

Eine Pionierleistung der Kardiologie Erste Herzbiopsie – ein Rückblick*

Prof. Dr. med. Siegfried Müller

Mein persönlicher Entwicklungsgang zur Kardiologie hin ist eine „DDR-typische“ Ausnahme-situation. Als Assistent im 2. Ausbildungsjahr wurde ich im Dezember 1960 zur Einarbeitung in die Kardiologie dem Herzkatheterlabor zugeordnet, das von dem damaligen kardiologischen Oberarzt Rudolf Scharf geleitet wurde. Zusammen mit einem älteren Weiterbildungsassistenten sollten wir die Technik des Herzkatheterismus erlernen. Ehe es jedoch dazu kam, hatten sich in den Neujahrstagen 1960/61 sowohl Prof. Scharf als auch der von ihm bereits eingearbeitete



Prof. Dr. med. Siegfried Müller

Assistent unabhängig voneinander in den Westen „abgesetzt“. Zur Morgenbesprechung der Assistenten am 3. Januar im Zimmer unseres Chefs, Prof. Walter Brednow, wurde das Fehlen der beiden Kollegen bekannt. Damit erschien die Weiterführung der Herzkatheteruntersuchungen, die auch für Patienten der Kinderklinik vorgenommen wurden, als nahezu aussichtslos. Prof. Albrecht Beickert, der einzige Kollege, der an der Klinik noch mit der Technik vertraut war und die Methodik als erster bei Hans-Heinrich Berg in Hamburg erlernt und Mitte der 50er Jahre an der Klinik eingeführt hatte, folgte zum 1. Februar 1961 einem Ruf auf eine Chefarztstelle am Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt und war im Begriff, die Klinik zu verlassen. Hinzu kam, daß die Einführung der sog. Cournand-Katheter damals noch mit einer Venae sectio der linken V. basilica verbunden war, also gewisse chirurgische Fertigkeiten erforderte. Ich war damals der einzige Assistent an der Klinik, der über eine gewisse Erfahrung aus einer zweijährigen chirurgischen Tätigkeit verfügte, und so wurde beschlossen, daß ich die Herzkatheteruntersuchungen nach einer kurzen Einarbeitung durch Prof. Beickert in Zukunft durchführen sollte.

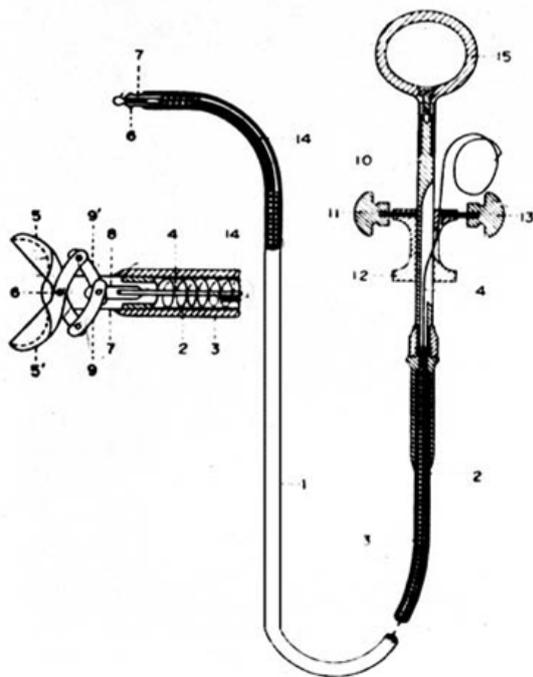
*entnommen aus: Ärzteblatt Thüringen, 16 (2005)1;
bearbeitet von Prof. Dr. Jochen D Schipke

Wegen des aufwendigen Procederes wurden damals nur etwa 3-4 Patienten pro Woche untersucht, manchmal auch weniger. So mußte ich zunächst bei einer Sondierung Prof. Beickert assistieren, danach assistierte er mir, und die dritte Katheteruntersuchung mußte ich bereits allein vornehmen. Neben einer Hospitation am Institut für Kardiovaskuläre Diagnostik der Charité Berlin unter Prof. Werner Porstmann war ich im wesentlichen auf mich allein gestellt. Ohne die für mich unschätzbare Hilfe meines Erfurter Kollegen Hermann Fiehring hätte ich diese Aufgabe nicht geschafft. Jede Woche besprach ich mit ihm in der Erfurter Klinik alle Katheter- und Angiographiebefunde, um danach die Patientenbefunde für die Operation persönlich dem Herzchirurgen, Prof. Hasche (Zentralklinik Bad Berka), vorstellen zu können.

Als Universitätsassistent war es mir klar, daß eine Habilitation angestrebt werden mußte. Aber welches Thema kam in Frage – ohne die Voraussetzungen einer modernen technischen Ausrüstung? Es blieb nur die Möglichkeit, mich in eine der dem Jenaer Klinikum zugeordneten Hauptforschungsrichtungen einzubinden. Das war damals die „Rheuma-Forschung“, deren Seitenzweig als Forschungsprojekt „Streptokokkenrheumatismus“ durch das Zentralinstitut für Medizinische Mikrobiologie und experimentelle Therapie der Akademie der Wissenschaften von Prof. Köhler in Jena koordiniert und geleitet wurde. Dies bot uns die geeignete Plattform, um ein Thema auf dem Gebiet des rheumatischen Fiebers bearbeiten zu können. Der Zufall wollte es, daß ich im Sommer 1964 in einer Zeitschrift eine kurze Notiz las, daß ein japanisches Forscherteam um Sakakibara und Konno ein Zangenmodell entwickelt habe, mit dem man Gewebeentnahmen vom menschlichen Herzen über einen peripheren Gefäßzugang vornehmen könne.

Dies hatte sofort mein Interesse geweckt, denn die Möglichkeit, Gewebeproben aus dem lebenden Herzen mit einer Zange entnehmen und diese histologisch auf eventuelle Entzündungszeichen, etwa bei Patienten nach rheumatischem Fieber oder mit rheumatisch bedingten Klappenfehlern untersuchen zu können – und vielleicht sogar rheumatische Herde, wie z.B. Aschoff-Geipelsche Knötchen, nachweisen zu können, war außerordentlich faszinierend. Da in Jena nicht an die Originalliteratur heranzukommen war, bat ich einen ehemaligen Studienkollegen aus Jena um Hilfe. Dieser war inzwischen bei der Fa. Boehringer, Ingolstadt, tätig. Er recherchierte und schickte mir eine Kopie der Arbeit aus dem Japan. Heart Journal.

Es zeigte sich, daß das dort beschriebene Zangenbioptom (Abb. 1) fest mit einem Katheter verbunden war und über eine eröffnete Armvene ins Herz eingeführt werden mußte. Um eine erneute Gewebeentnahme vornehmen zu können, mußte das Instrument aus dem Gefäß herausgezogen und neu eingeführt werden. Wir wollten den Nachteil einer in der Regel nur einmaligen Gewebeentnahme von vorn-



2. Instrument for endomyocardial biopsy devised by Konno.
Abb. 1. Konno-Bioptom

herein ausschließen und orientierten uns deshalb auf die Entwicklung eines Zangenmechanismus, der durch einen handelsüblichen Polyethylenkatheter der Größe Charrière 9 nach Punktion einer Vene oder einer Arterie (nach der Seldinger-Methode) in die Herzkammer eingeschoben werden konnte. Damit bot sich die Voraussetzung für mehrfache Gewebeentnahmen am selben Patienten. Da die Industrie der DDR Kathetermaterial aus Polyethylen nur als Meterware bis zu einer Größe von Char. 9–10 lieferte, mußte ein Zangenmechanismus konstruiert werden,

dessen Außenmaß nicht größer war als der Innendurchmesser des Katheters. Durch einen Zufall stießen wir auf eine Firma in Suhl, die chirurgische Instrumente herstellte und auch sofort bereit war, ein Zangenmodell nach unseren Vorstellungen anzufertigen. Es handelte sich um den VEB Werkzeugring Suhl – später VEB Medizin- und Orthopädiemechanik Suhl. Bei dieser Firma gab es nur einen einzigen Techniker, der die handwerklichen Fertigkeiten besaß, einen derart kleinen Zangenkopf von 10 mm Länge mit einem Scharniergelenk anzufertigen, dessen Außendurchmesser unter 2 mm lag.

Der Zangenkopf bestand zunächst aus einem feststehenden und einem beweglichen Backenteil – erst später wurde der Zangenkopf modifiziert und mit zwei beweglichen Backen hergestellt. Dieser war mit einem 1,50 m langen flexiblen Stahldraht verbunden, durch den eine Stahlseele verlief, mit der man nach dem Bowdenzug-Prinzip

die Zangenbacken außerhalb des Körpers mit Hilfe eines verstellbaren Scherengriffes öffnen und schließen konnte (Abb. 2).

Die Einführung in das nach der Seldinger-Methode punktierte Gefäß – in der Regel

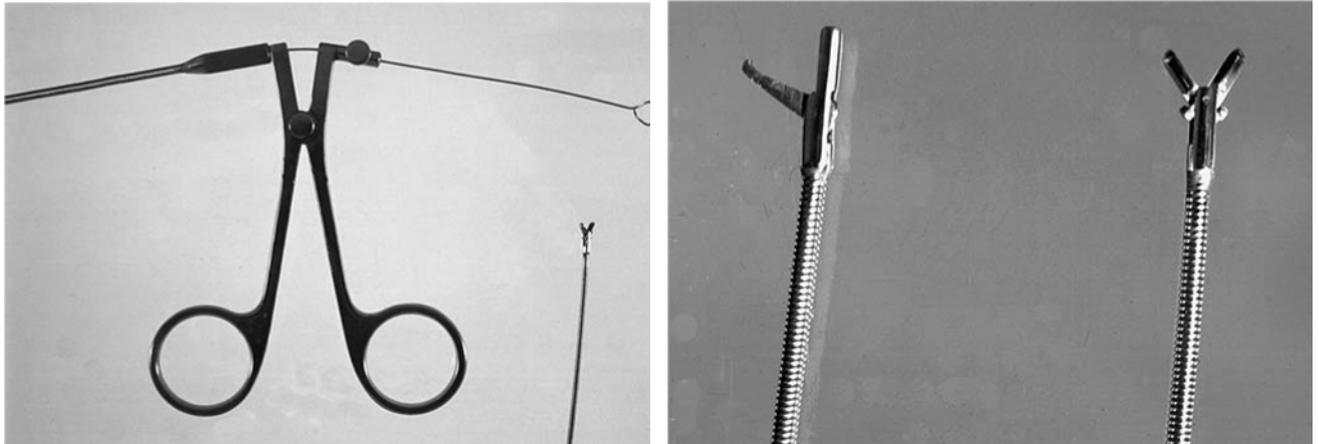


Abb. 2, links: Jenaer Endomyokardbiptom; rechts: Zangenbacken

waren es Vena oder Arteria femoralis rechts – erfolgte über einen vorpräparierten kurzen Führungskatheter, über den dann der größere Sondierungskatheter geschoben wurde. Nachdem wir die Funktion der Zange am Leichenherzen und an Herzen frisch geschlachteter Rinder und Schweine erprobt und erste mikroskopische Untersuchungen vorgenommen hatten, versuchten wir nun, das Zangenmodell am lebenden Tier zu testen. Die Wahl eines geeigneten Versuchstieres erwies sich zunächst schwieriger als wir dachten. An der Klinik stand nur ein kleiner Tierstall mit Mäusen, Ratten und Meerschweinchen zur Verfügung. Wir brauchten aber ein größeres Tier, das auch in der Nähe der Klinik untergebracht sein mußte, um an dem einzigen an der Klinik verfügbaren Herzkatheterplatz mit Bildverstärker die Technik der Biopsien testen zu können.

Die Tierversuche konnten erst nach den regulären Herzkatheteruntersuchungen vorgenommen werden, also nach der Arbeitszeit. Außerdem mußten die Tiere relativ rasch aus dem Tierstall in den Röntgenraum gebracht und nach der Untersuchung ebenso schnell und möglichst geräuschlos aus der Klinik wieder herausgebracht werden können. Nach Abschluß der Untersuchung mußte schließlich die Anlage wieder gründlich gereinigt und desinfiziert werden.

Wir favorisierten zunächst Hunde, die wir aber wegen ihres Bellens und des zu erwartenden Protestes der Patienten nicht im Tierstall der Klinik unterbringen

bearbeitet hatten. Erst bei einer sorgfältigeren Präparation wurden die Präparate auswertbar.

Die ersten Patienten, bei denen wir Herzbiopsien mit unserem Biopptom durchführten, waren Patienten mit erworbenen rheumatischen Herzklappenfehlern, meist mit Mitralstenosen, bei denen wegen einer Op-Indikation eine Herzkatheteruntersuchung erforderlich war. Die histologische Ausbeute war jedoch gering; es fanden sich keine Hinweiszeichen auf ein florides rheumatisches Geschehen.

Inzwischen hatte sich das wissenschaftliche Interesse einem Krankheitsbild zugewandt, das den Ärzten

zwar schon lange bekannt war, dessen Ätiologie und Pathogenese jedoch noch weitgehend unerforscht waren: die sog. Herzmuskelerkrankungen unbekannter Ursache

(primäre Kardiomyopathien). Nachdem es möglich war, bi-optisch Endomyokardgewebe zu gewinnen und zu untersuchen, bot sich jetzt ein

geeignetes Feld für die Erforschung der Ätiologie und Pathogenese der besonders bedeutsamen dilatativen Kardiomyopathien (DCM). Nachdem wir erstmalig 1971 in der Zeitschrift für Kreislaufforschung (Abb. 4) über das von uns entwickelte Endo-



Abb. 3: Das Team aus dem Herzkatheteruntersuchungsraum der damaligen Medizinischen Klinik mit Ziege (1969) v.l.n.r.: stud. med, Günther Schumann, heute Facharzt in eigener Praxis in Jena – Dr. Gerd Richter, 1975 wegen „versuchter Republikflucht“ zu zwei Jahren Freiheitszug verurteilt, danach Übersiedlung in die Bundesrepublik, heute Arzt in Wiesbaden – der Autor – Dr. Erich Ebner, heute Arzt in Weimar – Sr. Luitgard Genz, Lt. Kardiologische Funktionsschwester – Sr. Monika Dietrich, Kardiologische Funktionsschwester – Fotomeister Langer, Universitätsfrauenklinik

> [Z Kreislaufforsch.](#) 1971 Apr;60(4):291-303.

[Transvenous and transarterial endomyocardium biopsy with a catheter-bioptome]

[Article in German]

[S Müller](#), [P Müller](#), [G Richter](#)

PMID: 5578070

Abb. 4: Publikation aus dem Jahre 1971 über die Entnahme einer Endomyokardbiopsie mit dem Katheter-Bioptom.

myokardbiptom berichtet hatten, veröffentlichte P. J. Richardson in London 1974 das von ihm entwickelte King's Endomyocardial Biptome (Abb. 5, links), das sich nur geringfügig von unserem Modell unterschied.

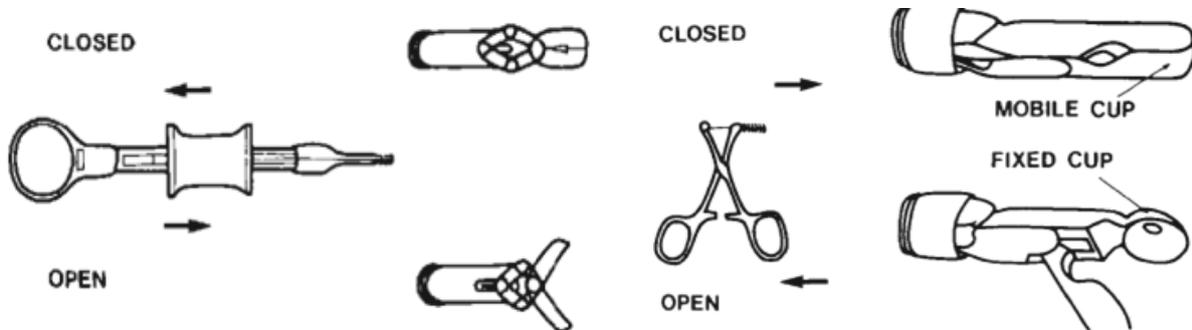


Abb. 5: Endomyokardiale Biptome: links: King's und rechts: Caves-Schulz-Stanford Biptom

Auch das in Stanford im Rahmen der Transplantationschirurgie 1973/1974 entwickelte Biopsie-Zangen-Modell, das sog. Caves-Schulz-Stanford-Biptom (Abb. 5, rechts), war im wesentlichen eine Modifikation des Jenaer Biptoms, das auch unseren Scherengriff übernommen hatte.

Es war für die Einführung in die Vena subclavia kürzer ausgelegt und wies größere Zangenbacken auf, so daß auch größere Gewebepartikel entnommen werden konnten. In Japan war das Konno-Biptom ebenfalls modifiziert und als sog. Cordis-Biptom auf den Markt gekommen. Obwohl wir die erste Arbeitsgruppe in der Welt waren, die ein Zangenbiopsie-System entwickelt hatten, das erstmalig im Rahmen einer regulären Herzkatheteruntersuchung mittels Seldinger-Technik transvasal über einen im Herzen liegenden Katheter eingeführt werden konnte und mehrfache Gewebeentnahmen ermöglichte, blieb der Versuch, das System patentieren zu lassen, erfolglos.



Abb. 6: Patentschrift des Jenaer Biptoms (1970)

Es wurde zwar eine Patentschrift eingereicht (Abb. 6), die Anerkennung wurde jedoch von den Verantwortlichen in der DDR abgelehnt. Immerhin wurde mir vom Büro für Neuererwesen der Universität Jena für unsere „Erfindung“ eine Neuererprämie von 300,- DM (Ost) zuerkannt.

Trotz der rasanten Entwicklung der Endomyokardbiopsie, die inzwischen von zahlreichen Arbeitsgruppen in der Welt übernommen worden war und zur Grundlage wissenschaftlicher Arbeiten am Herzmuskel wurde, blieb die breite klinische Anwendbarkeit hinter den Erwartungen zurück.

Daß die Herztransplantationschirurgie in den USA ab Mitte der 70er Jahre eine so schnelle Entwicklung nehmen konnte, lag zum einen daran, daß sich für Patienten mit DCM und schwerer und irreversibler Herzinsuffizienz eine echte Überlebenschance ergeben hatte, aber auch daran, daß sich durch die jetzt routinemäßig anwendbare Myokardbiopsie erstmalig die Möglichkeit bot, beginnende Rejektionsvorgänge im transplantierten Herzmuskel rechtzeitig erkennen und behandeln zu können. Es ging aber auch um die Frage der richtigen Interpretation der bioptischen Befunde, über die es heute noch immer keine einhellige Meinung gibt. Vor allem geht es darum, welche diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen sich aus dem Nachweis von Zellinfiltraten im Myokard für die Praxis ergeben und welche Bedeutung die im Myokard gefundenen persistierenden Virusgenome für die Entwicklung einer auf dem Boden einer Myokarditis entstandenen linksventrikulären Herzschädigung zur dilatativen Kardiomyopathie besitzen.

Insgesamt hatte die Ausdehnung der Untersuchungen der Biopate auf den immunhistologischen Nachweis von Myokard-Antikörpern und auf die mit molekularbiologischen Verfahren (PCR, In situ-Hybridisation) möglich gewordene Erfassung von persistierenden Virusanteilen im Myokard (Virusgenome) zu einem tieferen Verständnis der ätiopathogenetischen Vorgänge im Myokard bei der Myokarditis und der DCM beigetragen. Auch in Jena haben sich seit Anfang der 90er Jahre Mitarbeiter der Klinik in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Virologie der Universität – auf der Grundlage myokardbioptisch gewonnener Gewebeprobe – intensiv mit dem Nachweis und der ätiologischen Bedeutung von gebundenen Myokard-Antikörpern sowie der Verbesserung molekularbiologischer Nachweis-

methoden von kardiotropen Viren wie auch der Bedeutung apoptotischer Prozesse im Myokard beschäftigt. Dies alles hatte zu der Erkenntnis geführt, daß bei der Dilatativen Kardiomyopathie vielfältige Faktoren ursächlich in Frage kommen, die z.T. noch unerkannt sind. Daß in der Mehrzahl der Fälle eine virale Ursache und ein chronisches infektiös-immunologisches Geschehen anzunehmen ist, aber auch eine offenbar genetische Disposition vorzuliegen scheinen, wird inzwischen von der Mehrzahl der Kardiologen anerkannt. Dennoch sind die Meinungen über das therapeutische Vorgehen bei diesen Erkrankungsfällen noch immer nicht einheitlich. Das zeigt sich u.a. darin, daß von den klinischen Arbeitsgruppen unterschiedliche Therapiekonzepte vorgelegt wurden, die auf Endomyokard-biopsischen Befunden aufbauend, eine Differenzierung der Therapieformen nach immunhistologischen Kriterien (Zellinfiltrationen, Antikörpernachweis) und dem Nachweis von Viren bzw. Virusgenomen im Myokard vornehmen. Eine z.Z. laufende europäische Studie (ESETCID) wird zeigen, ob die neuen Erkenntnisse für die Endomyokardbiopsie eine breitere Anwendung ergeben oder ob diese in Zukunft – vielleicht – für die Therapie entbehrlich sein könnte.

Zunächst bleibt es allein dem Arzt in der Praxis überlassen, sich bei der Frage nach der optimalen Therapie der postinfektiösen Kardiomyopathie und der Myokarditis im Einzelfall an den in der Literatur bisher mitgeteilten – allerdings nicht einheitlichen – Erfahrungsberichten zu orientieren. Für die Erforschung vieler noch ungeklärter Prozesse im sub- und intrazellulären Bereich des Herzmuskels wird allerdings die Herzbiopsie auch in Zukunft noch wichtig sein.

Prof. Dr. med. Siegfried Müller, Jena