die Standardabweichung mit der 4,8 Fr Zange geringer ist ($M = 31$ mm, $MD = 30$ mm \pm 4 mm). Der AL 1.0 7F Führungskatheter weist von den konventionellen Kathetern die besten Werte im Mittel auf, wenn auch mit einer größeren Standardabweichung ($M = 21$ mm, $MD = 24$ mm \pm 9 mm). Der EBU 3.5 7F

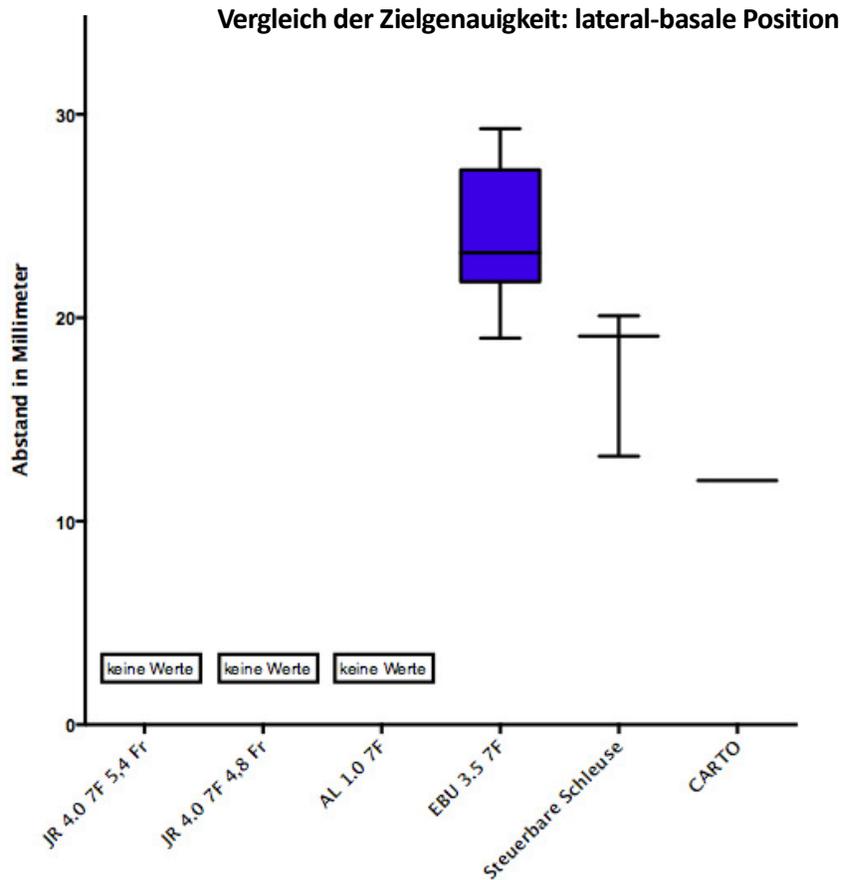
Führungskatheter erreicht wiederum etwas schlechtere Werte ($M = 25 \text{ mm}$, $MD = 27 \text{ mm} \pm 13 \text{ mm}$).

Mit der steuerbaren Schleuse kann recht genau die lateral-apikale Position biopsiert werden ($M = 10 \text{ mm}$, $MD = 7 \text{ mm} \pm 9 \text{ mm}$). Es konnten aus technischen Gründen nur drei Werte gesammelt werden.

Im CARTO[®]-Versuch kann die steuerbare Schleuse zielsicher platziert werden ($M = 4 \text{ mm}$, $MD = 4 \text{ mm} \pm 4 \text{ mm}$). Auch hier war aus technischen Gründen nur eine eingeschränkte Anzahl an Biopsien möglich.

Diagramm 2:

Box-Plot der lateral-basalen Biopsien. Die Ergebnisse der Statistik der Führungskatheter beruhen jeweils auf sechs Messwerten, die der steuerbaren Schleuse auf drei Messwerten und die des CARTO[®]-Versuchs auf einem Messwert. Mit den Führungskathetern JR 4.0 7F und AL 1.0 7F war dieser Bereich nicht zu erreichen, daher gibt es hier keine Werte.



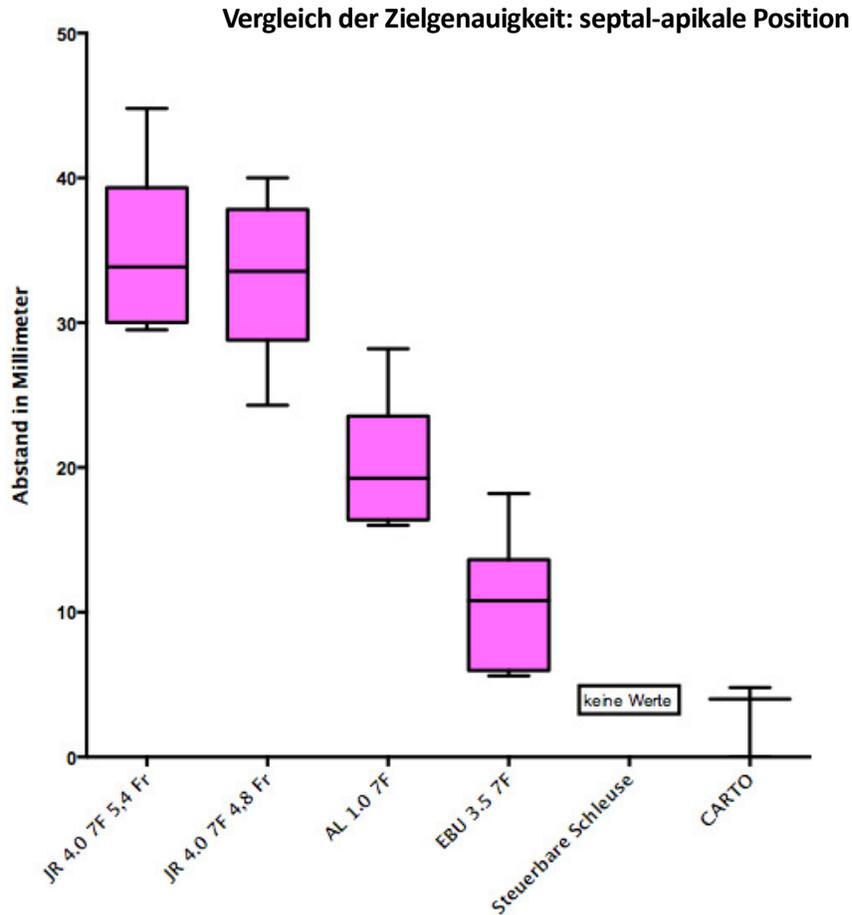
Allein mit dem EBU 3.5 7F Führungskatheter kann die lateral-apikale Position von allen konventionellen Kathetern erreicht werden, wenn auch ungenau (M = 24 mm, MD = 23 mm ± 4 mm).

Mit der steuerbaren Schleuse sind etwas präzisere Biopsien möglich (M = 18 mm, MD = 19 mm ± 4 mm).

Im CARTO[®]-Versuch wird diese Position nicht weiter angesteuert, da die Mechanik der Prototypen dafür noch nicht stabil genug ist.

Diagramm 3:

Box-Plot der septal-apikalen Biopsien. Die Ergebnisse der Statistik der Führungskatheter beruhen jeweils auf sechs Messwerten und die des CARTO[®]-Versuchs auf drei Messwerten. Mit der steuerbaren Schleuse war dieser Bereich nicht zu erreichen.

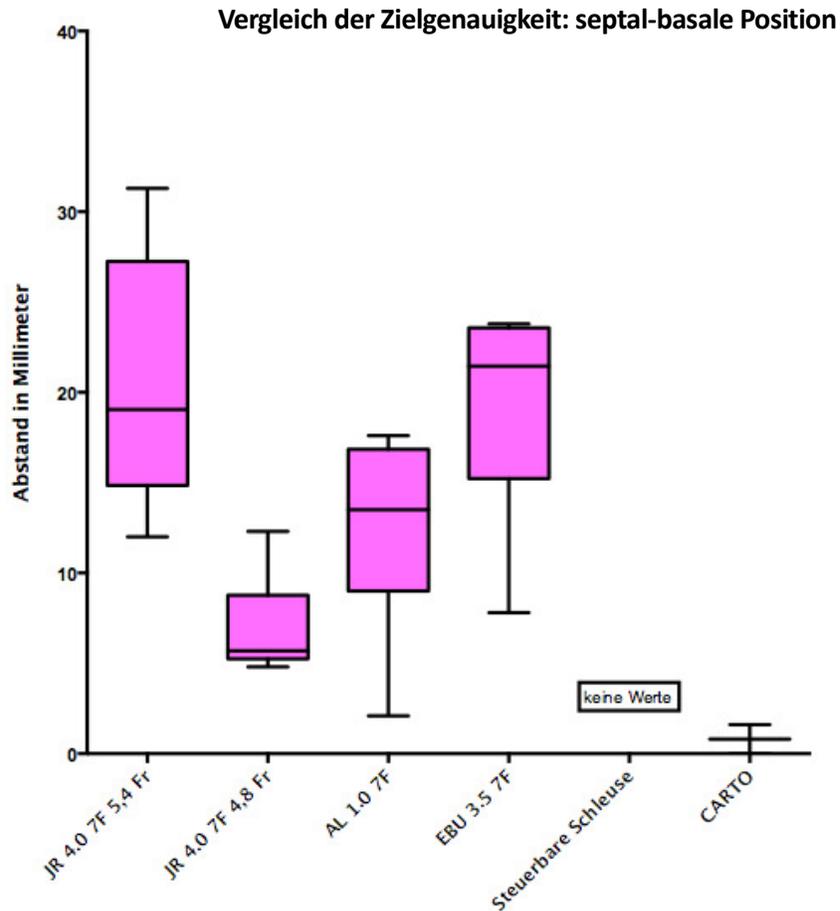


Der JR 4.0 7F Führungskatheter erreicht mit beiden Biopsiezangen die septal-apikale Position ähnlich ungenau (5,4 Fr Zange: M = 35 mm, MD = 34 mm ± 6 mm vs. 4,8 Fr Zange: M = 33 mm, MD = 34 mm ± 6 mm). Mit dem AL 1.0 7F Führungskatheter können etwas bessere Ergebnisse erreicht werden (M = 19 mm, MD = 18 mm ± 2 mm). Mit dem EBU 3.5 7F Führungskatheter kann recht genau biopsiert werden (M = 11 mm, MD = 11 mm ± 5 mm).

Im CARTO[®]-Versuch kann die Position sehr genau angesteuert werden (M = 3 mm, MD = 4 mm ± 3 mm).

Diagramm 4:

Box-Plot der septal-basalen Biopsien. Die Ergebnisse der Statistik der Führungskatheter beruhen jeweils auf sechs Messwerten und die des CARTO®-Versuchs auf zwei Messwerten. Mit der steuerbaren Schleuse war dieser Bereich nicht zu erreichen.

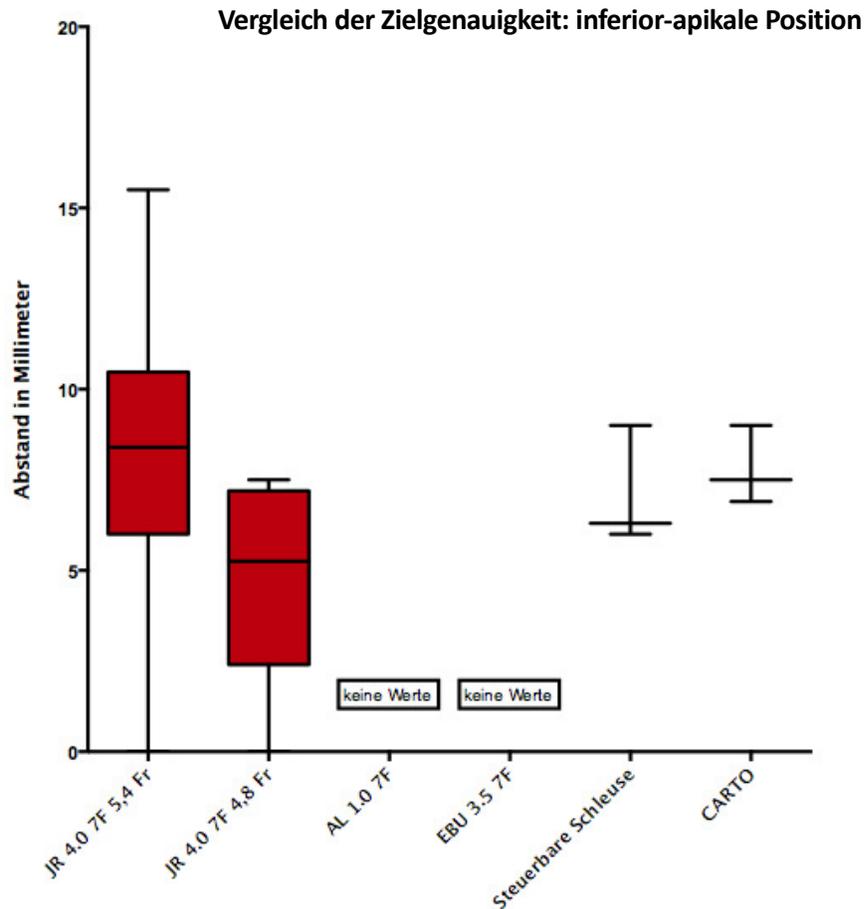


Mit dem JR 4.0 7F Führungskatheter mit der 5,4 Fr Biopsiezange kann die septal-basale Position relativ schlecht erreicht werden (M = 21 mm, MD = 19 mm ± 7 mm). Diese Werte können durch den Einsatz der 4,8 Fr Biopsiezange deutlich verbessert werden (M = 7 mm, MD = 6 mm ± 3 mm). Der AL 1.0 7F Führungskatheter kann mittlere Genauigkeitswerte vorweisen (M = 12 mm, MD = 14 mm ± 6 mm), der EBU 3.5 7F Führungskatheter wiederum schlechtere (M = 19 mm, MD = 22 mm ± 6 mm).

Im CARTO®-Versuch konnte die Position zweimal sehr genau biopsiert werden (M = 1 mm, MD = 1 mm ± 1 mm).

Diagramm 5:

Box-Plot der inferior-apikalen Biopsien. Die Ergebnisse der Statistik der Führungskatheter beruhen jeweils auf sechs Messwerten, die der steuerbaren Schleuse und die des CARTO®-Versuchs auf drei Messwerten. Mit den Führungskatheter AL 1.0 7F und EBU 3.5 7F waren diese Lokalisationen nicht zu erreichen.



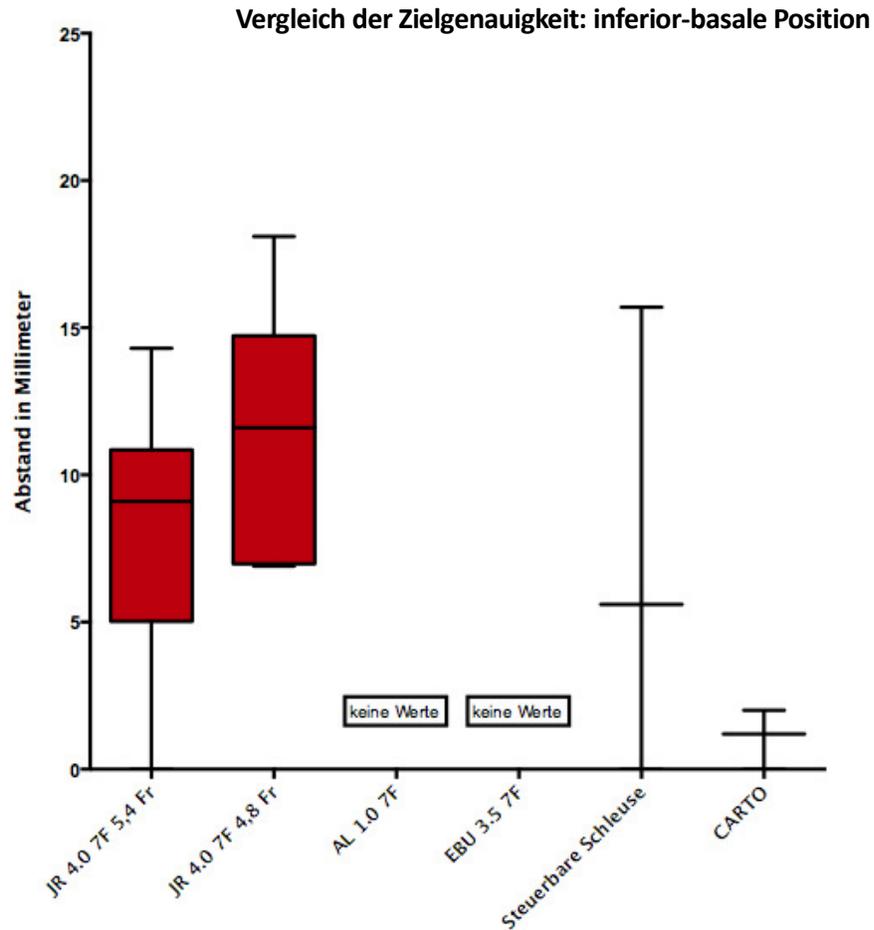
Die inferior-apikale Position kann mit dem JR 4.0 7F Führungskatheter und der 5,4 Fr Zange gut angesteuert werden (M = 8 mm, MD = 8 mm ± 5 mm), deutlich besser sogar noch mit der 4,8 Fr Zange (M = 5 mm, MD = 5 mm ± 3 mm).

Mit der steuerbaren Schleuse ist eine ähnlich gute Ansteuerung mit kleinerer Standardabweichung möglich (M = 7 mm, MD = 6 mm ± 2 mm).

Im CARTO®-Versuch kann die Position fast genauso gut erreicht werden (M = 8 mm, MD = 8 mm ± 1 mm).

Diagramm 6:

Box-Plot der inferior-basalen Biopsien. Die Ergebnisse der Statistik der Führungskatheter beruhen jeweils auf sechs Messwerten, die der steuerbaren Schleuse und die des CARTO®-Versuchs auf drei Messwerten. Mit den Führungskatheter AL 1.0 7F und EBU 3.5 7F waren diese Lokalisationen nicht zu erreichen.



Der JR 4.0 7F Führungskatheter und die 5,4 Fr Zange ermöglichen eine korrekte Biopsie (M = 8 mm, MD = 9 mm ± 5 mm). Mit der 4,8 Fr Zange sind die Ergebnisse etwas schlechter (M= 12 mm, MD = 12 mm ± 4 mm).

Die steuerbare Schleuse erreicht an der inferior-basalen Zielgend aufgrund eines Ausreißers nur mittelmäßige Werte (M = 7 mm, MD = 6 mm ± 8 mm).

Im CARTO®-Versuch kann die Schleuse sehr zielgenau platziert werden (M = 1 mm, MD = 1 mm ± 1 mm).

4. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

4.1 Erreichbarkeit der Wandareale

Aus den Ergebnissen ergeben sich folgende Schlussfolgerungen bezüglich der Erreichbarkeit der einzelnen Wandareale mit den drei Biopsiemethoden:

- Anteriore Positionen

Diese Herzwand ist insgesamt sehr schwierig zu erreichen. Bei der Standardtechnik ist der EBU 3.5 7F Führungskatheter den anderen deutlich überlegen, wobei die Stabilität dieses Katheters jedoch sehr schnell nachlässt. Zudem ist dabei viel Kraft nötig, was gefährlich für eine Biopsie wäre. Der anterior-apikale ist dabei leichter als der anterior-basale Bereich zu biopsieren (Mittelwert M = 8 mm, Median MD = 8 mm \pm Standardabweichung SD 3 mm). Die anteriore Wand kann mit der steuerbaren Schleuse weder im Kontrollversuch, noch im CARTO[®]-Versuch angesteuert werden.

- Laterale Positionen

Die lateralen Bereiche erweisen sich mit der Standardtechnik als besonders schwierig zu biopsieren; sie können höchstens im apikalen Bereich mit dem AL 1.0 7F Führungskatheter erreicht werden, wenn auch nicht zielgenau und mit einer großen Standardabweichung (M = 21 mm, MD = 24 mm \pm 9 mm).

Hingegen kann mit der steuerbaren Schleuse im Kontrollversuch II die lateral-apikale Position sicher angesteuert werden (M = 10 mm, MD = 7 mm \pm 9 mm). Am zielgenauesten kann im CARTO[®]-Versuch die lateral-apikale Position (M = 4 mm, MD = 4 mm \pm 4 mm) erreicht werden. Das Ansteuern der lateral-basalen Position ist theoretisch ebenfalls möglich, beansprucht aber die Mechanik der Schleuse deutlich mehr und wurde daher zur Schonung des Prototyps der Schleuse vermieden.

- Septale Positionen

Die septal-basalen Bereiche des Ventrikels können mit der Standardtechnik am sichersten durch den JR 4.0 7F Führungskatheter mit einer 4,8 Fr Biopsiezange erreicht werden (M = 7 mm, MD = 6 mm ± 3 mm). Der EBU 3.5 7F Führungskatheter ermöglicht die Biopsie im septal-apikalen Myokard (M = 11 mm, MD = 11 mm ± 5 mm).

Im Kontrollversuch II sind mit der steuerbaren Schleuse keine reproduzierbaren Biopsien der septalen Wand möglich. Im CARTO[®]-Versuch hingegen können beide Bereiche sicher biopsiert werden (apikal: M = 3 mm, MD = 4 mm ± 3 mm und basal: M = 1 mm, MD = 1 mm ± 1 mm).

- Inferiore Positionen

Die inferior-apikale Herzgend kann in der Standardtechnik genau durch den JR 4.0 7F Führungskatheter in Kombination mit einer 4,8 Fr Biopsiezange biopsiert werden (M = 5 mm, MD = 5 mm ± 3 mm). Der inferior-basale Bereich kann einzig mit dem JR 4.0 7F Führungskatheter und einer 5,4 Fr Biopsiezange erreicht werden (M = 8 mm, MD = 9 mm ± 5 mm).

Mit der steuerbaren Schleuse werden im Kontrollversuch beide inferioren Positionen sicher biopsiert (apikal: M = 7 mm, MD = 6 mm ± 2 mm und basal: M = 7 mm, MD = 6 mm ± 8 mm). Allein im CARTO[®]-Versuch weist die inferior-apikale Position im Vergleich zu den Ergebnissen der Kontrollversuche minimal schlechtere Werte auf (M = 8 mm, MD = 8 mm ± 1 mm), wenn auch nur mit einer relativ geringen Differenz. Die inferior-basale Biopsie ist im CARTO[®]-Versuch ist mit Abstand am sichersten (M = 1 mm, MD = 1 mm ± 1 mm) und erreicht damit zusammen mit der septal-basalen Biopsie die zielgenauesten Werte aller durchgeführten Versuche.

4.2 Präzision der verschiedenen Biopsietechniken

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Genauigkeit der konventionellen Endomyokardbiopsie unter Durchleuchtung und dem Einsatz von konventionellen Führungskathetern im Modellversuch in fast allen Biopsiearealen niedrig ist. Pro 48 Biopsien, die mit einem Führungskatheter durchgeführt werden, liegt die Trefferquote (Biopsie innerhalb des markierten Areals) im Schnitt bei einem Treffer. Auch in der statistischen Auswertung unterliegt die Biopsie mit konventionellen Kathetern in fast allen Bereichen der Biopsie mit der steuerbaren Schleuse im CARTO[®]-Versuch. Keiner der untersuchten Führungskatheter eignet sich für die Biopsie aller Areale des Herzens.

Der Einsatz der steuerbaren Schleuse als neuen Zugangsweg unter Beibehalt der konventionellen Bildgebung kann die Genauigkeit der linksventrikulären Endomyokardbiopsie im Modell etwas verbessern. Im Kontrollversuch können aufgrund von mechanischen Problemen aktuell aber nur vier der acht Punkte gut anvisiert werden.

Die Modellversuche zeigen, dass durch den Einsatz der CARTO[®] 3 Bildgebung in Kombination mit der Verwendung einer navigierbaren steuerbaren Schleuse die Genauigkeit der linksventrikulären Endomyokardbiopsie im Modellversuch verbessert werden kann. In diesem Versuch konnten insgesamt mehr Treffer erzielt werden, als im Kontrollversuch I (drei Treffer bei 15 Biopsien vs. Gemittelt ein Treffer bei 48 Biopsien). Auch die statistische Auswertung zeigt, dass die Biopsien im CARTO[®]-Versuch bei fast allen Herzwandlokalisationen die geringste Distanz zum Zielbereich haben.

5. Diskussion

5.1 Verbesserung der Sensitivität der Endomyokardbiopsie

5.1.1 Einsatz der CMR-Bildgebung

Der Einsatz der Kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (CMR) zur gezielten Endomyokardbiopsie erscheint eine vielversprechende Möglichkeit zur Erhöhung der Sensitivität der Methode durch Reduzierung des „sampling error“. Mahrholdt et al. zeigten 2004 in einer kleinen Studie, dass eine gezielte Biopsie aus einem Gebiet, das sich in räumlicher Nähe zu einer subepikardialen Kontrastmittelanreicherung befindet, die Wahrscheinlichkeit erhöht, einen positiven Nachweis einer Myokarditis zu erlangen [41]. Yilmaz et al. kamen 2010 zu einem widersprüchlichen Ergebnis in einer größeren Studie [84]. Die hier bevorzugte Biopsie aus Regionen mit late enhancement konnte die Anzahl an positiven Myokarditidiagnosen nicht erhöhen.

Allerdings werden heute zwei weitere Sequenzen zur Myokarditislokalisation im CMR empfohlen (siehe Diagnostik: global relative enhancement und Ödemsequenz). Diese standen während der Studie von Yilmaz et al. temporär nicht zur Verfügung, so dass ausschließlich das late gadolinium enhancement eingesetzt werden konnte. Daher muss in weiteren Studien untersucht werden, ob eine CRT gesteuerte Endomyokardbiopsie unter Einsatz aller drei Sequenzen nicht doch von Nutzen sein kann.

Da die Lagekontrolle der Biopsiezange bei der konventionellen Endomyokardbiopsie nur durch Fluoreszenz in zwei Ebenen erfolgt, können die im CMR auffällig erscheinenden Stellen nicht genau genug lokalisiert und biopsiert werden.

5.1.2 Einsatz des Voltage-Mappings

Parallel zu dieser Arbeit haben Pieroni et al. 2009 in einer klinischen Studie die diagnostische, therapeutische und prognostische Wertigkeit einer mit 3D elektroanatomischem Mapping (EAM) gesteuerten Endomyokardbiopsie in einer kleinen Patientengruppe mit Verdacht auf Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) untersucht [90]. Dabei wurde bei der Hälfte der Patienten eine Myokarditis diagnostiziert, die selektiv den rechten Ventrikel befallen und damit das Krankheitsbild einer ARVC imitieren kann. Hierbei wurden vom rechten Ventrikel mit dem CARTO[®] System jeweils ein elektroanatomisches Map und ein Voltage-Map aufgezeichnet. Die Endomyokardbiopsie erfolgte nun gezielt an den Stellen, die eine niedrige Signalamplitude im Voltage-Map aufwiesen. Dafür wurde die Biopsiezange zunächst in der Schleuse unter Fluoreszenzkontrolle an den NAVISTAR[®] in gewünschter Lokalisation gelegt, bevor dann an dieser Stelle eine Probenentnahme erfolgte. Bei allen Patienten konnte durch die EAM-gesteuerte Endomyokardbiopsie eine Diagnose gestellt werden (15 Patienten ARVC, 15 Patienten aktive Myokarditis), so dass dies eine vielversprechende Möglichkeit darstellt, den „sampling error“ der Endomyokardbiopsie bei fokalen Erkrankungen des rechten Ventrikels wie der ARVC und der Myokarditis zu reduzieren.

Interessant ist nun, in wieweit Abnormalitäten im Voltage-Map des linken und rechten Ventrikels mit histologischen Befunden bei großen Patientenpopulationen mit Verdacht auf Myokarditis und inflammatorischer Kardiomyopathie korrelieren. Weiterhin müsste untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen CMR-Befunden und Abnormalitäten im Voltage-Map gibt und ob der kombinierte Einsatz beider Methoden die Sensitivität der Endomyokardbiopsie stärker erhöht als eine Methode alleine und welche Methode stärker richtungsweisend für eine gezielte Biopsie ist.

5.1.3 Links-, rechts- und biventrikuläre Endomyokardbiopsie

Die diagnostische Wertigkeit der biventrikulären Endomyokardbiopsie bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis und nicht-ischämischer Kardiomyopathie wurde in einer aktuellen Studie von Yilmaz et al. [84] erstmalig im Vergleich zur selektiven LV-EMB und RV-EMB untersucht. Mit der biventrikulären Endomyokardbiopsie konnten diagnostische Ergebnisse (überwiegend Myokarditis, weiterhin Amyloidose, Sarkoidose etc.) in 79,3 % der Fälle (n= 357) erhoben werden, gegenüber einem Wert von 67,3 % (n= 398) bei der univentrikulären Endomyokardbiopsie. Möglich ist, dass die Ergebnisse auf die signifikant höhere Probenanzahl der biventrikulären Endomyokardbiopsie ($11,4 \pm 2,3$ versus $5,7 \pm 1,6$ Proben) zurückgeführt werden können, da dadurch die Sensitivität der Methode gesteigert wird.

Interessant ist weiterhin, dass in der Gruppe der biventrikulären Endomyokardbiopsie eine Myokarditis in 73,4 % der Fälle in Proben aus beiden Ventrikeln histologisch diagnostiziert werden konnte, in 18,7 % der Fälle nur in Proben aus dem linken Ventrikel und in 7,9 % der Fälle nur in Proben aus dem rechten Ventrikel. Daraus kann man schlussfolgern, dass in Fällen, in denen nur ein Ventrikel biopsiert werden soll, es vorzugsweise der linke Ventrikel sein sollte, da so im Vergleich zum rechten Ventrikel weniger Fehldiagnosen in Kauf genommen werden müssten [84].

Diese Arbeit beschränkt sich aus diesen Gründen auf die Präzisierung der linksventrikulären Endomyokardbiopsie, was prinzipiell aber auch auf eine biventrikuläre Endomyokardbiopsie übertragen werden kann.

5.1.4 Analyse der Führungskatheter

Zusammenfassend kann man sagen, dass mit keinem der Führungskatheter alle Lokalisationen genau biopsiert werden können, d.h. es müssen für verschiedene anvisierte Bereiche im Herzen verschiedene Führungskatheter verwendet werden, um möglichst genaue Werte zu erzielen. Insgesamt kann bei dem gezielten Ansteuern mehrerer unterschiedlicher Herzregionen keiner der Führungskatheter eine umfassende Ansteuerungsqualität leisten.

5.1.5 Einsatz einer steuerbaren Schleuse

Die bisherigen Zugangswege zum linken Herzen sind in ihrer Genauigkeit eher unbefriedigend. Aus diesem Grund ließen wir speziell eine Schleuse für den linken Ventrikel konstruieren, welche wir dann für den Einsatz mit dem 3D Mapping-System weiter aufrüsten lassen konnten. Dadurch war es uns möglich, sowohl den Kontrollversuch als auch den CARTO[®]-Versuch mit dem gleichen Schleusentyp durchzuführen.

Der Einsatz der steuerbaren Schleuse alleine konnte die Genauigkeit der Endomyokardbiopsie nur leicht verbessern. Zudem konnten nicht alle Stellen des Herzens damit erreicht werden, da hierfür idealerweise eine bidirektionale Steuerung notwendig gewesen wäre. Möglicherweise lag dies aber auch nur an der Steifigkeit des Herzmodells, welche eine Rotation der Schleuse um die eigene Längsachse nicht gestattete und sich die Schleuse daher nicht suffizient im Ventrikel drehen ließ. Für die anterioren Positionen reichte der Krümmungsradius der Schleuse im Versuch nicht aus. Einschränkend muss man aber sagen, dass es für diese Versuche zunächst ausreichend sein sollte, einen Prototypen zu entwickeln, mit dem die prinzipielle Machbarkeit unserer Überlegungen geprüft werden kann. Für genauere Zielmessungen und statistisch valide Untersuchungen, müssen in einem zweiten Schritt die Instrumente noch weiter entwickelt und verbessert werden.

5.1.6 Einsatz eines 3D Mapping-Systems

Zurzeit ist die biplanare Durchleuchtung bei der Endomyokardbiopsie Standard, da sie in jedem Herzkatheterlabor zur Verfügung steht, in den meisten Fällen ausreichend gute Bilder von der Herzkontur macht und zudem günstig ist. Von Nachteil sind zum einen die Strahlenbelastung für den Patienten und zum anderen die fehlende dritte Dimension im Bild, weswegen eine Kontrolle in der zweiten Ebene bei jeder Neuplatzierung des Katheters und der Biopsiezange notwendig ist. Weiterhin können keine Informationen wie CMR Daten oder Aktivitätsmessungen aus dem Myokard in das Bild integriert werden, sondern müssen durch den Untersucher mit einer gewissen Vorstellungskraft auf das aktuelle Durchleuchtungsbild projiziert werden, was vor allem viel Erfahrung benötigt.

Durch den Einsatz eines 3D Mapping-Systems könnten nun CMR Daten und Mappingdaten kombiniert werden. Bei klinischem Verdacht auf eine Myokarditis und suspekter Kontrastmittelanreicherung und/oder Ödembildung in den verschiedenen CMR-Sequenzen können diese Datensätze eingelesen und im aufgenommenen Map mittels CARTO®-Fusionsbildgebung markiert werden.

Diese myokardialen Bereiche können dann durch den Untersucher gezielt angesteuert und biopsiert werden. Dabei wird die Orientierung im Raum durch die dritte Ebene der Darstellung deutlich erleichtert, so dass der Zielpunkt genauer und schneller erreicht werden kann.

5.1.7 Einsatz der steuerbaren Schleuse und des Mapping-Systems

Die Anwendung eines 3D Mapping-Systems (hier CARTO[®] 3 System) bei der Endomyokardbiopsie ist prinzipiell machbar. In Zusammenarbeit mit der Firma Vimecon aus Herzogenrath konnte eine steuerbare Schleuse entwickelt werden, die gleichzeitig im CARTO[®] 3 System geortet werden kann.

Der kombinierte Einsatz beider Tools ermöglichte im Modellversuch die einfache Identifizierung und präzise Darstellung der zu biopsierenden Stellen im dreidimensionalen Bild. Es war für den Untersucher sehr leicht, eine bestimmte Stelle anzusteuern, da die Orientierung im dreidimensionalen Raum ungleich besser ist als in der biplanaren Röntgendurchleuchtung. Auch die gezielte Biopsie des gewünschten Areals war gut möglich. Die Schleuse zeigte sich als sehr gut darstellbar im Bild und ließ sich in fast allen Fällen leicht an die gewünschte Stelle navigieren.

Auch hier müssen die Werte aber als noch eingeschränkt aussagefähig eingestuft werden, da aktuell jeweils nur maximal drei Versuchsdurchgänge durchgeführt werden konnten. Dennoch zeigen die Ergebnisse eine eindeutige Tendenz in Richtung einer wesentlichen Verbesserung der räumlichen Präzision durch die Kombination aus steuerbarer Schleuse und einem 3D Mapping-System.

5.2 Einsatz der neuen Methodik im Herzkatheterlabor – Erfordernisse an das Herzkatheterlabor und das Personal

In Deutschland und anderen Industrienationen setzt sich der Einsatz von 3D Mapping-Systemen wie dem CARTO® 3 System zur Visualisierung der Herzgeometrie und der elektrischen Aktivität des Herzgewebes in der Elektrophysiologie immer mehr durch, da sich diese Systeme als effizient und sicher erwiesen haben. Sie stehen daher in vielen großen Kliniken zur Verfügung und die ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeiter im Herzkatheterlabor sind im Umgang mit dem Mapping-System meist gut geschult. Auch das Matching von CMR/CT-Bildern mit anatomischen Maps wird bereits erfolgreich durchgeführt.

Da Endomyokardbiopsien vor allem in großen kardiologischen Zentren durchgeführt werden, ist anzunehmen, dass hier in der Regel ein 3D Mapping-System zur Verfügung steht. Eine Erweiterung der Indikation für den Einsatz der Mapping-Systeme auf die Endomyokardbiopsie würde somit keine neuen technischen Erfordernisse mit sich bringen. Für den Einsatz sind zusätzlich die neu entwickelte steuerbare und navigierbare Schleuse sowie eine handelsübliche Cardiobiopsiezange notwendig.

Der Einsatz der steuerbaren Schleuse im linken Ventrikel muss trainiert werden sowie die Biopsie mittels Orientierung im 3D Mapping-System.

5.3 Übertragbarkeit des Modellversuchs auf die Realität

Das Herzmodell wurde sehr realitätsgetreu entworfen, indem die Daten eines menschlichen CMR zur Konstruktion verwendet wurden. Auch die Darstellung im CARTO® 3 System erfolgt durch den besonderen Wandaufbau des Modells so realitätsnah, dass kein relevanter Unterschied zu einem anatomischen Map vom menschlichen Herzen zu sehen ist. Die Oberfläche des Herzmodells verhält sich allerdings etwas anders als die des natürlichen Myokards und Endokards. Einerseits ist sie rauer als das Endokard, andererseits fehlen aber auch die Trabekel und Septen des Myokards. Zudem kam nur ein Herzmodell mit einer Normalkonfiguration zum Einsatz; die Biopsie erschwerende Pathologien wie Klappenfehler oder Aneurysmata wurden bewusst nicht berücksichtigt. Das Modell des linken Ventrikels wurde, bezogen auf die Originaldaten des gesunden Musterherzens, gering vergrößert, da in der Realität auch meist Patienten mit dilatiertem Herzen und somit vergrößertem linken Ventrikel biopsiert werden. Im Gegensatz zur realen Endomyokardbiopsie am schlagenden Herzen, erfolgten die Biopsien im Versuch zur Vereinfachung am nicht-pulsatilen Herzmodell.

Für die Machbarkeitsstudie musste der Versuchsaufbau zunächst möglichst reduziert und vereinfacht werden, um erst einmal zu prüfen, ob eine Schleuse im 3D Mapping-System navigiert werden kann. Da die Versuche erfolgreich waren und das 3D Mapping-System selbst in der Elektrophysiologie bereits seit vielen Jahren erfolgreich genutzt wird, erscheint eine Übertragung der Versuchsergebnisse in die klinische Realität gut möglich.

5.4 Limitation des Modellversuchs

Das Modell ist in einigen Punkten vereinfacht und idealisiert (Position im Wassertank, Wandstruktur etc.). Im Gegensatz zum Herzen ist es ein starres, unflexibles Modell (einzig der Aortenbogen ist aus flexiblem Material) ohne Herzbeziehung. Das Modell ist weiterhin auf den linken Ventrikel reduziert worden, ohne die anderen Kammern und vor allem die Gefäßanatomie weiter zu berücksichtigen. Die Untersuchungen werden nur an einer ausgewählten Ventrikelgeometrie durchgeführt und es erfolgt keine Überprüfung der Genauigkeit der Methode in Abhängigkeit von der Größe und Form des Ventrikels. Die unphysiologische Position des Herzens und der ungewohnte Zugangsweg von oben waren unproblematisch für die Versuche.

5.5 Ausblick

Diese Studie soll eine reine Machbarkeitsstudie darstellen, in der getestet wird, in wie weit der kombinierte Einsatz einer steuerbaren und navigierten Schleuse in einem 3D Mapping-System möglich und erfolgreich ist. In einem nächsten Schritt soll die steuerbare Schleuse insbesondere hinsichtlich der Biokompatibilität weiterentwickelt und in Tierversuchen getestet werden. Wenn sich die Methodik auch hier beweist, eröffnen sich vielfältige Einsatzmöglichkeiten. Zum einen bietet sie Ansätze zur Verbesserung und Evaluation der Myokarditisdiagnostik, zum anderen könnte sie für weitere diagnostische oder interventionelle Zwecke genutzt werden. Die im Rahmen der Arbeit entwickelte navigier- und steuerbare Schleuse (Vimecon) könnte somit auch bei komplexen linksatrialen elektrophysiologischen Interventionen oder kathetergestützten Herzklappeneingriffen zur Erhöhung der Präzision und Sicherheit beitragen.

Weiterhin kann man in späteren Versuchen überprüfen, ob man nicht nur Informationen aus dem CMR, sondern auch aus Aktivitätsmessungen des Myokards in das Bild integriert. Der Nutzen von neuen Methoden wie dem Voltage-Mapping kann auf diese Weise geprüft werden. Falls es ebenfalls eine Korrelation zwischen Myokarditis und dem Low-Voltage im linken Ventrikel analog zum rechten Ventrikel gibt, könnte man dies über gezielte Endomyokardbiopsien belegen. Dafür müsste ein Voltage-Map des linken Ventrikels in einer elektrophysiologischen Untersuchung erstellt werden, um dann anschließend gezielt von auffälligen Stellen eine Biopsie zu entnehmen und histologisch aufbereiten zu lassen. Dieses Vorgehen ist durch Pieroni bereits in ähnlicher Form für den rechten Ventrikel beschrieben [90].

Auf diese Weise könnten bestehende und neue Methoden der Myokarditisdiagnostik untersucht und in ihrer Wertigkeit evaluiert werden. Dadurch könnte die Diskussion über die Bedeutung der CMR in Bezug auf die Sensitivität der Endomyokardbiopsie entscheidend voran gebracht und klare Empfehlungen für den Einsatz der Methode formuliert werden.

6. Zusammenfassung

Die Endomyokardbiopsie gilt nach wie vor als Goldstandard zur Diagnostik von Myokarditiden und Kardiomyopathien, da sie histochemische, histologische und molekularbiologische Analysen ermöglicht, die für eine korrekte Diagnose und Therapie entscheidend sind. Die Methodik hat eine verhältnismäßig geringe Sensitivität und einen niedrigen negativen prädiktiven Wert, da das Myokard derzeit unter Röntgendurchleuchtung biopsiert wird, ohne eine genaue Orientierung im dreidimensionalen Raum oder ein Kenntnis der z.T. diskontinuierlich betroffenen Myokardareale zu haben (sogenannter „sampling error“).

Ziel dieser Studie war es, die Technik der linksventrikulären Endomyokardbiopsie im Modellversuch auf ihr Verbesserungspotenzial hinsichtlich der Punktionsgenauigkeit und Sicherheit zu untersuchen. Dafür wurden in einer dreiar-migen Studie zum einen die invasiv-apparative Ausrüstung und zum anderen die verfügbare Bildgebungsmodalität variiert. Der Kontrollversuch I stellte eine Analyse des aktuellen Standards dar, indem verschiedene konventionelle Führungskatheter für die Biopsie unter Röntgendurchleuchtung zum Einsatz kamen. Der Kontrollversuch II untersuchte, ob mittels einer steuerbaren Schleuse unter konventioneller Bildgebung eine Verbesserung erzielt werden kann. Im CARTO[®]-Versuch wurde sodann die Röntgendurchleuchtung durch ein 3D Mapping-System von Biosense Webster ersetzt, womit erstmalig geprüft werden konnte, ob die Navigation einer steuerbaren Schleuse in einem 3D Mapping-System möglich ist.

Der Kontrollversuch I ergab, dass die Standard-Führungskatheter jeweils nur für die Biopsie bestimmter Herzareale geeignet sind und dass sich keiner der Führungskatheter für alle Bereiche eignet. Insgesamt zeigten die Ergebnisse eine geringe Präzision dieser konventionellen Methode. Im Kontrollversuch II konnten einige der gewünschten Stellen mit der steuerbaren Schleuse zwar korrekter biopsiert werden, aber eine allgemein sichere Ansteuerung aller Positionen war damit noch nicht möglich. Im CARTO[®]-Versuch gelang die bild-

liche Darstellung der steuerbaren Schleuse im 3D Mapping-System sehr gut, die Biopsiezange konnte mit der Schleuse leicht an die gewünschte Stelle navigiert werden.

Die hier vorgelegte Machbarkeitsstudie hat gezeigt, dass der Einsatz einer steuerbaren Schleuse in Kombination mit einem 3D Mapping-System möglich und erfolgversprechend ist. Die Ergebnisse der Biopsien wiesen im CARTO®-Versuch im Mittel eine deutlich geringere Abweichung zur Zielfläche auf, was zu dem Schluss führt, dass mittels der neuentwickelten Technik die Endomyokardbiopsie im Vergleich zum Standardverfahren präziser durchgeführt werden kann. Die Ergebnisse können somit ein wegweisender Schritt sein, die Endomyokardbiopsie sicherer und genauer werden zu lassen, so dass sie ihren Stellenwert als Goldstandard der Myokarditisiagnostik verteidigen kann.

7. Literaturverzeichnis

1. Maisch, B., et al., *Management of patients with suspected (peri-)myocarditis and inflammatory dilated cardiomyopathy*. Herz, 2006. **31**(9): p. 881-90.
2. Kerr, W.W., *Myocarditis*. California state journal of medicine, 1904. **2**(12): p. 369-71.
3. Hickie, J.B. and G.V. Hall, *The cardiomyopathies: a report of fifty cases*. Australasian annals of medicine, 1960. **9**: p. 258-70.
4. Goodwin, J.F., et al., *Clinical aspects of cardiomyopathy*. British medical journal, 1961. **1**(5219): p. 69-79.
5. Pankuweit, S., et al., *[Classification of cardiomyopathies and indication for endomyocardial biopsy revisited]*. Herz, 2009. **34**(1): p. 55-62.
6. Richardson, P., et al., *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**(5): p. 841-2.
7. Pankuweit, S., et al., *Prevalence of viral genome in endomyocardial biopsies from patients with inflammatory heart muscle disease*. Herz, 2000. **25**(3): p. 221-6.
8. Herold, G., *Innere Medizin* 2011, Cologne: Dr. Gerd Herold. 957.
9. Kawai, C., *From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future*. Circulation, 1999. **99**(8): p. 1091-100.
10. Mason, J.W., *Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link*. Cardiovascular research, 2003. **60**(1): p. 5-10.
11. Mason, J.W., M.E. Billingham, and D.R. Ricci, *Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy*. The American journal of cardiology, 1980. **45**(5): p. 1037-44.
12. McCarthy, R.E., 3rd, et al., *Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis*. The New England journal of medicine, 2000. **342**(10): p. 690-5.
13. Kandolf, R., *[Virus etiology of inflammatory cardiomyopathy]*. Deutsche medizinische Wochenschrift, 2004. **129**(41): p. 2187-92.
14. Feldman, A.M. and D. McNamara, *Myocarditis*. The New England journal of medicine, 2000. **343**(19): p. 1388-98.
15. Mason, J.W., et al., *A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators*. The New England journal of medicine, 1995. **333**(5): p. 269-75.

16. D'Ambrosio, A., et al., *The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review*. Heart, 2001. **85**(5): p. 499-504.
17. Kuhl, U., et al., *Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy*. Heart, 1996. **75**(3): p. 295-300.
18. Jin, O., et al., *Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction*. Circulation, 1990. **82**(1): p. 8-16.
19. Weiss, L.M., et al., *Detection of enteroviral RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy and other human cardiac tissues*. The Journal of clinical investigation, 1992. **90**(1): p. 156-9.
20. Fujioka, S., et al., *Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. Journal of the American College of Cardiology, 2000. **36**(6): p. 1920-6.
21. Rey, L., et al., *Detection of enteroviruses ribonucleic acid sequences in endomyocardial tissue from adult patients with chronic dilated cardiomyopathy by a rapid RT-PCR and hybridization assay*. Journal of medical virology, 2001. **64**(2): p. 133-40.
22. Mangin, M., H. Mahrholdt, and U. Sechtem, *[Diagnosis of myocarditis: description and assessment of available methods]*. Deutsche medizinische Wochenschrift, 2006. **131**(21): p. 1228-34.
23. Gravanis, M.B. and N.H. Sternby, *Incidence of myocarditis. A 10-year autopsy study from Malmo, Sweden*. Archives of pathology & laboratory medicine, 1991. **115**(4): p. 390-2.
24. Hauck, A.J., D.L. Kearney, and W.D. Edwards, *Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error*. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic, 1989. **64**(10): p. 1235-45.
25. Herskowitz, A., et al., *Demographic features and prevalence of idiopathic myocarditis in patients undergoing endomyocardial biopsy*. The American journal of cardiology, 1993. **71**(11): p. 982-6.
26. Phillips, M., et al., *Sudden cardiac death in Air Force recruits. A 20-year review*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 1986. **256**(19): p. 2696-9.
27. Schultheiss, H.P., M. Pauschinger, and U. Kuhl, *[Pathogenesis of inflammatory cardiomyopathies]*. Medizinische Klinik, 1998. **93**(4): p. 229-35.
28. Kishimoto, C. and Y. Hiraoka, *Clinical and experimental studies in myocarditis*. Current opinion in cardiology, 1994. **9**(3): p. 349-56.
29. Kuhl, U., et al., *Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction*. Circulation, 2003. **108**(8): p. 945-50.

30. Vignola, P.A., et al., *Lymphocytic myocarditis presenting as unexplained ventricular arrhythmias: diagnosis with endomyocardial biopsy and response to immunosuppression*. Journal of the American College of Cardiology, 1984. **4**(4): p. 812-9.
31. Schultheiss, H.P., U. Kuhl, and L.T. Cooper, *The management of myocarditis*. European heart journal, 2011.
32. Morgera, T., et al., *Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes*. American heart journal, 1992. **124**(2): p. 455-67.
33. Bultmann, B.D., et al., *Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease*. Human pathology, 2003. **34**(1): p. 92-5.
34. Spodick, D.H., T.O. Greene, and G. Saperia, *Images in cardiovascular medicine. Acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction*. Circulation, 1995. **91**(6): p. 1886-7.
35. Angelini, A., et al., *Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis*. Heart, 2000. **84**(3): p. 245-50.
36. Smith, S.C., et al., *Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates*. Circulation, 1997. **95**(1): p. 163-8.
37. Soongswang, J., et al., *Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of acute myocarditis in children*. Pediatric cardiology, 2005. **26**(1): p. 45-9.
38. Lauer, B., et al., *Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis*. Journal of the American College of Cardiology, 1997. **30**(5): p. 1354-9.
39. Franz, W.M., et al., *Serum troponin T: diagnostic marker for acute myocarditis*. Clinical chemistry, 1996. **42**(2): p. 340-1.
40. Mahfoud, F., et al., *Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility?* European heart journal, 2011. **32**(7): p. 897-903.
41. Mahrholdt, H., et al., *Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology*. Circulation, 2004. **109**(10): p. 1250-8.
42. Abdel-Aty, H., et al., *Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **45**(11): p. 1815-22.
43. Baccouche, H., et al., *Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease*. European heart journal, 2009. **30**(23): p. 2869-79.

44. Kim, R.J., et al., *The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction*. The New England journal of medicine, 2000. **343**(20): p. 1445-53.
45. Spuentrup, E., et al., *Navigator-gated and real-time motion corrected free-breathing MR Imaging of myocardial late enhancement*. RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin, 2002. **174**(5): p. 562-7.
46. Hunold, P., et al., *[Evaluation of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging--comparison of the late enhancement technique with positronemission tomography]*. RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin, 2002. **174**(7): p. 867-73.
47. Rieker, O., et al., *[Cardiac MRI in suspected myocarditis]*. RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin, 2002. **174**(12): p. 1530-6.
48. Gagliardi, M.G., et al., *Usefulness of magnetic resonance imaging for diagnosis of acute myocarditis in infants and children, and comparison with endomyocardial biopsy*. The American journal of cardiology, 1991. **68**(10): p. 1089-91.
49. Sekiguchi, M., et al., *Histopathologic and ultrastructural observations of acute and convalescent myocarditis: a serial endomyocardial biopsy study*. Heart and vessels. Supplement, 1985. **1**: p. 143-53.
50. Simonetti, O.P., et al., *An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction*. Radiology, 2001. **218**(1): p. 215-23.
51. Laissy, J.P., et al., *MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences*. Chest, 2002. **122**(5): p. 1638-48.
52. Friedrich, M.G., et al., *Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **53**(17): p. 1475-87.
53. Shirani, J., L.J. Freant, and W.C. Roberts, *Gross and semiquantitative histologic findings in mononuclear cell myocarditis causing sudden death, and implications for endomyocardial biopsy*. The American journal of cardiology, 1993. **72**(12): p. 952-7.
54. Mahrholdt, H., et al., *Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging*. European heart journal, 2002. **23**(8): p. 602-19.
55. Maisch, B., et al., *[Dilated cardiomyopathy and myocarditis. Current diagnostic requirements and therapeutic possibilities]*. Der Internist, 2002. **43** **Suppl 1**: p. S45-6, S49-65.
56. Maisch, B., et al., *Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins*. Herz, 2004. **29**(6): p. 624-36.

57. Strauer, B.E., et al., [*Update 2001. Myocarditis--cardiomyopathy*]. Medizinische Klinik, 2001. **96**(10): p. 608-25.
58. Noutsias, M., et al., [*Myocarditis and dilated cardiomyopathy. New methods in diagnosis and therapy*]. MMW Fortschritte der Medizin, 2002. **144**(14): p. 36-40.
59. Aretz, H.T., *Myocarditis: the Dallas criteria*. Human pathology, 1987. **18**(6): p. 619-24.
60. Aretz, H.T., et al., *Myocarditis. A histopathologic definition and classification*. The American journal of cardiovascular pathology, 1987. **1**(1): p. 3-14.
61. Shanes, J.G., et al., *Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results*. Circulation, 1987. **75**(2): p. 401-5.
62. Schultheiss, H.P., [*Dilated cardiomyopathy--a chronic myocarditis? New aspects on diagnosis and therapy*]. Zeitschrift fur Kardiologie, 1993. **82 Suppl 4**: p. 25-32.
63. Maisch, B., et al., *Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report*. Herz, 2000. **25**(3): p. 200-9.
64. Maron, B.J., et al., *Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention*. Circulation, 2006. **113**(14): p. 1807-16.
65. Maisch, B., et al., *Immunosuppressive treatment for myocarditis and dilated cardiomyopathy*. European heart journal, 1995. **16 Suppl O**: p. 153-61.
66. Maisch, B., et al., *Immunosuppressive and immunomodulatory treatment for myocarditis*. Current opinion in cardiology, 1996. **11**(3): p. 310-24.
67. Hufnagel, G., S. Pankuweit, and B. Maisch, [*Therapy of dilated cardiomyopathies with and without inflammation*]. Medizinische Klinik, 1998. **93**(4): p. 240-51.
68. Dickstein, K., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. European journal of heart failure, 2008. **10**(10): p. 933-89.
69. Maisch, B., et al., *The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID)*. European heart journal, 1995. **16 Suppl O**: p. 173-5.
70. Maisch B, K.S., Hufnagel G et al., *The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID) - Intermediate Analysis of Immunosuppressive Therapy* Circulation.2006;114:II_620, 2006.

71. Frustaci, A., et al., *Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders*. *Circulation*, 2003. **107**(6): p. 857-63.
72. Stanton, C., et al., *Greater symptom duration predicts response to immunomodulatory therapy in dilated cardiomyopathy*. *International journal of cardiology*, 2008. **128**(1): p. 38-41.
73. Kuhl, U., et al., *Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction*. *Circulation*, 2003. **107**(22): p. 2793-8.
74. Okura, Y., Dec G, Hare J, et al. , *A multi-center registry comparison of cardiac sarcoidosis an giant cell myocarditis*.*Circulation* 2000;**107**:Suppl II):3897. 2000.
75. Sakakibara, S. and S. Konno, *Endomyocardial biopsy*. *Japanese heart journal*, 1962. **3**: p. 537-43.
76. Ardehali, H., et al., *Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy*. *American heart journal*, 2004. **147**(5): p. 919-23.
77. Ardehali, H., E.K. Kasper, and K.L. Baughman, *Diagnostic approach to the patient with cardiomyopathy: whom to biopsy*. *American heart journal*, 2005. **149**(1): p. 7-12.
78. Deckers, J.W., J.M. Hare, and K.L. Baughman, *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*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1992. **19**(1): p. 43-7.
79. Pophal, S.G., et al., *Complications of endomyocardial biopsy in children*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999. **34**(7): p. 2105-10.
80. Cooper, L.T., et al., *The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology*. *Circulation*, 2007. **116**(19): p. 2216-33.
81. Cooper, L.T., Jr., G.J. Berry, and R. Shabetai, *Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment*. *Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators*. *The New England journal of medicine*, 1997. **336**(26): p. 1860-6.
82. Chow, L.H., et al., *Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1989. **14**(4): p. 915-20.
83. Fuster, V., et al., *The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy*. *The American journal of cardiology*, 1981. **47**(3): p. 525-31.
84. Yilmaz, A., et al., *Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance*. *Circulation*, 2010. **122**(9): p. 900-9.

85. Holzmann, M., et al., *Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period*. *Circulation*, 2008. **118**(17): p. 1722-8.
86. Kuhn, H., T. Lawrenz, and G. Beer, *[Indication for myocardial biopsy in myocarditis and dilated cardiomyopathy]*. *Medizinische Klinik*, 2005. **100**(9): p. 553-61.
87. Suleiman, M., et al., *Catheter ablation of cardiac arrhythmias guided by electroanatomic imaging (CARTO): a single-center experience*. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 2007. **9**(4): p. 260-4.
88. Gepstein, L., G. Hayam, and S.A. Ben-Haim, *A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results*. *Circulation*, 1997. **95**(6): p. 1611-22.
89. Corrado, D., et al., *Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. *Circulation*, 2005. **111**(23): p. 3042-50.
90. Pieroni, M., et al., *High prevalence of myocarditis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy differential diagnosis by electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009. **53**(8): p. 681-9.
91. Dello Russo, A., et al., *Widespread electroanatomic alterations of right cardiac chambers in patients with myotonic dystrophy type 1*. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 2006. **17**(1): p. 34-40.
92. Gehl, H.B., et al., *[A technic of MRT-guided abdominal drainage with an open low-field magnet. Its feasibility and the initial results]*. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 1996. **165**(1): p. 70-3.
93. Nordbeck, P., et al., *Real-time magnetic resonance guidance of interventional electrophysiology procedures with passive catheter visualization and tracking*. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, 2011.
94. Caponi, D., et al., *Ablation of atrial fibrillation: does the addition of three-dimensional magnetic resonance imaging of the left atrium to electroanatomic mapping improve the clinical outcome?: a randomized comparison of Carto-Merge vs. Carto-XP three-dimensional mapping ablation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation*. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 2010. **12**(8): p. 1098-104.
95. Imazio, M., et al., *Diagnostic issues in the clinical management of pericarditis*. *International journal of clinical practice*, 2010. **64**(10): p. 1384-92.
96. Maisch, B. and K. Karatolios, *[New possibilities of diagnostics and therapy of pericarditis]*. *Der Internist*, 2008. **49**(1): p. 17-26.

97. Khandaker, M.H., et al., *Pericardial disease: diagnosis and management*. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic, 2010. **85**(6): p. 572-93.
98. Imazio, M. and R. Trinchero, *Myopericarditis: Etiology, management, and prognosis*. International journal of cardiology, 2008. **127**(1): p. 17-26.

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Wolfram Voelker für die persönliche und herzliche Betreuung meiner Promotion. Vor allem danke ich ihm für den Freiraum und die Unterstützung bei der Formulierung des Themas und bei der kreativen Ausgestaltung der Versuche.

Ebenso danke ich Prof. Dr. Peter Kranke für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Ganz besonders danke ich Dr. Peter Nordbeck für den fachlichen Rat, die professionelle Durchführung der Versuche und die überaus intensive Betreuung bei der Fertigstellung der Dissertation.

Ich danke Frau Claudia Stelzl sehr herzlich für die gute, produktive und humorvolle Zusammenarbeit. Vor allem aber danke ich ihr für ihre Freundschaft.

Ich danke Frau Sabine Franzek für die großartige Hilfe und den Zuspruch, den sie während der Zeit im Intus Würzburg gegeben hat.

Ebenso danke ich Frau Elisabeth Hohmann für die Unterstützung im Herzkatheterlabor.

Ein besonderer Dank gilt allen aktiv beteiligten Firmen, die die Doktorarbeit erst möglich gemacht haben:

Ich danke Dr. Kai Markus und den Mitarbeitern der Firma Vimecon für die innovative Gestaltung der navigierten Schleuse und die professionelle und schnelle Umsetzung der Vorgaben. Weiterhin danke ich ihm für die gute Zusammenarbeit im gesamten Projekt.

Ein herzlicher Dank gilt Herrn Peter Pretnar von Biosense Webster für die Hilfe bei der Organisation der Versuche. Vielen Dank, dass Biosense Webster den Wassertank bis zum Abschluss der Versuche zur Verfügung gestellt hat! Ebenso danke ich Frau Annika Klein und Herrn Abdullah Ertem für die kompetente fachliche Unterstützung der CARTO-Versuche und für die vielen Ideen und Vorschläge.

Ich danke Frau Dilana Hazer von der Firma Materialise für die freundliche Beratung beim Bau des Herzmodells und die unkomplizierte Umsetzung der gewünschten Vorgaben.

Ich danke Herrn Herbert Maslanka für die kreative Mitarbeit bei der Gestaltung der Versuche und vor allem für die - teilweise auch sehr kurzfristige - Bereitstellung der Cardiobiopsiezangen.

Ich danke weiterhin Frau Alexandra Schaeffer der Firma PolyDimensions für die Bearbeitung des CMR-Datensatzes sowie Herrn Markus Grimm und Herrn Velizar Kolev der Firma MedCom für die Hilfe und Ideen bei der Umsetzung.

Mein größter Dank gilt Dr. Arne Fleischhacker für die Unterstützung und Motivation zu jeder Zeit sowie für die fachliche Hilfe beim Ausarbeiten der schriftlichen Arbeit.

Ich danke ganz besonders meinen Eltern, die mir das Medizinstudium und die Doktorarbeit ermöglicht haben. Vor allem aber möchte ich meinem Vater, Herrn Hartmut Auinger, für die unermüdlichen Korrekturen der Arbeit danken.

Letztendlich danke ich meinen Freunden und meiner Familie sehr für alle Unterstützung und Hilfe in dieser Zeit.